

GUÍA PARA INTERPRETACIÓN DE PRINCIPIOS BPL



GU-3.0-01-BPL Versión 01

NIVEL 1:PRESTACIÓN DEL
SERVICIO**ELABORÓ:**

Fecha: 2016-12-01

Julieth Villarraga Farfán
Profesional de Investigación y Desarrollo**REVISÓ:**

Fecha: 2017-01-30

Julia Sancricca
Experta BPL
Ferney Chaparro Díaz Director
(Gestión Desarrollo y Mejora)**APROBÓ:**

Fecha: 2017-04-28

Francisco Piedrahita Díaz
Director Ejecutivo

1. OBJETIVO

Establecer una interpretación sobre los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) OCDE para ser aplicado por ONAC en sus inspecciones y auditorías de estudios, así como en la implementación de los Principios BPL por parte de las entidades de ensayo BPL que soliciten a ONAC el reconocimiento BPL OCDE.

2. ALCANCE

Dirigido a todos los interesados en el Programa de Buenas Prácticas de Laboratorio.

3. DEFINICIONES Y DOCUMENTOS DE REFERENCIA**A. TÉRMINOS RELATIVOS A LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO Y ÁREAS DE COMPETENCIAS**

Las buenas prácticas de laboratorio (BPL): constituyen un sistema de calidad relativo al modo de organización de los estudios de seguridad no clínicos referentes a la salud y al medio ambiente y, asimismo, acerca de las condiciones en que estos estudios se planifican, se ejecutan, se controlan, se registran, se archivan y se difunden.

Áreas de competencias: significa estudios conducidos en las siguientes categorías:

Área 1. Ensayos Físico- Químicos,

Área 2. Estudios de Toxicidad,

Área 3. Estudios Mutagénicos,

Área 4. Estudio de Toxicidad Medioambiental sobre organismos acuáticos y terrestres,

Área 5. Estudios sobre el comportamiento en el agua, suelo y aire, Bioacumulación. Área

6. Estudios de Residuos,

Área 7. Estudios de efectos sobre el mesocosmos y ecosistemas naturales, Área 8.

Ensayos de Química Analítica y Química Clínica,

Área 9. Otros estudios, especificar.

B. TÉRMINOS RELATIVOS A LA ORGANIZACIÓN DE LA ENTIDAD DE ENSAYO (TEST FACILITY)

La instalación de ensayos: incluye las personas, locales y equipos necesarios para la ejecución de un estudio de seguridad no clínico relativo a la salud y al medio ambiente.

Para los estudios efectuados en emplazamientos múltiples (multisitios), o sea, llevados a cabo en varias plantas, la entidad de ensayos incluye el emplazamiento en que se encuentra el Director del estudio y todos los demás emplazamientos de ensayos, que se pueden considerar individual o colectivamente como otras tantas entidades de ensayos.

Notas: a) Los estudios multisitios resultan ser necesarios cuando se deben utilizar sitios geográficamente remotos, diferentes organizaciones o separados de alguna manera. Esto podría incluir un departamento de una organización que actúa como un sitio de ensayo cuando otro departamento de la misma organización actúa como la entidad de ensayo.

b) Fase: es una actividad definida o conjunto de actividades en la realización de un estudio.

Sitio de ensayo: incluye el o los emplazamientos en los cuales se realizan una o más fases de un estudio determinado.

Dirección de la entidad de ensayo: incluye la o las personas que gozan de autoridad y que tienen la responsabilidad oficial de la organización y del funcionamiento de la entidad de ensayo, en conformidad con los presentes Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.

Dirección del sitio de ensayo: incluye la o las personas (de haber sido nombradas previamente) encargadas de garantizar que la o las fases del estudio de las cuales son responsables, se desarrollan en conformidad con los presentes Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.

Patrocinador: es una entidad que comisiona, respalda y/o presenta un análisis no clínico referente a la salud y al medio ambiente.

Director del Estudio: es la persona responsable de la dirección general del estudio de seguridad no clínico, referente a la salud y al medio ambiente.

Investigador Principal: es la persona que, en el caso de un estudio multisitios, ejerce, en nombre del Director del estudio, las

responsabilidades definidas para las fases del estudio que le son delegadas. El Director del estudio no puede delegar al o a los Investigadores principales su responsabilidad de la dirección general del estudio, lo que incluye: aprobar el plan de estudio, con todas sus enmiendas, y el informe final, y velar por el respeto de todos los Principios pertinentes de buenas prácticas de laboratorio.

Programa de Aseguramiento de Calidad: corresponde a un sistema preciso, que integra la totalidad del personal correspondiente y que es independiente de la dirección del estudio y, asimismo, que tiene por propósito precisar a la Dirección de la entidad de ensayo, la seguridad de que los presentes Principios de buenas prácticas de laboratorio han sido correctamente respetados.

Procedimientos Operativos Estandarizados (POE): corresponden a los métodos y procedimientos respaldados por documentos que describen la forma de ejecutar los ensayos o trabajos, y cuyo detalle no figura normalmente en el plan de estudio o en guías de ensayo.

Esquema rector (listado de estudios programados/ agenda maestra): constituye una compilación de la información destinada a ayudar en la evaluación de la carga de trabajo y el seguimiento de los estudios realizados en una entidad de ensayo.

C. TÉRMINOS REFERENTES AL ESTUDIO NO CLÍNICO DE SEGURIDAD REFERIDA A LA SALUD Y MEDIO AMBIENTE

Estudio de seguridad no clínico referente a la salud y al medio ambiente - en adelante "estudio": consiste en una experiencia o un conjunto de experiencias durante el transcurso de las cuales se ha examinado una sustancia de ensayo, en el laboratorio o en el medio ambiente, con objeto de obtener, acerca de sus propiedades y/o acerca de su seguridad, los datos destinados a ser sometidos a las autoridades reguladoras competentes.

Estudio de corto plazo o duración: estudio con un plazo de ejecución corto y realizado con técnicas rutinarias comúnmente utilizadas.

Plan de Estudio: constituye un documento que define los objetivos del estudio y el diseño experimental para la conducción del estudio, e incluye cualquier enmienda, si corresponde.

Enmienda al plan de estudio: constituye una modificación deliberada integrada en el plan de estudio, después de la fecha del inicio del estudio.

Desviación al plan de estudios: constituye un cambio no deliberado al plan de estudio, que ocurre después de la fecha del inicio del estudio.

Sistema experimental: designa a cualquier sistema biológico, químico, físico, o combinación de éstos, que se utiliza en un estudio.

Datos crudos: representan el conjunto de los registros y documentos originales de la entidad de ensayo, o de las copias verificadas que guarden conformidad con dichos documentos, y que se derivan de las observaciones y de los trabajos originales llevados a cabo en el marco de un estudio. Los datos crudos pueden también incluir, por ejemplo, fotografías, copias en microfilm o en microficha, datos en soporte informático, observaciones dictadas, registros de datos de equipos automatizados o cualquier otro medio de conservación de los datos, que se considere capaz de garantizar un almacenamiento seguro de la información por el plazo establecido en el numeral 7.10.

Especimen: designa cualquier material procedente de un sistema de ensayos para examen, análisis o conservación.

Fecha de inicio de la fase experimental: corresponde a la fecha en la cual se han obtenido los primeros datos específicos relativos al estudio.

Fecha de finalización de la fase experimental: corresponde a la última fecha en que se han obtenido los últimos datos procedentes del estudio.

Fecha de inicio del estudio: fecha en que el Director de Estudio firma el plan de estudio.

Fecha de finalización del estudio: fecha en que el Director del Estudio firma el informe final.

D. TÉRMINOS REFERENTES A LA SUSTANCIA DE

ENSAYO Sustancia de ensayo: elemento objeto de un

estudio.

Sustancia de referencia (sustancia control): elemento utilizado para proporcionar una base de comparación con la sustancia de ensayo.

Lote: representa una cantidad determinada de una sustancia de ensayo o de referencia producida durante el transcurso de un ciclo perfectamente definido de fabricación, con objeto de que presente normalmente un carácter uniforme y que debe de ser designado como tal.

Vehículo: representa cualquier agente que sirve como elemento de transporte utilizado para mezclar, dispersar o solubilizar la sustancia de ensayo o de referencia, con objeto de facilitar su administración o su aplicación al sistema de ensayos.

DOCUMENTOS DE REFERENCIA

- Documento de Consenso Revisado N°4 Serie OCDE sobre BPL - Aseguramiento de la Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio. ENV/JM/MONO(99)20
- Documento de Consenso Revisado N°5 Serie OCDE sobre BPL - Conformidad de los Proveedores de Laboratorios con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio. ENV/JM/MONO(99)21
- Documento de Consenso Revisado N°6 Serie OCDE sobre BPL - Aplicación de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio a los Estudios de Campo. ENV/JM/MONO(99)22 .
- Documento de Consenso Revisado N°7 Serie OCDE sobre BPL - Aplicación de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio en Estudios a Corto Plazo. ENV/JM/MONO(99)23
- Documento de Consenso Revisado N°8 Serie OCDE sobre BPL - Papel y Responsabilidades del Director de Estudios en los Estudios BPL. ENV/JM/MONO(99)24.
- Documento de Recomendación N°11 Serie OCDE sobre BPL - Papel y Responsabilidades del Patrocinador en la Aplicación de los Principios BPL. ENV/JM/MONO(98)16.
- Documento de Recomendación N°13 Serie OCDE sobre BPL - Aplicación de los Principios BPL OCDE a la Organización y Gestión de Estudios Multisitio. ENV/JM/MONO(2002)9.
- Documento de Recomendación N°14 Serie OCDE sobre BPL - Aplicación de los Principios BPL en los Estudios in Vitro. ENV/JM/MONO(2004)26.
- Documento de Recomendación N°15 Serie OCDE sobre BPL - Establecimiento y Control de Archivos que Operan en Conformidad con los Principios BPL. ENV/JM/MONO(2007)10.
- Documento de Recomendación N°16 Serie OCDE sobre BPL - Guía sobre los Requisitos BPL para una Revisión Par de Histopatología. ENV/JM/MONO(2014)30.
- Documento de Recomendación N°17 Serie OCDE sobre BPL - Aplicación de los Principios BPL a los Sistemas Computarizados. ENV/JM/MONO(2016)13.

OTRAS FUENTES

- <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/General-Questions-and-Answers-Concerning-OECD-Principles-of-GLP.htm>
- http://ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/good-laboratory-practice_en
- <https://www.anmeldestelle.admin.ch/chem/en/home/themen/gute-laborpraxis/interpretationen.html>
- <https://www.gov.uk/guidance/good-laboratory-practice-glp-for-safety-tests-on-chemicals>
- <https://www.enac.es/documents/7020/2625ec52-273a-4a3e-a58d-f4777b699684>

4. VINCULACIÓN DEL DOCUMENTO CON LOS PROCESOS DE SISTEMA DE GESTIÓN

Ubicación dentro de la gestión por procesos		Responsable
1 Nivel	Prestación del Servicio	Director Técnico
2 Nivel	No aplica	No aplica
3 Nivel	No aplica	No aplica

Ver Mapa de Procesos en Manual del Sistema de Gestión

5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.

