



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

MINISTERIO
DE MEDIO AMBIENTE
Y MEDIO RURAL
Y MARINO

**PROGRAMA DE CUMPLIMIENTO
DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO**

Sustancias Químicas Industriales

Octubre de 2008

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA Y SANIDAD EXTERIOR DEL
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

Y

DIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y EVALUACIÓN AMBIENTAL DEL
MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE, Y MEDIO RURAL Y MARINO



SUMARIO

Antecedentes.

1. Alcance y amplitud del programa
2. Organismos de evaluación y autoridad reguladora
3. Procedimiento de adscripción al programa de cumplimiento de BPL
4. Clases de inspecciones y verificaciones
5. Facultades de los inspectores
6. Confidencialidad
7. Procedimientos de inspección
8. Medidas a adoptar como consecuencia de las inspecciones y de las verificaciones de estudios.
9. Información a la Comisión Europea.
10. Resolución de discrepancias.
11. Revisión del programa.



ANTECEDENTES.

Las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) representan un sistema de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones bajo las cuales los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental son planificados, realizados, controlados, registrados, archivados e informados.

Los principios de las BPL establecen las pautas relativas a:

- Organización y personal de la entidad de ensayo
- Programa de garantía de calidad
- Instalaciones
- Aparatos, materiales y reactivos
- Sistemas experimentales
- Productos de ensayo y de referencia
- Procedimientos normalizados de trabajo
- Realización del estudio
- Información de los resultados del estudio
- Archivos y conservación de registros y materiales

Estos principios deben seguirse para realizar ensayos no clínicos de seguridad, efectuados con fines reglamentarios, de todos los productos químicos, tales como cosméticos, productos químicos industriales, productos farmacéuticos, aditivos alimentarios, aditivos para piensos, productos fitosanitarios y biocidas, con objeto de determinar sus efectos en las personas, los animales y el medio ambiente.

Los principios de BPL fueron adoptados por el Consejo de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) el 12 de mayo de 1981, con la recomendación de que los países miembros los aplicasen en los ensayos con productos químicos. Atendiendo a esta recomendación, la Comunidad Europea adoptó dichos principios mediante la Directiva 87/18/CEE, del Consejo, traspuesta a la normativa nacional por el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos.

Los principios de BPL fueron revisados posteriormente por la OCDE y publicados en un nuevo documento el 26 de noviembre de 1997, incorporado por la Comunidad Europea por la Directiva de la Comisión 99/11/CE, traspuesta mediante el Real Decreto 1369/2000, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo.

El sistema de control del cumplimiento de los principios de las BPL se estableció por la Directiva 88/320/CEE, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio, modificada posteriormente por la Directiva 90/18/CEE y por la Directiva 99/12/CE, cuyo objetivo es que los resultados de los ensayos obtenidos por los laboratorios de un Estado miembro sean reconocidos también por los demás Estados, para lo cual es necesario establecer un sistema armonizado de verificación de estudios e inspección de laboratorios que garantice que éstos operan ajustándose a los principios de las BPL. Estas Directivas fueron incorporadas a nuestro ordenamiento jurídico interno mediante el Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, adaptado al progreso técnico por la orden de 14 de abril de 2000.

La Orden PRE/3249/2007, de 31 de octubre, del Ministerio de la Presidencia designa el órgano de evaluación y certificación de las Buenas Prácticas de Laboratorio en ensayos no clínicos de sustancias químicas industriales, incluidos en el ámbito de aplicación de la siguiente normativa:

- El Real Decreto 1054/2002, de 11 de octubre, por el que se regula el proceso de evaluación para el registro, autorización y comercialización de biocidas.



- El Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas.
- El Real Decreto 255/2003, de 28 de febrero, por el que aprueba el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos.
- El Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH).

1. ALCANCE Y AMPLITUD DEL PROGRAMA

El presente programa se establece para vigilar, por medio de la inspección y verificación de estudios, el cumplimiento de las BPL en las entidades de ensayo existentes en el territorio español, que se ocupan de la ejecución de ensayos y estudios que tengan por objeto la cumplimentación de la documentación requerida reglamentariamente para el cumplimiento del Reglamento (CE) nº 1907/2006 REACH y del Real Decreto 1054/2002.

Los ensayos y estudios que se deben realizar de acuerdo con los principios de las BPL, son aquellos ensayos no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental, de las sustancias activas o de los productos químicos industriales y biocidas, que las contienen.

La relación de estos estudios está recogida en los anexos IIA, IIIA, IIB y IIIB del Real Decreto 1054/2002 en el caso de biocidas y en el Reglamento (CE) nº 440/2008, por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1907/2006 relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), en el caso de sustancia químicas industriales.

Este programa de cumplimiento de BPL cubre los estudios relativos a las siguientes clases de ensayos, que el informe del Grupo Experto de la OCDE que desarrolló los Principios de BPL indica expresamente como cubiertos por los Principios de BPL:

- propiedades fisicoquímicas;
- estudios toxicológicos diseñados para evaluar efectos sobre la salud humana (a corto y largo plazo);
- estudios ecotoxicológicos diseñados para evaluar efectos sobre el medio ambiente (a corto y largo plazo); y
- estudios ecológicos diseñados para evaluar el destino y comportamiento medioambiental (transporte, biodegradación, y bioacumulación).

Los estudios cuyo objetivo es determinar la identidad y magnitud de residuos de sustancias químicas, metabolitos y productos relacionados con fines de tolerancia y de exposición en dietas también se incluyen en la clasificación general de estudios ecológicos.

