ОРГАНИЗАЦИЯ И ПРОВЕДЕНИЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ВЫПОЛНЯЕМЫХ В СООТВЕТСТВИИ С ПРИНЦИПАМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Панкратов Андрей Александрович

МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

andreimnioi@yandex.ru

Доклинические и испытательные центры, современный образ и важные аспекты создания. Основные принципы обеспечения качества в современных виварiях

Москва, 19 сентября 2019

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛС

GLP-Надлежащая лабораторная практика
GCP-Надлежащая клиническая практика
GMP-Надлежащая производственная практика
GSP-Надлежащая практика хранения
GDP-Надлежащая практика дистрибьюции
GPP-Надлежащая фармацевтическая практика
GVP-Надлежащая практика фармаконадзора

ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ
Good Laboratory Practice

- Принципы GLP определены как система обеспечения качества, касающаяся организационного процесса и условий, в которых неклинические исследования медицинской и экологической безопасности должны быть спланированы, выполнены, проконтролированы оформлены и заархивированы
- Принципы GLP предназначены для обеспечения согласованности и достоверности результатов неклинических исследований медицинской и экологической безопасности
- Принципы GLP направлены на обеспечение приемлемости результатов научных исследований

ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ
Good Laboratory Practice

- **GOOD LABORATORY PRACTICE FOR NONCLINICAL LABORATORY STUDIES**
  (FDA, 21 CFR Part 58, 22 December 1978)

Первый вариант Правил был опубликован Администрацией по пищевым и лекарственным продуктам (FDA) 19 ноября 1976 г. как проект нормативного документа. Он был предложен в связи с выявлением фактов серьезных недостатков, включая фальсификацию данных, в материалах по изучению безопасности новых лекарств, представляемых разработчиками (спонсорами). В 1979 г. этот документ вступил в силу в качестве официальных требований

Лекарства, косметика, кормовые и пищевые добавки, медицинские приборы
Оценка безопасности для здоровья на животных растениях и микроорганизмах

- **OECD PRINCIPLES ON GOOD LABORATORY PRACTICE**
  (OECD, ENV/MC/CHEM(98)17, 1997)

В 1981 г Организация экономического сотрудничества и развития (OECD) сформулировала международные принципы GLP, которые были включены в нормативную базу Евросоюза (1987 г.), в связи с чем приобрели обязательный характер во всех государствах-членах ЕС

Лекарства, косметика, пищевые добавки и красители, пестициды, токсичные соединения
Оценка безопасности синтетических и натурального происхождения веществ на животных растениях и микроорганизмах

- **ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

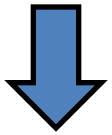
(утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81)

Лекарства
Оценка безопасности

ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ
Good Laboratory Practice

Принципы надлежащей лабораторной практики Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН №61-ФЗ «ОБ ОБРАЩЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»
(с изменениями и дополнениями ФЗ от 13.07.2015 N 241-ФЗ и
ФЗ от 22.12.2014 N 429-ФЗ в редакции от 13.07.2015)



ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПРАВИЛ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ
(Минздрав России, приказ №199н от 01 апреля 2016 г)
лекарства
специфическая активность, фармакокинетика, безопасность

ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (ГОСТ 33044-2014)

Нормативно-правовая и методическая база проведения доклинических исследований лекарственных средств

- **ПРИНЦЫПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (ГОСТ 33044-2014)**
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Руководство по процедурам мониторинга соответствия Принципам GLP (ГОСТ 31879-2012)**
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Руководство по проведению инспекций испытательных центров и аудитов исследований *(ГОСТ 31880-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с Принципами GLP *(ГОСТ 31881-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Организация и контроль архивов *(ГОСТ 31882-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP *(ГОСТ 31883-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP) . Соответствие поставщиков испытательного центра Принципам GLP *(ГОСТ 31884-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям в полевых условиях *(ГОСТ 31885-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Применение Принципов GLP к краткосрочным исследованиям *(ГОСТ 31886-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Применение Принципов GLP к компьютеризированным системам *(ГОСТ 31887-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Роль и обязанности спонсора в соответствии с Принципами GLP *(ГОСТ 31888-2012*)**
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Подача заявки и проведение инспекций и аудитов исследований в другой стране *(ГОСТ 31889-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Руководство по подготовке отчетов об инспекциях испытательных центров *(ГОСТ 31900-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких испытательных площадках *(ГОСТ 31890-2012)***
- **ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (GLP). Применение Принципов GLP к исследованиям in vitro *(ГОСТ 31891-2012)***

МЕТОДИЧЕСКАЯ БАЗА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Руководства по доклиническим исследованиям лекарственных средств в Российской Федерации

- **Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова - М.: Гриф и К, 2012**
- **Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / Под ред. А.Н. Миронова - М.: Гриф и К, 2012**
- **Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У.Хабриева - М., 2005**

