

Edición
en lengua española

Legislación

Sumario

I *Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad*

Reglamento (CE) nº 613/1999 de la Comisión, de 22 de marzo de 1999, por el que se establecen valores globales de importación para la determinación del precio de entrada de determinadas frutas y hortalizas 1

Reglamento (CE) nº 614/1999 de la Comisión, de 22 de marzo de 1999, por el que se fijan los precios comunitarios de producción y los precios comunitarios de importación de claveles y rosas para la aplicación del régimen de importación de determinados productos de la floricultura originarios de Chipre, Israel, Jordania y Marruecos, así como de Cisjordania y de la Franja de Gaza..... 3

Reglamento (CE) nº 615/1999 de la Comisión, de 22 de marzo de 1999, relativo al suministro de aceite vegetal en concepto de ayuda alimentaria 5

★ **Directiva 1999/11/CE de la Comisión, de 8 de marzo de 1999, por la que se adaptan al progreso técnico los principios de buenas prácticas de laboratorio que se especifican en la Directiva 87/18/CEE del Consejo sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas ⁽¹⁾ 8**

★ **Directiva 1999/12/CE de la Comisión, de 8 de marzo de 1999, por la que se adapta al progreso técnico por segunda vez el anexo de la Directiva 88/320/CEE del Consejo relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) ⁽¹⁾..... 22**

Consejo

1999/216/CE:

- ★ **Decisión nº 1/1999 del Consejo de asociación entre las Comunidades Europeas y sus Estados miembros, por una parte, y la República de Polonia, por otra, de 25 de enero de 1999, que modifica el Protocolo nº 4 del Acuerdo europeo por el que se crea una asociación entre las Comunidades Europeas y sus Estados miembros, por una parte, y la República de Polonia, por otra** 34

Rectificaciones

Rectificación al Reglamento (CE) nº 506/1999 de la Comisión, de 8 de marzo de 1999, por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 340/1999 relativo al suministro de cereales en concepto de ayuda alimentaria (DO L 60 de 9.3.1999)..... 41

I

(Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad)

REGLAMENTO (CE) N° 613/1999 DE LA COMISIÓN
de 22 de marzo de 1999
por el que se establecen valores globales de importación para la determinación
del precio de entrada de determinadas frutas y hortalizas

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Visto el Reglamento (CE) n° 3223/94 de la Comisión, de 21 de diciembre de 1994, por el que se establecen disposiciones de aplicación del régimen de importación de frutas y hortalizas ⁽¹⁾, modificado en último lugar por el Reglamento (CE) n° 1498/98 ⁽²⁾, y, en particular, el apartado 1 de su artículo 4,

Considerando que el Reglamento (CE) n° 3223/94 establece, en aplicación de los resultados de las negociaciones comerciales multilaterales de la Ronda Uruguay, los criterios para que la Comisión fije los valores a tanto alzado de importación de terceros países correspondientes a los productos y períodos que se precisan en su Anexo;

Considerando que, en aplicación de los criterios antes indicados, los valores globales de importación deben fijarse en los niveles que figuran en el Anexo del presente Reglamento,

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Los valores globales de importación a que se refiere el artículo 4 del Reglamento (CE) n° 3223/94 quedan fijados según se indica en el cuadro del Anexo.

Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor el 23 de marzo de 1999.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 22 de marzo de 1999.

Por la Comisión

Franz FISCHLER

Miembro de la Comisión

⁽¹⁾ DO L 337 de 24. 12. 1994, p. 66.

⁽²⁾ DO L 198 de 15. 7. 1998, p. 4.

ANEXO

del Reglamento de la Comisión, de 22 de marzo de 1999, por el que se establecen los valores globales de importación para la determinación del precio de entrada de determinadas frutas y hortalizas

(EUR/100 kg)

Código NC	Código país tercero ⁽¹⁾	Valor global de importación
0702 00 00	052	48,2
	204	42,0
	212	54,0
	624	122,8
	999	66,8
0707 00 05	068	117,2
	999	117,2
0709 10 00	220	269,5
	999	269,5
0709 90 70	052	105,8
	204	158,2
	999	132,0
0805 10 10, 0805 10 30, 0805 10 50	052	35,2
	204	46,3
	212	46,9
	220	39,2
	600	42,8
	624	47,7
	999	43,0
0805 30 10	052	57,0
	600	64,0
	999	60,5
0808 10 20, 0808 10 50, 0808 10 90	039	105,2
	064	56,2
	388	97,3
	400	75,1
	404	80,5
	508	84,8
	512	86,4
	524	106,6
	528	73,0
	720	82,5
	999	84,8
0808 20 50	052	133,1
	388	63,0
	400	75,4
	512	66,5
	528	66,0
	624	74,8
	720	68,1
	999	78,1

⁽¹⁾ Nomenclatura de países fijada por el Reglamento (CE) n° 2317/97 de la Comisión (DO L 321 de 22. 11. 1997, p. 19). El código «999» significa «otros orígenes».

REGLAMENTO (CE) N° 614/1999 DE LA COMISIÓN**de 22 de marzo de 1999**

por el que se fijan los precios comunitarios de producción y los precios comunitarios de importación de claveles y rosas para la aplicación del régimen de importación de determinados productos de la floricultura originarios de Chipre, Israel, Jordania y Marruecos, así como de Cisjordania y de la Franja de Gaza

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Visto el Reglamento (CEE) n° 4088/87 del Consejo, de 21 de diciembre de 1987, por el que se establecen las condiciones de aplicación de los derechos de aduana preferenciales a la importación de determinados productos de la floricultura originarios de Chipre, Israel, Jordania y Marruecos, así como de Cisjordania y de la Franja de Gaza ⁽¹⁾, cuya última modificación la constituye el Reglamento (CE) n° 1300/97 ⁽²⁾, y, en particular, la letra a) del apartado 2 de su artículo 5,

Considerando que, en aplicación del apartado 2 del artículo 2 y del artículo 3 del citado Reglamento (CEE) n° 4088/87, cada quince días se fijan precios comunitarios de importación y precios comunitarios de producción, aplicables durante períodos de dos semanas, de los claveles de una flor (estándar), los claveles de varias flores (spray), las rosas de flor grande y las rosas de flor pequeña; que, de conformidad con el artículo 1 *ter* del Reglamento (CEE) n° 700/88 de la Comisión, de 17 de marzo de 1988, por el que se establecen algunas normas para la aplicación del régimen regulador de las importaciones en la Comunidad de determinados productos de la floricultura originarios de Chipre, Israel, Jordania y Marruecos, así como de Cisjordania y de la Franja de Gaza ⁽³⁾, cuya última modifi-

cación la constituye el Reglamento (CE) n° 2062/97 ⁽⁴⁾, dichos precios se fijan para períodos de dos semanas a partir de medias ponderadas que facilitan los Estados miembros; que es importante fijar los importes de forma inmediata para poder determinar los derechos de aduana que deben aplicarse; que, para ello, es conveniente establecer que el presente Reglamento entre en vigor inmediatamente,

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

En el anexo se fijan los precios comunitarios de producción y los precios comunitarios de importación de los claveles de una flor (estándar), los claveles de varias flores (spray), las rosas de flor grande y las rosas de flor pequeña, contemplados en el artículo 1 *ter* del Reglamento (CEE) n° 700/88, para un período de dos semanas.

Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor el 24 de marzo de 1999.

Será aplicable del 24 de marzo al 6 de abril de 1999.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 22 de marzo de 1999.

Por la Comisión

Franz FISCHLER

Miembro de la Comisión

⁽¹⁾ DO L 382 de 31. 12. 1987, p. 22.

⁽²⁾ DO L 177 de 5. 7. 1997, p. 1.

⁽³⁾ DO L 72 de 18. 3. 1988, p. 16.

⁽⁴⁾ DO L 289 de 22. 10. 1997, p. 1.

