



Organisation de Coopération et de Développement Economiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

OLIS : 13-Dec-1999
Dist. : 14-Dec-1999

PARIS

Bil.

**DIRECTION DE L'ENVIRONNEMENT
ENVIRONMENT DIRECTORATE
REUNION CONJOINTE DU COMITE SUR LES PRODUITS CHIMIQUES ET
DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LES PRODUITS CHIMIQUES
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND THE WORKING PARTY
ON CHEMICALS**

**Série sur les Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire et Vérification du Respect de ces Principes
Numéro 7 (version révisée)
Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring
No. 7 (revised)**

**Document de consensus sur les BPL
APPLICATION DES PRINCIPES DE BPL AUX ETUDES A COURTE TERME
GLP Consensus Document
THE APPLICATION OF THE GLP PRINCIPLES TO SHORT TERM STUDIES**

*Ceci est la traduction en espagnol du même document déjà diffusé en anglais et en français.
This is the Spanish translation of this document which has already been distributed in English and French.*

85526

Document complet disponible sur OLIS dans son format d'origine
Complete document available on OLIS in its original format

ENV/JM/MONO(99)23

Non classifié/Unclassified

Bil.

DOCUMENTO DE CONSENSO REVISADO

SERIE DE LA OCDE
SOBRE PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO
Y VERIFICACIÓN DE SU CONFORMIDAD

Número 7 (revisado)

Documento de consenso sobre Buenas Prácticas de Laboratorio

**APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS DE
BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN
ESTUDIOS A CORTO PLAZO**

Dirección del Medio Ambiente

ORGANIZACIÓN DE COOPERACIÓN Y DESARROLLO ECONÓMICOS

París 1999

© OCDE 1993, 1998

*Las solicitudes de permisos para reproducir o traducir total o parcialmente este material deben dirigirse a:
Jefe del Servicio de Publicaciones, OCDE, 2 rue André-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, Francia.*

PREFACIO

En el marco del tercer Taller para el Consenso sobre Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) de la OCDE que tuvo lugar del 5 al 8 de octubre de 1992 en Interlaken, Suiza, un Grupo de trabajo debatió el tema de la interpretación de los Principios de BPL aplicados a los estudios a corto plazo. Ese Grupo de trabajo fue presidido por la Señora Francisca E. Liem (del Organismo de Protección del Medio Ambiente (EPA) de los Estados Unidos) y el ponente fue el Doctor Hans-Wilhelm Hembeck (de la Oficina Federal Alemana de Buenas Prácticas de Laboratorio). Los participantes en el grupo de trabajo procedían tanto de organizaciones oficiales de verificación de la conformidad como de laboratorios de pruebas de los siguientes países: Alemania, Australia, Austria, Checoslovaquia, Estados Unidos de América, Finlandia, Francia, Irlanda, Polonia, Reino Unido, Suecia y Suiza. Se formaron dos subgrupos de trabajo dirigidos por la Señora E. Liem (estudios biológicos de corta duración) y el Doctor Hembeck (estudios físicoquímicos); los respectivos ponentes fueron el Señor David Long (Francia) y el Doctor Stephen Harston (Alemania). El documento preparado por el grupo de trabajo hace referencia a los Principios de BPL de la OCDE aplicables y comprende una serie de notas de orientación para su interpretación, en relación con los estudios a corto plazo.

El proyecto de documento elaborado por ese Grupo de trabajo fue enviado a los países Miembros para que éstos formularan comentarios. El texto fue corregido atendiendo a los comentarios recibidos, y revisado por la Comisión de la OCDE sobre BPL en su quinta reunión en marzo de 1993. La Comisión introdujo enmiendas en el texto y lo transmitió a la reunión conjunta del Grupo de Productos químicos y del Comité de gestión del programa especial para el control de productos químicos. En su vigésima sesión, la reunión conjunta aprobó los documentos con ligeras modificaciones de redacción y recomendó distribuirlos bajo la autoridad del Secretario General.