МЕТОДИЧЕСКАЯ БАЗА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Международные руководства по оценке безопасности химической продукции и лекарственных средств

Организация Экономического Сотрудничества и Развития (ОЭСР; OECD)

- **Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды**

- **Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека**

67 ТЕСТОВ; 25 ТЕСТОВ ОФОРМЛЕНЫ В ВИДЕ ГОСТ

- **Руководства международной конференции по гармонизации (ICH) по оценке безопасности лекарственных средств**

4 РУКОВОДСТВА ОФОРМЛЕНЫ В ВИДЕ ГОСТ

Центр Доклинических Исследований
Испытательный Центр

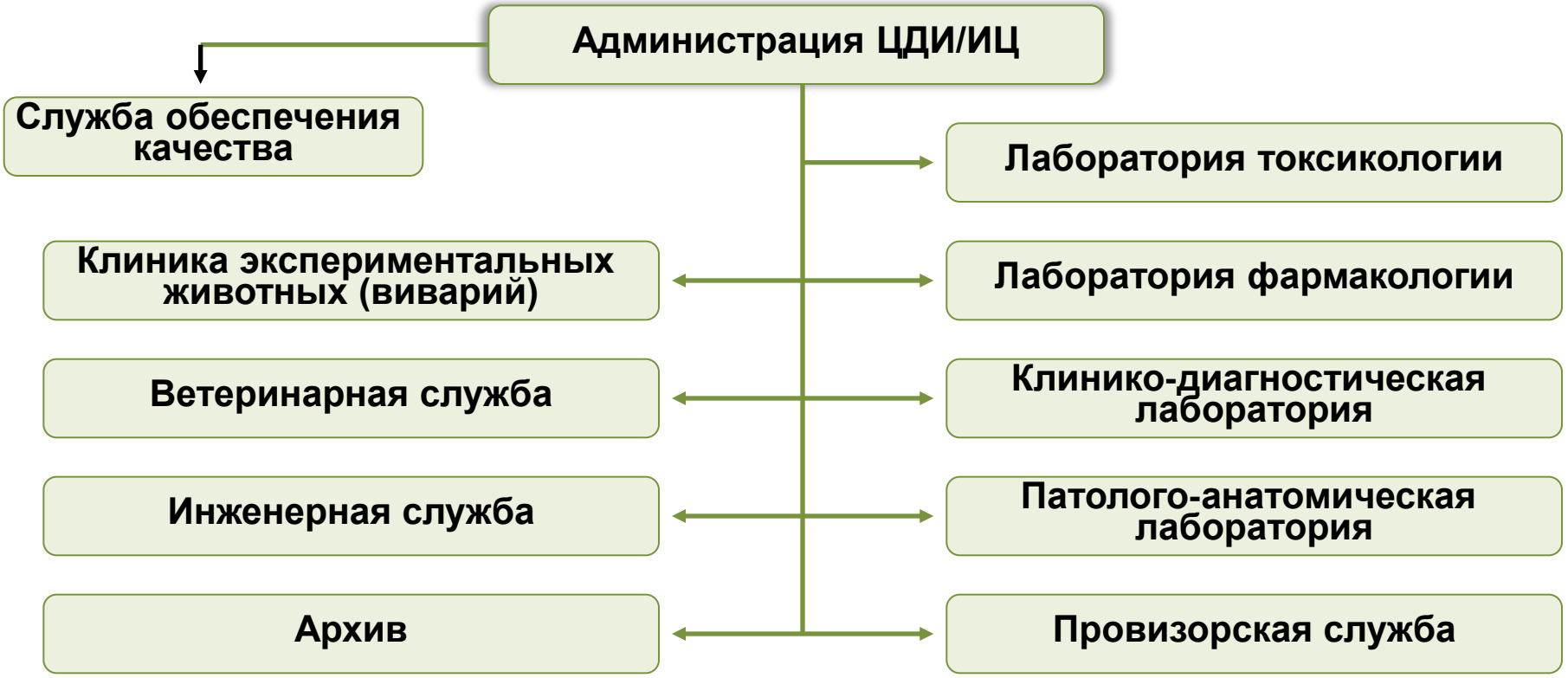


СХЕМА ОРГАНИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Руководитель исследования

- Формирование исследовательской группы; Назначение ответственных исполнителей
- Составление Программы исследования
- Заявка в Биоэтическую комиссию
- Составление Протокола исследования