Estos estudios se clasifican en las siguientes *áreas de ensayo* según ha definido la OCDE en la Decisión C(89)87:

1. ensayos fisico-químicos
2. estudios de toxicidad
3. ensayos mutagénicos
4. estudios ecotoxicológicos sobre organismos acuáticos y terrestres.
5. estudios de comportamiento en agua, suelo y aire; bioacumulación
6. residuos
7. estudios de efecto en el mesocosmos y ecosistemas naturales
8. bioquímica clínica y química analítica
9. otros estudios



2. ORGANISMO DE EVALUACIÓN Y AUTORIDAD REGULADORA

2.1. Organismo de Evaluación.

El Real Decreto 2043/1994 de 14 de octubre dispone que en el ámbito de la Administración General del Estado para controlar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio serán competentes los Ministerios de Sanidad y Consumo, de Agricultura, Pesca y Alimentación y de Industria, Comercio y Turismo dentro del ámbito de sus respectivas competencias.

El Ministerio de la Presidencia a instancias de los Ministerios de Sanidad y Consumo, de Industria, Comercio y Turismo y de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino han designado a la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) como órgano de evaluación y certificación de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) en ensayos no clínicos de sustancias químicas industriales, en las que se incluyen los biocidas y las sustancias que regula el Reglamento Europeo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por la Orden de Presidencia PRE/3249/2007 publicada en el Boletín Oficial del Estado Español de 9 de noviembre de 2007.

La Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino recibirán información relativa al grado de cumplimiento de las entidades de ensayos de los principios de BPL, por parte de ENAC.

2.2. Autoridad Reguladora.

Es el Órgano de la Administración Pública con atribuciones legales sobre los aspectos de control de las sustancias a que se refiere el presente programa. En lo relativo a este Programa (sustancias químicas industriales y biocidas) es la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo, en virtud de lo dispuesto en los Real Decreto 1054/2002, y Real Decreto 1133/2008, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad y Consumo, la autoridad competente en todos los aspectos relacionados con la salud humana, asimismo, la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, para los aspectos medioambientales según lo dispuesto en el Real Decreto 1130/2008 por el que se desarrolla la estructura orgánica básica de dicho Ministerio.

3. PROCEDIMIENTO DE ADSCRIPCIÓN AL PROGRAMA DE CUMPLIMIENTO DE BPL

Toda entidad de ensayo que pretenda adscribirse al Programa deberá seguir el siguiente procedimiento:

1. Comunicar a la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), su intención de ser evaluada sobre el cumplimiento de los principios de las BPL para las actividades que desarrolle dentro de las incluidas en el ámbito de este Programa. La Entidad Nacional de Acreditación informará al solicitante de la documentación necesaria para iniciar el procedimiento de inspección, así como toda aquella información que se estime pertinente.
2. Cumplimentar un formulario de solicitud de inspección del cumplimiento de BPL, mediante el que se comprometa a respetar el procedimiento de inspección y, en particular, a recibir y prestar colaboración con el grupo inspector, hacerse cargo de los gastos que ocasione la evaluación, así como a cumplir con los criterios establecidos. Realizadas las inspecciones pertinentes, tal y como se describen más adelante, ENAC adoptará una decisión y, en el caso de resultar favorable, procederá a emitir para el solicitante el correspondiente certificado acreditativo del cumplimiento de BPL, lo que se comunicará a la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo y a la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, para su información y efectos oportunos.



En dicho certificado se incluirá la expresión <<evaluada la conformidad de buenas prácticas de laboratorio de acuerdo con el Real Decreto 2043/1994>>.

La entidad de ensayo en base a la referida certificación, quedará adscrita al Programa de cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) de sustancias químicas industriales y biocidas.

4. CLASES DE INSPECCIONES Y VERIFICACIONES

El programa de cumplimiento de las BPL, en el ámbito de los ensayos con sustancias químicas y biocidas a que se refiere el presente programa, incluye dos tipos de inspecciones:

1) Inspección normal: Es la motivada por la solicitud de la entidad de ensayo para adscribirse al programa de cumplimiento o por la vigilancia regular de las entidades de ensayo adscritas al programa, con el fin de confirmar su mantenimiento dentro del mismo. Este tipo de inspección será realizada normalmente según un ciclo bienal y comprenderá una visita de carácter general a la entidad de ensayo y una verificación de uno o más estudios en ejecución o ya concluidos.

2) Inspecciones o verificaciones especiales: Son las realizadas a la entidad de ensayo a petición de la autoridad reguladora, por la existencia de dudas razonables a raíz de la presentación de determinados datos ante dicha autoridad. Estas inspecciones podrán comprender la inspección del laboratorio o la verificación de uno o más estudios.

5. FACULTADES DE LOS INSPECTORES

Las entidades de ensayo están obligadas a facilitar a los inspectores responsables de la inspección y/o verificación de estudios, el acceso a las instalaciones y parcelas de ensayos, así como a proporcionarles la información y documentación necesarias para realizar su función.

Para tal fin, los inspectores deberán disponer de una designación formal del órgano de evaluación, que les servirá como identificación y podrá ser exigida por la entidad de ensayo.

Los inspectores no tendrán intereses económicos o de otra índole con los laboratorios inspeccionados, los estudios sometidos a verificación o las empresas que patrocinan dichos estudios.

6. CONFIDENCIALIDAD

Los inspectores deberán tener firmado un compromiso de confidencialidad, mediante el cual se comprometerán a tratar de forma confidencial toda la documentación a la que tengan acceso durante el desempeño de sus funciones de inspección, ya que por la propia actividad, los inspectores tendrán acceso a información valiosa tanto de carácter confidencial como científica.

