

M° DE LA PRESIDENCIA

2000/08016 Orden de 14 de abril de 2000 por la que se adaptan al progreso técnico los anexos del Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, sobre inspección y verificación de Buenas Prácticas de Laboratorio.

(BOE 103/2000 de 29-04-2000, pág. 16624)

El Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, incorporó a nuestro ordenamiento jurídico las Directivas 88/320/CEE, de 9 de junio, y 90/18/CEE, de 18 de diciembre de 1989, estableciendo el procedimiento sobre inspección y verificación de Buenas **Prácticas de Laboratorio**.

La Directiva de la Comisión 1999/12/CE, de 8 de marzo de 1999, ha venido a modificar la Directiva 88/320/CEE, adaptando al progreso técnico por segunda vez el anexo de esta última conforme a la Decisión del Consejo de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) de fecha 9 de marzo de 1995.

Como consecuencia de la precedente adaptación, la presente Orden viene a sustituir los anexos del Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, por un anexo único, incorporando a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 1999/12/CE.

Esta Orden se dicta al amparo de lo establecido en la disposición final segunda del Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre.

En su virtud, a propuesta de los Ministros de Sanidad y Consumo, de Industria y Energía y de Agricultura, Pesca y Alimentación, previo informe de la Comisión Interministerial para la Ordenación Alimentaria y oídos los sectores afectados,

DISPONGO:

Artículo Unico. Adaptación al progreso técnico del procedimiento de inspección y verificación de Buenas Prácticas de Laboratorio

Se sustituyen los anexos A y B del Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, por el anexo que figura a continuación.

DISPOSICION ADICIONAL

Disposición Adicional Unica. Habilitación normativa

La presente Orden se dicta al amparo de lo establecido en la disposición final segunda del Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre.

DISPOSICION FINAL

Disposición Final Unica. Entrada en vigor

La presente disposición entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

ANEXO

Disposiciones para la inspección y verificación de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)

Las disposiciones para la inspección y verificación de las BPL contenidas en las partes A y B son aquellas contenidas respectivamente en los anexos I (Directrices relativas a los procedimientos de control del cumplimiento de las Buenas **Prácticas de Laboratorio**) y II (Pautas de conducta en las inspecciones de las instalaciones de ensayo y comprobaciones de estudios) de la Decisión-Recomendación del Consejo de la OCDE sobre el cumplimiento de los Principios de las Buenas **Prácticas de Laboratorio** [C(89)87(Final)] de 2 de octubre de 1989, según la Decisión del Consejo de la OCDE «Modificando los anexos a la Decisión-Recomendación del Consejo sobre el cumplimiento de Principios de las Buenas **Prácticas de Laboratorio**» [C(95)8(Final)] de 9 de marzo de 1995.

PARTE A. Directrices relativas a los procedimientos de control del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)

La finalidad de la presente parte del anexo es ofrecer orientaciones **prácticas** detalladas sobre la estructura, los mecanismos y los procedimientos que deberán adoptarse al establecer programas de vigilancia de cumplimiento de las Buenas **Prácticas de Laboratorio**, de forma que los respectivos programas sean aceptables a nivel internacional.

El marco jurídico de las BPL se refiere a sustancias químicas de diversa naturaleza, lo que motiva la existencia de más de un órgano de control, que puede dar lugar a 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.

1. Definición de términos.- A la presente parte del anexo le son aplicables los términos definidos en los denominados «Principios de Buenas **Prácticas de Laboratorio**» de la OCDE, adoptados en virtud del Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de Buenas **Prácticas de Laboratorio** y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos. Asimismo, le serán aplicables las siguientes definiciones:

Principios BPL: Los Principios de Buenas **Prácticas de Laboratorio** coherentes con los principios de la OCDE adoptados en virtud del Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo.

Control del cumplimiento de las BPL: Inspección periódica de **laboratorios** y/o verificación de estudios al objeto de comprobar el cumplimiento de los principios BPL.

Programa de cumplimiento de las BPL: Plan específico establecido para vigilar, mediante inspecciones y verificaciones de estudios, el cumplimiento de las BPL por parte de los **laboratorios** existentes en el territorio español.

Organismo de control de las BPL: Se entenderá como tal a los órganos directivos del Estado y de las Comunidades Autónomas con el cometido de supervisar el cumplimiento de las BPL por parte de los **laboratorios** existentes en el territorio español, y de desempeñar las demás funciones relacionadas con las BPL que se determinen a nivel nacional.

Inspección de **Laboratorios**: Examen in situ de los procedimientos y **prácticas** de los **laboratorios**, a fin de evaluar su 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 evalúa la calidad e integridad de los datos generados por el **laboratorio**, presentando un informe de todo ello.

Verificación de estudios: Comparación de los datos primarios y de los registros correspondientes con los informes provisional y final, para determinar si los datos primarios se han recogido con exactitud en el informe y si los ensayos se han realizado conforme al protocolo 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 realiza inspecciones de **laboratorios** y verificación de estudios en nombre de los órganos de control de las BPL.

Grado de cumplimiento de las BPL: Grado de fidelidad de un **laboratorio** a los principios BPL, evaluado por los órganos de control de las BPL.

Autoridad reguladora: Organos de la Administración General del Estado con atribuciones legales en determinados aspectos del control de las sustancias químicas.