Participante	Responsabilidad
<p>Dirección de la Entidad de Ensayo</p>	<p>1. La Dirección de cada Entidad de Ensayo deberá asegurar que en la entidad de ensayo se aplican los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.</p> <p>2. Las responsabilidades deberán ser, como mínimo:</p> <p>a) Asegurar que existe una declaración que identifica al individuo o individuos de una entidad de ensayo que ejercen la responsabilidad de la Dirección, tal como está definida en estos Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.</p> <p><i>//1.1.2a- La Dirección puede involucrar a una o varias personas en un mismo lugar o distintos lugares (estudios multi-sitios). El nivel de Dirección del que depende el Director del Estudio posee la responsabilidad última de asegurar que las instalaciones operen conforme a los Principios de las BPL. Si la Dirección involucra a varias personas, sus obligaciones respecto a las BPL, deberán ser establecidas en las respectivas Descripciones de Puestos. Debe estar definido cómo se toman las decisiones y cómo los miembros son designados. El organigrama debe reflejar la organización de la Dirección de la Entidad.</i></p> <p>b) Asegurar que un número suficiente de personal calificado, instalaciones apropiadas, equipos y materiales, están disponibles para la oportuna y adecuada realización del estudio.</p> <p>c) Asegurar el mantenimiento de un registro de las calificaciones, capacitaciones, experiencia y descripción del puesto de trabajo de cada profesional y personal técnico.</p> <p><i>//1.1.2c- Es los estudios que involucran fase de campo, es probable que en algunos sitios de ensayo algunos aspectos del estudio sean realizados por personal empleado temporalmente. Si estas personas generan o registran datos crudos, o efectúan de manera no supervisada actividades relevantes a la realización del estudio, se mantendrán registros de sus calificaciones, entrenamiento y experiencia y capacitación sobre los Principios de BPL relacionados con sus responsabilidades. Por el contrario, si estas personas realizan operaciones rutinarias de mantenimiento tales como escardado, abonado, etc. sujetas a supervisión por personal más calificado, o tareas no relevantes para el estudio y no necesitan supervisión, solo será necesario mantener registros de dichas personas, con información mínima.</i></p> <p>d) Asegurar que el personal comprende claramente las funciones que debe llevar a cabo y, en caso necesario, proporcionar entrenamiento para el ejercicio de las mismas.</p> <p>e) Asegurar que se establecen y se siguen Procedimientos Operativos Estandarizados apropiados y técnicamente válidos, y que se aprueban todos los Operativos Estandarizados, tanto originales como sus revisiones.</p> <p><i>//1.1.2e- La Dirección de la Entidad de Ensayo debe aprobar los POEs. Si la Dirección de la Entidad está integrada por un equipo de gerentes, entonces la responsabilidad sobre la aprobación de los POEs puede ser delegada en uno o más de estos gerentes, sin embargo, la delegación de esta responsabilidad debe estar en conformidad con un POE y documentada en la descripción de puesto de los respectivos gerentes.</i></p> <p>f) Asegurar que existe un Programa de Aseguramiento de Calidad con el correspondiente personal designado y asegurar que la responsabilidad del aseguramiento de la calidad se ejerce de acuerdo con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.</p> <p><i>//1.1.2f- Si es necesario utilizar un servicio de aseguramiento de la calidad externo, bajo contrato, la Dirección de la entidad de ensayo es responsable de asegurar que el servicio proporcionado cumpla con los requisitos de BPL. Los siguientes aspectos deben ser abordados si se utiliza un contrato de servicio de Aseguramiento de calidad:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Debe haber un acuerdo escrito detallado que identifique claramente los servicios que se proporcionarán y defina las responsabilidades de las dos partes.</i> • <i>Se debe definir la frecuencia de las visitas. Deberán ser suficientemente frecuentes para</i>

5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.

Participante	Responsabilidad
	<p><i>garantizar que todas las inspecciones, auditorías u otras actividades necesarias se lleven a cabo de manera oportuna. Esto es de particular importancia en las entidades de ensayo que realizan estudios de rutina y repetitivos a corto plazo, y donde el monitoreo de aseguramiento de calidad se logra generalmente, mediante un programa de inspección basado en procesos. Las visitas deben ser lo suficientemente frecuentes como para garantizar que todas las actividades rutinarias y repetitivas se supervisen adecuadamente.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Se deben especificar los POEs a seguir. Es necesario que exista un mecanismo para asegurar que AC contratada reciba cualquier POE revisado o nuevo que sea aplicable a los servicios que proporciona.</i> • <i>Debería haber un plan de contingencia para cubrir ausencias imprevistas del AC contratado.</i> • <i>Los detalles del servicio de aseguramiento de la calidad bajo contrato deben aparecer en el organigrama de la entidad de ensayo.</i> • <i>La Dirección de entidad de ensayo es responsable de asegurar que el servicio de AC contratado funcione de acuerdo con los principios aplicables BPL. Para ello debe existir un mecanismo que permita verificar la eficacia de la función de aseguramiento de la calidad.</i> • <i>Aseguramiento de calidad externo (contratado), debe ser capaz de proporcionar evidencia de desarrollo profesional continuo: mediante la asistencia a seminarios, simposios y reuniones apropiadas. (Esto no es diferente a la expectativa de ONAC respecto de que el personal de la entidad de ensayo reciba entrenamiento periódico de actualización y/o mantenimiento en BPL).</i> • <i>Asistir durante las inspecciones de ONAC. El aseguramiento de calidad es una parte importante del sistema de BPL de una entidad de ensayo que sería extremadamente difícil para el Inspector evaluar el estado de cumplimiento de las BPL de la entidad de ensayo si el servicio de AC contratado no está disponible para ser entrevistado.</i> • <i>Proporcionar a la Dirección de la entidad de ensayo copias de su CV y de los registros de capacitación pertinentes.</i> • <i>Reportar directamente a la Dirección de la entidad de ensayo.</i> <p>g) Asegurar que, antes que se inicie un estudio, la Dirección de la entidad de ensayo nombre un Director de Estudio con la calificación, capacitación y experiencia apropiadas. El reemplazo de un Director de Estudio deberá llevarse a cabo según procedimientos establecidos, y deberá ser documentado.</p> <p><i>[1.1.1.2g.- Si el cambio se produce mientras el estudio se encuentra en curso, el plan de estudio debe ser enmendado. La enmienda debe incluir la razón del cambio (justificación), el nuevo Director de Estudio y la Dirección de la entidad deben firmar dicha enmienda. La transferencia de responsabilidad ocurre de acuerdo al documento Serie BPL OECD N° 8.</i></p> <p>h) Asegurar, que en caso de un estudio multi-sitos, si es necesario, se designe un Investigador Principal con la capacitación, calificación y experiencia apropiadas para supervisar la(s) fase(s) delegadas del estudio. El reemplazo de un Investigador Principal deberá llevarse a cabo según procedimientos establecidos, y deberá ser documentado.</p> <p><i>[1.2h i)- Cuando el Director del Estudio no pueda supervisar las actividades en un sitio dado durante una fase determinada del estudio, un Investigador Principal será nombrado para actuar en su nombre.</i></p> <p><i>[1.2h ii)- Si durante la ejecución del estudio es necesario realizar un cambio de Investigador Principal, entonces el plan de estudio debe ser enmendado. La enmienda deberá incluir la razón del cambio (justificación). El Director de Estudio y la Dirección de la entidad deben firmar dicha enmienda.</i></p> <p><i>La Dirección del Sitio (ya sea que el sitio pertenece a la entidad de ensayo a cargo del estudio o es una entidad de ensayo diferente) designará un reemplazo del Investigador Principal, tras consultar, con el Director de Estudio, la Dirección de la entidad de ensayo y el patrocinador (si corresponde). Por otra parte, si el Sitio de ensayo perteneciera a la misma Entidad de ensayo a la que pertenece el Director de Estudio, entonces podría eventualmente, ser la misma Dirección de la Entidad de Ensayo quien designe al reemplazo del Investigador Principal. Esto debe estar claro en la asignación de responsabilidades.</i></p>

5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.

Participante	Responsabilidad
	<p>i) Asegurar que el Director del Estudio aprueba por escrito el Plan de Estudio. j) Asegurar que el Director del Estudio ha puesto el plan de estudio aprobado a disposición del personal de Aseguramiento de Calidad. k) Asegurar el mantenimiento de un archivo histórico de todos los Procedimientos Operativos Estandarizados. l) Asegurar el nombramiento de un responsable para la gestión del Archivo.</p> <p><i>[1.2l- La gestión del Archivo puede estar a cargo de la Dirección de la Entidad, pero no del Director de Estudio o de la Unidad de Aseguramiento de Calidad.</i></p> <p>m) Asegurar el mantenimiento de una agenda maestra.</p> <p><i>[1.2m i)- La agenda maestra o listado de estudios programados es un elemento que permite a la Dirección de la Entidad evaluar la carga de trabajo y organizar las actividades. Para aseguramiento de Calidad, es una herramienta para organizar su programa de inspecciones / auditorías. Además, debe auditar la gestión de esta agenda. Finalmente, también es una herramienta para la Autoridad de Monitoreo (ANM) BPL OCDE, que le permite evaluar la carga de trabajo de la entidad y elegir los estudios en curso y finalizados que serán auditados.</i></p> <p><i>[1.2m ii)- La agenda maestra es una programación, en la cual se <u>planifica</u> la ejecución de los estudios. Es un dato crudo, por lo cual cualquier modificación de la misma, debe realizarse de modo tal que no se pierda la información original y quede trazabilidad de quién y cuándo se realizó la modificación.</i></p> <p><i>[1.2m iii)- Los Principios BPL no especifican qué información debe contener, sin embargo, algunas ANM BPL OCDE, establecen el contenido que consideran debe presentar. ONAC requiere que la agenda maestra contenga, como mínimo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicar si el estudio es BPL o NO BPL - Identificación del estudio - Nombre o identificación del patrocinador - Nombre del Director de Estudio - Nombre del Investigador Principal ^{a y b} - Nombre del producto - Sustancia (ítem) de Ensayo - Sistema de Ensayo - Tipo de ensayo - Sitio ^a - Fase delegada ^{a y b} - Método o Guía - Fecha de Inicio del Estudio - Fecha de Inicio Experimental del Estudio/Fase ^b - Fecha de Finalización Experimental del Estudio/Fase ^b - Fecha de Finalización del Estudio - Fecha Archivo - Comentarios ^c <p><i>a) Para estudios multi-sitio: esta información debe especificarse en la agenda maestra de la Entidad de Ensayo.</i></p> <p><i>b) Para estudios multi-sitio: esta información debe especificarse en la agenda maestra del Sitio de Ensayo. Con los estudios multi-sitio se debe prestar atención a que se mantenga una agenda maestra en la Entidad de Ensayo, así como en todos los sitios de ensayo. Se recomienda marcar los estudios multi-sitios en la agenda maestra de la Entidad de ensayo.</i></p> <p><i>La fecha de inicio de la fase puede ser definida por el sitio de ensayo de acuerdo con el tipo de estudio, pero no debe iniciar antes de que el plan de estudio haya sido firmado. El Director de Estudio debe contemplar en el plan las fechas de inicio y finalización experimental de los sitios de ensayo.</i></p> <p><i>c) Se puede indicar por ejemplo si el estudio ha sido interrumpido / cancelado.</i></p> <p>n) Asegurar que los suministros de la entidad de ensayo cumplen los requisitos apropiados para</p>

5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.

