

## II

*(Actos cuya publicación no es una condición para su aplicabilidad)*

## COMISIÓN

## DIRECTIVA DE LA COMISIÓN

de 18 de diciembre de 1989

por la que se adapta al progreso técnico el Anexo de la Directiva del Consejo 88/320/CEE sobre la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL)

(90/18/CEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea,

Vista la Directiva 88/320/CEE del Consejo, de 7 de junio de 1988, sobre la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) <sup>(1)</sup> y, en particular, el apartado 2 de su artículo 7,

Considerando que es necesario adaptar el Anexo de la Directiva 88/320/CEE, con objeto de facilitar su uniforme interpretación en toda la Comunidad, sustituyendo la mención que se hace a los documentos de referencia de la OCDE por el texto completo de los documentos en cuestión,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA :

*Artículo 1*

El Anexo a la Directiva 88/320/CEE queda sustituido por el Anexo a esta Directiva.

*Artículo 2*

1. Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a la presente Directiva, junto con la Directiva 88/320/CEE a más tardar el 1 de julio de 1990. Acto seguido informarán de ello a la Comisión.
2. Los Estados miembros se encargarán de comunicar a la Comisión el texto de las disposiciones adoptadas en la legislación nacional.

*Artículo 3*

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 18 de diciembre de 1989.

*Por la Comisión*

Martin BANGEMANN

*Vicepresidente*

<sup>(1)</sup> DO nº L 145 de 11. 6. 1988, p. 35.

*ANEXO*« *ANEXO* »

Las disposiciones para la inspección y verificación de los BPL contenidos en los Anexos A y B de la presente Directiva se recogen en los Anexos 1 y 2 del Proyecto de Decisión del Consejo sobre Recomendaciones relativos al cumplimiento de las BPL (OCDE ENV/CHEM/CM/88.15 — primera revisión). »

---

## ANEXO A

**PAUTAS RELATIVAS A LOS PROCEDIMIENTOS DE VIGILANCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (BPL)**

Para facilitar la aceptación mutua de los datos experimentales generados para su presentación a las autoridades reguladoras de los países miembros<sup>(1)</sup>, son esenciales la armonización de los procedimientos adoptados para vigilar el cumplimiento de las BPL y la posibilidad de comparar su calidad y rigurosidad.

La finalidad del presente Anexo BPL es ofrecer a los países miembros (de la OCDE) orientación práctica detallada sobre la estructura, los mecanismos y los procedimientos que deberían adoptar al establecer programas nacionales de vigilancia del cumplimiento de las BPL de forma que los respectivos programas sean aceptables en el plano internacional.

Se acordó que los países miembros adoptarían los principios BPL y establecerían procedimientos de vigilancia del cumplimiento con arreglo a las prácticas jurídicas y administrativas nacionales, así como sus respectivas prioridades en asuntos, por ejemplo, como el alcance de los trabajos iniciales y posteriores en lo que respecta a las clases de sustancias químicas y al tipo de los ensayos.

Puesto que dado su marco jurídico para el control de las sustancias químicas los países miembros pueden crear más de un organismo de control de BPL, es posible que se establezca más de un programa de cumplimiento de las mismas. La orientación ofrecida en los párrafos siguientes se refiere a cada una de esas autoridades y a cada programa de cumplimiento, según corresponda.

## DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Los términos definidos en los «Principios de la OCDE para las buenas prácticas de laboratorio» adoptados en el artículo 1 de la Directiva 87/18/CEE, del Consejo<sup>(1)</sup>, son de aplicación a este documento.

Son aplicables también las siguientes definiciones:

*Principios BPL*: Los principios para las buenas prácticas de laboratorio compatibles con los principios de la OCDE, sobre BPL tal y como se adoptaron en el artículo 1 de la Directiva 87/18/CEE de 18 de diciembre de 1986.

*Vigilancia del cumplimiento de las BPL*: Inspección periódica de laboratorios y/o verificación de estudios al objeto de verificar la fidelidad a los principios BPL

*Programa (nacional) de cumplimiento de las BPL*: Plan concreto establecido por un país miembro para vigilar, por medio de la inspección y verificación de estudios, el cumplimiento de las BPL por parte de laboratorios existentes en su territorio.

*Organismo nacional de control de BPL*: Órgano directivo constituido en un país miembro, encargado de vigilar el cumplimiento de las BPL en laboratorios existentes en su territorio y de desempeñar las demás funciones relacionadas con las BPL que se determinan a nivel nacional, y se entiende que un país miembro puede crear más de un órgano de esta naturaleza.

*Inspecciones de laboratorios*: Examen *in situ* de los procedimientos y prácticas de la instalación de ensayo con el fin de juzgar el grado de cumplimiento de los principios BPL. En las inspecciones se examinan las estructuras administrativas y los procedimientos normalizados de trabajo de cada laboratorio, se mantienen entrevistas con el personal técnico y se juzga la calidad e integridad de los datos generados por la instalación, dando un informe de todo ello.

