



MINISTERIO
DE AGRICULTURA, PESCA
Y ALIMENTACION

SECRETARIA GENERAL DE AGRICULTURA
Y ALIMENTACION

DIRECCION GENERAL DE AGRICULTURA

PROGRAMA DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO

-Productos fitosanitarios-

Rev. 3

Febrero 2004

(Adaptación a la normativa vigente)

ANTECEDENTES

Las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) representan un sistema de calidad relativo a los procesos organizativos y condiciones, bajo los cuales se han de planificar, realizar, controlar, registrar, archivar e informar. Los estudios experimentales para garantizar la calidad y validez de los datos de ensayo obtenidos.

El término estudios comprende "estudios de campo", que son aquellos que incluyen actividades experimentales llevadas a cabo fuera del entorno propio del laboratorio, como en parcelas de cultivos, invernaderos, estanques, etc., y que están en combinación o situados secuencialmente con las actividades realizadas en el laboratorio.

Los principios de las BPL establecen las pautas relativas a:

- Organización y personal de la entidad de ensayo
- Programa de garantía de calidad
- Instalaciones
- Aparatos, materiales y reactivos
- Sistemas experimentales
- Productos de ensayo y de referencia
- Procedimientos normalizados de trabajo
- Realización del estudio
- Información de los resultados del estudio
- Archivos y conservación de registros y materiales

Estos principios deben seguirse para realizar ensayos no clínicos de seguridad, efectuados con fines reglamentarios, de todos los productos químicos, tales como cosméticos, productos químicos industriales, productos farmacéuticos, aditivos alimentarios, aditivos para piensos y plaguicidas, con objeto de determinar sus efectos en las personas, los animales y el medio ambiente.

Los principios de BPL fueron adoptados por el Consejo de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) el 12 de mayo de 1981, con la recomendación de que los países miembros los aplicasen en los ensayos con productos químicos. Atendiendo a esta recomendación, la Comunidad Europea adoptó dichos principios mediante la Directiva 87/18/CEE, del Consejo, traspuesta a la normativa nacional por el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos.

Los principios de BPL fueron revisados posteriormente por la OCDE y publicados en un nuevo documento el 26 de noviembre de 1997, incorporado por la Comunidad Europea por la Directiva de la Comisión 99/11/CE, traspuesta mediante el Real Decreto 1369/2000, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo.

El sistema de control del cumplimiento de los principios de las BPL se estableció por la Directiva 88/320/CEE, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio, modificada posteriormente por la Directiva 90/18/CEE y por la Directiva 99/12/CE, cuyo objetivo es que los resultados de los ensayos obtenidos por los laboratorios de un Estado miembro sean reconocidos también por los demás Estados, para lo cual es necesario establecer un sistema armonizado de verificación de estudios e inspección de laboratorios que garantice que éstos operan ajustándose a los principios de las BPL. Estas Directivas fueron incorporadas a nuestro ordenamiento jurídico interno mediante el Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, adaptado al progreso técnico por la orden de 14 de abril de 2000.

La Orden de 4 de agosto de 1993, modificada por la Orden de 20 de septiembre de 1994, por la que se establecen los requisitos que deben cumplir las solicitudes de autorización de los productos fitosanitarios, determina en el punto 2.1 de la introducción de los Anexos II y III que los ensayos y

análisis deberán realizarse con arreglo a los principios de las BPL, establecidos en la Directiva 87/18/CEE, en los casos en que se apliquen para obtener datos sobre las propiedades o la inocuidad con respecto a la salud humana o animal o al medio ambiente.

El Real Decreto 2163/1994, de 4 de noviembre, por el que se implanta el sistema armonizado comunitario de autorización para comercializar y utilizar productos fitosanitarios, establece en su artículo 15 los requisitos necesarios para autorizar un producto fitosanitario, cuya comprobación se ha de realizar mediante ensayos y análisis oficiales u oficialmente reconocidos, que deben ser aportados junto con la solicitud.

Las entidades que puedan realizar ensayos a efectos de la autorización de productos fitosanitarios deberán estar autorizadas por la Dirección General de Agricultura, previo informe de la Comisión de Evaluación de Productos Fitosanitarios, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 3 de dicho Real Decreto, exceptuándose del requisito de reconocimiento oficial las entidades acreditadas sobre el cumplimiento de BPL.

La Orden de 11 de diciembre de 1995 desarrolla las disposiciones del Real Decreto 2163/1994, relativas a los requisitos necesarios para autorizar la realización de ensayos con productos fitosanitarios.

Legislación aplicable:

- Ley 21/1992, de 16 de julio, de industria.
- Ley 43/2002, de 20 de noviembre, de sanidad vegetal.
- Real Decreto 2163/1994, de 4 de noviembre, por el que se implanta el sistema armonizado comunitario de autorización para comercializar y utilizar productos fitosanitarios.
- Orden de 4 de agosto de 1993, por la que se establecen los requisitos para solicitudes de autorizaciones de productos fitosanitarios.
- Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en el realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos.
- Real Decreto 1369/2000, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 822/1993
- Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio.
- Orden de 14 de abril de 2000, que adapta al progreso técnico los anexos del Real Decreto 2043/1994, de 14 de octubre, sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorios.
- Orden de 11 de diciembre de 1995, por la que se establecen las disposiciones relativas a las autorizaciones de ensayos y experiencias con productos fitosanitarios.

0. DEFINICIÓN DE TERMINOS

A. Términos relativos a la organización de la entidad de ensayo.-

1. La *entidad de ensayo* es el conjunto de personas, locales y unidades operacionales necesarias para realizar un estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental. En caso de estudios multicéntricos (aquellos que se realizan en más de un centro), la entidad de ensayo comprende el centro dónde está ubicado el Director del estudio y todos y cada uno de los centros de ensayo en donde individual o conjuntamente se realiza, aunque por separado puedan considerarse entidades de ensayo.

Cuando se aplica este término a los estudios de campo, puede incluir distintos centros de ensayo, en una o varias localizaciones geográficas, donde se realicen fases o partes de un mismo estudio. Los diferentes centros de ensayo pueden incluir, entre otros:

- Laboratorio de investigación donde se realiza la caracterización (incluyendo la determinación de identidad, pureza, estabilidad y otras actividades relacionadas) de la sustancia de ensayo o de referencia.
- Una o más parcelas agrícolas u otras, al aire libre o confinadas (como invernaderos, almacenes, etc.), donde la sustancia de ensayo o de referencia se aplica al sistema experimental.
- En algunos casos, una instalación de procesado, donde los vegetales cosechados son tratados para preparar otros alimentos transformados, como zumos, vino, aceite, etc.
- Uno o más laboratorios donde las muestras recogidas (incluyendo las procesadas) son analizadas para determinar los residuos o cualquier otro parámetro que se desee evaluar.

