

**REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
BURÓ REGULADOR PARA LA PROTECCIÓN
DE LA SALUD PÚBLICA**

REGULACIÓN No. 39 / 04

**PRINCIPIOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO NO CLÍNICO DE
SEGURIDAD SANITARIA Y MEDIOAMBIENTAL**

Calle 200 No. 1706 e/ 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, Ciudad de La Habana. CUBA. C.P. 11600, A.P. 16065
Telf. (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823 Fax: 2714023 e-mail: cecmed@cecmed.sld.cu

Contenido

1. Generalidades.	4
2. Definiciones	4
3. Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio	7
3.1 Organización de las Instalaciones de Ensayo y Personal	8
3.1.1 Responsabilidades del Director de la Instalación de Ensayo	8
3.1.2 Responsabilidades del Director de Estudio	9
3.1.3 Responsabilidades del Investigador Principal	10
3.1.4 Responsabilidades del Personal involucrado en la conducción del estudio	10
3.2 Programa de Aseguramiento de Calidad	11
3.2.1 Generalidades	11
3.2.2 Responsabilidades del Personal de Aseguramiento de la Calidad	11
3.3 Instalaciones	12
3.3.1 Generalidades	12
3.3.2 Instalaciones para los sistemas de ensayo	13
3.3.3 Instalaciones para el manejo de las sustancias de ensayo y referencia	13
3.3.4 Instalaciones de archivo	13
3.3.5 Instalaciones para la eliminación de desechos	14
3.4 Equipos, materiales y reactivos	14
3.5 Sistemas de Ensayo	14
3.5.1 Químico - Físicos y Bioquímicos	14
3.5.2 Biológicos	15
3.6 Muestras de Ensayo y Referencia	17
3.6.1 Recepción, manejo, muestreo y almacenamiento	17
3.6.2 Caracterización	17
3.7 Procedimientos Normalizados de Operación	18
3.8 Conducción del Estudio	20
3.8.1 Plan de Estudio	20
3.8.2 Contenido de Plan de Estudio	20
3.8.3 Conducción del Estudio	21
3.9 Reporte de los Resultados	22
3.9.1 Generalidades	22
3.9.2 Contenido del Informe final	23
3.10 Almacenamiento y Archivo de Datos y Materiales	24
3.10.1 Registros y materiales a conservar	24

3.10.2	Retención en los archivos	24
3.10.3	Acceso al archivo y movimiento de materiales y registro	25
4.	Bibliografía	26

1. Generalidades

El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública (BPS), tiene entre sus funciones velar por el cumplimiento de las directrices de buenas prácticas en el Sistema Nacional de Salud, entre las que se incluyen las Buenas Prácticas de Laboratorio no Clínico de Seguridad Sanitaria (estudios de farmacología de seguridad, cinéticos, toxicológicos, de desempeño, etc) y Medioambiental (estudios de ecotoxicología).

Los principios de las buenas prácticas de laboratorio que aquí se regulan tienen por objeto promover la calidad de los datos de los estudios no clínicos que están destinados a las Agencias Regulatoras. Estos principios son una serie de criterios que deben ser cumplimentados para asegurar la calidad e integridad de los estudios, el reporte de conclusiones verificables y la trazabilidad de los datos, aspectos relevantes para el reconocimiento y la aceptación mutua de resultados.

Esta regulación es aplicable a los ensayos no clínicos: cinéticos y de seguridad sobre sustancias de ensayo contenidas en productos farmacéuticos de uso humano, equipos médicos implantables y biomateriales, desinfectantes, plaguicidas, cosméticos, medicamentos veterinarios, aditivos utilizados en la alimentación humana y animal, y sustancias químicas industriales. Estas sustancias de ensayo suelen ser químicas sintéticas, pero también pueden ser de origen natural o biológico o pueden tratarse de organismos vivos. También es aplicable a los estudios de campo relacionados con ensayos ecotoxicológicos y fases clínicas de la evaluación de medicamentos veterinarios y a los estudios realizados para evaluar el impacto en el medio ambiente de las sustancias liberadas (fertilizantes, hormonas, bioestimuladores, plantas transgénicas, organismos genéticamente modificados, etc.)

2. Términos y Definiciones

A los efectos de la presente regulación se consideran términos y definiciones los siguientes:

Archivo: El lugar (localización) donde son almacenados el plan de estudio, las muestras de las sustancias de ensayo y referencia, especímenes, datos primarios (originales) y el reporte final.

Buenas Prácticas de Laboratorio: (BPL) es un sistema de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones bajo las cuales los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medio ambiental son planificados, realizados, controlados, archivados y reportados.

Cronograma de actividades: Anexo del plan de estudio donde se reflejan las fechas en que serán realizadas las actividades experimentales propias de la ejecución del plan de estudio o protocolo y que servirán de referencia para la programación de auditorías e inspecciones del personal de aseguramiento de calidad.

Datos primarios (originales): Todos los registros y documentación original o copias verificadas que resultan de las observaciones y actividades originadas del estudio, también incluyen fotografías, microfichas, medios de computación leíbles, observaciones dictadas, datos grabados por instrumentos automáticos u otros datos almacenados en medios que han sido reconocidos como capaces de almacenar de forma segura la información por un período de tiempo establecido.

Desviación del plan de estudio: Cambio no intencional del plan de estudio ocurrido después de la fecha de inicio del mismo.

Director de estudio: Persona responsable de la conducción del estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental y de asegurar que se cumplan los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Director de la instalación de ensayo: Persona que tiene la autoridad y responsabilidad formal en la organización y funcionamiento de la Instalación de Ensayo de acuerdo a los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Enmiendas al plan de estudio: Cambios intencionados introducidos al estudio después de la fecha de inicio.