Participante	Responsabilidad
	<p>su uso en un estudio. ñ) Asegurar que, en estudios multisitios, existen claras líneas de comunicación entre el Director del Estudio, el o los Investigadores Principales, el Programa de Aseguramiento de Calidad y el personal del estudio.</p> <p><i>1.2ñ- La Dirección de la entidad deberá tener un acuerdo de trabajo con la Dirección del sitio o sitios de ensayo (especialmente si el sitio pertenece o es en sí mismo, una entidad de ensayo diferente). Existiendo niveles múltiples de Dirección, personal del estudio y personal de Aseguramiento de calidad, es un factor crítico la existencia de líneas de autoridad y comunicación claras, así como de responsabilidades asignadas. Esto debe ser documentado por escrito y es responsabilidad de la Dirección de la entidad. Las líneas de comunicación deben estar definidas claramente en un Procedimiento Operativo Estandarizado o en el Plan de estudio. Las responsabilidades para las actividades de Aseguramiento de calidad de los diferentes Sitios deberán establecerse antes de empezar la fase experimental. Es necesario designar un Coordinador o Líder de Aseguramiento de calidad, que se relacionará con las Unidades de Aseguramiento de calidad de los sitios de ensayo, y que asegurará a lo largo de todo el estudio una adecuada inspección de Aseguramiento de calidad.</i></p> <p>o) Asegurar que el ítem de ensayo y de referencia están debidamente caracterizados. p) Establecer procedimientos que aseguren que los sistemas informatizados son los adecuados para el propósito previsto y están validados, se utilizan y mantienen de conformidad con estos Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.</p> <p>3. Cuando una o varias fases de un estudio se realicen en un sitio de ensayo, la Dirección del sitio de ensayo (si se ha designado) tendrá las responsabilidades definidas anteriormente, con las siguientes excepciones: 2. g), i), j) y ñ).</p> <p><i>1.3- En los estudios multi-sitios, puede haber varias "Direcciones" de los respectivos sitios de ensayos, responsables principalmente del personal, las instalaciones, los aparatos y materiales en cada sitio de ensayo y de asegurar que los requisitos pueden cumplirse de modo apropiado para la fase de cada estudio. La Dirección del sitio debe asegurar al Director del Estudio y a su Dirección que hay una persona debidamente calificada (Investigador Principal) en el sitio de ensayo que puede realizar eficientemente su fase del estudio en conformidad con el plan de estudio, los POEs aplicables, los Principios de BPL y los requisitos técnicos específicos.</i></p>
<p>Director del Estudio</p>	<p>1. El Director del estudio es el único que tiene a su cargo el control del estudio y asume la responsabilidad de la dirección general del estudio y de su informe final.</p> <p>2. Las responsabilidades del Director del estudio incluye, pero no está limitada a las siguientes: - El Director del estudio deberá: a) Aprobar el plan de estudio y toda enmienda que se haga al mismo, firmándola y fechándola. b) Asegurar que el personal de Aseguramiento de calidad disponga a tiempo de una copia del Plan de estudio y cualquier enmienda producida, manteniendo durante la realización del estudio una comunicación efectiva con el personal de Aseguramiento de Calidad. c) Asegurar que el Plan, las Enmiendas y los Procedimientos Operativos Estandarizados están disponibles para el personal del estudio. d) Asegurar que el plan e informe final de un estudio multisitio, identifican y definen el rol del Investigador Principal (o Investigadores Principales) y de cada entidad de ensayo y sitio de ensayo involucrado en la realización del estudio.</p> <p><i>1.2.2d i)- El Director de estudio es responsable de aprobar el Plan de estudios, incluyendo la incorporación de las contribuciones de los Investigadores principales. El Director de estudios es responsable de aprobar y emitir las enmiendas al Plan de estudios y respaldar las desviaciones al mismo, incluyendo las desviaciones relativas al trabajo realizado en los sitios de ensayo. El Director de estudio debe facilitar la coordinación y las fechas previstas para las diferentes actividades y el movimiento de sustancias de ensayo, especímenes y datos entre los sitios de ensayo y se asegurará que los Investigadores principales conozcan y apliquen el procedimiento de cadena de custodia</i></p>

5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.	
Participante	Responsabilidad
	<p><i>[1.2.2d ii)- El Director del estudio tiene la responsabilidad de asegurar que:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> i) <i>en los sitios de ensayo haya sustancia de ensayo y de referencia, adecuadamente caracterizados, según sea necesario;</i> ii) <i>que exista una coordinación adecuada entre los lugares de campo, de procesamiento de muestra y los laboratorios de análisis; y</i> iii) <i>los datos obtenidos en los diferentes lugares de campo, procesamiento y laboratorio son reunidos y archivados adecuadamente.</i> <p>e) Asegurar que se siguen los procedimientos especificados en el Plan de estudio; evaluar y documentar el impacto de las desviaciones al Plan de estudio sobre la calidad e integridad del estudio, tomando, en caso necesario, las acciones correctivas apropiadas y reconocer las desviaciones respecto a los Procedimientos Operativos Estandarizados de Trabajo durante la ejecución del estudio.</p> <p>f) Asegurar que todos los datos crudos generados se documentan y registran íntegramente.</p> <p><i>[1.2.2f- El Director de Estudios debe revisar los datos crudos lo más pronto posible y debe dejar en los mismos constancia de dicha revisión mediante firma y fecha.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> g) Asegurar que los sistemas informatizados utilizados en el estudio han sido validados. h) Firmar y fechar el informe final, aceptando la responsabilidad sobre la validez de los datos y señalando en qué medida el estudio cumple los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio. i) Asegurar que tras la finalización del estudio (incluso en caso de interrupción), el plan de estudio, el informe final, los datos crudos y material de respaldo son archivados.
Responsabilidades del Investigador Principal	<p>El Investigador Principal asegurará que las fases delegadas del estudio se llevan a cabo en conformidad con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.</p> <p><i>[1.3 -Se debe documentar el acuerdo del Investigador Principal sobre llevar a cabo la fase delegada del estudio conforme al Plan de estudio y a los Principios de las BPL.</i></p> <p><i>El nombre del Investigador principal debe ser indicado en el plan de estudio o en una enmienda al mismo (si no ha sido identificado antes del inicio del estudio), la cual además indicará la(s) fase(s) del estudio cubiertas por bajo su responsabilidad.</i></p> <p><i>El Investigador principal (IP), actuando en nombre del Director del Estudio, asegurará que la(s) fase(s) pertinente(s) del estudio son efectuadas de acuerdo con el plan de estudios, los POEs aplicables y las BPL. Sus responsabilidades incluyen, como mínimo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> a. <i>Colaborar, según corresponda, con el Director del estudio y otros científicos del estudio en la preparación del Plan de estudio.</i> b. <i>Garantizar que el personal del estudio ha sido adecuadamente informado, que las reuniones para brindar información han sido documentadas, y que el personal tiene acceso a copias del Plan de estudios y de los POEs aplicables, cuando corresponda.</i> c. <i>Asegurar que todos los datos experimentales, incluyendo respuestas no previstas del sistema experimental, son registrados exactamente.</i> d. <i>Garantizar que todas las desviaciones a los POEs y del Plan de estudios (sucesos imprevistos o errores inadvertidos) son registrados en el momento que ocurren y si es necesario, que se tomen inmediatamente las acciones correspondientes; éstas deben ser registradas en los datos crudos. Tan pronto como sea posible, debe informar al Director del estudio de dichas desviaciones. Asimismo, las Enmiendas al plan de estudio tienen que ser aprobadas por escrito por el Director del Estudio.</i> e. <i>Asegurar que todos los datos crudos y los registros relacionados se mantienen adecuadamente para asegurar la integridad de los datos, y que son transferidos a su debido tiempo al Director del estudio o según indique el Plan de estudios.</i> f. <i>Garantizar que todas las muestras y los especímenes tomados durante la(s) fase(s) del estudio están protegidos adecuadamente contra posible confusión y deterioro durante su manipulación y almacenamiento. Garantizar también, el apropiado envío de estas muestras y especímenes.</i> g. <i>Debe firmar y fechar un informe de la(s) fase(s) aplicable(s), dejando constancia en una Declaración de Conformidad con las BPL, que el informe presenta fielmente todo el trabajo llevado a cabo y la validez de los resultados obtenidos, y que el trabajo fue realizado en</i>

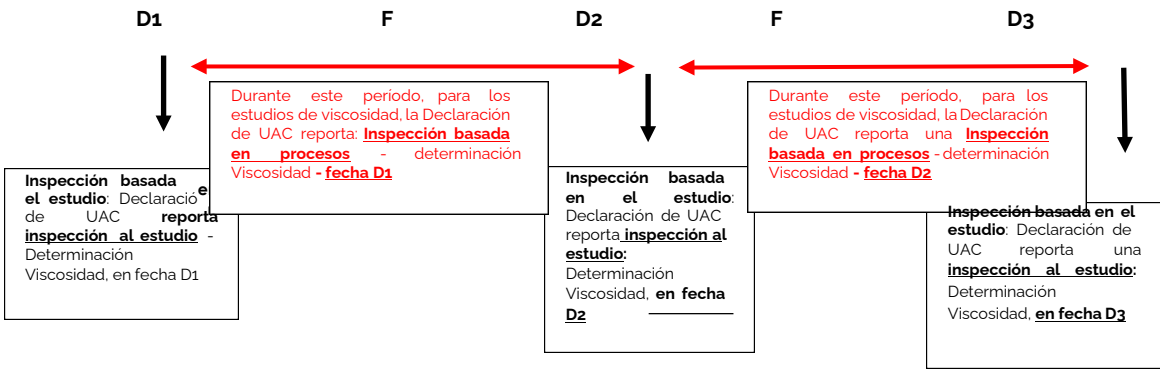
5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.

Participante	Responsabilidad
	<p><i>conformidad con las BPL. Debe incluir en el informe que enviará al Director del estudio, suficientes comentarios que permitan al Director de estudio redactar un Informe Final que sea válido para el estudio en su totalidad.</i></p> <p><i>Otra posibilidad es, que el Investigador Principal presente directamente al Director de Estudios, los datos crudos, acompañados con su Declaración de Conformidad con las BPL para la(s) fase(s) que le fueron delegadas.</i></p>
<p>Personal del Estudio</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Todo el personal involucrado en la realización del estudio deberá tener conocimiento de aquellas partes de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio aplicables a su participación en el estudio. 2. El personal del estudio deberá tener acceso al plan de estudio y a los correspondientes Procedimientos Operativos Estandarizados aplicables a su participación en el estudio. Es su responsabilidad, cumplir las instrucciones dadas en estos documentos. Toda desviación de estas instrucciones deberá ser documentado y comunicado directamente al Director del Estudio y/o, si procede, al Investigador Principal. <p><i>/1.4.2-Si el personal del estudio debe seguir POEs pertenecientes a otro sitio de ensayo o proporcionados por el Patrocinador, se deberá proporcionar al personal del estudio la formación adicional requerida respecto de dichos POEs y dicha formación se deberá documentar.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. El personal del estudio es responsable de registrar los datos crudos con rapidez y exactitud y de acuerdo con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio; asimismo, son responsables de la calidad de sus datos. 4. El personal del estudio deberá tomar las debidas precauciones sanitarias para minimizar los riesgos para su salud y para asegurar la integridad del estudio. <p>El personal del estudio deberá comunicar a la persona adecuada toda enfermedad o alteración médica relevante, a fin de que puedan ser excluidos de las operaciones que pudieran afectar al estudio.</p>
<p>Personal de Garantía de Calidad</p>	<p>Las responsabilidades del Personal de Aseguramiento de Calidad incluyen las siguientes funciones, sin limitarse necesariamente a ellas:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Mantener copia de todos los Planes de estudios aprobados y Procedimientos Operativos Estandarizados aprobados y en uso en la entidad de ensayo, y tener acceso a una copia actualizada de la agenda maestra. b) Verificar que el Plan de estudio contiene la información necesaria para cumplir los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio. Esta verificación deberá ser documentada. <p><i>/2.2b i)- En los estudios multi-sitios, el Coordinador de Aseguramiento de Calidad asegurará que el plan de estudio es verificado. Asimismo, la Unidad de Aseguramiento de Calidad de cada sitio de ensayo revisará las secciones del plan de estudio relacionadas con las operaciones que se van a realizar en su sitio de ensayo, y deberá mantener una copia del Plan de estudios aprobado y de las enmiendas al plan de estudios.</i></p> <p><i>/2.2b ii)- No es obligatorio que Aseguramiento de Calidad firme en el plan de estudio. La firma de Aseguramiento de Calidad en el plan de estudio puede utilizarse como un modo de documentar su verificación del mismo en remplazo de un informe de auditoría. Este proceso debe definirse en el Programa de Aseguramiento de Calidad.</i></p> <p><i>En el caso de que Aseguramiento de Calidad firme el plan de estudio, esto debe hacerlo antes, o el mismo día que en que el Director de Estudio, firma el plan.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> c) Realizar inspecciones para determinar si todos los estudios se llevan a cabo de acuerdo con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio. Las inspecciones deberán también determinar que los Planes de estudios y los Procedimientos Operativos Estandarizados se han puesto a

5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.