Asimismo, puede ser que en algunas ocasiones sea necesario sacar de los laboratorios documentos o hacer mención de los mismos en sus informes de inspección. Para asegurar al máximo la confidencialidad de los datos:

- Toda la información recogida por los inspectores o que esté en posesión del organismo de evaluación será clasificada como confidencial y será tratada de manera que se asegure esta confidencialidad.
- Se identificarán inequívocamente todas las copias de los documentos que se extraigan del laboratorio inspeccionado.



Los informes sobre las inspecciones de las entidades y verificaciones de estudio, se pondrán a disposición de las autoridades reguladoras y cuando proceda, de las entidades de ensayo inspeccionadas o interesadas por las verificaciones de estudios y de los promotores de los estudios.

No tendrá carácter confidencial:

- El nombre y dirección de la entidad de ensayo inspeccionada.
- La conformidad con las buenas prácticas de laboratorio.
- Fechas en que se han efectuado las inspecciones.

7. PROCEDIMIENTOS DE INSPECCIÓN

Las inspecciones de las entidades de ensayo que pretendan adscribirse al programa de cumplimiento de BPL, se realizarán en dos etapas. La primera consistirá en una visita de preinspección cuyo objetivo será familiarizar a los inspectores con la organización que se va a inspeccionar en relación con su estructura administrativa, las instalaciones de ensayo de que dispone y la gama de estudios que lleve a cabo. La segunda etapa consistirá en la inspección general.

7.1. Preinspección:

La visita de preinspección se realizará cuando una entidad de ensayo pretenda adscribirse a este programa de cumplimiento de BPL, con el fin de obtener la información pertinente. Una vez que ésta se encuentre adscrita a dicho programa, no será necesaria una preinspección en las siguientes inspecciones periódicas. Tampoco será necesaria la preinspección si se encuentra adscrita al Programa de Cumplimiento de BPL de Productos Fitosanitarios.

Un inspector del órgano de evaluación contactará con la dirección de la entidad de ensayo a inspeccionar, con el objetivo de establecer una fecha para la realización de la visita de preinspección.

Una vez fijada la fecha, el órgano de evaluación comunicará por escrito a la entidad de ensayo la fecha acordada para la preinspección e indicará la hora prevista de la llegada de los inspectores, así como el objeto de la visita y su previsible duración, lo cual permitirá a la entidad de ensayo asegurar la presencia del personal. Del mismo modo se relacionará aquella documentación mínima necesaria, que se tendrá que poner a disposición de los inspectores en el momento de la inspección, disposición de las instalaciones, organigramas, lista de los estudios que se están realizando y de los finalizados, programa de garantía de calidad establecido por la entidad de ensayo, lista de procedimientos normalizados de trabajo y currículum vitae del personal directivo.

Estos documentos incluirán la información relativa al tipo, dimensiones y disposición de la instalación; la gama de estudios con que verosíblemente se enfrentarán en el curso de la inspección; y la estructura administrativa de la entidad.

Una vez finalizada la visita, los inspectores elaborarán un informe sobre la entidad preinspeccionada y la conveniencia o no de proseguir el procedimiento. En el caso de que el informe sea favorable, se continuará con el procedimiento de inspección. Si este informe es desfavorable, por haberse detectado incumplimientos graves de los principios de las BPL, se enviará a la dirección de la entidad de ensayo y se procederá como se especifica en el capítulo 8, en lo relativo a medidas a adoptar para el caso de informes negativos.

7.2. Inspección general:

Un inspector del órgano de evaluación, contactará con la dirección de la entidad de ensayo a inspeccionar, con el objetivo de establecer una fecha para la realización de la inspección de la entidad de ensayo y/o de la verificación de estudios.



Una vez fijada la fecha, el órgano de evaluación comunicará por escrito a la entidad la fecha acordada para la inspección e indicará la hora programada de llegada de los inspectores, así como el objeto de la visita y la duración prevista, lo cual permitirá a la entidad de ensayo asegurar la presencia del personal.

Durante el primer día de la inspección, se realizará una reunión preliminar con la finalidad de informar a la dirección y al personal de la instalación de las razones de la inspección y precisar las zonas de las instalaciones y el estudio o estudios que serán objeto de inspección o verificación, así como los documentos y el personal a los que posiblemente afecte. Todos los detalles administrativos y prácticos de la inspección y/o verificación de estudios deben discutirse con la dirección de la instalación en esta reunión.

En la reunión preliminar, los inspectores deben:

1. Exponer la finalidad y el alcance de la visita.
2. Especificar la documentación que necesitarán para la inspección; por ejemplo, listas de estudios en ejecución y concluidos, planes de estudios, procedimientos normalizados de trabajo, informes sobre estudios, etc. En este momento debe convenirse el acceso a los documentos de interés y, de ser necesario, las medidas para hacer copias de los mismos.
3. Adquirir una noción clara de la estructura administrativa (organización) y del personal de la instalación o pedir información sobre el particular.
4. Pedir información sobre la realización, en paralelo, de estudios sujetos a las BPL y de otros a los que no se apliquen los principios de las BPL.
5. Hacer una determinación inicial de las instalaciones que van a ser objeto de inspección.
6. Especificar los documentos y modelos o muestras que se necesitarán del estudio o estudios, en ejecución o concluidos, que se decidan someter a verificación.

Durante la inspección de las instalaciones, los inspectores deberán ser acompañados, como mínimo, por uno de los miembros de la unidad de garantía de calidad (UGC), y pueden solicitar un lugar adecuado para poder examinar la documentación y realizar otras actividades.

