



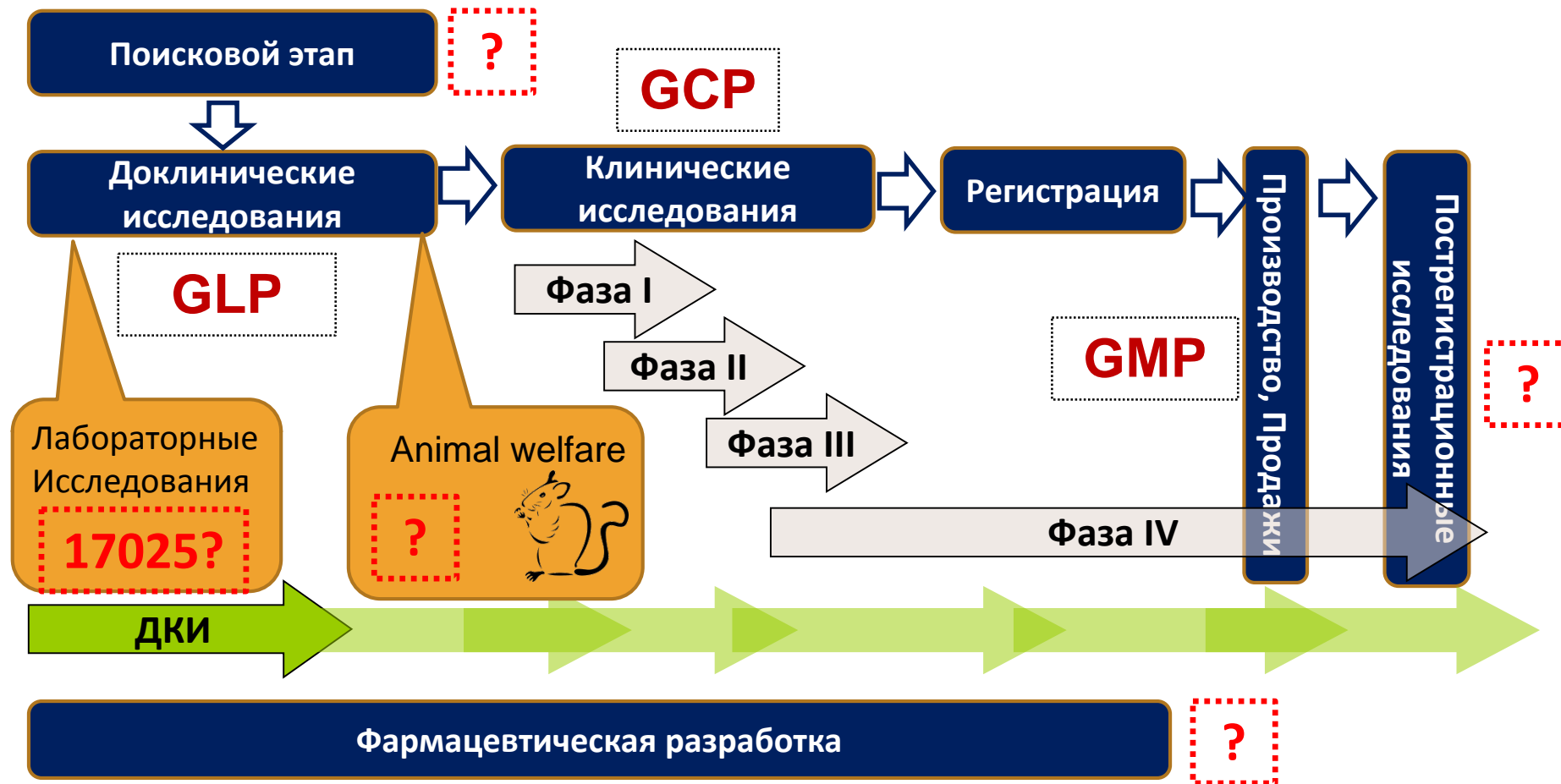
**GLP-PLANET IV**  
*Совместно с ассоциацией специалистов по  
лабораторным животным RUS-LASA*  
*28-30 июня 2023*