Participante	Responsabilidad
	<p>disposición del personal de estudio y son seguidos</p> <p>Las inspecciones pueden ser de tres tipos de acuerdo con lo previsto en los Procedimientos Operativos Estandarizados del Programa de Aseguramiento de Calidad:</p> <p>1°- Inspecciones basadas en estudios, 2°- Inspecciones basadas en instalaciones,</p> <p><i>1.2.c2°-Las inspecciones a las instalaciones no están referidas a estudios específicos, y no solo abarcan la adecuación de la parte edilicia, sino también el cumplimiento del programa de calibración / verificación / mantenimiento de equipos; cumplimiento del programa de capacitación, la gestión del archivo, gestión de la agenda maestra, validación de sistemas informáticos, etc. Las inspecciones a las instalaciones deben llevarse a cabo al menos una vez al año.</i></p> <p>3°- Inspecciones basadas en procesos.</p> <p>Deberán conservarse los registros de las inspecciones realizadas.</p> <p><i>1.2.c3° i)- La inspección basada en procesos no está relacionado a un estudio de manera específica. Una Inspección basada en procesos significa una inspección conducida para monitorear procedimientos o procesos de carácter repetitivo y generalmente en base a un muestreo aleatorio. El método de muestreo debe ser estadísticamente diseñado para que sea adecuado y permita revelar desviaciones a las BPL. El enfoque y su justificación deben formar parte del Programa de Aseguramiento de Calidad. Las inspecciones basadas en procesos se llevan a cabo con una agenda preestablecida, aunque la misma no está conectada con ningún estudio en particular, por ej algunos procesos vinculados a los estudios toxicológicos son:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Proceso relacionado con la Fase in vivo: administración de la dosis, observaciones y análisis clínicos, necropsia, etc.</i> • <i>Proceso relacionado a la Sustancia de Ensayo y Referencia: almacenamiento, rotulado, cadena de custodia, archivo, etc.</i> • <i>Proceso relacionado con la Fase ex vivo: anatomía patológica, patología clínica</i> • <i>Procesos relacionados con la Gestión de datos, estadística, informes.</i> • <i>Procesos de Actividades soporte: cría de animales, aclimatación, etc.</i> <p><i>1.2.c3° ii)- En el caso de estudios a corto plazo (como muchos de los ensayos físico químicos) debido a la alta frecuencia y a la índole repetitiva de estos estudios, se reconoce que no sería preciso que <u>cada estudio</u> sea objeto de inspecciones por parte del personal de AC durante su <u>fase experimental</u> (de acuerdo a lo descrito en el documento de consenso de la OCDE sobre Aseguramiento de Calidad y BPL). En tal caso, cada <u>tipo de estudio</u> podría estar cubierto por un programa de inspecciones basada en estudios y en procesos. La frecuencia de cada inspección al estudio debe especificarse en el Programa de Aseguramiento de Calidad, tomando en consideración no solo del número de estudios por semana / mes / año, sino también la complejidad y la duración de los estudios individuales. Si la complejidad de un estudio es alta, aunque el estudio tenga una duración de sólo unas horas y la frecuencia para este tipo de estudios es baja, entonces debería aplicarse solo las inspecciones basadas en el estudio. En los estudios de corto plazo, se debe establecer la frecuencia según la cual tienen que ser inspeccionados por AC durante su fase experimental, lo que constituye una inspección basada en el estudio. En base a dicha frecuencia, los estudios que se lleven a cabo en medio de dos inspecciones basadas en el estudio, no serán inspeccionados en sus fases experimentales, sino que se considerará que <u>han sido inspeccionados con base al proceso ya auditado, como consecuencia de las mencionadas inspecciones basadas en el estudio.</u></i></p> <p><i>Para el siguiente ejemplo: estudio de viscosidad (teniendo en cuenta el rango y diferentes instrumentos a usar). En base al número de veces al mes que se ejecuta el estudio, la entidad de ensayo determina una frecuencia (F) para realizar inspección basada en el estudio (fase</i></p>

5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.

Participante	Responsabilidad
	<p><i>experimental). Entonces Viscosidad es inspeccionado en su fase experimental (inspección al estudio) en la fecha D1. Luego, cumplido F vuelve a ser inspeccionado en su fase experimental en la fecha D2 y luego en la D3, etc. Los estudios de viscosidad realizados dentro del periodo D1 - D2; D2 - D3, etc; no serán inspeccionados en su fase experimental, sino que se considerará que han sido inspeccionados por proceso, en base a la inspección al estudio realizada por UAC con fecha inmediata anterior (D1 o D2 o D3, etc. según corresponda).</i></p>  <p><i>-En la fecha D1, UAC realiza una inspección basada en el estudio.</i> <i>-Los estudios de viscosidad que se realicen a posteriori de la fecha D1, no serán inspeccionados y se considerarán (e informarán en las correspondientes Declaraciones de UAC de esos estudios) como inspección basada en proceso con la fecha que corresponda a la inspección inmediata anterior realizada al estudio de viscosidad. -D1.</i> <i>-Cumplido el plazo establecido (F) a partir de D1, UAC vuelve a inspeccionar el estudio de viscosidad en la fecha D2, constituyendo una Inspección basada en el estudio y en la declaración se indica la fecha en que se realizó.</i> <i>-Nuevamente, los estudios de viscosidad que se realicen a posterior de la fecha D2, no serán inspeccionados, y la Declaración de UAC se informará como inspección basada en proceso la inspección realizada en la fecha D2.</i></p> <p><i>Aseguramiento de Calidad también debe mantener la debida documentación que evidencie que se respeta la frecuencia de inspección.</i></p> <p><i>/12.2c iii)- Las notas de inspección no se consideran datos crudos, pero son registros originales. Se deben conservar los registros de las inspecciones de aseguramiento de calidad, así como también el informe de inspección de AC, ambos deben archivar.</i></p> <p>d) Auditar los informes finales para confirmar que los métodos, procedimientos y observaciones son descritos de manera exacta y completa y que los resultados informados reflejan de manera exacta y completa los datos crudos de los estudios.</p> <p><i>/12.2d- En los estudios multi-sitios, el coordinador de Aseguramiento de Calidad asegurará que el informe final inspeccionado se encuentra de acuerdo a los Principios de las BPL y verificará que las contribuciones del Investigador Principal han sido incorporadas (incluyendo los informes de Aseguramiento de Calidad del sitio de ensayo).</i></p> <p>e) Informar rápidamente por escrito los resultados de cada inspección a la Dirección y al Director del Estudio, y al Investigador o Investigadores Principales y a sus respectivas Direcciones de sitios, cuando corresponda.</p> <p>f) Elaborar y firmar una declaración, que debe incluirse en el informe final, en la que se especifiquen los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, incluyendo la fase o fases del estudio inspeccionado, y las fechas en que los resultados de las inspecciones se informaron a la Dirección, al Director del Estudio, y al Investigador Principal, cuando corresponda. Esta declaración también deberá servir para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos crudos.</p>

5. PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES.

Participante	Responsabilidad
	<p><i>/2.2f.i)- No es necesario listar la inspección basada en instalaciones en la Declaración de Aseguramiento de Calidad.</i></p> <p><i>/2.2f.ii)- Contenido de la Declaración de aseguramiento de calidad</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Identificación completa del Estudio (N° y Título);</i> • <i>Verificación del Plan de estudios y fecha de la auditoría</i> • <i>Tipos de inspecciones realizadas (basada en el estudio y/o basadas en procesos) y sus fechas;</i> • <i>Las fases del estudio que fueron objeto de inspección;</i> • <i>Verificación de datos crudos y fecha de la auditoría</i> • <i>Verificación del Informe Final y fecha de la auditoría</i> • <i>Fecha en que las auditorías fueron comunicadas a la Dirección, Director de Estudios e Investigador Principal (cuando corresponda)</i> • <i>Confirmación sobre que el informe final refleja los datos crudos</i> • <i>Firma de AC y fecha</i> <p><i>/2.2f.iii)- En los estudios multi-sitios el Coordinador de Aseguramiento de Calidad asegurará que se prepare una declaración de Aseguramiento de Calidad respecto a todo el trabajo realizado por la entidad de ensayo incluyendo o haciendo referencia a las declaraciones de Aseguramiento de Calidad de todos los sitios de ensayo.</i></p>

6. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1 GENERALIDAD

Si bien este documento resume las interpretaciones que ONAC considera más relevantes en relación a los Principios BPL OCDE, y varias de las mismas han sido extraídas de los documentos de la Serie sobre los Principios BPL OCDE citados en el presente documento en el apartado 3. "Definiciones y Documentos de Referencia", se requiere que los Inspectores y las Entidades de Ensayo tengan conocimiento de los documentos mencionados, para tener una idea más amplia y acabada sobre algunos requisitos.

Se citan, también en el apartado 3, las definiciones extraídas del documento ENV/MC/CHEM(98)17 - Serie sobre los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio y Monitoreo de la Conformidad - Documento N° 1, así como del documento ENV/JM/MONO(2002)9 - aplicación de los Principios BPL OCDE a la Organización y Gestión de Estudios Multisitio N° 13.

Además, se detallan cada uno de los Principios BPL OCDE relacionando, cuando corresponda, la o las interpretaciones asociadas a los mismos, indicando la interpretación con el símbolo "I" junto al numeral del requisito. El texto de la interpretación se encuentra en letra cursiva azul.

6.2 GENERALIDAD PROGRAMA DE GARANTÍA DE CALIDAD

1. La Entidad de Ensayo deberá contar con un Programa de Aseguramiento de Calidad documentado, a fin de asegurar que los estudios realizados cumplen los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.

/2.1.1- La persona responsable de la Unidad de Aseguramiento de Calidad debe tener acceso directo a los diferentes niveles de administración, y particularmente a los niveles jerárquicos más altos de la Dirección de la entidad de ensayo

2. El Programa de Aseguramiento de Calidad deberá ser llevado a cabo por una persona o personas designadas por la Dirección y directamente responsables ante ella, y que están familiarizadas con los procedimientos de ensayo.

3. La persona o personas responsables del Programa de Aseguramiento de Calidad no deberán estar involucradas en la realización del estudio que se debe asegurar.

6.3 GENERALIDAD DE INSTALACIONES

1. La construcción, localización y tamaño de la entidad de ensayo debe corresponder en cuanto a los requerimientos del estudio y permitir reducir en todo lo posible las perturbaciones que pudieran alterar la validez del estudio.

2. El diseño de la entidad de ensayo deberá proporcionar un grado adecuado de separación de las diversas actividades

con objeto de garantizar una ejecución correcta de cada estudio.

[3.1.2i)- Debe garantizarse una separación suficiente o una identificación adecuada de las instalaciones para distinguir entre BPL y no-BPL, y para eliminar el riesgo de identidad equivocada o contaminación cruzada. El tipo y uso de las salas individuales para trabajo BPL dentro de la entidad, debe documentarse en los planos del edificio.

[3.1.2ii)- Las instalaciones para un estudio de campo pueden consistir en tierra de cultivo, un galpón para almacenamiento de máquinas e instrumentos utilizados en el campo, un área para almacenamiento de sustancia de ensayo, etc. Es esencial que el área experimental del estudio se identifique y defina claramente y que cumpla los requisitos del plan de estudio y los POEs. En todo momento, deberá poderse identificar fácilmente la ubicación y la posición exacta del lugar del estudio. Adicionalmente las instalaciones para un estudio de campo pueden tratarse de áreas exteriores, ya sea en su totalidad o parcialmente como unidades agrícolas, áreas forestales, mesocosmos, etc.

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

7.1 INSTALACIONES

7.1.1 Instalaciones Relativas al Sistema Experimental

1. La entidad de ensayos deberá disponer de un número suficiente de salas o locales para obtener la separación de los sistemas experimentales y de confinamiento de los proyectos que utilizan sustancias u organismos conocidos por ser biológicamente peligrosos o que se sospecha que pueden serlo.

[3.2.1 i)- En los estudios de campo con productos plaguicidas, es necesario evitar la posible contaminación de parcelas de estudio por deriva o solapamiento de productos plaguicidas usados en una parcela vecina, especialmente cuando las parcelas de estudio están situadas en medio de, o colindando con, otra tierra usada para actividades agrícolas comerciales. La ubicación de las parcelas de estudio debe ser escogida de modo que se asegure una posibilidad mínima de interferencias exteriores. Preferentemente, las parcelas deberían estar situadas en áreas libres de productos químicos que interfieran o donde el uso histórico de productos plaguicidas (para aplicaciones tanto de uso experimental como normal) ha sido documentado. En cualquier caso, el plan de estudio y los POEs deben describir con detalle las precauciones que tienen que adoptarse para garantizar, en la medida de lo posible, que las actividades y operaciones realizadas en el área del estudio o en áreas colindantes estén plenamente documentadas y que su naturaleza no comprometerá la integridad del estudio.