2. *Centro de Ensayo*: emplazamiento (o emplazamientos) donde se lleva a cabo una o varias fases de un estudio.

3. *Dirección de la entidad de ensayo*: persona o personas con la autoridad y responsabilidad formal de que la entidad de ensayo esté organizada y funcione de acuerdo con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.

4. *Dirección del centro de ensayo* (si se ha nombrado): persona o personas responsables de asegurarse de que la fase o fases del estudio sometidas a su responsabilidad se llevan a cabo de acuerdo con los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.

5. *Promotor*: entidad que encarga, financia y/o presenta un estudio no clínico de seguridad sanitaria o medioambiental.

6. *Director del Estudio*: persona responsable de la realización total del estudio no clínico de seguridad sanitaria y medioambiental.

7. *Investigador Principal*: persona que, en el caso de estudios multicéntricos, actúa en nombre del Director del Estudio y tiene responsabilidades definidas en cuanto a las fases del estudio que le han sido delegadas. La responsabilidad del Director del Estudio de la realización global del estudio no puede delegarse en el Investigador Principal; esto incluye que no son delegables la aprobación del protocolo y sus modificaciones, la aprobación del informe final, y el asegurar que son seguidos los Principios de las Buenas Prácticas de Laboratorio.

8. *Programa de garantía de calidad*: sistema definido, incluyendo personal, el cual es independiente de la realización de los estudios y está concebido para asegurar a la Dirección de la entidad de ensayo el cumplimiento de los Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio.

9. *Procedimientos normalizados de trabajo (PNT)*: procedimientos documentados que describen cómo realizar ensayos o actividades normalmente no detalladas en los protocolos o guías.

10. *Lista de estudios programados (Master Schedule)*: recopilación de la información para ayudar a la evaluación de la carga de trabajo y para el seguimiento de estudios en una entidad de ensayo.

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

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

Un estudio multicéntrico puede incluir fases de campo y de laboratorio, definidas dentro de un único protocolo. También es posible dividir las etapas de campo y de laboratorio y considerar cada una de ellas como un estudio completo. La fase de campo podría estar incluida, entre otros, en estudios para determinar:

- La magnitud de los residuos.
- Fotodegradación.
- Metabolismo en vegetales.
- Metabolismo en suelos.
- Residuos en cultivos siguientes.
- Disipación en suelos.
- Efectos sobre el mesocosmos.
- Bioacumulación
- Efectos sobre organismos no objetivo

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

3. *Protocolo*: documento en que se definen los objetivos y el diseño experimental para la realización del estudio, incluidas sus posibles modificaciones.

4. *Modificación al protocolo*: cambio intencionado en el protocolo después de la fecha del inicio del estudio.

5. *Desviación del protocolo*: cambio no intencionado del protocolo después de la fecha de iniciación del estudio.

6. *Sistema experimental*: todo sistema biológico, químico, físico o combinación de los mismos, utilizado en un estudio. El sistema experimental puede también incluir sistemas ecológicos complejos.

7. *Datos primarios*: registro y documentación original del laboratorio o copias compulsadas de los mismos, que son resultado de las observaciones y actividades originales en un estudio. Los datos primarios también pueden incluir, por ejemplo, fotografías, copias en microfilm o microficha, datos legibles por ordenador, observaciones dictadas, datos registrados por instrumentos automatizados, o cualquier otro medio de almacenamiento de datos reconocido como apto para almacenar con seguridad la información durante el período especificado.

8. *Especímen*: todo material derivado del sistema experimental para su examen, análisis o almacenamiento.

9. *Fecha de inicio de la fase experimental*: fecha en que se recogen los primeros datos específicos de un estudio.

10. *Fecha de finalización de la fase experimental*: última fecha en que se recogen datos de un estudio.

11. *Fecha de inicio del estudio*: fecha en que el Director de Estudio firma el protocolo.

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

C. Términos referentes al producto.-

1. *Producto de ensayo*: Es el objeto de un estudio que podría incluir, entre otras, una sustancia química o mezcla de ellas, una sustancia marcada radioactivamente, una sustancia de origen biológico o el desecho de un proceso.

2. *Producto de referencia (producto de control)*: elemento utilizado para proporcionar una base de comparación con el producto de ensayo, incluyendo en su caso los patrones analíticos.

3. *Lote*: cantidad específica de un producto de ensayo o de referencia producida durante un ciclo de fabricación o producción definido, de tal manera que se pueda esperar que sea de naturaleza uniforme y deberá designarse como tal.

4. *Vehículo*: todo agente portador utilizado para mezclar, dispersar o solubilizar el producto de ensayo o de referencia con objeto de facilitar su administración o aplicación al sistema experimental. En estudios de campo se refiere, generalmente, a un diluyente utilizado para facilitar la distribución uniforme del producto de ensayo (normalmente un preparado fitosanitario). El término también incluye cualquier disolvente adicional, agentes tensioactivos u otros productos químicos usados para mejorar solubilidad o la aplicación.

1. ALCANCE Y AMPLITUD DEL PROGRAMA

El presente programa se establece para vigilar, por medio de la inspección y verificación de estudios, el cumplimiento de las BPLs en las entidades de ensayo existentes en el territorio español, que se ocupan de la ejecución de ensayos y estudios que tengan por objeto la cumplimentación de la documentación requerida reglamentariamente para obtener la autorización de comercialización de un producto fitosanitario, la homologación de las sustancias activas que pueden contener o la inclusión de una sustancia activa en la lista comunitaria (Anexo I de la Directiva 91/414/CEE). Esta documentación figura especificada en la Orden de 4 de agosto de 1993 y sus modificaciones posteriores.

En concreto, los ensayos y estudios relacionados en la Orden de 4 de agosto de 1993, que se deben realizar de acuerdo con los principios de las BPL, son aquellos destinados a obtener datos, relativos a los efectos en las personas, los animales y el medio ambiente, de las sustancias activas plaguicidas o de los productos fitosanitarios que las contienen. La relación de estos estudios está recogida en el documento de la Comisión Europea 7109/VI/94.

Este programa de cumplimiento de BPL cubre los estudios relativos a las siguientes clases de ensayos:

1. Para determinar las propiedades físico-químicas y la composición de los productos fitosanitarios y de las sustancias activas empleadas para su fabricación.
2. Ecotoxicológicos, para determinar las repercusiones sobre organismos acuáticos y terrestres.
3. De comportamiento en vegetales, animales, tierra, agua y aire, así como de bioacumulación y el metabolismo.
4. Para la determinación de residuos.
5. Para la determinación de las repercusiones sobre mesocosmos y ecosistemas naturales.
6. Analíticos, en materiales biológicos.
7. Otros ensayos.