Администрация ЦДИ/ИЦ

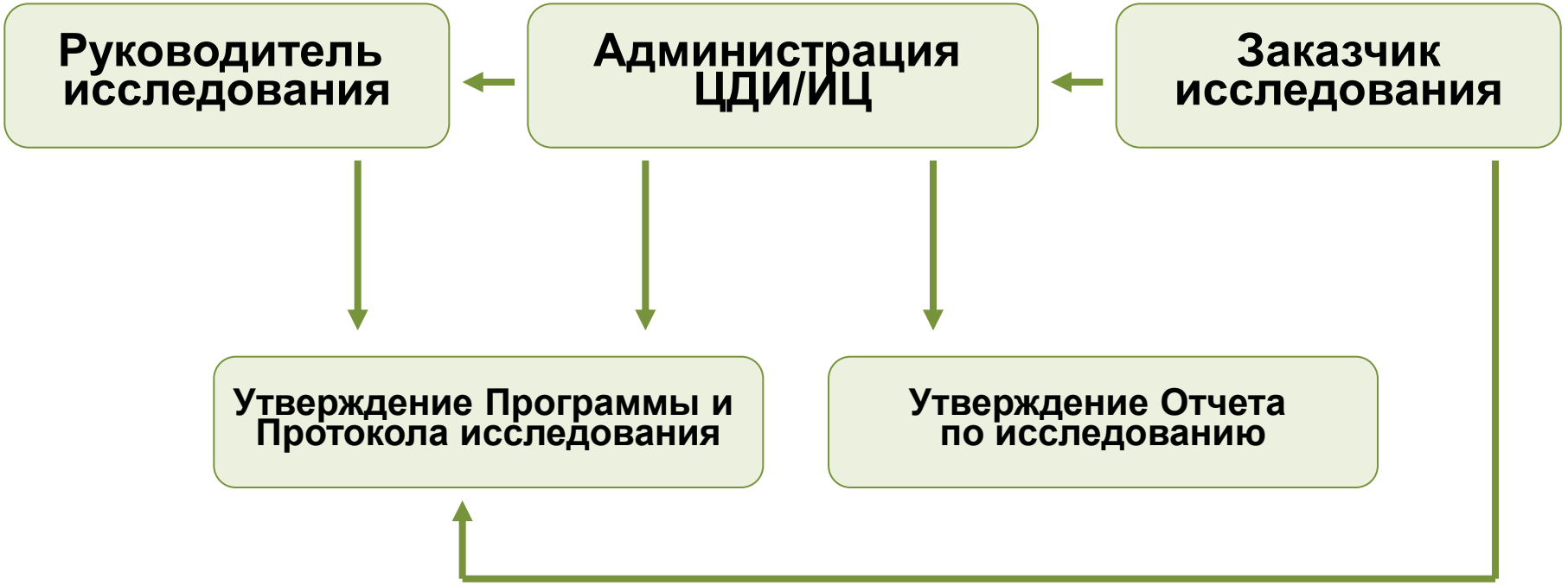
- Утверждение Программы и Протокола исследования
- Инструктаж ответственных исполнителей; Совещание с исполнителями
- Контроль за ходом выполнения исследования
- Контроль за формированием досье по исследованию
- Составление отчета по исследованию