Espécimen: Cualquier material obtenido del sistema de ensayo para examen, análisis o archivo.

Esquema Maestro o Lista de estudios programados: Recopilación de la información para asistir en el control del trabajo y el seguimiento de los estudios en la instalación de ensayo.

Estudio a corto plazo: Estudio de corta duración con la aplicación de técnicas rutinarias reconocidas.

Estudio ecotoxicológico: Estudio de los efectos tóxicos de los agentes físicos y químicos sobre las poblaciones y comunidades de los ecosistemas; abarca las formas de transferencia de estos agentes y sus interacciones con el ambiente.

Estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental: Referido en el texto simplemente como estudio, es un experimento o conjunto de experimentos en los cuales una sustancia o material de ensayo es examinado bajo condiciones de laboratorio para obtener datos sobre sus propiedades y/o seguridad y que se pretende enviar a la correspondiente Autoridad Reguladora.

Estudio de campo: Estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental realizado fuera de las instalaciones de ensayo. Estos estudios incluyen fases clínicas en la evaluación de medicamentos veterinarios, investigaciones para determinar magnitud de residuos ambientales, fotodegradación, metabolismo de plantas y suelos,

desintegración de los suelos, bioacumulación, efectos en organismos no diana, entre otros.

Fecha de inicio del estudio: Fecha en el que el director del estudio firma el plan de estudio.

Fecha de inicio experimental: Fecha en la que se recoge el primer dato específico del estudio.

Fecha de terminación del estudio: Fecha en que el director de estudio firma el informe final.

Fecha de terminación experimental: La última fecha en que se recogen resultados del estudio.

Instalación de ensayo: Se refiere a las personas, inmuebles y unidades operacionales que son necesarias para la conducción de un estudio no-clínico de seguridad sanitaria y medioambiental. Para aquellos estudios que son conducidos en más de un sitio de ensayo, la instalación de ensayo comprende el lugar donde está ubicado el director del estudio y todos los lugares de ensayo, que individual o colectivamente han contribuido a la conducción de los planes de estudios y puedan ser consideradas instalaciones de ensayo. En el caso de los estudios de campo los sitios de ensayo pueden estar ubicados en diferentes regiones geográficas y pueden incluir áreas agrícolas o forestales.

Inspecciones: Examen “in situ” de los procedimientos y prácticas de los laboratorios, a fin de evaluar su grado de cumplimiento de los principios de Buenas Prácticas de Laboratorio. 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 y se presenta un informe de la evaluación.

- Inspecciones a los estudios: Inspecciones realizadas de acuerdo a la cronología de un estudio dado, usualmente basado en la identificación de las fases críticas del estudio.
- Inspecciones a las instalaciones: Inspecciones que no están dirigidas a un estudio específico, pero abarcan la instalación en general y las actividades del laboratorio (instalaciones, servicios de apoyo, sistemas computarizados, entrenamiento, monitoreo ambiental, calibración, etc.)
- Inspecciones a los procesos: Estas inspecciones se realizan independiente de estudios específicos. El objetivo es monitorear procedimientos o procesos de naturaleza repetitiva y se planifican al azar. Estas inspecciones son de elección cuando un proceso es realizado muy frecuentemente dentro de una instalación y las inspecciones de otro tipo son consideradas ineficientes o poco prácticas. Debe tomarse la precaución no obstante, de planificar inspecciones a estudios también en estos casos.

Investigador Principal: Persona que en el caso de un estudio multicéntrico, actúa en nombre del director del estudio y tiene responsabilidades definidas en la fase del estudio delegada.

Lote: Cantidad definida de un material o sustancia de ensayo o de referencia (elaboradas en un solo proceso o una serie de procesos) de tal manera que pueda esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto.

Material o Sustancia de Ensayo: Producto que es objeto de un estudio.

Material o Sustancia de Referencia (material de control): Producto que es utilizado para aportar una base de comparación con el material o sustancia de ensayo.

Patrocinador o Promotor: Institución que comisiona, subvenciona o somete a consideración un estudio no clínico.

Plan de Estudio o Protocolo: Documento que define el objetivo y diseño experimental para la conducción del estudio y que incluye las enmiendas.

Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) o Procedimiento Normalizado de Operación (PNO): Procedimiento documentado que describe cómo se realizan los ensayos o las actividades normalmente no detalladas en el plan de estudio o guías de ensayo.

Programa de Aseguramiento de la Calidad: Sistema definido que incluye al personal y que es independiente de la conducción del estudio, concebido para asegurar al director de la instalación de ensayo el cumplimiento de los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

Sistema de Ensayo: Sistema biológico, físico, químico o la combinación de éstos utilizados en el estudio. En el caso de los estudios de campo los sistemas de ensayo pueden incluir plantas, semillas, muestras de suelos, etc. e incluso pueden ser ecosistemas complejos.

Sistema de Ensayo Biológico: Comprende los animales de laboratorios, vertebrados e invertebrados acuáticos y terrestres, organismos unicelulares y plantas superiores, órganos aislados, tejidos aislados o sus fragmentos, cultivos celulares, organelos intracelulares y homogenados provenientes de fuentes biológicas.

Vehículo: Cualquier agente que sirve como un portador utilizado para mezclar, dispersar o solubilizar la sustancia o material de ensayo o referencia para facilitar la administración / aplicación al sistema de ensayo.

3. Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio

3.1 Organización de las Instalaciones de Ensayo y Personal

3.1.1. Responsabilidades del Director de la instalación de ensayo

El Director de la instalación de ensayo debe asegurar que los principios de Buenas Prácticas sean cumplidos en la institución que dirige, la cual como mínimo debe:

- a. Disponer de un organigrama que identifique cada una de las personas de la institución que cumplen responsabilidades de dirección relacionadas con los principios de Buenas Prácticas de Laboratorios y verificar que son cumplidas en la institución que dirige.
- b. Demostrar que la instalación de ensayo, de acuerdo a sus características, posee el número suficiente de personas calificadas, instalaciones apropiadas, equipamiento y materiales disponibles para la conducción del estudio en tiempo y de forma apropiada.
- c. Asegurar que la instalación de ensayo posee los registros de las calificaciones, experiencia, entrenamientos y descripción del puesto de trabajo de todo el personal profesional y técnico.
- d. Asegurar que el personal entiende claramente las funciones que debe realizar y cuando sea necesario se facilita el entrenamiento requerido.
- e. Asegurar que en la instalación de ensayo están establecidos los Procedimientos Normalizados de Trabajo apropiados y técnicamente válidos, que éstos son seguidos, aprobados y revisados periódicamente.
- f. Asegurar que existe un programa de aseguramiento de la calidad, con personal designado y que asegura que las responsabilidades con el aseguramiento de la calidad están siendo realizadas de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- g. Asegurar que para cada estudio está asignada una persona con la calificación apropiada, entrenamiento y experiencia, que es designada por el director de la instalación antes del inicio del estudio.
- h. Asegurar que existen y se cumplen los procedimientos para la sustitución del Director de Estudio y el Investigador Principal que deben definir en qué casos se aplica y cómo se realiza la sustitución.
- i. Asegurar que en caso de estudios multicéntricos, si es necesario, se designe un Investigador Principal con calificación y experiencia apropiadas para supervisar la fase o fases del estudio delegadas.

- j. Asegurar que se documenta la aprobación del plan de estudio por el director de estudio y que éste ha entregado una copia al personal de aseguramiento de la calidad, previo al inicio de los estudios.
- k. Asegurar que se mantiene un archivo histórico con todas las copias de los procedimientos normalizados de trabajo de la instalación de ensayo.
- l. Designar a una persona responsable del archivo y asegurarse de que existen condiciones apropiadas para la conservación de los registros y materiales y que los procedimientos normalizados de trabajo correspondientes a esta actividad existen y son seguidos.
- m. Asegurarse del mantenimiento del Esquema Maestro.
- n. Asegurarse de que los insumos necesarios para la instalación de ensayo cumplen los requisitos apropiados para conservar la integridad de los estudios y que existen procedimientos para evaluar a los proveedores.
- o. Asegurar que para un Estudio Multicéntrico, existe una línea de comunicación expedita entre el Director de Estudio, el Investigador Principal, el personal de aseguramiento de calidad y el personal del estudio.
- p. Asegurarse que los materiales y sustancias de ensayo y referencia están caracterizados apropiadamente.
- q. Establecer procedimientos para asegurar que los sistemas computarizados son apropiados para los fines previstos y que son validados, utilizados y mantenidos de acuerdo a los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- r. Cuando una fase de un estudio es conducida en un sitio de ensayo, el director de este sitio, si está designado, tendrá todas las responsabilidades descritas antes, excepto las g, i, n.

3.1.2. Responsabilidades del Director de Estudio

Estas responsabilidades incluyen, aunque no se limitan a:

- a. Aprobar el plan de estudio y sus enmiendas mediante su firma y fecha.
- b. Entregar una copia del plan de estudio al personal de aseguramiento de calidad y mantener una comunicación efectiva con este personal durante la conducción del estudio.
- c. El Director de Estudio garantiza que el plan de estudio y sus enmiendas, así como los procedimientos normalizados de trabajo aplicables, están disponibles y son comprendidos por todo el personal involucrado en el estudio, con especial atención en el caso de estudios multicéntricos.

- d. Asegurar en los estudios multicéntricos, que el plan de estudio y el informe final identifican y definen las responsabilidades del investigador principal para cada estudio en cada sitio.
- e. En el caso de estudios multicéntricos, no puede delegar responsabilidades en el investigador principal, como son la aprobación del plan de estudio y sus enmiendas y aprobación del informe final.
- f. Asegurar que son seguidos los procedimientos especificados en el plan de estudio, que los impactos de las desviaciones sobre la integridad y calidad del estudio son evaluados y documentados y que se han tomado las acciones correctivas y preventivas necesarias.
- g. Comunicar a Aseguramiento de Calidad las desviaciones de los procedimientos normalizados de trabajo durante la conducción del estudio y evaluar su impacto en el mismo.
- h. Asegurar que todos los datos primarios (originales) son registrados y documentados.
- i. Asegurar que los sistemas computarizados están validados y el equipamiento utilizado en el estudio es apropiado para conducirlo con calidad.
- j. Firmar y fechar el informe final para indicar la aceptación de responsabilidades por la validez de los datos y la medida en la que el estudio cumple con los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- k. Asegurar que después de completado el estudio, sean archivados el plan de estudio, informe final, datos originales, materiales y registros.

3.1.3. Responsabilidades del Investigador Principal

El investigador principal debe asegurar que las fases del estudio delegadas a él, son conducidas de acuerdo a los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

3.1.4. Responsabilidades del personal involucrado en la conducción del estudio

- a. Todo el personal involucrado en la conducción del estudio debe estar informado de los aspectos de los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio que son aplicables a su tarea específica dentro del estudio.
- b. El personal de estudio tendrá acceso al plan de estudio y a los procedimientos normalizados de trabajo aplicables a su tarea específica dentro del estudio y es su responsabilidad cumplir con las instrucciones dadas en estos documentos. Alguna desviación de estas instrucciones debe ser documentada e informada directamente al director de estudio y/o al investigador principal si procede.

