

использование клеток ГБК и РБК, а также их стабильность в течение времени должны документироваться в полном объеме.

### **Культивирование и сбор продукта**

Культивирование клеток и сбор продукта может быть выполнен одним из следующих способов.

***Производство с однократным сбором продукта.*** Клетки культивируются до определенного числа пассажей или уровня удвоения популяции клеток, которое устанавливается на основе данных по изучению стабильности клеточной линии и которое нельзя превышать в процессе производства. Продукт собирается одновременно.

***Производство с многократным сбором продукта (непрерывное культивирование).*** Клетки культивируются непрерывно в течение определенного периода, установленного на основе данных по стабильности системы и постоянства качества продукта до и выше установленного предела возраста клеток *in vitro*. В течение всего периода культивирования клеток необходим мониторинг системы. Требуемая частота и тип мониторинга зависят от природы системы экспрессии и продолжительности непрерывного культивирования. Необходим сбор данных о молекулярной целостности экспрессируемого гена и о значимых фенотипических и генотипических маркерах штамма-производителя.

Каждый сбор проверяется на содержание белка, полученного методами рекомбинантной ДНК; микробиологическую чистоту; наличие эндотоксинов и микоплазмы. Рутинный контроль на посторонние вирусы выполняется на определенном этапе в зависимости от производственной схемы и природы используемых материалов.

Критерии приемлемости сбора определяются установленной процедурой мониторинга.

### **Очистка продукта**

Сборы могут быть объединены перед началом процедуры очистки.

Процедуры удаления и/или инактивации инфекционных агентов и