Заказчик исследования

Группа обеспечения качества

АРХИВ

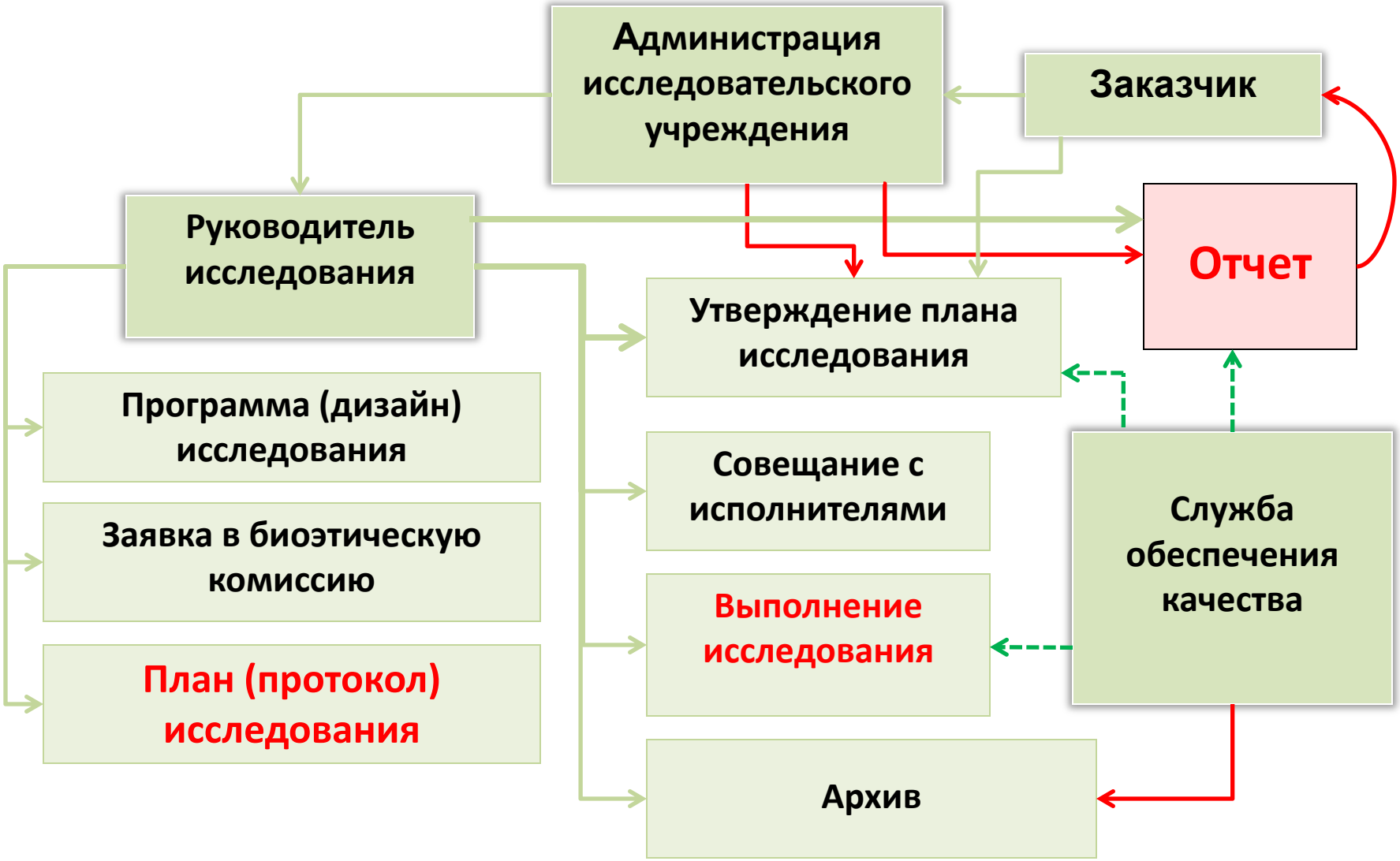
ОРГАНИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ



ОРГАНИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОРГАНИЗАЦИИ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ



АДМИНИСТРАЦИЯ ЦДИ/ИЦ

Администрация ЦДИ/ИЦ должна гарантировать, что принципы надлежащей лабораторной практики будут соблюдены в полном объеме

Необходимо наличие Программы реализации принципов надлежащей лабораторной практики

ПРОГРАММА
реализации принципов надлежащей лабораторной практики

1. Организация и персонал испытательного центра
2. Программа обеспечения качества
3. Помещения
4. Оборудование, материалы, реагенты
5. Тест-системы
6. Тестируемые и стандартные объекты
7. Стандартные операционные процедуры
8. Проведение исследований
9. Отчет о результатах исследований
10. Архивирование материалов по исследованию

РУКОВОДИТЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Администрация исследовательской организации должна назначить до начала исследования в качестве руководителя исследования сотрудника, имеющего соответствующее образование, квалификацию и опыт работы

- **Лицо, ответственное за проведение неклинического исследования в области медицинской и экологической безопасности от начала до конца**

- **Руководитель исследования несет персональную ответственность за все технические аспекты выполнения исследования в соответствии с принципами GLP, Протоколом и Стандартными операционными процедурами, за интерпретацию и анализ результатов, отраженных в отчете**

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА (ПЕРСОНАЛ)

- **Должен знать принципы надлежащей лабораторной практики в части, которая имеет отношение к выполняемому им исследованию**

- **Должен иметь доступ к Плану исследования и соответствующим Стандартным операционным процедурам. Его обязанностью является выполнение инструкций, содержащихся в этих документах. Любое отклонение от этих инструкций должно быть зарегистрировано; о таком отклонении должно быть сообщено непосредственно руководителю исследования и/или ответственному исследователю(ям)**

- **Персонал обязан своевременно и точно вести записи первичных данных и нести ответственность за достоверность представленной им информации**

- **Персонал, выполняющий исследования, должен принимать меры предосторожности для снижения риска для собственного здоровья и для обеспечения полноты проведения исследования. Обо всех случаях заболевания или недомогания следует незамедлительно сообщать руководству, чтобы отсутствие заболевшего не могло повлиять на проведение исследования**

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА (ПЕРСОНАЛ)

Администрация исследовательского центра и Руководитель исследования обязаны:

- **Разработать и утвердить служебные обязанности персонала**
- **Определить потребность персонала в обучении**
- **Сформировать и утвердить Программу обучения**
- **Обеспечить процесс обучения**
- **Контролировать процесс обучения**