[3.2.1 ii)- En los laboratorios con animales se deberá optimizar la distribución de las actividades en las diferentes salas. Si las instalaciones no cuentan con una doble circulación para material limpio y sucio, se deberán establecer procedimientos que detallen como se procederá para minimizar el riesgo de contaminación. Las salas de almacenamiento de residuos deberán estar alejadas de las salas de alojamiento y salas de ensayo de los sistemas experimentales. Los sistemas experimentales no pueden ser dosificados o ensayados en las salas de alojamiento.

2. La entidad de ensayos deberá disponer de salas o de locales para el diagnóstico, el tratamiento y el control de las enfermedades, para poder garantizar que los sistemas experimentales no se encuentran sometidos a un grado inaceptable de deterioro.

3. La entidad de ensayos deberá disponer de salas o áreas de almacenamiento según sea necesario para los suministros y para los equipos. Las salas o áreas de almacenamiento deberán estar separadas de las salas o de los locales que albergan los sistemas experimentales y suficientemente protegidas contra infestaciones, la contaminación y/o el deterioro.

7.1.2 Instalaciones para la Manipulación de las Sustancias de Ensayo y de Referencia

1. Para prevenir la contaminación o las mezclas, se deberá disponer de salas o locales separados para la recepción y almacenamiento de las sustancias de ensayo y de referencia, así como para la mezcla de las sustancias de ensayo con un vehículo.

2. Las salas o áreas de almacenamiento de sustancias de ensayo deberán estar separadas de las salas o locales que contienen los sistemas experimentales. Las salas o áreas de almacenamiento deberán ser adecuadas para mantener la identidad, la concentración, la pureza y la estabilidad y garantizar un almacenamiento seguro de las sustancias peligrosas.

[3.3.2 i) Los laboratorios analíticos que realicen análisis de residuos de plaguicidas deben tener especialmente en cuenta

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

el riesgo de contaminación de los especímenes (muestras cosechadas), así como de las sustancias de referencia. Las zonas de recepción y almacenamiento de especímenes deben estar separadas de las zonas de almacenamiento de formulaciones y de sustancias de ensayo y de referencia. Las áreas de preparación de los especímenes y las muestras, instrumentación, preparación de las sustancias de referencia, y de lavado de material de vidrio, deben estar adecuadamente aisladas unas de otras y de otras funciones del laboratorio que puedan provocar contaminación.

[3.3.2 ii) En los sitios de ensayos, las zonas de almacenamiento de las sustancias de ensayo y de referencia deben tener control medioambiental, para asegurar la conformidad con los límites de estabilidad establecidos para estos materiales. Las sustancias de ensayo y de referencia no deben ser colocadas en los mismos contenedores junto con los especímenes obtenidos del sistema experimental u otros materiales de baja concentración que son almacenados para su envío al laboratorio analítico o a archivos fuera del sitio de ensayo. Deberá haber disponibles instalaciones de almacenamiento y desecho adecuadas para desechos de productos y desechos similares de manera que no haya riesgo de contaminación cruzada de los sistemas experimentales, de productos de ensayo o de referencia, o de especímenes recolectados.

7.1.3 Locales de Archivos

Se deberán tener en cuenta instalaciones para archivos para el almacenamiento seguro y la recuperación de los planes de estudio, datos crudos, informes finales, sustancias de ensayo y de los especímenes. El diseño del archivo y las condiciones de archivado deberán proteger el contenido contra cualquier deterioro indebido.

[3.4- Se deben establecer un procedimiento para fijar condiciones y control de temperatura y humedad, en especial cuando se mantengan documentos en formato papel por largos periodos de tiempo. Además se debe establecer un control de plagas y la frecuencia con que dicho control se realiza. Se deben documentar las medidas de seguridad y el personal autorizado por la Dirección para solicitar material del archivo.

7.1.4 Evacuación de los Residuos

La manipulación y evacuación de los residuos se deberán llevar a cabo con objeto de no poner en peligro la integridad de los estudios. Para ello será preciso disponer de instalaciones que permitan coleccionar, almacenar y evacuar los residuos de forma adecuada, y asimismo, definir los procedimientos de descontaminación y de transporte.

[3.5 i)- Se deberá preparar el volumen mínimo de diluciones de producto (o mezclas de tanque). Además de asegurar que estos residuos potencialmente peligrosos no representan ningún peligro para la salud humana ni el medio ambiente, estos materiales deben además ser controlados de tal modo que no haya impacto en el sistema experimental, especímenes u otros materiales o equipo utilizado en los estudios.

[3.5 ii)- En los estudios de corto plazo, se deberá asegurar que la sustancia de ensayo y de referencia no utilizados se devuelve a los patrocinadores o a los suministradores, o que se eliminan. La eliminación de la sustancia de ensayo debe documentarse (cadena de custodia) y llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos establecidos y debe cumplir con los requisitos nacionales para la eliminación de productos químicos y biológicos.

7.2 APARATOS, MATERIALES Y REACTIVOS

1. Los aparatos, incluidos los sistemas informáticos validados, utilizados para la generación, el almacenamiento y la recuperación de datos y para el control de los factores ambientales relevantes para el estudio, deben ocupar un emplazamiento correcto, ser de diseño y capacidad adecuados para el propósito.

[4.1- Para el control de la temperatura de las muestras (especímenes) provenientes de estudios de residuos agrícolas, así como el de las correspondientes sustancias de referencia (si corresponde), debe ser por ejemplo, un termómetro de máxima y mínima, pues no es suficiente tener un solo punto de lectura ya que las fluctuaciones de temperatura que pudieran ocurrir, pueden no ser detectados, con el consiguiente riesgo sobre la integridad del estudio. Otra posibilidad, que es óptima, son los dispositivos continuos de monitoreo de temperatura (data logger), y/o poseer un sistema de alarma con un registro adecuado de eventos de alarma que permita identificar si la temperatura ha alcanzado valores por fuera del rango permitido.

2. Los aparatos utilizados en un estudio deben ser inspeccionados, limpiados, mantenidos y calibrados periódicamente, de conformidad con los Procedimientos Operativos Estandarizados. Se deberán conservar registros de estas actividades. La

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

calibración deberá, cuando corresponda, ser trazable a patrones de medida nacionales o internacionales.

[4.2 i)- Los instrumentos utilizados para mediciones críticas () deberán, siempre que sea posible, estar calibrados por un laboratorio de calibración acreditado por ONAR u otro organismo de acreditación firmante del acuerdo multilateral MLA para calibraciones o por el Instituto Nacional de Metrología de Colombia- INM o un Instituto de metrología nacional extranjero. Los Institutos de Metrología tanto nacional como extranjero deberían, para ser utilizados por las entidades de ensayo, tener las Capacidades de Medición y Calibración de las magnitudes y rangos correspondientes, publicadas en la base de datos de intercomparaciones claves (Key Comparison Database - KCDB) en el sitio web del Bureau Internacional de Pesas y Medidas (BIPM). http://www.bipm.org/exalead_kcdb/exa_kcdb.jsp?_p=AppC&_q=colombia&x=0&y=0*

() Se consideran mediciones / calibraciones críticas a aquellas que afectan significativamente la exactitud o apropiada ejecución de un estudio.*

[4.2 ii) La entidad debe tener un Listado o Inventario de los Equipos y si posee Sistemas informáticos, también deberán estar Listados o Inventariados. En ambos casos, deberán identificarse el nombre del equipo o sistema, código de identificación única, uso BPL o No BPL, fecha de alta, fecha de baja, ubicación, responsable, etc. En el caso de los sistemas informáticos el listado debe contener además: propósito del sistema, hardware, software, sistema operativo, estado de validación (ver documento serie GLP OECD N°17. También la guía: Guidelines for the Validation of Computerised Systems" of the Working Group Information Technology (AGIT)

[4.2 iii)- La entidad de ensayo debe tener un programa de calibraciones, verificaciones y mantenimientos de los equipos, que no solo indique la frecuencia sino también el mes en el cual corresponde realizar estos servicios.

[4.2 iv)- Se puede aceptar una reducción o extensión de la frecuencia de calibración basado en factores tales como: historial de estabilidad, exactitud requerida y habilidad del personal para realizar controles regulares. Es responsabilidad de la entidad proporcionar evidencia clara de que su sistema de calibración y cualquier cambio al sistema existente asegurarán que se puede mantener la confianza en el equipo.

3. Los aparatos y materiales utilizados en un estudio no deberán nunca interferir de forma perjudicial con los sistemas experimentales.

4. Los productos químicos, reactivos y soluciones deberán estar etiquetados de forma adecuada y mencionar la identidad (con la concentración, llegado el caso), la fecha de caducidad y las instrucciones particulares para su almacenamiento. Será preciso disponer de informaciones acerca del origen, la fecha de preparación y la estabilidad. La fecha de caducidad se podrá prolongar con base a una evaluación o análisis documentado.

7.3 SISTEMAS EXPERIMENTALES**7.3.1 Físicos/Químicos**

1. Los aparatos utilizados para la generación de datos físico/químicos deberán estar localizados en un lugar adecuado y con un diseño y capacidad adecuados.

2. La integridad de los sistemas experimentales físico/químicos deberá ser debidamente verificada.

7.3.2 Biológicos

1. Se deberán establecer y mantener condiciones adecuadas para el almacenamiento, el alojamiento, la manipulación y cuidado de los sistemas experimentales biológicos, con objeto de garantizar la calidad de los datos.

2. Los sistemas experimentales compuestos por animales y vegetales recientemente recibidos deberán permanecer aislados hasta el momento en que se haya evaluado debidamente su estado de salud. Si se observa cierto grado de mortalidad o de morbilidad que parezca anormal, el lote considerado no deberá ser utilizado para los estudios y si hubiere lugar se deberá destruir con el respeto de las reglas humanitarias. Al dar comienzo a la fase experimental de un estudio, los sistemas experimentales deberán estar exentos de cualquier enfermedad o condición que pueda interferir con el objetivo o el desarrollo del estudio. Los sujetos de ensayos que padezcan de enfermedad o de heridas durante el transcurso de un estudio deberán ser aislados y tratados debidamente, si fuese necesario, para preservar la integridad del estudio. Cualquier diagnóstico y tratamiento de cualquier enfermedad antes o durante un estudio deberá ser debidamente

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

registrado.

3. Será preciso llevar registros sobre el origen, la fecha de ingreso y el estado en el momento de la llegada de los sistemas experimentales.

4. Los sistemas experimentales biológicos deberán ser aclimatados al medio ambiente del ensayo durante un periodo suficiente antes de la primera administración o aplicación de la sustancia de ensayo o de referencia.

5. Toda la información necesaria para una identificación correcta de los sistemas experimentales deberán figurar en su alojamiento o en su recipiente. Cada sistema experimental 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.

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

En muchos estudios de campo, el plan de estudios exige la obtención de muestras de especímenes una vez aplicada la sustancia de ensayo. Cuando proceda, el plan de estudio o los POEs deberán describir con detalle los procedimientos de muestreo, incluidos los procedimientos para la manipulación de las muestras de especímenes desde que se obtienen hasta que se eliminan. Deberán mantenerse registros que permitan verificar posteriormente la "cadena de custodia", incluido el tiempo que permanecen las muestras de especímenes en cada punto de la cadena.

6. Durante su utilización, los alojamientos o recipientes de los sistemas experimentales deberán ser limpiados y desinfectados con intervalos adecuados. Cualquier materia que pueda entrar en contacto con un sistema experimental no deberá contener contaminantes con concentraciones que puedan interferir con el estudio. La cama o lecho de los animales deberá ser cambiada acorde a las buenas prácticas de cría de ganado. La utilización de agentes contra los parásitos se deberá documentar debidamente.

7. Los sistemas experimentales utilizados en los estudios de campo se deberán ubicar de modo de evitar que la dispersión de los productos esparcidos y la que utilización anterior de plaguicidas no lleguen a interferir con el estudio.

15.2.7- Los sistemas experimentales en estudios de productos plaguicidas deberán estar libres de interferencias de fuentes externas, particularmente de deriva o solapamiento de parcelas vecinas. Si es necesario, el plan de estudio deberá reflejar la necesidad de analizar muestras de control preliminares o pre-tratamiento. Parcelas de control y zonas tampón o buffer se usarán en el grado que se necesiten para evitar las posibles interferencias o al menos minimizarlas o con cualquier otro factor que afecte al estudio.