ANEXO

(en EUR por 100 unidades)

Período: del 24 de marzo al 6 de abril de 1999				
Precios comunitarios de producción	Claveles de una flor (estándar)	Claveles de varias flores (spray)	Rosas de flor grande	Rosas de flor pequeña
	9,51	9,65	36,97	18,23
Precios comunitarios de importación	Claveles de una flor (estándar)	Claveles de varias flores (spray)	Rosas de flor grande	Rosas de flor pequeña
Israel	10,43	6,87	17,93	15,73
Marruecos	15,54	17,92	25,92	—
Chipre	—	—	—	—
Jordania	—	—	—	—
Cisjordania y Franja de Gaza	—	—	—	—

REGLAMENTO (CE) N° 615/1999 DE LA COMISIÓN
de 22 de marzo de 1999
relativo al suministro de aceite vegetal en concepto de ayuda alimentaria

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Visto el Reglamento (CE) n° 1292/96 del Consejo, de 27 de junio de 1996, sobre la política y la gestión de la ayuda alimentaria y de las acciones específicas de apoyo a la seguridad alimentaria ⁽¹⁾ y, en particular, la letra b) del apartado 1 de su artículo 24,

Considerando que dicho Reglamento establece la lista de los países y organismos que pueden beneficiarse de una ayuda comunitaria y determina los criterios generales relativos al transporte de la ayuda alimentaria más allá de la fase fob;

Considerando que, como consecuencia de una decisión relativa a la concesión de ayuda alimentaria, la Comisión ha otorgado aceites vegetales a determinados beneficiarios;

Considerando que procede efectuar dicho suministro con arreglo a las normas previstas en el Reglamento (CE) n° 2519/97 de la Comisión, de 16 de diciembre de 1997, por el que se establecen las modalidades generales de movilización de productos que deben suministrarse en el marco del Reglamento (CE) n° 1292/96 del Consejo en concepto de ayuda alimentaria comunitaria ⁽²⁾; que es necesario

precisar, en particular, los plazos y condiciones de entrega, para determinar los gastos que resulten de ello,

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

En concepto de ayuda alimentaria comunitaria, se procederá a la movilización en la Comunidad de aceite vegetal para suministrarlo a los beneficiarios que se indican en el anexo, de conformidad con las disposiciones del Reglamento (CE) n° 2519/97 y con las condiciones que figuran en el anexo.

Se presupone que el licitador tiene conocimiento de todas las condiciones generales y particulares aplicables y que las ha aceptado. No se considerará escrita ninguna otra condición o reserva contenida en su oferta.

Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 22 de marzo de 1999.

Por la Comisión

Franz FISCHLER

Miembro de la Comisión

⁽¹⁾ DO L 166 de 5. 7. 1996, p. 1.

⁽²⁾ DO L 346 de 17. 12. 1997, p. 23.

ANEXO

LOTE A

1. **Acción n°:** 452/97
2. **Beneficiario** (²): Euronaid, PO Box 12, NL-2501 CA Den Haag, Nederland
[tel.: (31 70) 33 05 757; fax: (31 70) 36 41 701; télex: 30960 EURON NL]
3. **Representante del beneficiario:** deberá ser determinado por el beneficiario
4. **País de destino:** República Democrática del Congo
5. **Producto que se moviliza:** aceite de girasol refinado
6. **Cantidad total (toneladas netas):** 15
7. **Número de lotes:** 1
8. **Características y calidad del producto** (³) (⁴): véase DO C 114 de 29. 4. 1991, p. 1 [III A 1 b)]
9. **Acondicionamiento** (⁵): véase el DO C 267 de 13. 9. 1996, p. 1 (10.4 A, B y C.2)
10. **Etiquetado o marcado** (⁶): véase el DO C 114 de 29. 4. 1991, p. 1 (III A 3)
— lengua que debe utilizarse para el marcado: francés
— inscripciones complementarias: —
11. **Modo de movilización del producto:** movilización de aceite vegetal refinado producido en la Comunidad
El producto movilizado no deberá haber sido fabricado y/o envasado en régimen de perfeccionamiento activo
12. **Fase de entrega prevista:** entrega en el puerto de embarque
13. **Fase de entrega alternativa:** —
14. a) **Puerto de embarque:** —
b) **Dirección de carga:** —
15. **Puerto de desembarque:** —
16. **Lugar de destino:** —
— puerto o almacén de tránsito: —
— vía de transporte terrestre: —
17. **Período o plazo de entrega en la fase prevista:**
— 1^{er} plazo: del 26. 4 al 16. 5. 1999
— 2^o plazo: del 10 al 30. 5. 1999
18. **Período o plazo de entrega en la fase alternativa:**
— 1^{er} plazo: —
— 2^o plazo: —
19. **Plazo para la presentación de ofertas (a las 12 horas, hora de Bruselas):**
— 1^{er} plazo: el 6. 4. 1999
— 2^o plazo: el 20. 4. 1999
20. **Importe de la garantía de licitación:** 15 EUR por tonelada
21. **Dirección para enviar las ofertas y las garantías de licitación** (¹):
Bureau de l'aide alimentaire
Attn. Mr T. Vestergaard
Bâtiment Loi 130, bureau 7/46
Rue de la Loi/Wetstraat 200
B-1049 Bruxelles/Brussel
[télex: 25670 AGREC B; fax: (32 2) 296 70 03/296 70 04 (exclusivamente)]
22. **Restitución a la exportación:** —

Notas:

- (¹) Informaciones complementarias: André Debongnie [tel.: (32 2) 295 14 65] y Torben Vestergaard [tel.: (32 2) 299 30 50].
- (²) El proveedor se pondrá en contacto con el beneficiario o su representante a la mayor brevedad posible, a fin de determinar los documentos de expedición necesarios.
- (³) El proveedor expedirá al beneficiario un certificado emitido por una instancia oficial que certifique que, para el producto a entregar, se han cumplido las normas en vigor en el Estado miembro de que se trate relativas a la radiación nuclear. El certificado de radioactividad deberá indicar los contenidos en cesio 134 y 137 y en yodo 131.
- (⁴) Al efectuarse la entrega el proveedor transmitirá al beneficiario o a su representante el documento siguiente:
— certificado sanitario.
- (⁵) Por inaplicación excepcional del DO C 114 de 29.4.1991, el punto III. A. 3. c) se sustituirá por el texto siguiente: «la inscripción "Comunidad Europea"».
- (⁶) El embarque habrá de realizarse por el sistema FCL/FCL en contenedores de 20 pies.
- El proveedor correrá con los gastos de transporte de los contenedores hacia la terminal de contenedores en el puerto de embarque y de apilamiento de los mismos. El beneficiario se hará cargo de los posteriores gastos de carga, incluidos los del traslado desde la terminal de contenedores.
- El proveedor deberá presentar al encargado de recibir los lotes una lista completa de envasado de cada contenedor, especificando el número de latas de cada número de acción tal como se especifica en el anuncio de licitación.
- El proveedor deberá cerrar cada contenedor por medio de un cerrojo numerado (Oneseal, SYSKO, Locktainer 180 o precintos de alta seguridad similares), cuyo número comunicará al representante del beneficiario.
-

DIRECTIVA 1999/11/CE DE LA COMISIÓN**de 8 de marzo de 1999**

por la que se adaptan al progreso técnico los principios de buenas prácticas de laboratorio que se especifican en la Directiva 87/18/CEE del Consejo sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas

(Texto pertinente a los fines del EEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 87/18/CEE del Consejo, de 18 de diciembre de 1986, sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas⁽¹⁾, y en particular su artículo 4,

Considerando que los principios de buenas prácticas de laboratorio a los que se refiere la Directiva 87/18/CEE han sido modificados por una Decisión del Consejo de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) [C(97) 186(Final)];

Considerando que es necesario adaptar la referencia a los principios de buenas prácticas de laboratorio especificadas en la Directiva 87/18/CEE para incorporar estas modificaciones y, mediante la publicación del texto completo de los principios revisados de buenas prácticas de laboratorio, facilitar la interpretación y aplicación uniformes de estos;

Considerando que las medidas previstas en la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité de adaptación al progreso técnico de las directivas cuyo objeto es suprimir los obstáculos técnicos al comercio en el sector de las sustancias y preparados peligrosos,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

El apartado 1 del artículo 1 de la Directiva 87/18/CEE se sustituirá por el texto siguiente:

«1. Los Estados miembros adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar que los laboratorios que realicen pruebas sobre los productos químicos, de conformidad con la Directiva 67/548/CEE cumplan los principios de buenas prácticas de laboratorio especificados en el anexo de la presente Directiva.»