- c. Todo el personal de estudio es responsable por la calidad de sus datos y de registrar de forma inmediata y segura los datos primarios (originales) en cumplimiento con los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- d. El personal involucrado en el estudio debe cumplir con el esquema de vacunación establecido de acuerdo al riesgo biológico a que está expuesto y cumplir las normas de higiene y de bioseguridad establecidas en su instalación. Debe comunicar a la persona apropiada cualquier problema de salud o condición médica que pueda afectar la calidad e integridad del estudio.
- e. El personal involucrado en estudios con animales de laboratorio debe estar entrenado en el uso y cuidado de animales de experimentación.
- f. El personal involucrado en estudios con organismos de los ecosistemas acuático y terrestre debe estar entrenado en el manejo y cuidado de las especies de experimentación.

3.2 Programa de Aseguramiento de Calidad

3.2.1 Generalidades

- a. La instalación de ensayo debe tener documentado un programa de aseguramiento de la calidad para asegurar que los estudios son realizados y cumplen los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- b. El programa de aseguramiento de la calidad debe ser ejecutado por personas designadas y subordinadas directamente al director de la instalación, que deben estar familiarizadas con los procedimientos de ensayo que se realizan en la misma.
- c. Las personas responsables del programa de aseguramiento de la calidad no pueden estar involucradas en la realización del estudio que aseguran.

3.2.2 Responsabilidades del personal de Aseguramiento de la Calidad

Las responsabilidades del personal de Aseguramiento de la Calidad incluyen aunque no se limitan a las siguientes funciones:

- a. Mantener las copias de todos los planes de estudio aprobados y de los procedimientos normalizados de trabajo en uso en la instalación de ensayo y tener acceso a toda la información requerida para mantener actualizado el Esquema Maestro.
- b. Verificar que el plan de estudio contiene la información requerida para cumplir con los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio. Esta verificación debe ser documentada.

- c. Conducir las inspecciones y auditorias para determinar si todos los estudios están siendo conducidos de acuerdo a los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio y conservar los registros de inspección. Las inspecciones deben determinar que los planes de estudios y los procedimientos normalizados de trabajo están disponibles para el personal involucrado en la conducción del estudio y que están siendo seguidos.

Las inspecciones pueden ser de tres tipos

- i. Inspecciones a los estudios
 - ii. Inspecciones a las Instalaciones
 - iii. Inspecciones a los procesos
- d. Inspeccionar y auditar el informe final para confirmar que los métodos, procedimientos y observaciones han sido descritos de forma segura y completa y que el informe de resultados refleja fiel y completamente los datos originales de los estudios.
 - e. Entregar informe escrito de los resultados de la inspección al director de la instalación y al director de estudio e investigador principal (si procede) de las inspecciones realizadas dentro del período de tiempo establecido para ello en la Instalación.
 - f. Preparar y firmar una declaración que va incluida en el informe final.
 - i. En esta declaración debe expresarse claramente la adhesión a los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio, la identificación completa del estudio, los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, las fases del estudio inspeccionadas y las fechas en que los reportes de inspecciones fueron comunicados al director de la instalación, director de estudio e investigador principal. Esta declaración también sirve para confirmar que el reporte final refleja los datos primarios (originales).
 - ii. Esta declaración sólo se confecciona si el director de estudio solicita este documento, que habitualmente es requerido por las autoridades

3.3. Instalaciones

3.3.1 Generalidades

- a. La instalación de ensayo debe ser de tamaño, construcción y localización apropiada para cumplir con los requerimientos del estudio y reducir al mínimo las interferencias con la validez del estudio.
- b. El diseño de la instalación de ensayo debe permitir un adecuado grado de separación entre las diferentes actividades para asegurar la apropiada conducción del estudio.

3.3.2 Instalaciones para los sistemas de ensayo

- a. La instalación de ensayo debe tener un número suficiente de habitaciones o áreas para asegurar el aislamiento de los sistemas de ensayos y la separación de diferentes estudios, particularmente aquellos que involucran sustancias u organismos que se sospechan pueden tener riesgo biológico.
- b. Deben existir habitaciones o áreas apropiadas para la administración de materiales y sustancias, diagnóstico, tratamiento, toma de muestras, eutanasia y autopsia, separadas de las habitaciones de los animales. Para los propósitos de evaluación de seguridad de medicamentos, equipos u otros objetos regulados no son aceptables animales enfermos.
- c. Deben existir habitaciones o áreas separadas de las habitaciones de los animales, destinadas al almacenamiento de los suministros y equipos. Estas áreas deben tener condiciones que aseguren una adecuada protección contra la infestación, contaminación y/o deterioro de los materiales y equipos almacenados.
- d. Las instalaciones cumplirán los requisitos de seguridad biológica que garanticen la seguridad del personal cuando maneja sistemas y sustancias de ensayo de origen biológico.
- e. Las instalaciones de ensayos que mantengan especies salvajes, particularmente en los estudios ecotoxicológicos, deben contar con todas las condiciones de seguridad biológica.

3.3.3 Instalaciones para el manejo de las sustancias de ensayo y referencia

- a. Deben existir áreas separadas para la recepción, almacenamiento, preparación de mezclas con vehículos de las sustancias de ensayo y referencia
- b. Las áreas o habitaciones para el almacenamiento de materiales y sustancias de ensayo y referencia deben poseer condiciones para preservar la identidad, concentración, pureza y estabilidad de éstas y asegurar un almacenamiento seguro. Deben estar separadas de las habitaciones donde se mantienen los animales.

3.3.4 Instalaciones de archivo

- a. Las instalaciones de archivo deben permitir el almacenamiento seguro y la recuperación eficiente de los registros y materiales archivados.
- b. El diseño del archivo y las condiciones ambientales deben proteger los registros y materiales archivados y prevenir su deterioro.