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА (ПЕРСОНАЛ)

ПРОГРАММА ОБУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА

- **Периодическое обучение правилам GLP**
- **Обучение новым СОП и СОП, в которые были внесены изменения**
- **Повторное обучение процедурам, которые длительное время не выполнялись исследователем**
- **Переобучение**
- **Дополнительное профессиональное образование: программы профессиональной переподготовки; программы повышения квалификации**

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА (ПЕРСОНАЛ)

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ДОСЬЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

- **Общие сведения**
- **Лист должностных обязанностей**
- **Образец подписи**
- **Индивидуальная программа обучения**
- **Записи текущего обучения на рабочем месте**
- **Другое обучение (копии сертификатов, дипломов и т.п.)**

ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Служба обеспечения качества

Испытательный центр должен иметь документированную программу обеспечения качества для контроля соответствия проводимых в нем исследований принципам надлежащей лабораторной практики

За выполнение программы обеспечения качества отвечают уполномоченные лица, назначаемые руководством испытательного центра, непосредственно подотчетные ему, и знакомые с методами исследования

Лица, отвечающие за обеспечение качества, не должны быть вовлечены в проведение исследования

- **Докладывает руководству о соблюдении правил GLP в отношении помещений, оборудования, методов работы, ведения документации**
- **Представляет администрации исследовательского центра и руководителю исследования письменный отчет о проведении исследования.**
- **Инспектирует итоговый отчет на предмет соответствия представленных в отчете данных первичным данным**

Служба (группа) обеспечения качества не несет ответственность за качество выполненных исследований, а призвана обеспечивать его

ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Служба обеспечения качества

Служба обеспечения качества должна:

- **Иметь копии всех утвержденных Планов исследования и стандартных процедур, используемых в исследовательском Учреждении, и доступ к текущему варианту основного Протокола исследования**
- **Проверять, чтобы Протокол исследования содержал информацию, необходимую для соблюдения принципов GLP. Данная проверка должна быть документирована**
- **Инспектировать все ключевые этапы исследования**
- **Проверять итоговый Отчет**
- **Подтверждать, что методы, процедуры, наблюдения и результаты изложены точно и полностью и в полной мере отражают первичные данные исследования**
- **Составлять «Отчет Службы Обеспечения Качества» о проведенном исследовании**
- **Своевременно представлять результаты об инспекционных проверках в письменном виде руководству исследовательского Учреждения и Руководителю исследования/Ответственным исполнителям**

ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Служба обеспечения качества

Аудит СОК:

- **Стандартные операционные процедуры**
- **Протокол исследования и поправки к нему**
- **Критические фазы исследования**
- **Отчет и первичные данные**
- **Рабочие помещения, оборудование и рутинные процедуры**

- **Аудит должен проводиться в тесном взаимодействии со всеми участниками**
- **Основа аудита – сотрудничество, взаимопонимание**
- **Результат аудита – единое мнение**
- **Цель аудита выявить не то, что не сделано, а найти решение, как это сделать**

Своевременность

Своевременность очень важна в отчетности СОК

В случае задержки в предоставлении отчетности:

- отклонения могут продолжаться

- потребуется больше усилий для корректирующих действий

- снижается доверие к СОК и поддержка со стороны руководства

- в случае задержки выполнения корректирующих действий отслеживать ситуацию и информировать об этом администрацию исследовательского центр

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ (ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ)

План исследования (протокол) - документ, описывающий цели и методологию эксперимента для проведения исследования, а также включающий в себя все поправки, внесенные в эксперимент

План исследования (протокол) в письменном виде должен быть разработан до начала исследования. План исследования должен быть утвержден датированной подписью руководителя исследования и верифицирован в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики персоналом по обеспечению качества. План исследования должен также быть утвержден руководством испытательного центра и спонсором/заказчиком

ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ (ПРОТОКОЛ) НЕОБХОДИМ:

- **Администрации исследовательского Учреждения – для обеспечения необходимыми ресурсами**
- **Руководителю исследования – для координации всех этапов исследования**
- **Исполнителям – в качестве главного руководства при выполнении исследования**
- **Службе (группе) обеспечения качества – при проведении аудиторских инспекций**
- **Спонсору/заказчику – для контроля исследования**

ОБОРУДОВАНИЕ

Требования GLP к оборудованию

Идентификация оборудования

- **Идентифицировать все оборудование, используемое в исследованиях, в соответствии с маркировкой приборов:**

  - название прибора
  - идентификационный номер
  - дата последней проверки
  - подпись инженера
  - дата следующей проверки
  - ответственный за прибор (Ф.И.О.)