La peculiaridad de los estudios de productos fitosanitarios, que en su mayoría han de ser realizados, parcialmente, fuera del marco de un laboratorio y en una o más localizaciones geográficas, por una parte, y por otra, la escasez de laboratorios existente en nuestro país que ha determinado la necesidad de llevar a cabo el estudio por dos entidades de ensayo distintas, correspondiendo a una la parte a desarrollar en el campo y a la otra la puramente laboratorial, ha determinado el criterio de posibilitar a las entidades de ensayo la adscripción al programa de BPL cuando realicen parcialmente un estudio, siempre que dicha parte comprenda la totalidad de las actividades necesarias a desarrollar en el campo o en el laboratorio.

2. ORGANISMOS DE CONTROL Y AUTORIDAD REGULADORA

2.1. Organismos de control.

Son los Organos directivos del Estado y de las Comunidades Autónomas a los que corresponden las competencias de supervisar el cumplimiento de las BPL por las entidades de ensayo existentes en el territorio español y de desempeñar las demás funciones relacionadas con dichas BPL. Estarán constituidos con identidad jurídica propia y dotados de personal suficiente que actúe en un marco administrativo bien definido.

Los organismos de control de buenas prácticas de laboratorio deben:

1) Velar por que el número de inspectores disponibles sea suficiente, lo que dependerá:

- a) Del número de entidades de ensayo que participen en el programa de cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio.
- b) De la frecuencia con la que sea preciso juzgar el cumplimiento por parte de las entidades de ensayo.
- c) Del número y complejidad de los estudios que realicen esas entidades de ensayo.
- d) Del número de inspecciones o verificaciones especiales prescritas por las autoridades reguladoras.

2) Velar por que los inspectores tengan la cualificación y capacitación adecuadas en la gama de disciplinas científicas de interés para los ensayos con sustancias plaguicidas. Los organismos de control de buenas prácticas de laboratorio deben:

- a) Hacer que se adopten medidas para la correcta capacitación de los inspectores, teniendo en cuenta la cualificación y experiencia particulares de los mismos.
- b) Fomentar las consultas con el personal de otros organismos de control de buenas prácticas de laboratorio en España y en los demás Estados miembros de la Unión Europea, y en particular las actividades conjuntas de capacitación, cuando sea necesario, para impulsar la armonización internacional en las actividades de interpretación y aplicación de los principios buenas prácticas de laboratorio, así como de control del cumplimiento de dichos principios.

3) Cerciorarse que el personal de inspección, incluidos los expertos contratados, no tenga intereses económicos o de otro tipo en las entidades de ensayo inspeccionadas, los estudios verificados o las empresas que patrocinan dichos estudios.

4) Dotar a los inspectores de un medio de identificación. Los inspectores pueden ser miembros de la plantilla permanente de los órganos de control de buenas prácticas de laboratorio; miembros de la plantilla permanente de un órgano distinto de los órganos de control de buenas prácticas de laboratorio, o bien empleados por contrato, u otra modalidad, por los órganos de control de buenas prácticas de laboratorio para realizar inspecciones o verificaciones.

En los dos últimos casos, el órgano de control correspondiente de buenas prácticas de laboratorio tendrá la responsabilidad última para determinar el grado de cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio por parte de la entidad de ensayo y la calidad y/o aceptabilidad de la verificación de un estudio, así como para adoptar cualquier medida necesaria referente a los resultados de la inspección o de la verificación.

En el territorio nacional son órganos de control:

- La Dirección General de Agricultura en lo que corresponde a la adscripción al programa de cumplimiento de las BPLs de las entidades de ensayo de productos fitosanitarios. El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación ha designado a la ENAC como órgano para la evaluación de las

entidades de ensayo de la que recibirá información relativa al grado de cumplimiento de las entidades de ensayos de los principios de BPLs.

- Los órganos que, cumpliendo los requisitos establecidos en la normativa, puedan designar las Comunidades Autónomas. En ausencia de dicha designación será el Órgano designado por la Dirección General de Agricultura, quien se responsabilice de esa función.

2.2. Autoridad Reguladora.

Es el Organismo de la Administración Pública con atribuciones legales sobre los aspectos de control de las sustancias a que se refiere el presente programa. En lo relativo a este Programa (productos fitosanitarios) es la Dirección General de Agricultura, en virtud de lo dispuesto en el R.D. 2163/1994.

3. PROCEDIMIENTO DE ADSCRIPCIÓN AL PROGRAMA DE CUMPLIMIENTO DE BPLS

El Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación ha designado a la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) como órgano para la evaluación de entidades de ensayo, por Orden de 11 de diciembre de 1995 (Art. 15.2).

Toda entidad de ensayo que pretenda adscribirse al Programa deberá seguir el siguiente procedimiento:

1. Comunicar a la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), mediante un escrito declarando su intención de ser evaluadas sobre el cumplimiento de los principios de las BPL, para las actividades que desarrolle dentro de las incluidas en el ámbito de este Programa. La Entidad Nacional de Acreditación informará al solicitante de la documentación necesaria para iniciar el procedimiento de inspección, así como toda aquella información que se estime pertinente.
2. Cumplimentar un formulario de solicitud de inspección del cumplimiento de BPL, mediante el que se comprometa a respetar el procedimiento de inspección y, en particular, a recibir y prestar colaboración con el grupo inspector, hacerse cargo de los gastos que ocasione la evaluación, así como a cumplir con los criterios establecidos. Realizadas las inspecciones pertinentes, tal y como se describen más adelante, ENAC adoptará una decisión y, en el caso de resultar favorable, procederá a emitir para el solicitante el correspondiente certificado acreditativo del cumplimiento de BPL, lo que se comunicará al Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, para su información y efectos oportunos. En dicho certificado se incluirá la expresión <<evaluada la conformidad de buenas prácticas de laboratorio de acuerdo con la Directiva 1999/12/CE>>.

El certificado de cumplimiento de las BPL expedido por ENAC, no excluye del requisito de autorización para realizar los correspondientes ensayos bajo las condiciones establecidas en los artículos 4 a 8 del Real Decreto 2163/1994, que deberá ser dictada por el Director General de Agricultura, previo informe de la Comisión de Evaluación de Productos Fitosanitarios.

La entidad de ensayo acreditada en base a la referida certificación, quedará adscrita al Programa de cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) en lo que respecta a los estudios y ensayos necesarios para la inclusión de sustancias activas (plaguicidas) en la lista comunitaria o para autorizaciones de productos fitosanitarios en España. La Dirección General de Agricultura informará a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas sobre las entidades de ensayo acreditadas.