*Verificación de estudios*: Comparación de los datos brutos y de los registros correspondientes con el informe provisional o con el final, a fin de determinar si los datos brutos se han recogido en el informe con exactitud, si los ensayos se han realizado conforme al plan de estudio y a procedimientos normalizados de trabajo, para conseguir información suplementaria no facilitada en el informe, y para determinar si en la obtención de los datos se han seguido prácticas que puedan menoscabar su validez.

*Inspector*: Persona que ejecuta las inspecciones de laboratorios en nombre del organismo nacional de control de BPL.

*Estado de cumplimiento de las BPL*: Grado de fidelidad de un laboratorio a los principios BPL, evaluado por el organismo nacional de control de BPL.

*Autoridad reguladora*: Organismo nacional con atribuciones legales en ciertos aspectos del control de las sustancias químicas.

<sup>(1)</sup> DO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 29.

## COMPONENTES DE LOS PROCEDIMIENTOS DE VIGILANCIA DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BPL

**Administración**

Un programa (nacional) de cumplimiento de las BPL debe ser tarea que incumba a un órgano directivo adecuadamente constituido, con identidad jurídica propia, dotado de personal suficiente y que actúe en un marco administrativo bien definido.

Los países miembros deben :

- hacer que el organismo nacional de control de BPL sea directamente responsable de un « equipo » adecuado de inspectores que posean la competencia técnica y científica necesaria, o bien que sea responsable en última instancia de tal « equipo » ;
- publicar documentos relativos a la adopción de los principios BPL en sus respectivos territorios ;
- publicar documentos con información detallada sobre el programa de cumplimiento de las BPL, con información sobre el marco jurídico o administrativo dentro del cual se realiza el programa y referencias de las leyes, documentos normativos (por ejemplo, reglamentos, códigos de prácticas), manuales de inspección, notas de orientación, etc., publicados ;
- llevar registros de los laboratorios inspeccionados y de su cumplimiento de las BPL así como de los estudios sometidos a auditoría.

Con el fin de favorecer el entendimiento y las relaciones internacionales, se invita a los países miembros a comunicar a la OCDE y a los demás países miembros (por ejemplo, por el procedimiento OCDE de intercambio de información complementaria) la naturaleza y disponibilidad de la documentación de BPL que hayan producido, así como la dirección y el número de teléfono de los organismos nacionales de control de BPL.

**Carácter confidencial**

Los organismos nacionales de control de BPL tendrán acceso a información valiosa de índole comercial y, en algunas ocasiones, quizás tengan que sacar de un laboratorio documentos delicados desde el punto de vista comercial o hacer mención detallada de ellos en sus informes.

Los países miembros deben :

- adoptar disposiciones para la preservación del carácter confidencial, no sólo por parte de los inspectores, sino también de otras personas que tengan acceso a la información confidencial a causa de actividades de vigilancia del cumplimiento de las BPL ;
- hacer que, a menos que se haya eliminado toda la información delicada y confidencial de tipo comercial, los informes sobre las inspecciones de laboratorios y las verificaciones de estudios se pongan sólo a disposición de las autoridades reguladoras y, cuando proceda, de los laboratorios inspeccionados o interesados por las verificaciones de estudios y de los productores de los estudios.

Deben comunicarse a los organismos de control de BPL en los demás países miembros, cuando así lo piden, los nombres de los laboratorios objeto de inspecciones en el marco de un programa (nacional) de cumplimiento de las BPL, sus respectivos grados de observancia de los principios BPL y la fecha o fechas en que se han realizado las inspecciones.

**Personal y capacitación**

Los organismos de control de BPL deben :

- *velar por que el número de inspectores disponibles sea suficiente*  
El número necesario de inspectores dependerá :
  - a) del número de laboratorios que participen en el programa nacional de cumplimiento de las BPL.
  - b) de la frecuencia con la que sea preciso juzgar el cumplimiento por parte de los laboratorios ;
  - c) del número y complejidad de los estudios que realicen esos laboratorios ;
  - d) del número de inspecciones o verificaciones especiales prescritas por las autoridades reguladoras.
- *velar por que los inspectores tengan la cualificación y capacitación adecuadas*  
Los inspectores deben poseer cualificación y experiencia práctica en la gama de disciplinas científicas de interés para los ensayos de sustancias químicas. Los organismos de control de BPL deben :
  - a) hacer que se adopten disposiciones para la correcta capacitación de los inspectores, teniendo en cuenta la cualificación y experiencia particulares de los mismos ;
  - b) estimular las consultas con el personal de los organismos nacionales de control de BPL en los demás países miembros y en particular las actividades conjuntas de capacitación, cuando sea necesario, para fomentar la armonización internacional en las actividades de interpretación y aplicación de los principios BPL así como de vigilancia del cumplimiento de dichos principios.
- *cerciorarse de que el personal de inspección no tiene intereses económicos o de otra índole en los laboratorios inspeccionados, los estudios sometidos a auditoría o las empresas que patrocinen dichos estudios*
- *dotar a los inspectores de un medio de identificación (por ejemplo, una tarjeta de identidad).*

Los inspectores pueden ser :

- miembros de la plantilla permanente del organismo nacional de control de BPL ;
- miembros de la plantilla permanente de un órgano distinto del organismo nacional de control de BPL o bien
- empleados por contrato, u otra modalidad, por el organismo nacional de control de BPL para realizar inspecciones de laboratorio o verificaciones.