- **Оформить список всего оборудования, включая арендованное, и статус приборов.**

ОБОРУДОВАНИЕ

Требования GLP к оборудованию

- **Все оборудование должно инспектироваться, чиститься и обслуживаться**

- **Оборудование, использующееся для получения данных или измерения показателей, должно поверяться, калиброваться и/или стандартизироваться**

Определить:

- **Какие процедуры нужны для каждого оборудования**:
  - **техобслуживание**
  - **калибровка**
  - **поверка**
  - **кто будет выполнять процедуры**
  - **какая документация необходима для каждого оборудования**

ОБОРУДОВАНИЕ

Требования GLP к оборудованию

Документация

- **Все процедуры: рутинные (инспекции, обслуживания, проверки, калибровки и/или стандартизации) и не рутинные (связанные с поломками) должны документироваться**

Формы документации (индивидуальный журнал оборудования):

- инвентаризационная форма оборудования
- хронологический план процедур техобслуживания
- записи технического обслуживания и ремонта
- записи поверки оборудования
- записи калибровки оборудования

ОБОРУДОВАНИЕ

Требования GLP к оборудованию

Инспекции оборудования:

Цель инспекций – проверить, действительно ли используемое оборудование имеет надлежащий дизайн и адекватные возможности и эксплуатируется по правилам, обеспечивающим получение надежных данных

- **Общие условия, чистота, доступность эксплуатации и обслуживания в разных местах корпуса**
- **Устройство системы вентиляции и ее обслуживание, включая документацию по смене фильтров и контролю температуры и влажности в необходимых местах**
- **Правильность месторасположения приборов, контролируются ли условия окружающей среды, когда это необходимо для эксплуатации оборудования**

ОБОРУДОВАНИЕ

Унификация требований к оборудованию (GLP, GMP, ICH, USP, ISO 17025)

Квалификация/Валидация – подтверждение соответствия прибора его предназначению

РЕАГЕНТЫ

Требования GLP к реагентам

- **Идентификация и контроль, какая серия реагента использовалась:**
  - документация в листах по приготовлению реагента
- **Правила установления сроков годности для реагентов: в письменном виде (СОП)**

Маркировка

- **На контейнерах с реагентами, растворами, химикатами должна быть следующая информация:**
  - название/код
  - концентрация
  - дата приготовления
  - дата годности
  - условия хранения
- **Должна быть доступна информация:**
  - источник/производитель
  - данные стабильности
- **Отметка об опасности реагента (индекс безопасности; ГОСТ 19433-88 «Грузы опасные. Классификация и маркировка»)**

Реагенты с истекшим сроком годности не хранятся!

ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Требования GLP к тестируемым лекарственным средствам, лекарственным средствам сравнения и контрольным лекарственным средствам/веществам

- **Все тестируемые ЛС/вещества, включая стандартные и контрольные объекты, должны быть идентифицированы и иметь название или код**

Характеристика веществ

- **Сертификат анализа (аналитический паспорт, протокол анализа):**
- **Отчет об анализе стабильности тестируемого ЛС/вещества**
- **Стабильность тестируемого и контрольного ЛС/вещества в условиях исследования**
- **Стабильность тестируемого и контрольного ЛС/вещества может определяться Заказчиком до начала исследования (результаты анализов в обязательном порядке прикладываются к итоговому Отчету)**

Резервные образцы

- **От каждой партии тестируемого и контрольного ЛС/вещества берут образцы, которые хранят в исследовательской организации при соблюдении условий, не приводящих к нарушению их идентичности в течение установленного срока хранения**

ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Требования GLP к тестируемым лекарственным средствам, лекарственным средствам сравнения и контрольным лекарственным средствам/веществам

Условия транспортировки и хранения

- **Идентификация и соблюдение условий хранения**
- **Контролирование условий окружающей среды в местах хранения ЛС/веществ: комнатах, холодильных и морозильных камерах**
- **Ограниченный доступ в места хранения ЛС/веществ**
- **Отдельные места хранения контрольных и испытуемых ЛС/веществ**
- **Соответствующая маркировка**

Документация

- **Документация получения, транспортировки, передачи (на каждую серию/партию)**
- **Учет получения и расходования веществ, итоговый баланс в конце исследования**
- **Памятка по приготовлению ЛС/веществ для введения животным**
- **Протокол подготовки ЛС/вещества для введения животным (расчеты по приготовлению вещества для введения животным; расчеты в обязательном порядке проверяются вторым лицом)**
- **Документация условий хранения**
- **Действия с остатками ЛС/веществ:**

  - Документация возврата неиспользованных остатков тестируемых и контрольных ЛС/веществ Заказчику

  - Документация передачи неиспользованных остатков тестируемых и контрольных ЛС/веществ на уничтожение

