	ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫМ ПРОИЗВОДСТВОМ ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР СЛУЖБА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА		
СОП №:	Номер версии:	Количество страниц:	
V/П-05-2023/3	3	12	
	Дата начала действия версии СОП:	Дата окончания действия версии СОП:	
	06.12.2023	06.12.2025	
Наименование СОП:	**Составление плана-графика инспекций критических фаз исследования GLP статуса**		
Составление, утверждение и пересмотр СОП			
Составлено:	_____ подпись	14.12.2021/ 28.11.2023 дата	Т.Д. Денисова
Проверено: Руководитель СОК	_____ подпись	29.11.2023 дата	Т.Д. Денисова
Утверждено: Руководитель испытательного центра	_____ подпись	30.11.2023 дата	Л.И. Бугаева
Форма обучения:	Чтение ✓	практические занятия	

1. НАЗНАЧЕНИЕ

1.1. Цель: Описание процедуры составления расписания критических этапов исследования.

1.2. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

СОП предназначена для сотрудников службы обеспечения качества, осуществляющей независимую проверку критических этапов исследования на соответствие правилам НЛП.

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. Решение №81 Евразийской экономической комиссии (совета) «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 3 ноября 2016 г

2.3. 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).

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

За выполнение данной процедуры отвечает персонал по обеспечению качества, имеющий квалифицированную подготовку, специальные знания и опыт, знакомый с процедурами испытаний, осуществляющий контроль качества проводимых исследований

4. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данная СОП применяется сотрудниками СОК при планировании инспекций исследований GLP статуса в ИЦ.

5. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Принципы надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice) - 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 надлежащей лабораторной практике.

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.

Критические этапы исследования (critical phases) - определенные процедуры или виды деятельности в рамках исследования, точное и правильное исполнение которых является необходимым условием для качества, достоверности и надежности получаемых результатов исследования.

6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GLP - Good Laboratory Practice (надлежащая лабораторная практика)

ИЦ – испытательный центр

СОП–стандартная операционная процедура

СОК – служба обеспечения качества

7.ПРИМЕНЯЕМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ / ИНСТРУМЕНТЫ/РЕАКТИВЫ

7.1. Компьютер
7.2. Принтер
7.3. Электронные носители данных
7.4. Бумага
7.5. Шариковая ручка
7.6. Бланки для ведения документации

8. ПРОЦЕДУРА ВЫПОЛНЕНИЯ

8.1. При проведении исследования GLP статуса проводятся инспекции «критических фаз» данного исследования.

8.2. Инспекции проводятся по заранее спланированному расписанию, которое зависит от хронологии и длительности исследования

8.3. До начала проведения исследования, руководитель исследования передает в службу обеспечения качества утвержденный план/протокол исследования и график проведения манипуляций.

8.4. На основании плана/протокола исследования и графика проведения манипуляций, сотрудник СОК выявляет и определяет критические фазы данного исследования.

8.5. К критическим фазам относятся процедуры или виды деятельности, точное и правильное исполнение которых является необходимым условием качества, достоверности и надежности получаемых результатов исследования. Совокупность неверно выполненных процедур по двум и более критическим фазам, может привести к полной потере данных или невозможности их обработки и, как следствие, к необходимости полностью воспроизвести исследование.

8.6. Ниже перечислены процедуры, критических фаз исследования, которые при необходимости могут быть дополнены:

8.6.1. Манипуляции с тест-системами, включающие:

- взвешивание, так как практически каждое неблагоприятное воздействие на организм может вызывать изменение массы тела животных;
- распределение по группам (рандомизация или стратификация), с целью исключения необъективности (предпочтений исследователя при выборе животных) и, связанного с ней, вероятного смещения оценки, является обязательным условием доклинического исследования;
- идентификацию, для отслеживания изменений, происходящих с каждым конкретным животным;
- клинический осмотр и наблюдение (процедуры являются основой для постановки диагноза, описания симптомов интоксикации, от правильности их выполнения зависит полнота картины эффектов исследуемого вещества в отношении организма животного);
- эвтаназию (один из ключевых этапов и одновременно гуманная точка эксперимента);
- некропсию и определение массовых коэффициентов (является обязательной манипуляцией при исследовании токсических эффектов веществ в доклинических исследованиях, для получения достоверных данных и очень важна для стандартизации процедуры вскрытия и извлечения органов лабораторных животных).

