| | | | |
|---|---|---|---|
| | ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России<br><br>НАУЧНЫЙ ЦЕНТР<br>ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ<br>С ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫМ ПРОИЗВОДСТВОМ<br><br>ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР<br>СЛУЖБА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА | | |
| СОП №: | Номер версии: | Количество страниц: | |
| V/П-03-2023/3 | 3 | 17 | |
| | Дата начала действия версии СОП: | Дата окончания действия версии СОП: | |
| | 06.12.2023 | 06.12.2025 | |
| Наименование СОП: | **Инспекции и аудит данных исследований “GLP” статуса** | | |
| Составлено/<br>Пересмотрено | _____<br>подпись | 14.12.2021/<br>28.11.2023<br>дата | Т.Д. Денисова |
| Проверено:<br>Руководитель СОК | _____<br>подпись | 29.11.2023<br>дата | Т.Д. Денисова |
| Утверждено:<br>Руководитель испытательного центра | _____<br>подпись | 30.11.2023<br>дата | Л.И. Бугаева |
| Форма обучения: | Чтение ✓ | практические занятия | |

1. **НАЗНАЧЕНИЕ**

1.1. Цель: Описание условий проведения инспекций и аудитов данных исследований “GLP” статуса

1.2. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

СОП предназначена для службы обеспечения качества, осуществляющей независимую систематическую проверку первичных данных доклинического исследования с целью оценки соответствия процедур сбора, обработки, документирования и представления полученных результатов доклинического исследования требованиям международных стандартов GLP.

**2. НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

2.1. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 20 ноября 2014 г. № 1700-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 33044—2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 августа 2015 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD Guide 1:1998 OECD Principles of good laboratory practice). – М.: Стандартинформ, 2015. – 16 с.

2.2. Национальный стандарт РФ ГОСТ 31883-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики. Обеспечение качества в соответствии с Принципами GLP» (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 декабря 2012 г. N 2151-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 31883—2012 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2013 г. Настоящий стандарт идентичен международному документу OECD series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring - No 4 - Consensus document - Quality assurance and GLP: 1999* (Консенсусный документ по GLP. Обеспечение качества и надлежащая лабораторная практика:1999, N 4 из серии документов Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) о принципах GLP и мониторинге соответствия).

2.3. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33647-2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP). Термины и определения» (Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 18 ноября 2015 г. № 1868-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 33647-2015 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 сентября 2016 г.). - М.: Стандартинформ, 2016. – 20 с.

2.4. ГОСТ Р ИСО 24153-2012 Статистические методы. Процедуры рандомизации и отбора случайной выборки. Дата введения 2013-12-01. Подготовлен Автономной некоммерческой организацией "Научно-исследовательский центр контроля и диагностики технических систем" (АНО "НИЦ КД") на основе собственного аутентичного перевода на русский язык международного стандарта ИСО 24153:2009 "Процедуры отбора случайной выборки и рандомизации" (ISO 24153:2009 "Random sampling and randomization procedures"). Внесен Техническим комитетом по стандартизации ТК 125 "Статистические методы в управлении качеством продукции". Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2012 г. N 1272-ст

## 3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

За выполнение данной процедуры отвечает персонал по обеспечению качества, имеющий квалифицированную подготовку, специальные знания и опыт на уровне, необходимом для реализации своих обязанностей, знакомый с процедурами испытаний, стандартами и системами, используемыми в самом испытательном центре или при проведении работ в интересах испытательного центра

## 4.ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данная СОП предназначена для использования сотрудниками службы обеспечения качества (СОК) в работе по проведению инспекций исследований в ИЦ на соответствие требованиям международных стандартов GLP

## 5. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Принципы надлежащей лабораторной практики** (Good Laboratory Practice (GLP) - система обеспечения качества, имеющая отношение к процессам организации, планирования, порядку проведения и контролю испытаний в области охраны здоровья человека и безопасности окружающей среды, а также оформления, архивирования и представления результатов этих испытаний.

**Обеспечение качества** (Quality assurance) - совокупность систематических и планомерных действий, обеспечивающих соответствие проведения исследования правилам надлежащей лабораторной практики.

**Стандартные операционные процедуры** (standard operating procedures) - подробные письменные инструкции, содержащие описание процессов проведения испытаний или другой деятельности, как правило, не представленных детально в планах исследования или руководствах по проведению испытаний, и предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности.

