

Este documento constitui um instrumento de documentação e não vincula as instituições

► **B** **DIRECTIVA 2004/10/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO**
de 11 de Fevereiro de 2004

relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre as substâncias químicas (versão codificada)

(Texto relevante para efeitos do EEE)

(JO L 50 de 20.2.2004, p. 44)

Alterada por:

		Jornal Oficial		
		n.º	página	data
► <u>M1</u>	Regulamento (CE) n.º 219/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de Março de 2009	L 87	109	31.3.2009



**DIRECTIVA 2004/10/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO
CONSELHO**

de 11 de Fevereiro de 2004

relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre as substâncias químicas (versão codificada)

(Texto relevante para efeitos do EEE)

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 95.º,

Tendo em conta a proposta da Comissão,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social Europeu (1),

Deliberando nos termos do artigo 251.º do Tratado (2),

Considerando o seguinte:

- (1) A Directiva 87/18/CEE do Conselho, de 18 de Dezembro de 1986, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação para os ensaios sobre as substâncias químicas (3), foi alterada de forma substancial. É conveniente, por motivos de lógica e clareza, proceder à codificação da referida directiva.
- (2) A Directiva 67/548/CEE do Conselho, de 27 de Junho de 1967, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à classificação, embalagem e rotulagem das substâncias perigosas (4), impõe a realização de ensaios sobre as substâncias químicas (5) a fim de permitir avaliar os seus riscos potenciais para o homem e para o ambiente.
- (3) Sempre que as substâncias activas dos pesticidas forem submetidas a ensaios, devem sê-lo de acordo com a Directiva 67/548/CEE.
- (4) A Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários (6) e a Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, prevêm que os ensaios não clínicos sobre os produtos farmacêuticos devem ser efectuados de acordo com os princípios de boas práticas de laboratório (BPL) em vigor na Comunidade para as substâncias químicas, cujo cumprimento também é exigido por outras disposições legislativas comunitárias.
- (5) Os métodos a respeitar para efectuar esses ensaios estão especificados no anexo V da Directiva 67/548/CEE.

(1) JO C 85 de 8.4.2003, p. 138.

(2) Parecer do Parlamento Europeu de 1 de Julho de 2003 (ainda não publicado no Jornal Oficial) e decisão do Conselho de 20 de Janeiro de 2004.

(3) JO L 15 de 17.1.1987, p. 29. Directiva alterada pela Directiva 1999/11/CE da Comissão (JO L 77 de 23.3.1999, p. 8).

(4) JO 196 de 16.8.1967, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 807/2003 (JO L 122 de 16.5.2003, p. 36).

(5) JO L 311 de 28.11.2001, p. 1.

(6) JO L 311 de 28.11.2001, p. 67. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2003/63/CE da Comissão (JO L 159 de 27.6.2003, p. 46).

▼B

- (6) É necessário aplicar os princípios de BPL na realização dos ensaios previstos pela Directiva 67/548/CEE, para que os resultados desses ensaios sejam de qualidade elevada e comparáveis.
- (7) Os recursos consagrados à realização dos ensaios não devem ser desperdiçados pela repetição de ensaios provocada por divergências nas práticas de laboratório entre os Estados-Membros.
- (8) O Conselho da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Económico (OCDE) tomou, em 12 de Maio de 1981, uma decisão relativa à aceitação mútua de dados para a avaliação dos produtos químicos e, em 26 de Julho de 1983, formulou uma recomendação relativa ao reconhecimento da adequação às BPL. Os princípios de BPL foram modificados pela Decisão do Conselho da OCDE [C(97) 186 (final)].
- (9) Para garantir a protecção dos animais torna-se necessário limitar o número de experiências efectuadas em animais. O reconhecimento mútuo dos resultados obtidos na base de métodos uniformes e reconhecidos é uma condição essencial para a redução do número dessas experiências.
- (10) É necessário criar um processo que permita a adaptação rápida dos princípios de BPL.
- (11) A presente directiva não deve prejudicar as obrigações dos Estados-Membros relativas aos prazos de transposição das directivas que constam da parte B do anexo II,

ADOPTARAM A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1.º

1. Os Estados-Membros tomam todas as medidas necessárias para assegurar que os laboratórios que realizam ensaios sobre os produtos químicos nos termos da Directiva 67/548/CEE obedeçam aos princípios de boas práticas de laboratório (BPL) especificados no anexo I da presente directiva.

2. O n.º 1 também é aplicável sempre que outras disposições comunitárias prevejam a aplicação dos princípios de BPL nos ensaios sobre produtos químicos a fim de avaliar a sua segurança para o homem e/ou para o ambiente.

Artigo 2.º

Ao entregarem os resultados dos ensaios, os laboratórios referidos no artigo 1.º devem certificar que esses ensaios foram efectuados de acordo com os princípios de BPL mencionados no referido artigo.

Artigo 3.º

1. Os Estados-Membros tomam as medidas necessárias ao controlo do respeito dos princípios de BPL. Essas medidas incluem, em especial, inspecções e verificações de estudos, em conformidade com as recomendações da OCDE neste domínio.

2. Os Estados-Membros comunicam à Comissão o nome da(s) entidade(s) encarregada(s) do controlo da aplicação dos princípios de BPL referido no n.º 1. A Comissão transmite essas informações aos outros Estados-Membros.

▼M1

Artigo 3.ºA

A Comissão pode adaptar o anexo I ao progresso técnico, no que se refere aos princípios de BPL.

▼ M1

Essas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2 do artigo 4.º.

Artigo 4.º

1. A Comissão é assistida pelo comité criado pelo n.º 1 do artigo 29.º da Directiva 67/548/CEE do Conselho ⁽¹⁾.
2. Sempre que se faça referência ao presente número, são aplicáveis os n.ºs 1 a 4 do artigo 5.º-A e o artigo 7.º da Decisão 1999/468/CE, tendo-se em conta o disposto no seu artigo 8.º.