Durante el resto de días programados para la realización de la inspección, los inspectores procederán a la revisión cuidadosa de las instalaciones y/o a la verificación de los estudios que sean objeto de la inspección de acuerdo con las actividades indicadas en el punto siguiente.

Al finalizar la inspección, los inspectores realizarán una reunión con el personal directivo de la entidad de ensayo con el objetivo de exponer y discutir las conclusiones de sus observaciones.

7.3. Desarrollo de la inspección general:

La inspección de la entidad de ensayo se deberá dividir por áreas, de acuerdo con los apartados c) a ñ) del Anexo B del Real Decreto 2043/1994, siendo éstas las siguientes:

7.3.1. Organización y personal.

Su finalidad es determinar si las instalaciones cuentan con personal cualificado, recursos humanos y servicios de apoyo suficientes para la variedad y número de estudios que realiza, si la estructura organizativa es adecuada y si la dirección ha establecido pautas para la capacitación y la vigilancia de la salud del personal, adecuadas a los estudios que se efectúen en las instalaciones.

Se debe pedir a la dirección que facilite ciertos documentos, como por ejemplo planos de los locales; organigramas de la gestión de la instalación y de su organización a nivel científico; currículum vitae del personal técnico que intervenga en el tipo o tipos de estudios que vayan a ser objeto de verificación de estudios; lista o listas de los estudios en ejecución y concluidos, con información sobre el tipo de estudio, las fechas de comienzo y conclusión, el sistema experimental utilizado, el cauce administrativo y el nombre del director de estudio; pautas, cuando se hayan establecido, para la capacitación del personal y la vigilancia de su salud; registros de capacitación del personal, cuando existan; el índice de los



procedimientos normalizados de trabajo (PNT), y los PNT especiales relacionados con los estudios o procedimientos que se sometan a inspección o verificación.

El inspector debe comprobar, en particular, la lista de los estudios en ejecución y concluidos, para cerciorarse del volumen de trabajo que realiza la entidad de ensayo; la identidad y cualificación de los directores de estudio, de los investigadores principales, del jefe de la unidad de Garantía de Calidad y del restante personal directivo; la existencia de PNT aplicables a todas las actividades de ensayo de que se trate.

7.3.2. Programa de garantía de calidad.

Su finalidad es determinar si son adecuados los mecanismos aplicados, para que la dirección se cerciore de que los estudios de laboratorio se realizan conforme a los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Debe pedirse al jefe de la unidad de garantía de calidad (UGC) que haga una demostración de los sistemas y métodos de inspección y vigilancia de los estudios, con fines de garantía de calidad, así como del sistema de registro de las observaciones efectuadas durante dicha vigilancia.

Los inspectores deben comprobar:

1. La cualificación del jefe de la UGC y de todo el personal de la UGC.
2. Que la UGC realiza sus funciones con independencia del personal que participa en los estudios.
3. Cómo planifica y ejecuta la UGC las inspecciones, cómo vigila las fases críticas detectadas en un estudio, y de qué recursos dispone para las actividades de inspección y vigilancia con fines de garantía de calidad.
4. Que, cuando la duración de los estudios sea tan breve que no resulte factible vigilar cada uno de ellos, existan disposiciones para la vigilancia por medio de muestreo.
5. La amplitud y profundidad de la vigilancia con fines de GC en las fases prácticas del estudio.
6. Los procedimientos de GC para verificar el informe final, al objeto de cerciorarse de su concordancia con los datos primarios.
7. Si la dirección recibe de la UGC informes sobre los problemas que puedan afectar a la calidad o integridad de un estudio.
8. Las medidas adoptadas por la UGC cuando se observan desviaciones.
9. Si la UGC desempeña alguna función, y cuál es ésta, cuando los estudios o partes de ellos se realizan en entidades de ensayo contratadas.
10. Si la UGC desempeña algún papel, y cuál es éste, en la labor de examen, revisión y actualización de los PNT.

7.3.3. Instalaciones.

La finalidad es determinar si las instalaciones son adecuadas, por sus dimensiones, construcción, diseño y ubicación, para satisfacer las exigencias de los estudios que se desean realizar.

El inspector debe comprobar que:

1. El diseño de la instalación permite un grado suficiente de separación de forma que, por ejemplo, las sustancias químicas, animales, alimentos, muestras, etc. de un estudio no puedan confundirse con las de otro, a la vez que las zonas de recepción, manipulación y almacenamiento de especímenes, están separadas de las zonas de almacenamiento y manipulación de las sustancias de ensayo y de referencia.

En el caso de los estudios de campo, el inspector debe comprobar que los lugares de ensayo son escogidos de forma que se asegure una posibilidad mínima de interferencias exteriores, para lo cual deberán existir procedimientos que garanticen que las actividades y operaciones realizadas en el lugar de ensayo o en áreas colindantes están plenamente documentadas y que su naturaleza no comprometerá la integridad del estudio.



2. Existen procedimientos de control y vigilancia del medio ambiente que funcionan correctamente en las zonas críticas, por ejemplo, en los animalarios y otros lugares de pruebas biológicas, las zonas de almacén o de laboratorio.
En ensayos de campo no es posible ejercer este control, por lo que se aceptará el uso de información procedente de estaciones meteorológicas cercanas al lugar de ensayo.
3. Las condiciones generales de mantenimiento de las distintas instalaciones son adecuadas y se dispone, en caso de necesidad, de procedimientos para el control de plagas.
4. Existen zonas adecuadas de recogida, almacenamiento y evacuación para los restos residuos resultantes de la realización del estudio, de manera que se asegure que no haya riesgo de contaminación cruzada de sistemas experimentales, de sustancias de ensayo o de referencia, ni de especímenes recogidos. También se deberá comprobar la existencia de procedimientos de transporte y eliminación de estos residuos.