2. Elementos de los procedimientos de control del cumplimiento de las BPL.

A) Administración: La aplicación de un programa de cumplimiento de las Buenas **Prácticas de Laboratorio** es tarea que incumbe a un órgano directivo adecuadamente constituido, con identidad jurídica propia, dotado de personal suficiente y que actúe dentro de un marco administrativo bien definido.

Las Administraciones competentes por razón de la materia serán las encargadas de:

1º Hacer que los órganos de control de las BPL sean directamente responsables de un equipo adecuado de inspectores que posean la competencia técnica y científica necesaria, o bien que sean responsables en última instancia de tal equipo.

2º Publicar documentos relativos a la adopción de los principios BPL.

3º Publicar documentos con información detallada sobre el programa de cumplimiento de las BPL, incluida información sobre el marco jurídico o administrativo dentro del cual opera el programa, así como referencias a leyes publicadas, documentos normativos (reglamentos, códigos de **prácticas**, etc.), manuales de inspección, directrices, periodicidad de las inspecciones, criterios de los programas de inspección, etc.

4º Llevar un archivo de los **laboratorios** inspeccionados (y su grado de cumplimiento de las BPL) y de los estudios verificados, concebido para atender necesidades nacionales e internacionales.

B) Confidencialidad: Los órganos de control de las BPL tendrán acceso a información muy valiosa desde el punto de vista comercial y puede ocurrir que, en alguna ocasión, deban sacar de un **laboratorio** documentos delicados desde el punto de vista comercial o hacer mención detallada de ellos en sus informes.

Las Administraciones competentes por razón de la materia deberán, en su caso:

1º Adoptar disposiciones para la preservación del carácter confidencial, no sólo por parte de los inspectores, sino también de toda persona que tenga acceso a información confidencial debido a actividades de control del cumplimiento de las BPL.

2º Velar por que, a menos que se haya eliminado toda información delicada y confidencial de carácter 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 promotores de los estudios.

C) Personal y capacitación: Los organismos de control de las BPL deben:

1º Velar por que el número de inspectores disponibles sea suficiente.

El número necesario de inspectores dependerá de:

- a) El número de **laboratorios** que participen en el programa de cumplimiento de las BPL.
- b) La frecuencia con la que sea preciso juzgar el grado de cumplimiento por parte de los **laboratorios**.
- c) El número y la complejidad de los estudios realizados por los **laboratorios**.
- d) El número de inspecciones o verificaciones especiales prescritas por las autoridades reguladoras.

2º Velar por que los inspectores tengan la titulación y capacitación adecuadas.

Los inspectores deben estar cualificados y poseer experiencia práctica en la gama de disciplinas científicas de interés para los ensayos de sustancias químicas. Los órganos de control de las BPL deben:

a) Hacer que se adopten disposiciones para la correcta capacitación de los inspectores, teniendo en cuenta la titulación y experiencia particulares de los mismos.

b) Fomentar las consultas con el personal de los órganos de control de las BPL de los demás Estados miembros de la UE y, en particular, las actividades conjuntas de capacitación, cuando sea necesario, para impulsar la armonización internacional de las actividades de interpretación y aplicación de los principios BPL, así como de control del cumplimiento de dichos principios.

3º Cerciorarse que el personal de inspección, incluidos los expertos contratados, no tenga intereses económicos o de otro tipo en los **laboratorios** inspeccionados, los estudios verificados o las empresas que patrocinan dichos estudios.

4º Dotar a los inspectores de un medio de identificación (por ejemplo, una tarjeta de identidad).

Los inspectores pueden ser:

a) Miembros de la plantilla permanente de los órganos de control de las BPL.

b) Miembros de la plantilla permanente de un órgano distinto de los órganos de control de las BPL.

c) Empleados mediante contrato, u otra modalidad, por los órganos de control de las BPL para realizar inspecciones de **laboratorios** o verificaciones.

En los dos últimos casos, los órganos de control de las BPL serán los responsables últimos para determinar el grado de cumplimiento de las BPL por parte del **laboratorio** y la calidad y/o aceptabilidad de la verificación de un estudio, así como para adoptar cualquier medida necesaria referente a los resultados de la inspección o de la verificación.

D) Programas de cumplimiento de las BPL: La finalidad del control del cumplimiento de las BPL es comprobar que los **laboratorios** han aplicado los principios BPL al realizar los estudios y que pueden brindar la seguridad de que los datos resultantes son de una calidad adecuada. Se publicará información detallada del programa de cumplimiento de Buenas **Prácticas de Laboratorio**. Tal información debe:

1º Definir el alcance y la amplitud del programa: Un programa de cumplimiento de las BPL puede tener por objeto sólo una gama limitada de sustancias químicas como, por ejemplo, productos químicos industriales, plaguicidas, productos farmacéuticos, etc., o bien abarcar todas las sustancias químicas. Debe definirse el alcance del control 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.

2º Indicar el mecanismo por el que los **laboratorios** se inscriben en el programa: La aplicación de los principios BPL a los datos sobre protección de la salud y del medio ambiente obtenidos con fines de regulación puede ser obligatoria. Debe existir un mecanismo en virtud del cual los órganos de control de las BPL puedan comprobar el cumplimiento de los principios BPL por parte de los **laboratorios**.