## Процесный подход в испытательном центре

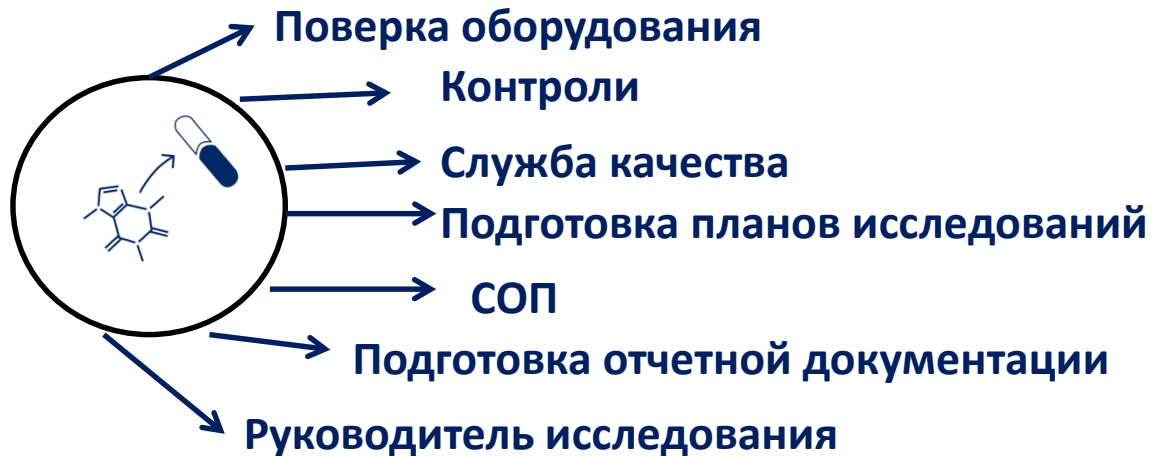
д.м.н., Макарова Марина Николаевна

# ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА



# НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## HANDBOOK ON QUALITY PRACTICES IN BASIC BIOMEDICAL RESEARCH (QPBR)



≈20% всех ДКИ в РФ

GLP-like

- Скрининг *in vitro*, *in silico*
- Поиск механизмов действия
- Фармакологические свойства *in vitro/in vivo*
- Фармакокинетика
- ADME TOX
- Предварительные исследования токсичности

# ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ **GLP** или **NON-GLP**?

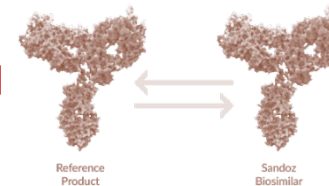
- Изменение состава вспомогательных веществ
- Смена производственной площадки АФИ
- Внесение новых показаний к применению
- Изменение курса применения
- Установление/подтверждение механизмов действия
- Уточнение токсикологических характеристик
- Включение в ИМП применение у беременных