Artículo 2

Se añadirá el anexo que figura a continuación, como anexo de la Directiva 87/18/CEE.

Artículo 3

1. Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a la presente Directiva a más tardar el 30 de septiembre de 1999 e informarán de ello inmediatamente a la Comisión.

2. Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 8 de marzo de 1999.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Miembro de la Comisión

⁽¹⁾ DO L 15 de 17. 1. 1987, p. 29.

ANEXO

PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (BPL) DE LA OCDE

Índice

Sección I

INTRODUCCIÓN

Prefacio

1. Ámbito de aplicación
2. Definición de términos
 - 2.1. Buenas prácticas de laboratorio
 - 2.2. Términos referentes a la organización de las instalaciones de ensayo
 - 2.3. Términos referentes a los estudios no clínicos de seguridad y medioambiente
 - 2.4. Términos referentes al elemento de ensayo

Sección II

PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

1. Organización y personal de la instalación de ensayo
 - 1.1. Responsabilidades de la dirección de la instalación de ensayo
 - 1.2. Responsabilidades del director del estudio
 - 1.3. Responsabilidades del investigador principal
 - 1.4. Responsabilidades del personal del estudio
2. Programa de control de calidad
 - 2.1. General
 - 2.2. Responsabilidades del personal de control de calidad
3. Instalaciones
 - 3.1. General
 - 3.2. Instalaciones del sistema experimental
 - 3.3. Instalaciones para manejar elementos de ensayo y de referencia
 - 3.4. Instalaciones de registro
 - 3.5. Eliminación de residuos
4. Instrumentos, material y reactivos
5. Sistemas experimentales
 - 5.1. Sistemas físicos y químicos
 - 5.2. Sistemas biológicos
6. Elementos de ensayo y de referencia
 - 6.1. Recepción, manipulación, muestreo y almacenamiento
 - 6.2. Caracterización
7. Procedimientos normalizados de trabajo
8. Ejecución del estudio
 - 8.1. Plan del estudio
 - 8.2. Contenido del plan del estudio
 - 8.3. Realización del estudio
9. Notificación de los resultados del estudio
 - 9.1. General
 - 9.2. Contenido del informe final
10. Almacenamiento y conservación de documentos y materiales

Sección I

INTRODUCCIÓN

Prefacio

La calidad de los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental en que se basan las evaluaciones de riesgos es un tema que interesa profundamente tanto al Estado como a la industria. Por esta razón, los países miembros de la OCDE fijaron criterios sobre la precisión de dichos estudios.

A fin de prevenir una diversificación de programas de aplicación que pudiera dificultar el comercio internacional de sustancias químicas, los países miembros de la OCDE han procurado lograr la armonización internacional de los métodos de ensayo y las buenas prácticas de laboratorio. En 1979 y 1980, un grupo internacional de expertos, establecido conforme al Programa especial sobre el control de sustancias químicas, elaboró los denominados «Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio de la OCDE» (BPL), basándose en las prácticas y la experiencia de gestión y científicas comunes de diversas fuentes nacionales e internacionales. El Consejo de la OCDE adoptó en 1981 estos principios de BPL, como anexo a la Decisión del Consejo sobre la aceptación mutua de datos sobre la evaluación de sustancias químicas. [C(81) 30(Final)].

En 1995 y 1996, se formó un nuevo grupo de expertos para revisar y poner al día los principios. El documento actual es el resultado del consenso alcanzado por este grupo y anula y reemplaza los principios originales adoptados en 1981.

Los principios de buenas prácticas de laboratorio tienen por objeto promover la calidad de los datos de estudio. La comparación de la calidad de estos datos constituye la base de su aceptación mutua entre países. Si cada país puede basarse con confianza en datos de estudios desarrollados en otros países, es posible evitar la duplicación de estudios, con el consiguiente ahorro de tiempo y recursos. La aplicación de estos principios debe contribuir a evitar que surjan obstáculos técnicos para el comercio y a continuar mejorando la protección de la salud humana y el medio ambiente.

1. Ámbito de aplicación

Los principios de buenas prácticas de laboratorio deben aplicarse a los ensayos no clínicos de seguridad sobre productos de ensayo contenidos en productos farmacéuticos, plaguicidas, cosméticos, medicamentos veterinarios, aditivos utilizados en la alimentación humana y animal, y sustancias químicas industriales. Estos productos de ensayo suelen ser sustancias químicas sintéticas, pero también pueden ser de origen natural o biológico y, en algunas circunstancias, puede tratarse de organismos vivos. El propósito de los estudios con estos productos es obtener datos sobre sus propiedades y su inocuidad para la salud humana y el medio ambiente.

Los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental cubiertos por los principios de buenas prácticas de laboratorio incluyen los trabajos realizados en laboratorios e invernaderos y los trabajos de campo.

A menos que se autoricen exenciones específicas en virtud de la legislación nacional, los principios de buenas prácticas de laboratorio son aplicables a todos los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y ambiental requeridos por los reglamentos con el fin de registrar o autorizar productos farmacéuticos, plaguicidas, aditivos destinados a la alimentación humana y animal, cosméticos, medicamentos veterinarios y productos similares, así como para la regulación de las sustancias químicas industriales.

2. Definición de términos

2.1. Buenas Prácticas de Laboratorio

Buenas prácticas de laboratorio (BPL): sistema de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones bajo las cuales los estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental son planificados, realizados, controlados, registrados, archivados e informados.

2.2. Términos referentes a la organización del laboratorio

1. *Laboratorio:* conjunto de personas, locales y unidades operativas necesarios para la realización de estudios no clínicos de seguridad sanitaria y medioambiental. En caso de estudios multicéntricos (aquellos que se realizan en más de un centro) el laboratorio comprende el lugar donde está ubicado el director del estudio y todos y cada uno de los centros de ensayo que individual o colectivamente puedan considerarse laboratorios.
2. *Centro de ensayo:* emplazamiento o emplazamientos donde se lleva a cabo una o varias fases de un estudio.
3. *Dirección del laboratorio:* persona o personas con la autoridad y la responsabilidad formal de que el laboratorio esté organizado 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 del estudio no clínico sobre seguridad sanitaria o 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; 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 que el laboratorio cumple con 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*: recopilación de la información para ayudar a la evaluación de la carga de trabajo y para el seguimiento de estudios en el laboratorio.

2.3. *Términos referentes a los estudios no clínicos 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 del laboratorio o el medioambiente, a fin de obtener datos de sus propiedades y/o su seguridad, destinados a la presentación ante las autoridades reguladoras competentes.
2. *Estudios 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 mismo.
5. *Desviación del protocolo*: cambio no intencionado del protocolo después de la fecha de iniciación del mismo.
6. *Sistema experimental*: todo sistema biológico, químico, físico o combinación de los mismos, utilizado en un estudio.
7. *Datos primarios*: registros 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 en la sección 10.
8. *Espécimen*: 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 del estudio firma el protocolo.
12. *Fecha de finalización del estudio*: fecha en que el director del estudio firma el informe final.