▼ B*Artigo 5.º*

1. Sempre que as disposições comunitárias exigirem a aplicação dos princípios de BPL, na sequência da entrada em vigor da presente directiva, nos ensaios sobre produtos químicos, os Estados-Membros não podem proibir, restringir ou entravar a colocação dos produtos químicos no mercado por razões ligadas aos princípios de BPL, se os princípios aplicados pelos laboratórios em causa estiverem em conformidade com os referidos no artigo 1.º

2. Sempre que um Estado-Membro verificar, com base em factos comprovados, que uma substância química, ainda que analisada de acordo com o prescrito na presente directiva, constitui, devido à aplicação dos princípios de BPL e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre as substâncias químicas, um perigo para o homem ou para o ambiente, pode, provisoriamente, proibir ou submeter a condições especiais no seu território a colocação no mercado dessa substância. O Estado-Membro em causa informa imediatamente a Comissão e os outros Estados-Membros dos fundamentos da sua decisão.

A Comissão procede, num prazo de seis semanas, à consulta dos Estados-Membros interessados, após o que formulará sem tardar o seu parecer e tomará as medidas adequadas.

▼ M1

A Comissão pode aprovar medidas de execução para efectuar as adaptações técnicas necessárias da presente directiva.

Essas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2 do artigo 4.º.

No caso referido no terceiro parágrafo, o Estado-Membro que aprovou medidas de salvaguarda pode mantê-las em vigor até à entrada em vigor dessas adaptações.

▼ B*Artigo 6.º*

É revogada a Directiva 87/18/CEE, sem prejuízo das obrigações dos Estados-Membros em relação aos prazos de transposição que constam da parte B do anexo II.

As remissões feitas para a directiva revogada devem entender-se como feitas para a presente directiva e devem ler-se nos termos do quadro de correspondência que consta do anexo III.

Artigo 7.º

A presente directiva entra em vigor 20 dias após o da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

⁽¹⁾ JO 196 de 16.8.1967, p. 1.

▼B

Artigo 8.º

Os Estados-Membros são os destinatários da presente directiva.

▼B*ANEXO I***PRINCÍPIOS DE BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO (BPL) DA OCDE****ÍNDICE***SECÇÃO I***INTRODUÇÃO**

Prefácio

1. **Âmbito**
2. **Definição dos termos**
 - 2.1. Boas práticas de laboratório
 - 2.2. Termos relacionados com a organização das instalações de ensaio
 - 2.3. Termos relacionados com os estudos não clínicos de segurança para a saúde e o ambiente
 - 2.4. Termos relacionados com a substância em estudo

*SECÇÃO II***PRINCÍPIOS DE BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO**

1. **Organização e pessoal da instalação de ensaio**
 - 1.1. Responsabilidades da administração da instalação de ensaio
 - 1.2. Responsabilidades do director do estudo
 - 1.3. Responsabilidades do investigador principal
 - 1.4. Responsabilidades do pessoal de estudo
2. **Programa de garantia da qualidade**
 - 2.1. Generalidades
 - 2.2. Responsabilidades do pessoal de garantia da qualidade
3. **Instalações**
 - 3.1. Generalidades
 - 3.2. Instalações dos sistemas de ensaio
 - 3.3. Instalações para manuseamento das substâncias para estudo e de referência
 - 3.4. Instalações de arquivo
 - 3.5. Eliminação de resíduos
4. **Equipamentos, materiais e reagentes**
5. **Sistemas de ensaio**
 - 5.1. Físicos/químicos
 - 5.2. Biológicos
6. **Substâncias para estudo e de referência**
 - 6.1. Recepção, manuseamento, amostragem e armazenamento
 - 6.2. Caracterização
7. **Procedimentos habituais de funcionamento**
8. **Execução do estudo**
 - 8.1. Plano de estudo
 - 8.2. Conteúdo do plano de estudo
 - 8.3. Execução do estudo
9. **Elaboração de relatórios do estudo**
 - 9.1. Generalidades
 - 9.2. Conteúdo do relatório final
10. **Armazenamento e conservação de registos e materiais**



SECÇÃO I

INTRODUÇÃO

Prefácio

O Governo e a indústria têm interesse em garantir a qualidade dos estudos não clínicos de segurança para a saúde e o ambiente, dado que estes constituem a base para a avaliação dos riscos. Em consequência, os países membros da OCDE estabeleceram critérios para a execução desses estudos.

A fim de evitar diferentes regimes de implementação que poderiam prejudicar o comércio internacional de produtos químicos, os países membros da OCDE têm-se empenhado na harmonização internacional dos métodos de ensaio e das boas práticas de laboratório. Em 1979 e 1980, um grupo internacional de peritos, instituído no âmbito do programa especial para o controlo de produtos químicos, elaborou os «Princípios de boas práticas de laboratório da OCDE» (BPL), utilizando práticas científicas e de gestão usuais e a experiência de várias fontes nacionais e internacionais. Esses princípios de BPL foram adoptados pelo Conselho da OCDE em 1981, como um anexo à decisão do Conselho sobre a aceitação mútua de dados na avaliação de produtos químicos [C(81) 30(final)].

Em 1995 e 1996, foi criado um novo grupo de peritos para rever e actualizar estes princípios. O presente documento é o resultado do consenso obtido no âmbito desse grupo e anula e substitui os princípios originais adoptados em 1981.

O objectivo dos presentes princípios de boas práticas de laboratório é promover o desenvolvimento de dados e resultados de ensaio com qualidade. A possibilidade de comparação dos dados dos ensaios constitui a base para a sua aceitação mútua entre países. Se cada país puder confiar nos dados de ensaios desenvolvidos noutros países, é então possível evitar a duplicação de ensaios, poupando-se assim tempo e recursos. A aplicação destes princípios deve contribuir para evitar a criação de barreiras técnicas ao comércio e para aumentar o nível de protecção da saúde humana e do ambiente.

1. Âmbito

Os presentes princípios de boas práticas de laboratório devem ser aplicados aos ensaios de segurança não clínicos de substâncias para estudo que entrem na composição de produtos farmacêuticos, pesticidas, cosméticos, medicamentos veterinários, bem como de aditivos alimentares, aditivos para alimentos para animais (rações) e produtos químicos industriais. Estas substâncias para estudo são frequentemente produtos químicos sintéticos, mas podem também ser de origem natural ou biológica e, em algumas circunstâncias, organismos vivos. O objectivo do ensaio destas substâncias é obter dados sobre as suas propriedades e/ou sobre a sua segurança para a saúde humana e/ou o ambiente.