3.3.5 Instalaciones para la eliminación de desechos

El manejo y disposición de desechos deben ser realizados de tal manera que no afecte la integridad de los estudios. Este incluye instalaciones y procedimientos apropiados para la colección, almacenamiento, descontaminación y transportación de desechos.

3. 4. Equipos, materiales y reactivos

- a. Los equipos, incluidos los sistemas computarizados validados, utilizados para la generación, almacenamiento y recuperación de datos y para el control de factores ambientales relevantes para el estudio, deben ser adecuadamente ubicados y poseer un diseño y capacidad apropiada a las necesidades de los estudios.
- b. Los equipos utilizados en un estudio deben ser periódicamente inspeccionados, limpiados y calibrados de acuerdo a procedimientos normalizados de trabajo. El mantenimiento preventivo debe estar programado de acuerdo a las características del equipo. Los registros de estas actividades deben ser conservados. La calibración, debe ser trazable de acuerdo a patrones de referencia nacional o internacional.
- c. Los equipos y materiales utilizados en el estudio no deben interferir con los sistemas de ensayo. Por ejemplo debe evitarse la generación de ultrasonido o vibraciones que puedan afectar las instalaciones de mantenimiento de animales.
- d. Las sustancias químicas, reactivos y soluciones deben ser identificadas estableciéndose su identidad, concentración, fecha de vencimiento, condiciones de almacenamiento y fecha de preparación de las soluciones. Esta información debe estar presente también en la etiqueta del envase. La información relacionada con el suministrador, número de lote, fecha de fabricación y estabilidad debe estar disponible en la instalación y corresponder a procedimientos establecidos.

3.5. Sistemas de Ensayo

3.5.1 Químico / físicos.

- a. Los aparatos utilizados para la generación de datos físico-químicos deben estar apropiadamente ubicados y su diseño y capacidad deben ser adecuados para los objetivos previstos y para asegurar la confiabilidad.
- b. La integridad de los sistemas de ensayos físico / químicos debe ser asegurada.

3.5.2 Biológicos.

Animales de Laboratorio

- a. Debe disponerse de las condiciones requeridas para el mantenimiento, manejo, uso y cuidado de los animales, para poder asegurar la conservación de su calidad y asegurar la calidad de los datos obtenidos.
- b. Los animales recibidos en la instalación de ensayo, deben ser aislados hasta que su estado de salud sea evaluado. Estas habitaciones deben tener las condiciones apropiadas a los requerimientos de la especie.
- c. Si ocurre alguna mortalidad o morbilidad inusual, este lote de animales no debe ser utilizado y se aplicarán los métodos de eutanasia aprobados en la instalación de ensayo.
- d. Al inicio de los estudios los animales deben estar libres de enfermedad o de cualquier condición que afecte la integridad del estudio.
- e. Los animales que enferman o se afectan durante el curso del ensayo, deben ser eliminados del estudio mediante eutanasia, a menos que esta afectación esté relacionada con la sustancia de ensayo o referencia, en cuyo caso se tendrán en cuenta los aspectos éticos y humanitarios, establecidos en la Instalación.
- f. Los animales deberán ser adaptados al ambiente de las habitaciones de animales de la instalación de ensayo por un período adecuado antes de la primera administración de las sustancias de ensayo y referencia. Estas instalaciones de cuarentena, deben poseer las mismas condiciones ambientales que el resto de las áreas de la instalación en correspondencia con las necesidades de la especie. Deben existir Procedimientos Normalizados de Trabajo que establezcan las atenciones que deben recibir los animales en cuarentena y los criterios de salida de esta área.
- g. Los datos de la fuente de suministro, fecha de llegada a la instalación de ensayo, Certificado de Calidad, así como la descripción de las condiciones en que llegaron los sistemas de ensayo e información sobre la caracterización de la especie animal, deben ser conservados porque forman parte de los registros a archivar con la documentación del estudio.
- h. Los sistemas de ensayo deben permanecer apropiadamente identificados durante todo el tiempo que permanezca en la Instalación de Ensayo, de forma que se asegure la trazabilidad. Si un sistema en particular debe ser movido por alguna razón del área de mantenimiento o de su caja, debe asegurarse que se mantiene su identificación individual.

- i. Durante todo el tiempo que los sistemas de ensayo permanezcan en la instalación deben ser mantenidos en condiciones sanitarias apropiadas que contribuyan a mantener su calidad sanitaria.
- j. Deben existir procedimientos para la higienización a intervalos apropiados y los materiales en contacto con los sistemas de ensayo deben estar libres de niveles de contaminantes que puedan afectar la integridad del sistema de ensayo.
- k. Deben existir procedimientos para el mantenimiento y verificación del estado higiénico-sanitario de las instalaciones de mantenimiento de los sistemas de ensayo. El uso de desinfectantes e insecticidas debe ser evaluado y documentado, considerando las posibles interferencias con el estudio y debe ser documentada. Esta información debe conservarse.
- l. En los estudios de campo, debe asegurarse que los sistemas de ensayo estén ubicados lejos de las zonas donde pueden recibir aspersiones de plaguicidas y que las plantas destinadas a su alimentación no estén contaminadas con plaguicidas ni otros productos que pueden interferir con la calidad e integridad del estudio.