2.4. *Términos referentes al producto de ensayo*

1. *Producto de ensayo*: elemento objeto de un estudio.
2. *Producto de referencia* (*producto de control*): elemento utilizado para proporcionar una base de comparación con el producto de ensayo.
3. *Lote*: cantidad específica de un producto de ensayo o de referencia producida durante un mismo ciclo de fabricación de forma tal que quepa esperar que presente un carácter uniforme y deba designarse como tal.
4. *Vehículo*: todo agente portador utilizado para mezclar, dispersar o solubilizar el producto de ensayo o de referencia, a fin de facilitar la administración o la aplicación al sistema experimental.

Sección II

PRINCIPIOS DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

1. Organización y personal del laboratorio

1.1. *Responsabilidades de la dirección del laboratorio*

1. La dirección de cada laboratorio deberá asegurarse de que en éste se cumplen los principios de buenas prácticas de laboratorio.
2. Las responsabilidades de la dirección incluyen las siguientes funciones, sin limitarse necesariamente a ellas:
 - a) asegurar que existe una declaración que identifica al individuo o individuos del laboratorio que ejercen la responsabilidad de director tal como está definida en estos principios de buenas prácticas de laboratorio;
 - b) asegurar la disponibilidad de suficiente personal cualificado, locales apropiados, equipos y materiales para la oportuna y adecuada realización del estudio;
 - c) asegurar el mantenimiento de un registro de titulaciones, capacitaciones, experiencia y descripción del puesto de trabajo individualizado para cada profesional y técnico;
 - d) asegurar que el personal comprende claramente las funciones que debe llevar a cabo y, en caso necesario, proporcionar la formación necesaria para el ejercicio de las mismas;
 - e) asegurar que se establecen y se siguen procedimientos normalizados de trabajo apropiados y técnicamente válidos; aprobando todos los procedimientos normalizados de trabajo, tanto originales como revisiones;
 - f) asegurar que existe un programa de garantía de calidad con el correspondiente personal asignado y asegurar que la responsabilidad de garantía de calidad se ejerce en conformidad con los principios de buenas prácticas de laboratorio;
 - g) asegurar que, antes del inicio de cada estudio, el director del laboratorio nombra un director de estudio con la titulación, capacitación y experiencia apropiadas. La sustitución de un director de estudio deberá hacerse según procedimientos establecidos, y documentarse de forma adecuada;
 - h) asegurar, que en caso de estudios multicéntricos, si es necesario, se designe un investigador principal con la titulación, capacitación y experiencia apropiadas para supervisar la fase o fases del estudio delegadas. La sustitución de un investigador principal deberá hacerse según procedimientos establecidos, y documentarse de forma adecuada;
 - i) asegurar que el director del estudio aprueba por escrito el protocolo;
 - j) asegurar que el director del estudio ha puesto el protocolo aprobado a disposición del personal de garantía de calidad;
 - k) asegurar el mantenimiento de un archivo histórico de todos los procedimientos normalizados de trabajo;
 - l) asegurar que se nombra un responsable para la gestión del archivo;

- m) asegurar el mantenimiento de la lista de estudios programados;
 - n) asegurar que los suministros del laboratorio cumplen los requisitos apropiados para su uso en un estudio;
 - o) asegurar, que en estudios multicéntricos, existen claras líneas de comunicación entre el director del estudio, el o los investigadores principales, el programa del garantía de calidad y el personal del estudio;
 - p) asegurar que los productos de ensayo y de referencia están debidamente caracterizados;
 - q) establecer procedimientos que aseguren que los sistemas automatizados son los adecuados para el propósito previsto, y están validados, se utilizan y mantienen de conformidad con los principios de buenas prácticas de laboratorio.
3. Cuando una o varias fases de un estudio se realicen en un centro de ensayo, las responsabilidades definidas en el punto anterior corresponderán a la dirección del centro de ensayo (si se ha designado) con las siguientes excepciones: 1.1.2 g), i), j) y o).

1.2. Responsabilidades del Director del Estudio

1. El director del estudio es el único punto de control del estudio y a él corresponde la responsabilidad global de la realización del estudio y de su informe final.
2. Las responsabilidades del director del estudio incluyen las siguientes funciones, sin limitarse necesariamente a ellas:
 - a) aprobar el protocolo del estudio y toda modificación que se haga al mismo, firmándola y fechándola;
 - b) asegurar de que el personal de garantía de calidad disponga a tiempo de una copia del protocolo y de toda modificación producida, manteniendo durante la realización del estudio una comunicación efectiva con el personal de garantía de calidad en función de las necesidades;
 - c) asegurar que el protocolo, modificaciones y procedimientos normalizados de trabajo, están disponibles para el personal del estudio;
 - d) asegurar, en un estudio multicéntrico, que el protocolo y el informe final, identifican y definen el papel de cada investigador principal, laboratorio y centro de ensayo participante en la realización del estudio;
 - e) asegurar de que se siguen los procedimientos especificados en el protocolo; evaluar y documentar las repercusiones de las desviaciones del protocolo sobre la calidad e integridad del estudio; tomando, en caso necesario, las acciones correctoras necesarias; y admitir las desviaciones que se produzcan durante la realización del estudio respecto a los procedimientos normalizados de trabajo;
 - f) asegurar que todos los datos primarios generados se documentan y registran íntegramente;
 - g) asegurar que se han validado los sistemas automatizados utilizados en el estudio;
 - h) firmar y fechar el informe final, indicando su aceptabilidad sobre la validez de los datos y señalar en qué medida el estudio cumple los principios de buenas prácticas de laboratorio;
 - i) asegurar que tras la finalización del estudio, (incluso en caso de interrupción) son archivados: el protocolo, el informe final, los datos primarios y el material de soporte.

1.3. Responsabilidades del Investigador principal

El investigador principal asegurará que las fases del estudio delegadas se llevan a cabo de conformidad con los principios de buenas prácticas de laboratorio que sean aplicables.

1.4. Responsabilidades del personal del estudio

1. Todo el personal involucrado en la realización del estudio deberá tener conocimiento de aquellas partes de los principios de buenas prácticas de laboratorio aplicables a su participación en el estudio.

2. El personal del estudio deberá tener acceso al protocolo y a los correspondientes procedimientos normalizados de trabajo aplicables a su participación en el estudio. Al personal del estudio le corresponderá la responsabilidad de cumplir las instrucciones que figuran en estos documentos. Toda desviación de estas instrucciones deberá documentarse y comunicarse directamente al director del estudio y, si procede, al investigador principal.
3. El personal del estudio será responsable de registrar los datos primarios con rapidez y exactitud y de acuerdo con los principios de buenas prácticas de laboratorio; asimismo, será responsable de la calidad de los datos.
4. El personal del estudio deberá tomar las debidas precauciones sanitarias para minimizar los riesgos para su salud y asegurar la integridad del estudio. Asimismo, los miembros del personal de estudio deberán comunicar a la persona adecuada toda enfermedad o alteración médica relevante, a fin de que puedan ser excluidos en caso necesario de las operaciones que pudieran afectar al estudio.

2. Programa de Garantía de Calidad

2.1. General

1. El laboratorio deberá contar con un programa de garantía de calidad documentado, a fin de asegurar que los estudios realizados cumplen los principios de buenas prácticas de laboratorio.
2. El programa de garantía de calidad deberá ser llevado a cabo por una persona o por personas designadas por dirección y directamente responsables ante ella, y estarán familiarizados con los procedimientos de trabajo.
3. La persona o personas responsables del programa de garantía de calidad no podrán estar involucradas en la realización del estudio que deban asegurar.