4. CLASES DE INSPECCIONES Y VERIFICACIONES

El programa de cumplimiento de las BPL, en el ámbito de los ensayos con productos fitosanitarios a que se refiere el presente programa, incluye dos tipos de inspecciones:

- 1) Inspección normal: Es la motivada por la solicitud de la entidad de ensayo para adscribirse al programa de cumplimiento o por la vigilancia regular de las entidades de ensayo adscritas al programa,

con el fin de confirmar su mantenimiento dentro del mismo. Este tipo de inspección será realizada normalmente según un ciclo bienal y comprenderá una visita de carácter general a la entidad de ensayo y una verificación de uno o más estudios en ejecución o ya concluidos.

2) Inspecciones o verificaciones especiales: Son las realizadas a la entidad de ensayo a petición de la autoridad reguladora, por la existencia de dudas razonables a raíz de la presentación de determinados estudios para solicitar la inclusión en lista comunitaria de sustancias activas o para la autorización de comercialización de productos fitosanitarios, o por otros indicios de incumplimiento de los principios de aplicación de las BPL.

5. FACULTADES DE LOS INSPECTORES

Las entidades de ensayo están obligadas a facilitar a los inspectores responsables de la inspección y/o verificación de estudios, el acceso a las instalaciones y parcelas de ensayos, así como a proporcionarles la información y documentación necesarias para realizar su función.

Para tal fin, los inspectores deberán disponer de una designación formal por parte del órgano de control o, en su defecto, del órgano encargado de la evaluación, que les servirá como identificación, que podrá ser exigida por la entidad de ensayo. Asimismo deberán tener firmado un compromiso de confidencialidad, mediante el cual se comprometerán a tratar de forma confidencial toda la documentación a la que tengan acceso durante el desempeño de sus funciones de inspección.

6. PROCEDIMIENTOS DE INSPECCION

Las inspecciones de las entidades de ensayo que pretendan adscribirse al programa de cumplimiento de BPL, se realizarán en dos etapas. La primera consistirá en una visita de preinspección cuyo objetivo será familiarizar a los inspectores con la organización que se va a inspeccionar en relación con su estructura administrativa, las instalaciones de ensayo de que dispone y la gama de estudios que lleve a cabo. La segunda etapa consistirá en la inspección general.

6.1. Preinspección:

La visita de preinspección se realizará cuando una entidad de ensayo pretenda adscribirse a este programa de cumplimiento de BPL, con el fin de obtener la información pertinente. Una vez que ésta se encuentre adscrita a dicho programa, no será necesaria una preinspección en las siguientes inspecciones periódicas.

Un inspector del órgano de control o, en su caso, del órgano de evaluación, contactará con la dirección de la entidad de ensayo a inspeccionar, con el objetivo de establecer una fecha para la realización de la visita de preinspección.

Una vez fijada la fecha, el órgano de control o de evaluación comunicará por escrito a la entidad de ensayo la fecha acordada para la preinspección e indicará la hora prevista de la llegada de los inspectores, así como el objeto de la visita y su previsible duración, lo cual permitirá a la entidad de ensayo asegurar la presencia del personal. Del mismo modo se relacionará aquella documentación mínima necesaria, que se tendrá que poner a disposición de los inspectores en el momento de la inspección, disposición de las instalaciones, organigramas, informes sobre estudios, protocolos, programa de garantía de calidad establecido por la entidad de ensayo, lista de procedimientos normalizados de trabajo y curriculum vitae del personal directivo.

Estos documentos incluirán la información relativa al tipo, dimensiones y disposición de la instalación; la gama de estudios con que verosímilmente se enfrentarán en el curso de la inspección; y la estructura administrativa de la entidad.

Una vez finalizada la visita, los inspectores elaborarán un informe sobre la entidad preinspeccionada y la conveniencia o no de proseguir el procedimiento. En el caso de que el informe sea favorable, se

continuará con el procedimiento de inspección. Si este informe es desfavorable, por haberse detectado incumplimientos graves de los principios de las BPL, se le enviará a la dirección de la entidad de ensayo y se procederá como se especifica en el capítulo 7, en lo relativo a medidas a adoptar para el caso de informes negativos.

6.2. Inspección general:

Un inspector del organismo de control o, en su caso, del órgano de evaluación, contactará con la dirección de la entidad de ensayo a inspeccionar, con el objetivo de establecer una fecha para la realización de la inspección de la entidad de ensayo y/o de la verificación de estudios.

Una vez fijada la fecha, el organismo de control o de evaluación comunicará por escrito a la entidad la fecha acordada para la inspección e indicará la hora programada de llegada de los inspectores, así como el objeto de la visita y la duración prevista, lo cual permitirá a la entidad de ensayo asegurar la presencia del personal.

Durante el primer día de la inspección, se realizará una reunión preliminar con la finalidad de informar a la dirección y al personal de la instalación de las razones de la inspección y precisar las zonas de las instalaciones y el estudio o estudios que serán objeto de inspección o verificación, así como los documentos y el personal a los que posiblemente afecte. Todos los detalles administrativos y prácticos de la inspección y/o verificación de estudios deben discutirse con la dirección de la instalación en esta reunión.

En la reunión preliminar, los inspectores deben:

1. Exponer la finalidad y el alcance de la visita.
2. Especificar la documentación que necesitarán para la inspección; por ejemplo, listas de estudios en ejecución y concluidos, planes de estudios, procedimientos normalizados de trabajo, informes sobre estudios, etc. En este momento debe convenirse el acceso a los documentos de interés y, de ser necesario, las medidas para hacer copias de los mismos.
3. Adquirir una noción clara de la estructura administrativa (organización) y del personal de la instalación o pedir información sobre el particular.
4. Pedir información sobre la realización, en paralelo, de estudios sujetos a las BPL y de otros a los que no se apliquen los principios de las BPL.
5. Hacer una determinación inicial de las instalaciones que van a ser objeto de inspección.
6. Especificar los documentos y modelos o muestras que se necesitarán del estudio o estudios, en ejecución o concluidos, que se decidan someter a verificación.

Durante la inspección de las instalaciones, los inspectores deberán ser acompañados, como mínimo, por uno de los miembros de la unidad de garantía de calidad (UGC), y pueden solicitar un lugar adecuado para poder examinar la documentación y realizar otras actividades.

Durante el resto de días programados para la realización de la inspección, los inspectores procederán a la revisión cuidadosa de las instalaciones y/o a la verificación de los estudios que sean objeto de la inspección de acuerdo con las actividades indicadas en el punto siguiente.

Al finalizar la inspección, los inspectores realizarán una reunión con el personal directivo de la entidad de ensayo con el objetivo de exponer y discutir las conclusiones de sus observaciones.

6.3. Desarrollo de la inspección general:

La inspección de la entidad de ensayo se deberá dividir por áreas, de acuerdo con los apartados c) a ñ) del Anexo B del RD 2043/1994, siendo éstas las siguientes:

6.3.1. Organización y personal.

Su finalidad es determinar si las instalaciones cuentan con personal cualificado, recursos humanos y servicios de apoyo suficientes para la variedad y número de estudios que realiza, si la estructura organizativa es adecuada y si la dirección ha establecido pautas para la capacitación y la vigilancia de la salud del personal, adecuadas a los estudios que se efectúen en las instalaciones.