3º Facilitar información sobre las categorías de inspecciones y verificaciones: Los programas de cumplimiento de las BPL deben incluir:

a) Disposiciones sobre las inspecciones de **laboratorios**. Estas inspecciones deben incluir tanto la inspección general de instalaciones como la verificación de uno o más estudios en ejecución o ya concluidos.

b) Disposiciones sobre inspecciones y verificaciones especiales solicitadas por una autoridad reguladora como, por ejemplo, las motivadas por dudas resultantes de la presentación de datos a una autoridad reguladora.

4º Definir la potestad de los inspectores para acceder a los **laboratorios** y a los datos que posean (incluidas las muestras, Procedimientos Normalizados de Trabajo, y otros documentos): Pese a que los inspectores se abstendrán normalmente de acceder a los **laboratorios** en contra de la voluntad de la dirección, puede darse la circunstancia de que el acceso al **laboratorio** y a los datos sea esencial para proteger la salud pública y el medio ambiente. Por ello, debe establecerse la potestad conferida en tales casos a los órganos de control de las BPL.

5º Describir los procedimientos de inspección de los **laboratorios** y de verificación de estudios relativos al control del cumplimiento de las BPL: Dicha documentación deberá indicar los procedimientos que se seguirán para examinar los procedimientos organizativos y las condiciones en que se planifican, realizan, controlan y registran los estudios de los **laboratorios**. La parte B del presente anexo ofrece información orientativa sobre estos procedimientos.

6º Describir las medidas que se puedan adoptar a raíz de las inspecciones y las verificaciones de estudios.

E) Seguimiento de las inspecciones de **laboratorios** y verificaciones de estudios: Una vez concluida la inspección de un **laboratorio** y la verificación de estudios, el inspector redactará un informe con sus conclusiones.

Se adoptarán medidas cuando, en el curso de la inspección de **laboratorio** o la verificación de estudios, o después de ellas, se observen desviaciones respecto de los principios BPL. Las medidas apropiadas deberán describirse en los documentos de los órganos de control de las Buenas **Prácticas de Laboratorio**.

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. Puede resultar necesario que, en su momento, el inspector deba volver a visitar el **laboratorio** para verificar que se han efectuado las correcciones.

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

1º Formular una declaración diciendo que se ha inspeccionado el **laboratorio**, y se ha comprobado que funciona de conformidad con los principios BPL. La declaración debe incluir la fecha de la inspección y, en su caso, las categorías de los estudios inspeccionados. Estas declaraciones pueden servir para transmitir información a las autoridades responsables del control de las BPL de otros Estados miembros; y además (o alternativamente),

2º Hacer llegar a la autoridad reguladora que hubiera solicitado la verificación del estudio un informe detallado de las conclusiones.

Cuando se observen desviaciones graves, las medidas adoptadas por los órganos de control de las 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 BPL. Las medidas que cabe adoptar, entre otras, se enumeran a continuación:

1º 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**.

2º Formulación de una recomendación de rechazo de un estudio dirigida a la autoridad reguladora.

3º Suspensión de las inspecciones y/o de las verificaciones de estudios en el **laboratorio** y, por ejemplo, y cuando sea administrativamente posible, dar de baja al **laboratorio** en el programa de cumplimiento de BPL o de toda lista o registro de **laboratorios** sujetos a inspecciones de BPL.

4º Exigencia de que se adjunte a los informes sobre estudios específicos una declaración detallando las desviaciones.

5º Acción por vía judicial, cuando las circunstancias lo justifiquen y lo permitan los procedimientos legales o administrativos.

F) Resolución de discrepancias:

Los problemas o las discrepancias de opinión entre los inspectores y la dirección de los **laboratorios** se resolverán normalmente en el curso de la inspección del **laboratorio** o la verificación de estudios. Las autoridades competentes por razón de la materia deberán establecer un procedimiento que permita a los **laboratorios** la presentación de alegaciones, cuando entre las mismas y la dirección de los **laboratorios** persistan las discrepancias de opinión sobre el resultado de una inspección o una verificación de estudios

para el control de cumplimiento de las buenas **prácticas de laboratorio**, y/o sobre las medidas que las autoridades competentes propongan adoptar al respecto.

PARTE B. Pautas de conducta en las inspecciones de laboratorios y las comprobaciones de estudios

1. Introducción.- La finalidad de la presente parte del anexo es ofrecer orientación para la realización de inspecciones de **laboratorios** y verificaciones de estudios que sean mutuamente aceptables para los Estados miembros. Esta parte del anexo trata principalmente de las inspecciones de **laboratorios**, actividad a la que los inspectores de BPL dedican gran parte de su tiempo. Una inspección de un **laboratorio** suele incluir una verificación de estudios o «revisión», pero habrá ocasiones en las que deban realizarse verificaciones de estudios a petición, por ejemplo, de una autoridad reguladora. Al final de este anexo se ofrece una orientación general para la realización de verificaciones de estudios.

Las inspecciones de **laboratorios** se realizan a fin de determinar la medida en que los **laboratorios** y los estudios cumplen los principios BPL y para determinar la integridad de los datos, de forma que se tenga la seguridad de que los datos resultantes son de calidad suficiente para la deliberación y la adopción de decisiones por parte de las autoridades reguladoras. Las inspecciones se traducen en informes en los que se describe el grado de cumplimiento de las BPL por parte de un **laboratorio**. Las inspecciones de **laboratorios** deben realizarse con regularidad y como forma habitual de crear y mantener un registro que muestre el grado de cumplimiento de las BPL por parte de los **laboratorios**.