En vista de la adopción en 1997 de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio revisados de la OCDE, el Grupo de trabajo sobre BPL procedió a corregir este documento de consenso, con el fin de adecuarlo a las modificaciones introducidas a los Principios. Fue aprobado en junio de 1999 por el Grupo de trabajo y, en agosto de 1999, por la reunión conjunta del Comité de productos químicos y del Grupo de trabajo sobre productos químicos, plaguicidas y biotecnología. Ha sido también desclasificado bajo la autoridad del Secretario General.

Nota del Grupo de trabajo de la OCDE sobre BPL al documento de consenso revisado sobre aplicación de los principios de BPL a los estudios a corto plazo

(aprobada por la reunión conjunta del Comité de Productos químicos y el Grupo de trabajo sobre productos químicos en agosto de 1999)

Los Principios de BPL representan lineamientos generales que fueron elaborados originalmente principalmente para definir la planificación y ejecución de los estudios de toxicidad, así como la presentación de los informes correspondientes. La ampliación del ámbito de aplicación de los BPL a otros tipos de estudios que difieren considerablemente de los estudios de toxicidad crónica ha requerido interpretar la aplicación de los Principios de BPL en esos campos especiales.

Uno de esos campos en que la aplicación de los Principios de BPL podrían requerir interpretación adicional es el de los llamados “estudios a corto plazo”. En los Principios revisados de la OCDE y en este documento de consenso revisado se presentan orientaciones adicionales al respecto. Empero, como la expresión “estudios a corto plazo” abarca una gran variedad de tipos de estudios, resulta imposible formular una definición satisfactoria, global, nítida y, al mismo tiempo, concisa. En la OCDE no fue posible llegar a consenso sobre una definición precisa, y ni tan siquiera preparar una lista integral de tipos de pruebas a corto plazo.

En la preparación de los Principios Revisados de BPL no fue posible ir más allá de una definición de los estudios a corto plazo como “estudios de corta duración ejecutados con ayuda de técnicas corrientes, ampliamente utilizadas” – por lo que la expresión “de corta duración” puede interpretarse de varias maneras. Debido a la gran diversidad de estudios en cuestión, no ha sido posible asignar al término “a corto plazo” ningún plazo de tiempo bien delimitado que permita definir cabalmente y con exactitud ese tipo de estudios. Ello obedece a que lo que podría considerarse “corto” tratándose de un estudio biológico podría no considerarse “corto” en un estudio físicoquímico. Por ello es recomendable tratar los estudios biológicos de manera diferente a los físicoquímicos por lo que respecta a la aplicación de los principios a los estudios a corto plazo.

Por las razones aducidas, el Grupo de Trabajo de la OCDE sobre BPL estimó más útil considerar aquellas características de la ejecución de un estudio que permitirían clasificarlo como “estudio a corto plazo”. Éstas incluyen la duración de las fases cruciales, la frecuencia con que se llevan a cabo esos estudios y la complejidad del sistema de pruebas, así como la costumbre del personal participante, que será mayor a medida que aumenta la frecuencia con que se realizan los estudios. Como ya se ha señalado, es sabido que debe recurrirse al sentido común a la hora de definir lo que se considera un “estudio a corto plazo”.

CONTENIDO

PREFACIO	4
DOCUMENTO DE CONSENSO REVISADO	7
APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN LOS ESTUDIOS A CORTO PLAZO	7
Generalidades	7
NOTAS RELATIVAS A LOS PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO	8
II.1 ORGANIZACIÓN Y PERSONAL DE LAS INSTALACIONES DE PRUEBAS.....	8
II.2 PROGRAMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	8
II.3 INSTALACIONES	10
II.4 APARATOS, MATERIALES Y REACTIVOS.....	10
II.5 SISTEMAS DE PRUEBAS.....	11
II.6 ELEMENTOS DE PRUEBAS Y DE REFERENCIA	12
II.7 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN.....	13
II.8 DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	14
II.9 INFORME DE RESULTADOS DEL ESTUDIO	15

DOCUMENTO DE CONSENSO REVISADO

**APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO
EN LOS ESTUDIOS A CORTO PLAZO**

Generalidades

Los principios de BPL de la OCDE tienen un alcance general y no son específicos para un tipo particular de ensayos o disciplina de pruebas. La experiencia inicial de los países Miembros de la OCDE en materia de verificación de la conformidad estaba relacionada principalmente con los estudios de toxicidad a largo plazo. Aun cuando están sujetos a los Principios de BPL de la OCDE, los estudios a corto plazo presentan especial interés para la dirección de los laboratorios y las autoridades encargadas de la verificación de su conformidad, debido a la existencia de procedimientos y técnicas particulares.