Os estudos não clínicos de segurança para a saúde e o ambiente abrangidos pelos princípios de boas práticas de laboratório incluem trabalhos realizados em laboratórios, estufas e no terreno.

Excepto quando especificamente isentos pela legislação nacional, os princípios de boas práticas de laboratório aplicam-se a todos os estudos, não clínicos, de segurança para a saúde e o ambiente exigidos pela regulamentação para fins de concessão de licenças ou registo de produtos farmacêuticos, pesticidas, aditivos alimentares, aditivos para rações, cosméticos, medicamentos veterinários e produtos similares, bem como para regulamentação dos produtos químicos industriais.

2. Definição dos termos

2.1. Boas práticas de laboratório

Por boas práticas de laboratório (BPL) entende-se um sistema de qualidade relacionado com o processo de organização e as condições segundo as quais são planeados, executados, acompanhados, registados, arquivados e apresentados os resultados de estudos, não clínicos, de segurança para a saúde e o ambiente.

2.2. Termos relacionados com a organização das instalações de ensaio

1. A instalação de ensaio engloba as pessoas, os locais, e as unidades operacionais necessárias para realizar um estudo, não clínico, de segurança para a saúde e o ambiente. Nos estudos (plurilocais) ou re-

▼B

alizados em mais do que um local, as instalações de ensaio incluem o local em que está sediado o director do estudo e todos os outros locais que, individual ou colectivamente, podem ser considerados instalações de ensaio.

2. Por local de ensaio entende-se o(s) local(is) onde se realiza(m) uma ou várias fases de um estudo.
 3. Por administração da instalação de ensaio entende-se a(s) pessoa(s) com autoridade e responsabilidade formal pela organização e funcionamento da instalação de ensaio em conformidade com os presentes princípios de boas práticas de laboratório.
 4. Por administração do local de ensaio entende-se a(s) pessoa(s) responsável(is) por garantir que a(s) fase(s) do estudo sob a sua responsabilidade seja(m) conduzida(s) de acordo com os presentes princípios de boas práticas de laboratório.
 5. Por patrocinador entende-se a entidade que encomenda, financia e/ou submete para aprovação um estudo, não clínico, de segurança para a saúde e o ambiente.
 6. Por director do estudo entende-se a pessoa responsável pela execução geral de um estudo, não clínico, de segurança para a saúde e o ambiente.
 7. Por investigador principal entende-se a pessoa que, relativamente a um estudo realizado em vários locais, age em nome do director do estudo e tem responsabilidades definidas para as fases do estudo nele delegadas. A responsabilidade do director do estudo pela execução global do estudo não pode ser delegada em nenhum dos investigadores principais, nomeadamente no que diz respeito à aprovação do plano de estudo e suas alterações, à aprovação do relatório final e à garantia de que foram observados todos os princípios de boas práticas e laboratório aplicáveis.
 8. Por programa de garantia da qualidade entende-se um sistema definido, incluindo o pessoal, que é independente da execução do estudo e que se destina a garantir a gestão da instalação de ensaio em conformidade com os presentes princípios de boas práticas de laboratório.
 9. Por procedimentos habituais de funcionamento entende-se os procedimentos documentados que descrevem a forma de execução dos ensaios ou actividades e que não são normalmente especificados em pormenor nos planos de estudo ou nas orientações do ensaio.
 10. Por plano-mestre entende-se a compilação de toda a informação de apoio para avaliação da carga de trabalho e para seguimento dos estudos numa instalação de ensaio.
- 2.3. *Termos relacionados com os estudos não clínicos de segurança para a saúde e o ambiente.*
1. Por estudo não clínico de segurança para a saúde e o ambiente, a seguir designado «estudo», entende-se uma experiência ou um conjunto de experiências em que uma substância em estudo é analisada, em condições laboratoriais ou em ambiente normal, a fim de se obterem dados sobre as suas propriedades e/ou segurança, com vista à sua apresentação às autoridades regulamentares competentes.
 2. Por estudo de curta duração entende-se um estudo realizado num prazo reduzido, com técnicas de rotina de utilização generalizada.
 3. Por plano de estudo entende-se um documento que define os objectivos e a concepção do processo experimental para a realização do estudo, incluindo quaisquer alterações introduzidas.
 4. Por alteração ao plano de estudo entende-se uma alteração intencional ao plano de estudo efectuada após a data de início do mesmo.
 5. Por desvio ao plano de estudo entende-se um desvio não intencional ao plano de estudo após a data de início do mesmo.
 6. Por sistema de ensaio entende-se qualquer sistema biológico, químico ou físico, ou uma combinação destes, utilizado num estudo.
 7. Por dados em bruto entende-se todos os registos e documentação da instalação de ensaio, ou respectivas cópias autenticadas, que constituem o resultado das actividades e observações originais de um estudo.

▼B

Os dados em bruto podem incluir também, por exemplo, fotografias, cópias de microfiches ou microfichas, dados em suporte electrónico, observações ditadas, dados registados a partir de instrumentos automatizados ou qualquer outra forma de armazenamento de dados considerada capaz de armazenar informação, de forma segura, durante o período de tempo fixado na secção 10 *infra*.

8. Por espécime entende-se qualquer material derivado de um sistema de ensaio para exame, análise ou retenção.
 9. Por data de início do processo experimental entende-se a data em que são recolhidos os primeiros dados específicos de estudo.
 10. Por data de conclusão do processo experimental entende-se a última data em que são recolhidos dados para o estudo.
 11. Por data de início do estudo entende-se a data em que o director do estudo assina o plano de estudo.
 12. Por data de conclusão do estudo entende-se a data em que o director do estudo assina o relatório final.
- 2.4. *Termos relacionados com a substância em estudo*
1. Por substância para estudo entende-se qualquer elemento que é objecto de um estudo.
 2. Por substância de referência («substância de controlo») entende-se qualquer elemento utilizado como base de comparação com a substância em estudo.
 3. Por lote entende-se uma quantidade ou porção específica de uma substância para estudo ou de referência produzida durante um ciclo de fabrico definido de tal forma que pode ser considerada como tendo um carácter uniforme e ser designada como tal.
 4. Por veículo entende-se qualquer agente que serve para misturar, dispersar ou solubilizar a substância para estudo ou de referência, a fim de facilitar a sua administração/aplicação ao sistema de ensaio.