**Основной план-график** (master schedule) - график работ обобщающего уровня, включающий в себя укрупненные этапы и ключевые события, т.е. сводку информации, позволяющую оценить рабочую нагрузку и используемую для контроля проведения исследований в испытательном центре**.**

**Первичные данные исследования** (raw data) - оригиналы записей и документов испытательного центра или их заверенные копии, отражающие результаты наблюдений и процедуры, проведенные во время исследования. Примечание - Первичными данными исследования могут быть: фотографии, микрофильмы, микропленки, их копии, дискеты и компакт-диски, рабочие записи, включая записи показаний автоматизированных приборов, и другие носители данных, которые обеспечивают безопасное хранение информации в течение определенного периода времени.

**Руководитель исследования** (study director) - лицо, ответственное за проведение неклинического исследования в области медицинской и экологической безопасности от начала до конца.

## 6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**GLP** - Good Laboratory Practice (надлежащая лабораторная практика)
**ГЛФ –** готовая лекарственная форма
**ОК** – обеспечение качества
**СОП**–стандартная операционная процедура
**СОК** – служба обеспечения качества
**ФС** – фармацевтическая субстанция

## 7.ПРИМЕНЯЕМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ / ИНСТРУМЕНТЫ/РЕАКТИВЫ

7.1. Компьютеры
7.2. Принтеры;
7.3. Электронные носители данных;
7.4. Бумага;
7.5. Шариковые ручки;
7.6. Бланки для ведения документации

## 8. ПРОЦЕДУРА ВЫПОЛНЕНИЯ

8.1. В рамках проведения исследования, сотрудник ОК проводит инспектирование в соответствии с хронологией данного исследования, путем определения критических этапов исследования.

8.2. Проводят инспекции критического этапа исследования по формированию групп (взвешивание, рандомизация), соответствию выполнения процедур СОП, оформлению записей в журналах первичных данных, обращению с тест-системами.

8.3. Проводят проверку расчета доз, включающую:

- проверку расчета индивидуальных и эквивалентных доз ФС (ГЛФ);

- контроль расчета количества веществ для приготовления маточного раствора и общего объема носителя;

- поверку расчета фактически взятого количества веществ и объема носителя на соответствие с данными, указанными в Листе приготовления доз.

8.4. При проверке дозирования компонентов, учитывают:

- дозирование твердых и вязких субстанций;

- дозирование неводных носителей (за исключением этилового спирта и его водных растворов);

- дозирование по массе;

- дозирование воды, водных растворов, этилового спирта и его смесей с водой, спиртовых растворов, настоек и экстрактов по объему.

8.5. Контролируют процедуры отвешивания/отмеривания рассчитанных фактических количеств носителей, контрольных и тестируемых веществ из маркированных емкостей в соответствии с данными, указанными в Листе приготовления доз.

8.6. При проверке приготовления доз учитывают технологии приготовления доз тестируемых и контрольных веществ и времени их введения животным в соответствии с описанной в Плане исследования и СОП процедуры.

8.7. Проводят проверку герметичности укупоривания, наличия этикеток и массы емкостей с веществами. Последние должны быть отражены в Листе приготовления доз.

8.8. Инспекция процедуры передачи и хранения доз включает контроль передачи приготовленных доз в зону содержания животных через передаточное окно, а также контроль хранения термолабильных и светочувствительных веществ до введения животным.

8.9. Проверка процедуры введения препарата заключается в контроле способа фиксации животного и способа введения препарата, в соответствии с описанной манипуляцией в СОП.

8.10. Проверка физиологических исследований заключается:

- в контроле выполнения манипуляции по изучению: параметров поведения в тесте «Открытое поле»;

- в контроле выполнения манипуляции по изучению: параметров функционирования сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, параметры ЭКГ во втором отведении);

- в контроле выполнения манипуляции по изучению: параметров функционирования мочевыделительной системы (диурез, pH мочи, относительная плотность мочи, мочевой осадок);

- в контроле выполнения манипуляции по изучению: параметров функционирования дыхательной системы (ритм и глубина дыхания).