7.3.4. Obtención, mantenimiento, cuidado, alojamiento y confinamiento de los animales o elementos utilizados.

La finalidad es determinar si la instalación, en caso de emprender estudios con animales u otros sistemas experimentales, posee medios auxiliares y condiciones adecuadas para la obtención, mantenimiento, cuidado, alojamiento y confinamiento de los mismos, a fin de evitar problemas que pudieran afectar al sistema experimental y, en consecuencia, a la calidad de los datos.

Es posible que una instalación de ensayos realice estudios que requieran diferentes especies de animales o de plantas, así como sistemas microbianos u otros sistemas celulares o subcelulares. El tipo de sistema experimental que se emplee determinará los aspectos que el inspector debe vigilar en lo tocante a obtención, mantenimiento y confinamiento. Procediendo con juicio recto el inspector debe comprobar, según sean los sistemas experimentales utilizados, que:

1. Dispone de instalaciones adecuadas a las pruebas realizadas y a sus exigencias.
2. Existen medidas para la cuarentena de los animales, plantas y demás sistemas experimentales biológicos, que se introducen en la instalación y que tales medidas funcionan satisfactoriamente.
3. Existen medidas para aislar a los animales, plantas u otros elementos utilizados que se sepa o se sospeche que están enfermos o son portadores de una enfermedad.
4. Existen actividades adecuadas de vigilancia y control del estado sanitario o fitosanitario, el comportamiento u otros aspectos que correspondan al sistema experimental.
5. El equipo para conseguir las condiciones ambientales que requiera cada sistema experimental es adecuado, está bien mantenido y es eficaz.
6. Las jaulas de animales, comederos, depósitos y otros contenedores, así como el equipo accesorio, se mantienen suficientemente limpios.
7. Se efectúan como es debido los análisis para comprobar las condiciones ambientales y los sistemas auxiliares.
8. Existen medios para retirar y evacuar los desechos y residuos de origen vegetal y animal, y su evacuación se realiza de forma que se reducen al mínimo la infestación por parásitos, los malos olores, los riesgos para la salud y la contaminación del medio ambiente.
9. Se dispone, para todos los sistemas experimentales, de zonas de almacenamiento de los alimentos destinados a los animales o de otros materiales análogos; que estas zonas no se usan para almacenar otros materiales como sustancias de ensayo, plaguicidas químicos o desinfectantes y que están separadas de las zonas en que se obtienen o mantiene los animales u otros sistemas experimentales biológicos.
10. Los alimentos y las condiciones de mantenimiento de los sustratos y camas de los animales se protegen contra el deterioro por condiciones ambientales desfavorables, infestación o contaminación.



7.3.5. Aparatos, materiales, reactivos y muestras.

Su finalidad es comprobar que la entidad de ensayo dispone de aparatos, correctamente ubicados y en funcionamiento, en cantidad suficiente y de capacidad adecuada para responder a las exigencias de los ensayos que se realicen en la instalación, y comprobar que los materiales, reactivos y muestras se etiquetan, usan y almacenan correctamente.

El inspector debe comprobar que:

1. Los aparatos se mantienen limpios y en buen estado de funcionamiento.
2. Se llevan registros del funcionamiento, mantenimiento, comprobación, calibración y validación de los equipos e instrumentos de medición (incluidos los sistemas informáticos).
3. Los materiales y los reactivos químicos se etiquetan correctamente y se almacenan a las temperaturas adecuadas teniéndose en cuenta las fechas de caducidad. Las etiquetas de los reactivos deben indicar su origen, identidad y concentración u otra información pertinente.
4. Los especímenes se identifican satisfactoriamente según la naturaleza del sistema experimental y la fecha de su obtención.
5. Los aparatos y materiales empleados no causan interferencias con los sistemas experimentales y están adecuadamente elegidos para la finalidad del estudio.

7.3.6. Sistemas experimentales:

Su finalidad es comprobar que existen procedimientos adecuados para el manejo y control de los distintos sistemas experimentales requeridos para los estudios realizados en la instalación, por ejemplo sistemas experimentales químicos y físicos, sistemas experimentales celulares y microbianos, vegetales o animales.

7.3.7. Sistemas experimentales físicos y químicos:

El inspector debe comprobar que:

1. Cuando lo requieran los protocolos, se haya determinado la estabilidad de la sustancia a ensayar y de las sustancias de referencia y que se hayan utilizado las sustancias de referencia especificadas en los protocolos de las pruebas.
2. En los sistemas automáticos, los datos generados en forma de gráficos, trazado de registros o impresos de salida de un ordenador, se tratan como documentos de datos primarios y se archivan.

7.3.8. Sistemas experimentales biológicos.

Teniendo en cuenta los puntos respectivos mencionados anteriormente relativos a la obtención, mantenimiento o confinamiento de los sistemas experimentales biológicos, el inspector debe comprobar que:

1. Los sistemas experimentales son los especificados en los protocolos del estudio.
2. La identificación de los sistemas experimentales se efectúa de forma adecuada.
3. En todo el estudio, la identificación de los animales y demás organismos se efectúa de forma adecuada e inequívoca.
4. La identificación de las jaulas o recipientes de los sistemas experimentales se efectúa de forma apropiada, con toda la información necesaria.
5. Existe una separación adecuada de los estudios que se realizan con las mismas especies de animales (o los mismos sistemas experimentales biológicos) pero con sustancias diferentes.
6. Existe una separación adecuada de las especies animales (y de otros sistemas experimentales biológicos) en el espacio o en el tiempo.
7. El medio ambiente de los sistemas experimentales es el especificado en el protocolo o en los PNT en cuanto a puntos como temperatura o ciclos de iluminación/oscuridad.