Se debe pedir a la dirección que facilite ciertos documentos, como por ejemplo planos de los locales; organigramas de la gestión de la instalación y de su organización a nivel científico; curriculum vitae del personal técnico que intervenga en el tipo o tipos de estudios que vayan a ser objeto de verificación de estudios; lista o listas de los estudios en ejecución y concluidos, con información sobre el tipo de estudio, las fechas de comienzo y conclusión, el sistema experimental utilizado, el cauce administrativo y el nombre del director de estudio; pautas, cuando se hayan establecido, para la capacitación del personal y la vigilancia de su salud; registros de capacitación del personal, cuando existan; el índice de los procedimientos normalizados de trabajo (PNT), y los PNT especiales relacionados con los estudios o procedimientos que se sometan a inspección o verificación.

El inspector debe comprobar, en particular, la lista de los estudios en ejecución y concluidos, para cerciorarse del volumen de trabajo que realiza la entidad de ensayo; la identidad y cualificación de los directores de estudio, de los investigadores principales, del jefe de la unidad de Garantía de Calidad y del restante personal directivo; la existencia de PNT aplicables a todas las actividades de ensayo de que se trate.

6.3.2. Programa de garantía de calidad.

Su finalidad es determinar si son adecuados los mecanismos aplicados para que la dirección se cerciore de que los estudios de laboratorio se realizan conforme a los principios buenas prácticas de laboratorio.

Debe pedirse al jefe de la unidad de garantía de calidad (UGC) que haga una demostración de los sistemas y métodos de inspección y vigilancia de los estudios, con fines de garantía de calidad, así como del sistema de registro de las observaciones efectuadas durante dicha vigilancia.

Los inspectores deben comprobar:

1. La cualificación del jefe de la UGC y de todo el personal de la UGC.
2. Que la UGC realiza sus funciones con independencia del personal que participa en los estudios.
3. Cómo planifica y ejecuta la UGC las inspecciones, cómo vigila las fases críticas detectadas en un estudio, y de qué recursos dispone para las actividades de inspección y vigilancia con fines de garantía de calidad.
4. Que, cuando la duración de los estudios sea tan breve que no resulte factible vigilar cada uno de ellos, existan disposiciones para la vigilancia por medio de muestreo.
5. La amplitud y profundidad de la vigilancia con fines de GC en las fases prácticas del estudio.
6. Los procedimientos de GC para verificar el informe final, al objeto de cerciorarse de su concordancia con los datos primarios.
7. Si la dirección recibe de la UGC informes sobre los problemas que puedan afectar a la calidad o integridad de un estudio.
8. Las medidas adoptadas por la UGC cuando se observan desviaciones.
9. Si la UGC desempeña alguna función, y cuál es ésta, cuando los estudios o partes de ellos se realizan en entidades de ensayo contratadas.
10. Si la UGC desempeña algún papel, y cuál es éste, en la labor de examen, revisión y actualización de los PNT.

6.3.3. Instalaciones.

La finalidad es determinar si las instalaciones son adecuadas, por sus dimensiones, construcción, diseño y ubicación, para satisfacer las exigencias de los estudios que se desean realizar.

El inspector debe comprobar que:

1. El diseño de la instalación permite un grado suficiente de separación de forma que, por ejemplo, las sustancias químicas, animales, alimentos, muestras, etc. de un estudio no puedan confundirse con las de otro, a la vez que las zonas de recepción, manipulación y almacenamiento de especímenes, están separadas de las zonas de almacenamiento y manipulación de las sustancias de ensayo y de referencia. En el caso de los estudios de campo, el inspector debe comprobar que los lugares de ensayo son escogidos de forma que se asegure una posibilidad mínima de interferencias exteriores, para lo cual deberán existir procedimientos que garanticen que las actividades y operaciones realizadas en el lugar de ensayo o en áreas colindantes están plenamente documentadas y que su naturaleza no comprometerá la integridad del estudio.
2. Existen procedimientos de control y vigilancia del medio ambiente que funcionan correctamente en las zonas críticas, por ejemplo, en las zonas de cultivo o de tratamiento, de almacén o de laboratorio. En ensayos de campo no es posible ejercer este control, por lo que se aceptará el uso de información procedente de estaciones meteorológicas cercanas al lugar de ensayo.
3. Las condiciones generales de mantenimiento de las distintas instalaciones son adecuadas y se dispone, en caso de necesidad, de procedimientos para el control de plagas.
4. Existen zonas adecuadas de recogida, almacenamiento y evacuación para los restos residuos resultantes de la realización del estudio, de manera que se asegure que no haya riesgo de contaminación cruzada de sistemas experimentales, de sustancias de ensayo o de referencia, ni de especímenes recolectados. También se deberá comprobar la existencia de procedimientos de transporte y eliminación de estos residuos.

6.3.4. Obtención, mantenimiento y confinamiento de los animales ó elementos utilizados.

La finalidad es determinar si la instalación, en caso de emprender estudios con animales u otros sistemas experimentales, posee medios auxiliares y condiciones adecuadas para la obtención, mantenimiento y confinamiento de los mismos, a fin de evitar problemas que pudieran afectar al sistema experimental y, en consecuencia, a la calidad de los datos.

Es posible que una instalación de ensayos realice estudios que requieran diferentes especies de animales o de plantas, así como sistemas microbianos u otros sistemas celulares o subcelulares. El tipo de sistema experimental que se emplee determinará los aspectos que el inspector debe vigilar en lo tocante a obtención, mantenimiento y confinamiento. Procediendo con juicio recto el inspector debe comprobar, según sean los sistemas experimentales utilizados, que:

1. Dispone de instalaciones adecuadas a las pruebas realizadas y a sus exigencias.
2. Existen medidas para la cuarentena de los animales y plantas que se introducen en la instalación y que tales medidas funcionan satisfactoriamente.
3. Existen medidas para aislar a los animales, plantas u otros elementos utilizados que se sepa o se sospeche que están enfermos o son portadores de una enfermedad.
4. Existen actividades adecuadas de vigilancia y control del estado sanitario o fitosanitario, el comportamiento u otros aspectos que correspondan al sistema experimental.
5. El equipo para conseguir las condiciones ambientales que requiera cada sistema experimental es adecuado, está bien mantenido y es eficaz.
6. Las jaulas, depósitos y otros contenedores, así como el equipo accesorio, se mantienen suficientemente limpios.
7. Se efectúan como es debido los análisis para comprobar las condiciones ambientales y los sistemas auxiliares.