8.11. Контроль выполнения гематологических исследований включает:

- выполнение манипуляции по забору крови у ТС;

- проведение выполнения подсчета количества эритроцитов (клеток/л, клеток/мкл), тромбоцитов (клеток/л, клеток/мкл), лейкоцитов (клеток/л, клеток/мкл), концентрации гемоглобина (г/л), среднего объёма эритроцитов - MCV (фл), гематокрита – HCT (%, абсолютное значение), среднего объема тромбоцитов - MPV (фл), скорости оседания эритроцитов (СОЭ);

- выполнения, фиксации и окраски мазков крови, подсчет лейкоцитарной формулы крови, времени свертывания крови.

8.12. Контроль выполнения забора крови на биохимические исследования включает:

- определение концентрации глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, холестерина, триглицеридов в сыворотке/плазме крови;
- определение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в сыворотке/плазме крови

8.13. В рамках проверки патоморфологических исследований документируют используемый способ эвтаназии ТС в соответствие СОП и проведение выполнения осмотра внешнего состояния ТС:

- оценка телосложения и упитанности;
- визуальный осмотр и пальпация шерстного покрова, кожи, слизистых оболочек ротовой и носовой полостей, конъюнктивы, глаз, анального отверстия и наружных половых органов.

8.14. Контроль проведения некропсии внутренних органов, ТС включает:

- извлечение головного мозга, сердца, печени, селезенки, тимуса, надпочечников;
- извлечение семенников, эпидидимисов у самцов);
- извлечения яичников, матки у самок;
- макроскопическое обследование, взвешивание внутренних органов и определение коэффициентов их масс;
- фиксацию образцов внутренних органов ТС.

8.15. При проведении проверки гистологических исследований, документируют

- фиксацию образцов тканей и органов;
- подготовку фиксированных органов и тканей к проводке (вырезание фрагментов);
- гистологическую (автоматическая или ручная) проводку образцов тканей и органов;
- заливку тканей и органов в парафин с последующей наклейкой на деревянные блоки;
- подготовку предметных стёкол для наклеивания парафиновых срезов;
- нарезку тканей и органов, заключенных в парафин, с использованием микротома;
- окрашивание парафиновых срезов органов и тканей;
- оценку изменений в органах и тканях.

8.16. Контроль статистической обработки полученных данных включает:

- проверку подготовки экспериментальных данных к статистическому анализу и их представление;
- проверку гипотезы о нормальном распределении количественного признака;
- контроль правомерности выбора параметрических или непараметрических критериев;
- контроль проведения парного сравнения количественного признака согласно экспериментальным группам;
- контроль проведения множественного сравнения количественных признаков;
- проверку адекватности и достоверности описания и сравнения качественных признаков (номинальных и ранговых);
- контроль достоверности сравнения двух, а также трех или более групп по качественному признаку;
- контроль правильности предоставляемой информации.

8.17. В конце инспекции или перед формированием отчета инспектор должен обсудить все проблемы с инспектируемыми сотрудниками. Любые ошибки должны быть немедленно отмечены. Комментарии должны быть ясными, конкретными и конструктивными.

8.18. После выполнения инспекций составляются письменные отчеты (Приложение 1) и заключения (Приложение 2), которые передаются руководителю исследования и руководителю ИЦ.

8.19. Отчет о проведении инспекции исследования и его результатов заполняется по форме, представленной в приложении 2, с указанием даты проведения инспекции, фазы инспекции и даты отчета об инспекции руководителю исследования и руководителю ИЦ.

8.20. Подготовленное и подписанное заключении службы качества, содержащее информацию о типах инспекционных проверок и датах их проведения, необходима для подтверждения того, что в заключительном отчете достоверно отражены первичные данные исследования. Это заключение вносится в заключительный отчет.

8.21. При выявленных, в ходе проведения инспекции исследования отклонений от плана исследования, несоответствия СОП или принципам НЛП, способных повлиять на целостность и достоверность результатов исследования, необходимо сразу информировать руководителя исследования и руководителя ИЦ.

8.22. Инспекция документируется, отмечаются выявленные отклонения и рекомендации по их устранению. После устранения замечаний проводится повторная проверка и заключение документируется.

8.23. Оригиналы отчетов об инспекциях прилагаются к отчету по исследованию, копии находятся в СОК, в конце года документы передаются сотрудником СОК в архив, где хранятся бессрочно.