До(«Не»)клинические исследования

≈70% всех ДКИ в РФ

**БИОАНАЛОГИ**



**ДЖЕНЕРИКИ**

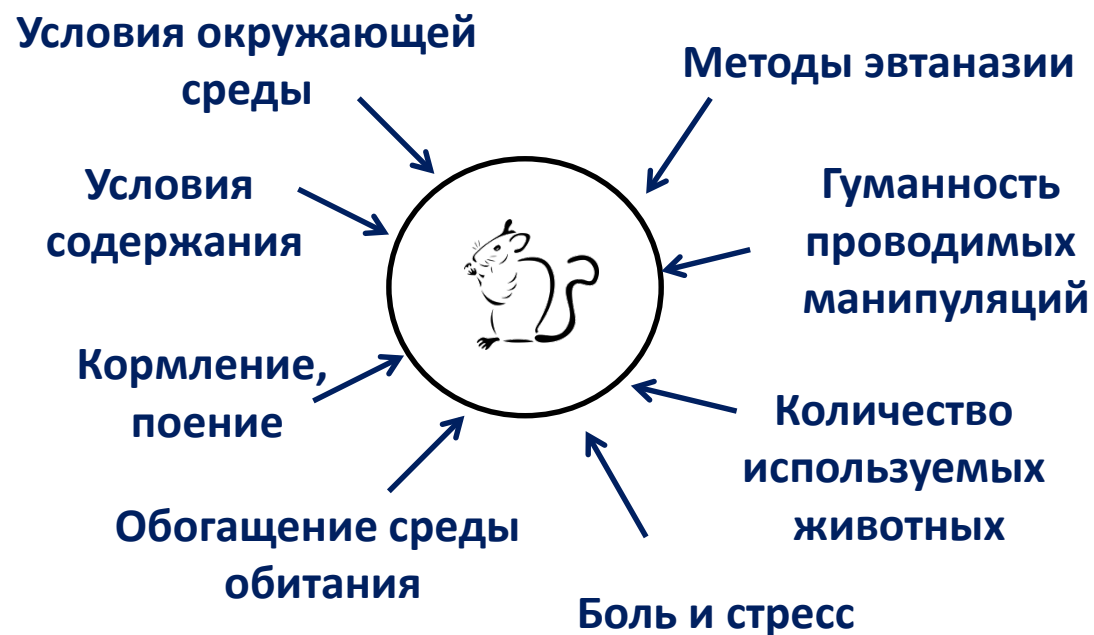


**ГИБРИДНЫЕ ЛС**



# ЛАБОРАТОРНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

## Good animal welfare practice?



# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИСТЕМ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА

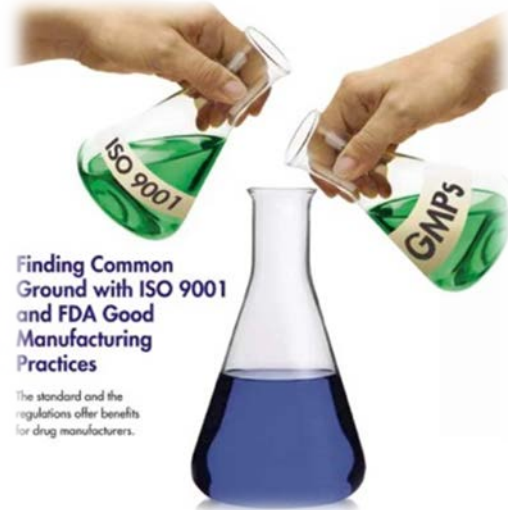
**ISO 9001**

Процесс-ориентированная СМК



**GXP**

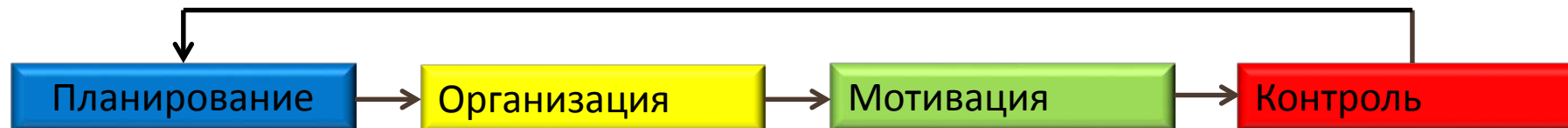
Продукт-ориентированная СМК



# Процессный подход

---

- ▶ **Процессный подход в управлении - подход,** определяющий рассмотрение деятельности любой компании как сети бизнес-процессов, связанных с целями и миссией этой компании.
- ▶ Согласно стандарту ИСО 9001:2000, **процессным подходом** может считаться систематическая идентификация и **менеджмент** применяемых организацией процессов и, прежде всего, обеспечения их взаимодействия.
- ▶ При этом создается система качества устойчивая к текучке кадров.
- ▶ Каждый процесс документирован, что позволяет его анализировать, улучшать, контролировать.