Si se desea más información sobre los puntos tratados en la presente parte del anexo pueden consultarse los documentos de consenso en materia de BPL de la OCDE (en ellos se trata, por ejemplo, el papel y las responsabilidades del director del estudio) y los documentos publicados al respecto por los distintos Ministerios implicados.

2. Definición de términos.- A la presente parte del anexo le son aplicables los términos definidos en los denominados «Principios de Buenas **Prácticas de Laboratorio**» de la OCDE, adoptados en virtud del Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo.

3. Inspecciones de **laboratorios**.- Las inspecciones para verificar el cumplimiento de los principios BPL pueden tener lugar en cualquier tipo de **laboratorio** que genere datos referentes a la protección de la salud o del medio ambiente con fines normativos. Es posible que los inspectores tengan que verificar datos relativos a las propiedades físicas, químicas, toxicológicas o ecotoxicológicas de un producto o un preparado. En algunos casos, los inspectores pueden necesitar la asistencia de expertos en determinadas disciplinas.

La gran diversidad de **laboratorios**, 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 éstos deban usar sus propios criterios para juzgar el grado y la amplitud del cumplimiento de los principios BPL. No obstante, 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 los **laboratorios**, incluyendo su personal, y los procedimientos que suelen tener que examinar los inspectores. En cada sección se especifica el fin perseguido y se da una lista ilustrativa de los puntos concretos que pueden examinarse 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 reguladoras a las que se presentan los datos con fines normativos.

Resulta inevitable que las inspecciones de **laboratorios** y las verificaciones de estudios alteren el funcionamiento normal de los **laboratorios**. Por ello, los inspectores deben efectuar su labor siguiendo 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 los **laboratorios** y verificaciones de estudios, los inspectores tendrán acceso a información confidencial, valiosa desde el punto de vista comercial. Es esencial que se cuide de que sólo el personal autorizado pueda acceder a tal información. Sus deberes en este sentido deberán fijarse dentro del programa de control del cumplimiento de las BPL.

4. Procedimientos de inspección.

A) Preinspección:

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

Antes de realizar una inspección a un **laboratorio** o una verificación de estudios, los inspectores deberán familiarizarse con las instalaciones que van a visitar. Para ello deberán estudiar toda la información disponible sobre éstas, consultando documentación como, por ejemplo, informes de inspecciones anteriores, datos sobre la disposición de las instalaciones, organigramas, informes sobre estudios, protocolos y currículum vitae del personal. Mediante estos documentos se recogerá información relativa a:

- 1º El tipo, las dimensiones y la disposición de las instalaciones.
- 2º La gama de estudios que probablemente vayan a encontrarse en el curso de la inspección.
- 3º La estructura administrativa de las instalaciones.

Los inspectores deben revisar con particular atención 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.

Deberá informarse a los **laboratorios** de la fecha y hora de llegada de los inspectores, del objetivo de la visita y del 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 indicárselos al **laboratorio** antes de la visita, de forma que estén disponibles al efectuar la inspección.

B) Reunión preliminar:

Finalidad: Informar a la dirección y al personal del **laboratorio** de las razones de la inspección del **laboratorio** o la verificación de estudios que se va a realizar y precisar las zonas del **laboratorio** y el estudio o estudios que serán objeto de verificación, así como los documentos y el personal a los que pueda afectar.

Los detalles administrativos y prácticos de una inspección de **laboratorio** o de una verificación de estudio deben discutirse con la dirección al comienzo de la visita. En la reunión preliminar, los inspectores deberán:

- 1º Exponer la finalidad y el alcance de la visita.
- 2º Indicar la documentación que necesitarán para la inspección del **laboratorio**, por ejemplo: Listas de estudios en ejecución y concluidos, estudios planificados, procedimientos normalizados de trabajo, informes sobre estudios, etc. El acceso a los documentos de interés y, en su caso, las medidas para hacer copias de los mismos deben convenirse en esta reunión.
- 3º Adquirir una noción clara de la estructura administrativa (organización) y del personal del **laboratorio** o solicitar información sobre el particular.
- 4º Solicitar información sobre la realización de estudios no sujetos a los principios BPL en las áreas del **laboratorio** donde se realizan estudios de BPL.
- 5º Indicar las partes del **laboratorio** que, en principio, serán objeto de inspección.
- 6º Indicar los documentos y los especímenes que se necesitarán para la verificación del estudio o los estudios, en ejecución o concluidos, que se hayan seleccionado.
- 7º Indicar que al concluir la inspección se celebrará una reunión final.

Antes de proseguir la inspección, conviene que el inspector establezca contacto con la Unidad de Garantía de Calidad (UGC) del **laboratorio**.

Por regla general, los inspectores comprobarán que, al inspeccionar los **laboratorios**, resulta útil hacerse acompañar por un miembro de la Unidad de Garantía de Calidad. Asimismo, conviene que los inspectores pidan que se les reserve un lugar adecuado para el examen de documentos y otras actividades.

C) Organización y personal:

Finalidad: Determinar si las instalaciones cuentan con personal cualificado, recursos humanos y servicios de apoyo suficientes para la gama y el número de estudios que se realizan en ellos, si la estructura organizativa es adecuada y si la dirección ha establecido una política de capacitación y de vigilancia de la salud del personal, adecuada a los estudios que se efectúen en las instalaciones.

