

INDICE

	Página
PRESENTACIÓN.....	2
0. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	3
1. ORGANIZACIÓN Y PERSONAL DE LA ENTIDAD DE ENSAYO.....	6
1.1. Responsabilidades de la Dirección de la Entidad de Ensayo.....	6
1.2. Responsabilidades del Director del Estudio.....	8
1.3. Responsabilidades del Investigador Principal.....	10
1.4. Responsabilidades del personal del estudio.....	10
2. PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD.....	11
2.1. General.....	11
2.2. Responsabilidades del Personal de Garantía de Calidad.....	11
3. INSTALACIONES.....	14
3.1. General.....	14
3.2. Instalaciones del sistema experimental.....	14
3.3. Instalaciones para el manejo de productos de ensayo y de referencia.....	15
3.4. Salas de archivo.....	15
3.5. Eliminación de residuos.....	15
4. APARATOS, MATERIALES Y REACTIVOS.....	15
5. SISTEMAS EXPERIMENTALES.....	16
5.1. Físicos y químicos.....	16
5.2. Biológicos.....	16
6. PRODUCTOS DE ENSAYO Y DE REFERENCIA.....	18
6.1. Recepción, manipulación, toma de muestras y almacenamiento.....	18
6.2. Caracterización.....	18
7. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO.....	19
8. REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	21
8.1. Protocolo.....	21
8.2. Contenido del protocolo.....	21
8.3. Realización del estudio.....	23
9. INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	24
9.1. General.....	24
9.2. Contenido del Informe Final.....	24
10. ARCHIVO Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS Y MATERIALES.....	25

CAMBIOS RESPECTO A LA REVISIÓN ANTERIOR

Se incorpora en su alcance la inspección de estudios BPL de aditivos, aromas y enzimas alimentarios, nuevos alimentos y coadyuvantes tecnológicos tras la designación de ENAC para esta actividad.

PRESENTACIÓN

Este documento describe los criterios técnicos y directrices para aquellas entidades de ensayo que deseen que la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) certifique el cumplimiento de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorios (BPL) en estudios de campo y laboratorio de productos fitosanitarios, aditivos para piensos y sustancias químicas industriales (incluyendo los biocidas), aditivos, aromas y enzimas alimentarios, nuevos alimentos y coadyuvantes tecnológicos, destinados a obtener datos e información relativos a la peligrosidad para las personas, para los animales y para el medio ambiente.

Este documento recoge los requisitos establecidos en los siguientes documentos:

- “Los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE”.
(Documento nº 1 de la Dirección de Medioambiente de la OCDE de 1997).
- “La aplicación de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio a estudios de campo” (Documento nº 6 de la Dirección de Medioambiente de la OCDE de 1999).
- “La aplicación de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio a la organización y gestión de estudios multicéntricos”.
(Documento nº 13 de la Dirección de Medioambiente de la OCDE de 2002)
- Real Decreto 1369/2000; “Los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos” (modifica el Real Decreto 822/1993).

Los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), tal como fueron adoptados por la OCDE en 1981, proporcionan pautas recomendadas para la gestión de ensayos de una amplia variedad de estudios realizados con fines reglamentarios u otros fines. El informe del Grupo Experto que desarrolló los Principios de BPL indica expresamente los siguientes tipos de ensayos 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 químico medioambiental (transporte, biodegradación, y bioacumulación).

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

La OCDE ha definido en la Decisión C(89)87, las siguientes **áreas de ensayo**:

1. Ensayos físico-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

Los Principios de BPL están pensados para cubrir un amplio margen de productos químicos comerciales incluyendo los productos fitosanitarios, farmacéuticos, cosméticos, medicamentos veterinarios así como aditivos alimentarios, aditivos utilizados en alimentación animal y productos químicos industriales.

Asimismo, la serie de documentos de consenso y recomendación de la OECD sobre Buenas Prácticas de Laboratorio, se consideran de aplicación.

El área de estudios de campo, tales como residuos, metabolismo, y estudios ecológicos, presenta un reto importante por el hecho de que protocolos, condiciones, métodos, técnicas, y resultados difieren significativamente de los asociados tradicionalmente con estudios toxicológicos, así como la mayoría de los estudios ecotoxicológicos de laboratorio.

En este documento se identifican y tratan los puntos especiales asociados con estudios de campo y estudios multicéntricos, a fin de proporcionar una guía y una interpretación con sentido de los Principios BPL de la OCDE.

Los requisitos establecidos en los Principios de BPL de la OCDE (incluyendo las definiciones) aparecen en letra normal y a continuación se presentan notas específicas en letra negrita cuando se cree que precisa guía y/o interpretación adicional, al aplicarlos a estudios de campo y a estudios multicéntricos.

Este documento deberá ser utilizado tanto por las entidades de ensayo que soliciten la inspección, como por los inspectores de ENAC en sus tareas de inspección.

0. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

A. Buenas Prácticas de Laboratorio

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.

[NOTA] La expresión "estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental" se entiende que incluye los estudios de campo. Un estudio de campo es un estudio que incluye actividades experimentales realizadas fuera de la situación usual del laboratorio, tales como en parcelas de tierra, charcas exteriores o en invernaderos, frecuentemente en combinación o en secuencia con actividades realizadas en un laboratorio.

Los estudios de campo incluyen, entre otros, estudios para determinar:

- **la magnitud del residuo;**
- **fotodegradación;**
- **metabolismo en las plantas;**
- **metabolismo en el suelo;**
- **incorporación en cultivos posteriores;**
- **disipación en suelo;**
- **efectos sobre el mesocosmo;**
- **bioacumulación; y**
- **efectos sobre organismos no objetivo.**

B. Términos Relativos a la Organización de la Entidad de Ensayo (Test Facility)

1. *Entidad de ensayo*: conjunto de personas, locales, y unidad(es) operacional(es) necesaria(s) para la realización del estudio no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental. En caso de estudios multicéntricos (aquellos que se realizan en más de un centro), la entidad de ensayo comprende el lugar donde está ubicado el Director del Estudio y todos y cada uno de los centros de ensayo que individual o colectivamente puedan considerarse entidades de ensayo.
2. *Centro de ensayo*: emplazamiento o emplazamientos donde se lleva a cabo una o varias fases de un estudio

[NOTA] El término "entidad de ensayo", aplicado a los estudios de campo, puede incluir distintos centros de ensayo, en una o más localizaciones geográficas, donde se realizan fases o componentes de un único estudio general. Los diferentes centros de ensayo pueden incluir entre otros:

- Laboratorio(s) de investigación donde se realiza la caracterización (incluyendo la determinación de identidad, pureza, estabilidad, y otras actividades relacionadas) de la sustancia de ensayo o de referencia.
 - Uno o más lugares agrícolas u otros ya sean internos o externos (como invernaderos) donde la sustancia de ensayo o de control se aplica al sistema experimental.
 - En algunos casos, una entidad de procesado donde el material cosechado es tratado para preparar otros productos, por ejemplo, la conversión de tomates en zumo, puré, pasta o salsa.
 - Uno o más laboratorios donde las muestras recolectadas (incluyendo muestras procesadas) son analizadas para determinar residuos químicos o biológicos, o donde se evalúan de alguna manera.
3. *Dirección de la entidad de ensayo*: persona o personas con la autoridad y responsabilidad formal de que la entidad de ensayo esté organizada y funcione de acuerdo con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.
 4. *Dirección del centro de ensayo* (si se ha nombrado): persona o personas responsables de asegurarse de que la fase o fases del estudio sometidas a su responsabilidad se llevan a cabo de acuerdo con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.
 5. *Promotor*: entidad que encarga, financia y/o presenta un estudio no clínico de seguridad sanitaria o medioambiental.

[NOTA]La decisión de realizar un estudio multicéntrico deberá ser examinada cuidadosamente por el promotor junto con el director de la entidad de ensayo antes del inicio del estudio.

6. *Director del Estudio*: persona responsable de la realización total del estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental.
7. *Investigador Principal*: persona que, en el caso de estudios multicéntricos, actúa en nombre del Director del Estudio y tiene responsabilidades definidas en cuanto a las fases del estudio que le han sido delegadas. La responsabilidad del Director del Estudio de la realización global del estudio no puede delegarse en el Investigador Principal; esto incluye que no son delegables la aprobación del protocolo y sus modificaciones, la aprobación del informe final, y el asegurar que son seguidos los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
8. *Programa de garantía de calidad*: sistema definido, incluyendo personal, el cual es independiente de la realización de los estudios y está concebido para asegurar a la Dirección de la entidad de ensayo el cumplimiento de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.