*SECÇÃO II***PRINCÍPIOS DE BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO****1. Organização e pessoal da instalação de ensaio***1.1. Responsabilidades da administração da instalação de ensaio*

1. A administração de cada instalação de ensaio deve garantir que os presentes princípios de boas práticas de laboratório sejam cumpridos na respectiva instalação.
2. A administração deverá, no mínimo:
 - a) Garantir a existência de uma declaração que identifique a(s) pessoa(s) da instalação de ensaio com responsabilidades de administração, conforme definidas nos presentes princípios de boas práticas de laboratório;
 - b) Garantir a disponibilidade de um número suficiente de pessoal qualificado, bem como de instalações, equipamentos e materiais adequados para a realização atempada e adequada do estudo;
 - c) Garantir a manutenção de um registo das habilitações, formação, experiência e descrição de funções de cada profissional ou técnico;
 - d) Garantir que o pessoal compreende exactamente as funções que deve executar e, quando necessário, proporcionar formação para a execução dessas funções;
 - e) Garantir o estabelecimento e cumprimento de procedimentos habituais de funcionamento válidos do ponto de vista técnico, bem como aprovar todos os procedimentos habituais de funcionamento originais ou revistos;
 - f) Garantir a existência de um programa de garantia de qualidade com pessoal devidamente designado e garantir que as responsabilidades pela garantia da qualidade estão a ser observadas de acordo com os presentes princípios de boas práticas de laboratório;

▼B

- g) Garantir a designação, antes do início de cada estudo, de uma pessoa com habilitações, formação e experiência adequadas para exercer as funções de director do estudo. A substituição do director de estudo deve processar-se de acordo com os procedimentos estabelecidos e ser devidamente documentada;
 - h) Garantir, no caso de um estudo realizado em vários locais, a designação, se necessário, de um investigador principal com habilitações, formação e experiência adequadas para supervisionar a(s) fase(s) delegada(s) do estudo. A substituição de um investigador principal deve processar-se de acordo com os procedimentos estabelecidos e ser devidamente documentada;
 - i) Garantir a aprovação devidamente documentada do plano de estudo pelo director do estudo;
 - j) Garantir que o director do estudo deu conhecimento do plano de estudo aprovado ao pessoal de garantia da qualidade;
 - k) Garantir a manutenção de um ficheiro (histórico) de todos os procedimentos habituais de funcionamento;
 - l) Garantir a nomeação de um responsável pela gestão do(s) arquivo(s);
 - m) Garantir a elaboração e manutenção de um plano-mestre;
 - n) Garantir que os aprovisionamentos da instalação de ensaio satisfazem os requisitos adequados para a sua utilização no estudo;
 - o) Garantir, no caso de um estudo plurilocal, a existência de linhas claras de comunicação entre o director do estudo, o(s) investigador(es) principal(is), o(s) programa(s) de garantia de qualidade e o pessoal do estudo;
 - p) Garantir que as substâncias para estudo e de referência estão adequadamente caracterizadas;
 - q) Estabelecer procedimentos para garantir que os sistemas informatizados sejam adequados ao fim a que se destinam e que sejam validados, utilizados e mantidos de acordo com os presentes princípios de boas práticas de laboratório.
3. Quando uma ou várias fases de um estudo são realizadas num local de ensaio, a administração do local de ensaio (quando nomeada) assumirá as responsabilidades definidas *supra*, com as seguintes excepções: alíneas g), i), j) e o) do ponto 1.1.2.

1.2. *Responsabilidades do director do estudo*

- 1. O director do estudo é o ponto único de controlo do estudo, sendo responsável pela sua execução global e pela elaboração do relatório final.
- 2. Estas responsabilidades devem incluir, entre outras, as funções a seguir indicadas. O director do estudo deve:
 - a) Aprovar o plano de estudo e quaisquer alterações ao mesmo através de assinatura datada;
 - b) Assegurar que o pessoal de garantia da qualidade disponha, em tempo útil, de uma cópia do plano de estudo e de quaisquer alterações introduzidas e deve, durante a realização do estudo, comunicar de forma eficaz com o pessoal de garantia da qualidade;
 - c) Garantir que o pessoal envolvido no estudo tenha a seu dispor os planos de estudo e quaisquer alterações introduzidas, bem como os procedimentos habituais de funcionamento;
 - d) Garantir que o plano de estudo e o relatório final de um estudo realizado em vários locais (plurilocal) identifiquem e definam o papel de todos os investigadores principais, bem como as instalações e locais de ensaio envolvidos na execução do estudo;
 - e) Garantir a observância dos procedimentos especificados no plano de estudo, avaliar e documentar o impacto de quaisquer desvios ao plano de estudo relativamente à qualidade e integridade do mesmo, tomando acções correctivas adequadas caso necessário, bem como ter conhecimento de quaisquer desvios aos procedimentos habituais de funcionamento durante a execução do estudo;

▼B

- f) Garantir que todos os dados em bruto gerados estejam documentados e integralmente registados;
- g) Garantir que os sistemas informatizados utilizados no estudo foram validados;
- h) Assinar e datar o relatório final para indicar a aceitação da sua responsabilidade pela validação dos dados e para indicar em que medida o estudo obedece aos presentes princípios de boas práticas de laboratório;
- i) Garantir que o plano do estudo, o relatório final, os dados em bruto e o material de apoio sejam arquivados após o término e conclusão do estudo;

1.3. *Responsabilidades do investigador principal*

O investigador principal deve garantir que as fases delegadas do estudo sejam realizadas de acordo com os princípios de boas práticas de laboratório aplicáveis.