ДОКУМЕНТАЦИЯ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Договор (соглашение о проведении доклинического исследования**
- **Программа (дизайн) доклинического исследования**
- **План (Протокол) доклинического исследования**
- **Стандартные операционные процедуры (СОП)**
- **Материалы доклинического исследования (первичные данные, досье по исследованию)**
- **Материалы аудитов службы обеспечения качества**
- **Заключение службы обеспечения качества о соответствии доклинического исследования статусу GLP**
- **Итоговый отчет о доклиническом исследовании**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА (ВИВАРИЙ)

Современный стандарт содержания и использования животных в GLP исследованиях – благополучие и комфорт

- **Предсказательная ценность токсикологических исследований на животных зависит от надежности (воспроизводимости) экспериментальных данных**
- **Только использование стандартных животных, так же как и стандартных методов и реагентов, приводит к получению воспроизводимых результатов**
- **Достоверные (воспроизводимые) результаты можно получить только на моделях, в которых отсутствуют патогенные микроорганизмы, влияющие на их физиологию**
- **Факторы, вызывающие боль, дискомфорт или стресс у животных в разной и непредсказуемой степени, могут исказить результаты экспериментов по изучению влиянию исследуемого фармакологического средства на организм живой тест-системы**

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ И ЛИТЕРАТУРА ПО РАБОТЕ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНМИ

- **Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) СП 2.2.1.3218-14**
- **ПРИНЦЫПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (ГОСТ 33044-2014)**
- **Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики (Минздрав России, приказ №199н от 01 апреля 2016)**
- **Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными (ГОСТ 33215-2014)**
- **Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами (ГОСТ 33216-2014)**
- **Правила работы с лабораторными хищными млекопитающими (ГОСТ 33217-2014)**
- **Правила работы с нечеловекообразными приматами (ГОСТ 33218-2014)**
- **Европейская Конвенция об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях (ETS № 123)**
- **Директива Совета Европы 2010/63/EU По охране животных, используемых в научных целях**
- **Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева, 2010**
- **Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных (U.S.A., National Academy Press, Washington, D.C., 2011)**
- **Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных (FELASA)**

НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПО РАБОТЕ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНМИ

- **Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) СП 2.2.1.3218-14**
- **ПРИНЦЫПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ (ГОСТ 33044-2014)**
- **Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики (Минздрав России, приказ №199н от 01 апреля 2016)**
- **Европейская Конвенция об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях (ETS № 123)**
- **Директива Совета Европы 2010/63/EU По охране животных, используемых в научных целях**
- **Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева, 2010**
- **Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных (U.S.A., National Academy Press, Washington, D.C., 2011)**
- **Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных (FELASA)**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА (ВИВАРИЙ)

Организация работ в виварии

- **Соответствие проекта вивария нормативным документам**
- **Организация карантинных и ветеринарно-санитарных мероприятий**
- **Разработка и поддержание Программы содержания и использования животных**
- **Комиссия по контролю за содержанием и использованием экспериментальных животных**
- **Разработка и поддержание Программы ветеринарного ухода и помощи экспериментальным животным**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА (ВИВАРИЙ)

Организация работ в виварии

Типы вивариев

- **Конвенциональный**
- **Барьерного типа (однокоридорный, двухкоридорный)**
- **Микроизоляторный (вентилируемые клетки, вентилируемые стеллажи)**

Виварий должен соответствовать нормам СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА (ВИВАРИЙ)

Организация работ в виварии

Функциональные зоны вивария

- **Зона содержания животных:**
  - **помещения для приема, карантина и/или адаптации животных**
  - **помещения для содержания животных**
  - **изолятор**
- **Помещения для проведения манипуляций (манипуляционные, операционные)**
- **Помещения для мойки и стерилизации оборудования**
- **Складские помещения для хранения оборудования, корма, подстила, отходов**
- **Санитарно-гигиенические помещения**
- **Помещения для исследовательского и технического персонала**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА (ВИВАРИЙ)

Организация работ в виварии

Требования к клеткам для содержания грызунов

- **Клетки должны обеспечивать нормальные социальные взаимоотношения и удовлетворять нормальным физиологическим и поведенческим потребностям животных**
- **Материал клеток должен быть устойчив к средствам и методам дезинфекции**
- **Клетки для грызунов должны быть изготовлены из полиуретана, поликарбоната, макролона, полиэтилена, полисульфона, а металлические аксессуары для клеток – из нержавеющей стали**

Требования к подстилу для экспериментальных животных

- **В качестве подстила рекомендуется использовать обработанную мелкую стружку или чипы из мягких лиственных пород деревьев или бумажный подстил, специальный коммерческий подстил**
- **В качестве подстила не рекомендуется использовать необработанную древесную стружку, опилки, стружку или опилки из хвойных пород деревьев**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА (ВИВАРИЙ)