9. *Procedimientos normalizados de trabajo (PNT)*: procedimientos documentados que describen cómo realizar ensayos o actividades normalmente no detalladas en los protocolos o guías.
10. *Lista de estudios programados (Master Schedule)*: recopilación de la información para ayudar a la evaluación de la carga de trabajo y para el seguimiento de estudios en una entidad de ensayo.

C. Términos referentes al estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental

1. *Estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental*: en adelante referido simplemente como "estudio": experimento o conjunto de experimentos en los cuales el producto de ensayo es examinado bajo las condiciones de laboratorio o en el medioambiente, a fin de obtener datos de sus propiedades y/o seguridad, destinados a la presentación ante las autoridades reguladoras competentes.

[NOTA] Fase es una actividad o conjunto de actividades definida en la realización de un estudio. Un estudio multicéntrico puede por tanto incluir las fases de campo y laboratorio definidas en un único protocolo.

También es posible que se dividan claramente las etapas de campo y de laboratorio y se consideren cada uno de ellas como un estudio completo, en este caso cada estudio tendría su propio protocolo, su Director de Estudio y su correspondiente Informe Final.

2. *Estudio de corta duración*: estudio con un plazo de ejecución corto y realizado con técnicas rutinarias comúnmente utilizadas.
3. *Protocolo*: documento en que se definen los objetivos y el diseño experimental para la realización del estudio, incluidas sus posibles modificaciones.
4. *Modificación al protocolo*: cambio intencionado en el protocolo después de la fecha del inicio del estudio.
5. *Desviación del protocolo*: cambio no intencionado del protocolo después de la fecha de iniciación del estudio.
6. *Sistema experimental*: todo sistema biológico, químico, físico o combinación de los mismos, utilizado en un estudio.

[NOTA] "Sistema experimental" puede también incluir sistemas ecológicos complejos.

7. *Datos primarios*: registro y documentación original del laboratorio o copias compulsadas de los mismos, que son resultado de las observaciones y actividades originales en un estudio. Los datos primarios también pueden incluir, por ejemplo, fotografías, copias en microfilm o microficha, datos legibles por ordenador, observaciones dictadas, datos registrados por instrumentos automatizados, o cualquier otro medio de almacenamiento de datos reconocido como apto para almacenar con seguridad la información durante el período especificado en el apartado 10.
8. *Especimen*: todo material derivado del sistema experimental para su examen, análisis o almacenamiento.
9. *Fecha de inicio de la fase experimental*: fecha en que se recogen los primeros datos específicos de un estudio.
10. *Fecha de finalización de la fase experimental*: última fecha en que se recogen datos de un estudio.
11. *Fecha de inicio del estudio*: fecha en que el Director de Estudio firma el protocolo.
12. *Fecha de finalización del estudio*: fecha en que el Director del Estudio firma el informe final.

D. Términos referentes al producto de ensayo

1. *Producto de ensayo*: elemento objeto de un estudio.

[NOTA] Esto puede incluir, entre otras: una sustancia o mezcla química, una sustancia marcada radioactivamente, una sustancia de origen biológico, o el desecho de un proceso. En el ámbito de estudios de residuos de campo o medioambientales, el producto de ensayo es generalmente un ingrediente activo o una mezcla (formulación) que consiste en ingrediente(s) activo(s) y uno o más componentes inertes tales como emulsificantes. Otros estudios de campo sobre metabolismo en plantas y suelo están diseñados para estudiar el destino de la sustancia de ensayo y utilizan formas radioactivas del producto químico; el producto de ensayo puede ser material de grado analítico o de grado técnico que puede ser formulado en el lugar de ensayo inmediatamente antes de la aplicación.

2. *Producto de referencia (producto de control)*: elemento utilizado para proporcionar una base de comparación con el producto de ensayo.

[NOTA] En el ámbito de los estudios de campo, se entiende que los productos de referencia también incluyen patrones analíticos. Estos deberían estar adecuadamente caracterizados para el tipo de estudio que se realiza, y esta caracterización deberá ser mencionada en el protocolo.

3. *Lote*: cantidad específica de un producto de ensayo o de referencia producida durante un ciclo de fabricación definido de tal manera que se pueda esperar que sea de carácter uniforme y deberá designarse como tal.
4. *Vehículo*: todo agente portador utilizado para mezclar, dispersar, o solubilizar el producto de ensayo o de referencia con objeto de facilitar la administración a aplicación al sistema experimental.

[NOTA] En estudios de campo el término "vehículo" se refiere generalmente a un disolvente, si acaso, utilizado para diluir el producto de ensayo (normalmente una formulación o una mezcla de tanque de un producto). El término también incluye cualquier disolvente adicional, agentes tensioactivos u otros productos químicos usados para aumentar las características de solubilidad o aplicación.

1. ORGANIZACIÓN Y PERSONAL DE LA ENTIDAD DE ENSAYO

1.1. Responsabilidades de la Dirección de la Entidad de Ensayo

1. La Dirección de cada entidad de ensayo deberá asegurar que en ésta se cumplen los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
2. Las responsabilidades de la Dirección incluyen las siguientes funciones sin limitarse necesariamente a ellas:
 - a) Asegurar que existe una declaración que identifica al individuo o individuos de una entidad de ensayo que ejercen la responsabilidad de la Dirección, tal como está definida en estos Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.
 - b) Asegurar la disponibilidad de suficiente personal cualificado, locales apropiados, equipos y materiales para la oportuna y adecuada realización del estudio.
 - c) Asegurar el mantenimiento de un registro de titulaciones, capacitaciones, experiencia y descripción del puesto de trabajo individualizado para cada profesional y técnico.

- d) Asegurar que el personal comprende claramente las funciones que debe llevar a cabo y, en caso necesario, proporcionar la formación necesaria para el ejercicio de las mismas.
 - e) Asegurar que se establecen y se siguen Procedimientos Normalizados de Trabajo apropiados y técnicamente válidos, aprobando todos los Procedimiento Normalizados de Trabajo, tanto originales como revisiones.
 - f) Asegurar que existe un Programa de Garantía de Calidad con el correspondiente personal asignado y asegurar que la responsabilidad de garantía de calidad se ejerce en conformidad con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.
 - g) Asegurar que, antes del inicio de cada estudio, la dirección de la entidad de ensayo nombra un Director de Estudio con la titulación, capacitación y experiencia apropiadas. La sustitución de un Director de Estudio deberá hacerse según procedimientos establecidos, y documentarse de forma adecuada.
 - h) Asegurar, que en caso de estudio multicéntricos, si es necesario, se designe un Investigador Principal con la titulación, capacitación y experiencia apropiadas para supervisar la fase o fases del estudio delegadas. La sustitución de un Investigador Principal deberá hacerse según procedimientos establecidos, y documentarse de forma adecuada.
 - i) Asegurar que el Director del Estudio aprueba por escrito el protocolo.
 - j) Asegurar que el Director del Estudio ha puesto el protocolo aprobado a disposición del personal de Garantía de Calidad.
 - k) Asegurar el mantenimiento de un archivo histórico de todos los Procedimientos Normalizados de Trabajo.
 - l) Asegurar que se nombra un responsable para la gestión del archivo.
 - m) Asegurar el mantenimiento de la lista de estudios programados.
 - n) Asegurar que los suministros de la entidad de ensayo cumplen los requisitos apropiados par su uso en un estudio.
 - ñ) Asegurar que, en estudios multicéntricos, existen claras líneas de comunicación entre el Director del Estudio, el o los Investigadores Principales, el Programa de Garantía de Calidad y el personal del estudio.
 - o) Asegurar que los productos de ensayo y de referencia están debidamente caracterizados.
 - p) Establecer procedimientos que aseguren que los sistemas informatizados son los adecuados para el propósito previsto y están validados, se utilizan y mantienen de conformidad con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.
3. Cuando una o varias fases de un estudio se realicen en un centro de ensayo, las responsabilidades definidas en el punto anterior corresponderán a la Dirección del centro de ensayo (si se ha designado) con las siguientes excepciones: 1.1.2. g), i), j) y ñ).

[NOTA] Desde la perspectiva de los Principios de BPL, la Dirección puede tener distintas interpretaciones e involucrar a varias personas en distintos lugares. El nivel de dirección del que depende el Director del Estudio posee la responsabilidad última de asegurar que las instalaciones operen conforme a los Principios de BPL.

La Dirección de la Entidad de Ensayo deberá aprobar la selección de los centros de ensayo, teniendo en cuenta, entre otras cuestiones, la posibilidad de comunicación, los acuerdos sobre la adecuación del Programa de Garantía de Calidad y la disponibilidad de un equipo apropiado y experto.

En el contexto de los estudios multicéntricos, pueden además haber varias "Direcciones Locales" responsables principalmente del personal, las instalaciones, los aparatos y materiales en cada centro de ensayo y de asegurar formalmente (por escrito) al Director del Estudio que estos requisitos pueden cumplirse para la fase apropiada de cada estudio. La Dirección Local debe además asegurar al Director del Estudio que las indicaciones de los Principios de BPL serán seguidas.