8. Existen medios para retirar y evacuar los desechos y residuos de origen vegetal y animal, y su evacuación se realiza de forma que se reducen al mínimo la infestación por parásitos, los malos olores, los riesgos para la salud y la contaminación del medio ambiente.
9. Se dispone, para todos los sistemas experimentales, de zonas de almacenamiento de los alimentos destinados a los animales o de otros materiales análogos; que estas zonas no se usan para almacenar otros materiales como sustancias de ensayo, plaguicidas químicos o desinfectantes y que están separadas de las zonas en que se obtienen o mantiene los animales u otros sistemas experimentales biológicos.
10. Los alimentos y las condiciones de mantenimiento de los sustratos y camas de los animales se protegen contra el deterioro por condiciones ambientales desfavorables, infestación o contaminación.

6.3.5. Aparatos, materiales, reactivos y muestras.

Su finalidad es comprobar que la entidad de ensayo dispone de aparatos, correctamente ubicados y en funcionamiento, en cantidad suficiente y de capacidad adecuada para responder a las exigencias de los ensayos que se realicen en la instalación, y comprobar que los materiales, reactivos y muestras se etiquetan, usan y almacenan correctamente.

El inspector debe comprobar que:

1. Los aparatos se mantienen limpios y en buen estado de funcionamiento.
2. Se llevan registros del funcionamiento, mantenimiento, verificación y calibración de los aparatos.
3. Los materiales y los reactivos químicos se etiquetan correctamente y se almacenan a las temperaturas adecuadas teniendo en cuenta las fechas de caducidad. Las etiquetas de los reactivos deben indicar su origen, identidad y concentración u otra información pertinente.
4. Los especímenes se identifican satisfactoriamente según la naturaleza del sistema experimental y la fecha de la toma.
5. Los aparatos y materiales empleados no causan interferencias con los sistemas experimentales y están adecuadamente elegidos para la finalidad del estudio.

6.3.6. Sistemas experimentales:

Su finalidad es comprobar que existen procedimientos adecuados para el manejo y control de los distintos sistemas experimentales requeridos para los estudios realizados en la instalación, por ejemplo sistemas experimentales químicos y físicos, sistemas experimentales celulares y microbianas, plantas o animales.

6.3.7. Sistemas experimentales físicos y químicos:

El inspector debe comprobar que:

1. Cuando lo requieran los protocolos, se haya determinado la estabilidad de la sustancia a ensayar y de las sustancias de referencia y que se hayan utilizado las sustancias de referencia especificadas en los protocolos de las pruebas.
2. En los sistemas automáticos, los datos generados en forma de gráficos, trazado de registros o impresos de salida de un ordenador, se tratan como documentos de datos primarios y se archivan.

6.3.8. Sistemas experimentales biológicos.

Teniendo en cuenta los puntos respectivos mencionados anteriormente relativos a la obtención, mantenimiento o confinamiento de los sistemas experimentales biológicos, el inspector debe comprobar que:

1. Los sistemas experimentales son los especificados en los protocolos del estudio.
2. La identificación de los sistemas experimentales se efectúa de forma adecuada.
3. En todo el estudio, la identificación de los animales y demás organismos se efectúa de forma adecuada e inequívoca.
4. La identificación de las jaulas o recipientes de los sistemas experimentales se efectúa de forma apropiada, con toda la información necesaria.
5. Existe una separación adecuada de los estudios que se realizan con las mismas especies de animales (o los mismos sistemas experimentales biológicos) pero con sustancias diferentes.
6. Existe una separación adecuada de las especies animales (y de otros sistemas experimentales biológicos) en el espacio o en el tiempo.
7. El medio ambiente de los sistemas experimentales es el especificado en el protocolo o en los PNT en cuanto a puntos como temperatura o ciclos de iluminación/oscuridad.
8. Los registros referentes a la recepción, manejo, alojamiento o confinamiento, cuidado y evaluación de la salud son adecuados para los sistemas experimentales.
9. Se llevan registros de los exámenes, medidas de cuarentena, morbilidad, mortalidad, comportamiento, diagnóstico y tratamiento de los sistemas experimentales animales y vegetales, o de otros aspectos análogos, según proceda para cada sistema experimental biológico.
10. Existen disposiciones para la adecuada evacuación de los desechos y residuos al final del ensayo.

6.3.9. Producto de ensayo y de referencia.

Su finalidad es determinar si la entidad de ensayo cuenta con procedimientos para:

- a) Tener la seguridad de que la identidad, actividad, cantidad y composición de los productos de ensayo y de referencia se ajustan a las respectivas especificaciones.
- b) Efectuar la recepción y el almacenamiento adecuados de los productos de ensayo y de referencia.

El inspector debe comprobar que:

1. Existen PNT para registrar la recepción y para el manejo, muestreo, uso y almacenamiento de los productos de ensayo y referencia.
2. Se etiquetan debidamente los contenedores de productos de ensayo y los de sustancias de referencia.
3. Las condiciones de almacenamiento son las adecuadas para mantener la concentración, pureza y estabilidad de los productos de ensayo y de referencia.
4. Existen PNT para determinar la identidad, pureza, composición y estabilidad, así como para impedir la contaminación de las sustancias de ensayo y de las sustancias de referencia, cuando corresponda.
5. Existen PNT para determinar la homogeneidad y estabilidad de mezclas que contengan sustancias de ensayo y sustancias de referencia cuando corresponda.
6. Se llevan registros de la composición, caracterización, concentración y estabilidad de mezclas que contengan sustancias de ensayo y de referencia, según corresponda.
7. Se etiquetan los recipientes que contengan mezclas (o diluciones) de las sustancias de ensayo y las de referencia y que se lleven registros de la homogeneidad y estabilidad de los respectivos contenidos, según corresponda.

8. Cuando el ensayo dure más de cuatro semanas, que se han tomado muestras de cada lote de sustancias de ensayo y de sustancias de referencia para su análisis, y que se han conservado durante un período adecuado.
9. Que los procedimientos para mezcla de sustancias se han concebido de forma que prevengan errores de identificación o la contaminación recíproca.

6.3.10. Procedimientos normalizados de trabajo.

Su finalidad es determinar si la entidad de ensayo cuenta con procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos para todos los aspectos importantes de sus actividades teniendo en cuenta que se trata de uno de los principales medios que tiene la dirección para controlar las actividades de la entidad de ensayo.

Estos PNT tienen una relación directa con los aspectos más corrientes de los ensayos realizados por la entidad de ensayo.