En los Principios Revisados de BPL, los estudios a corto plazo se definen como “un estudio de corta duración ejecutado con ayuda de técnicas corrientes, ampliamente utilizadas” [I.2.3.2]. Los estudios biológicos a corto plazo incluyen los estudios de toxicidad aguda, los estudios de mutagenicidad y asimismo los estudios de ecotoxicología aguda.

Los estudios físicoquímicos son aquellas investigaciones, pruebas o mediciones de corta duración (que normalmente no exceden una semana de trabajo), que emplean técnicas ampliamente utilizadas (por ejemplo los lineamientos de pruebas de la OCDE) y que permiten obtener resultados fácilmente reproducibles, que frecuentemente se expresan con valores numéricos o expresiones verbales sencillas.

Los estudios físicoquímicos típicos incluyen, entre otros, los estudios de caracterización química, punto de fusión, presión de vapor, coeficientes de partición, propiedades explosivas y otros estudios similares para los cuales existen lineamientos de pruebas. Sin embargo, los organismos reguladores u otra autoridad competente de los países Miembros especificarán cuáles son las pruebas que deben someterse a dichas autoridades y cuáles deben llevarse a cabo siguiendo los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.

NOTAS RELATIVAS A LOS PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

Los siguientes apartados de los Principios Revisados de BPL de la OCDE precisan una interpretación para su aplicación en estudios a corto plazo. No se han tenido en cuenta en el presente documento los apartados de los Principios Revisados de la OCDE en los cuales no se requiere interpretación. Las notas tienen por meta precisar las orientaciones y esclarecimientos complementarios para una mejor interpretación.

II.1. ORGANIZACIÓN Y PERSONAL DE LAS INSTALACIONES DE PRUEBAS

II.1.2 *Responsabilidades de la dirección de la instalación de pruebas*

II.1.2.g) [La dirección de cualquier instalación de pruebas debe] verificar que, para cada estudio, una persona que posee las calificaciones, la capacitación y la experiencia requeridas sea nombrada Director del estudio por la dirección, antes de ser iniciado el estudio.

[NOTA]: La designación del Director del estudio es una decisión clave para garantizar que el estudio será planificado, realizado y documentado adecuadamente. Las calificaciones consideradas para el Director del estudio pueden estar fundadas más en la experiencia que en un nivel elevado de estudios.

II.2. PROGRAMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

II.2.1 *Generalidades*

II.2.1.1. La instalación de pruebas debe aplicar un programa de aseguramiento de la calidad recurriendo para ello a todo documento útil, que permita verificar que los estudios se llevan a cabo de conformidad con los presentes Principios de buenas prácticas de laboratorio.

[NOTA 1]: Toda alusión a los "programa de aseguramiento de calidad" en este documento debe ser interpretada con referencia a los Principios de BPL de la OCDE y al documento de consenso de la OCDE que lleva por título *Aseguramiento de la calidad y BPL*¹. Por lo que respecta a los estudios fisicoquímicos, se reconoce que otras normas publicadas (por ejemplo, las normas de la serie ISO 9000) atribuyen un sentido distinto al término de "aseguramiento de la calidad".

[NOTA 2]: La documentación del programa de aseguramiento de calidad debe incluir una descripción del uso que se ha hecho de las inspecciones relativas a "los estudios", a "las instalaciones" o a "los procedimientos", expresiones que se definen en el documento de consenso de

1. Serie de la OCDE Sobre Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio N° 4, Aseguramiento de la Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio, París, 1992 (revisada en 1999).

la OCDE N° 4 "Aseguramiento de la calidad y Buenas prácticas de laboratorio". Las definiciones mencionadas se reproducen a continuación:

“Inspecciones relativas al estudio: Estas inspecciones se programan de acuerdo con la cronología de un estudio específico, y dan comienzo, generalmente, por la identificación de las fases determinantes del estudio.