7.4 SUSTANCIA DE ENSAYO Y DE REFERENCIA**7.4.1 Recepción, Manipulación, Muestreo y Almacenamiento**

1. Se deberán llevar registros en que se mencionen la caracterización de las sustancias de ensayo y de referencia, la fecha de recepción, la fecha de caducidad y las cantidades recibidas y utilizadas para los estudios.

16.1 i)- Una vez que la sustancia de ensayo ha sido recibida por la entidad de ensayo / sitio se debe mantener registros de la cadena de custodia junto al legajo del estudio. Además, debe conservarse información sobre el origen (ej.: formulación comercial, formulación especial, etc.); modo de transporte, con retención de los documentos del envío.

Algunas sustancias de ensayo requieren condiciones especiales de manipulación y almacenamiento debido a sus propiedades físicas / químicas / biológicas. (ej.: la sustancia de ensayo puede ser sensible a la luz, o requiere refrigeración o congelación). En tales casos, el registro de la cadena de custodia deberá mostrar la fecha y hora en que la sustancia de ensayo fue recibida por la entidad de ensayo/ sitio, condiciones al recibirla y cuándo se transfirió a una ubicación de almacenamiento apropiada para mantener su integridad antes de su uso. La identificación de la heladera o freezer también debe registrarse en esta cadena de custodia.

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

[6.1 ii)- Deben mantenerse registros de la cantidad de sustancia de ensayo recibida y las cantidades utilizadas durante la realización del estudio de BPL (balance de masa) y la eliminación al final del estudio o devolución al patrocinador (para estudios de corto plazo).

2. Será preciso definir los métodos de manipulación, muestreo y almacenamiento que permitan mantener la homogeneidad y la estabilidad en la medida de lo posible y evitar la contaminación o mezcla.

3. Los recipientes de almacenamiento deberán llevar información sobre su identificación, la fecha de caducidad y las instrucciones particulares de almacenamiento.

7.4.2 Caracterización

1. Cada sustancia de ensayo o de referencia se deberá identificar adecuadamente (ej.: código, número de registro del Chemical Abstracts Service [número del CAS], denominación, parámetros biológicos, por ejemplo).

2. Para cada estudio, se deberá conocer la naturaleza exacta de las sustancias de ensayo y de referencia y, fundamentalmente, el número de lote, la pureza, la composición, las concentraciones u otras características que permitan definir cada lote forma adecuada.

[6.2.2 i) En la mayoría de los casos, la sustancia de ensayo es suministrada por el patrocinador, con un certificado de análisis, con información básica: características físicas de la sustancia de ensayo, N° de lote y fecha de vencimiento. En ausencia de un certificado de análisis, la información necesaria para confirmar la identidad y las propiedades de la sustancia de ensayo puede ser suministrada en formatos alternativos como un informe de laboratorio o una nota o una carta del patrocinador. En general, es inaceptable iniciar un estudio de BPL en ausencia de información suficiente sobre la identidad y las propiedades de una sustancia de ensayo para confirmar que es apto para su propósito previsto.

[6.2.2 ii) En ausencia de información por parte del patrocinador se debe implementar un mecanismo alternativo para verificar la identidad de la sustancia de ensayo. Este mecanismo debe documentarse y conservarse dentro del legajo del estudio.

[6.2.2 iii) Cuando se utilizan varios lotes de sustancias de ensayo durante un estudio de BPL, existe la expectativa de que se disponga de información de la caracterización adecuada para cada lote de las sustancias de ensayo y referencia utilizados.

[6.2.2 iv) Si el elemento de ensayo es un agente biológico como anticuerpo, enzima, etc., se debe considerar la necesidad de información sobre la actividad biológica como parte del proceso de caracterización. Si no se proporciona información para demostrar la actividad biológica de la sustancia de ensayo, las razones por las cuales la sustancia de ensayo sigue siendo considerada apta para el propósito, deben estar claramente expresadas en el informe final.

3. Cuando el patrocinador facilita la sustancia de ensayo, deberá existir un mecanismo, definido en cooperación por el patrocinador y la instalación de pruebas, que permita verificar la identidad de la sustancia de ensayo sometida a estudio.

[6.2.3- La caracterización de la sustancia de ensayo y la evaluación de la estabilidad deberían ser realizadas por el patrocinador o en su defecto, por la entidad de ensayo. Cuando la caracterización de la sustancia de ensayo es llevada a cabo por el patrocinador y el laboratorio del patrocinador o empleado no es BPL, el Director de Estudio debe asegurarse de que la caracterización se ha llevado a cabo dentro de un sistema de calidad considerado apto para el propósito por la Dirección de la Entidad de Ensayo. Si los datos se generan en una instalación que no cumple las BPL (), esto debe reflejarse en el informe final, así como también la identidad del laboratorio donde se realizó la caracterización y el entorno de calidad bajo el cual se llevó a cabo.*

() Algunos países requieren que la caracterización sea BPL, lo cual deberá ser tenido en cuenta por el patrocinador.*

4. Para todos los estudios, será preciso conocer debidamente la estabilidad de las sustancias de ensayo y de referencia en las condiciones de almacenamiento y de ensayo.

[6.2.4- Si el patrocinador no especifica una fecha de vencimiento de la sustancia de ensayo o de referencia éstas pueden analizarse en el laboratorio o las reglas sobre la fecha de caducidad para ciertas clases de sustancias, pueden estar

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

definidas en un POE. En el caso de que no haya fecha de vencimiento disponible, deberá indicarse, justificarse en el informe final y excluirse de la Declaración de Conformidad con las BPL.

5. Si la sustancia de ensayo se administra o aplica en un vehículo, será preciso determinar la homogeneidad, la concentración y la estabilidad de la sustancia de ensayo en este vehículo. Para las sustancias de ensayo utilizadas en los estudios de campo (mezclas en tanques, por ejemplo) esta información se puede obtener por medio de experiencias de distinta índole, efectuadas en laboratorio.

*[6.2.5 i) Es deseable que estos datos se generen de acuerdo con los principios de BPL, en caso contrario, como se ha expresado en el [6.2.3, el Director del estudio debe asegurarse de que la caracterización se ha llevado a cabo bajo un sistema de calidad considerado apto para el propósito por la Dirección de la Entidad de Ensayo. Si los datos se generan en una instalación que no cumple las BPL, esto debe reflejarse en la **Declaración de Conformidad con las BPL** del Director de Estudio en el informe final, así como también la identidad del laboratorio donde se realizó la caracterización. En la sección del informe final que corresponda, se debe indicar el entorno de calidad bajo el cual se llevó a cabo la caracterización.*

*[6.2.5 ii) Se reconoce que no siempre es práctico generar información sobre la homogeneidad, la concentración y la estabilidad de las formulaciones que se utilizan en algunos tipos de estudios a corto plazo. En tales casos, el informe final debe abordar las medidas que se han tomado para garantizar que la formulación utilizada sea apta para el propósito. Adicionalmente, la falta de datos de formulación y su impacto en la validez de los datos del estudio deben ser descritos en la **Declaración de Conformidad con las BPL** del Director del estudio.*

6. Una muestra de cada lote de la sustancia de ensayo se habrá de conservar para fines de análisis para todos los estudios, salvo al tratarse de los estudios a corto plazo.

7.5 PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARIZADOS

7.5.1 Una entidad de ensayo deberá disponer de Procedimientos Operativos Estandarizados, escritos y aprobados por la Dirección de la Entidad de Ensayo, que garanticen la calidad e integridad de los datos generados por dicha entidad. Las revisiones de los Procedimientos Operativos Estandarizados deberán ser aprobadas por la Dirección de la Entidad de Ensayo.

[7.1 i) El desarrollo de POEs es requerido para la realización de las actividades rutinarias de la entidad.

[7.1 ii) Si el personal del estudio debiera trabajar de acuerdo a los POEs pertenecientes a otro sitio de ensayo o proporcionados por el patrocinador, la Dirección de la Entidad deberá aprobar previamente dichos POEs, dejando constancia escrita de ello.

7.5.2 Cada unidad o área de la entidad de ensayo deberá tener acceso inmediato a los Procedimientos Operativos Estandarizados relevantes a los trabajos que en ella se efectúan. Como complemento de los procedimientos operativos estandarizados se podrán utilizar libros de texto, métodos analíticos, artículos y manuales publicados.

7.5.3 Las desviaciones con respecto a los Procedimientos Operativos Estandarizados relativos al estudio deberán ser documentados y reconocidos como aplicables por el Director de Estudio, así como por el o los Investigadores principales de los ensayos, llegado el caso.

7.5.4 Procedimientos Operativos Estandarizados deberán estar disponibles para las categorías siguientes de actividades de la entidad de ensayo, cuya lista no es limitativa. Los detalles dados bajo cada título deben considerarse como ejemplos ilustrativos:

1. Sustancia de ensayo y de referencia

Recepción, identificación, etiquetado, manipulación, muestro y almacenamiento.

2. Aparatos, materiales y reactivos

a) Aparatos

Uso, mantenimiento, limpieza y calibración

b) Sistemas informáticos

Validación, operación, mantenimiento, seguridad, control de cambios y copia de seguridad

c) Materiales, reactivos y soluciones

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

Preparación y etiquetado

3. Conservación de registros, Informe, Almacenamiento y Recuperación.

Codificación de los estudios, colecta de datos, preparación de los informes, sistemas de indexado, manejo de los datos, incluyendo el uso de sistemas informatizados.

4. Sistema experimental (cuando así hubiere lugar)

a) Preparación de las salas y condiciones ambientales para el sistema experimental.

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

c) Preparación del sistema experimental, observaciones y exámenes antes, durante y al término del estudio.

d) Manipulación de los individuos correspondientes al sistema experimental, moribundos o muertos durante el transcurso del estudio.

e) Colecta, identificación y manipulación de los especímenes, incluyendo la necropsia y la histopatología.

f) Emplazamiento y colocación de los sistemas experimentales en parcelas experimentales.

5. Procedimientos de Aseguramiento de la Calidad

Operación del personal de aseguramiento de calidad para la planificación, el establecimiento de cronogramas, la realización, el registro e informe de inspecciones

[7.4 i) Se deberá poner énfasis especial en POEs claves para estudios de campo, tales como el almacenamiento de la sustancia de ensayo, el registro de datos en el campo, la calibración del equipo de aplicación, la aplicación de la sustancia de ensayo, y la recolección y transporte de especímenes, etc.

[7.4 ii) Es conveniente desarrollar un POE referido a la relación contractual con el patrocinador, que tome en cuenta: condiciones de envío de sustancia de ensayo, cantidad, caracterización, archivo o eliminación /devolución (en estudios de corto plazo), tiempo de archivo, etc.

7.6 EJECUCIÓN DEL ESTUDIO**7.6.1 Plan del Estudio**

1. Para cada estudio, se deberá establecer un Plan por escrito antes del inicio del estudio. El Plan del estudio deberá ser aprobado por el Director de estudio, siendo firmado y fechado por este, y el personal de aseguramiento de calidad deberá verificar que se encuentre de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio (BPL) se así como se indica en la sección 2.2.1.b anterior. Este plan debería también llevar la aprobación de la Dirección de la Entidad de Ensayo y el Patrocinador, si la regulación o la legislación del país en donde se está llevando a cabo el estudio así lo imponen.

[8.1.1 i)- En un estudio multi-sitio, si fuera necesario emitir el plan de estudio en más de un idioma, esto deberá ser indicado en el plan de estudio original, y el idioma original del plan de estudio deberá ser identificado en todas las versiones traducidas. Será necesario establecer un mecanismo para verificar que el plan de estudio se ha traducido completamente y con la precisión requerida.

La responsabilidad de la traducción puede ser delegada a un traductor experto, quedando esta delegación documentada. Sin embargo, la precisión de la traducción deberá ser verificada por el Director de Estudio y documentada.

Según los Principios BPL sólo hay un plan de estudio que contiene toda la información pertinente. Los resúmenes o las traducciones completas de los mismos se consideran instrucciones de trabajo. Se hacen efectivos, por la firma del Director del Estudio y deben ser archivados al finalizar el estudio.