8.6.2. Манипуляции с тест–объектами, включающие:

- получение, условия содержания, расчет дозы, анализ концентрации и стабильности приготовленных для введения доз (так как от правильного хранения и приготовления исследуемых объектов зависит возможность корректной оценки их воздействия на организм животного);

- введение тест-объекта (важнейший этап доклинического исследования, при контроле корректности проведения этапа имеет значение определение объемов доз, выбранных для введения экспериментальных животным, безболезненность манипуляции для животного и правильность выполнения самой процедуры введения);

8.6.3. Физиологические исследования необходимые для оценки влияния исследуемых веществ на органы-мишени животного и организм в целом;

8.6.4. Лабораторные исследования по гематологии, биохимии и гистологии (отслеживание времени и правильности выполнения анализа, правильности и сохранности маркировки образцов, условия хранения образцов, в том числе при заморозке, получение и документирование первичных данных и т.д.);

8.6.5. Результатов статистического анализа, необходимого для интерпретации полученных данных, для проверки степени достоверности, правильной интерпретации и выявления закономерностей изучаемых процессов.

8.7. После определения критических фаз исследования, составляется расписание аудитов/инспекций по данному исследованию.

8.8. В форме «План-график инспекций отдельного исследования испытательного центра (Приложение 1) делается отметка на определенную дату о планировании проведения инспекции критической фазы исследования.

8.9. После проведения инспекции, в плане-графике необходимо поставить отметку о выполнении в форме - да/нет.

8.10. В конце исследования документ подписывается руководителем ИЦ и сотрудниками СОК, проводившими аудиты/инспекции

8.11. При краткосрочных исследованиях планирование инспекций всех «критических фаз» осуществляется согласно протоколу и последовательности его выполнения.

8.12. При проведении исследований, продолжительность которых составляет несколько месяцев, инспекции «критических фаз» проводятся несколько раз за одно исследование и планирование их также осуществляется согласно протоколу исследования.

8.13. В конце года планы-графики сдаются в архив сотрудниками СОК, где хранятся бессрочно в разделе “Документы СОК”

9.СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ 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

План-график инспекций отдельного исследования испытательного центра

Код исследования:
Название исследования:

Объект инспекции	Планируемая дата инспекции	Инспектор	Отметка о проведении инспекции Да/нет

Руководитель СОК:
«____»_____ _____ г. _____ /_____/

Утверждаю

Руководитель ИЦ:
«____»_____ _____ г. _____ /_____/

Лист регистрации изменений от «28» ноября 2023 в СОП № V/П - 05- 2023/3 версия 3

№ изм	№ страницы	№ пункта	Внесенные изменения
1	1	Титульный лист	Номер версии СОП - 05- 2021/2 **изменен** на V/П - 05- 2023/3 Число страниц **изменено** на количество страниц. Составители и руководитель СОК В.Н. Перфилова **изменено** на Т.Д. Денисова
2		Колонтитул	В колонтитуле графа СОП V/П - 05- 2021/2 **изменена** на V/П - 05- 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 и 2,3.
5	3	П.8	Во время проведения исследования GLP статуса осуществляются аудит протокола исследования, инспекции «критических фаз» и аудит заключительного отчета. До начала исследования руководитель исследования передает в службу обеспечения качества утвержденный план исследования и график проведения манипуляций, на основании которых руководитель СОК проводит выявление критических фаз исследования и составляет расписание аудитов/инспекций по данному исследованию. В форме «План-график инспекций отдельного исследования испытательного центра (лаборатории токсикологии) НЦИЛС ВолгГМУ» (Приложение 1) делается отметка на определенную дату о планировании проведения инспекции критической фазы исследования. Выполнение отмечается да/нет. В конце исследования документ подписывается руководителем ИЦ и сотрудниками СОК, проводившими аудиты/инспекции К критическим фазам относятся процедуры или виды деятельности, точное и правильное исполнение которых является необходимым условием качества, достоверности и надежности получаемых результатов исследования. Совокупность неверно выполненных процедур по двум и более критическим фазам привести к полной потере данных или невозможности их обработки и, как следствие, к необходимости полностью воспроизвести исследование