En los dos últimos casos el organismo nacional de control de BPL tendrá la responsabilidad última para determinar el grado de cumplimiento de las BPL por el laboratorio y la calidad y/o aceptabilidad de una verificación de un estudio, así como para adoptar cualquier medida necesaria referente a los resultados de la inspección o de la verificación.

#### Programas nacionales de cumplimiento de las BPL

La finalidad de la vigilancia del cumplimiento de las BPL es comprobar que los laboratorios han aplicado los principios BPL en la realización de los estudios y que pueden brindar la seguridad de que los datos resultantes son de calidad adecuada. Como se indica anteriormente, los países miembros deben publicar información detallada sobre sus respectivos programas nacionales de cumplimiento de las BPL. Tal información debe, en particular :

- *definir el alcance y la amplitud del programa*

Un programa nacional de cumplimiento de las BPL puede tener por objeto sólo una gama limitada de sustancias químicas, por ejemplo productos químicos industriales, plaguicidas, productos farmacéuticos, etc., o bien abarcar todas las sustancias químicas. Debe definirse el alcance de la vigilancia del cumplimiento, tanto en lo que respecta a las clases de sustancias químicas como a los tipos de pruebas sometidas a dicha vigilancia, por ejemplo, las pruebas físicas, químicas, toxicológicas y/o ecotoxicológicas ;

- *dar indicaciones sobre el mecanismo por el cual los laboratorios se inscriben en el programa de cumplimiento de las BPL*

La aplicación de los principios BPL a los datos para la protección de la salud y del medio ambiente, obtenidos con fines de regulación, puede ser obligatoria. Debe existir un mecanismo en virtud del cual el organismo nacional de control de BPL pueda comprobar el cumplimiento de los principios BPL por parte de los laboratorios ;

- *facilitar información sobre las categorías de inspecciones/verificaciones*

Un programa nacional de cumplimiento de las BPL debe incluir :

- a) inspecciones corrientes de laboratorios, es decir, la vigilancia regular de los laboratorios en principio según un ciclo bienal. Estas inspecciones comprenden una visita de carácter general a cada laboratorio y una verificación (limitada) de un estudio en ejecución o concluido,
- b) inspecciones/verificaciones especiales a petición de una autoridad reguladora, por ejemplo inspecciones o verificaciones de estudios motivadas por una pregunta resultante de la presentación de datos a una autoridad reguladora ;

- *definir las facultades de los inspectores para acceder a los laboratorios y a los datos que ellos posean*

Si bien los inspectores se abstendrán normalmente de penetrar en los laboratorios en contra de la voluntad de la dirección pueden sobrevenir circunstancias en las que el acceso a los datos sea esencial para proteger la salud pública o el medio ambiente. Deben definirse las facultades conferidas en tales casos al organismo nacional de control de BPL ;

- *describir los procedimientos de inspección a los laboratorios y de verificación del cumplimiento de las BPL*

La documentación debe indicar los procedimientos que se seguirán para examinar, ejecutar, vigilar y plasmar en un registro los estudios de los laboratorios. El Anexo B del presente informe ofrece directrices, referentes a tales procedimientos y se encuentra en el Anexo B de esta Directiva ;

- *describir las medidas que se puedan adoptar como seguimiento de las inspecciones y las verificaciones de estudios*

#### Seguimiento de las inspecciones de laboratorios y las verificaciones de estudios

Una vez concluida la inspección de un laboratorio o las verificaciones de un estudio, el inspector redactará un informe con sus conclusiones.

Los países miembros deben adoptar medidas cuando, en el curso de una inspección a un laboratorio o una verificación de estudio, o después de ellas, se observan desviaciones respecto de los principios BPL. Las medidas apropiadas deben describirse en los documentos del organismo nacional de control de BPL.

Si la inspección de un laboratorio o la verificación de un estudio revela sólo ligeras desviaciones respecto de los principios BPL, debe pedirse al laboratorio que las corrija. Quizás sea necesario que, en un momento oportuno, el inspector vuelva a visitar la instalación para verificar que se han efectuado las correcciones.

Cuando no se observe ninguna desviación, o sólo desviaciones ligeras, los organismos nacionales de control de BPL deberán :

- formular una declaración diciendo que se ha inspeccionado el laboratorio, y se ha comprobado que funciona de conformidad con los principios BPL. Debe hacerse constar la fecha de la inspección y, si procede, las clases de pruebas inspeccionadas en el laboratorio en esa oportunidad ; estas declaraciones pueden servir para facilitar información a los organismos nacionales de control de BPL en otros países miembros ;
- y además (o alternativamente)
- hacer llegar a la autoridad reguladora que pidió la verificación del estudio un informe detallado de las conclusiones.