[8.1.1 ii)- En los estudios multi-sitios, es recomendable que los Investigadores Principales revisen el borrador del plan de estudio y hagan los comentarios técnicos especializados, al mismo.

[8.1.1 iii)- Si bien, no es necesario finalizar la validación de todos los métodos que se utilizarán para realizar un estudio BPL antes del inicio del estudio, existe la expectativa de que los métodos estén completamente validados antes de que los resultados del estudio se consideren válidos. No existe requisito de los Principios BPL que exija que la validación del método se lleve a cabo en conformidad con las BPL. Sin embargo, podría ser requerido por el regulador en algunos países. Los datos de validación pueden ser necesarios para la reconstrucción del estudio y, por consiguiente, deben conservarse

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

durante un período de tiempo apropiado, el cual debe estar documentado.

[8.1.1 iv)- Cuando el estudio comprende únicamente la etapa de campo deberá indicarse en el plan de estudio, la información sobre cómo se procederá con las muestras (especímenes) tomadas durante la cosecha, en relación a su almacenamiento y/o traslado y el nombre del laboratorio que realizará el estudio de residuos, a través de un plan de estudios independiente. Cabe destacar que para los estudios multi-sitios, lo deseable siempre será que exista un Plan de Estudios que describa todas las fases del mismo, a cargo de un Director de Estudios y finalmente, que éste elabore un Informe Final que contemple la descripción de todas las fases del estudio.

Sin embargo, se reconoce que no siempre esto es posible y por lo tanto se generan planes independientes para diferentes fases del estudio que se transforman en "estudios" con sus respectivos Directores de estudios y se producirán tantos informes finales como planes se hayan elaborado. El Patrocinador deberá tener en cuenta que en algunos países sus autoridades regulatorias no aceptan que un estudio multi-sitio se desarrolle de éste modo.

[8.1.1 v)- No debería haber ambigüedad entre el Plan de estudio y un POE. En los casos en que el Director de Estudio establezca en el Plan condiciones diferentes a las presentadas en el POE (que ha sido aprobado por la Dirección de la Entidad de Ensayo), se espera que la Dirección de la Entidad de Ensayo también firme el Plan de estudio. El Director de Estudio deberá indicar claramente que prevalecen las condiciones descritas en el plan de estudio por sobre el POE correspondiente. Si este cambio no es solo transitorio, el POE deberá luego ser revisado.

2. a) Las enmiendas al plan del estudio se deberán justificar y aprobar por parte del Director del estudio, quien las fechará y firmará, y seguidamente serán conservadas conjuntamente con el plan del estudio.

[8.1.2a i)- Para aprobar enmiendas al Plan de estudio de manera rápida y eficaz, se tendrán que establecer procedimientos de comunicación especiales entre el personal en el sitio de ensayo y el Director del Estudio.

[8.1.2a ii)- Para cualquier tipo de estudio, si el estudio es interrumpido / cancelado por el patrocinador o alguna situación inesperada, una confirmación por escrito de la terminación del estudio debe ser generada a través de una enmienda al Plan de Estudio. La razón de la interrupción / cancelación debe ser dada en la enmienda. Un informe que describa las actividades experimentales realizadas hasta el momento de la interrupción / cancelación y los motivos de la misma debe ser preparado por el Director de Estudios. El plan de estudio, la enmienda y el informe (cuando corresponda) y toda la documentación del estudio / materiales deben ser archivados.

b) Las desviaciones del plan del estudio deben ser descritas, explicadas, reconocidas y fechadas a su debido tiempo por parte del Director del Estudio y por el o los Investigadores Principales de los ensayos, y conservadas conjuntamente con los datos crudos del estudio.

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

[8.1.3 i)- 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 para dicho tipo de estudios y que sea previamente aprobado por la Dirección de la Entidad de Ensayo (pues es similar a un POE) y por el Director (o directores) del Estudio responsable de su ejecución, así como verificado por el personal de Aseguramiento de Calidad.

Estos planes deberán ser complementados por Planes Específicos del estudio (por ejemplo, con los detalles de la sustancia de ensayo, la fecha de inicio y finalización experimental, etc). Los Planes Específicos 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 + el Plan Específicos del estudio) constituyen el Plan de Estudio. Es importante que los Planes Específicos sean proporcionados rápidamente a la Dirección de la entidad de ensayos y al personal de Aseguramiento de calidad.

7.6.2 Contenido del Plan del Estudio

El plan del estudio deberá incluir la información siguiente, pero no está limitada a:

1. Identificación del estudio, la sustancia de ensayo y sustancia de referencia

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

- a) Un título descriptivo;
- b) Una presentación que precise la naturaleza y el objeto del estudio;
- c) La identificación de la sustancia de ensayo por medio de un código o por una denominación (IUPAC, número del CAS, parámetros biológicos, etc.);
- d) El elemento de referencia a utilizar.

2. Informaciones relativas al Patrocinador y a la Entidad de ensayo

- a) Nombre y dirección del patrocinador;
- b) Nombre y dirección de cualquier entidad de ensayo y sitio de ensayo involucrados;
- c) Nombre y dirección del Director del Estudio;
- d) Nombre y dirección del o de los Investigadores Principales de los ensayos, y la o las fases del estudio delegadas por el Director del Estudio al o a los Investigadores Principales.

18.2.2d- El plan de estudio de los estudios multi-sitios debe identificar el nombre y dirección de todos los sitios de ensayo involucrados.

El plan de estudio debe identificar cómo los datos generados en los sitios serán proporcionados al Director de Estudio para su inclusión en el informe final.

3. Fechas

- a) La fecha de aprobación del Plan del Estudio que deberá llevar la firma del Director del estudio. La fecha de la aprobación del plan del estudio por la firma de la Dirección de la entidad de ensayo y del patrocinador si la regulación o la legislación del país en que se procede el estudio así lo requieren.
- b) Las fechas propuestas para el inicio y la finalización experimental del estudio.

18.2.3- Los planes de estudio de los estudios de campo deberán reflejar más flexibilidad que los estudios llevados a cabo en condiciones controladas de laboratorio debido a la naturaleza imprevisible del clima, alquiler de equipos, medidas especiales para la conservación, almacenamiento y transporte de muestras de especímenes, u otras circunstancias especiales. Para definir las fechas de las fases experimentales, puede ser más efectivo citar las fases de crecimiento del cultivo y márgenes de tiempo aproximado, operaciones en el cultivo y muestreo de especímenes, en lugar de fechas específicas para fases claves, como por ejemplo la aplicación de la sustancia de ensayo

4. Métodos de Ensayos

Referencia a Guías de Ensayo de la OCDE u otra guía o método a utilizar.

5. Temas particulares (cuando así hubiere lugar)

- a) La justificación de la selección del sistema experimental;
- b) La caracterización del sistema experimental, es decir la especie, la raza/ cepa, la variedad, el origen (fuente de suministro), el número de individuos, el rango de peso, el sexo, la edad y demás información pertinente;
- c) El método de administración y las razones a que obedece su elección;
- d) Las dosis y/o las concentraciones, así como la frecuencia y la duración de la administración o de la aplicación;

18.2.5a-d- Los aspectos anteriormente mencionados en los puntos "a-d", podrían ser omitidos tratándose de estudios físicoquímicos.

e) Informaciones detalladas acerca del diseño de la experiencia, incluyendo una descripción del desarrollo cronológico del estudio, de todos los métodos, materiales y condiciones, del tipo y la frecuencia de los análisis, de las mediciones, observaciones y de los exámenes que se realizarán, así como los métodos estadísticos que se utilicen (si corresponde).

6. Registros

Listado de los registros y/o documentos que deben ser conservados.

18.2.6- Es recomendable que los planes multi-sitios incluyan la(s) localización(es) en las que los datos, muestras de sustancias de ensayo y de referencia, y especímenes generados en los diferentes centros de ensayo van a ser archivados.

7.6.3 Ejecución del Estudio

1. Se deberá atribuir a cada estudio una identificación que le sea propia. Todos los elementos relativos a un estudio

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

determinado deberán llevar esta identificación. Los especímenes se deberán identificar con objeto de confirmar su origen. Esta identificación deberá permitir el seguimiento, cuando así hubiere lugar, del espécimen y del estudio.

2. El estudio se deberá desarrollar de acuerdo con el plan de estudio.

3. Todos los datos obtenidos durante la ejecución del estudio, se deberán registrar de forma directa, rápida, precisa y legible por la persona que ingresa los datos. Dichos registros deberán ser firmados o inicialados y fechados.

/8.3.3 Los datos crudos incluyen hojas de trabajo, registros, apuntes, notas, fotos, microfilmes, impresos de computadoras, medios magnéticos, incluyendo observaciones dictadas, y datos registrados por instrumentos automáticos. Las anotaciones deben realizarse con tinta indeleble.

4. Cualquier modificación de un dato crudo se deberá consignar de modo de no ocultar el dato original. Se deberán indicar las razones del cambio con la fecha, firma o inicial de la persona que ha realizado dicho cambio.

5. En el caso de los datos generados por el ingreso directo en un sistema informático, se deberá identificar la hora en que se produce a la introducción de los datos por la o las personas responsables de esta operación de ingreso directa de datos.

El diseño de sistemas informatizados siempre debe permitir la retención de pistas de auditoría completas para mostrar todos los cambios a los datos sin ocultar el dato original. Debe ser posible asociar todos los cambios a los datos con las personas que han realizado esos cambios, por ejemplo, mediante el uso de firmas electrónicas donde se mencione fecha y hora. Se debe dar el motivo de tales modificaciones.

/8.3.5 La reintegración de los cromatogramas está permitida siempre y cuando el cromatograma reintegrado pueda ser trazable al "cromatograma fuente" Debe indicarse el motivo de la reintegración. Los cromatogramas reintegrados deben estar claramente identificados como tales y el procedimiento de reintegración debe describirse en un POE. El original (cromatograma fuente) debe mantenerse con los datos crudos.

7.7 INFORME DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

7.7.1 Generalidades

1. Se deberá establecer un informe final para cada estudio. Para los estudios a corto plazo, un informe final normalizado se podrá establecer estando acompañado de un complemento específico del estudio.

*/9.1.1- 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 por los Principios BPL, previamente autorizada por la Dirección de la Entidad de Ensayo y por el Director del estudio, responsables de su ejecución. La información **específica** de los estudios (por ej., con detalles sobre la sustancia de ensayo y de los resultados numéricos que hayan sido obtenidos, etc), se pueden incluir en forma de un documento **complementario** que requiera 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 revise y modifique según corresponda.*

El contenido del Informe Final Completo (Informe Final Normalizado + Informe Complementario Específico), se deberá elaborar de acuerdo a lo descrito en los Principios Revisados de BPL de la OCDE.

2. Los Investigadores Principales de los ensayos o los científicos que participan en el estudio deberán firmar y fechar sus informes.

3. El Director del Estudio deberá firmar y fechar el informe final con objeto de precisar que asume así la responsabilidad de la validez de los datos. El grado de Conformidad con los presentes Principios de buenas prácticas de laboratorio debe ser indicado.

/9.1.3- Ejemplo formato de la Declaración de Conformidad con las BPL realizada por el Director de Estudios

DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD CON LAS BPL

Entidad de Ensayo: EEE

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

Título estudio: XXX

Código estudio: ABC

Este estudio fue conducido en Conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (ENV/MC/CHEM(98)17) y los Procedimientos Operativos Estandarizados de la Entidad de ensayo EEE

La caracterización fue proporcionada por el patrocinador y se llevó a cabo en el laboratorio PPP. No BPL ..o ...se llevó a cabo en el laboratorio QQQ, No BPL ..o ...se llevó a cabo por la entidad de ensayo EEE bajo los principios BPL (según sea el caso)

Durante la ejecución del estudio no se produjeron desvíos // se produjeron los siguientes desvíos:

-YYY. La situación descrita tuvo//notuvo impacto sobre el estudio dado que_____

-ZZZ. La situación descrita tuvo//no tuvo impacto sobre el estudio dado que_____

No se produjeron otros desvíos a la regulación antes mencionada que pudieran afectar la calidad e integridad de los datos del estudio o la interpretación de los resultados.