La Dirección Local debe asegurar al Director del Estudio y a su Dirección que hay una persona debidamente cualificada (Investigador Principal) en el centro de ensayo que puede realizar eficientemente su fase del estudio en conformidad con el protocolo, los PNTs aplicables, los Principios de BPL y los requisitos técnicos específicos.

Si es necesario sustituir a un Investigador Principal, la Dirección Local designará un sustituto del Investigador Principal, tras consultar, si fuera necesario, con el promotor, el Director de Estudio y la Dirección Global. Se facilitarán los detalles necesarios al Director de Estudio a tiempo de emitir una modificación al protocolo.

La Dirección Global deberá tener un acuerdo de trabajo sólido con la Dirección Local en cuanto a cómo y quién realizará el Programa de Garantía de Calidad.

Habiendo niveles múltiples de dirección, personal del estudio y personal de Garantía de Calidad, es un factor crítico la existencia de líneas de autoridad y comunicación claras, así como de responsabilidades asignadas, a fin de que el Director del Estudio pueda cumplir eficientemente con sus responsabilidades de BPL. Esto debe ser documentado por escrito. Es responsabilidad de la Dirección Global asegurar que existen líneas claras de comunicación.

Es probable que en algunos centros de ensayo algunos aspectos del estudio sean realizados indirecta o directamente por personal empleado temporalmente. Si estas personas generan o registran datos primarios, o efectúan de manera no supervisada actividades relevantes a la realización del estudio, se mantendrán registros de sus cualificaciones, entrenamiento y experiencia. Si estas personas realizan operaciones rutinarias de mantenimiento tales como aclareo, escardado, abonado, etc. sujetas a supervisión por personal más cualificado, no será necesario mantener registros de dichas personas.

1.2. Responsabilidades del Director del Estudio

1. El Director de Estudio es quien centraliza el control del estudio y a él corresponde la responsabilidad global de la realización del estudio y de su informe final.
2. Las responsabilidades del Director del Estudio incluyen las siguientes funciones, sin limitarse necesariamente a ellas:
 - a) Aprobar el protocolo del estudio y toda modificación que se haga al mismo, firmándola y fechándola.
 - b) Asegurar que el personal de Garantía de Calidad disponga a tiempo de una copia del protocolo y de toda modificación producida, manteniendo durante la realización del estudio una comunicación efectiva con el personal de Garantía de Calidad en función de las necesidades.
 - c) Asegurar que el protocolo, modificaciones y Procedimientos Normalizados de Trabajo están disponibles para el personal del estudio.

- d) Asegurar, en un estudio multicéntrico, que el protocolo y el informe final identifican y definen el papel de cada Investigador Principal y de cada entidad de ensayo y centro de ensayo participante en la realización del estudio.
- e) Asegurar que se siguen los procedimientos especificados en el protocolo; evaluar y documentar las repercusiones de las desviaciones del protocolo sobre la calidad e integridad del estudio, tomando, en caso necesario, las acciones correctoras apropiadas y admitir las desviaciones que se produzcan durante la realización del estudio respecto a los Procedimientos Normalizados de Trabajo.
- f) Asegurar que todos los datos primarios generados se documentan y registran íntegramente.
- g) Asegurar que se han validado los sistemas informatizados utilizados en el estudio.
- h) Firmar y fechar el informe final, aceptando la responsabilidad sobre la validez de los datos y señalando en que medida el estudio cumple los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio
- i) Asegurar que tras la finalización del estudio (incluso en caso de interrupción) son archivados: el protocolo, el informe final, los datos primarios y el material de soporte.

[NOTA] El nombramiento del Director del Estudio es una decisión clave para asegurar que el estudio se realice correctamente según los Principios de BPL y científicamente correcto. La terminología "responsabilidad global de la realización del estudio y de su informe final" puede interpretarse en un sentido amplio para la mayoría de los estudios multicéntricos, ya que el Director del Estudio puede estar alejado geográficamente de partes de las actividades experimentales. Por tanto el Director del Estudio tendrá que apoyarse claramente en su(s) Investigador(es) Principal(es) designados y en el personal técnico asociado a cada centro de ensayo con el fin de asegurar la fiabilidad técnica y cumplimiento de BPL. Las responsabilidades de dicho personal se fijarán explícitamente por escrito.

El Director de Estudio deberá relacionarse directamente con cada Investigador Principal y no mediante intermediarios, excepto cuando esto es inevitable (por ejemplo, la necesidad de intérpretes). El Director de Estudio es responsable de la aprobación de protocolo, incluyendo la incorporación de las contribuciones de los Investigadores Principales. El Director de Estudios aprobará y emitirá modificaciones al protocolo y admitirá las desviaciones al protocolo, incluyendo las relativas al trabajo realizado en los centros de ensayo. A lo largo de la realización del estudio, El Director de Estudios deberá estar fácilmente disponible para los Investigadores Principales. El Director de Estudio deberá facilitar la coordinación y las fechas previstas para las diferentes actividades y el movimiento de muestras, especímenes y datos entre los centros de ensayo y se asegurará que los Investigadores Principales entiendan los procedimientos de cadena de custodia.

Se establecerán y mantendrán comunicaciones eficientes entre el Director del Estudio y todo el personal asociado para asegurar que el protocolo y los PNTs se siguen, y que todos los otros requisitos de BPL se cumplen. También son críticas las comunicaciones con el personal de Garantía de Calidad participante para asegurar que se les notifica adecuadamente las actividades de fases críticas, que los informes de inspecciones de Garantía de Calidad se transmiten a tiempo, y que acciones correctoras se llevan a cabo de manera válida.

Formando parte de sus obligaciones, el Director del Estudio tiene la responsabilidad de asegurar que: 1) en los centros de ensayo haya productos de ensayo y de referencia adecuadamente caracterizados, según sea necesario 2) haya una coordinación adecuada entre los lugares de campo (o de procesamiento) y los laboratorios de análisis de especímenes; y 3) los datos obtenidos en los diferentes lugares de campo, procesamiento y laboratorio son reunidos y archivados adecuadamente.

1.3. Responsabilidades del Investigador Principal

El Investigador Principal asegurará que las fases del estudio delegadas se llevan a cabo de conformidad con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio que sean aplicables.

[NOTA] Donde el Director del Estudio no pueda ejercer un control de supervisión *in situ* sobre alguna fase del estudio, un Investigador Principal será identificado/nombrado para actuar en nombre del Director del Estudio para la fase definida.

Se documentará el acuerdo del Investigador Principal de realizar la fase delegada del estudio conforme al protocolo y a los Principios de BPL. La firma del protocolo por el Investigador Principal puede ser una forma de documentarlo aceptable.

El Investigador Principal será nombrado en el protocolo o en una modificación del mismo, el cual además indicará la(s) fase(s) del estudio cubiertas por sus responsabilidades. El Investigador Principal será una persona adecuadamente cualificada y experimentada, localizado de forma que esté en posición de supervisar inmediatamente la fase en cuestión.

El Investigador Principal, actuando en nombre del Director del Estudio, asegurará que la(s) fase(s) pertinente(s) del estudio son efectuadas de acuerdo con el protocolo, los PNTs aplicables y con BPL. Estas responsabilidades incluyen, como mínimo:

- a. Según sea adecuado, colaborar con el Director del Estudio y otros científicos del estudio en la redacción del protocolo.
- b. Asegurarse de que el personal del estudio ha sido adecuadamente informado, que dichas informaciones han sido documentadas, y que el personal tiene acceso libre a copias del protocolo y de los PNTs aplicables cuando sea necesario.
- c. Asegurarse que todos los datos experimentales, incluyendo respuestas no previstas del sistema experimental, son registrados exactamente.
- d. Asegurarse que todas las desviaciones de los PNTs y del protocolo (hechos no previstos y errores inadvertidos) son anotados cuando ocurren y si es necesario, que acción correctora es tomada inmediatamente; éstas deben ser registradas en los datos primarios. Tan pronto como sea posible, informar al Director del Estudio de dichas desviaciones. Sin embargo, modificaciones al protocolo tienen que ser aprobadas por escrito por el Director del Estudio.
- e. Asegurar que todos los datos primarios y registros relacionados se mantienen adecuadamente para asegurar la integridad de los datos y que son transferidos a tiempo al Director del Estudio o como indique el protocolo.
- f. Asegurar que todas las muestras y los especímenes tomados durante la(s) fase(s) aplicable(s) del estudio están protegidos adecuadamente contra confusión y deterioro durante su manipulación y almacenamiento. Asegurar que estas muestras y especímenes son enviados de forma adecuada.
- g. Firmar y fechar un informe de la(s) fase(s) aplicable(s), certificando que el informe presenta fielmente todo el trabajo llevado a cabo y todos los resultados obtenidos, y que el trabajo fue realizado de acuerdo con BPL. Incluir en el informe suficientes comentarios que permitan al Director del Estudio redactar un Informe Final válido que cubra todo el estudio, y enviar el informe al Director del Estudio. El Investigador Principal puede presentar como informe los datos primarios originales, incluyendo una declaración de cumplimiento de BPL.