1.4. *Responsabilidades do pessoal do estudo*

1. Todo o pessoal envolvido na realização do estudo deve possuir os conhecimentos necessários sobre os princípios de boas práticas de laboratório aplicáveis à sua participação no estudo.
2. O pessoal deve ter acesso ao plano de estudo e aos procedimentos habituais de funcionamento aplicáveis à sua participação no estudo. O pessoal é responsável pelo cumprimento das instruções constantes desses documentos. Qualquer desvio relativamente a essas instruções deve ser documentado e comunicado imediatamente ao director do estudo e/ou, quando aplicável, ao(s) investigador(es) principal(is).
3. O pessoal que participa no estudo é responsável pelo registo imediato e preciso dos dados em bruto, de acordo com os presentes princípios de boas práticas de laboratório, bem como pela qualidade desses dados.
4. O pessoal que participa no estudo deve observar as precauções necessárias, a fim de minimizar os riscos para a sua própria saúde e de garantir a integridade do estudo. Deve também comunicar à pessoa indicada quaisquer situações médicas ou de saúde conhecidas e relevantes, a fim de permitir a sua exclusão de tarefas que possam afectar o estudo.

2. **Programa de garantia da qualidade**2.1. *Generalidades*

1. A instalação de ensaio deve ter um programa de garantia da qualidade destinado a assegurar que os estudos realizados estão em conformidade com as presentes boas práticas de laboratório.
2. O programa de garantia da qualidade deve ser executado por uma ou várias pessoas designadas pela administração, e directamente responsáveis perante esta, que estejam familiarizadas com os procedimentos do ensaio.
3. Essa(s) pessoa(s) não deve(m) estar envolvida(s) na execução do estudo em questão.

2.2. *Responsabilidades do pessoal de garantia da qualidade*

As responsabilidades do pessoal de garantia da qualidade incluem, entre outras, as funções a seguir descritas. Este pessoal deve:

- a) Manter cópias de todos os planos de estudo aprovados e de todos os procedimentos habituais de funcionamento utilizados na instalação de ensaio, bem como ter acesso a uma cópia actualizada do plano-mestre;
- b) Verificar que o plano de estudo contém as informações exigidas para cumprimento dos presentes princípios de boas práticas de laboratório. Esta verificação deve estar documentada;
- c) Efectuar inspecções a fim de determinar se todos os estudos são realizados de acordo com os presentes princípios de boas práticas de laboratório. Nas inspecções deve também verificar-se se os planos de

▼B

estudo e os procedimentos habituais de funcionamento foram postos à disposição do pessoal do estudo e se estão a ser devidamente seguidos.

As inspecções podem ser de três tipos, tal como especificado nos procedimentos habituais de funcionamento do programa de garantia da qualidade:

- inspecções ao estudo,
- inspecções às instalações,
- inspecções aos procedimentos.

Devem ser conservados os registos dessas inspecções;

- d) Inspeccionar os relatórios finais, a fim de confirmar que os métodos, procedimentos e observações estão descritos de forma exaustiva e precisa e que os resultados comunicados reflectem, de forma exaustiva e precisa, os dados em bruto dos estudos;
- e) Comunicar prontamente, por escrito, os resultados da inspecção à administração e ao director do estudo, bem como ao(s) investigador(es) principal(is) e à respectiva administração, quando aplicável;
- f) Preparar e assinar uma declaração, a incluir no relatório final, que especifique os tipos de inspecções efectuadas e as respectivas datas, incluindo a(s) fase(s) do estudo inspeccionada(s), e as datas em que os resultados da inspecção foram comunicados à administração e ao director do estudo, bem como ao(s) investigador(es) principal(is), caso aplicável. Esta declaração servirá também para confirmar que o relatório final reflecte os dados em bruto.

3. Instalações

3.1. Generalidades

1. A localização, construção e dimensão da instalação de ensaio devem satisfazer os requisitos do estudo e minimizar quaisquer perturbações que possam interferir com a validade do mesmo.
2. A concepção da instalação de ensaio deve proporcionar um nível adequado de separação das diferentes actividades, de modo a garantir a boa execução de cada estudo.

3.2. Instalações dos sistemas de ensaio

1. A instalação de ensaio deve ter um número suficiente de salas ou áreas para garantir o isolamento dos sistemas de ensaio e o isolamento dos projectos individuais que envolvam substâncias ou organismos que apresentem riscos biológicos conhecidos ou presumíveis.
2. Devem estar disponíveis salas ou áreas adequadas para o diagnóstico, tratamento e controlo de doenças, a fim de garantir que não se verificará um grau inaceitável de deterioração dos sistemas de ensaio.
3. Devem estar disponíveis salas ou áreas de armazenamento necessárias para equipamentos e aprovisionamentos. As salas ou áreas de armazenamento devem estar separadas das áreas ou salas que contenham os sistemas de ensaio e devem proporcionar uma protecção adequada contra infestações, contaminação e/ou deterioração.

3.3. Instalações para manuseamento das substâncias para estudo e de referência

1. Para evitar contaminações ou misturas, deverá haver salas ou áreas separadas para a recepção e armazenamento das substâncias para estudo e de referência, bem como para a mistura das substâncias para estudo com um veículo.
2. As salas ou áreas de armazenamento das substâncias para estudo devem estar separadas das salas ou áreas que contêm os sistemas de ensaio. Devem apresentar condições necessárias à manutenção da identidade, concentração, pureza e estabilidade das substâncias, bem como para garantir um armazenamento seguro de substâncias perigosas.

3.4. Instalações de arquivo

As instalações de arquivo disponibilizadas devem garantir a segurança do armazenamento e possibilitar a recuperação dos planos de estudo, dados em bruto, relatórios finais, amostras das substâncias e espécimes estudados.

▼B

A concepção e as condições do arquivo devem garantir a protecção do seu conteúdo contra deterioração prematura.

3.5. Eliminação de resíduos

O manuseamento e a eliminação de resíduos devem processar-se de forma a não pôr em risco a integridade dos estudos, o que inclui a previsão de instalações adequadas para a recolha, armazenamento e eliminação, bem como de procedimentos para descontaminação e transporte.