Vertebrados e invertebrados acuáticos y terrestres, organismos unicelulares y plantas superiores

- a. Comprende a todos los organismos utilizados en los estudios ecotoxicológicos (algas, peces, anfibios, crustáceos, abejas, plantas acuáticas, organismos genéticamente modificados, etc.)
- b. Debe conservarse toda la información y datos de la caracterización y certificados de calidad de estos sistemas de ensayos.
- c. Estos sistemas de ensayos deben conservarse en condiciones apropiadas para preservar su calidad y estar apropiadamente identificados durante toda la estancia en la institución para asegurar la trazabilidad del estudio.
- d. Se deben realizar períodos de cuarentena y aclimatación apropiados al sistema biológico, antes del inicio de los ensayos.
- e. Deben existir procedimientos para el mantenimiento de estos sistemas, durante el período de cuarentena, para la liberación para ensayos y el mantenimiento dentro de la instalación.

Sistemas de ensayos alternativos a la experimentación animal

- a. Deben conservarse toda la información y los datos de la caracterización de los sistemas de ensayo, de tal forma que pueda realizarse la reconstrucción de los estudios.

- b. En los casos de sistemas de ensayo, que reemplacen animales de laboratorios en tipos de estudios exigidos por las Agencias Reguladoras, se realizará además la validación completa del ensayo.

3.6. Muestras de Ensayo y Referencia

3.6.1 Recepción, manejo, muestreo y almacenamiento

- a. Deben conservarse los datos de caracterización, fecha de recepción, fecha de vencimiento, certificados de calidad, cantidad de sustancias recibidas y utilizadas.
- b. Deben existir procedimientos para el manejo, muestreo y almacenamiento que aseguren en lo posible la homogeneidad y estabilidad de las sustancias y evitar la contaminación o mezclas de sustancias.
- c. Los contenedores deben poseer identificación con información de la identidad de la sustancia, fecha de vencimiento y condiciones específicas de almacenamiento

3.6.2 Caracterización

- a. Cada sustancia de ensayo y referencia debe identificarse apropiadamente (por ejemplo, código, número del "Chemical Abstract System" (CAS), nombre, parámetros biológicos) y debe disponerse de la información sobre la formulación y las especificaciones de calidad.
- b. Para cada estudio debe conocerse, la identidad, número del lote, pureza, composición, concentración, u otras características para poder definir apropiadamente cada lote de las sustancias de ensayo y referencia.
- c. En los casos donde la sustancia de ensayo se proporciona por el patrocinador, deben existir procedimientos desarrollados y coordinados entre el patrocinador y la instalación de ensayo, para verificar la identidad de la sustancia de ensayo sujeta al estudio.
- d. Para todos los estudios debe conocerse la estabilidad de las sustancias de ensayo y de referencia en condiciones de almacenamiento y ensayo.
- e. Si la sustancia de ensayo se administra o aplica en un vehículo, la homogeneidad, concentración y estabilidad de la sustancia de ensayo en ese vehículo debe determinarse.

3.7 Procedimientos Normalizados de Trabajo

- a. La instalación de ensayo debe disponer de los procedimientos normalizados de trabajo aprobados por la dirección para asegurar la calidad e integridad de los datos por ella generados. Las revisiones de los procedimientos normalizados de trabajo deben ser aprobados por la dirección de la instalación de ensayo.
- b. Cada unidad o área de la instalación de ensayo debe disponer de los procedimientos normalizados de trabajo actualizados y en correspondencia con la actividad que realizan. Éstos no pueden ser sustituidos por manuales, descripciones de métodos analíticos u otros textos publicados o no. Adicionalmente deben estar disponibles las regulaciones nacionales aplicables al objeto de estudio de la instalación.
- c. Deben documentarse las desviaciones de los procedimientos normalizados de trabajo en los estudios y deben reconocerse y argumentarse por el director del estudio y el investigador principal (si es aplicable).
- d. A continuación se presentan algunos ejemplos ilustrativos de los procedimientos normalizados de trabajo que deben realizarse, pero no representan la lista completa que pueden ser requeridos para una instalación dada.

1. Organización y personal

- a. Procedimientos para la sustitución de Director de Estudio, actualización y mantenimiento de los registros del personal
- b. Procedimientos para el entrenamiento del personal dentro de la instalación.

2. Sustancias de Ensayo y Referencia

Recepción, identificación, etiquetado, manejo, y almacenamiento.

3. Equipos, Materiales y Reactivos

a. Equipos

- Uso, mantenimiento, limpieza y calibración.

b. Sistemas Informatizados

- Validación, operación, mantenimiento, seguridad, copias de seguridad.

c. Materiales, Reactivos y Soluciones

- Evaluación de proveedores, preparación, etiquetado, control de recepción, control de uso y eliminación.

4. Mantenimiento de Datos, Informes, Almacenamiento y Recuperación.

- a. Codificación de estudios, colección de los datos, preparación de informes, sistema de indización, manejo de datos, el uso de sistemas informatizados.
- b. Procedimientos para la recepción, archivo, recuperación, movimiento y eliminación de los registros y materiales archivados.

5. Sistema de Ensayo

- a. Preparación de las áreas de animales, control de parámetros ambientales.
- b. Procedimientos para la recepción, cuarentena, aceptación como unidades experimentales, identificación, mantenimiento.
- c. Preparación de sistema de ensayo, observaciones y exámenes antes, durante y a la conclusión del estudio, administración de sustancias, toma de muestras y eutanasia.
- d. Manejo de animales encontrados moribundos o muertos durante el estudio.
- e. Colección, identificación y manejo de especímenes incluido necropsias e histopatología.
- f. Selección de instalación de ensayos en los estudios multicéntricos y colocación de sistemas de ensayos en estos sitios.

6. Procedimientos de Aseguramiento de Calidad.

- Mantenimiento de los Esquemas Maestros, la planificación de las inspecciones y auditorias, ejecución de las actividades.