Inspecciones relativas a la instalación: Estas inspecciones no tienen por objeto estudios específicos sino que abarcan el conjunto de las instalaciones en general y las actividades de un laboratorio (equipos, servicios de apoyo, sistemas informáticos, capacitación, supervisión del medio ambiente, mantenimiento, calibración, etc.).

Inspecciones relativas al procedimiento del estudio: Se trata de inspecciones realizadas independientemente de estudios específicos. Tienen por objeto verificar los procedimientos y procesos repetitivos, y generalmente se llevan a cabo de forma aleatoria. Esas inspecciones se efectúan cuando un proceso se efectúa frecuentemente en un laboratorio y, por lo tanto, se considera ineficiente o nada práctico realizar inspecciones relativas al estudio. Cabe reconocer que al realizar inspecciones relativas al procedimiento en el caso de fases que se presenten con mucha frecuencia, puede ocurrir que algunos estudios durante las etapas experimentales no sean objeto de inspecciones".

II.2.2 Responsabilidad del personal que tiene a cargo el aseguramiento de la calidad (AC)

II.2.2.1. El personal encargado del aseguramiento de la calidad es responsable, entre otras, de las siguientes tareas:

- a) conservar copias de todos los planes del estudio y de los procedimientos normalizados de operación aprobados que se utilizan en la instalación de pruebas y tener acceso a un ejemplar actualizado del esquema rector;
- b) verificar que el plan del estudio contiene la información necesaria para el respeto de los presentes Principios de buenas prácticas de laboratorio. Esa verificación se deberá respaldar por medio de los documentos correspondientes;
- c) proceder a inspecciones para establecer si todos los estudios se desarrollan de conformidad con los presentes Principios de buenas prácticas de laboratorio. También se deberá establecer por medio de inspecciones si los planes de estudio y los procedimientos normalizados de operación se encuentran a la disposición del personal del estudio, y si han sido respetados debidamente.

[NOTA]: Debido a la alta frecuencia y a la índole repetitiva de algunos estudios a corto plazo, en el documento de consenso de la OCDE sobre *Aseguramiento de la calidad y BPL* se reconoce que no es preciso que cada estudio sea objeto de inspecciones por parte del personal de AC durante su fase experimental. En tal caso cada tipo de estudio puede estar cubierto por un programa de inspecciones relativas a los procedimientos. La frecuencia de cada inspección debe especificarse en los procedimientos normalizados de operación de aseguramiento de la calidad aprobados, tomando en consideración el número, la frecuencia y/o la complejidad de los estudios que vayan a realizarse en la instalación correspondiente. La frecuencia de las inspecciones deberá especificarse en los

procedimientos normalizados de operación de aseguramiento de la calidad, debiendo existir los PNO correspondientes que permitan comprobar que todos los procesos se someten a inspección de forma regular.

- f) Redactar y firmar un certificado que se deberá integrar en el informe final, que precise la naturaleza de las inspecciones y las fechas en que se han llevado a cabo, e inclusive la o las fases del estudio sometidas a inspección, así como las fechas en que los resultados de las inspecciones se han comunicado a la dirección y al Director del estudio, así como también al o los Responsables principales de las pruebas, según convenga. Esta declaración servirá asimismo para confirmar que el informe final contiene la totalidad de los datos originales.

[NOTA]: Cuando no se haya llevado a cabo una inspección relativa al estudio, la declaración de aseguramiento de la calidad (AC) deberá describir con toda claridad el tipo de inspección llevado a cabo (por ej., relativa al procedimiento) y su fecha. El certificado de AC debe indicar si el informe final fue objeto de auditoría.

II.3. INSTALACIONES

II.3.1. Generalidades

- II.3.1.1. La construcción, localización y situación de las instalaciones de pruebas deben ser adecuadas para satisfacer los requisitos del estudio y permitir reducir en todo lo posible las perturbaciones que puedan alterar la validez de los resultados.
- II.3.1.2. El diseño de las instalaciones de pruebas debe proporcionar un grado adecuado de separación de las diferentes actividades con objeto de garantizar la ejecución correcta de cada estudio.

[NOTA]: Se debe prestar primordial atención a la posibilidad de contaminación de los sistemas de pruebas de los estudios biológicos *in vitro*. Los laboratorios deben disponer de instalaciones y procedimientos de probada fiabilidad que permitan prevenir y controlar semejante riesgo de contaminación.