Cuando se observen desviaciones graves, las medidas adoptadas por los organismos nacionales de control de BPL dependerán de las circunstancias particulares de cada caso, así como de las disposiciones legales o administrativas con arreglo a las cuales se haya establecido la vigilancia de las BPL en los respectivos países. Las medidas que cabe adoptar se enumeran a continuación, aunque no exhaustivamente :

- formulación de una declaración que exponga en detalle las insuficiencias o defectos observados que pudieran afectar a la validez de los estudios realizados en el laboratorio ;
- suspensión de las inspecciones a los laboratorios o de las verificaciones de estudios y, por ejemplo, cuando sea administrativamente posible dar de baja al laboratorio de las listas o registros existentes sobre laboratorios sometidos a las inspecciones sobre BPL ;
- 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, la autoridad nacional encargada de la vigilancia de las BPL debe considerar la necesidad de informar sobre sus conclusiones a las autoridades reguladoras competentes o al organismo nacional de control de BPL en otros países.

#### **Procedimiento de apelación**

Los problemas o las discrepancias de opinión entre los inspectores y la dirección de un laboratorio se resolverán normalmente en el curso de una inspección a un laboratorio o verificación de estudios. Cuando no hay acuerdo debe existir un procedimiento que permita a un laboratorio hacer alegaciones al resultado de una inspección o una verificación de estudios para la vigilancia del cumplimiento de las BPL y/o a las medidas que las autoridades propongan adoptar con tal motivo.

*ANEXO B***PAUTAS PARA REALIZAR INSPECCIONES DE LABORATORIOS Y VERIFICACIÓN DE ESTUDIOS****INTRODUCCIÓN**

La finalidad de este Anexo es ofrecer orientación para la realización de inspecciones de laboratorios y verificaciones de estudios que sean mutuamente aceptables para los países miembros (de la OCDE). Este Anexo trata principalmente de las inspecciones de laboratorios, actividad que requiere gran parte del tiempo de los inspectores BPL. Una inspección de laboratorio suele incluir, como parte componente, una verificación de estudios o « examen » de carácter limitado, pero, en ocasiones, las verificaciones de estudios tendrán también que realizarse a petición, por ejemplo, de una autoridad reguladora. Al final de este Anexo hay unos párrafos que contienen orientación general para la realización de verificación de estudios.

Las inspecciones de laboratorios se realizan a fin de determinar la medida en que las instalaciones de ensayo y los estudios de laboratorio satisfacen los principios BPL y para determinar la integridad de los datos, de forma que se pueda tener la seguridad de que los datos resultantes son de calidad suficiente para su evaluación y la adopción de decisiones por parte de las autoridades reguladoras. Las inspecciones de laboratorios se traducen en informes que indican el grado en que las instalaciones de ensayo satisfacen los principios BPL. Las inspecciones de laboratorios deben realizarse con regularidad y como forma corriente de crear y mantener un registro que muestra el grado de cumplimiento de las BPL de las instalaciones de ensayo.

**DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

Los términos definidos en los « Principios de la OCDE para las buenas prácticas de laboratorio » adoptados en el artículo 1 de la Directiva 87/18/CEE y en el Anexo A de esta Directiva son de aplicación a este Anexo.

**INSPECCIONES DE LABORATORIOS**

Las inspecciones para verificar el cumplimiento de los principios BPL pueden tener lugar en cualquier tipo de instalación que genere datos referentes a la protección de la salud o del medio ambiente con fines de regulación. Es posible que los inspectores tengan que hacer verificaciones de datos relativos a las propiedades físicas, químicas, toxicológicas o ecotoxicológicas de una sustancia de un preparado. En algunos casos los inspectores pueden necesitar la asistencia de expertos en determinadas disciplinas.

La gran diversidad de las instalaciones tanto en lo que respecta a la disposición material como a la estructura administrativa unida a la variedad de tipos de estudios con que se enfrentan los inspectores hace que sea esencial el buen discernimiento de éstos para juzgar el grado y la amplitud del cumplimiento de los principios BPL. De todas formas, los inspectores deben esforzarse por adoptar un enfoque uniforme al evaluar si, en el caso de un laboratorio o estudio determinados, se ha alcanzado un grado satisfactorio de cumplimiento de cada principio.

En la sección siguiente se facilita orientación sobre los diferentes aspectos de una instalación de ensayos, incluyendo su personal, y los procedimientos que suelen tener que examinar los inspectores de laboratorios. Al enumerar cada aspecto se precisa el fin perseguido y se da una lista ilustrativa de los puntos concretos que se pueden examinar en el curso de una inspección. Las listas no son en modo alguno exhaustivas.

Los inspectores no deben preocuparse de la necesidad o los objetivos del estudio, ni de la interpretación de las conclusiones de los estudios en lo que atañe a los riesgos para la salud humana o el medio ambiente. Estos aspectos incumben a las autoridades a las que se presentan los datos con fines de regulación.

Las inspecciones de laboratorios y las verificaciones de estudios perturban inevitablemente el trabajo normal de un laboratorio. Los inspectores deben, pues, efectuar su labor según planes minuciosamente preparados y, en la medida de lo posible, respetar los deseos de la dirección del laboratorio en lo que se refiere al momento de las visitas a ciertas partes de las instalaciones.