8. Los registros referentes a la recepción, manejo, alojamiento o confinamiento, cuidado y evaluación de la salud son adecuados para los sistemas experimentales.
9. Se llevan registros de los exámenes, medidas de cuarentena, morbilidad, mortalidad, comportamiento, diagnóstico y tratamiento de los sistemas experimentales animales y vegetales, o de otros aspectos análogos, según proceda para cada sistema experimental biológico.
10. Existen disposiciones para la adecuada evacuación de los desechos y residuos al final del ensayo.

7.3.9. Producto de ensayo y de referencia.

Su finalidad es determinar si la entidad de ensayo cuenta con procedimientos para:

- a) Tener la seguridad de que la identidad, actividad, cantidad y composición de los productos de ensayo y de referencia se ajustan a las respectivas especificaciones.
- b) Efectuar la recepción y el almacenamiento adecuados de los productos de ensayo y de referencia.

El inspector debe comprobar que:

1. Existen PNT para registrar la recepción y para el manejo, muestreo, uso y almacenamiento de los productos de ensayo y referencia.
2. Se etiquetan debidamente los contenedores de productos de ensayo y los de sustancias de referencia.
3. Las condiciones de almacenamiento son las adecuadas para mantener la concentración, pureza y estabilidad de los productos de ensayo y de referencia.
4. Existen PNT para determinar la identidad, pureza, composición y estabilidad, así como para impedir la contaminación de las sustancias de ensayo y de las sustancias de referencia, cuando corresponda.
5. Existen PNT para determinar la homogeneidad y estabilidad de mezclas que contengan sustancias de ensayo y sustancias de referencia cuando corresponda.
6. Se llevan registros de la composición, caracterización, concentración y estabilidad de mezclas que contengan sustancias de ensayo y de referencia, según corresponda.
7. Se etiquetan los recipientes que contengan mezclas (o diluciones) de las sustancias de ensayo y las de referencia y que se llevan registros de la homogeneidad y estabilidad de los respectivos contenidos, según corresponda.
8. Cuando el ensayo dure más de cuatro semanas, que se han tomado muestras de cada lote de sustancias de ensayo y de sustancias de referencia para su análisis, y que se han conservado durante un período adecuado.
9. Que los procedimientos para mezcla de sustancias se han concebido de forma que prevengan errores de identificación o la contaminación recíproca.
10. En subcontrataciones, si el producto de ensayo lo suministra el promotor, existe mecanismo entre las partes para verificar la identidad del producto.

7.3.10. Procedimientos normalizados de trabajo.

Su finalidad es determinar si la entidad de ensayo cuenta con procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos para todos los aspectos importantes de sus actividades teniendo en cuenta que se trata de uno de los principales medios que tiene la dirección para controlar las actividades de la entidad de ensayo.

Estos PNT tienen una relación directa con los aspectos más corrientes de los ensayos realizados por la entidad de ensayo.

El inspector debe comprobar que:

1. Cada zona de la entidad de ensayo tiene copias de los PNT, debidamente autorizados y de disponibilidad inmediata.
2. Existen procedimientos para la revisión y actualización de los PNT.
3. Toda modificación de los PNT ha sido autorizada y fechada.



4. Se mantienen archivos retrospectivos de los PNT y existen PNT para las siguientes actividades, aunque no necesariamente limitados a las mismas:
 - Recepción, identificación, etiquetado, manejo, muestreo, uso y almacenamiento de las sustancias de ensayo y las sustancias de referencia.
 - Uso, mantenimiento, limpieza y calibración de los instrumentos de medición y los equipos de control de las condiciones ambientales.
 - Validación, funcionamiento, mantenimiento, seguridad, control de cambios y copias de seguridad de los sistemas informáticos.
 - Preparación de los reactivos y composición de las dosis a administrar.
 - Mantenimiento de registros e informes, así como almacenamiento y recuperación de los mismos.
 - Preparación de las zonas que contengan los sistemas experimentales y control de sus condiciones ambientales.
 - Recepción, traslado, ubicación, caracterización, identificación y cuidado de los sistemas experimentales.
 - Manejo de los sistemas experimentales antes del estudio, durante el mismo y a su terminación.
 - Evacuación de los desechos y restos.
 - Empleo de agentes plaguicidas y de limpieza.
 - Actividades del programa de garantía de calidad.

7.3.11. Realización del estudio.

La finalidad es verificar que existen protocolos por escrito y que dichos protocolos y la ejecución del estudio se ajustan a los principios buenas prácticas de laboratorio.