2.2. Responsabilidades del personal de garantía de calidad

Las responsabilidades del personal de garantía de calidad incluyen las siguientes funciones, sin limitarse necesariamente a ellas:

- a) mantener copia de todos los protocolos aprobados y procedimientos normalizados de trabajo aprobados y en uso en el laboratorio, y tener acceso a una copia actualizada de la lista de estudios programados;
- b) verificar que el protocolo del estudio contiene la información necesaria para cumplir los principios de buenas prácticas de laboratorio. Esta verificación deberá hacerse constar por escrito;
- c) realizar inspecciones para determinar si todos los estudios se llevan a cabo conforme a los principios de buenas prácticas de laboratorio y que los protocolos y los procedimientos normalizados de trabajo se han puesto a disposición del personal de estudio y son seguidos;

Las inspecciones pueden ser de tres tipos de acuerdo con lo previsto en los procedimientos normalizados de trabajo del programa de garantía de calidad:

- inspecciones basadas en estudios,
- inspecciones basadas en instalaciones,
- inspecciones basadas en procesos.

Deberán llevar un registro de las inspecciones realizadas;

- d) auditar los informes finales para comprobar que los métodos, procedimientos y observaciones están exacta y completamente descritos, y que los resultados del informe reflejan exacta y completamente los datos primarios de los estudios;
- e) informar rápidamente por escrito de los resultados de cada inspección a la dirección y al director del estudio, así como, cuando proceda, al investigador o investigadores principales y a la respectiva dirección;
- f) elaborar y firmar una declaración, que deberá incluirse en el informe final, en la que se especifiquen los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, incluyendo la fase o fases del estudio inspeccionadas, y las fechas en que los resultados de las inspecciones se informaron a la dirección, al director del estudio y, en su caso, al investigador principal. Esta declaración también deberá servir para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios.

3. Instalaciones

3.1. *General*

1. Las instalaciones deberán reunir las condiciones de tamaño, construcción y ubicación adecuadas para satisfacer los requerimientos del estudio y reducir al mínimo las posibles alteraciones que puedan interferir en la validez del estudio.
2. El diseño de las instalaciones deberá posibilitar que exista una separación adecuada entre las diferentes actividades, a fin de asegurar la correcta realización de cada estudio.

3.2. *Instalaciones del sistema experimental*

1. El laboratorio deberá disponer de un número de salas o áreas suficiente para asegurar el aislamiento de sistemas experimentales o proyectos individuales en que se utilicen sustancias u organismos de los que se conozca o se sospeche que puedan comportar peligros biológicos.
2. Deberá disponerse de salas o áreas apropiadas para el diagnóstico, el tratamiento y el control de enfermedades, a fin de asegurar que los sistemas experimentales no sufren un grado de deterioro inaceptable.
3. El laboratorio deberá contar con salas o áreas de almacenamiento adecuadas para los suministros y los equipos. Las salas o áreas de almacenamiento deberán estar separadas de las salas o áreas donde se alojen los sistemas experimentales, y deberán ofrecer protección adecuada contra la infestación, contaminación y/o el deterioro.

3.3. *Instalaciones para el manejo de productos de ensayo y de referencia*

1. Para prevenir la contaminación o las mezclas, deberán existir salas o áreas separadas para la recepción y almacenamiento de los productos de ensayo y de referencia y para la mezcla de los productos de ensayo con un vehículo.
2. Las salas o las áreas de almacenamiento para los productos de ensayo deberán estar separadas de las salas o áreas en que se encuentran los sistemas experimentales. Éstas deberán reunir las condiciones adecuadas para preservar la identidad, la concentración, la pureza y la estabilidad, así como garantizar un almacenamiento seguro de las sustancias peligrosas.

3.4. *Salas de archivo*

Deberá contarse con instalaciones de archivo para almacenar y recuperar de forma segura protocolos, datos primarios, informes finales, muestras de productos de ensayo y especímenes. El diseño del archivo y las condiciones de archivo deberán ser las adecuadas para proteger su contenido contra un deterioro acelerado o prematuro.

3.5. *Evacuación de residuos*

La manipulación y la eliminación de residuos deberá ser llevada a cabo de forma que no ponga en peligro la integridad de los estudios. Esto supone la existencia de instalaciones adecuadas de recogida, almacenamiento y eliminación de los residuos, así como de procedimientos de descontaminación y transporte.

4. Aparatos, materiales y reactivos

1. Los aparatos, incluidos los sistemas automatizados validados, utilizados para la obtención, almacenamiento y recuperación de datos, y para el control de factores medioambientales relevantes para el estudio deberán estar debidamente ubicados y contar con el diseño y la capacidad adecuados.
2. Los aparatos utilizados en un estudio deberán ser examinados, limpiados, mantenidos y calibrados periódicamente, siguiendo procedimientos normalizados de trabajo. Cada una de estas actividades deberán registrarse debidamente. La calibración deberá, en su caso, responder a normas de medición nacionales o internacionales.
3. Los aparatos y materiales utilizados en un estudio no deberán interferir negativamente con los sistemas experimentales.

4. Las sustancias químicas, los reactivos y las soluciones deberán etiquetarse indicando la identidad (señalando, si procede su concentración), fecha de caducidad y las condiciones específicas de almacenamiento. La información referente a la procedencia, fecha de preparación y estabilidad deberá estar disponible. La fecha de caducidad podrá retrasarse mediante evaluación o análisis debidamente documentados.

5. Sistemas experimentales

5.1. *Sistemas físicos y químicos*

1. Los aparatos utilizados para la obtención de datos físicos o químicos deberán estar debidamente situados y contar con el diseño y la capacidad apropiados.
2. La integridad de los sistemas experimentales físicos y químicos deberá estar garantizada.

5.2. *Sistemas biológicos*

1. A fin de asegurar la calidad de los datos, deben establecerse y mantenerse condiciones apropiadas para el almacenamiento, el alojamiento, la manipulación y el cuidado de los sistemas experimentales biológicos.
2. Siempre que la integridad del estudio lo exija, los sistemas experimentales animales y vegetales deberán ser aislados inmediatamente después de su recepción, hasta que su estado sanitario haya sido evaluado. Si se produjese una mortalidad o morbilidad anormal, el lote en cuestión no deberá utilizarse en ningún estudio y, en su momento, deberá ser destruido de forma humanitaria. En la fecha de inicio de un experimento, los sistemas experimentales deberán estar libres de toda enfermedad o trastorno que pudiese afectar al objetivo o la realización del estudio. Los sistemas experimentales que enfermen o resulten dañados en el transcurso de un estudio deberán ser aislados y, en caso necesario, tratados, a fin de mantener la integridad del estudio. Todo diagnóstico y tratamiento de una enfermedad que se produzca antes o en el transcurso de un estudio deberá quedar registrado.
3. Deberán mantenerse registros de procedencia, fecha y condiciones de llegada de los sistemas experimentales.
4. Antes de la primera administración o aplicación del producto de ensayo o de referencia, los sistemas experimentales biológicos deberán aclimatarse al entorno del ensayo durante un período adecuado.
5. Los alojamientos y recipientes de los sistemas experimentales deberán estar correctamente identificados. En los casos en que sea posible, los sistemas experimentales individuales que deban retirarse de su alojamiento o recipiente durante la realización del estudio deberán ir convenientemente identificados.
6. Durante su período de utilización, los alojamientos y los recipientes de los sistemas experimentales deberán limpiarse y desinfectarse a intervalos apropiados. Todo el material que entre en contacto con el sistema experimental deberá estar libre de cualquier nivel de contaminantes que pudiesen afectar al estudio. Los lechos de los animales deberán cambiarse según requiera la buena práctica del uso, manejo y cría de animales. El uso de agentes antiparasitarios deberá documentarse.
7. Los sistemas experimentales utilizados en los estudios de campo deberán estar situados de forma que se evite que el estudio se vea afectado por aerosoles erráticos y el uso previo de plaguicidas.