Al realizar las inspecciones de laboratorio y verificaciones de estudios, los inspectores tendrán acceso a información confidencial, valiosa desde el punto de vista comercial. Es esencial que se cuiden de que sólo el personal autorizado pueda acceder a tal información. Sus deberes en este aspecto habrán sido fijados con arreglo a sus respectivos procedimientos nacionales de vigilancia del cumplimiento de las BPL.

## PROCEDIMIENTOS DE INSPECCIÓN

### Preinspección

Finalidad : Familiarizar al inspector con la instalación que va a inspeccionar, en lo que atañe a la estructura administrativa, la disposición material de los edificios y la gama de estudios.

Antes de realizar una inspección a un laboratorio o verificación de estudio, los inspectores deben familiarizarse con la instalación que van a visitar. Deben examinar toda la información de que se disponga como anteriores informes de inspección, disposición de las instalaciones, organigramas, informes sobre estudios, protocolos y *curriculum vitae* (CV) del personal directivo. Estos documentos darán información sobre :

- el tipo, dimensiones y disposición de la instalación ;
- la gama de estudios con que verosíblemente se enfrentarán en el curso de la inspección ;
- la estructura administrativa de la instalación.

Los inspectores deben tomar nota, en particular, de toda deficiencia señalada en inspecciones anteriores. Cuando no se haya realizado ninguna inspección anterior, puede efectuarse una visita de preinspección para obtener la información pertinente.

Debe informarse a los laboratorios de la fecha y hora de llegada de los inspectores, del objetivo de la visita y del período de tiempo que los inspectores prevén permanecer en los locales. Ello permitirá al laboratorio asegurar la presencia del personal y disponer de la documentación adecuada. Cuando se tengan que examinar documentos o registros determinados, puede ser útil indicarlos al laboratorio antes de la visita, de forma que estén disponibles al efectuar la inspección al laboratorio.

### Reunión Preliminar

Finalidad : Informar a la dirección y al personal de la instalación de las razones de la inspección al laboratorio o la verificación de estudios que se van a ejecutar y precisar las zonas del laboratorio y el estudio o estudios que serán objeto de la verificación, así como los documentos y el personal a los que posiblemente afecte.

Los detalles administrativos y prácticos de una inspección al laboratorio o verificación de estudio deben discutirse con la dirección de la instalación al comienzo de la visita.

En la reunión preliminar, los inspectores deben :

- exponer la finalidad y el alcance de la visita ;
- indicar la documentación que necesitarán para la inspección del laboratorio, 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 ;
- adquirir una noción clara de la estructura administrativa (organización) y del personal de la instalación o pedir información sobre el particular ;
- pedir información sobre la realización, en paralelo, de estudios sujetos a las BPL y de otros a los que no se apliquen los principios BPL ;
- hacer una determinación inicial de las partes de la instalación que van a ser objeto de inspección de laboratorio ;
- indicar los documentos y modelos o muestras que se necesitarán para estudio o estudios, en ejecución o concluidos, que se decidan someter a verificación.

Antes de proseguir con la inspección conviene que el inspector establezca contacto con el servicio de garantía de calidad (GC) del laboratorio.

Por regla general, los inspectores comprobarán que, al inspeccionar las instalaciones, es útil hacerse acompañar por un miembro del servicio de garantía de calidad respectivo.

Posiblemente los inspectores estimen conveniente pedir un lugar adecuado para el examen de documentos y otras actividades.

### Organización y personal

Finalidad : Determinar si las instalaciones cuentan con personal cualificado, recursos humanos y servicios de apoyo suficientes para la variedad y número de los 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, por ejemplo :

- planos de los locales ;
- organigramas de la gestión de la instalación y de su organización a nivel científico ;
- CV 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 de ensayo, el cauce administrativo y el nombre del director del 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);
- PNT especiales relacionados con los estudios o los procedimientos que se sometan a inspección o verificación;
- lista o listas de los directores de estudios vinculados al estudio o estudios objeto de verificación.

El inspector debe comprobar, en particular:

- las listas de los estudios en ejecución y concluidos, para cerciorarse del volumen de trabajo que realiza el laboratorio;
- la identidad y cualificación de los directores de estudios, del jefe del servicio de garantía de calidad y del restante personal directivo;
- la existencia de PNT aplicables a todas las actividades de ensayo de que se trate.

#### **Programa de garantía de calidad**

Finalidad: 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 BPL.