El inspector debe comprobar que:

1. El protocolo fue firmado por el director del estudio.
2. Toda enmienda al protocolo fue firmada y fechada, por el director de estudio.
3. Fue registrada la fecha en que el promotor dio su acuerdo para el protocolo (cuando así corresponda).
4. Las mediciones, observaciones y exámenes se ajustan al protocolo y a los PNT correspondientes.
5. Los resultados de estas mediciones, observaciones y exámenes se registraron directamente, prontamente, con exactitud y de manera legible y fueron firmados (o visados) y fechados.
6. Se asegura la identificación de los datos generados o almacenados en ordenador y son adecuados los procedimientos para protegerlos contra enmiendas no autorizadas o pérdidas.
7. Todas las enmiendas a los datos primarios, incluidas las almacenadas en ordenador, no anulan los registros precedentes, indican la razón de la enmienda y están firmadas y fechadas. Los sistemas informáticos posibilitan la conservación de todos los datos, incluidos los datos originales modificados, de forma que permitan realizar auditorias retrospectivas.
8. El soporte lógico (*software*) empleado en el estudio es fiable, exacto y de validez verificable.
9. Se han investigado y evaluado todos los imprevistos que se manifiesten en los datos primarios.
10. Los resultados presentados en los informes (provisional o final) del estudio son congruentes y completos y reflejan correctamente los datos primarios.

7.3.12. Informes sobre los resultados del estudio

La finalidad es determinar si los informes finales se elaboran en conformidad con los principios de las BPL.

Con relación a los informes finales, el inspector debe comprobar que:

1. Ha sido firmado y fechado por el director del estudio asumiendo la responsabilidad de la validez del estudio y confirmando que éste se ha realizado en conformidad con los principios buenas prácticas de laboratorio.



2. Los investigadores principales han avalado, mediante firma y fecha, los datos obtenidos de las fases delegadas, que estarán recogidos en informes propios o en el informe final realizado por el director de estudio.
3. Están indicadas las fechas de inicio y finalización de la fase experimental.
4. El informe incluye una declaración de garantía de calidad, firmada y fechada.
5. Las enmiendas, si las hubiera, han sido efectuadas por el personal competente.
6. El informe indica la ubicación de protocolo, muestras de productos de ensayo y de referencia, especímenes y datos primarios y el informe final en los archivos.
7. Cuando el estudio comprende únicamente la etapa de campo, figura la identificación del laboratorio que lleva a cabo la etapa de laboratorio.

7.3.13. Almacenamiento y conservación de los registros.

La finalidad es determinar si la instalación ha generado registros e informes satisfactorios y si se han adoptado disposiciones adecuadas para el almacenamiento y conservación de los registros y material de información.

El inspector debe comprobar:

1. Que se ha especificado la persona responsable del archivo.
2. Los archivos y su equipo para el almacenamiento de los protocolos, datos primarios, informes finales, muestras de productos de ensayo y de referencia y especímenes.
3. El procedimiento para la recuperación de la documentación archivada.
4. Los procedimientos por los que sólo se permite el acceso a los archivos únicamente al personal autorizado y se lleva un registro de las personas a las que se concede acceso a datos primarios, diapositivas, etc.
5. Que se lleva un inventario del material conservado en archivo y registro de movimientos.
6. Que los registros y el material de información se conservan durante el tiempo necesario (hasta un año después del cese de la comercialización del producto) y que se hallan protegidos contra pérdidas o daños a causa del incendio, malas condiciones ambientales, etc.

7.3.14. Verificación de estudios.

Las inspecciones de entidades de ensayo pueden incluir, en particular, la realización limitada de verificaciones de estudios. Estas pueden consistir en exámenes de estudios en ejecución o concluidos.

Cuando las autoridades reguladoras pidan verificación de estudios concretos, la realización del estudio en cuestión y los informes sobre el mismo deben someterse a un examen detallado.

Dada la gran variedad de los tipos de estudios que pueden ser objeto de verificación, es preferible ofrecer sólo orientación de carácter general, por lo que los inspectores y demás participantes en la verificación de estudios tendrán siempre que proceder con juicio propio al decidir la naturaleza y amplitud de sus exámenes.

Su objetivo debe ser reconstruir el estudio a partir del protocolo sirviéndose de los correspondientes PNT, datos primarios y demás material de información archivado.

En ciertos casos, es posible que los inspectores necesiten la asistencia de otros expertos para realizar una verificación eficaz.

Al efectuar la verificación de un estudio, el inspector debe:

1. Revisar las descripciones de empleo y exposiciones resumidas de la capacitación y experiencia de una selección de personas participantes en el estudio o estudios, tales como el director y los investigadores principales.
2. Comprobar que existe suficiente personal capacitado en las materias de interés para el estudio o estudios de que se trate.



3. Identificar cada aparato o componente del equipo especial utilizado en el estudio, y examinar los registros de calibración, mantenimiento y servicio en el caso del equipo.
4. Examinar los registros referentes a la estabilidad de los productos de ensayo, a los análisis de dichos productos y de los compuestos, a los análisis de los alimentos para los animales, etc.
5. Tratar de determinar, por medio de entrevistas si es posible, los trabajos que tenían asignados las personas participantes en el estudio, durante el período de ejecución del mismo, para cerciorarse de que dichas personas tuvieron tiempo de llevar a cabo las tareas especificadas en el protocolo o el informe del estudio.
6. Examinar ejemplares de todos los documentos referentes a los procedimientos de control, o que formen parte integrante del estudio, entre ellos:
 - El protocolo.
 - Los PNT vigentes cuando se realizó el estudio.
 - Libros de registro, cuadernos de notas, expedientes, fichas de trabajo, impresos de salida de datos almacenados en ordenador, etc.
 - El informe final.

En los estudios en que se utilicen animales, los inspectores deben observar cierto porcentaje de ejemplares desde su obtención o llegada al laboratorio hasta su necropsia. Deben prestar especial atención a los registros referentes a:

- . peso corporal de los animales.
- . cantidad de agua y alimentos ingeridos.
- . preparación y administración de dosis, etc.
- . observaciones clínicas.
- . conclusiones resultantes de la necropsia.
- . exámenes biológicos, y patología.