II.4. APARATOS, MATERIALES Y REACTIVOS

- II.4.2. *Los aparatos utilizados en un estudio se deberán inspeccionar, limpiar, mantener y calibrar periódicamente de conformidad con los procedimientos normalizados de operación. Se deberán conservar registros de esas actividades. La calibración debe poder, si hubiere lugar, guardar conformidad con las normas de meteorología nacionales o internacionales.*

[NOTA]: La calibración debe, en su caso, permitir establecer la correspondencia de las mediciones con patrones físicos de referencia aceptados por las autoridades nacionales competentes. Los aparatos deberán verificarse periódicamente para garantizar la precisión de las mediciones. Las sustancias de calibración se deberán tratar como elementos de referencia, pero no es necesario conservarlas.

II.5 SISTEMAS DE PRUEBAS

II.5.1. *Sistemas fisicoquímicos de pruebas*

[NOTA]: Existe coincidencia parcial entre los requisitos para los "Sistemas de pruebas fisicoquímicos" que figuran en la sección II.5.1.1 de los Principios Revisados de BPL de la OCDE y los correspondientes a los "aparatos" que figuran en la sección II.4.1. Según parece esta superposición no tiene implicaciones prácticas para los estudios de este tipo. Los aparatos utilizados en los sistemas de pruebas fisicoquímicos deben someterse periódicamente a inspección, limpieza, mantenimiento y calibración de conformidad con los PNO, tal como ya se señaló (Sección II.4 de los Principios Revisados de BPL).

II.5.2 *Sistemas de pruebas biológicas*

II.5.2.1 Se deben establecer y mantener condiciones adecuadas para el almacenamiento, el alojamiento, la manipulación y el mantenimiento de los sistemas de pruebas biológicas, con objeto de garantizar la calidad de los datos.

II.5.2.2. Los sistemas de pruebas animales y vegetales recientemente recibidos deberán permanecer aislados hasta que se haya evaluado debidamente su estado sanitario. Si se observa cierto grado de mortalidad o de morbilidad que parezca anormal, el lote considerado no deberá nunca ser utilizado para los estudios y, si hubiere lugar, se deberá destruir con el respeto de las reglas humanitarias. En la fecha de inicio de la fase experimental del estudio, los sistemas de pruebas deberán estar exentos de cualquier enfermedad o síntoma que pueda interferir con el objetivo o el desarrollo del estudio. Los sistemas de prueba que padezcan enfermedad o sufran daños durante el transcurso del estudio deben ser aislados y tratados, si fuese necesario, para preservar la integridad del estudio. Todo diagnóstico y tratamiento de cualquier enfermedad detectada antes o durante un estudio deberá ser debidamente registrado.

II.5.2.3. Será preciso llevar registros en que se mencione el origen, la fecha de entrada y el estado en el momento de la llegada de los sistemas de pruebas.

II.5.2.4. Los sistemas de pruebas biológicas deberán aclimatarse a las condiciones ambientales de la prueba durante un periodo suficiente antes de la primera administración o aplicación del elemento de pruebas o de referencia.

II.5.2.5. Todas las informaciones necesarias para la correcta identificación de los sistemas de prueba deberán figurar en su alojamiento o en su recipiente. Cada sistema de pruebas que tenga que ser extraído de su alojamiento o de su recipiente durante el desarrollo del estudio deberá llevar, siempre que así sea posible, las marcas de identificación adecuadas.

II.5.2.6 Durante su utilización, los alojamientos o recipientes de los sistemas de pruebas deberán limpiarse y desinfectarse a intervalos adecuados. Toda materia que pueda entrar en contacto con un sistema de pruebas deberá estar exenta de contaminantes a niveles que puedan interferir con el estudio. La camada de los animales deberá ser cambiada acorde a los imperativos de buenas prácticas de cría de animales. La utilización de agentes de control de plagas se deberá documentar debidamente.

[NOTA 1]: Información acerca del sistema de pruebas: Deberá contarse con registros relativos al crecimiento, la vitalidad y la inexistencia de contaminación de los lotes de los sistemas de pruebas *in vitro*. Es importante que se identifiquen y se registren el origen, la cepa y el mantenimiento de los sistemas de pruebas para los estudios que se realicen *in vitro*.