Deberá solicitarse a la dirección que facilite documentos como, por ejemplo:

- 1º Planos de las diferentes plantas del edificio.
- 2º Organigramas de la gestión de la instalación, de su organización a nivel científico.
- 3º Currículum vitae del personal técnico que intervenga en el tipo o tipos de estudios que vayan a ser objeto de verificación.
- 4º Listas de estudios en ejecución y concluidos con información sobre el tipo de estudio, las fechas de inicio y finalización, sistemas experimentales, método de aplicación de los productos de ensayo y nombre del director del estudio.
- 5º Política de vigilancia de salud laboral.
- 6º Descripción de los cometidos del personal y programas y registros de formación del personal.
- 7º Índice de los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT).
- 8º PNT especiales relacionados con los estudios o los procedimientos objeto de inspección o verificación.
- 9º Lista de los directores de estudios y los promotores relacionados con los estudios verificados.

El inspector debe comprobar en particular:

- 1º Las listas de los estudios en ejecución y concluidos, para cerciorarse del volumen de trabajo que realiza el **laboratorio**.
- 2º La identidad y cualificación de los directores de los estudios, y del jefe de la Unidad de Garantía de Calidad y del restante personal directivo.
- 3º La existencia de PNT aplicables a todas las actividades de ensayo pertinentes.

D) Programa de Garantía de Calidad:

Finalidad: Determinar la adecuación de los mecanismos aplicados para que la Dirección se cerciore de que los estudios del **laboratorio** se realizan conforme a los principios BPL.

Con este objeto deberá solicitarse al responsable de la Unidad de Garantía de Calidad una demostración de los sistemas y métodos de inspección y control de estudios con fines de Garantía de Calidad, así como del sistema de registro de las observaciones efectuadas durante dicho control. Los inspectores deben comprobar:

- 1º La titulación del responsable y el personal de la Unidad de Garantía de Calidad.
- 2º Que la Unidad de Garantía de Calidad realiza sus funciones con independencia del personal que participa en los estudios.
- 3º La forma en que la Unidad de Garantía de Calidad planifica y realiza las inspecciones, cómo vigila las fases críticas detectadas en un estudio y de qué recursos dispone para las actividades de inspección y control con fines de Garantía de Calidad.
- 4º Si existen disposiciones de control por medio de muestras de los casos en que la duración de los estudios sea tan breve que no resulte factible vigilar cada uno de ellos.
- 5º La amplitud y profundidad del control con fines de Garantía de Calidad de las fases **prácticas** del estudio.
- 6º La amplitud y profundidad del control con fines de Garantía de Calidad del funcionamiento habitual del **laboratorio**.
- 7º Los procedimientos de Garantía de Calidad para verificar el informe final, a fin de comprobar su concordancia con los datos primarios.
- 8º Si la Dirección recibe de la Unidad de Garantía de Calidad informes sobre los problemas que puedan afectar a la calidad o integridad de un estudio.
- 9º Las medidas adoptadas por la Unidad de Garantía de Calidad cuando se observan desviaciones.

10. La función que la Unidad de Garantía de Calidad desempeña cuando los estudios o partes de ellos se realizan en **laboratorios** subcontratados.

11. El papel de la Unidad de Garantía de Calidad en la labor de examen, revisión y actualización de los PNT.

E) Instalaciones:

Finalidad: Determinar si las instalaciones, tanto interiores como exteriores, reúnen condiciones adecuadas en cuanto a dimensiones, construcción, diseño y ubicación para satisfacer las exigencias de los estudios realizados.

El inspector deberá comprobar que:

1º El diseño permite un grado de separación suficiente para que, por ejemplo, las sustancias químicas, animales, alimentos, muestras patológicas, etc., de un estudio no puedan confundirse con los de otro.

2º Existen procedimientos de control y supervisión del medio ambiente que funcionen correctamente en zonas críticas como, por ejemplo, los animalarios y otros lugares de sistemas experimentales biológicos, las zonas de almacenamiento de sustancias o las zonas de **laboratorio**.

3º Las condiciones generales de mantenimiento de las distintas instalaciones son adecuadas y se dispone, en casos de necesidad, de procedimientos para el control de plagas.

F) Cuidado, alojamiento y confinamiento de los elementos utilizados en los sistemas experimentales biológicos:

Finalidad: Determinar si el **laboratorio**, en caso de realizar estudios con animales u otros elementos utilizados en sistemas experimentales biológicos, dispone de medios auxiliares y condiciones adecuadas para el cuidado, alojamiento y confinamiento de los mismos, a fin de evitar el estrés u otros problemas que pudieran afectar al experimento y, en consecuencia, a la calidad de los datos.

Es posible que un **laboratorio** realice estudios que requieran diferentes especies de animales o plantas, sistemas microbianos u otros sistemas celulares o subcelulares. El tipo de sistema experimental empleado determinará los aspectos que el inspector deberá vigilar en lo referente al cuidado, alojamiento y confinamiento.

Utilizando sus propios criterios, el inspector deberá comprobar, en función de las pruebas realizadas, que:

1º Se dispone de instalaciones adecuadas a los sistemas experimentales utilizados y a sus exigencias.