# Технологические процессы в доклиническом центре

Тип процесса	Определение процессов	Примеры процессов
<b>Основные процессы</b>	Обычно совпадает с основной деятельностью организации	Выполнение НИР Процессы СК
<b>Обеспечивающие процессы</b>	Процессы подразделений, которые обеспечивают выполнение НИР	Выполнение клинико-лабораторных исследований в рамках НИР Воспроизведение лабораторных животных, их кормление и поение Метрологическое обеспечение
<b>Вспомогательные процессы</b>	Процессы , связанные с созданием нормальных организационно-технических и санитарно-гигиенических условий труда	Обращение с отходами Мониторинг здоровья животных и окружающей среды Обеспечение охраны труда
<b>Административные процессы</b>	Процессы регулирования нормами деятельности структурных подразделений, сотрудников	Анализ СМК со стороны руководства Управление проектами



# Технологические процессы вивария и питомника

<b>ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ</b>	<b>ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ</b>
Воспроизведение лабораторных животных	Обращение с отходами
Кормление и поение лабораторных животных	Мониторинг окружающей среды
Проведение лечебно-профилактических мероприятий лабораторных животных	Мониторинг здоровья животных
	Дезинфекция, дератизация



**ОСНОВНОЙ ПРОЦЕСС**

**ВЫПОЛНЕНИЕ НИР**



# Пример: Воспроизведение лабораторных животных

Вход процесса	
<b>Документы 4 уровня</b>	<b>Документы 3 уровня</b>
Отчет по результатам инвентаризации животных	СОП П-2 Учет и движение лабораторных животных
Нормативы по воспроизводству и содержанию лабораторных животных	СОП П-16 Воспроизводство лабораторных животных
Общий план нормативов по количеству голов в питомнике лабораторных животных	
Рабочий план по воспроизводству	
Заявки на животных	СОП А-14 Управление НИР

# Пример: Воспроизведение лабораторных животных

Процесс	
Документы 4 уровня	Документы 3 уровня
Садка	СОП П-16 Воспроизводство лабораторных животных
Лист контроля садки	
Отъем самца	
Лист контроля садки	
Контроль над беременными самками	
Лист контроля воспроизводства	
Отсадка потомства от самки	СОП П-2 Учет и движение лабораторных животных
Лист контроля воспроизводства	
Акт о рождении потомства	
Поведение ЛПМ полученному потомству	СОП П-4 Проведение лечебно-профилактических мероприятий лабораторным животным
Лист контроля ЛПМ	
Лист клинического осмотра	

# Пример: Воспроизведение лабораторных животных

Процесс	
Документы 4 уровня	Документы 3 уровня
Прием и оценка животных, полученных из сторонних питомников	
Ветеринарное свидетельство (ТТН, удостоверение качества)	СОП ОЖ-1 Обеспечение питомника организации лабораторными животными СОП А-19 Аудит поставщика
Лист клинического осмотра	СОП П-4 Проведение лечебно-профилактических мероприятий лабораторным животным
Постановка на карантин и проведение ЛПМ	
Лист учета адаптации животных к изменению рациона кормления	СОП П-6 Правила кормления и поения различных видов лабораторных животных
Лист клинического осмотра	СОП П-4 Проведение лечебно-профилактических мероприятий лабораторным животным
Возврат животных поставщику	
Акт об установленном расхождении по количеству и качеству при приемке ТМЦ	Инструкция А-5 Оборот товарно-материальных ценностей. Порядок работы на складах