[NOTA 2]: Caracterización de los sistemas de pruebas, y principalmente en cuanto a los estudios *in vitro*: Es de suma importancia que exista la seguridad de que han sido utilizados los sistemas de pruebas como se describen en el plan del estudio y que están exentos de contaminación. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante pruebas periódicas con marcadores genéticos, cariotipos, o análisis de micoplasmas.

[NOTA 3]: Aislamiento de los sistemas de pruebas: Al tratarse de estudios biológicos a corto plazo, no siempre se precisa el aislamiento de los sistemas de prueba animales o vegetales. Los procedimientos normalizados de operación de las instalaciones de pruebas deben definir los sistemas para la evaluación del estado de salud (por ejemplo, la información referente al origen de la colonia y al proveedor, observaciones, evaluaciones serológicas, etc.) y las acciones subsiguientes.

[NOTA 4]: Control de los materiales que interfieren con los estudios *in vitro*: Se debe tener la seguridad de que el agua, la cristalería y todo el equipo de laboratorio esté exento de cualquier sustancia que pueda interferir con el desarrollo de la prueba. Se deben incluir en el plan del estudio grupos de control que cumplan con este objetivo. Se pueden establecer sistemas periódicos de pruebas que completen este propósito.

[NOTA 5]: Caracterización de los medios de cultivo: Se deberá describir detalladamente el tipo de medios, los ingredientes, los números de lote de los medios (por ejemplo, antibióticos, sueros, etc.). Los procedimientos normalizados de operación deben indicar la preparación y los criterios de aceptación de tales medios.

[NOTA 6]: Uso del sistema de pruebas: En ciertas circunstancias, algunos países Miembros pueden aceptar la reutilización de animales, o la prueba simultánea de varios elementos de prueba en un mismo animal. La recomendación sobre el tema de las BPL consiste en que en todos estos casos se conserve la documentación cronológica completa sobre el uso anterior del animal y se haga referencia a ello en el informe final. También se deberá justificar que estas prácticas no interfieren con la evaluación de los elementos de prueba.

II.6 ELEMENTOS DE PRUEBA Y DE REFERENCIA

II.6.2. Caracterización

II.6.2.1. Cualquier elemento de pruebas o de referencia deberá identificarse adecuadamente (código, número de matrícula del *Chemical Abstract Service* [número del CAS], denominación o parámetros biológicos, por ejemplo).

II.6.2.2. Para cada estudio, se deberá conocer la naturaleza exacta de los elementos de pruebas o de referencia, incluso el número de lote, la pureza, la composición, las concentraciones u otras características que permitan definir de forma adecuada cada lote de elementos de pruebas o de referencia.

- II.6.2.3. Cuando el patrocinador facilita el elemento de pruebas, deberá existir un mecanismo, definido en cooperación por el patrocinador y la instalación de pruebas, que permita verificar la identidad del elemento de pruebas sometido a estudio.
- II.6.2.4. Para todos los estudios, será preciso conocer debidamente la estabilidad de los elementos de pruebas y de referencia en las condiciones de almacenamiento y de pruebas.
- II.6.2.5. Si se administran o aplican los elementos de pruebas en un vehículo, será preciso determinar la homogeneidad, concentración y estabilidad de los elementos de pruebas en dicho vehículo. En el caso de los elementos de prueba utilizados en los estudios de campo (mezclas en depósitos, por ejemplo), estas informaciones se pueden obtener por medio de experiencias de distinta índole, efectuadas en laboratorio.
- II.6.2.6. Una muestra de cada lote del elemento de pruebas se habrá de conservar para fines de análisis para todos los estudios, salvo si se trata de estudios a corto plazo.

[NOTA 1]: Se deberá disponer de las informaciones adecuadas para la caracterización de cada lote de elementos de prueba y de referencia. Para promover la aceptación en todos los países Miembros, se recomienda que esta información sea generada de conformidad con los Principios de BPL revisados en los casos necesarios. Cuando el elemento de prueba se encuentra en un estado inicial de desarrollo, es aceptable que la caracterización analítica se lleve a cabo después de efectuar el estudio biológico. Sin embargo, se debe disponer de informaciones acerca de la estructura química del elemento de pruebas antes de dar comienzo al estudio.