Debe pedirse al jefe del servicio de garantía de calidad (GC) que haga una demostración de los sistemas y métodos de inspección y vigilancia de los estudios con fines de GC, así como del sistema de registro de las observaciones efectuadas durante dicha vigilancia. Los inspectores deben comprobar:

- la cualificación del jefe de GC y de todo el personal de GC;
- que el servicio de GC realiza sus funciones con independencia del personal que participa en los estudios;
- cómo planea y ejecuta el servicio de GC las inspecciones y cómo vigila las fases críticas detectadas en un estudio, y de qué recursos se dispone para las actividades de inspección y vigilancia con fines de GC;
- 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 muestras;
- la amplitud y profundidad de la vigilancia con fines de GC en las fases prácticas del estudio;
- los procedimientos de GC para verificar el informe final, al objeto de cerciorarse de su concordancia con los datos brutos;
- si la dirección recibe del servicio GC informes sobre los problemas que puedan afectar a la calidad o integridad de un estudio;
- las medidas adoptadas por el servicio GC cuando se observan desviaciones;
- si el servicio GC desempeña alguna función, cuál es ésta, cuando los estudios o partes de ellos se realizan en laboratorios contratados;
- si el servicio GC desempeña algún papel, y cuál es éste, en la labor de examen, revisión y actualización de los PNT.

#### **Instalaciones**

Finalidad: 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:

- el diseño de la instalación permite un grado suficiente de separación de forma que, por ejemplo, las sustancias químicas, animales, alimentos, muestras patológicas, etc. de un estudio no puedan confundirse con los de otro;
- 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 de sustancias o las zonas de laboratorio;
- 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.

#### **Cuidado, alojamiento y confinamiento de los elementos utilizados para pruebas biológicas**

Finalidad: Determinar si la instalación, en caso de emprender estudios con animales u otros elementos utilizados para pruebas biológicas, posee medios auxiliares y condiciones adecuadas para el cuidado, alojamiento y confinamiento de los mismos, a fin de evitar sobreexcitaciones u otros problemas que pudieran afectar a la prueba 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 los sistemas de ensayo que se emplean determinará los aspectos que el inspector debe vigilar en lo tocante a cuidados, alojamiento y confinamiento. Procediendo con juicio recto el inspector debe comprobar, según sean las pruebas realizadas que:

- se dispone de instalaciones adecuadas a las pruebas realizadas y a sus exigencias ;
- existen medidas para la cuarentena de los animales y plantas que se introducen en la instalación y que tales medidas funcionan satisfactoriamente ;
- existen medidas para aislar a los animales (u otros elementos utilizados para pruebas biológicas, si es preciso) que se sepa o se sospeche que están enfermos o son portadores de una enfermedad ;
- existen actividades adecuadas de vigilancia y control del estado de salud, el comportamiento u otros aspectos que correspondan a la prueba ;
- el equipo para conseguir las condiciones ambientales que requiera cada prueba de ensayo es adecuado, está bien mantenido y es eficaz ;
- las jaulas de animales, pesebres, depósitos y otros contenedores, así como el equipo accesorio, se mantienen suficientemente limpios ;
- se efectúan como es debido los análisis para comprobar las condiciones ambientales y los sistemas auxiliares ;
- existen medios para extraer y evacuar de los desechos y residuos de origen animal, y esta evacuación se realiza de forma que se reducen al mínimo la infestación por parásitos, los malos olores, los riesgos de enfermedad y la contaminación del medio ambiente ;
- se dispone, para todas las pruebas, 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 alojan los animales o se mantienen productos biológicos ;
- los alimentos y el material de camas de los animales se protegen contra el deterioro por condiciones ambientales desfavorables, infestación o contaminación.

#### **Aparatos, materiales, reactivos y muestras**

Finalidad : Comprobar que el laboratorio tiene 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 :

- los aparatos se mantienen limpios y en buen estado de funcionamiento ;
- se llevan registros del funcionamiento, mantenimiento, estandarización y calibración de los aparatos ;
- los materiales y los reactivos químicos se etiquetan correctamente y se almacenan a las temperaturas adecuadas teniendo en cuenta las fechas de caducidad. Las etiquetas de los reactivos deben indicar su origen, identidad y concentración u otra información pertinente ;
- las muestras se identifican satisfactoriamente según la naturaleza de la prueba y la fecha de la toma ;
- los aparatos y materiales empleados no causan interferencias con las pruebas.

#### **Pruebas**

Finalidad : comprobar que existen procedimientos adecuados para el manejo y control de las distintas pruebas requeridas para los estudios realizados en la instalación, por ejemplo pruebas químicas y físicas, pruebas celulares y microbianas, plantas o animales.

#### **Pruebas físicas y químicas**

El inspector debe comprobar que :

- cuando lo requieran los planes de estudio, se ha determinado la estabilidad de las pruebas y de las sustancias de referencia y que se han utilizado las sustancias de referencia especificadas en los protocolos de la pruebas ;
- existen PNT aplicables a las actividades de laboratorio, y que se observan sus disposiciones ;
- 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 brutos y se archivan.