# Пример: Воспроизведение лабораторных животных

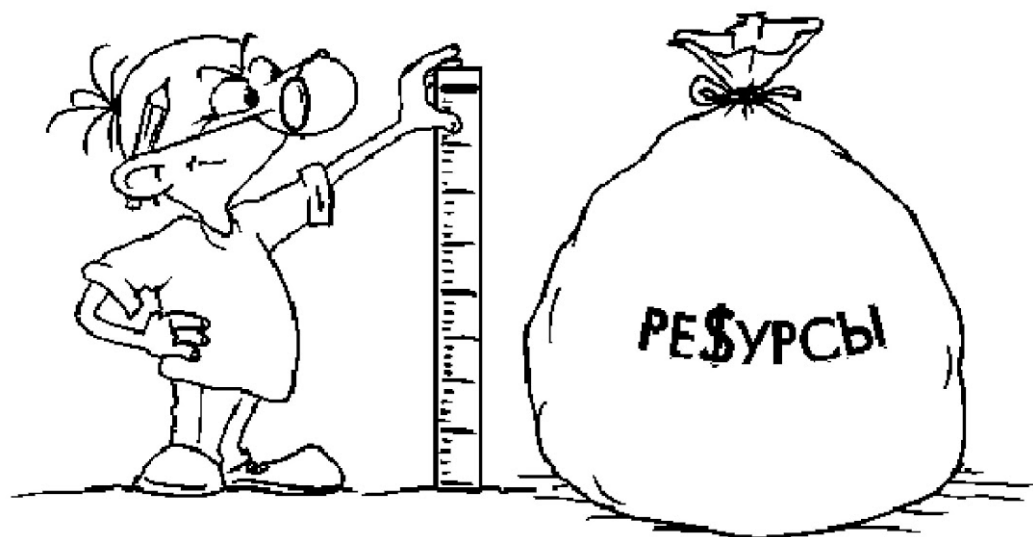
Выход процесса	
Документы 4 уровня	Документы 3 уровня
Отчет движения животных по группам	СОП П-2 Учет и движение лабораторных животных
Отчет по результатам инвентаризации животных	



Наименование процесса		Код процесса
Обеспечение организации лабораторными животными		0-6
Цели (назначение) процесса		Управляющие документы
1. Воспроизводство лабораторных животных	СОП П-16 «Воспроизводство лабораторных животных», СОП П-2 «Учет и движение лабораторных животных»	
2. Закупка животных из сторонних питомников	СОП ОЖ-1 «Обеспечение питомника организации лабораторными животными», Инструкция ББ-6 «По предупреждению возникновения и распространения <u>зооантропонозов</u> »	
3. Содержание, кормление и поение лабораторных животных в соответствии с видовыми потребностями и особенностями	СОП П-3 «Правила содержания различных видов лабораторных животных», СОП П-6 «Правила кормления и поения различных видов лабораторных животных», СОП П-7 «Циклы содержания лабораторных животных в питомнике»	
4. Проведение лечебно-профилактических и санитарно-гигиенических мероприятий (ЛПМ и СГМ)	СОП П-4 «Проведение лечебно-профилактических мероприятий лабораторным животным»	
Входы процесса		Выходы процесса
Лабораторные животные		Необходимое количество различных видов лабораторных животных соответствующего статуса здоровья Отходы различного класса

#### Ресурсы для обеспечения процесса

Персонал	Инфраструктура	Дополнительные ресурсы
Ветеринарные врачи, ветеринарные фельдшеры, Зоотехник по содержанию, лаборанты-исследователи, персонал по уходу за животными	Помещения: - помещения для содержания животных; - для подготовки корма, воды и подстила, - для очистки, мойки и хранения клеток и инвентаря, - складские помещения, кормокухни, - помещения для временного хранения отходов, -комната хранения лекарственных препаратов для ветеринарного применения, - инженерные системы	Корма, вода питьевая, подстил, клетки содержания, поилки, элементы обогащения среды Лекарственные препараты для ветеринарного применения



Показатели результативности процесса			
Критерии (параметры)	Планируемые значения	Периодичность оценки	Источник информации (документ, система, подразделение)
Необходимое для проведения НИР количество животных	100%	Ежемесячно	Отчет по учету рождаемости, смертности и среднему выходу потомства
		Раз в полгода	Анализ использования лабораторных животных
Поение, кормление и содержание лабораторных животных в соответствии с Графиком кормления, поения и замены поилок и Графиком замены клеток, уборки и дезинфекции	100%	Ежедневно	Листы регистрации кормления, поения, замены поилок, проведение уборки и дезинфекции
Содержание лабораторных животных в соответствующих условиях окружающей среды	100%	Ежедневно	Листы регистрации температуры и влажности
		Раз в полгода	Отчет о проведенном мониторинге окружающей среды в помещениях АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
Соответствующий статус здоровья лабораторных животных	100%	Раз в год	Отчет о проведенных ЛПМ и СГМ
		Раз в полгода	Отчет по мониторингу здоровья животных
РАЗРАБОТАН		СОГЛАСОВАН	