El inspector debe comprobar que:

1. Cada zona de la entidad de ensayo tiene copias de los PNT, debidamente autorizados y de disponibilidad inmediata.
2. Existen procedimientos para la revisión y actualización de los PNT.
3. Toda modificación de los PNT ha sido autorizada y fechada.
4. Se mantienen archivos retrospectivos de los PNT y existen PNT para las siguientes actividades, aunque no necesariamente limitados a las mismas:
 - Recepción, identificación, etiquetado, manejo, muestreo, uso y almacenamiento de las sustancias de ensayo y las sustancias de referencia.
 - Uso, mantenimiento, limpieza, calibración y validación de los sistemas informáticos y los instrumentos de medición, los sistemas informáticos y los equipos de control de las condiciones ambientales.
 - Preparación de los reactivos y composición de las dosis a administrar.
 - Mantenimiento de registros e informes, así como almacenamiento y recuperación de los mismos.
 - Preparación de las zonas que contengan los sistemas experimentales y control de sus condiciones ambientales.
 - Recepción, traslado, ubicación, caracterización, identificación y cuidado de los sistemas experimentales.
 - Manejo de los sistemas experimentales antes del estudio, durante el mismo y a su terminación.
 - Evacuación de los desechos y restos.
 - Empleo de agentes plaguicidas y de limpieza.
 - Actividades del programa de garantía de calidad.

6.3.11. Realización del estudio.

La finalidad es verificar que existen protocolos por escrito y que dichos protocolos y la ejecución del estudio se ajustan a los principios buenas prácticas de laboratorio.

El inspector debe comprobar que:

1. El protocolo fue firmado por el director del estudio.
2. Toda enmienda al protocolo fue firmada y fechada.
3. Fue registrada la fecha en que el promotor dio su acuerdo para el protocolo (cuando así corresponda).
4. Las mediciones, observaciones y exámenes se ajustan al protocolo y a los PNT correspondientes.

5. Los resultados de estas mediciones, observaciones y exámenes se registraron directamente, prontamente, con exactitud y de manera legible y fueron firmados (o visados) y fechados.
6. Se asegura la identificación de los datos generados o almacenados en ordenador y son adecuados los procedimientos para protegerlos contra enmiendas no autorizadas o pérdidas.
7. Todas las enmiendas a los datos primarios, incluidas las almacenadas en ordenador, no anulan los registros precedentes, indican la razón de la enmienda y están firmadas y fechadas.
8. El soporte lógico (software) empleado en el estudio es fiable, exacto y de validez verificable.
9. Se han investigado y evaluado todos los imprevistos que se manifiesten en los datos primarios.
10. Los resultados presentados en los informes (provisional o final) del estudio son congruentes y completos y reflejan correctamente los datos primarios.

6.3.12. Informes sobre los resultados del estudio

La finalidad es determinar si los informes finales se elaboran en conformidad con los principios de las BPL.

Cuando se presente un informe final, el inspector debe comprobar que:

1. Ha sido firmado y fechado por el director del estudio asumiendo la responsabilidad de la validez del estudio y confirmando que éste se ha realizado en conformidad con los principios buenas prácticas de laboratorio.
2. Los investigadores principales han avalado, mediante firma y fecha, los datos obtenidos de las fases delegadas, que estarán recogidos en informes propios o en el informe final realizado por el director de estudio.
3. El informe incluye una declaración de calidad, firmada y fechada.
4. Las enmiendas, si las hubiera, han sido efectuadas por el personal competente.
5. El informe indica la ubicación de todas las muestras los especímenes y datos primarios en los archivos.
6. Cuando el estudio comprende únicamente la etapa de campo, figura la identificación del laboratorio que lleva a cabo la etapa de laboratorio.

6.3.13. Almacenamiento y conservación de los registros.

La finalidad es determinar si la instalación ha generado registros e informes satisfactorios y si se han adoptado disposiciones adecuadas para el almacenamiento y conservación de los registros y material de información.

El inspector debe comprobar:

1. Que se ha especificado la persona responsable del archivo.
2. Los archivos y su equipo para el almacenamiento de los protocolos, datos primarios, informes finales, muestras y especímenes.
3. El procedimiento para la recuperación de la documentación archivada.
4. Los procedimientos por los que sólo se permite el acceso a los archivos únicamente al personal autorizado y se lleva un registro de las personas a las que se concede acceso a datos primarios, diapositivas, etc.
5. Que se lleva un inventario del material conservado en archivo y registro de movimientos.
6. Que los registros y el material de información se conservan durante el tiempo necesario (como mínimo hasta un año después del cese de la comercialización del producto) y que se hallan protegidos contra pérdidas o daños a causa del incendio, malas condiciones ambientales, etc.

6.3.14. Verificación de estudios.

Las inspecciones de entidades de ensayo pueden incluir, en particular, la realización limitada de verificaciones de estudios. Estas pueden consistir en exámenes de estudios en ejecución o concluidos. Cuando las autoridades reguladoras pidan verificación de estudios concretos, la realización del estudio en cuestión y los informes sobre el mismo deben someterse a un examen detallado. Dada la gran variedad de los tipos de estudios que pueden ser objeto de verificación, es preferible ofrecer sólo orientación de carácter general, por lo que los inspectores y demás participantes en la verificación de estudios tendrán siempre que proceder con juicio propio al decidir la naturaleza y amplitud de sus exámenes. Su objetivo debe ser reconstruir el estudio a partir del protocolo sirviéndose de los correspondientes PNT, datos primarios y demás material de información archivado.

En ciertos casos, es posible que los inspectores necesiten la asistencia de otros expertos para realizar una verificación eficaz.

Al efectuar la verificación de un estudio, el inspector debe:

1. Conseguir los nombres, descripciones de empleo y exposiciones resumidas de la capacitación y experiencia de una selección de personas participantes en el estudio o estudios, tales como el director y los investigadores principales.
2. Comprobar que existe suficiente personal capacitado en las materias de interés para el estudio o estudios de que se trate.
3. Identificar cada aparato o componente del equipo especial utilizado en el estudio, y examinar los registros de calibración, mantenimiento y servicio en el caso del equipo.
4. Examinar los registros referentes a la estabilidad de los productos de ensayo, a los análisis de dichos productos y de los compuestos, a los análisis de los alimentos para los animales, etc.
5. Tratar de determinar, por medio de entrevistas si es posible, los trabajos que tenían asignados las personas participantes en el estudio, durante el período de ejecución del mismo, para cerciorarse de que dichas personas tuvieron tiempo de llevar a cabo las tareas especificadas en el protocolo o el informe del estudio.
6. Conseguir ejemplares de todos los documentos referentes a los procedimientos de control, o que formen parte integrante del estudio, entre ellos:
 - El protocolo.
 - Los PNT vigentes cuando se realizó el estudio.
 - Libros de registro, cuadernos de notas, expedientes, fichas de trabajo, impresos de salida de datos almacenados en ordenador, etc.
 - El informe final.