8.24. После окончания каждого инспектирования проведенного исследования, сотрудник ОК должен письменно задокументировать завершение проверке по исследованию.

## 9.СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ


9.1. Шекунова Е.В., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2020; 10(1): 19-28. doi: 10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28

9.2. Sharma P., Dunham A. Pharmacy Calculations. StatPearls [Internet]. 2020.

9.3. Sood J., Sapra B., Bhandari S., Jindal M., Tiwary A.K. Understanding pharmaceutical polymorphic transformations I: Influence of process variables and storage conditions. Therapeutic delivery. 2014; 5(10):1123-42. doi: 10.4155/tde.14.68

9.4. Tian B., Ding Z., Zong S., Yang J., Wang N., Wang T., Huang X., Hao H. Manipulation of Pharmaceutical Polymorphic Transformation Process Using Excipients. Current pharmaceutical design. 2020; 26(21):2553-2563. doi: 10.2174/1381612826666200213122302

9.5. Randomised controlled trial. National Institute for Health and Care Excellence, London, UK (2019). Дата обращения: 3 июня 2019.

9.6. Петров, В. И. Медицина, основанная на доказательствах: учебное пособие / Петров В. И. Недогода С. В. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 144 с. - ISBN

978-5-9704-2321-9.7. Текст: электронный // URL http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970423219.html (дата обращения: 22.02.2021).

## 10. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

## Отчет Службы Обеспечения Качества

## об инспекции проведения исследования и его результатов

**Название исследования:**
**Номер исследования:**
**Руководитель исследования:**
**Объект инспекции:**

| Дата инспекции | Дата отчета об инспекции руководителю исследования и руководителю испытательного центра | Фазы инспекции |
|---|---|---|
| | | |
| | | |
| | | |

Руководитель СОК: _____ Дата_____
подпись
Рук. исследования _____ Дата_____
подпись
Руководитель ИЦ _____ Дата _____
подпись

Приложение 2

**Заключение Службы Обеспечения Качества**
**об инспекции …….(***критической фазы***)**

**Название исследования:**
**Код исследования**:
**Руководитель исследования**:
**Объект инспекции:**
**Дата инспекции:**

| Наименование раздела проверки | Отметка о соответствии СОП | Примечание |
|---|---|---|
| | | |
| Заключение | | |

Руководитель СОК: _____ Дата_____
подпись
Рук. исследования _____ Дата_____
подпись
Руководитель ИЦ _____ Дата _____
подпись