4. Equipamentos, materiais e reagentes

1. Os equipamentos e aparelhos, incluindo sistemas informatizados validados, utilizados para gerar, armazenar e recuperar dados, bem como para controlar os factores ambientais relevantes para o estudo, devem estar adequadamente localizados e ter uma concepção e capacidade adequadas;
2. Os aparelhos utilizados num estudo devem ser periodicamente inspecionados, limpos, mantidos e calibrados de acordo com os procedimentos habituais de funcionamento. Devem ser mantidos registos dessas actividades. A calibração deve, quando possível, ser rastreável a padrões nacionais ou internacionais de medição.
3. Os aparelhos ou materiais utilizados num estudo não devem interferir negativamente nos sistemas de ensaio.
4. Os produtos químicos, reagentes e soluções devem estar rotulados de forma a indicar a sua identidade (com concentração, quando aplicável), prazo de validade e instruções específicas para armazenamento. Devem ainda estar disponíveis informações relativas à origem, data de preparação e estabilidade. O prazo de validade pode ser alargado com base numa avaliação ou análise documentada.

5. Sistemas de ensaio**5.1. Físicos/químicos**

1. Os aparelhos utilizados para gerar dados físicos/químicos devem estar adequadamente localizados e ter uma concepção e capacidade adequadas.
2. Deve garantir-se a integridade dos sistemas de ensaio físicos/químicos.

5.2. Biológicos

1. Devem ser criadas e mantidas condições adequadas de armazenamento, acomodação, manuseamento e de cuidados a ter com os sistemas de ensaio biológicos, a fim de garantir a qualidade dos dados.
2. Os sistemas de ensaio animais ou vegetais devem ser isolados após a sua recepção, a fim de se proceder à avaliação do seu estado de saúde. Caso se verifique uma mortalidade ou morbilidade invulgares, esse lote não deve ser utilizado nos estudos e, quando adequado, deve ser destruído da forma mais humana possível. Na data de início do processo experimental de um estudo, os sistemas de ensaio devem estar isentos de quaisquer doenças ou condições que possam interferir com o objectivo ou execução do estudo. Os sistemas de ensaio que sofram de doenças ou acidentes durante a realização de um estudo devem ser isolados e tratados, se tal for necessário para manutenção da integridade do estudo. Deve ser registado o diagnóstico ou tratamento de qualquer doença verificada antes ou durante a realização de um estudo.
3. Devem ser mantidos registos da origem, data e condições de chegada dos sistemas de ensaio.
4. Os sistemas de ensaio biológicos devem ser aclimatados ao ambiente de ensaio, durante um período de tempo adequado, antes da primeira administração/aplicação da substância para estudo ou de referência.
5. Os recipientes ou áreas de acomodação dos sistemas de ensaio devem apresentar todas as informações necessárias a uma rápida identificação desses sistemas. Os sistemas de ensaio individuais que sejam retirados dos seus recipientes ou áreas de acomodação durante a realização do estudo devem, sempre que possível, estar devidamente identificados.

▼B

6. Durante a sua utilização, os recipientes ou áreas de acomodação dos sistemas de ensaio devem ser limpos e desinfectados com a frequência adequada. Todos os materiais que entrem em contacto com o sistema de ensaio devem estar isentos de contaminantes a níveis que possam interferir com o estudo.
7. Os sistemas de ensaio utilizados em estudo de campo devem estar localizados de forma a evitar interferências no estudo decorrentes do arrastamento de pulverizações e de aplicações anteriores de pesticidas.

6. Substâncias para estudo e de referência**6.1. Recepção, manuseamento, amostragem e armazenamento**

1. Devem ser mantidos registos que incluam a caracterização, data de recepção, prazo de validade, quantidades recebidas e utilizadas no estudo das substâncias para estudo e de referência.
2. Para o manuseamento, recolha de amostras e armazenamento devem existir procedimentos que assegurem, na medida do possível, a homogeneidade, a estabilidade e evitem a contaminação ou mistura.
3. O(s) recipiente(s) para armazenamento deve(m) conter a identificação, o prazo de validade e as instruções específicas para armazenamento.

6.2. Caracterização

1. Cada substância para estudo e de referência deve ser identificada de forma adequada [por exemplo, código, número do Chemical Abstracts Service Registry Number (número CAS), denominação, parâmetros biológicos].
2. Em cada estudo, deve ser conhecida a identidade, incluindo o número de lote, pureza, composição, concentrações ou outras características, para uma definição adequada de cada lote das substâncias para estudo ou de referência.
3. Nos casos em que a substância para estudo é fornecida pelo patrocinador, deve existir um mecanismo, desenvolvido em colaboração entre o patrocinador e a instalação de ensaio, de verificação da identidade da substância apresentada para estudo.
4. Em todos os estudos deve ser conhecida a estabilidade das substâncias para estudo e de referência, em condições de armazenamento e de ensaio.
5. Caso a substância para estudo seja administrada ou aplicada por meio de um veículo, deverá então ser determinada a homogeneidade, concentração e estabilidade da substância nesse veículo. Relativamente a substâncias utilizadas em estudos de campo (por exemplo, misturas em tanques), estes elementos podem ser determinados através de experiências separadas em laboratório.
6. Em todos os estudos, com excepção dos estudos de curta duração, devem ser conservada uma amostra de cada substância para fins analíticos.

7. Procedimentos habituais de funcionamento

1. Nas instalações de ensaio devem estar escritos os procedimentos habituais de funcionamento, devidamente aprovados pela respectiva administração, destinados a garantir a qualidade e integridade dos dados gerados por essa mesma instalação. As revisões dos procedimentos habituais de funcionamento devem ser aprovadas pela administração da instalação de ensaio.
2. Para cada unidade ou área da instalação de ensaio devem estar sempre disponíveis os procedimentos habituais de funcionamento relevantes para as actividades nela executadas. Podem também ser usados livros publicados, métodos analíticos, artigos e manuais como complemento dos referidos procedimentos habituais de funcionamento.
3. Os desvios aos procedimentos habituais de funcionamento relacionados com o estudo devem ser documentados e do conhecimento do director do estudo e do(s) investigador(es) principal(is), conforme aplicável.