# Пример: Воспроизведение лабораторных животных. Оценка рисков процесса.

---

- ▶ Отсутствие персонала (увольнение, травматизм)
- ▶ Животные ненадлежащего качества / Изменение характеристик племенного ядра
- ▶ Недостаточное количество клеток для содержания животных / Потребности в животных выше возможностей / Недостаточное количество маточного поголовья
- ▶ Отсутствие корма, воды, подстила или их ненадлежащее качество





# Пример: Воспроизведение лабораторных животных. Оценка рисков процесса

## Метод FMEA (Анализ видов и последствий потенциальных несоответствий)

- ▶ S – тяжесть вреда последствий (1-5),
- ▶ O – вероятность возникновения опасности (1-5),
- ▶ D – вероятность выявления опасности (1-5).

Произведение трех составляющих (S x O x D) определяет приоритетное число риска (ПЧР), по которому можно определить категорию риска.

ПЧР	Категория риска
< 11	Несущественный риск
11-19	Приемлемый риск
20-40	Значительный риск
> 40	Неприемлемый риск



# Оценка рисков процесса воспроизводство лабораторных ЖИВОТНЫХ

## Отсутствие персонала (увольнение, травматизм)

### 1. Анализ «текучки» кадров

Выявление причин увольнения

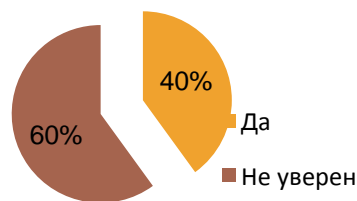
### 2. Выявление удовлетворенности персонала:

Уровнем оплаты труда

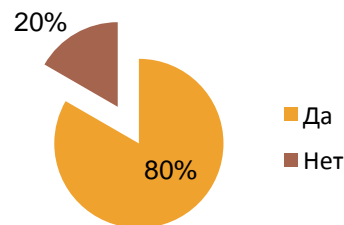
Условиями работы

Психологическим климатом в коллективе

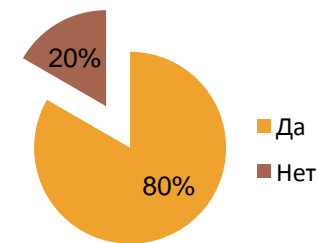
Доступностью информации для выполнения трудовых обязанностей



Меня устраивает уровень заработной платы, который я получаю



На моем рабочем месте созданы в целом комфортные, удобные условия для труда



Вся необходимая служебная информация доступна работникам, доводится своевременно, ясно и четко

# Оценка рисков процесса воспроизводство лабораторных ЖИВОТНЫХ

---

- ▶ **Животные ненадлежащего качества / Изменение характеристик племенного ядра**
- ▶ Несоответствие вида, линии
- ▶ Несоответствие возраста и пола
- ▶ Наличие инфекционных заболеваний
- ▶ Наличие неинфекционных заболеваний



Меры воздействия:

- Контроль за здоровьем животных
- Карантинизация
- Разработка мер по выявлению, предотвращению и распространению инфекционных заболеваний
- Выбраковка животных не соответствующих стандарту вида, линии
- .....

# Оценка рисков процесса воспроизводство лабораторных ЖИВОТНЫХ





---

- ▶ Недостаточное количество клеток/вольеров для содержания животных или потребности в животных выше возможностей/недостаточное количество маточного поголовья
- ▶ Дефекты планирования процесса воспроизводства лабораторных животных
- ▶ Отсутствие учета поголовья
- ▶ Внешние факторы: поступление заявки на НИР с большим числом поголовья (на примере пандемии по COVID-19)