2º Existen medidas para la cuarentena de los animales y plantas que se introducen en la instalación y que tales medidas funcionan satisfactoriamente.

3º Existen medidas para aislar a los animales (u otros elementos de sistemas experimentales biológicos, si es preciso) que se sepa o se sospeche que están enfermos o son portadores de una enfermedad.

4º Existen actividades de supervisión y control del estado de salud, el comportamiento y otros aspectos, adecuadas al sistema experimental.

5º El equipo para conseguir las condiciones ambientales que requiera cada prueba es adecuado, está bien mantenido y es eficaz.

6º Las jaulas de animales, comederos, depósitos y otros recipientes, así como el equipo accesorio, se mantienen suficientemente limpios.

7º Se efectúan como es debido los análisis para comprobar las condiciones ambientales y los sistemas auxiliares.

8º Existen medios para extraer y evacuar los desechos y residuos de origen animal, y la eliminación se realiza minimizando la infestación por parásitos, los malos olores, los riesgos de enfermedad y la contaminación del medio ambiente.

9º Se dispone, para todas las pruebas, de zonas de almacenamiento de los alimentos destinados a los animales o materiales análogos; que estas zonas no se usan para almacenar otros materiales como productos de ensayo, plaguicidas químicos o desinfectantes, y que están separadas de las zonas donde se alojan los animales o se almacenan productos biológicos.

10. Los alimentos y el material de lechos de los animales se protegen contra el deterioro por condiciones ambientales desfavorables, infestación o contaminación.

G) Aparatos, materiales, reactivos y especímenes:

Finalidad: Comprobar que el **laboratorio** dispone de instrumentos, funcionando y situados correctamente, en cantidad suficiente y de capacidad adecuada para responder a las exigencias de los ensayos que se realizan en la instalación, y comprobar que los materiales, reactivos y especímenes se etiquetan, usan y almacenan correctamente.

El inspector deberá comprobar que:

- 1º Los aparatos se mantienen limpios y en buen estado de funcionamiento.
- 2º Se llevan registros de funcionamiento, mantenimiento, comprobación, calibración y validación de los equipos e instrumentos de medición (incluidos los sistemas informáticos).
- 3º 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, concentración y demás información pertinente.
- 4º Los especímenes se identifican satisfactoriamente por sistema experimental, estudio, naturaleza y fecha de muestra.
- 5º Los instrumentos y los materiales utilizados no alteran de forma apreciable los sistemas experimentales de las pruebas.

H) Sistemas experimentales:

Finalidad: Comprobar que existen procedimientos adecuados para el manejo y el control de los distintos sistemas experimentales requeridos para los estudios realizados en la instalación como, por ejemplo, los sistemas químicos y físicos, celulares y microbianos, vegetales o animales.

Sistemas físicos y químicos: El inspector deberá comprobar que:

- 1º Cuando lo requieran los protocolos, se ha determinado la estabilidad de los productos de ensayo y de referencia, y se han utilizado los productos de referencia especificados en los protocolos.
- 2º En los sistemas automatizados, los datos generados en forma de gráficos, recogidos en registros o listados de ordenador se tratan como documentos de datos primarios y se archivan.

Sistemas biológicos: Teniendo en cuenta los puntos mencionados relativos al cuidado, alojamiento y confinamiento de los sistemas experimentales biológicos, el inspector deberá comprobar que:

- 1º Los sistemas experimentales son los especificados en los protocolos de estudio.
- 2º Los sistemas experimentales están identificados de forma adecuada, o especialmente cuando sea necesario, en todo momento durante el estudio, y se lleva un archivo con información detallada sobre la recepción de los sistemas y el número de éstos recibido, utilizado, sustituido o desechado.
- 3º Los espacios de alojamiento y confinamiento de los sistemas están identificados de forma adecuada y con toda la información necesaria.
- 4º Existe una separación adecuada de los estudios que se realizan con las mismas especies de animales (o los mismos sistemas experimentales biológicos), pero con productos diferentes.
- 5º Existe una separación adecuada de las especies animales (y otros sistemas experimentales biológicos) tanto en el espacio como en el tiempo.
- 6º El entorno de los sistemas experimentales es el especificado en el protocolo o en los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) en cuanto a aspectos como la temperatura y los ciclos de iluminación-oscuridad.
- 7º Los registros referentes a la recepción, manejo, alojamiento, confinamiento, cuidado y evaluación de la salud son los adecuados para los sistemas experimentales.
- 8º Se llevan registros escritos de los exámenes, medidas de cuarentena, morbilidad, mortalidad, comportamiento, diagnóstico y tratamiento de los sistemas experimentales animales y vegetales, y de aspectos análogos, según proceda para cada sistema experimental biológico.
- 9º Existen disposiciones para la adecuada eliminación o eliminación de los desechos y residuos al finalizar los ensayos.

I) Productos de ensayo y de referencia:

Finalidad: Determinar si el **laboratorio** cuenta con procedimientos normalizados para: i) Tener la seguridad de que la identidad, actividad, cantidad y composición de los productos de ensayo y de referencia se ajustan a

las respectivas especificaciones, y ii) recibir y almacenar adecuadamente los productos de ensayo y de referencia.

El inspector deberá comprobar que:

1º Existen procedimientos escritos para registrar la recepción (incluida la identificación de la persona responsable), el manejo, la toma de muestras, la utilización y el almacenamiento de los productos de ensayo y de referencia.