3.8 Conducción del estudio

3.8.1 Plan del estudio

- a. Para cada estudio, antes de su inicio debe existir un plan escrito. El plan del estudio debe aprobarse y firmarse por el director del estudio y debe verificarse por el personal de aseguramiento de calidad como está especificado en la Sección 3.1.2. El plan del estudio también debe aprobarse por el director de la instalación de ensayo y el patrocinador, si esto es requerido por la regulación nacional o legislación en el país donde será presentado para solicitud de trámites.
- b. Enmiendas y desviaciones del Plan de Estudio
 - i Las enmiendas al plan del estudio deben justificarse, aprobarse y firmarse por el director del estudio y mantenerse con el plan del estudio.
 - ii Las desviaciones del plan del estudio, deben reconocerse, describirse, explicarse en forma oportuna y estar firmadas y fechadas por el director del estudio y/o investigador principal y mantenerla con los datos primarios.
- c. Para los estudios a corto plazo que se realizan frecuentemente en la instalación, el plan de estudio puede ser sustituido por un procedimiento normalizado de trabajo, que contenga toda la información requerida en el plan de estudio.

3.8.2. Contenido del Plan del Estudio

El plan del estudio debe contener, pero no se limita a la información siguiente:

- a. Identificación del estudio, sustancia de ensayo y sustancia de referencia
 - Título descriptivo
 - Identificación del estudio, la sustancia de ensayo y la sustancia de referencia
 - Una declaración que revele la naturaleza y propósito del estudio;
 - Identificación y caracterización de la sustancia de ensayo (código, número del "Chemical Abstract System", parámetros biológicos, especificaciones de calidad)
 - Identificación de la sustancia de referencia (código, número del "Chemical Abstract System", parámetros biológicos, especificaciones de calidad)

- b. Información sobre el patrocinador y la instalación de ensayo
- Nombre y dirección del patrocinador
 - Nombre y dirección de la instalación de ensayo y otros sitios de ensayo relacionados (si es aplicable)
 - Nombre y dirección del director del estudio
 - Nombre y dirección del investigador principal y la fase(s) del estudio delegada si es aplicable.
- c. Fechas
- Fecha de aprobación del plan de estudio por el director del estudio y el director de la instalación y patrocinador cuando proceda
 - Fechas de inicio y terminación propuestas para la conducción del plan de estudio.
- d. Métodos de ensayo
- Referencia del método utilizado (ICH, OMS, OECD)
- e. Otras informaciones
- Justificación de la selección de los sistemas de ensayo
 - Información sobre los sistemas de ensayo: tipo, origen, características, composición, especificaciones. En el caso de animales: especie, línea, procedencia, número de animales, peso corporal, estado sanitario, sexo, certificados sanitarios y cualquier otra información procedente.
 - Método de administración y la razón de su selección, esquema de tratamiento, y duración de la administración de la sustancia de ensayo y referencia.
 - Descripción detallada del diseño experimental. Descripción cronológica del estudio, los métodos, materiales, condiciones, tipo y frecuencia de análisis, observaciones y exámenes y métodos estadísticos a emplear.
 - Análisis y toma de muestras a realizar, así como el procesamiento de los especímenes y métodos estadísticos a utilizar.
 - El contenido y formato de la información presentada debe estar acorde a las exigencias establecidas por el Comité de Ética institucional para el uso y cuidado de los animales de la instalación de ensayo.
- f. Archivos
- Lista de los registros y materiales a archivar.

3.8.3 Conducción del Estudio

- a. Cada estudio debe tener una identificación única. Todos los artículos de este estudio deben llevar esta identificación. Deben identificarse los especímenes del estudio para confirmar su origen. Esta identificación debe facilitar la trazabilidad del estudio.
- b. El estudio debe conducirse de acuerdo con el plan del estudio.
- c. Deben anotarse todos los datos generados durante la conducción del estudio directa y rápidamente, con precisión, y de manera legible. Estas entradas deben firmarse y fecharse por quien las realiza.
- d. Cualquier cambio en los datos originales debe hacerse de forma que no dificulte la lectura de la entrada previa, debe indicarse la razón para el cambio y debe fecharse y firmarse por quien lo realiza.
- e. Los datos generados como una entrada directa en la computadora, deben identificarse en el momento de entrada por la persona responsable de realizarlas. El sistema computarizado debe diseñarse para 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 el uso de registros de fechas y horarios asociados a las firmas. Debe darse la razón para los cambios.

3.9. **Reporte de los Resultados del Estudio**

3.9.1 Generalidades

- a. Debe prepararse un informe final para cada estudio. En el caso de estudios de corta duración y estudios realizados rutinariamente el informe final puede corresponder a un formato estandarizado en la instalación.
- b. El informe final debe ser firmado y fechado por el director del estudio, para indicar aceptación de responsabilidades por la validez de los datos. Debe mencionarse en la medida en que el estudio cumple los principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- c. Los informes del investigador principal y/o los científicos involucrados en el estudio deben ser firmados y fechados por éstos.
- d. Las correcciones y adiciones al informe final deben realizarse en forma de enmiendas. Las enmiendas deben estar claramente identificadas y especificar las razones de las mismas. Deben ser firmadas por el director de estudio.

- e. La reformulación del informe final para cumplimentar las exigencias reguladoras no constituyen correcciones, adiciones o enmiendas.