6. Productos de ensayo y de referencia

6.1. *Recepción, manipulación, toma de muestras y almacenamiento*

1. Deberán mantenerse registros que incluyan la caracterización de los productos de ensayo y de referencia, fecha de recepción, fecha de caducidad, y cantidades recibidas y utilizadas en los estudios.
2. Deberán establecerse procedimientos de manipulación, toma de muestras y almacenamiento, a fin de asegurar el mayor grado posible de homogeneidad y estabilidad, y de evitar la contaminación o la mezcla.
3. Los recipientes de almacenamiento deberán llevar indicados los datos de identificación, la fecha de caducidad e instrucciones específicas de almacenamiento.

6.2. Caracterización

1. Todo producto de ensayo y de referencia deberá ser debidamente identificado [ejemplo: por código, número de CAS (Chemical Abstracts Service), nombre y parámetros biológicos].
2. En cada estudio deberá conocerse, la identidad, incluidos el número de lote, pureza, composición, concentraciones y demás características necesarias para definir cada lote de producto de ensayo o de referencia.
3. En los casos en que el producto de ensayo sea suministrado por el promotor, deberá existir un mecanismo desarrollado en colaboración entre el promotor y el laboratorio, para verificar la identidad del producto de ensayo objeto del estudio.
4. En todos los estudios deberá conocerse la estabilidad de los productos de ensayo y de referencia en condiciones de almacenamiento y de ensayo.
5. Si el producto de ensayo se administra o se aplica en un vehículo, deberá determinarse la homogeneidad, concentración y estabilidad del producto de ensayo en ese vehículo. En el caso de los productos de ensayo utilizados en estudios de campo (como por ejemplo las mezclas en tanques), estos valores pueden determinarse mediante diferentes experimentos de laboratorio.
6. En todos los estudios, excepto los estudios de corta duración, deberá conservarse una muestra a efectos analíticos de cada lote de producto de ensayo.

7. Procedimientos Normalizados de Trabajo

1. Todo laboratorio deberá contar con unos procedimientos normalizados de trabajo escritos y aprobados por la dirección del laboratorio, dirigidos a garantizar la calidad e integridad de los datos obtenidos por el laboratorio. Las revisiones de los procedimientos normalizados de trabajo deberán ser aprobadas por la dirección del laboratorio.
2. Toda unidad o área separada del laboratorio deberá tener disponible inmediatamente los procedimientos normalizados de trabajo vigentes relacionados con las actividades que en ellas se realicen. Pueden utilizarse como complementos de estos procedimientos normalizados de trabajo libros de texto, métodos analíticos, artículos y manuales publicados.
3. Las desviaciones de los procedimientos normalizados de trabajo relacionadas con el estudio deberán documentarse y ser admitidas por el director del estudio y, en su caso, el investigador principal.
4. Deberán estar disponibles procedimientos normalizados de trabajo para las siguientes categorías de actividades del laboratorio, sin limitarse a ellas (los conceptos recogidos bajo cada título deben considerarse ejemplos ilustrativos):

1. Productos de ensayo y de referencia

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

2. Aparatos, materiales y reactivos

a) Aparatos:

Uso, mantenimiento, limpieza y calibración.

b) Sistemas informatizados:

Validación, funcionamiento, mantenimiento, seguridad, control de modificaciones y copias de seguridad.

c) Materiales, reactivos y soluciones:

Preparación y etiquetado.

3. Mantenimiento de registros, informes, almacenamiento y recuperación

Codificación de estudios, recopilación de datos, preparación de informes, sistemas de indización, tratamiento de datos, incluido el uso de sistemas informatizados.

4. Sistemas experimentales (cuando proceda):

- a) Preparación de la sala y sus condiciones ambientales para el sistema experimental.
- b) Procedimientos de recepción, transferencia, correcta ubicación, caracterización, identificación y cuidado del sistema experimental.
- c) Preparación, observaciones y exámenes del sistema experimental, antes, durante y a la conclusión del estudio.
- d) Manipulación de los individuos de un sistema experimental hallados moribundos o muertos durante el estudio.
- e) Recogida, identificación y manipulación de especímenes, incluidas la autopsia y la histopatología.
- f) Situación y colocación de sistemas experimentales en parcelas de ensayo.

5. Procedimientos de garantía de calidad:

Actuación del personal de garantía de calidad en la planificación, programación, realización, documentación y redacción de informes de auditoría.

8. Realización del estudio

8.1. *Protocolo*

1. Cada estudio debe contar con un protocolo escrito previo a su iniciación. El protocolo deberá ser aprobado y fechado por el director del estudio. El personal de garantía de calidad deberá comprobar que el protocolo cumple las BPL según lo especificado en el punto 2.2.b). El protocolo deberá ser también aprobado por la dirección del laboratorio y el promotor, si así lo exigiese la normativa o la legislación nacional del país donde se realice el estudio.
2. a) Las modificaciones al protocolo deberán justificarse y ser aprobadas y fechadas por el director del estudio, y mantenerse en todo momento junto al protocolo;
b) las desviaciones del protocolo deberán ser descritas, explicadas, reconocidas y fechadas en su momento por el director del estudio y/o el investigador principal y mantenerse en todo momento junto a los datos primarios del estudio.
3. En el caso de los estudios de corta duración, puede utilizarse un protocolo general acompañado por un suplemento específico del estudio en cuestión.

8.2. *Contenido del protocolo*

El protocolo deberá contener, sin limitarse a ella, la siguiente información:

1. Identificación del estudio, el producto de ensayo y el producto de referencia:
 - a) título descriptivo;
 - b) descripción sobre la naturaleza y el objetivo del estudio;
 - c) identificación del producto de ensayo mediante código o denominación (IUPAC; número CAS, parámetros biológicos, etc.);
 - d) nombre del producto de referencia que se utilizará.
2. Información referente al promotor y al laboratorio:
 - a) nombre y dirección del promotor;
 - b) nombre y dirección de todos los laboratorios y centros de ensayo involucrados;
 - c) nombre y dirección del director del estudio;
 - d) nombre y dirección del investigador o investigadores principales, y la fase o fases del estudio delegadas por el director del estudio y sometidas a la responsabilidad del investigador principal.

3. Fechas:

- a) la fecha de la firma de aprobación del protocolo por parte del director del estudio; y fecha de la firma de aprobación del protocolo por parte de la dirección del laboratorio y del promotor, si así lo exigiese la normativa o la legislación nacional del país donde se realice el estudio;
- b) las fechas propuestas de inicio y finalización del experimento.

4. Métodos de ensayo:

Referencia a las guías de la OCDE, otras guías o métodos que se usarán.

5. Otras (cuando procedan):

- a) justificación de la elección del sistema experimental;
- b) caracterización del sistema experimental, indicando especie, cepa, subcepa, origen, número, rango de peso corporal, sexo, edad y demás datos pertinentes;
- c) método de administración y motivos de su elección;
- d) los niveles de dosis y/o la concentración, frecuencia y duración de la administración o la aplicación;
- e) información detallada del diseño experimental, incluida una descripción del desarrollo cronológico del estudio, de todos los métodos, materiales y condiciones, tipo y frecuencia de los análisis, medidas, observaciones y exámenes que deberán llevarse a cabo, y los métodos estadísticos que serán utilizados (en caso necesario).

6. Documentos:

Una lista de los documentos que deben conservarse.