2º Los recipientes de productos de ensayo y de productos de referencia se etiquetan debidamente.

3º Las condiciones de almacenamiento son las adecuadas para mantener la concentración, pureza y estabilidad de los productos de ensayo y de referencia.

4º Se llevan registros escritos sobre la identidad, pureza, composición y estabilidad de los productos de ensayo y de referencia, así como, cuando corresponda, para impedir la contaminación de las mismas.

5º Existen procedimientos para determinar, cuando corresponda, la homogeneidad y la estabilidad de las mezclas que contengan productos de ensayo y productos de referencia.

6º Se etiquetan los recipientes que contengan mezclas (o diluciones) de productos de ensayo y de referencia, y se llevan registros sobre la homogeneidad y estabilidad de los respectivos contenidos, según corresponda.

7º Cuando el estudio tenga una duración superior a cuatro semanas, se han tomado muestras de cada lote de productos de ensayo y de productos de referencia para su análisis, y se han conservado durante un período adecuado.

8º Los procedimientos de mezcla de productos se han concebido de forma que prevengan errores de identificación o la contaminación recíproca.

J) Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT):

Finalidad: Establecer si el **laboratorio** cuenta con Procedimientos Normalizados de Trabajo escritos para todos los aspectos importantes de las actividades que realiza, teniendo en cuenta que los PNT escritos constituyen uno de los medios más importantes para controlar las actividades de las instalaciones. Los PNT tienen una relación directa con los aspectos más corrientes de los ensayos realizados en el **laboratorio**.

El inspector deberá comprobar que:

1º Cada área del **laboratorio** cuenta con las pertinentes copias de los PNT, debidamente autorizadas y de disponibilidad inmediata.

2º Existen procedimientos para la revisión y actualización de los PNT.

3º Toda modificación de los PNT ha sido autorizada y fechada.

4º Se mantiene archivo histórico de los Procedimientos Normalizados de Trabajo.

5º Existen PNT disponibles para las siguientes actividades, sin limitarse necesariamente a ellas:

a) Recepción; determinación de la identidad, pureza, composición y estabilidad; etiquetado; manipulación; toma de muestras; uso, y almacenamiento de productos de ensayo y de referencia.

b) Uso, mantenimiento, limpieza, calibración y validación de los instrumentos de medición, los sistemas informáticos y los equipos de control ambiental.

c) Preparación de reactivos y formulaciones de dosificación.

d) Registro, notificación, almacenamiento y recuperación de archivos e informes.

e) Preparación y control medioambiental de las áreas en que se encuentran los sistemas experimentales.

f) Recepción, traslado, situación, caracterización, identificación y cuidado de los sistemas experimentales.

g) Manipulación de los sistemas experimentales antes, durante y después de finalizar el estudio.

h) Eliminación de los sistemas experimentales.

i) Uso de agentes de control de plagas y de limpieza.

j) Actividades dentro del Programa de Garantía de Calidad.

K) Realización del estudio:

Finalidad: Verificar que existen protocolos escritos y que los mismos y la ejecución del estudio se ajustan a los principios BPL.

El inspector deberá comprobar que:

1º El protocolo de estudio ha sido firmado por el Director del estudio.

- 2º El Director del estudio ha firmado y fechado todas las modificaciones del protocolo.
- 3º Se ha registrado la fecha en que el promotor aceptó el protocolo (cuando así corresponda).
- 4º Las mediciones, observaciones y exámenes se ajustan al protocolo y a los PNT correspondientes.
- 5º Los resultados de estas mediciones, observaciones y exámenes se han registrado directa y puntualmente, con exactitud y de forma legible, y fueron firmados (o visados con las iniciales) y fechados.
- 6º Los cambios de los datos primarios, incluidos los almacenados en ordenador, no ocultan entradas anteriores, incluido el motivo del cambio, la persona responsable del mismo y la fecha en que se hizo.
- 7º Queda asegurada la identificación de los datos generados o almacenados en ordenador y la adecuación de los procedimientos para protegerlos de modificaciones no autorizadas y de posibles pérdidas.
- 8º Los sistemas informáticos utilizados en el estudio son fiables, precisos y han sido validados.
- 9º Se han investigado y evaluado todos los imprevistos registrados en los datos primarios.
10. Los resultados presentados en los informes (provisional o final) del estudio son congruentes y completos, y reflejan correctamente los datos primarios.

L) Informes sobre los resultados del estudio:

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

Al examinar el informe final, el inspector deberá comprobar que:

- 1º El informe está firmado y fechado por el Director del estudio, indicando que acepta la responsabilidad de su validez y confirmando que el estudio se ha realizado de acuerdo con los principios BPL.
- 2º El informe está firmado y fechado por otros científicos principales en caso de que se incluyan informes de disciplinas cooperadoras.
- 3º El informe incluye una declaración de calidad, firmada y fechada.
- 4º Las enmiendas, si las hubiera, han sido efectuadas por el personal competente.
- 5º El informe indica la ubicación en los archivos de todas las muestras, los especímenes y los datos primarios.

M) Archivo y conservación de los registros:

Finalidad: Determinar si el **laboratorio** ha generado registros e informes satisfactorios y si se han adoptado disposiciones adecuadas para el almacenamiento y la conservación de los registros y el material de información.