3.9.2 Contenido del Informe Final

El informe final debe incluir como mínimo la siguiente información:

- a. Identificación del estudio y materiales de ensayo y referencia
 - Título descriptivo
 - Identificación y caracterización de la sustancia de ensayo
 - Identificación de la sustancia de referencia
 - Caracterización de las sustancias de ensayo y referencia (pureza, estabilidad y homogeneidad)
- b. Información sobre el Patrocinador (Promotor) y la instalación de ensayo.
 - Nombre y dirección del patrocinador.
 - Nombre y dirección de la Instalación de Ensayo y otros sitios de ensayo relacionados (si es aplicable).
 - Nombre y dirección del Director de Estudio.
 - Nombre y dirección del Investigador Principal y la fase(s) del estudio delegada si es aplicable.
 - Nombre de otros profesionales que participaron en el estudio y rindieron informes.
- c. Fechas:
 - Fechas de inicio y terminación del estudio.
- d. Declaración del Programa de Aseguramiento de la Calidad: en la que se enumeran los tipos de inspecciones realizadas y las fechas en las 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 de Estudio y cuando proceda, al Investigador Principal. Esta declaración también servirá para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios.
- e. Descripción de Materiales y Métodos
 - Descripción de los métodos y materiales usados
 - Referencia utilizada (OMS, ICH, OECD u otra)

- f. Resultados
 - Resumen de los resultados
 - Toda la información y datos requeridos en el plan de estudio
 - Presentación de resultados, incluyendo los cálculos y determinación de significación estadística
 - Evaluación y discusión de resultados y conclusiones

- g. Archivo
 - La localización donde son almacenados el plan de estudio, muestras de las sustancias de ensayo y referencia, especímenes, datos originales y el reporte final.

3.10. Almacenamiento y Archivo de datos y materiales

3.10.1 Registros y materiales a conservar incluyen como mínimo:

- a. Planes de estudio, datos originales, sustancias (muestras) de ensayo y referencia, especímenes e informes finales.
- b. Registros de todas las inspecciones y auditorías realizadas por el programa de aseguramiento de la calidad, los esquemas maestros y declaraciones del programa de aseguramiento de calidad.
- c. Registros de calificaciones, entrenamiento, experiencia y descripción del puesto de trabajo de profesionales y técnicos.
- d. Registros y reportes de mantenimiento, calibración y validación de equipos.
- e. Validación de los sistemas de computación.
- f. Expediente histórico de los procedimientos normalizados de trabajo.
- g. Registros del monitoreo ambiental.
- h. Debe existir un sistema de indización que permita la organización del archivo y la fácil recuperación de los registros y materiales.

3.10.2 Retención en los Archivos

- a. Los archivos de los estudios deben ser mantenidos durante 10 años como mínimo.

- b. Los registros de calificaciones, entrenamiento, experiencia y descripción del puesto de trabajo, deben ser conservados hasta 10 años después de la desvinculación de la persona de la Instalación.
- c. Las muestras de materiales, sustancias y especímenes serán conservadas mientras mantengan la calidad suficiente para permitir evaluaciones confiables.
- d. Debe documentarse, todos los casos en que la eliminación de registros, materiales o especímenes se realice antes del período de retención establecido.

3.10.3 Acceso al Archivo y movimiento de materiales y registros.

- a. Sólo el personal autorizado a la instalación tendrá acceso a las áreas de archivo.
- b. El movimiento de materiales y registros dentro y fuera del área de archivo y su verificación al momento de la recuperación debe estar documentado y amparada por procedimientos aprobados.
- c. En el caso de que la instalación de ensayo, cese en sus funciones, la documentación y materiales de cada estudio, debe ser entregada a sus respectivos patrocinadores.
- d. En el caso de los estudios de campo, donde los estudios pueden realizarse en lugares distantes, áreas adecuadamente protegidas pueden funcionar como archivos temporales hasta la culminación del estudio. Al finalizar el estudio, los materiales y documentos archivados serán trasladados al archivo definitivo.

4. BIBLIOGRAFIA

1. OECD (1999). "*OECD Principles of Good Laboratory Practices*." OECD Series on GLP and Compliance Monitoring Number 1 ENV/MC/CHEM(98)17 <http://www.oecd.org>
2. OECD (1995). "*Revised guidance for conduct laboratory inspections and study audits*". Guidance for GLP Monitoring Authorities OECD/GD/ (95)67 , 1995 <http://www.oecd.org>
3. OECD (1999) "*Quality assurance and GLP*". .” OECD Series on GLP and Compliance Monitoring Number 4g ENV/JM/MONO(99)20 <http://www.oecd.org>
4. OECD (1999). "*The application of the GLP principles to field studies*". OECD Series of GLP and Compliance Monitoring Number 6. ENV/JM/MONO(99)22, SEPTEMBER 1999
5. CEE. Directiva 1999/12/CE de la Comisión de 8 de marzo de 1999 por la que se adapta al progreso técnico por segunda vez el anexo de la Directiva 88/320/CEE del Consejo relativa a la inspección y verificación de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

DOCUMENTOS CONSULTADOS

1. Environmental Protection Agency. Microbial Pesticide Test Guidelines OPPTS 885.0001. Overview for microbial pest control agents./s.l:/EPA; 1996
2. Environmental Protection Agency. Microbial Pesticide Test Guidelines OPPTS 885.3000. Background Mammalian Toxicity/ Patogenicity/ Infectivity./s.l:/EPA; 1996
3. FDA. *Nonclinical Laboratory Studies. Good Laboratory Practices Regulations, Final Rule*. Federal Register 43: 59986-60020, December 22, 1978.
4. Duffus y cols. Glosario de Términos Toxicológicos. IUPAC. 1993. VERSION ESPAÑOLA AMPLIADA. Autores: M. Repetto, P. Sanz. 1995
5. Lepore, Paul "*Good Laboratory Practice Regulations: Questions and Answers*" FDA, 1981.
6. Ramade F. Ecotoxicology. Paris: Ed. Masson; 1994
7. Repetto M. Evaluación de la toxicidad de los plaguicidas biológicos. Revista de Toxicología 1992; 9(1):3-9.
8. WHO "*Handbook of Good Laboratory Practices*". Special Programme for Research and Training in Tropical Disease, Geneva, 2001