1.4. Responsabilidades del personal del estudio

1. Todo el personal involucrado en la realización del estudio deberá tener conocimiento de aquellas partes de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio aplicables a su participación en el estudio.
2. El personal del estudio deberá tener acceso al protocolo y a los correspondientes Procedimientos Normalizados de Trabajo aplicables a su participación en el estudio. Al personal del estudio le corresponderá la responsabilidad de cumplir las instrucciones que figuran en estos documentos. Toda desviación de estas instrucciones deberá documentarse y comunicarse directamente al Director del Estudio y/o, si procede, al Investigador principal.

[NOTA] Si el personal del estudio debe seguir PNT's aprobados de otro centro de ensayo, se deberá documentar la formación adicional requerida.

3. El personal del estudio será responsable de registrar los datos primarios con rapidez y exactitud y de acuerdo con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio; asimismo, será responsable de la calidad de los datos.
4. El personal del estudio deberá tomar las debidas precauciones sanitarias para minimizar los riesgos para su salud y asegurar la integridad del estudio. Asimismo, el personal del estudio deberá comunicar a la persona adecuada toda enfermedad o alteración médica relevante, a fin de que pueda ser excluido de las operaciones que pudieran afectar al estudio.

2. PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD

2.1. General

1. La entidad de ensayo deberá contar con un Programa de Garantía de Calidad documentado, a fin de asegurar que los estudios realizados cumplen los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.
2. El Programa de Garantía de Calidad deberá ser llevado a cabo por una persona o personas designadas por la Dirección y directamente responsables ante ella, y estarán familiarizadas con los procedimientos experimentales.
3. La persona o personas responsables del Programa de Garantía de Calidad no podrán estar involucradas en la realización del estudio que deban asegurar.

2.2. Responsabilidades del Personal de Garantía de Calidad

Las responsabilidades del Personal de Garantía de Calidad incluyen las siguientes funciones, sin limitarse necesariamente a ellas:

- a) Mantener copia de todos los protocolos aprobados y Procedimientos Normalizados de Trabajo aprobados y en uso en la entidad de ensayo, y tener acceso a una copia actualizada de la lista de estudios programados.
- b) Verificar que el protocolo del estudio contiene la información necesaria para cumplir los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio. Esta verificación deberá hacerse constar por escrito.
- c) Realizar inspecciones para determinar si todos los estudios se llevan a cabo conforme a los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio y que los protocolos y los Procedimientos Normalizados de Trabajo se han puesto a disposición del personal de estudio y son seguidos.

Las inspecciones pueden ser de tres tipos de acuerdo con lo previsto en los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Programa de Garantía de Calidad.

- 1º Inspecciones basadas en estudios,
- 2º Inspecciones basadas en instalaciones,
- 3º Inspecciones basadas en procesos.

Deberán conservarse registros de las inspecciones realizadas.

- d) Auditar los informes finales para comprobar que los métodos, procedimientos y observaciones están exacta y completamente descritos y que los resultados del informe reflejan exacta y completamente los datos primarios de los estudios.
- e) Informar rápidamente por escrito de los resultados de cada inspección a la Dirección y al Director del Estudio, así como, cuando proceda, al Investigador o Investigadores Principales y sus respectivas Direcciones del centro.
- f) Elaborar y firmar una declaración, que deberá incluirse en el informe final, en la que se especifiquen los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, incluyendo la fase o fases del estudio inspeccionadas, y las fechas en que los resultados de las inspecciones se informaron a la Dirección, al Director del Estudio, y en su caso, al Investigador Principal. Esta declaración también deberá servir para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios.

[NOTA] Normalmente una única persona no podrá realizar la función de garantía de calidad para estudios multicéntricos, sino que será necesario cierto número de personas. En algunos casos, todas estas personas serán empleados de una única unidad (por ejemplo, la del promotor del estudio); en otros casos serán empleados de distintas unidades (por ejemplo, algunos de la del promotor y otros de la entidad contratada). Deberá haber un intercambio de información completo y franco de las distintas personas de Garantía de Calidad a la Dirección del centro de ensayo, al (los) Investigador(es) Principal(es), al Director del Estudio como persona responsable de la realización global del estudio, a la Dirección del Director del Estudio, y al Programa de Garantía de Calidad de éste último.

Así mismo, será necesario asegurar comunicaciones eficientes del Director del Estudio y/o los Investigadores Principales al personal de Garantía de Calidad para notificarles las actividades críticas.

En los estudios multicéntricos las responsabilidades para las actividades de Garantía de Calidad de los diferentes centros deberán establecerse antes de empezar el trabajo experimental.

Es necesario designar un Coordinador de Garantía de Calidad, que se relacionará con las Unidades de Garantía de Calidad de los centros de Ensayo, y que asegurará a lo largo de todo el estudio una adecuada inspección de Garantía de Calidad. El coordinador de Garantía de Calidad asegurará que el protocolo es verificado y el informe final inspeccionado para el cumplimiento de los Principio de BPL. Las inspecciones de Garantía de Calidad del Informe final incluirán la verificación de que las contribuciones del Investigador Principal han sido incorporadas (incluyendo las evidencias de Garantía de Calidad del centro de ensayo). El Coordinador de Garantía de Calidad asegurará que se prepara una declaración de Garantía de Calidad respecto a todo el trabajo realizado por la entidad ensayo incluyendo o haciendo referencia a las declaraciones de Garantía de Calidad de todos los centros de ensayo.

La Unidad de Garantía de Calidad de cada centro de ensayo revisará las secciones del protocolo relacionadas con las operaciones que se van a realizar en su centro de ensayo, deberá mantener una copia del protocolo aprobado y de las modificaciones al protocolo.

La Unidad de Garantía de Calidad del centro de ensayo inspeccionará de acuerdo a sus propios PNT's, excepto si el Coordinador de Garantía de Calidad requiere otra cosa, informando rápidamente por escrito de los resultados al Investigador Principal, Dirección local, Director de Estudio, Dirección Global y Coordinador de Garantía de Calidad.

Debido a la naturaleza compleja de los estudios de campo, que puede involucrar actividades similares en localidades alejadas, y al hecho de que el momento exacto de ciertas actividades depende del clima u otras condiciones locales, se podrán necesitar procedimientos de garantía de calidad flexibles. Sin embargo, es esencial que las actividades de campo se supervisen con el mayor rigor posible. Se reconoce que cuando se realizan al mismo tiempo un gran número de estudios de campo similares, la Unidad de Garantía de Calidad puede verse obligada a supervisar las actividades de campo de forma muestral. Sin embargo, tiene que asegurarse de supervisar una selección justa y aleatoria de estos estudios y de que dicha selección no se vea influida por la dificultad del acceso al lugar del ensayo, por su distancia o por otras dificultades.

Debe reconocerse, por ejemplo, que la etapa de aplicación de un producto fitosanitario a una cosecha no es menos importante para la integridad del estudio que la etapa de dosificación de un estudio de laboratorio sobre toxicidad. Por lo tanto, la supervisión de las actividades de campo por parte de la Unidad de Garantía de Calidad debe recibir la misma importancia que la de las actividades que se realizan en los locales del laboratorio. Cuando las fases de campo y de laboratorio se consideran como estudios diferentes, las Unidades de Garantía de Calidad deben asegurarse de que en ambos casos se apliquen los requisitos de la Garantía de Calidad.

La distribución geográfica de los centros de ensayo puede significar que el personal de Garantía de Calidad deba sobreponerse a diferencias lingüísticas a fin de comunicarse con el personal técnico local, el Director del Estudio, Investigadores Principales y Dirección del Centro de Ensayo.

Independientemente de dónde estén localizados los centros de ensayo, los informes escritos por el personal de Garantía de Calidad deberán llegar tanto a la Dirección como al Director del Estudio. La recepción de dichos informes por la Dirección y por el Director del Estudio deberá documentarse en los datos primarios.

3. INSTALACIONES

3.1. General

1. Las instalaciones deberán reunir las condiciones de tamaño, construcción y ubicación adecuadas para satisfacer los requerimientos del estudio y reducir al mínimo las posibles alteraciones que puedan interferir en la validez del estudio.
2. El diseño de las instalaciones deberá posibilitar que exista una separación adecuada entre las diferentes actividades, a fin de asegurar la correcta realización de cada estudio.