8.3. Realización del estudio

1. Cada estudio debe identificarse de forma única. Esta identificación deberá aparecer en todos los asuntos relacionados con el estudio. Los especímenes del estudio deberán identificarse para confirmar su origen. Esta identificación deberá permitir la trazabilidad apropiada para cada espécimen y el estudio.
2. El estudio deberá ser realizado de acuerdo con el protocolo.
3. Todos los datos generados durante la realización del estudio deberán ser registrados inmediatamente de forma directa, exacta y legible por las personas responsables del registro de datos. Estos registros deberán ir fechados y firmados por rúbrica o iniciales de dichos responsables.
4. Toda modificación de los datos primarios deberá realizarse de forma que no dificulte la lectura de la entrada previa e indicando la razón del cambio, y deberá ir fechada y firmada o marcada con las iniciales de la persona que la introduce.
5. Los datos obtenidos como entradas directas de ordenador deberán ser identificados en tiempo y fecha de su introducción por la persona responsable de su entrada. Los sistemas computerizados deberán diseñarse para poder posibilitar en todo momento la conservación de datos que permitan realizar auditorías retrospectivas que muestren todos los cambios de los datos sin ocultar los datos originales. Debe ser posible asociar todos los cambios de datos con las personas que los han realizado, por ejemplo, por medio de firmas electrónicas con hora y fecha. Las modificaciones deberán justificarse en todos los casos.

9. Información de los resultados del estudio

9.1. General

1. Finalizado un estudio deberá elaborarse un informe final. En el caso de los estudios de corta duración, podrá elaborarse un informe final estandarizado complementado por un anexo específicamente referido al estudio en cuestión.

2. Los informes de los investigadores principales o de científicos participantes en el estudio deberán ir firmados y fechados por ellos mismos.
3. El informe final deberá ser firmado y fechado por el director del estudio a objeto de indicar su aceptación de la responsabilidad de la validez de los datos. Deberá mencionarse la medida en que el estudio cumple los principios de buenas prácticas de laboratorio.
4. Toda corrección o adición a un informe final deberá hacerse en forma de modificación. Las modificaciones deberán especificar claramente la razón de las correcciones o adiciones y deberán ser firmadas y fechadas por el director del estudio.
5. El cambio de formato del informe final para cumplir con los requisitos de presentación de un registro nacional o de una autoridad reguladora no constituirá una corrección, adición o modificación al informe final.

9.2. *Contenido del informe final*

El informe final deberá incluir, sin limitarse a ella, la siguiente información:

1. Identificación del estudio, del producto de ensayo y del producto de referencia:
 - a) título descriptivo;
 - b) identificación del producto de ensayo mediante código o denominación (IUPAC; número CAS, parámetros biológicos, etc.);
 - c) nombre del producto de referencia que será utilizado;
 - d) caracterización del producto de ensayo incluyendo pureza, estabilidad y homogeneidad.
2. Información referente al promotor y al laboratorio:
 - a) nombre y dirección del promotor;
 - b) nombre y dirección de todos los laboratorios y centros de ensayo que participan;
 - c) nombre y dirección del director del estudio;
 - d) nombre y dirección del investigador o investigadores principales y la fase o fases del estudio delegadas, si procede;
 - e) nombre y dirección de los científicos que ha aportado informes al informe final.
3. Fechas:

Las fechas de inicio y finalización de la fase experimental.
4. Declaración:

Una declaración del programa de garantía de calidad en la que se enumeren los tipos de inspecciones realizadas y las fechas en que tuvieron lugar, especificando la fase o fases examinadas, y las fechas en que se informaron los resultados de la inspección a la dirección, al director del estudio y, en su caso, al investigador principal. Esta declaración también servirá para confirmar que el informe final refleja fielmente los datos primarios.
5. Descripción de los materiales y los métodos de ensayo:
 - a) descripción de los métodos y los materiales utilizados;
 - b) referencia a las guías OCDE, otras guías o métodos de ensayo.
6. Resultados:
 - a) un resumen de los resultados;
 - b) toda la información y los datos requeridos en el protocolo;

- c) una exposición de los resultados, incluyendo cálculos y determinaciones de la significación estadística;
- d) una evaluación y discusión de los resultados y, si procede, las conclusiones alcanzadas.

7. Archivo:

El lugar donde se conservará el protocolo, muestras de productos de ensayo y de referencia, especímenes, datos primarios y el informe final.

10. Archivo y conservación de documentos y materiales

10.1. Deberán conservarse en los archivos durante el período especificado por las autoridades competentes:

- a) el protocolo, datos primarios, muestras de elementos de ensayo y de referencia, especímenes y el informe final de cada estudio;
- b) registros de todas las inspecciones realizadas por el personal del programa de garantía de calidad, y la lista de estudios programados;
- c) registros de las titulaciones, capacitación, experiencia y descripción de puestos de trabajo del personal;
- d) registros e informes del mantenimiento y calibración de los aparatos;
- e) documentos de validación de los sistemas informatizados;
- f) el archivo histórico de los procedimientos normalizados de trabajo;
- g) registros de los controles medioambientales.

En caso de que no se haya precisado un período de conservación necesario, deberá documentarse la eliminación final de todo material de estudio. Cuando, por cualquier razón, deban eliminarse muestras de productos de ensayo y de referencia o especímenes antes del vencimiento del período de conservación requerido, deberá justificarse y documentarse convenientemente. Las muestras de productos de ensayo y de referencia y los especímenes deberán conservarse únicamente mientras la calidad de la preparación permita la evaluación.

- 10.2. El material conservado en los archivos deberá estar indizado, a fin de facilitar el adecuado almacenamiento y recuperación.
 - 10.3. Solamente podrá tener acceso a los archivos el personal autorizado por la dirección. Las entradas y salidas de material de los archivos deberá registrarse de forma adecuada.
 - 10.4. Si un laboratorio o un archivo contratado cesa su actividad y no tiene sucesor legal, el archivo deberá transferirse a los archivos del promotor o los promotores de los estudios.
-

DIRECTIVA 1999/12/CE DE LA COMISIÓN**de 8 de marzo de 1999****por la que se adapta al progreso técnico por segunda vez el anexo de la Directiva 88/320/CEE del Consejo relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL)****(Texto pertinente a los fines del EEE)**

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 88/320/CEE del Consejo, de 9 de junio de 1988, relativa a la inspección y verificación de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) ⁽¹⁾, modificada por la Directiva 90/18/CEE de la Comisión ⁽²⁾, y, en particular, el apartado 2 de su artículo 7,

Considerando que, el 9 de marzo de 1995, el Consejo de la OCDE adoptó una Decisión acerca de la modificación de los anexos de la Recomendación-Decisión del Consejo sobre el cumplimiento de los principios de buenas prácticas de laboratorio, que afecta a los textos incluidos en el anexo de la Directiva 88/320/CEE;

Considerando que es necesario adaptar por segunda vez el anexo de la Directiva 88/320/CEE para incorporar la Decisión del Consejo de la OCDE de 9 de marzo de 1995 y, mediante la publicación del texto completo de los anexos sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio, facilitar su interpretación uniforme;

Considerando que las medidas previstas en la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité de adaptación al progreso técnico de las directivas cuyo objeto es suprimir los obstáculos técnicos al comercio en el sector de las sustancias y preparados peligrosos,

Artículo 1

El anexo de la Directiva 88/320/CEE se sustituirá por el anexo que figura a continuación.

Artículo 2

1. Los Estados miembros pondrán en vigor las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a la presente Directiva a más tardar el 30 de septiembre de 1999 e informarán de ello inmediatamente a la Comisión.

2. Cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

Artículo 3

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 8 de marzo de 1999.

Por la Comisión

Martin BANGEMANN

Miembro de la Comisión

⁽¹⁾ DO L 145 de 11. 6. 1988, p. 35.

⁽²⁾ DO L 11 de 13. 1. 1990, p. 37.

ANEXO

Las disposiciones para la inspección y verificación de las BPL contenidas en las partes A y B son aquéllas contenidas respectivamente en los anexos I (Directrices relativas a los procedimientos de control del cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio) y II (Pautas de conducta en las inspecciones de las instalaciones de ensayo y comprobaciones de estudios) de la Decisión-Recomendación del Consejo de la OCDE sobre el cumplimiento de los principios de las buenas prácticas de laboratorio [C(89)87(Final)] de 2 de octubre de 1989, según la Decisión del Consejo de la OCDE «Modificando los anexos a la Decisión-Recomendación del Consejo sobre el cumplimiento de principios de las buenas prácticas de Laboratorio» [C(95)8(Final)] de 9 de marzo de 1995.