#### **Pruebas biológicas**

Teniendo en cuenta los puntos respectivos mencionados anteriormente relativos al cuidado, alojamiento o confinamiento de las pruebas biológicas, el inspector debe comprobar que :

- las pruebas son las especificadas en los protocolos de estudio ;
- la identificación de las pruebas se efectúa de forma adecuada ;
- en todo el estudio, la identificación de los animales se efectúa de forma adecuada e inequívoca ;

- la identificación de los alojamientos o los recipientes de pruebas se efectúa de forma apropiada, con toda la información necesaria ;
- existe una separación adecuada de los estudios que se realizan con las mismas especies de animales (o las mismas pruebas biológicas) pero con sustancias diferentes ;
- existe una separación adecuada de las especies de animales (y de otros sistemas de ensayo biológico) en el espacio o en el tiempo ;
- el medio ambiente de las pruebas es el especificado en el plan de estudio o en los PNT en cuanto a puntos como temperatura o ciclos de iluminación/oscuridad ;
- los registros referentes a la recepción, manejo, alojamiento o confinamiento, cuidado y evaluación de la salud son adecuados para las pruebas ;
- se llevan registros escritos de los exámenes, medidas de cuarentena, morbilidad, mortalidad, comportamiento, diagnóstico y tratamiento de las pruebas animales y vegetales, o de otros aspectos análogos, según proceda para cada prueba de ensayo biológico ;
- existen disposiciones para la adecuada evacuación de los desechos y residuos al final de las pruebas.

#### **Sustancias de ensayo y sustancias de referencia**

Finalidad : Determinar si el laboratorio cuenta con modos operativos normalizados para : i) tener la seguridad de que la identidad, actividad, cantidad y composición de las sustancias de ensayo y de referencia se ajustan a las respectivas especificaciones, y ii) efectuar la recepción y el almacenamiento adecuados de las sustancias de ensayo y de referencia.

El inspector debe comprobar que :

- existen procedimientos PNT para registrar la recepción y para el manejo, muestreo, uso y almacenamiento de las sustancias de ensayo y de referencia ;
- se etiquetan debidamente los contenedores de sustancias de ensayo y los de sustancias de referencia ;
- las condiciones de almacenamiento son las adecuadas para mantener la concentración, pureza y estabilidad de las sustancias de ensayo y las sustancias de referencia ;
- existen procedimientos 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 ;
- existen procedimientos para determinar la homogeneidad y estabilidad de mezclas que contengan sustancias de ensayo y sustancias de referencia cuando corresponda ;
- se llevan registros de la composición, caracterización, concentración y estabilidad de las sustancias de ensayo y de referencia, según corresponda ;
- existen procedimientos para determinar la homogeneidad y estabilidad de mezclas que contengan sustancias de ensayo y sustancias de referencia cuando corresponda ;
- 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 ;
- 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 ;
- que los procedimientos para mezcla de sustancias se han concebido de forma que prevengan errores de identificación o la contaminación recíproca.

#### **Procedimiento normalizado de trabajo**

Finalidad : Determinar si el laboratorio 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 del laboratorio.

Estos PNT tienen una relación directa con los aspectos más corrientes de los ensayos realizados por el laboratorio.

El inspector debe comprobar que :

- cada zona del laboratorio tiene inmediatamente a su alcance ejemplares acreditados conteniendo los PNT que le correspondan ;
- existen procedimientos para la revisión y actualización de los PNT ;
- toda enmienda o modificación de los PNT ha sido (OC) fechada ;
- se mantienen archivos retrospectivos de los PNT ;
- existen PNT para las siguientes actividades, aunque no necesariamente limitados a las mismas :
  - i) recepción, identificación, etiquetado, manejo, muestreo, uso y almacenamiento de las sustancias de ensayo y las sustancias de referencia ;
  - ii) mantenimiento, limpieza y calibración de los aparatos de medición y del equipo de control de las condiciones ambientales ;
  - iii) preparación de los reactivos y composición de las dosis a administrar ;
  - iv) mantenimiento de registros e informes, así como almacenamiento y recuperación de los mismos ;

- v) ensayo preparación de las zonas que contengan los sistemas de ensayo y control de sus condiciones ambientales ;
- vi) recepción, traslado, recepción trasiado, ubicación, caracterización, identificación y cuidado de los sistemas de ensayo ;
- vii) manejo de los sistemas de ensayo antes del estudio, durante el mismo y a su determinación ;
- viii) evacuación de los desechos y restos ;
- ix) empleo de agentes plaguicidas y de limpieza ; y
- x) actividades del programa de control de calidad.

#### Realización del estudio

Finalidad : Verificar que existen planes de estudio por escrito y que los planes y la ejecución del estudio se ajustan a los principios BPL.

El inspector debe comprobar que :

- el plan de estudio fue firmado por el director del estudio ;
- toda enmienda al plan de estudio fue firmada y fechada ;
- fue registrada la fecha en que el patrocinador dio su acuerdo para el plan de estudio (cuando así correspondía) ;
- las mediciones, observaciones y exámenes se ajustan al plan de estudio y a los PNT correspondientes ;
- 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 ;
- todas las enmiendas a los datos brutos, comprendidas las almacenadas en ordenador, no anulan los registros precedentes, indican la razón de la enmienda y están firmadas y fechadas ;
- se asegura la identificación de los datos generados o almacenados en ordenador y son adecuados los procedimientos para proteger tales contra enmiendas no autorizadas o pérdidas ;
- el soporte lógico (*software*) empleado en el estudio es fiable, exacto y de validez verificable ;
- se han investigado y evaluado todos los imprevistos que se manifesten en los datos brutos ;
- los resultados presentados en los informes (provisional o final) del estudio son congruentes y completos y reflejan correctamente los datos brutos.