[NOTA] Las instalaciones para un estudio de campo pueden consistir en una tierra de cultivo, un granero, un almacén de alimentos, etc. Es esencial que el área experimental del estudio se identifique y defina claramente y que cumpla los requisitos del protocolo y los PNTs. En todo momento durante y después del estudio, deberá poderse identificar fácilmente la ubicación y la posición exacta del lugar del estudio. Adicionalmente las instalaciones para un estudio de campo suelen tratarse de áreas exteriores, ya sea en su totalidad o parcialmente como unidades agrícolas, áreas forestales, mesocosmos, etc., en estas áreas suele haber mucho menos control de las condiciones medioambientales del que se puede realizar en un laboratorio cerrado o en un invernadero, o incluso en algunos casos ningún control. Además, la seguridad y la supervisión de las operaciones e instalaciones no son tan manejables como en un estudio de laboratorio.

Un tema preocupante en estudios de campo con productos fitosanitarios es la posible contaminación de parcelas de estudio por deriva o solapamiento de productos fitosanitarios usados en una parcela vecina. Esto puede ser un problema especialmente en parcelas de estudio situadas en medio de, o colindando con, otra tierra usada para actividades agrícolas comerciales. La situación de las parcelas de estudio debe ser escogida de modo que se asegure una posibilidad mínima de interferencias exteriores. Preferentemente, las parcelas deberían estar situadas en áreas libres de productos químicos que interfieran o donde el uso histórico de productos fitosanitarios (para aplicaciones tanto de uso experimental como normal) ha sido documentado.

En cualquier caso, el protocolo y los PNTs deben describir con detalle las precauciones que tienen que adoptarse. Las personas que realizan el estudio no siempre pueden controlar totalmente el área experimental o las áreas colindantes. Deberán existir procedimientos para garantizar, en la medida de lo posible, que las actividades y operaciones realizadas en el área del estudio o en áreas colindantes estén plenamente documentadas y que su naturaleza no comprometerá la integridad del estudio.

Es de conocimiento general que los laboratorios realizando análisis de residuos deben tener especialmente en cuenta el riesgo de contaminación de especímenes, así como de patrones de referencia. Las zonas de recepción y almacenamiento de especímenes deben estar separadas de las zonas de almacenamiento de formulaciones y de productos de ensayo y de referencia. Las áreas de preparación de especímenes y muestras, instrumentación, preparación de patrones de referencia, y de lavado de material de vidrio deben estar adecuadamente aisladas unas de otras y de otras funciones del laboratorio que puedan provocar contaminación.

3.2. Instalaciones del sistema experimental

1. La entidad de ensayo deberá disponer de un número de salas o áreas suficiente para asegurar el aislamiento de sistemas experimentales y/o proyectos individuales en que se utilicen sustancias u organismos de los que se conozca o sospeche que puedan comportar peligros biológicos.
2. Deberá disponerse de salas o áreas apropiadas para el diagnóstico, el tratamiento y el control de enfermedades, a fin de asegurar que los sistemas experimentales no sufran un grado de deterioro inaceptable.

3. La entidad de ensayo deberá contar con salas o áreas de almacenamiento adecuadas para los suministros y los equipos. Las salas o áreas de almacenamiento deberán estar separadas de las salas o áreas donde se alojen los sistemas experimentales, y deberán ofrecer protección adecuada contra la infestación, contaminación y/o deterioro.

3.3. Instalaciones para el manejo de productos de ensayo y de referencia

1. Para prevenir la contaminación o las mezclas deberán existir salas o áreas separadas para la recepción y almacenamiento de los productos de ensayo y de referencia y para la mezcla de los productos de ensayo con vehículo.
2. Las salas o las áreas de almacenamiento para los productos de ensayo deberán estar separadas de las salas o áreas en que se encuentran los sistemas experimentales. Estas deberán reunir las condiciones adecuadas para preservar la identidad, la concentración, la pureza y la estabilidad, así como garantizar un almacenamiento seguro de las sustancias peligrosas.

[NOTA] Las zonas de almacenamiento de los productos de ensayo y de referencia en todos los centros de ensayo deben tener control medioambiental, si es necesario, para asegurar la conformidad con los límites de estabilidad establecidos para estos materiales. Los productos de ensayo y de referencia no deben ser colocados en los mismos contenedores junto con especímenes obtenidos del sistema experimental u otros materiales de baja concentración que son almacenados para su envío al laboratorio analítico o a archivos fuera del centro de ensayo. Deberá haber disponibles instalaciones de almacenamiento y desecho adecuadas para desechos de productos y desechos similares de manera que no haya riesgo de contaminación cruzada de sistemas experimentales, de productos de ensayo o de referencia, o de especímenes recolectados.

3.4. Salas de archivo

Deberá contarse con instalaciones de archivo para almacenar y recuperar de forma segura protocolos, datos primarios, informes finales, muestras de productos de ensayo y especímenes. El diseño del archivo y las condiciones de archivo deberán ser las adecuadas para proteger su contenido contra un deterioro acelerado o prematuro.

3.5. Eliminación de residuos

La manipulación y la eliminación de residuos deberá ser llevada a cabo de forma que no ponga en peligro la integridad de los estudios y de conformidad con lo previsto en la Ley 10/1998 de 21 de abril (RCL 1998/1028), de Residuos. Esto supone la existencia de instalaciones adecuadas de recogida, almacenamiento y eliminación de los residuos, así como de procedimientos de descontaminación y transporte.

[NOTA] Es particularmente preocupante en los lugares de ensayo de campo el almacenamiento y eliminación de excesos de diluciones de productos (o mezclas de tanque). Se deberá preparar el volumen mínimo de tales diluciones. Además de asegurar que estos residuos potencialmente peligrosos no representan ningún peligro para la salud humana ni el medio ambiente, estos materiales deben además ser controlados de tal modo que no haya impacto en el sistema experimental, especímenes u otros materiales o equipo utilizado en los estudios. Se deberá asegurar también que productos de ensayo y de referencia no utilizados se devuelven a los promotores o a los suministradores, o que se eliminan de forma legal y responsable.

4. APARATOS, MATERIALES Y REACTIVOS

- 4.1 Los aparatos, incluidos los sistemas informatizados validados, utilizados para la obtención, almacenamiento y recuperación de datos, y para el control de factores ambientales relevantes para el estudio, deberán estar debidamente ubicados y contar con el diseño y la capacidad adecuados.
- 4.2 Los aparatos utilizados en un estudio deberán ser inspeccionados, limpiados, mantenidos y calibrados periódicamente, siguiendo Procedimientos Normalizados de Trabajo. Cada una de estas actividades deberán registrarse debidamente. La calibración deberá, en su caso, ser trazable a patrones de medida nacionales o internacionales.
- 4.3 Los aparatos y materiales utilizados en un estudio no deberán interferir negativamente con los sistemas experimentales.
- 4.4 Las sustancias químicas, los reactivos y las soluciones deberán etiquetarse indicando la identidad (señalando, si procede, su concentración), fecha de caducidad y las condiciones específicas de almacenamiento. La información referente a la procedencia, fecha de preparación y estabilidad deberá estar disponible. La fecha de caducidad podrá prolongarse mediante evaluación o análisis debidamente documentados.

[NOTA] En la fase de campo, la frecuencia de operaciones como la inspección, limpieza, mantenimiento y calibración puede tener que reflejar el posible transporte del equipo (por ejemplo cuando se mueven balanzas de un sitio a otro). Estas operaciones deben ser descritas en los Procedimientos Normalizados de Trabajo.

Los aparatos y/o equipos utilizados en los estudios de campo (tales como maquinaria de aplicación, etc.) pueden ser suministrados por personas que no participan directamente en el estudio. El Director del Estudio es responsable de garantizar que todos los equipos y materiales, ya sean suministrados por la dirección o por otras personas, funcionen correctamente, hayan sido debidamente calibrados y su diseño y capacidad cumplan los requisitos del protocolo.

Aparatos utilizados únicamente en un estudio específico (por ejemplo equipo alquilado o prestado, o equipo tal como pulverizadores diseñados específicamente para su uso en un único estudio) pueden no necesitar registros de inspección, limpieza, mantenimiento, y calibración periódicos. En tales casos, esta información puede ser registrada en los datos primarios del estudio. Si no es factible documentar los procedimientos apropiados en PNTs, pueden ser documentados en protocolos, con referencias a los manuales de uso.

Se debe verificar mediante el análisis de un número adecuado de "reactivos control" que los reactivos y materiales no interfieren.