▼B

4. Na instalação de ensaio devem existir procedimentos habituais de funcionamento, para as actividades a seguir indicadas, sem que a lista seja limitativa. Os detalhes apresentados em cada ponto devem ser considerados como exemplos ilustrativos.

1. *Substâncias para estudo e de referência*

Recepção, identificação, rotulagem, recolha de amostras e armazenamento.

2. *Equipamentos, materiais e reagentes*

- a) Equipamentos:

Utilização, manutenção, limpeza e calibração.

- b) Sistemas informatizados:

Validação, operação, manutenção, segurança, controlo das alterações e cópias de segurança.

- c) Materiais, reagentes e soluções:

Preparação e rotulagem.

3. *Conservação de registos, elaboração de relatórios, armazenamento e recuperação*

Codificação dos estudos, recolha de dados, preparação de relatórios, sistemas de indexação, tratamento dos dados, incluindo o uso de sistemas informatizados.

4. *Sistema de ensaio (quando adequado)*

- a) Preparação das salas e condições ambientais das salas para o sistema de ensaio;

- b) Procedimentos para recepção, transferência, acomodação adequada, caracterização, identificação e cuidados a ter com o sistema de ensaio;

- c) Preparação, observação e exame dos sistemas de ensaio antes, durante e no fim do estudo;

- d) Manuseamento de espécimes dos sistemas de ensaio encontrados moribundos ou mortos durante o estudo;

- e) Recolha, identificação e manuseamento de espécimes, incluindo autópsia e histopatologia;

- f) Implantação e colocação de sistemas de ensaio numa unidade de ensaio.

5. *Procedimentos da garantia da qualidade*

Actividade do pessoal da garantia da qualidade no planeamento, calendarização, execução, documentação e elaboração de relatórios das inspecções.

8. **Execução do estudo**

8.1. *Plano de estudo*

1. Deve existir sempre um plano escrito antes do início de cada estudo. O plano de estudo deve ser aprovado através de assinatura datada do director do estudo e verificado quanto à sua conformidade com as BPL pelo pessoal da garantia da qualidade, tal como previsto na alínea b) do ponto 2.2. O plano de estudo deve também ser aprovado pela administração da instalação de ensaio e pelo patrocinador, caso exigido pela regulamentação, ou legislação nacional, do país em que o estudo se realiza.
2. a) As alterações ao plano de estudo devem ser justificadas e aprovadas mediante assinatura datada do director do estudo e conservadas junto do plano de estudo;
- b) O director do estudo e/ou o(s) investigador(es) principal(is) devem descrever, explicar, tomar conhecimento e datar atempadamente os desvios ao plano de estudo e mantê-los junto dos dados em bruto.

▼B

3. No caso de estudos de curta duração, pode ser utilizado um plano de estudo geral acompanhado por uma extensão, específica para cada estudo.

8.2. Conteúdo do plano de estudo

O plano de estudo deve conter, entre outras, as seguintes informações:

1. Identificação do estudo, da substância para estudo e da substância de referência:
 - a) Título descritivo;
 - b) Declaração que defina a natureza e objectivo do estudo;
 - c) Identificação da substância para estudo por código ou denominação (IUPAC; número CAS, parâmetros biológicos, etc.);
 - d) Substância de referência a utilizar.
2. Informações relativas ao patrocinador e à instalação de ensaio:
 - a) Nome e endereço do patrocinador;
 - b) Nome e endereço de todas as instalações e locais de ensaio envolvidos;
 - c) Nome e endereço do director do estudo;
 - d) Nome e endereço do(s) investigador(es) principal(is) e indicação da(s) fase(s) do estudo delegada(s) pelo director do estudo e sob responsabilidade do(s) investigador(es) principal(is).
3. Datas
 - a) Data de aprovação do plano de estudo através da assinatura do director do estudo. Data de aprovação do plano de estudo através da assinatura da administração da instalação de ensaio e do patrocinador, caso exigido pela regulamentação, ou legislação nacional, do país em que se realiza o estudo;
 - b) As datas propostas para início e conclusão do processo experimental.
4. Métodos de ensaio:

Referência às orientações técnicas para ensaios da OCDE (OECD Test Guidelines) ou a outros métodos ou orientações a utilizar.
5. Questões várias (quando aplicável):
 - a) Justificação da selecção do sistema de ensaio;
 - b) Caracterização do sistema de ensaio, nomeadamente quanto à espécie, estirpe, subestirpe, proveniência, número, gama de peso corporal, sexo, idade e outras informações pertinentes;
 - c) Método de administração e razões para a sua escolha;
 - d) Níveis de dosagem e/ou concentração(ões), frequência e duração da administração/aplicação;
 - e) Informações pormenorizadas quanto à concepção do processo experimental, incluindo uma descrição do processo cronológico do estudo, de todos os métodos, materiais e condições, do tipo e frequência das análises, medições, observações e exames a realizar, bem como dos métodos estatísticos a utilizar (caso aplicável).
6. Registos:

Lista de registos a conservar.

8.3. Execução do estudo

1. A cada estudo deve ser atribuída uma única identificação. Todos os elementos relativos a esse estudo devem apresentar a respectiva identificação. Os espécimes do estudo devem ser identificados para confirmação da sua origem. Essa identificação deve permitir a rastreabilidade do espécime e do estudo.
2. O estudo deve ser realizado de acordo com o plano de estudo.

▼B

3. Todos os dados gerados durante a realização do estudo devem ser registados, de forma imediata, directa, precisa e legível, pela pessoa que introduz os dados. Essas entradas devem ser assinadas ou rubricadas e datadas.
4. Quaisquer alterações aos dados em bruto devem ser efectuadas de forma a não ocultar a leitura da entrada anterior, devem indicar o motivo da alteração e ser datadas e assinadas ou rubricadas pela pessoa que introduz a alteração.
5. Os dados gerados directamente a partir de computador devem ser identificados, na data da respectiva entrada, pela(s) pessoa(s) responsável(is) pelas entradas directas de dados. O sistema informatizado deve ser concebido de forma a permitir a retenção dos dados completos para fins de auditoria, mostrando todas as alterações aos dados e possibilitando a consulta dos dados originais. Deverá ser possível relacionar todas as alterações aos dados com as pessoas que introduziram essas mesmas alterações, utilizando, por exemplo, assinaturas (electrónicas) com registo de data e hora. Deve ser indicado o motivo das alterações.

