

Décision du 30 MARS 2018
portant additif n°115 à la Pharmacopée

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 4211-1, L. 5112-1, L. 5125-24, L. 5311-1 et R. 5112-1 à R. 5112-5 ;

Vu le décret n° 74-825 du 27 septembre 1974 portant publication de la convention relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, faite à Strasbourg le 22 juillet 1964 ;

Vu le décret n° 94-250 du 23 mars 1994 portant publication du protocole à la convention du 22 juillet 1964 relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, fait à Strasbourg le 16 novembre 1989 ;

Décide :

Art. 1. – La monographie de la Pharmacopée européenne, neuvième édition, intitulée « Produits de fermentation » est rédigée comme suit :

04/2018:1468

PRODUITS DE FERMENTATION

Producta ab fermentatione

La présente monographie s'applique aux produits indirects de l'expression génétique obtenus par fermentation. Elle ne s'applique pas :

- aux monographies de la Pharmacopée relatives aux vaccins à usage humain ou vétérinaire ;*
- aux produits obtenus au moyen de lignées cellulaires continues d'origine humaine ou animale ;*
- aux produits directs de l'expression génétique résultant de la transcription et de la traduction des acides nucléiques en protéines, avec ou sans modification post-traductionnelle ;*
- aux produits obtenus par hémisynthèse à partir d'un produit de fermentation et aux produits obtenus par transformation biocatalytique ;*
- aux milieux concentrés entiers ou aux produits bruts de fermentation.*

Cette monographie donne des spécifications générales traitant du développement et de la fabrication des produits de fermentation. Ces spécifications ne sont pas nécessairement complètes pour un cas donné et des spécifications complémentaires ou supplémentaires peuvent être imposées dans une monographie ou par l'Autorité compétente.

DÉFINITION

Dans le cadre de la présente monographie, les produits de fermentation sont définis comme des substances pharmaceutiques, actives ou inactives, obtenues par fermentation contrôlée en tant que produits indirects de l'expression génétique. Ce sont des métabolites primaires ou secondaires de microorganismes tels que des bactéries, des levures, des moisissures ou des algues unicellulaires, modifiés ou non par des techniques traditionnelles ou par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr). Ces métabolites comprennent des vitamines, des acides aminés, des antibiotiques, des alcaloïdes et des polyosides. Ils peuvent être obtenus

par différents processus de fermentation (par lot ou continue) suivis de diverses étapes de traitement (extraction, concentration, purification, isolation).

PRODUCTION

La production est effectuée par un procédé qui a été validé et s'est avéré approprié. Le degré de validation requis est fonction du caractère plus ou moins critique de l'étape de production considérée.

CARACTÉRISATION DU MICROORGANISME PRODUCTEUR

L'historique du microorganisme utilisé pour la production est documenté. Le microorganisme fait l'objet d'une caractérisation adéquate. Cette caractérisation peut inclure la détermination du phénotype, la mise en œuvre de méthodes macroscopiques et microscopiques et d'essais biochimiques ainsi que, dans les cas appropriés, la détermination du génotype et des essais de génétique moléculaire.

PROCESSUS UTILISANT UN SYSTÈME DE LOT DE SEMENCE

La *banque de cellules primaires* est une suspension homogène ou un lyophilisat des cellules originelles, réparti dans des récipients individuels aux fins de conservation. La viabilité et la productivité des cellules dans les conditions de conservation choisies et leur aptitude à assurer un processus de production satisfaisant après conservation doivent être démontrées. La multiplication de la banque de cellules primaires peut être réalisée au moyen d'un système de lot de semence utilisant une banque de cellules de travail. La *banque de cellules de travail* est une suspension homogène ou un lyophilisat du matériel cellulaire issu de la banque de cellules primaires, réparti en quantités égales dans des récipients individuels aux fins de conservation (par exemple dans l'azote liquide). La production peut être effectuée par lot ou en culture continue et est arrêtée dans des conditions fixées. Tous les récipients d'une banque de cellules sont conservés dans des conditions identiques. Une fois retirés de leur lieu de conservation, les récipients individuels (ampoules, flacons ou pailles) ne sont pas réintroduits dans la banque de cellules.