#### Informes sobre los resultados del estudio

Finalidad : Determinar si los informes finales se elaboran en conformidad con los principios BPL.

Cuando se presente un informe final, el inspector debe comprobar que :

- ha sido firmado y fechado por el director del estudio y los demás colaboradores científicos ;
- el director del estudio ha firmado una declaración asumiendo la responsabilidad de la validez del estudio y confirmando que éste se ha realizado en conformidad con los principios BPL ;
- el informe incluye una declaración de calidad, firmada y fechada ;
- las enmiendas, si las hubiera, han sido efectuadas por el personal competente ;
- el informe indica la ubicación de todas las muestras, ejemplares y datos brutos en los archivos.

#### Almacenamiento y conservación de los registros

Finalidad : 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 :

- los archivos y su equipo para el almacenamiento de planes de estudios, datos brutos, informe finales, muestras y especímenes ;
- el procedimiento por recuperación de los materiales de información archivados ;
- los procedimientos por los que sólo se permite el acceso a los archivos al personal autorizado y se lleva un registro de las personas a las que se concede acceso a datos brutos, diapositivas, etc.
- que se lleva un inventario de los materiales de información ; lo que se saca de los archivos y lo que se devuelve ;
- que los registros y el material de información se conservan durante el tiempo necesario o adecuado, y que se hallan protegidos contra pérdidas o daños a causa de incendio, malas condiciones ambientales, etc.

## VERIFICACIÓN DE ESTUDIOS

Las inspecciones de laboratorios deben incluir, en particular, la realización limitada de verificaciones de estudios. Éstas pueden consistir en exámenes breves 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 plano de estudio sirviéndose de los correspondientes PNT, datos brutos 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, por ejemplo cuando haya que examinar cortes de tejido al microscopio.

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

- conseguir los nombres, descripciones de empleo y exposiciones resumidas de la capacitación y experiencia de las personas importantes participantes en el estudio o estudios, tales como el director y los científicos principales ;
- comprobar que existe suficiente personal capacitado en las materias de interés para el estudio o estudios de que se trate ;
- identificar cada aparato o componente de equipo especial utilizado en el estudio, y examinar los registros de calibración, mantenimiento y servicio en el caso del equipo ;
- examinar los registros referentes a la estabilidad de las sustancias de ensayo, a los análisis de dichas sustancias y de los compuestos, a los análisis de los alimentos para los animales, etc ;
- 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 plan o el informe del estudio ;
- conseguir ejemplares de todos los documentos referentes a los procedimientos de control, o que formen parte integrante del estudio, entre ellos :
  - i) el plan de estudio ;
  - ii) los PNT vigentes cuando se realizó el estudio ;
  - iii) libros de registro, cuadernos de notas de laboratorio, expedientes, fichas de trabajo, impresos de salida de datos almacenados en ordenador etc ; y
  - iv) el informe final.

En los estudios en que se utilicen animales (roedores u otros mamíferos), los inspectores deben observar cierto porcentaje de ejemplares desde su llegada al laboratorio hasta la 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 y conclusiones resultantes de la necropsia ;
- exámenes biológicos ;
- patología.

## CONCLUSIÓN DE LAS INSPECCIONES O LAS AUDITORÍAS DE ESTUDIOS

Cuando haya concluido la inspección de un laboratorio o la verificación de un estudio, el inspector debe estar dispuesto a discutir sus conclusiones con representantes de la instalación de ensayo y debe redactar un informe, o bien un informe de inspección.

Es probable que la inspección de un gran laboratorio cualquiera revele una serie de ligeras desviaciones con respecto a los principios BPL pero, por lo general, esas desviaciones no serán tan considerables que afecten a la validez de los estudios provenientes del laboratorio. En tales casos, es razonable que el inspector indique en el informe que el laboratorio desarrolla sus actividades ajustándose a los principios BPL según los criterios establecidos por el organismo nacional de control de BPL.

Ahora bien, el inspector debe comunicar detalladamente al laboratorio las insuficiencias o defectos detectados y recabar de la alta dirección del mismo seguridades de que se tomarán medidas para corregirlos. Es posible que el inspector tenga que volver a visitar el laboratorio al cabo de cierto tiempo para verificar la adopción de las medidas necesarias.

Si, en el curso de una verificación de estudio o una inspección de laboratorio, se detecta una desviación grave con respecto a los principios BPL que, en opinión del inspector, posiblemente haya afectado a la validez de ese estudio o de los estudios realizados en la instalación, el inspector debe dar cuenta a la autoridad nacional encargada del programa de cumplimiento de las BPL. Las medidas que adopte este órgano dependerán de la naturaleza y magnitud del incumplimiento y de las disposiciones legales y/o administrativas previstas en el marco de los programas para la vigilancia del cumplimiento de las BPL.

Cuando la verificación de un estudio se haya realizado a petición de una autoridad reguladora, se debe elaborar un informe completo de conclusiones y enviarlo a la autoridad interesada por conducto de la correspondiente autoridad nacional encargada de la vigilancia de las BPL.

---