**Лист регистрации изменений от «28» ноября 2023 в СОП № V/П - 03- 2023/3 версия 3**

| № изм. | № страницы | № пункта | Внесенные изменения |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | Титульный лист | Номер версии СОП - 03- 2021/2 **изменен** на V/П - 03- 2023/3<br>Число страниц **изменено** на количество страниц.<br>Составители и руководитель СОК В.Н. Перфилова **изменено** на Т.Д. Денисова |
| 2 | | Колонтитул | В колонтитуле графа СОП V/П - 03- 2021/2 **изменена** на V/П - 03- 2023/3 версия 3. |
| 3 | 1 | П.1 | В п.1 назначение присвоен п 1.1 – цель и п 1.2 -предназначение, |
| 4 | 1 | П2 | В п 2 нормативные ссылки присвоена нумерация 2.1, 2.2, 2,3 и 2,4.. |
| 5 | 3 | П.8 | В рамках исследования инспектируются:<br>1. Формирование групп (взвешивание, рандомизация): соответствие выполнения процедур СОП, оформление записей в журналах первичных данных, обращение с тест-системами<br>2. Расчет доз включает: проверку расчета индивидуальных и эквивалентных доз фармацевтических субстанций и ГЛФ, контроль расчета количества веществ для приготовления маточного раствора и общего объема носителя, поверку расчета фактически взятого количества веществ и объема носителя на соответствие с данными, указанными в Листе приготовления доз.<br>При проверке дозирования компонентов учитывается: дозирование твердых и вязких субстанций, а также неводных носителей (за исключением этилового спирта и его водных растворов) по массе; дозирование воды, водных растворов, этилового спирта и его смесей с водой, спиртовых растворов, настоек и экстрактов по объему.<br>Контролируются процедуры отвешивания/отмеривания рассчитанных фактических количеств носителей, контрольных и тестируемых веществ из маркированных емкостей в соответствии с данными, указанными в Листе приготовления доз.<br>При проверке приготовления доз учитываются технологии приготовления доз тестируемых и контрольных веществ и времени их введения животным в соответствии с описанной в Плане исследования и СОП процедурой.<br>Проводится проверка герметичности укупоривания, наличия этикеток и массы емкостей с веществами. Последние должны быть отражены в Листе приготовления доз.<br>Инспекция процедуры передачи и хранения доз включает контроль передачи приготовленных доз в зону содержания животных через передаточное окно; контроль хранения |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | термолабильных и светочувствительных веществ до введения животным.<br>3. Введение препарата: проверка процедуры введения препарата заключается в контроле способа фиксация животного и способа введения препарата, соответствия манипуляций СОП<br>4. Некропсия, расчет массовых коэффициентов. В рамках проверки документируется: используемый способ эвтаназии животных, соответствие СОП, некропсия, включающая оценку телосложения и упитанности, визуальный осмотр и пальпацию шерстного покрова, кожи, слизистых оболочек ротовой и носовой полостей, конъюнктивы, глаз, анального отверстия и наружных половых органов; извлечение внутренних органов животных: головного мозга, сердца, печени, селезенки, тимуса, надпочечников, семенников (у самцов), эпидидимисов (у самцов), яичников (у самок), матки (у самок), макроскопическое обследование, взвешивание внутренних органов и определение коэффициентов их масс, фиксация образцов органов<br>5. Физиологические исследования: контролируются манипуляции по изучению: параметров поведения в тесте «Открытое поле», функционирования сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, параметры ЭКГ во втором отведении), функционирования мочевыделительной системы (диурез, pH мочи, относительная плотность мочи, мочевой осадок), дыхательной системы (ритм и глубина дыхания),<br>6. Гематологические исследования (забор крови на исследование, результаты исследования (подсчета количества эритроцитов (клеток/л, клеток/мкл), тромбоцитов (клеток/л, клеток/мкл), лейкоцитов (клеток/л, клеток/мкл), концентрации гемоглобина (г/л), средний объём эритроцитов - MCV (фл), гематокрит – HCT (%, абсолютное значение), средний объем тромбоцитов - MPV (фл), скорости оседания эритроцитов (СОЭ)), изготовления, фиксации и окраски мазков крови, подсчет лейкоцитарной формулы крови, времени свертывания крови<br>7.Биохимические исследования: контролируется забор крови на исследование, определение концентрации глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, холестерина, триглицеридов в сыворотке/плазме крови, определение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в сыворотке/плазме крови<br>8.Гистологические исследования: документируется фиксация образцов тканей и органов, подготовка |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | фиксированных органов и тканей к проводке (вырезание фрагментов), гистологическая (автоматическая или ручная) проводка образцов тканей и органов, заливка тканей и органов в парафин с последующей наклейкой на деревянные блоки, подготовка предметных стёкол для наклеивания парафиновых срезов, нарезка тканей и органов, заключенных в парафин, с использованием микротома, окрашивание парафиновых срезов органов и тканей, оценка изменений в органах и тканях<br>9.