Организация работ в виварии

Требования к корму для экспериментальных животных

- **Вкусовые качества корма**
- **Должен обеспечивать животных необходимой для нормальной жизнедеятельности энергией**
- **Должен быть сбалансированным по питательным веществам, витаминам и микроэлементам**
- **Не должен содержать токсичных примесей**
- **Не должен служить источником патогенов**

Требования к воде для экспериментальных животных

- **Необходимо обеспечить свободный доступ животных к воде. Животные должны получать питьевую воду без ограничений**
- **Вода должна быть лабораторного качества и получена с использованием метода обратного осмоса и простерилизована в автоклаве**
- **Вода не должна содержать токсичные примеси**
- **Вода не должна являться источником контаминации животных**
- **Необходимо периодически проверять воду на соответствие Госстандарту (величины pH, жесткости, механической, химической, микробной загрязненности)**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА (ВИВАРИЙ)

Организация работ в виварии

Сбор и утилизация отходов

- **Для сбора отходов необходимо предусмотреть:**

  - маркированные контейнеры с крышками, размещенные в специально отведенных местах

  - помещение для складирования отходов;

  - холодильные камеры или комнаты (для хранения останков или трупов животных, материалов с биологическими загрязнениями)

Сбор и утилизация трупов и останков животных

- **Обнаруженные трупы животных или останки извлекают из клеток, помещают в герметично закрытый пакет, маркируют и складируют в специально отведенном месте**
- **Оставшихся животных пересаживают в клетку с чистым подстилом.**
- **Обо всех случаях обнаружения трупов сообщают ветеринарному врачу и/или Руководителю исследования**
- **По возможности устанавливают причину смерти (осмотр трупа, патологоанатомическое исследование)**
- **Трупы животных и их останки до вывоза хранят в холодильных камерах при t -20^{0}С (допускается хранение трупов животных при t +4^{0}С в течение суток)**
- **Трупы своевременно вывозят для уничтожения путем сжигания**
- **Все процедуры по сбору и утилизации трупов животных документируют**

СТАНДАРТНЫЕ ОПЕРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Стандартные операционные процедуры (СОП) – Документированные процедуры, содержащие описание процессов проведения испытаний или другой деятельности, как правило, не представленных детально в планах исследования или руководствах по проведению испытаний

- **Исследование, выполненное по правилам GLP, выполняется в соответствии с СОП**
- **Если СОП отсутствуют, инспекторы (представители Заказчика или вышестоящей организации) считают, что данные, собранные в ходе исследования, не являются надежными и проверяемыми**

По Правилам GLP

- **Письменные утвержденные СОП**
- **Список обязательных СОП**
- **Утверждение Руководителем исследования и Ответственным исполнителем всех отклонений от СОП**
- **Документация всех отклонений от СОП (первичные данные)**
- **Пересмотр СОП утверждается Администрацией исследовательского центра**
- **Доступность СОП для персонала на рабочем месте**
- **Сохранение исторических версий СОП**

СТАНДАРТНЫЕ ОПЕРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Преимущества СОП

- **Подробные инструкции**
- **Способствуют качеству работы**
- **Помощь в обучении**
- **Помогают воспроизвести исследование**
- **Инструмент аудита**
- **Упрощают написание протокола**

СОП отвечают на вопросы

- **Какие процедуры выполняются**
- **Кто отвечает за их выполнение**
- **Каким образом происходит выполнение процедуры**
- **Где и как регистрируется выполнение процедуры**

Основные нарушения, связанные С СОП

- **Отсутствие**
- **Невыполнение**
- **Устаревшие версии**
- **Недоступность на рабочем месте**
- **Неутвержденные версии**
- **Неясное изложение**

СТАНДАРТНЫЕ ОПЕРАЦИОННЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

- **Каждое подразделение должно иметь специальные СОП**
- **Общие СОП (обязательны для исполнения для всех)**
  - **Правила по технике безопасности**
  - **Поведение на рабочем месте**
  - **Документация по обучению и т.д**
- **СОП должны регулярно пересматриваться (один раз в год)**

Программа СОП

- **Куратор Программы СОП**
  - **Список СОП**
  - **Распространение и учет СОП**
- **Служба обеспечения качества**
  - **Обзор СОП по формальным признакам**
- **Распространение и учет СОП**
  - **С утвержденного оригинала СОП снимается копия и маркируется**
  - **Копия подшивается в сборник СОП организации**
  - **Оригинал СОП передается в архив**
  - **Дополнительные копии выдаются исследователям по заявке**
- **Распространение и учет СОП**
  - **Исследователь, получивший копию СОП, расписывается в журнале учета выдачи СОП**
  - **Все копии устаревших СОП изымаются и уничтожаются**
- **В обращении должны находиться только действующие версии СОП**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