9. Elaboração de relatórios do estudo**9.1. Generalidades**

1. Deve ser preparado um relatório final para cada estudo. No caso de estudos de curta duração, pode ser preparado um relatório final normalizado, acompanhado por uma extensão específica para cada estudo.
2. Os relatórios dos investigadores principais ou cientistas que participaram no estudo devem ser assinados e datados pelos mesmos.
3. O relatório final deve ser assinado e datado pelo director do estudo, a fim de indicar a aceitação da sua responsabilidade pela validade dos dados. Deve ser indicado o nível de conformidade com os presentes princípios de boas práticas de laboratório.
4. As correcções e aditamentos ao relatório final devem ter a forma de alterações. As alterações devem especificar claramente a razão das correcções ou aditamentos e ser assinadas e datadas pelo director do estudo.
5. A reformatação do relatório final para cumprimento dos requisitos de submissão de relatórios de uma autoridade nacional de regulamentação ou de registo não constitui uma correcção, aditamento ou alterações ao relatório final.

9.2. Conteúdo do relatório final

O relatório final deve incluir, entre outras, as seguintes informações:

1. Identificação do estudo, da substância para estudo e da substância de referência:
 - a) Título descritivo;
 - b) Identificação da substância para estudo através do seu código ou denominação (IUPAC, número CAS, parâmetros biológicos, etc.);
 - c) Identificação da substância de referência por denominação;
 - d) Caracterização da substância para estudo, incluindo a respectiva pureza, estabilidade e homogeneidade.
2. Informações relativas ao patrocinador e à instalação de ensaio:
 - a) Nome e endereço do patrocinador;
 - b) Nome e endereço de todas as instalações e locais de ensaio envolvidos;
 - c) Nome e endereço do director do estudo;
 - d) Nome e endereço do(s) investigador(es) principal(is) e indicação da(s) fase(s) do estudo delegada(s), caso aplicável.
 - e) Nome e endereço dos cientistas que contribuíram com relatórios para o relatório final.

▼B3. **Datas:**

Datas de início e conclusão do processo experimental.

4. **Declaração:**

Declaração do programa de garantia da qualidade que enumere os tipos de inspecções efectuadas e respectivas datas, incluindo a(s) fase(s) inspeccionada(s). Datas em que os dados referentes às inspecções foram comunicados à administração e ao director do estudo, bem como ao(s) investigador(es) principal(is) caso aplicável. Esta declaração serve também para confirmar que o relatório final reflecte os dados em bruto.

5. **Descrição dos materiais e métodos de ensaio:**

- a) Descrição dos métodos e materiais utilizados;
- b) Referência às orientações técnicas para ensaios da OCDE ou a quaisquer outras orientações ou métodos.

6. **Resultados:**

- a) Resumo dos resultados;
- b) Todas as informações e dados exigidos pelo plano de estudo;
- c) Apresentação dos resultados, incluindo cálculos e determinações com significado estatístico;
- d) Avaliação e discussão dos resultados e, quando adequado, conclusões.

7. **Armazenamento:**

Local(is) em que são mantidos o plano de estudo, as amostras das substâncias para estudo e de referência, os dados em bruto e o relatório final.

10. Armazenamento e conservação de registos e materiais

10.1. Os seguintes elementos devem ser retidos nos arquivos durante o período fixado pelas autoridades competentes:

- a) Plano de estudo, dados em bruto, amostras dos espécimes e das substâncias para estudo e de referência e relatório final de cada estudo;
- b) Registos de todas as inspecções efectuadas pelo programa de garantia da qualidade, bem como dos planos-mestre;
- c) Registos das habilitações, formação, experiência do pessoal e descrição das respectivas funções;
- d) Registos e relatórios referentes à manutenção e calibração dos aparelhos;
- e) Documentação de validação para sistemas informatizados;
- f) Ficheiro histórico de todos os procedimentos habituais de funcionamento;
- g) Registos de monitorização ambiental.

Caso não esteja fixado um período de conservação determinado, a eliminação final dos materiais do estudo deve ser documentada. Quando são, por qualquer motivo, eliminadas amostras de espécimes e de substâncias para estudo ou de referência antes de terminado o prazo de conservação exigido, essa eliminação deve ser justificada e documentada. As amostras dos espécimes e das substâncias para estudo e de referência devem ser conservadas apenas enquanto for possível avaliar a qualidade da preparação.

10.2. Os materiais conservados em arquivo devem ser indexados de forma a facilitar um armazenamento e recuperação ordenados.

10.3. O acesso aos arquivos deve ser limitado ao pessoal devidamente autorizado pela administração. Os movimentos de entrada e saída de materiais nos arquivos devem ser devidamente registados.

10.4. Caso uma instalação de ensaio ou uma instalação de arquivo contratada termine a sua actividade e não tenha sucessor legal, o arquivo deve ser transferido para os arquivos do(s) patrocinador(es) do(s) estudo(s).

▼B*ANEXO II*

PARTE A

Directiva revogada e alterações sucessivas

(artigo 6.º)

Directiva 87/18/CEE do Conselho (JO L 15 de 17.1.1987, p. 29)

Directiva 1999/11/CE da Comissão (JO L 77 de 23.3.1999, p. 8)

PARTE B

Prazos de transposição

(artigo 6.º)

Directiva	Data-limite de transposição
87/18/CEE	30 de Junho de 1988
1999/11/CE	30 de Setembro de 1999

▼B*ANEXO III***Quadro de correspondência**

Directiva 87/18/CEE	Presente directiva
Artigos 1.º a 5.º	Artigos 1.º a 5.º
Artigo 6.º	—
—	Artigo 6.º
—	Artigo 7.º
Artigo 7.º	Artigo 8.º
Anexo	Anexo I
—	Anexo II
—	Anexo III