5. SISTEMAS EXPERIMENTALES

5.1. Físicos y químicos

1. Los aparatos utilizados para la obtención de datos físicos y químicos deberán estar debidamente situados y contar con el diseño y la capacidad apropiados.
2. La integridad de los sistemas experimentales físicos y químicos deberá estar garantizada.

5.2. Biológicos

1. A fin de asegurar la calidad de los datos, deben establecerse y mantenerse condiciones apropiadas para el almacenamiento, el alojamiento, la manipulación y el cuidado de los sistemas experimentales biológicos.
2. Los sistemas experimentales animales y vegetales deberán ser aislados inmediatamente después de su recepción, hasta que su estado sanitario haya sido evaluado. Si se produjese una mortalidad o morbilidad anormal, el lote en cuestión no deberá utilizarse en ningún estudio y, en su momento, deberá ser destruido de forma humanitaria. En la fecha de inicio de la fase experimental de un estudio los sistemas experimentales deberán estar libres de toda enfermedad o trastorno que pudiese afectar al objetivo o la realización del estudio. Los sistemas experimentales que enfermen o resulten dañados en el transcurso de un estudio deberán ser aislados y, en caso necesario, tratados, a fin de mantener la integridad del estudio. Todo diagnóstico y tratamiento de una enfermedad que se produzca antes o en el transcurso de un estudio deberá quedar registrado.
3. Deberán mantenerse registros de procedencia, fecha y condiciones de llegada de los sistemas experimentales.
4. Antes de la primera administración o aplicación del producto de ensayo o de referencia, los sistemas experimentales biológicos deberán aclimatarse al entorno del ensayo durante un período adecuado.
5. Los alojamientos y recipientes de los sistemas experimentales deberán estar correctamente identificados. En los casos que sea posible, los sistemas experimentales individuales que deban retirarse de su alojamiento o recipiente durante la realización del estudio deberán ir convenientemente identificados.
6. Durante su período de utilización, los alojamientos y los recipientes de los sistemas experimentales deberán limpiarse y desinfectarse a intervalos apropiados. Todo el material que entre en contacto con el sistema experimental deberá estar libre de cualquier nivel de contaminantes que pudiesen afectar al estudio. Los lechos de los animales deberán cambiarse según requiera la buena práctica del uso, manejo y cría de animales. El uso de agentes antiparasitarios deberá documentarse.
7. Los sistemas experimentales utilizados en los estudios de campo deberán estar situados de forma que se evite interferencias en el estudio por deriva de aplicaciones de productos fitosanitarios o su uso en el pasado.

[NOTA] Algunos sistemas experimentales usados en estudios de campo pueden consistir en complejos ecosistemas difíciles de caracterizar, identificar o documentar en la extensión que se consigue con sistemas experimentales más tradicionales. Sin embargo, estos sistemas experimentales más complejos se deberán describir mediante su localización y características, de la mejor forma posible, en el protocolo, y las parcelas usadas en el estudio deberán ser identificadas por señales, marcadores o por otros medios. Plantas, semillas, suelos y otros materiales usados como sistemas experimentales deberán ser descritos y documentados según su origen, fecha(s) de adquisición, variedad, cepa, cultivar u otras características de identificación, según proceda. Los suelos se deberán caracterizar y documentar hasta el grado necesario, con el fin de poder verificar su idoneidad para su uso en estudios de campo.

Tal como se indica en el apartado "Instalaciones", los sistemas experimentales en estudios de productos fitosanitarios deberán estar libres de interferencias de fuentes externas, particularmente de deriva o solapamiento de parcelas vecinas. Si es necesario, el protocolo deberá reflejar la necesidad de analizar muestras de control preliminares o pre-tratamiento. Parcelas de control y zonas tampón se usarán en el grado que se necesiten para acabar con las posibles interferencias o al menos minimizarlas o con cualquier otro factor que afecte al estudio.

En muchos estudios de campo, el protocolo exige la obtención de muestras de especímenes (aves, mamíferos, material vegetal, leche u otros alimentos, suelo, agua, etc.) una vez aplicada la sustancia de

ensayo. Cuando proceda, el protocolo o los PNTs deberán describir con detalle los procedimientos de muestreo, incluidos los procedimientos para la manipulación de las muestras de especímenes desde que se obtienen hasta que se eliminan. Deberán mantenerse registros que permitan verificar posteriormente la “cadena de custodia”, incluido el tiempo que permanecen las muestras de especímenes en cada punto de la cadena.

El destino previsto del sistema experimental deberá documentarse en el protocolo. El procedimiento seguido deberá quedar registrado.

6. PRODUCTOS DE ENSAYO Y DE REFERENCIA

6.1. Recepción, manipulación, toma de muestras y almacenamiento

1. Deberán mantenerse registros que incluyan la caracterización de los productos de ensayo y de referencia y fecha de recepción, fecha de caducidad y cantidades recibidas y utilizadas en los estudios.
2. Deberán establecerse procedimientos de manipulación, toma de muestras y almacenamiento, a fin de asegurar el mayor grado posible de homogeneidad y estabilidad, y de evitar la contaminación o la mezcla.
3. Los recipientes de almacenamiento deberán llevar indicados los datos de identificación, la fecha de caducidad e instrucciones específicas de almacenamiento.

[NOTA] La siguiente documentación deberá estar presente en el centro de ensayo:

- Origen, por ejemplo, formulación comercial, formulación especial, etc.;
- Modo de transporte, con retención de los documentos del envío;
- Fecha de recepción;
- Condición de la sustancia al recibirla;
- Local de almacenamiento y condiciones del mismo;
- Documentación completa de la distribución, contabilizando la cantidad total del producto de ensayo y su eliminación final.

6.2. Caracterización

1. Todo el producto de ensayo y de referencia deberá ser debidamente identificado [ejemplo: por código, número de CAS (Chemical Abstracts Service), nombre y parámetros biológicos].
2. En cada estudio, deberá conocerse la identidad, incluidos el número de lote, pureza, composición, concentraciones y demás características necesarias para definir de forma adecuada cada lote de producto de ensayo o de referencia.

[NOTA] No es necesario tener en cada centro de ensayo todos los registros y datos de caracterización. Sin embargo, ha de estar presente suficiente información que asegure que los productos de ensayo y de referencia han sido adecuadamente caracterizados. En general esto incluye: nombre del producto químico (por ejemplo número CAS, nombre código, etc.); número de lote o muestra; cantidad de ingrediente activo; centro dónde se llevó a cabo el análisis, y dónde los datos primarios relevantes están archivados; estabilidad respecto a las condiciones de almacenamiento y transporte (por ejemplo, fecha de caducidad, margen de temperatura); y precauciones de seguridad.

3. En los casos en que el producto de ensayo sea suministrado por el promotor, deberá existir un mecanismo desarrollado en colaboración entre el promotor y la entidad de ensayo para verificar la identidad del producto de ensayo objeto de estudio.

4. En todos los estudios deberá conocerse la estabilidad de los productos de ensayo y de referencia en condiciones de almacenamiento y de ensayo.
5. Si el producto de ensayo se administra o se aplica en un vehículo, deberá determinarse la homogeneidad, concentración y estabilidad del producto de ensayo en ese vehículo. En el caso de los productos de ensayo utilizados en estudios de campo (como, por ejemplo, las mezclas de tanque), estos valores pueden determinarse mediante estudios independientes de laboratorio.
6. En todos los estudios, excepto los estudios de corta duración, deberá conservarse una muestra a efectos analíticos de cada lote de producto de ensayo.

[NOTA] La estabilidad de mezclas de producto de ensayo en el vehículo en un rango de valores de pH, temperatura y dureza habrá sido determinada frecuentemente a partir de datos químicos del producto basados en estudios independientes de laboratorio. Si se conocen restricciones importantes, entonces el protocolo puede especificar márgenes apropiados para la aplicación, y los valores reales deberán ser registrados en los datos primarios así como el momento de mezclar y el fin de la aplicación.

Datos similares de homogeneidad también se obtienen frecuentemente de los fabricantes mostrando la no separación de fases de mezclas en varios períodos de tiempo bajo condiciones específicas.

Si se han de analizar muestras de mezclas de tanque, este requisito deberá ser especificado en el protocolo, así como los métodos de muestreo y análisis.

7. PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO

- 7.1. Toda entidad de ensayo deberá contar con unos Procedimientos Normalizados de Trabajo escritos y aprobados por la Dirección de la entidad, dirigidos a garantizar la calidad e integridad de los datos obtenidos por la entidad. Las revisiones de los Procedimientos Normalizados de Trabajo deberán ser aprobados por la Dirección de la entidad de ensayo.
- 7.2. Toda unidad o área separada de la entidad de ensayo deberá tener disponible inmediatamente los Procedimientos Normalizados de Trabajo vigentes relacionados con las actividades que en ellas se realicen. Pueden utilizarse como complementos de estos Procedimientos Normalizados de Trabajo libros de texto, métodos analíticos, artículos y manuales publicados.
- 7.3. Las desviaciones de los Procedimientos Normalizados de Trabajo relacionadas con el estudio deberán documentarse y ser admitidas por el Director del Estudio y, en su caso, el Investigador Principal.
- 7.4. Se dispondrá de Procedimientos Normalizados de Trabajo para, al menos, las siguientes actividades. Los detalles indicados bajo cada epígrafe deben ser considerados como ejemplos ilustrativos:
 - 1) *Productos de ensayo y de referencia*
Recepción, identificación, etiquetado, manipulación, muestreo y almacenamiento.

2) *Aparatos, materiales y reactivos*

a) *Aparatos*

Uso, mantenimiento, limpieza y calibración

b) *Sistemas informatizados*

Validación, funcionamiento, mantenimiento, seguridad, control de cambios y copias de seguridad

c) *Materiales, reactivos y soluciones*

Preparación y etiquetado

3) *Mantenimiento de registros, informes, almacenamiento y recuperación*

Codificación de estudios, recopilación de datos, preparación de informes, sistemas de indización, tratamiento de datos, incluido el uso de sistemas informatizados.

4) *Sistemas experimentales (cuando proceda)*

a) Preparación de la sala y sus condiciones ambientales para el sistema experimental.

b) Procedimientos de recepción, transferencia, correcta ubicación, caracterización, identificación y cuidado del sistema experimental.

c) Preparación, observaciones y exámenes del sistema experimental, antes, durante y a la conclusión del estudio.

d) Manipulación de los individuos del sistema experimental hallados moribundos o muertos durante el estudio.

e) Recogida, identificación y manipulación de especímenes, incluidas la autopsia y la histopatología.

f) Situación y colocación de sistemas experimentales en parcelas de ensayo.

5) *Procedimientos de Garantía de Calidad*

Actuación del personal de Garantía de Calidad en la planificación, programación, realización y documentación y redacción de informes de auditoría.

[NOTA] Se recomienda que el personal del centro de ensayo siga los PNT's de su centro. Se identificará en el protocolo si es necesario seguir otros procedimientos especificados por el Director de Estudio. El Investigador Principal es responsable de asegurar que el personal del centro de ensayo conoce los procedimientos que tiene que seguir y tiene acceso a la documentación apropiada.

En caso de que sea necesaria la utilización de PNT's diferentes a los del centro de ensayo, la Dirección local deberá aceptarlo por escrito, en estos casos es especialmente importante asegurar que se utilizan los PNT's en vigor, en ocasiones puede ser necesaria la traducción de esos PNT's, los PNT's traducidos deber ser verificados para comprobar que las instrucciones y los significados son idénticos a la versión original, se indicará en el PNT traducido cuál es el idioma original.

Se deberá poner énfasis especial en procedimientos clave para estudios de campo, tales como el almacenamiento del producto de ensayo, el registro de datos en el campo, la calibración del equipo de aplicación, la aplicación del producto de ensayo, y la recolección y transporte de especímenes.

El protocolo también precisará la inclusión de todas las metodologías que se han de usar para el análisis de especímenes. Esto puede requerir una modificación aprobada del protocolo si el método no ha sido desarrollado completamente o validado cuando el protocolo original es firmado. El protocolo deberá también incluir todas las modalidades de análisis, por ejemplo, procedimientos de confirmación.

8. REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

8.1. Protocolo

1. Cada estudio debe contar con un protocolo escrito previo a su iniciación. El protocolo deberá ser aprobado y firmado por el Director del Estudio. El Personal de Garantía de Calidad deberá comprobar que el protocolo cumple las BPL según lo especificado en el apartado 2b). El protocolo deberá ser también aprobado por la Dirección de la entidad de ensayo y el promotor.
2. Modificación y desviaciones del protocolo:
 - a) Las modificaciones al protocolo deberán justificarse y ser aprobadas y firmadas por el Director del Estudio, y mantenerse en todo momento junto al protocolo.
 - b) Las desviaciones del protocolo deberán ser descritas, justificadas, reconocidas y firmadas en su momento por el Director del Estudio y/o el Investigador Principal y mantenerse en todo momento junto a los datos primarios del estudio.
3. En caso de los estudios de corta duración, puede utilizarse un protocolo general acompañado por un suplemento específico del estudio en cuestión.

8.2. Contenido del protocolo

El protocolo deberá contener, sin limitarse a ella, la siguiente información:

1. *Identificación del estudio y el producto de ensayo y el producto de referencia*
 - a) Título descriptivo.
 - b) Descripción sobre la naturaleza y el objetivo del estudio.
 - c) Identificación del producto de ensayo mediante código o denominación (IUPAC, número CAS, los parámetros biológicos, etc.).
 - d) Nombre del producto de referencia que se utilizará.
2. *Información referente al promotor y a la entidad de ensayo*
 - a) Nombre y dirección del promotor.
 - b) Nombre y dirección de todas las entidades de ensayo y centros de ensayo involucrados.
 - c) Nombre y dirección del Director del Estudio
 - d) Nombre y dirección del Investigador Principal o Investigadores Principales, y la fase o fases del estudio delegadas por el Director del Estudio y sometidas a la responsabilidad del Investigador Principal.
3. *Fechas*
 - a) La fecha de la firma de aprobación del protocolo por parte del Director del Estudio y fecha de la firma de aprobación del protocolo por parte de la Dirección de la entidad de ensayo y del promotor.
 - b) Las fechas propuestas de inicio y finalización de la fase experimental.
4. *Métodos de ensayo*

Referencia a las guías de la OCDE, otras guías o métodos que se usarán.

5. *Otras informaciones, cuando así proceda*
 - a) Justificación de la elección del sistema experimental.
 - b) Caracterización del sistema experimental, indicando especie, cepa, subcepa, origen, número, rango de peso corporal, sexo, edad y demás datos pertinentes.
 - c) Método de administración y motivos de su elección.
 - d) Los niveles de dosis y/o la concentración, frecuencia y duración de la administración o la aplicación.
 - e) Información detallada del diseño experimental, incluida una descripción del desarrollo cronológico del estudio, de todos los métodos, materiales y condiciones, tipo y frecuencia de los análisis, medidas, observaciones y exámenes que deberán llevarse a cabo, y en caso necesario, los métodos estadísticos que serán utilizados.

6. *Registros*

Una lista de los registros que deberán conservarse.

[NOTA] El protocolo de los estudios multicéntricos identificará claramente el nombre y dirección de todos los centros de ensayo implicados. Es recomendable que el protocolo incluya la(s) localización(es) en las que los datos, muestras de producto de ensayo y de referencia y especímenes generados en los diferentes centros de ensayo van a ser archivados.

Es también recomendable que los Investigadores Principales revisen el borrador del protocolo y hagan los comentarios técnicos especializados al mismo.

El protocolo normalmente es escrito en un solo idioma, el del Director del Estudio. En algunos casos es necesario emitir el protocolo en más de un idioma, esto deberá ser indicado en el protocolo original, los protocolos traducidos y el idioma original del protocolo deberán ser identificados en todas las versiones. Será necesario establecer un mecanismo para verificar que el protocolo se ha traducido completamente y con la precisión requerida.

La responsabilidad de la precisión de la traducción puede ser delegada por el Director de Estudio a un traductor experto y deberá ser documentada.

Los protocolos de la mayoría de estudios de campo deberán reflejar más flexibilidad que los estudios de laboratorio tradicionales debido a la naturaleza imprevisible del clima, la posibilidad de tener que alquilar o pedir prestado equipos, medidas especiales para la conservación, almacenamiento y transporte de muestras de especímenes, u otras circunstancias especiales. En vez de citar en el protocolo fechas específicas para fases clave como la aplicación del producto de ensayo, operaciones [en el cultivo] y muestreo de especímenes, un planteamiento más realista especificaría en el grado posible para estas actividades, fases de crecimiento del cultivo y márgenes de tiempo aproximados.

Para aprobar modificaciones del protocolo de manera rápida y eficaz, se tendrán que establecer procedimientos de comunicación especiales entre el personal en el centro de ensayo y el Director del Estudio si ambas personas no están en la misma localidad.

Cuando el estudio comprende únicamente la etapa de campo debería indicarse en el protocolo, que la información relativa a la etapa de laboratorio (identificación del estudio y del laboratorio que lo realice) se incluirá en los datos del estudio de campo.