[NOTA 2]: Para promover la aceptabilidad en todos los países Miembros, se recomienda que la estabilidad de los elementos de pruebas y de referencia en las condiciones de almacenamiento se determine de conformidad con los Principios de BPL cuando así sea necesario.

[NOTA 3]: Existe una considerable diferencia entre los requisitos de los países Miembros relativos a la evaluación de la concentración, la estabilidad y la homogeneidad de las sustancias del elemento de prueba en un vehículo. Además, en el caso de algunos estudios biológicos a corto plazo, no siempre es posible efectuar tales análisis de forma paralela. Para algunas de estas pruebas, si el intervalo de tiempo entre la preparación y la aplicación de una sustancia usualmente estable es de sólo algunos minutos, podría no resultar de utilidad determinar la estabilidad del elemento de pruebas. Por todo ello es esencial que los requisitos analíticos se especifiquen y aprueben en el plan del estudio y se indiquen claramente en el informe final.

[NOTA 4]: Los datos mencionados en los puntos II.6.2.4 y II.6.2.5 correspondientes a la "Caracterización" de los elementos de prueba y de referencia, en los Principios de BPL (véase *supra*), pueden ser desconocidos en el caso de estudios fisicoquímicos efectuados para determinar tales datos.

II.7 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN

[NOTA]: Los ejemplos ilustrativos mencionados en la sección II.7.4.4. de los Principios de BPL revisados (Sistemas de prueba) se refieren principalmente a los sistemas de pruebas biológicos y, por lo tanto, pueden no responder a las necesidades de los estudios fisicoquímicos. La dirección de

los laboratorios de pruebas debe velar por que se elaboren los procedimientos normalizados de operación adecuados para los estudios llevados a cabo en las instalaciones correspondientes.

II.8 DESARROLLO DEL ESTUDIO

II.8.1. Plan del estudio

II.8.1.1. Para cada estudio se deberá establecer un plan por escrito antes del inicio de los trabajos. El plan del estudio se deberá aprobar por el Director del estudio, siendo fechado y firmado por éste. Su conformidad con las buenas prácticas de laboratorio (BPL) se deberá verificar por parte del personal de aseguramiento de la calidad, como se indica en la Sección II.2.2.1.b. anterior. Este plan debe también llevar la aprobación de la dirección de la instalación de pruebas y el patrocinador, si la normativa o la legislación del país en que se procede al estudio así lo impone.

II.8.1.3. Para los de estudios a corto plazo, se podrá utilizar un plan general del estudio, acompañado de un complemento específico del estudio correspondiente.

[NOTA]: Cuando un estudio o una serie de estudios de corto plazo se llevan a cabo frecuentemente en el laboratorio, podría ser recomendable preparar un solo plan general del estudio que contenga lo esencial de la información general establecida en dicho plan y que sea previamente aprobado por la dirección de las instalaciones de pruebas y por el Director (o directores) del estudio responsable de su ejecución, así como también por el personal de aseguramiento de la calidad.

Los complementos de esos planes específicos del estudio (por ejemplo, con los detalles de los elementos de pruebas y la fecha de inicio del experimento), deben ser emitidos como documentos complementarios, requiriendo únicamente la fecha y la firma del Director del estudio designado. Los documentos combinados (es decir, el plan general del estudio y los complementos específicos del estudio) constituyen el plan del estudio. Es importante que tales complementos sean proporcionados rápidamente a la dirección de las instalaciones de pruebas y al personal de aseguramiento de la calidad.

II.8.2. Contenido del plan del estudio

[NOTA]: El plan completo del estudio (o sea, el plan general del estudio y los complementos específicos del estudio), deberán corresponder a lo establecido en los Principios de BPL revisados de la OCDE, con las posibles excepciones siguientes:

El plan de estudios deberá incluir, entre otras cosas, la siguiente información:

II.8.2.1. *Identificación del estudio, de los elementos de prueba y de los elementos de referencia.*

a) un título descriptivo.

b) una presentación en que se precise la naturaleza y el objeto del estudio.