			К критическим фазам исследования относятся нижеперечисленные процедуры, которые при необходимости могут быть дополнены: 1. Манипуляции с тест-системами, включающие: 1.1 взвешивание, так как практически каждое неблагоприятное воздействие на организм может вызывать изменение массы тела животных 1.2 распределение по группам (рандомизация или стратификация) с целью исключения необъективности (предпочтений исследователя при выборе животных) и, связанного с ней, вероятного смещения оценки, является обязательным условием доклинического исследования 1.3 идентификация –для отслеживания изменений, происходящих с каждым конкретным животным 1.4 клинический осмотр и наблюдение- процедуры являются основой для постановки диагноза, описания симптомов интоксикации, от правильности их выполнения зависит полнота картины эффектов лекарственного средства в отношении организма животного 1.5 эвтаназия - один из ключевых этапов и одновременно гуманная точка эксперимента 1.6 некропсия, определение массовых коэффициентов -являются обязательной манипуляцией при исследовании токсических эффектов препаратов в доклинических исследованиях, для получения достоверных данных очень важна стандартизация процедуры вскрытия и извлечения органов лабораторных животных 2. Манипуляции с тест–объектами: 2.1 получение, условия содержания, расчет дозы, анализ концентрации и стабильности приготовленных для введения доз, так как от правильного хранения и приготовления исследуемых объектов зависит возможность корректной оценки их воздействия на организм животного 2.2 введение тест-объекта - важнейший этап доклинического исследования, при контроле корректности проведения этапа имеет значение определение объемов доз, выбранных для введения экспериментальных животным, безболезненность манипуляции для животного и правильность выполнения самой процедуры введения 2.3.Физиологические исследования -для оценки влияния исследуемых объектов на органы-мишени и организм в целом 3.Лабораторные исследования (гематология, биохимия, гистология) важно отслеживать время и правильность выполнения анализа, правильность и сохранность маркировки образцов; условия хранения образцов, в том числе при заморозке; получение и документирование первичных данных и т.д.

			4.Статистический анализ необходим для интерпретации полученных данных, для проверки степени достоверности, правильной интерпретации и выявления закономерностей изучаемых процессов. Инспекции проводятся по заранее спланированному расписанию, которое зависит от хронологии и длительности исследования При краткосрочных исследованиях планирование инспекций всех «критических фаз» осуществляется согласно протоколу и последовательности его выполнения. При проведении исследований, продолжительность которых составляет несколько месяцев, инспекции «критических фаз» проводятся несколько раз за одно исследование и планирование их также осуществляется согласно протоколу исследования. В конце года планы-графики сдаются в архив сотрудниками СОК, где хранятся бессрочно в разделе “Документы СОК” **П8 проанализирован и пересмотрен**. **Изменен на** 8.1. При проведении исследования GLP статуса проводятся инспекции «критических фаз» данного исследования. 8.2. Инспекции проводятся по заранее спланированному расписанию, которое зависит от хронологии и длительности исследования 8.3. До начала проведения исследования, руководитель исследования передает в службу обеспечения качества утвержденный план/протокол исследования и график проведения манипуляций. 8.4. На основании плана/протокола исследования и графика проведения манипуляций, сотрудник СОК выявляет и определяет критические фазы данного исследования. 8.5. К критическим фазам относятся процедуры или виды деятельности, точное и правильное исполнение которых является необходимым условием качества, достоверности и надежности получаемых результатов исследования. Совокупность неверно выполненных процедур по двум и более критическим фазам, может привести к полной потере данных или невозможности их обработки и, как следствие, к необходимости полностью воспроизвести исследование. 8.6. Ниже перечислены процедуры, критических фаз исследования, которые при необходимости могут быть дополнены: 8.6.1. Манипуляции с тест-системами, включающие: - взвешивание, так как практически каждое неблагоприятное воздействие на организм может вызывать изменение массы тела животных;