8.3. Realización del estudio

1. Cada estudio debe identificarse de forma única. Esta identificación deberá aparecer en todos los asuntos relacionados con el estudio. Los especímenes del estudio deberán identificarse para confirmar su origen. Esta identificación deberá permitir la trazabilidad apropiada para cada espécimen y el estudio.
2. El estudio deberá ser realizado de acuerdo con el protocolo
3. Todos los datos generados durante la realización del estudio deberán ser registrados inmediatamente de forma directa, exacta y legible por las personas responsables del registro de datos. Estos registros deberán ir fechados y firmados con la rúbrica o las iniciales de dichos responsables.
4. Toda modificación de los datos primarios deberá realizarse de forma que no dificulte la lectura de la entrada previa e indicando la razón del cambio, y deberá ir fechada y firmada o marcada con la rúbrica o las iniciales de la persona que realiza el cambio.
5. Los datos obtenidos como entradas directas de ordenador deberán ser identificados en tiempo y fecha de su introducción por la persona responsable de su entrada. Los sistemas informatizados deberán diseñarse para poder posibilitar en todo momento la conservación de datos que permitan realizar auditorías retrospectivas que muestren todos los cambios de los datos sin ocultar los datos originales. Debe ser posible asociar todos los cambios de datos con las personas que los han realizado; por ejemplo, por medio de firmas electrónicas con hora y fecha. Las modificaciones deberán justificarse en todos los casos.

[NOTA]Dada la importancia de medidas de control de calidad en los análisis de residuos y medioambientales, éstas deberían tratarse en PNTs y/o en el protocolo. Típicamente se incluirán procedimientos para evaluar la reproducibilidad, la inexistencia de interferencias, y la confirmación de la identidad del analito.

Los datos primarios incluyen hojas de trabajo, registros, apuntes, notas, o copias exactas de los mismos que son el resultado de las observaciones originales y las actividades de un estudio y que son necesarias para la reconstrucción y evaluación del informe de ese estudio. En el caso de que transcripciones exactas de los datos primarios hayan sido preparadas (por ejemplo cintas que han sido transcritas literalmente, fechadas, y verificadas exactamente mediante firma), la copia exacta o la transcripción exacta puede sustituir la versión original como dato primario. Los datos primarios pueden incluir fotos, microfilmes, o copias de microficha, impresos de ordenador, medios magnéticos, incluyendo observaciones dictadas, y datos registrados por instrumentos automáticos.

Se recomienda que todas las anotaciones se hagan con tinta indeleble. Bajo ciertas circunstancias será inevitable el uso de lápiz en el campo. Cuando esto ocurra, copias "verificadas" deberían prepararse tan pronto como sea factible. Cualquier anotación en lápiz o en distinto color deberá ser identificada adecuadamente en las copias verificadas. Además, los registros del estudio deberán indicar claramente la razón por la que se utiliza lápiz.

9. INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

9.1. General

1. Finalizado un estudio, deberá elaborarse un informe final. En el caso de los estudios de corta duración, podrá elaborarse un informe final estandarizado complementado por un anexo específicamente referido al estudio en cuestión.
2. Los informes de los Investigadores Principales o de los científicos participantes en el estudio deberán ir firmados y fechados por ellos mismos.
3. El informe deberá ser firmado y fechado por el Director del Estudio a objeto de indicar su aceptación de la responsabilidad de la validez de los datos. Deberá mencionarse la medida en que el estudio cumple los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.
4. Toda corrección o adición a un informe final deberá hacerse en forma de modificación. Las modificaciones deberán especificar claramente la razón de las correcciones o adiciones y deberán ser firmadas y fechadas por el Director del Estudio.
5. El cambio de formato del informe para cumplir con los requisitos de presentación de un registro nacional o de una autoridad reguladora no constituirá una corrección, adición o modificación al informe final.

9.2. Contenido del Informe Final

El informe final deberá incluir, sin limitarse a ella, la siguiente información:

1. *Identificación del estudio y del producto de ensayo y del producto de referencia*
 - a) Título descriptivo.
 - b) Identificación del producto de ensayo mediante código o denominación (IUPAC, número CAS, parámetros biológicos, etc.).
 - c) Identificación del producto de referencia utilizado.
 - d) Caracterización del producto de ensayo incluyendo pureza, estabilidad y homogeneidad.
2. *Información referente al promotor y a la entidad de ensayo*
 - a) Nombre y dirección del promotor.
 - b) Nombre y dirección de todas las entidades de ensayo y centros de ensayo que participan.
 - c) Nombre y dirección del Director del Estudio.
 - d) Nombre y dirección del Investigador o Investigadores Principales y la fase o fases de estudio delegadas, si procede.
 - e) Nombre y dirección de los científicos que hayan aportado informes al informe final.
3. *Fechas*

Las fechas de inicio y finalización de la fase experimental

4. *Declaración*

Una declaración del Programa de Garantía de Calidad en la que se enumeren los tipos de inspecciones realizadas y las fechas en que tuvieron lugar, especificando la fase o fases examinadas, y las fechas en que se informaron los resultados de las inspecciones a la Dirección, al Director del Estudio y, en su caso, al Investigador Principal. Esta declaración también servirá para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios.

5. *Descripción de los materiales y de los métodos de ensayo*

- a) Descripción de los métodos y los materiales utilizados
- b) Referencia a las guías de la OCDE, otras guías o métodos de ensayo

6. *Resultados*

- a) Un resumen de los resultados.
- b) Toda la información y los datos requeridos en el protocolo.
- c) Una exposición de los resultados, incluyendo cálculos y determinaciones con significación estadística.
- d) Una evaluación y discusión de los resultados y, si procede, conclusiones alcanzadas.

7. *Archivo*

El lugar donde se conservará el protocolo, muestras de productos de ensayo y de referencia, especímenes, datos primarios y el informe final.

[NOTA]El Director de Estudio debe asegurar que el Informe Final se prepara incorporando las contribuciones de los Investigadores Principales. Los informes de los Investigadores Principales incluirán información sobre la conservación de los materiales de los que son responsables.

Los informes de los Investigadores Principales pueden ser incluidos como apéndices del informe global del estudio por el Director del Estudio como se describe en el apartado g) de la nota a las responsabilidades del Investigador Principal (1.3.)

Cuando el estudio comprende únicamente la etapa de campo debe incluirse en el Informe Final la identificación del laboratorio que va a llevar a cabo la fase de laboratorio.

10. ARCHIVO Y CONSERVACIÓN DE REGISTROS Y MATERIALES

10.1. Deberán conservarse en los archivos, como mínimo, hasta un año después del cese de comercialización del producto:

- a) El protocolo, datos primarios, muestras de productos de ensayo y de referencia, especímenes y el informe final de cada estudio.
- b) Registros de todas las inspecciones realizadas por el personal del Programa de Garantía de Calidad, y las listas de estudios programados.
- c) Registros de las titulaciones, capacitación, experiencia y descripción de puestos de trabajo del personal.
- d) Registros e informes del mantenimiento y calibración de los aparatos.
- e) Documentos de validación de los sistemas informatizados.

- f) El archivo histórico de los Procedimientos Normalizados de Trabajo.
- g) Registros de los controles medioambientales.

En el supuesto de no comercialización del producto, la documentación antes indicada se conservará durante el tiempo que la entidad de ensayo considere oportuno, documentando la eliminación de todo el material del estudio.

Cuando, por cualquier razón, deban eliminarse muestras de productos de ensayo y de referencia o especímenes antes del vencimiento del período de conservación requerido, deberá justificarse y documentarse convenientemente. Las muestras de productos de ensayo y de referencia y los especímenes deberán conservarse únicamente mientras la calidad de la preparación permita la evaluación.

- 10.2. El material conservado en los archivos deberá estar indizado, a fin de facilitar el adecuado almacenamiento y recuperación.
- 10.3. Solamente podrá tener acceso a los archivos el personal autorizado por la Dirección. Las entradas y salidas de material de los archivos deberá registrarse de forma adecuada.
- 10.4. Si una entidad de ensayo o un archivo contratado cesa su actividad y no tiene sucesor legal, el archivo deberá transferirse a los archivos del promotor o los promotores de los estudios.

[NOTA] Una posible área problemática asociada con centros de ensayo remotos es el almacenamiento temporal de materiales de estudios en curso hasta que puedan ser transferidos a los archivos al final del estudio. Las instalaciones de almacenamiento temporal en todos los centros de ensayo deberán ser adecuadas para asegurar la integridad de los materiales del estudio.

La Dirección Local deberá asegurar que se mantienen los registros necesarios para demostrar su participación en el estudio.

La edición en vigor de este documento está disponible en www.enac.es. Las organizaciones acreditadas deben asegurarse de que disponen de la edición actualizada.

Puede enviar a ENAC sus puntos de vista y comentarios en relación con este documento, así como sus propuestas de cambio o de mejora para futuras ediciones, en la siguiente dirección (calidad@enac.es) indicando en el asunto el código del documento.