# Оценка рисков процесса воспроизводство лабораторных ЖИВОТНЫХ

---

- ▶ **Отсутствие корма, воды, подстила или их ненадлежащее качество**
- ▶ Работа с поставщиками (аудит поставщика, подбор альтернативных поставщиков) 
- ▶ Документированная процедура по обороту товарно-материальных ценностей (в т.ч. прием товара ненадлежащего качества) 
- ▶ Контроль складских помещений, разработка мер по предотвращению порчи товара при хранении (дезинсекция, дератизация, контроль микроклимата), недопущение использование товаров с истекшим сроком годности. 
- ▶ Контроль качества воды (не только при поступлении из источника водоснабжения, но и при хранении в бутылках для поения). 
- ▶ Контроль инвентаря, контактирующего с кормами, водой, подстилом.

# Анализ процесса со стороны владельца. На примере оценки эффективности дезинфекции воздушной среды УФ облучением.

---

Исследование эффективности применения УФ дезинфекции в критические этапы технологического процесса, когда происходит замена подстила лабораторных животных, их кормление, а также сухая уборка в помещениях, что приводит к увеличению пыли, шерсти и других частиц в воздухе.



Формальдегид



Пыль



Пыльца



Аллергены



Шерсть животных



Микрочастицы



Микробы

*Бондарева Е.Д., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Эффективность дезинфекции воздушной среды УФ-облучением в экспериментальных вивариях // Лабораторные животные для научных исследований . 2019, №3 <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-03-08>*

## Анализ процесса со стороны владельца. На примере оценки эффективности дезинфекции воздушной среды УФ облучением

---

**Нормативы для оценки бактериальной обсемененности воздуха вивария в настоящее время не разработаны.**



Помещения вивария по аналогии и весьма условно могут быть отнесены к помещениям класса чистоты **Б и В** в соответствии с СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».

На основании допустимых уровней бактериальной обсемененности воздуха помещений лечебно-профилактических учреждений, представленных в СанПиНе, обсемененность помещений классов В и Г, в том числе золотистым стафилококком, не нормируется.

**В связи с чем, любые полученные результаты микробиологического анализа воздушной среды помещений вивария можно считать приемлемыми.**

## Допустимые уровни бактериальной обсемененности воздушной среды помещений лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) в зависимости от их функционального назначения и класса чистоты (выдержка из СанПиН 2.1.3.2630-10)

Класс чистоты	Название помещения в ЛПУ	Общее количество микроорганизмов в 1 м <sup>3</sup> воздуха (КОЕ/м <sup>3</sup> )	
		до начала работы	во время работы
<b>Чистые (Б)</b>	<p>Послеродовые палаты, палаты для ожоговых больных, палаты для лечения пациентов в асептических условиях, палаты для недоношенных, грудных, травмированных.</p> <p>Рентгенооперационные, стерилизационные при операционных. Чистая и стерильная зоны (контроля, комплектования и упаковки чистых инструментов, помещения для подготовки перевязочных и операционных материалов и белья, стерилизации)</p> <p>Малые операционные.</p>	Не более 500	Не более 750
<b>Условно-чистые (В)</b>	<p>Шлюзы в боксах и полубоксах инфекционных отделений, боксы палатных отделений, боксированные палаты, палатные секции инфекционного отделения, в том числе туберкулезные.</p> <p>Палаты для взрослых больных, помещения для матерей детских отделений.</p> <p>Шлюзы перед палатами для новорожденных.</p> <p>Кабинеты врачей, помещения дневного пребывания пациентов, кабинеты функциональной диагностики, процедурные эндоскопии (кроме бронхоскопии). Процедурные магнитно-резонансной томографии, процедурные с применением амиазина, процедурные для лечения нейролептиками.</p>	Не нормируется	Не нормируется