PROCESSUS UTILISANT LA CROISSANCE PAR ÉTAPES EN CULTURES

Le contenu d'un des récipients constituant la banque de cellules de travail est utilisé, si nécessaire après remise en suspension, pour préparer un inoculum dans un milieu approprié. Après une période de croissance appropriée, les cultures sont utilisées pour lancer le processus de fermentation, si nécessaire après pré-culture dans un pré-fermenteur. Les conditions à appliquer à chaque étape du processus sont définies et doivent être réalisées lors de chaque cycle de production.

CONTRÔLE DES MODIFICATIONS

Si le processus de production fait l'objet d'une modification entraînant un changement significatif du profil d'impuretés du produit, les étapes critiques associées à ce changement du profil d'impuretés font l'objet d'une revalidation. Si le microorganisme utilisé pour la production subit une modification entraînant un changement significatif du profil d'impuretés du produit, les étapes critiques du processus de production associées à ce changement, notamment les procédures de purification et d'isolation, font l'objet d'une revalidation. La revalidation doit notamment permettre de démontrer que les nouvelles impuretés présentes dans le produit, du fait de la modification effectuée, sont adéquatement contrôlées par les procédures d'essai mises en œuvre. Des essais complémentaires ou alternatifs sont, si nécessaire, introduits avec des limites appropriées. Si la modification apportée au processus se traduit par une augmentation de la concentration d'une impureté, l'acceptabilité de cette augmentation est établie. Lorsqu'une banque de cellules primaires est remplacée, les étapes critiques du processus de production doivent faire l'objet d'une revalidation permettant de démontrer que la qualité et l'innocuité du produit n'en sont pas affectées. Une attention particulière doit être portée aux éventuelles modifications du profil d'impuretés du produit dans le cas où un microorganisme nouveau, ou modifié, est introduit dans le processus.

MATIÈRES PREMIÈRES

Les matières premières utilisées pour la fermentation et/ou les traitements ultérieurs sont de qualité appropriée à l'usage auquel elles sont destinées. Elles font l'objet de contrôles visant à vérifier qu'elles satisfont à des spécifications écrites. Une attention particulière doit être portée à la teneur en histidine libre dans les peptones de poisson, car la présence d'histidine libre peut entraîner la formation d'histamine dans certaines conditions. Le taux de contamination des milieux et de l'air utilisé pour l'aération doit être suffisamment faible pour garantir que, en cas de contamination microbienne, celle-ci n'affectera pas la qualité, la pureté et l'innocuité du produit. L'addition en cours de fermentation de composants tels que des éléments nutritifs, des précurseurs et des substrats est réalisée dans des conditions aseptiques.

CONTRÔLES EN COURS DE PRODUCTION

Des contrôles en cours de production sont effectués pour vérifier la stabilité des conditions dans lesquelles sont réalisés la fermentation et les traitements ultérieurs, ainsi que la qualité du produit isolé. Il y a lieu, en particulier, de vérifier que toute contamination microbienne affectant la qualité, la pureté et l'innocuité du produit sera détectée par les contrôles effectués. Les conditions de production peuvent être surveillées par des contrôles et mesures appropriés portant par exemple, selon le cas, sur :

- la température,
- le pH,
- le taux d'aération,
- le taux d'agitation,
- la pression, et par le suivi de la concentration du métabolite recherché.

TRAITEMENTS POST-FERMENTATION

En fin de fermentation, le microorganisme producteur est inactivé ou éliminé. D'autres traitements sont appliqués pour réduire à un niveau acceptable les résidus issus du milieu de culture et assurer l'obtention d'un produit de qualité constante. Différents procédés de purification peuvent être employés, par exemple, le traitement au charbon actif, l'ultrafiltration, l'extraction par solvant. Il doit être démontré que le ou les procédés choisis permettent de réduire au minimum ou d'éliminer :

- les résidus des microorganismes producteurs, milieux de culture, substrats et précurseurs,
- les produits de transformation indésirables des substrats et précurseurs.

Si nécessaire, des essais appropriés sont effectués, soit comme contrôles en cours de production, soit sur le produit de fermentation isolé.

IDENTIFICATION, ESSAI ET DOSAGE

Les exigences auxquelles le produit doit satisfaire pendant toute sa durée de validité, ainsi que les méthodes d'essai spécifiques s'y rattachant, sont spécifiées dans les monographies particulières.

Art. 2. – Les dispositions de la présente décision entrent en vigueur le 1^{er} avril 2018.

Art. 3 - Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le

30 MARS 2018

Dr Christelle RATIGNIER-CARONNEIL

Directrice générale adjointe

Page 3 sur 3