Por la presente declaración asumo la responsabilidad por los datos contenidos en el presente informe.

Firma Director Estudio

Fecha

Si alguna fase o fases de los estudios no fueron realizadas bajo BPL, entonces el primer párrafo del ejemplo se podría expresar:

"Este estudio fue conducido en Conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (ENV/MC/CHEM(98)17) y los Procedimientos Operativos Estandarizados de la Entidad de ensayo EEE, sin embargo las siguientes fases___(listar las fases y laboratorios que las hayan ejecutado*)_____no fueron realizadas bajo BPL OCDE."

(*) Entendiéndose que se refiere a entidades No BPL OCDE o que aún no poseen el reconocimiento BPL de una ANM con un Programa de Monitoreo BPL reconocido por la OCDE (AMD).

19.1.3- Es habitual que el patrocinador formule comentarios sobre el borrador del informe final. Sin embargo, el Director de Estudio es quien firma el informe del estudio y asume la responsabilidad del cumplimiento con las BPL. El patrocinador no debe tener ninguna influencia en la interpretación de los datos del estudio. Para asegurar esto, la correspondencia entre el Director de Estudio y el Patrocinador debe ser conservada y archivada.

4. Las correcciones y complementos introducidos en un informe final se deberán presentar en forma de Enmiendas. En estas enmiendas se deberá precisar claramente la razón de las correcciones o complementos y deberán estar firmadas y fechadas por el Director del Estudio.

19.1.4 Cuando se requiera realizar cambios editoriales a un Informe Final, se deben realizar a través de una enmienda a dicho informe, con clara identificación. La enmienda debe contener la modificación, una justificación y debe ser firmada por el Director del Estudio.

Aseguramiento de Calidad debe inspeccionar la enmienda, registrar dicha inspección y deberá enmendar su Declaración incluyendo en la misma, la inspección de la enmienda.

Por otro lado, si una vez firmado el Informe final se tuvieran que incorporar datos experimentales, esto debe realizarse a través de una enmienda al informe final como los Principios BPL establecen. Sin embargo, en este caso el Director de Estudio debe asumir la responsabilidad sobre dichos datos por lo cual deberá realizar además, una enmienda a su Declaración de Conformidad con las BPL.

Estas enmiendas deben ser inspeccionadas por Aseguramiento de Calidad que, además, deberá enmendar su Declaración para incorporar las inspecciones a dichas enmiendas.

Si por ejemplo a pedido de un regulador se tuvieran que realizar más actividades experimentales, una vez firmado el informe final por parte del Director del Estudio, entonces se deberá por un lado, enmendar el plan de estudio en base a las experiencias que deban realizarse a solicitud del regulador y por otro lado, una enmienda al informe final que describa los resultados de dichas experiencias. Asimismo, una enmienda a la Declaración del Director de Estudio deberá reflejar que el Director de Estudio asume la responsabilidad por los nuevos datos incorporados al informe final a través de la enmienda y

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

finalmente, habrá también, una enmienda a la Declaración de Aseguramiento de Calidad por la inspección de las enmiendas al plan y al informe final.

5. Los cambios en el formato de un Informe final para que éste guarde cumpla con las condiciones reglamentarias impuestas por la autoridad nacional o encargada de la homologación, no constituye en modo alguno una corrección, un complemento o una enmienda al informe final.

7.7.2 Contenido del Informe Final

El informe final deberá incluir la información siguiente, pero no está limitada a:

1. Identificación del Estudio, de las Sustancias de Ensayo y de Referencia

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

2. Informaciones relativas al Patrocinador y a la Entidad de ensayos

- a) El nombre y la dirección del patrocinador;
- b) El nombre y la dirección de cada entidad de ensayo y sitio de ensayo involucrados;
- c) El nombre y la dirección del Director del Estudio;
- d) El nombre y la dirección del o de los Investigadores Principales de los ensayos y las fases del estudio que le son delegadas, llegado el caso;

19.2.2- En los estudios multi-sitios, el Director de Estudio debe asegurar que el Informe Final se prepara incorporando las contribuciones de los Investigadores Principales. Los informes de los Investigadores Principales incluirán información sobre la conservación de los materiales de los que son responsables.

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

- e) El nombre y la dirección de los científicos que han entregado informes con destino al informe final.

3. Fechas

Las fechas de inicio y finalización de la experimentación.

4. Declaración

Una declaración relativa al Programa de Aseguramiento de Calidad, en la cual se enumeren los tipos de inspecciones realizados y sus fechas, e inclusive las fases inspeccionadas, así como las fechas en que los resultados de las inspecciones se han comunicado a la Dirección y al Director del estudio, así como al o los Investigadores Principales, llegado el caso. Esta declaración servirá, también, para confirmar que el informe final constituye refleja los datos crudos.

5. Descripción de los Materiales y Métodos de Ensayo

- a) Descripción de los métodos y materiales utilizados;

19.2.5a - En el Informe Final del estudio se deben identificar:

- *Los equipos utilizados según su ID.*
- *Los sistemas computarizados (por ejemplo, dispositivos de medición o software de análisis) utilizados durante el estudio. También debe indicarse la versión del software relevante para el estudio. Cuando un sistema informatizado especificado en el plan de estudio se cambia durante el estudio (por ejemplo: software diferente o versión de software diferente) de aquél que estaba incluido en el plan de estudio, entonces la modificación debe ser registrada en una enmienda al Plan de estudio o como una desviación (según corresponda).*

- b) Referencia a las guías de ensayo de la OCDE o de cualquier otro lineamiento o método.

6. Resultados

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

- a) Un resumen de los resultados;
- b) Toda la información y datos requeridos por el plan de estudio;
- c) Una presentación de los resultados, incluyendo los cálculos y las determinaciones de interés estadístico;

[9.2.6c - Si el patrocinador proporciona datos que se incluyen en el informe final, la Declaración de Conformidad con las BPL del Director de Estudio (o del Investigador Principal, según el caso) deberá señalar que fueron proporcionados por éste (y si son o no datos BPL)

- d) Una evaluación y discusión de los resultados y, si hubiere lugar, de las conclusiones.

[9.2.6d - Cuando el estudio comprende únicamente la etapa de campo debe incluirse en el Informe Final la identificación del laboratorio que va a llevar a cabo la fase de laboratorio.

7. Almacenamiento

El lugar en que se deberán conservar el plan del estudio, las muestras de la sustancia de ensayo y de referencia, los especímenes, los datos crudos, así como el informe final.

[9.2.7 i)- Debe haber un informe original firmado, que debe ser archivado por el director del estudio. Sin embargo, para ser presentado a algunas autoridades reguladoras se pueden requerir más de un informe original. En tal caso, todos los informes deben ser idénticos, identificables (por ejemplo, original 1 de 2) y firmados originalmente. El número de originales del informe final y la lista de distribución deben definirse en el Plan de estudios. El procedimiento debe describirse en un POE.

[9.2.7 ii)-En el caso de almacenamiento en un archivo contratado, se espera que el Informe Final indique el nombre, ciudad y país del lugar o del propietario del archivo. En el caso de un archivo electrónico, debe mencionarse el nombre y la dirección de la Entidad de Ensayo. En caso de almacenamiento externo de documentos electrónicos, también debe estar disponible el nombre y la dirección del proveedor de servicios de archivo electrónico.

7.8 ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN DE LOS REGISTROS Y DE MATERIALES

7.8.1 Se deberá conservar en los archivos durante el período especificado por las autoridades competentes, lo siguiente:

- a) El plan del estudio, los datos crudos, las muestras de las sustancias de ensayo y de referencia, los especímenes y el informe final de cada estudio;

[10.1a - En caso de archivo en CD-ROM los siguientes aspectos requieren atención especial:

- *El CD debe ser legible en todo momento durante el periodo de archivo. Esto requiere una consideración especial en el caso de que el sistema informatizado o el reproductor de CD sean reemplazados.*
- *Todos los registros y documentación original de la Entidad de ensayo, o copias verificadas de los mismos, se definen como datos crudos. Cuando los datos crudos son escaneados y guardados en CD, el proceso debe ser validado y documentado. El CD se considera como una "copia verificada" de los datos crudos.*
- *Deben establecerse métodos para evitar los cambios erróneos o intencionales de los datos en el CD.*

- b) Los informes de todas las inspecciones llevadas a cabo por el Programa de Aseguramiento de Calidad, así como las agendas maestras (listado maestro de estudios);

- c) Los registros de las calificaciones, capacitación, experiencia y las descripciones de las tareas del personal;

[10.1c - Los legajos del personal activo vinculado a la entidad BPL deben permanecer en el archivo, así como el del personal que se ha desvinculado de la entidad de ensayo pero que ha participado en los estudios. El legajo de éstos últimos deberá mantenerse archivado mientras exista un estudio en el archivo en el cual estas personas hayan participado.

- d) Los registros y los informes relativos al mantenimiento y a la calibración de los equipos;
- e) Los documentos relativos a la validación de los sistemas informáticos;
- f) El archivo histórico de todos los Procedimientos Operativos Estandarizados;
- g) Registros de monitoreo del medio ambiente.

[10.1a - Se debe establecer y documentar la frecuencia con que se archivarán los registros de condiciones ambientales.

7. DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES / DISPOSICIONES

En caso de inexistencia de un período de conservación requerido, la eliminación definitiva de cualquier material de estudio deberá ser documentada.

Cuando las muestras de las sustancias de ensayo y de referencia y los especímenes se eliminen antes de la expiración del período de conservación requerido, por cualquier motivo que fuere, se deberá justificar esta eliminación y documentar.

Las muestras de la sustancia de ensayo y de referencia y los especímenes únicamente se deberán conservar durante el período de tiempo que la calidad de la preparación permita su evaluación.

7.8.2 El material conservado en los archivos se deberá indexar con objeto de facilitar el almacenamiento y su recuperación.

7.8.3 Únicamente tendrá acceso a los archivos el personal autorizado por la Dirección de la entidad. Cualquier entrada y salida del material archivado deberá ser correctamente registrada.

7.8.4 En caso de que una entidad de ensayo o un archivo contratado cese sus actividades y no tenga sucesor legal, el archivo deberá ser transferido al archivo del o de los patrocinadores de los estudios.

[10 i)- Los Principios BPL no excluyen la posibilidad de que exista un archivo compartido de documentos BPL y No BPL. Sin embargo, el acceso restringido a los documentos BPL debe estar garantizado, y la gestión del área BPL no debe verse afectada negativamente. Si los documentos BPL se almacenan físicamente separados de documentos que no son BPL dentro de la misma habitación (por ejemplo, en un gabinete protegido por separado), el acceso físico restringido aplica a la documentación BPL.

[10 ii)- En los estudios multi-sitios. Es posible que sea necesario el almacenamiento temporal de materiales de los estudios en curso hasta que puedan ser transferidos al archivo final del estudio. Las instalaciones de almacenamiento temporal en todos los sitios de ensayo deberán ser adecuadas para asegurar la integridad de los materiales del estudio.

[10 iii)- Los estudios pueden ser archivados por el patrocinador según los requisitos de BPL. Sin embargo, para las inspecciones de la Autoridad de Monitoreo BPL OCDE, los documentos deben estar disponibles en la entidad de ensayo, es decir, el patrocinador debe devolver toda la documentación a la Entidad de ensayo para una inspección de la ANM BPL o una copia certificada de todos los registros debe ser mantenida en la Entidad de ensayo. También podría acordarse con el patrocinador que la documentación permanezca en el archivo de la Entidad de ensayo que realizó el estudio (y que ya cuenta con el reconocimiento de ONAC) por un plazo no menor al correspondiente a la próxima inspección de ONAC. La ubicación del archivo de todos los documentos originales debe indicarse en el informe final del estudio.

[10 iv)- Si a petición del patrocinador, es necesario cambiar la ubicación (archivo) de la documentación durante el periodo de archivo, entonces deberá redactarse una enmienda al informe final.

8. REGISTROS (Documento Evidencia)

Código	Nombre	Almacenamiento Físico	Almacenamiento Magnético
No aplica	No aplica	No aplica	No aplica

9. CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Fecha de Aprobación	Resumen de Cambios
01	2017-04-28	Primera edición del documento.

10. ANEXOS

No aplica.