Статистическая обработка: проверка подготовки данных к статистическому анализу и их представление, проверка гипотезы о нормальном распределении количественного признака, контроль правомерности выбора параметрических или непараметрических критериев, контроль проведения парного сравнения количественного признака согласно экспериментальным группам, контроль проведения множественного сравнения количественных признаков, проверку адекватности и достоверности описания и сравнения качественных признаков (номинальных и ранговых), контроль достоверности сравнения двух, а также трех или более групп по качественному признаку, контроль правильности предоставляемой информации.<br>В конце инспекции или перед формированием отчета инспектор должен обсудить все проблемы с инспектируемыми сотрудниками. Любые ошибки должны быть немедленно отмечены. Комментарии должны быть ясными, конкретными и конструктивными.<br>После выполнения инспекций составляются письменные отчеты и заключения (Приложение 1), которые передаются руководителю исследования и ИЦ. Отчет об инспекции проведения исследования и его результатов заполняется по форме, представленной в приложении (Приложение 2). В нем указывается дата проведения инспекции, дата отчета об инспекции руководителю исследования и руководителю испытательного центра, фазы инспекции. В заключении службы качества должно быть указано, что отчет об исследовании точно отражает данные исследования. В бланке «План-график инспекций испытательного центра (лаборатории токсикологии) НЦИЛС ВолгГМУ на год», делается отметка о проведенной проверке по исследованию. Если при проведении инспекции исследования отмечается отклонение от плана исследования, несоответствие СОП или принципам GLP, способных повлиять на целостность и достоверность результатов исследования, об этом сразу же информируются руководитель исследования и ИЦ. Инспекция документируется, отмечаются выявленные отклонения и рекомендации по их устранению. После |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | устранения замечаний проводится повторная проверка, заключение документируется.<br>Оригиналы отчетов об инспекциях прилагаются к отчету по исследованию, копии находятся в СОК, в конце года документы передаются сотрудником СОК в архив, где хранятся бессрочно.<br>**П8 проанализирован, пересмотрен и сформирован к работе. Текси разграничен на подпункты**<br>8.1. В рамках проведения исследования, сотрудник ОК проводит инспектирование в соответствии с хронологией данного исследования, путем определения критических этапов исследования.<br>8.2. Проводят инспекции критического этапа исследования по формированию групп (взвешивание, рандомизация), соответствию выполнения процедур СОП, оформлению записей в журналах первичных данных, обращению с тест-системами.<br>8.3. Проводят проверку расчета доз, включающую:<br>- проверку расчета индивидуальных и эквивалентных доз ФС (ГЛФ);<br>- контроль расчета количества веществ для приготовления маточного раствора и общего объема носителя;<br>- поверку расчета фактически взятого количества веществ и объема носителя на соответствие с данными, указанными в Листе приготовления доз.<br>8.4. При проверке дозирования компонентов, учитывают:<br>- дозирование твердых и вязких субстанций;<br>- дозирование неводных носителей (за исключением этилового спирта и его водных растворов);<br>- дозирование по массе;<br>- дозирование воды, водных растворов, этилового спирта и его смесей с водой, спиртовых растворов, настоек и экстрактов по объему.<br>8.5. Контролируют процедуры отвешивания/отмеривания рассчитанных фактических количеств носителей, контрольных и тестируемых веществ из маркированных емкостей в соответствии с данными, указанными в Листе приготовления доз.<br>8.6. При проверке приготовления доз учитывают технологии приготовления доз тестируемых и контрольных веществ и времени их введения животным в соответствии с описанной в Плане исследования и СОП процедуры.<br>8.7. Проводят проверку герметичности укупоривания, наличия этикеток и массы емкостей с веществами. Последние должны быть отражены в Листе приготовления доз. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 8.8. Инспекция процедуры передачи и хранения доз включает контроль передачи приготовленных доз в зону содержания животных через передаточное окно, а также контроль хранения термолабильных и светочувствительных веществ до введения животным.<br>8.9. Проверка процедуры введения препарата заключается в контроле способа фиксации животного и способа введения препарата, в соответствии с описанной манипуляцией в СОП.<br>8.10. Проверка физиологических исследований заключается:<br>- в контроле выполнения манипуляции по изучению: параметров поведения в тесте «Открытое поле»;<br>- в контроле выполнения манипуляции по изучению: параметров функционирования сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, параметры ЭКГ во втором отведении);<br>- в контроле выполнения манипуляции по изучению: параметров функционирования мочевыделительной системы (диурез, pH мочи, относительная плотность мочи, мочевой осадок);<br>- в контроле выполнения манипуляции по изучению: параметров функционирования дыхательной системы (ритм и глубина дыхания).