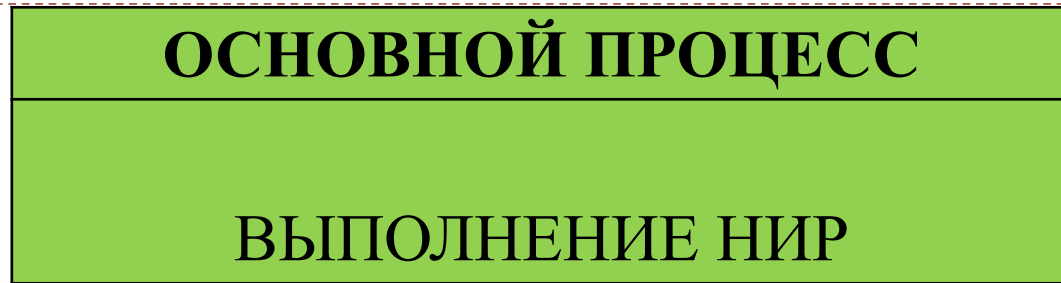
# Результаты оценки обсемененности помещения содержания экспериментальных лабораторных животных (Помещение №1)

№ п/п	Дата отбора проб	Время отбора проб	Показатели			Технологический процесс
			<i>S. aureus</i> , КОЕ/м <sup>3</sup>	ОМЧ, КОЕ/м <sup>3</sup>	Дрожжи/плесени, КОЕ/м <sup>3</sup>	
1	24.06	7:40	не обнаружено	1100	100/0	До начала работы
2		-	-			УФ дезинфекция
3		8:40	не обнаружено	400	0/20	Выборочная замена подстила, уборка, поение животных
4		9:00	не обнаружено	370	10/10	
5		10:00	не обнаружено	<b>1800</b>	50/20	
6		11:40	не обнаружено	<b>2200</b>	<b>100/240</b>	
7		-	-			УФ дезинфекция
8		12:40	не обнаружено	800	0/170	Кормление животных, влажная уборка
9		13:00	не обнаружено	640	0/70	
10		14:00	не обнаружено	460	10/40	
1	25.06	7:40	не обнаружено	490	0/20	До начала работы
2		-	-			УФ дезинфекция
3		8:40	не обнаружено	<b>1500</b>	<b>10/790</b>	Полная замена подстила лабораторных животных, уборка, поение
4		9:00	не обнаружено	<b>2500</b>	<b>40/1000</b>	
5		10:00	не обнаружено	<b>2500</b>	<b>50/1000</b>	
6		11:40	не обнаружено	<b>1300</b>	<b>20/410</b>	
7		-	-			УФ дезинфекция
8		12:40	не обнаружено	360	0/110	Кормление животных, влажная уборка
9		13:00	не обнаружено	210	10/50	
10		14:00	не обнаружено	230	0/40	

# Результаты оценки обсемененности помещения содержания экспериментальных лабораторных животных (Помещение №2)

№ п/п	Дата отбора проб	Время отбора проб	Показатели			Технологический процесс
			<i>S. aureus</i> , КОЕ/м <sup>3</sup>	ОМЧ, КОЕ/м <sup>3</sup>	Дрожжи/плесени, КОЕ/м <sup>3</sup>	
1	24.06	7:40	не обнаружено	230	0/20	До начала работы
2		-	-			УФ дезинфекция
3		8:40	не обнаружено	120	0/40	Выборочная замена подстила, уборка, поение животных
4		9:00	не обнаружено	80	0/40	
5		10:00	не обнаружено	90	0/20	
6		11:40	не обнаружено	<b>850</b>	<b>0/860</b>	
7		-	-			УФ дезинфекция
8		12:40	не обнаружено	100	0/10	Кормление животных, влажная уборка
9		13:00	не обнаружено	60	0/50	
10		14:00	не обнаружено	110	0/10	
1	25.06	7:40	не обнаружено	50	0/10	До начала работы
2		-	-			УФ дезинфекция
3		8:40	не обнаружено	280	0/100	Кормление и поение животных, уборка
4		9:00	не обнаружено	210	0/70	
5		10:00	не обнаружено	210	10/10	
6		11:40	не обнаружено	230	0/10	
7		-	-			УФ дезинфекция
8		12:40	не обнаружено	110	0/10	Кормление животных, влажная уборка
9		13:00	не обнаружено	300	0/30	
10		14:00	не обнаружено	40	0/20	

Результат:



**Без  
проблем**



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**