8. MEDIDAS A ADOPTAR COMO CONSECUENCIA DE LAS INSPECCIONES Y DE LAS VERIFICACIONES DE ESTUDIOS.

8.1. Inspección inicial

Una vez concluida la inspección, los inspectores deberán redactar un informe completo con sus conclusiones. El organismo de evaluación, deberá enviarlo a la dirección de la entidad de ensayo, que deberá responder si acepta o no el contenido de dicho informe.

En el caso de que el informe sea negativo y la dirección de la entidad de ensayo acepte sus conclusiones, deberán indicar las acciones que iniciarán para corregir las desviaciones indicadas en dicho informe, así como el plazo estimado para su puesta en práctica. Estas acciones deberán ser aceptadas por los inspectores. Una vez transcurrido dicho plazo, se realizará una nueva visita de inspección.

En el caso de que la dirección de la entidad de ensayo no acepte las conclusiones contenidas en el informe, deberá presentar las objeciones que considere oportunas al organismo de evaluación. Una vez estudiadas las alegaciones, y en el caso de que existan discrepancias, se podrán discutir en una reunión entre los responsables de la entidad de ensayo y el organismo de evaluación de las BPL.

Cuando la conclusión del informe emitido por los inspectores sea que no se observa ninguna desviación, o sólo desviaciones ligeras, de los principios de las BPL, se continuará con el procedimiento descrito en el apartado 3 de procedimiento de adscripción al programa de cumplimiento de BPL.

Si la inspección revela sólo ligeras desviaciones respecto de los principios buenas prácticas de laboratorio, debe pedirse a la entidad de ensayo que las corrija. En el caso de que sea necesario, el inspector volverá a visitar la instalación para verificar que se han efectuado las correcciones.



8.2. Inspecciones de seguimiento e inspecciones/verificaciones especiales:

Se adoptarán medidas cuando, en el curso de una inspección a una entidad de ensayo o una verificación de estudio, o después de ellas, se observan desviaciones respecto de los principios buenas prácticas de laboratorio.

Si la inspección o la verificación de un estudio revela sólo ligeras desviaciones respecto de los principios buenas prácticas de laboratorio, debe pedirse a la entidad de ensayo que las corrija. En el caso de que sea necesario, el inspector volverá a visitar la instalación para verificar que se han efectuado las correcciones.

Cuando se observen desviaciones graves, en cualquier tipo de inspección (inicial, de seguimiento o especial), las medidas adoptadas por el órgano de evaluación y de control de buenas prácticas de laboratorio dependerán de las circunstancias particulares de cada caso. Las medidas que cabe adoptar, entre otras, se enumeran a continuación:

- formulación de una declaración que exponga en detalle las insuficiencias o defectos observados que pudieran afectar a la validez de los estudios realizados por la entidad de ensayo.
- dar de baja a la entidad de ensayo de las listas o registros existentes sobre entidades de ensayo sometidas a las inspecciones sobre buenas prácticas de laboratorio.
- la exigencia de que se adjunte a los informes sobre determinados estudios una declaración detallando las desviaciones.
- acción por la vía judicial, cuando las circunstancias lo justifiquen y lo permitan los procedimientos legales o administrativos.

Cuando se observen desviaciones graves que puedan haber afectado a determinados estudios, el órgano de evaluación deberá informar sobre sus conclusiones a la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo y a la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino.

Asimismo, cuando la inspección/verificación haya sido solicitada por la Autoridad reguladora, el órgano de evaluación deberá hacerle llegar un informe detallado con las conclusiones.

9. INFORMACIÓN A LA COMISIÓN EUROPEA

El Real Decreto 2043/1994 establece, en su artículo 4, que la Administración General del Estado elaborará anualmente, a fin de remitirlo a la Comisión Europea antes del 31 de marzo, un informe relativo a la aplicación de las buenas prácticas de laboratorio en el territorio nacional. Dicho informe incluirá la lista de las entidades de ensayo inspeccionadas, la fecha en que se llevaron a cabo dichas inspecciones y un breve resumen de las conclusiones de las inspecciones.

A efectos de la elaboración del informe anual a que se refiere el apartado anterior, el órgano de evaluación debe remitir, antes del 31 de enero a la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo, los datos de las inspecciones realizadas a lo largo del año vencido, referidos a los ensayos de propiedades físico-químicas y ensayos toxicológicos diseñados para evaluar efectos sobre la salud humana (a corto y largo plazo), y a la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino, los referidos a los ensayos ecológicos y ecotoxicológicos.

Cuando una entidad de ensayo situada en el territorio nacional que afirme cumplir las buenas prácticas de laboratorio no las cumpla en realidad, hasta el punto de que pueda verse comprometida la integridad o la autenticidad de los estudios que realiza, el órgano de evaluación informará a la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo, a la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino, a la Comisión Europea y a la OCDE. En tales supuestos, el órgano de evaluación facilitará la oportuna información a la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y



Consumo y a la Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino.

10. RESOLUCIÓN DE DISCREPANCIAS

En el caso de que existan discrepancias entre la entidad de ensayo y ENAC, éstas serán resueltas por el Director General de Salud Pública y Sanidad Exterior, cuando se refieran a ensayos sobre las propiedades físico-químicas, y ensayos toxicológicos, y por el Director General de Calidad y Evaluación Ambiental del Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino, para los ensayos ecológicos y ecotoxicológicos.

11. REVISIÓN DEL PROGRAMA

El presente programa se revisará periódicamente atendiendo a los avances científico-técnicos o modificaciones legales en la materia.