			- распределение по группам (рандомизация или стратификация), с целью исключения необъективности (предпочтений исследователя при выборе животных) и, связанного с ней, вероятного смещения оценки, является обязательным условием доклинического исследования; - идентификацию, для отслеживания изменений, происходящих с каждым конкретным животным; - клинический осмотр и наблюдение (процедуры являются основой для постановки диагноза, описания симптомов интоксикации, от правильности их выполнения зависит полнота картины эффектов исследуемого вещества в отношении организма животного); - эвтаназию (один из ключевых этапов и одновременно гуманная точка эксперимента); - некропсию и определение массовых коэффициентов (является обязательной манипуляцией при исследовании токсических эффектов веществ в доклинических исследованиях, для получения достоверных данных и очень важна для стандартизации процедуры вскрытия и извлечения органов лабораторных животных). 8.6.2. Манипуляции с тест–объектами, включающие: - получение, условия содержания, расчет дозы, анализ концентрации и стабильности приготовленных для введения доз (так как от правильного хранения и приготовления исследуемых объектов зависит возможность корректной оценки их воздействия на организм животного); - введение тест-объекта (важнейший этап доклинического исследования, при контроле корректности проведения этапа имеет значение определение объемов доз, выбранных для введения экспериментальных животным, безболезненность манипуляции для животного и правильность выполнения самой процедуры введения); 8.6.3. Физиологические исследования необходимые для оценки влияния исследуемых веществ на органы-мишени животного и организм в целом; 8.6.4. Лабораторные исследования по гематологии, биохимии и гистологии (отслеживание времени и правильности выполнения анализа, правильности и сохранности маркировки образцов, условия хранения образцов, в том числе при заморозке, получение и документирование первичных данных и т.д.); 8.6.5. Результатов статистического анализа, необходимого для интерпретации полученных данных, для проверки степени достоверности, правильной интерпретации и выявления закономерностей изучаемых процессов. 8.7. После определения критических фаз исследования, составляется расписание аудитов/инспекций по данному исследованию.

			8.8. В форме «План-график инспекций отдельного исследования испытательного центра (Приложение 1) делается отметка на определенную дату о планировании проведения инспекции критической фазы исследования. 8.9. После проведения инспекции, в плане-графике необходимо поставить отметку о выполнении в форме - да/нет. 8.10. В конце исследования документ подписывается руководителем ИЦ и сотрудниками СОК, проводившими аудиты/инспекции 8.11. При краткосрочных исследованиях планирование инспекций всех «критических фаз» осуществляется согласно протоколу и последовательности его выполнения. 8.12. При проведении исследований, продолжительность которых составляет несколько месяцев, инспекции «критических фаз» проводятся несколько раз за одно исследование и планирование их также осуществляется согласно протоколу исследования. 8.13. В конце года планы-графики сдаются в архив сотрудниками СОК, где хранятся бессрочно в разделе “Документы СОК”
5	4	9	1) 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). **Удалено, добавлено** 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).

Руководитель лаборатории:

«_30_» ноября__ 2021 **г.** _____ / _Бугаева Л.И._____/

дата подпись расшифровка