<br>8.11. Контроль выполнения гематологических исследований включает:<br>- выполнение манипуляции по забору крови у ТС;<br>- проведение выполнения подсчета количества эритроцитов (клеток/л, клеток/мкл), тромбоцитов (клеток/л, клеток/мкл), лейкоцитов (клеток/л, клеток/мкл), концентрации гемоглобина (г/л), среднего объёма эритроцитов - MCV (фл), гематокрита – HCT (%, абсолютное значение), среднего объема тромбоцитов - MPV (фл), скорости оседания эритроцитов (СОЭ);<br>- выполнения, фиксации и окраски мазков крови, подсчет лейкоцитарной формулы крови, времени свертывания крови.<br>8.12. Контроль выполнения забора крови на биохимические исследования включает:<br>- определение концентрации глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, холестерина, триглицеридов в сыворотке/плазме крови;<br>- определение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в сыворотке/плазме крови<br>8.13. В рамках проверки патоморфологических исследований документируют используемый способ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | эвтаназии ТС в соответствие СОП и проведение выполнения осмотра внешнего состояния ТС:<br>- оценка телосложения и упитанности;<br>- визуальный осмотр и пальпация шерстного покрова, кожи, слизистых оболочек ротовой и носовой полостей, конъюнктивы, глаз, анального отверстия и наружных половых органов.<br>8.14. Контроль проведения некропсии внутренних органов, ТС включает:<br>- извлечение головного мозга, сердца, печени, селезенки, тимуса, надпочечников;<br>- извлечение семенников, эпидидимисов у самцов);<br>- извлечения яичников, матки у самок;<br>- макроскопическое обследование, взвешивание внутренних органов и определение коэффициентов их масс;<br>- фиксацию образцов внутренних органов ТС.<br>8.15. При проведении проверки гистологических исследований, документируют<br>- фиксацию образцов тканей и органов;<br>- подготовку фиксированных органов и тканей к проводке (вырезание фрагментов);<br>- гистологическую (автоматическая или ручная) проводку образцов тканей и органов;<br>- заливку тканей и органов в парафин с последующей наклейкой на деревянные блоки;<br>- подготовку предметных стёкол для наклеивания парафиновых срезов;<br>- нарезку тканей и органов, заключенных в парафин, с использованием микротома;<br>- окрашивание парафиновых срезов органов и тканей;<br>- оценку изменений в органах и тканях.<br>8.16. Контроль статистической обработки полученных данных включает:<br>- проверку подготовки экспериментальных данных к статистическому анализу и их представление;<br>- проверку гипотезы о нормальном распределении количественного признака;<br>- контроль правомерности выбора параметрических или непараметрических критериев;<br>- контроль проведения парного сравнения количественного признака согласно экспериментальным группам;<br>- контроль проведения множественного сравнения количественных признаков;<br>- проверку адекватности и достоверности описания и сравнения качественных признаков (номинальных и ранговых); |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | - контроль достоверности сравнения двух, а также трех или более групп по качественному признаку;<br>- контроль правильности предоставляемой информации.<br>8.17. В конце инспекции или перед формированием отчета инспектор должен обсудить все проблемы с инспектируемыми сотрудниками. Любые ошибки должны быть немедленно отмечены. Комментарии должны быть ясными, конкретными и конструктивными.<br>8.18. После выполнения инспекций составляются письменные отчеты (Приложение 1) и заключения (Приложение 2), которые передаются руководителю исследования и руководителю ИЦ.<br>8.19. Отчет о проведении инспекции исследования и его результатов заполняется по форме, представленной в приложении 2, с указанием даты проведения инспекции, фазы инспекции и даты отчета об инспекции руководителю исследования и руководителю ИЦ.<br>8.20. В подготовленном и подписанном заключении службы качества информация о типах инспекционных проверок и датах их проведения, необходима для подтверждения того, что в заключительном отчете достоверно отражены данные исследования.<br>8.21. При выявленных, в ходе проведения инспекции исследования отклонений от плана исследования, несоответствия СОП или принципам НЛП, способных повлиять на целостность и достоверность результатов исследования, необходимо сразу информировать руководителя исследования и руководителя ИЦ.<br>8.22. Инспекция документируется, отмечаются выявленные отклонения и рекомендации по их устранению. После устранения замечаний проводится повторная проверка и заключение документируется.<br>8.23. Оригиналы отчетов об инспекциях прилагаются к отчету по исследованию, копии находятся в СОК, в конце года документы передаются сотрудником СОК в архив, где хранятся бессрочно.<br>8.24. После окончания каждого инспектирования проведенного исследования, сотрудник ОК должен письменно задокументировать завершение проверке по исследованию. |

**Руководитель лаборатории:**

«30» ноября 2023 г. _____/ Бугаева Л.И._____/

дата подпись расшифровка