[NOTA]: Esta información puede omitirse si ya figura en el título descriptivo.

- c) la identificación del elemento de pruebas por medio de un código o de una denominación (IUPAC; número del CAS, parámetros biológicos, etc.).
- d) el elemento de referencia a utilizar.

II.8.2.5 Puntos particulares (cuando así hubiere lugar).

- a) La justificación de la opción del sistema de pruebas;
- b) La caracterización del sistema de pruebas, es decir, la especie, la raza, la variedad, el origen, el número de individuos, la gama de pesos, el sexo, la edad y demás informaciones pertinentes;
- c) El método de administración y las razones a que obedece su opción.
- d) Las dosis y/o las concentraciones, así como la frecuencia y la duración de la administración o de la aplicación.

[NOTA]: Los aspectos anteriormente mencionados en los puntos "a-d", podrían ser omitidos tratándose de estudios fisicoquímicos.

- e) Información detallada acerca del concepto de la experiencia, incluyendo una descripción del desarrollo cronológico del estudio, de todos los métodos, materiales y condiciones, de la naturaleza y la frecuencia de los análisis, de las mediciones, de las observaciones y de los exámenes que se trata de realizar así como de los métodos estadísticos que se utilicen (llegado el caso).

[NOTA]: En términos generales, esta información puede presentarse de manera resumida o sintética, o haciendo referencia, llegado el caso, a los procedimientos normalizados de operación o a los lineamientos correspondientes de las pruebas.

II.9 INFORME DE RESULTADOS DEL ESTUDIO

II.9.1. Generalidades

- II.9.1.1. Se deberá establecer un informe final para cada estudio. Para los estudios a corto plazo, se puede establecer un informe final normalizado, que deberá ir acompañado de un complemento particular del estudio.

[NOTA]: Cuando se lleve a cabo un estudio a corto plazo, utilizando planes generales para el estudio, puede resultar de utilidad emitir un "informe final normalizado", que contenga lo esencial de la información general requerida en tales informes, previamente autorizada por las autoridades de las instalaciones de pruebas y por el Director (o directores) del estudio, responsables de su ejecución. Las extensiones específicas de los estudios para esos informes (por ej., con detalles sobre un elemento de pruebas y de los resultados numéricos que hayan sido obtenidos), se pueden difundir en forma de un documento complementario que mencione únicamente la fecha y la firma del Director del estudio. No es aceptable utilizar un "informe final normalizado" cuando el plan del estudio sea revisado o corregido antes o durante la ejecución del estudio, a menos que el "informe final normalizado" se modifique como corresponda.

II.9.2. Contenido del informe final

[NOTA]: El contenido del informe final completo (o sea, el "informe final normalizado" y el informe complementario específico), se deberá elaborar de acuerdo a lo descrito en los Principios Revisados de BPL de la OCDE, con las excepciones siguientes:

El informe final deberá incluir, entre otras, las informaciones siguientes:

II.9.2.1 Identificación del estudio y de los elementos de pruebas y de referencia

- a) Un título descriptivo;
- b) La identificación del elemento de pruebas por medio de un código o por una denominación (IUPAC; número del CAS, parámetros biológicos, etc.).
- c) La identificación del elemento de referencia por su denominación química;
- d) La caracterización del elemento de pruebas, y fundamentalmente su pureza, estabilidad y homogeneidad.

[NOTA]: Los puntos precedentes se podrían omitir si el estudio se lleva a cabo para determinar los datos mencionados.

II.9.2.4. Declaración

Una declaración relativa al programa de aseguramiento de la calidad, en la cual se enumeren los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, incluidas las fases sometidas a inspección, así como las fechas en que se han comunicado los resultados de las inspecciones a la dirección y al Director del estudio, así como al o los Responsables principales de las pruebas, llegado el caso. Esta declaración servirá, asimismo, para confirmar que el informe final constituye el reflejo de los datos originales.

[NOTA]: Este certificado puede ser necesario para reflejar el empleo de una inspección relativa a los procedimientos. El certificado de aseguramiento de la calidad debe indicar claramente que el informe final fue sometido a auditoría. (Véase también la nota correspondiente al acápite "Responsabilidades del personal encargado del aseguramiento de la calidad, II.2.2.1.f., *supra*).