2.3.19.7. ПРОДУКТЫ ФЕРМЕНТАЦИИ

Общая фармакопейная статья распространяется на продукты, получаемые путем процесса ферментации в виде метаболитов микроорганизмов-продуцентов. Содержание данной общей фармакопейной статьи не относится:

− к вакцинам для медицинского или ветеринарного применения;

− к лекарственным средствам, получаемым из непрерывных клеточных линий человеческого или животного происхождения;

− к целевым продуктам ферментации в виде белков, биосинтез которых осуществляется в матричных процессах транскрипции и трансляции нуклеиновых кислот, вне зависимости от их последующей посттрансляционной модификации;

− к лекарственным средствам, получаемым полусинтетическим путем из продуктов ферментации и путем биокаталитического превращения;

− к цельной концентрированной биомассе или сырью для ферментации.

В данной общей фармакопейной статье приведены общие требования к разработке и производству продуктов ферментации. Они не являются всеобъемлющими для каждого конкретного случая. Дополнительные требования могут быть представлены в частной фармакопейной статье или установлены уполномоченным органом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В настоящей общей фармакопейной статье под продуктами ферментации подразумевают субстанции для фармацевтического применения и продукты, получаемые путем контролируемой ферментации, являющиеся первичными или вторичными метаболитами микроорганизмов-продуцентов. К таким метаболитам относятся витамины, аминокислоты, антибиотики, алкалоиды и полисахариды. В качестве микроорганизмов-продуцентов могут быть использованы бактерии, дрожжи, грибы и микроводоросли, модифицированные как традиционными методами, так и с применением технологии рекомбинантной ДНК (рДНК).

Продукты ферментации могут быть получены в процессе периодической или непрерывной ферментации с последующими технологическими стадиями экстракции, концентрирования, выделения и очистки.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство должно быть основано на процессе, который был валидирован и подтвердил свою пригодность. Объем валидации зависит от критичности каждого из этапов технологического процесса.

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРООРГАНИЗМА-ПРОДУЦЕНТА

История (происхождение, источник) микроорганизма-продуцента, используемого в производственном процессе, документируется. Должна быть установлена характеристика микроорганизма, которая может включать определение фенотипа микроорганизма, макроскопические и микроскопические методы, биохимические испытания, и при необходимости, определение генотипа микроорганизма и молекулярно-генетические испытания.

ПРОЦЕССЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ ПОСЕВНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Главный банк клеток (ГБК) представляет собой гомогенную суспензию или лиофилизат из исходного пула клеток, которые распределяют по индивидуальным ёмкостям

и хранят в заданных условиях. Жизнеспособность и продуктивность клеток при выбранных условиях хранения, а также их пригодность для ввода в производственный процесс после хранения должны быть подтверждены надлежащим способом.

Воспроизведение ГБК можно выполнять при помощи системы посевных материалов, используемых для создания рабочего банка клеток.

Рабочий банк клеток (РБК) - гомогенная суспензия или лиофилизат клеточного материала, отобранная из ГБК и распределенная в равных объемах по индивидуальным емкостям для хранения (например, в жидком азоте).

Производство может осуществляться периодическим или непрерывным культивированием и может быть прекращено при определенных условиях.

Все емкости банка клеток должны храниться в одинаковых условиях. После извлечения из хранилища отдельные ампулы, виалы, пробирки или флаконы культуральные в банк клеток не возвращают.

ПРОЦЕССЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭТАПАМИ РОСТА В КУЛЬТУРАХ КЛЕТОК

Содержимое емкости из РБК используют (при необходимости, после ресуспендирования) для приготовления инокулята в подходящей питательной среде. После соответствующего периода роста полученные культуры клеток используют для инициации процесса ферментации (при необходимости, после предварительного культивирования в предферментере). Условия, используемые на каждом этапе процесса, должны быть задокументированы и строго соблюдены при каждом производственном цикле.

КОНТРОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ

Если в ходе производственного процесса происходят изменения, которые существенным образом могут изменить профили примесей продукта, то критические стадии производства, связанные с этими изменениями, подлежат ревалидации.

Если изменение затрагивает сам микроорганизм-продуцент, используемый в производстве, и влечет за собой существенное изменение в профиле примеси продукта, то все критические стадии производственного процесса, связанные с этим изменением, в частности, процедуры очистки и выделения также подлежат ревалидации.

Ревалидация включает в себя подтверждение того, что новые примеси в продукте, появившиеся вследствие изменений, могут надлежащим образом контролироваться в ходе производственного процесса. При необходимости, должны быть введены дополнительные или альтернативные испытания с установлением соответствующих пределов. Если изменение в технологическом процессе или микроорганизме-продуценте приводит к увеличению уровня уже существующей примеси, то приемлемость такого увеличения должна быть оценена.

При замене ГБК критические стадии производственного процесса должны быть повторно валидированы в объеме, достаточным для подтверждения отсутствия неблагоприятных изменений в качестве и безопасности продукта. Если в процесс вводится модифицированный или новый микроорганизм-продуцент, то особое внимание следует уделить возможным изменениям в профиле примесей продукта.

ИСХОДНОЕ СЫРЬЕ

Исходное сырье, используемое для процесса ферментации или на последующих технологических стадиях производства должно иметь соответствующее своей цели качество. Сырье проверяют на соответствие действующим спецификациям. Особое внимание следует уделять уровню свободного гистидина в рыбных пептонах, поскольку его присутствие в определенных условиях может приводить к образованию гистамина.

Уровни биологической нагрузки в питательной среде или подаваемом для аэрации воздухе должны быть снижены до уровня гарантирующего, что вероятная микробная контаминация не окажет неблагоприятного воздействия на качество, чистоту и безопасность продукта.

Добавление компонентов, таких как питательные вещества, предшественники и субстраты, во время ферментации проводят в асептических условиях.

КОНТРОЛЬ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА

Контроль процесса производства осуществляют для обеспечения постоянства условий во время ферментации и последующих этапов обработки, а также для обеспечения качества выделяемого продукта. Особое внимание следует уделять способности применяемых средств контроля обнаруживать любую микробную контаминацию, которая отрицательно влияет на качество, чистоту и безопасность продукта.

Условия производства могут контролироваться с помощью подходящих процедур, например, проверки и регулирования:

− температуры;
− pH;
− скорости аэрации;
− скорости перемешивания;
− давления,

а также посредством мониторинга концентрации целевого продукта.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СТАДИИ ПОСЛЕ ПРОЦЕССА ФЕРМЕНТАЦИИ

По окончании процесса ферментации микроорганизм-продуцент инактивируют или удаляют. Дальнейшая обработка предназначена для удаления остатков культуральной среды до приемлемого уровня и подтверждения постоянства требуемого качества получаемого продукта.

Могут использоваться различные процессы очистки, например, обработка активированным углем, ультрафильтрация и экстракция растворителем. Необходимо продемонстрировать, что выбранные процедуры сводят к минимуму или устраняют:

− остатки микроорганизма-продуцента, питательных сред, субстратов и предшественников;
− нежелательные продукты трансформации субстратов и предшествен-ников;
− гистамин и другие биогенные амины из рыбы и рыбных продуктов, используемых в качестве исходного сырья.

При необходимости выполняют соответствующие испытания либо в процессе контроля производства, либо на выделенном продукте ферментации.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ИСПЫТАНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Требования, которым должно соответствовать лекарственное средство в течение всего срока годности (срока хранения), а также конкретные методики испытаний указываются в частных фармакопейных статьях.