En los estudios en que se utilicen animales, los inspectores deben observar cierto porcentaje de ejemplares desde su obtención o llegada al laboratorio hasta su necropsia. Deben prestar especial atención a los registros referentes a: peso corporal de los animales, cantidad de agua y alimentos ingeridos, preparación y administración de dosis, etc.; observaciones clínicas y conclusiones resultantes de la necropsia; exámenes biológicos, y patología.

7. MEDIDAS A ADOPTAR COMO CONSECUENCIA DE LAS INSPECCIONES Y DE LAS VERIFICACIONES DE ESTUDIOS

7.1. Inspección inicial

Una vez concluida la inspección, los inspectores deberán redactar un informe completo con sus conclusiones. El organismo de control o, en su defecto, el de evaluación, deberá enviar a la dirección de la entidad de ensayo una copia del mismo, que deberá responder si acepta o no el contenido de dicho informe.

En el caso de que el informe sea negativo y la dirección de la entidad de ensayo acepte sus conclusiones, deberán indicar las acciones que iniciarán para corregir las desviaciones indicadas en dicho informe, así como el plazo estimado para su puesta en práctica. Estas acciones deberán ser aceptadas por los inspectores. Una vez transcurrido dicho plazo, se realizará una nueva visita de inspección.

En el caso de que la dirección de la entidad de ensayo no acepte las conclusiones contenidas en el informe, deberá presentar las objeciones que considere oportunas al organismo de control. Una vez estudiadas las alegaciones, y en el caso de que existan discrepancias, se discutirán en una reunión entre los responsables de la entidad de ensayo y el organismo de control de las BPL.

Cuando la conclusión del informe emitido por los inspectores sea que no se observa ninguna desviación, o sólo desviaciones ligeras, de los principios de las BPL, se continuará con el procedimiento descrito en el apartado 3 (trámite nº 4) de procedimiento de adscripción al programa de cumplimiento de BPLs.

Si la inspección revela sólo ligeras desviaciones respecto de los principios buenas prácticas de laboratorio, debe pedirse a la entidad de ensayo que las corrija. En el caso de que sea necesario, el inspector volverá a visitar la instalación para verificar que se han efectuado las correcciones.

7.2. Inspecciones de seguimiento e inspecciones/verificaciones especiales:

Se adoptarán medidas cuando, en el curso de una inspección a una entidad de ensayo o una verificación de estudio, o después de ellas, se observan desviaciones respecto de los principios buenas prácticas de laboratorio.

Si la inspección o la verificación de un estudio revela sólo ligeras desviaciones respecto de los principios buenas prácticas de laboratorio, debe pedirse a la entidad de ensayo que las corrija. En el caso de que sea necesario, el inspector volverá a visitar la instalación para verificar que se han efectuado las correcciones.

Cuando se observen desviaciones graves, las medidas adoptadas por los órganos de control de buenas prácticas de laboratorio dependerán de las circunstancias particulares de cada caso. Las medidas que cabe adoptar, entre otras, se enumeran a continuación:

- formulación de una declaración que exponga en detalle las insuficiencias o defectos observados que pudieran afectar a la validez de los estudios realizados por la entidad de ensayo
- dar de baja a la entidad de ensayo de las listas o registros existentes sobre entidades de ensayo sometidas a las inspecciones sobre buenas prácticas de laboratorio
- la exigencia de que se adjunte a los informes sobre determinados estudios una declaración detallando las desviaciones
- acción por la vía judicial, cuando las circunstancias lo justifiquen y lo permitan los procedimientos legales o administrativos.

Cuando se observen desviaciones graves que puedan haber afectado a determinados estudios, los órganos encargados de la vigilancia de las buenas prácticas de laboratorio deberán informar sobre sus conclusiones a la Dirección General de Agricultura. Asimismo, cuando la inspección/verificación haya sido solicitada por la Autoridad reguladora, el órgano de control deberá hacerle llegar un informe detallado con las conclusiones.

8. INFORMACION A LA COMISION EUROPEA

El Real Decreto 2043/1994 establece, en su artículo 4, que la Administración General del Estado elaborará anualmente, a fin de remitirlo a la Comisión Europea antes del 31 de marzo, un informe relativo a la aplicación de las buenas prácticas de laboratorio en el territorio nacional. Dicho informe incluirá la

lista de las entidades de ensayo inspeccionadas, la fecha en que se llevaron a cabo dichas inspecciones y un breve resumen de las conclusiones de las inspecciones.

A efectos de la elaboración del informe anual a que se refiere el apartado anterior, las Comunidades Autónomas que hubieran asumido competencias directas sobre BPL, deben remitir a la Dirección General de Agricultura, los datos de las inspecciones realizadas en sus respectivos ámbitos territoriales a lo largo del año vencido.

Cuando una entidad de ensayo situada en el territorio nacional que afirme cumplir las buenas prácticas de laboratorio no las cumpla en realidad, hasta el punto de que pueda verse comprometida la integridad o la autenticidad de los estudios que realiza, la Dirección General de Agricultura informará de ello inmediatamente a la Comisión Europea. En tales supuestos, las Comunidades Autónomas que hubieran asumido competencias directas sobre BPL, facilitarán la oportuna información a la Dirección General de Agricultura.

9. RESOLUCION DE DISCREPANCIAS

En el caso de que existan discrepancias entre la entidad de ensayo y ENAC o el órgano de control designado por una Comunidad Autónoma, éstas serán resueltas por el Director General de Agricultura, previo informe de la Comisión de Evaluación de Productos Fitosanitarios.

10. OBLIGACIONES DE LAS ENTIDADES DE ENSAYO

De acuerdo con lo dispuesto en la Orden de 11 de diciembre de 1995, las entidades de ensayo están sujetas a las siguientes obligaciones:

1. Los titulares de las entidades de ensayo autorizadas para realizar ensayos de productos fitosanitarios bajo BPL deberán notificar a la Dirección General de Agricultura el cese de su actividad.
2. Deberán comunicar al órgano competente de cada una de las Comunidades Autónomas en cuyo ámbito territorial hayan de realizarse, previamente al comienzo de los mismos, la información necesaria para su control oficial, aunque podrán optar por realizar comunicaciones periódicas, con periodicidad máxima de un año, no estando obligados a incluir la información relativa a los ensayos que hayan de realizarse en instalaciones con campos destinados expresamente a la experimentación.
3. Las entidades de ensayo quedan obligadas a facilitar a los agentes responsables de la inspección y/o verificación de estudios el acceso a las instalaciones y parcelas de ensayos, así como a proporcionarles la información y documentación necesarias para realizar su función.
4. El promotor de un ensayo, en todos los casos en que se haya producido autorización para comercializar el producto ensayado, deberá conservar los resultados al menos hasta un año después del cese de comercialización del producto.

11. REVISION DEL PROGRAMA

El presente programa se revisará periódicamente atendiendo a los avances científico-técnicos o modificaciones legales en la materia.