El inspector deberá comprobar:

- 1º Que se ha especificado la persona responsable del archivo.
- 2º El archivo de protocolos, datos primarios (incluidos los de estudios de BPL interrumpidos), informes finales, muestras y especímenes, así como de los expedientes de titulación y capacitación del personal.
- 3º El procedimiento de recuperación de la documentación archivada.
- 4º Los procedimientos por los que se permite el acceso a los archivos únicamente al personal autorizado y se lleva un registro de las personas a las que se concede acceso a datos primarios, diapositivas, etc.
- 5º Que se lleva un inventario de las entradas y salidas de documentación de los archivos.
- 6º Que los registros y la documentación se conservan durante el tiempo necesario o adecuado, y que se hallan protegidos contra pérdidas o daños a causa de incendio, condiciones ambientales adversas, etc.

5. Verificación de estudios.- Por lo general, las inspecciones de **laboratorios** incluirán, entre otras cosas, verificaciones de estudios en las que se revisarán estudios en ejecución o concluidos. Este tipo de verificaciones solicitadas a menudo por las autoridades reguladoras pueden realizarse independientemente de las inspecciones de **laboratorios**. Dada la gran variedad de los tipos de estudios que pueden ser objeto de verificaciones, es preferible ofrecer sólo orientación de carácter general, por lo que los inspectores y demás participantes en las verificaciones de estudios deberán proceder en última instancia según sus propios criterios al decidir la naturaleza y amplitud de sus exámenes. La finalidad será reconstruir un estudio, comparando el informe final con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo pertinentes, los datos primarios y otros materiales archivados.

En ciertos casos como, por ejemplo, cuando haya que examinar cortes de tejido al microscopio, es posible que los inspectores requieran la asistencia de otros expertos para realizar una comprobación eficaz.

Al efectuar la comprobación de un estudio, el inspector deberá:

1º Conseguir los nombres, descripción del puesto de trabajo y resúmenes de la titulación, capacitación y experiencia de una selección de personas participantes en el estudio o estudios, tales como el Director y los científicos principales.

2º Comprobar que existe suficiente personal capacitado en las materias de interés para el estudio o estudios de que se trate.

3º Identificar cada aparato o componente del equipo especial utilizado en el estudio, y examinar los registros de calibración, mantenimiento y servicio del equipo.

4º Examinar los registros referentes a la estabilidad de los productos de ensayo, de los análisis de dichos productos y de los compuestos, de los análisis de los alimentos para los animales, etc.

5º Tratar de determinar, por medio de entrevistas, si es posible, las funciones que tenían asignadas las personas participantes en el estudio durante el período de realización del mismo, a fin de asegurarse de que dichas personas tuvieron tiempo de llevar a cabo las tareas especificadas en el protocolo o el informe del estudio.

6º Conseguir ejemplares de todos los documentos referentes a los procedimientos de control, o que formen parte integrante del estudio, entre ellos:

- a) El protocolo.
- b) Los PNT vigentes cuando se realizó el estudio.
- c) Libros de registro, cuadernos de notas de **laboratorio**, expedientes, fichas de trabajo, listados de ordenador, etc.
- d) Comprobar los cálculos, cuando proceda.
- e) El informe final.

En los estudios en que se utilicen animales (como roedores u otros mamíferos), los inspectores deben realizar un seguimiento de cierto porcentaje de ejemplares desde su llegada al **laboratorio** hasta la necropsia, prestando especial atención a los registros referentes a:

1º Peso corporal de los animales, cantidad de agua y alimentos ingeridos, preparación y administración de dosis, etc.

2º Observaciones clínicas y conclusiones resultantes de la necropsia.

3º Exámenes biológicos.

4º Patología.

6. Conclusión de las inspecciones o las verificaciones de estudios.- Tras completar una inspección de un **laboratorio** o verificación de estudio, el inspector deberá estar dispuesto a discutir sus conclusiones ante los representantes del **laboratorio** en una reunión final y deberá elaborar un informe escrito, denominado «Informe de Inspección».

Es probable que la inspección de un **laboratorio** revele una serie de ligeras desviaciones con respecto a los principios BPL, pero, por lo general, esas desviaciones no serán suficientemente importantes para afectar a la validez de los estudios procedentes del **laboratorio**. En tales casos, es razonable que el inspector indique en el informe que el **laboratorio** desarrolla sus actividades de acuerdo con los principios BPL establecidos por el órgano de control de las BPL. Ahora bien, el inspector deberá comunicar detalladamente al **laboratorio** las insuficiencias o defectos detectados y pedir a la dirección del mismo garantías de que se adoptarán medidas para corregirlos.

Es posible que el inspector tenga que volver a visitar el **laboratorio** al cabo de cierto tiempo para comprobar que se han adoptado las medidas necesarias.

Si, en el curso de una verificación de estudios 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 deberá dar cuenta al órgano encargado del programa de cumplimiento de las BPL. Las acciones adoptadas por dicha autoridad y/o por la autoridad reguladora, según proceda, dependerán de la naturaleza y la gravedad de los incumplimientos y de las disposiciones legales y/o administrativas del Programa de cumplimiento de las BPL.

Cuando se haya realizado una verificación de estudio a petición de una autoridad reguladora, se elaborará un informe completo con las conclusiones que se enviará a dicha autoridad a través del órgano nacional de control de las BPL correspondiente.