PARTE A

REVISIÓN DE LAS DIRECTRICES RELATIVAS A LOS PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DEL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (BPL)

La aceptación mutua de los datos experimentales generados para su presentación a las autoridades reguladoras de los países miembros de la OCDE exige que se armonicen los procedimientos adoptados para vigilar el cumplimiento de las BPL y se comparen la calidad y el rigor de los mismos. La finalidad de la presente parte del anexo es ofrecer a los Estados miembros orientaciones prácticas detalladas sobre la estructura, los mecanismos y los procedimientos que deberán adoptar al establecer programas nacionales de control del cumplimiento de las BPL, de forma que los respectivos programas sean aceptables a nivel internacional.

Entre los acuerdos alcanzados estaba el de que los Estados miembros adoptarán los principios BPL y establecerán procedimientos de control de su cumplimiento con arreglo a las prácticas jurídicas y administrativas nacionales, y a sus respectivas prioridades en asuntos como, por ejemplo, el alcance de los trabajos iniciales y subsiguientes respecto a las categorías de sustancias químicas y los tipos de ensayos. Dado que los Estados Miembros, en función de su marco jurídico para el control de las sustancias químicas, pueden crear más de un organismo de control de las BPL, es posible que se establezca más de un programa de cumplimiento de las mismas. Las directrices presentadas a continuación abarcan todos y cada uno de esos organismos y programas de cumplimiento, según corresponda.

Definición de términos

A la presente parte del anexo le son aplicables los términos definidos en los denominados «principios de buenas prácticas de laboratorio» de la OCDE, adoptados en virtud del artículo 1 de la Directiva 87/18/CEE del Consejo⁽¹⁾. Asimismo, le serán aplicables las siguientes definiciones:

- *Principios BPL*: los principios de buenas prácticas de laboratorio coherentes con los principios de la OCDE adoptados en el artículo 1 de la Directiva 87/18/CEE.
- *Control del cumplimiento de las BPL*: inspección periódica de laboratorios y/o verificación de estudios al objeto de comprobar el cumplimiento de los principios BPL.
- *Programa (nacional) de cumplimiento de las BPL*: plan específico establecido por un Estado miembro para vigilar, mediante inspecciones y verificaciones de estudios, el cumplimiento de las BPL por parte de los laboratorios existentes en su territorio.
- *Organismo (nacional) de control de las BPL*: organismo creado en un Estado miembro con el cometido de supervisar el cumplimiento de las BPL por parte de los laboratorios que se encuentran dentro de su territorio, y de desempeñar las demás funciones relacionadas con las BPL que se determinan a nivel nacional. Se entiende que en un Estado Miembro puede crearse más de uno de estos organismos.
- *Inspección de Laboratorios*: examen *in situ* de los procedimientos y prácticas de los laboratorios, a fin de evaluar su grado de cumplimiento de los principios BPL. En las inspecciones se examinan las estructuras administrativas y los procedimientos normalizados de trabajo de cada laboratorio, se mantienen entrevistas con el personal técnico y se evalúa la calidad e integridad de los datos generados por el laboratorio, presentando un informe de todo ello.
- *Verificación de estudios*: Comparación de los datos primarios y de los registros correspondientes con el informe provisional o final, para determinar si los datos primarios se han recogido con exactitud en el informe y si los ensayos se han realizado conforme al protocolo y a procedimientos normalizados de trabajo, para conseguir información suplementaria no facilitada en el informe, y para determinar si en la obtención de los datos se han seguido prácticas que puedan menoscabar su validez.
- *Inspector*: la persona que realiza inspecciones de laboratorios y verificación de estudios en nombre del organismo (nacional) de control de las BPL.

(¹) DO L 15 de 17. 1. 1987, p. 29.

- *Grado de cumplimiento de las BPL*: grado de fidelidad de un laboratorio a los Principios BPL, evaluado por el organismo (nacional) de control de las BPL.
- *Autoridad reguladora*: organismo nacional con atribuciones legales en determinados aspectos del control de las sustancias químicas.

Elementos de los procedimientos de control del cumplimiento BPL

Administración

La aplicación de un programa (nacional) de cumplimiento de las BPL debe corresponder a un organismo constituido de forma adecuada, con identidad jurídica propia, dotado de personal suficiente y que actúe dentro de un marco administrativo bien definido.

Los Estados miembros deben:

- hacer que el organismo (nacional) de control de las BPL sea directamente responsable de un «equipo» adecuado de inspectores que posean la competencia técnica y científica necesaria, o bien que sea responsable en última instancia de tal «equipo»,
- publicar documentos relativos a la adopción de los principios BPL en sus respectivos territorios,
- publicar documentos con información detallada sobre el programa (nacional) de cumplimiento de las BPL, incluida información sobre el marco jurídico o administrativo dentro del cual opera el programa, así como referencias a leyes publicadas, documentos normativos (reglamentos, códigos de prácticas, etc.), manuales de inspección, directrices, periodicidad de las inspecciones, criterios de los programas de inspección, etc.,
- llevar un archivo de los laboratorios inspeccionados (y su grado de cumplimiento de las BPL) y de los estudios verificados, concebido para atender necesidades nacionales e internacionales.

Confidencialidad

Los organismos (nacionales) de control de las BPL tendrán acceso a información muy valiosa desde el punto de vista comercial y puede ocurrir que, en alguna ocasión, deban sacar de un laboratorio documentos delicados desde el punto de vista comercial o hacer mención detallada de ellos en sus informes.

Los Estados miembros deben:

- adoptar disposiciones para la preservación del carácter confidencial, no sólo por parte de los inspectores, sino también de toda persona que tenga acceso a información confidencial debido a actividades de control del cumplimiento de las BPL,
- velar por que, a menos que se haya eliminado toda información delicada y confidencial de carácter comercial, los informes sobre las inspecciones de laboratorios y las verificaciones de estudios se pongan sólo a disposición de las autoridades reguladoras y, cuando proceda, de los laboratorios inspeccionados o interesados por las verificaciones de estudios y de los promotores de los estudios.

Personal y capacitación

Los organismos de control de las BPL deben:

- Velar por que el número de inspectores disponibles sea suficiente.
El número necesario de inspectores dependerá de:
 - a) el número de laboratorios que participen en el programa de cumplimiento de las BPL;
 - b) la frecuencia con la que sea preciso juzgar el grado de cumplimiento por parte de los laboratorios;
 - c) el número y la complejidad de los estudios realizados por los laboratorios;
 - d) el número de inspecciones o verificaciones especiales prescritas por las autoridades reguladoras.
- Velar por que los inspectores tengan la titulación y capacitación adecuadas.
Los inspectores deben estar cualificados y poseer experiencia práctica en la gama de disciplinas científicas de interés para los ensayos de sustancias químicas. Los organismos de control de las BPL deben:
 - a) hacer que se adopten disposiciones para la correcta capacitación de los inspectores, teniendo en cuenta la titulación y experiencia particulares de los mismos;
 - b) fomentar las consultas con el personal de los organismos (nacionales) de control de las BPL de los demás países miembros de la OCDE y, en particular, las actividades conjuntas de capacitación, cuando sea necesario, para impulsar la armonización internacional de las actividades de interpretación y aplicación de los principios BPL así como de control del cumplimiento de dichos principios.
- Cerciorarse de que el personal del organismo de inspección, incluidos los expertos contratados, no tenga intereses económicos o de otro tipo en los laboratorios inspeccionados, los estudios verificados o las empresas que patrocinan dichos estudios.

- Dotar a los inspectores de un medio de identificación (por ejemplo, una tarjeta de identidad).

Los inspectores pueden ser:

- miembros de la plantilla permanente del organismo (nacional) de control de las BPL,
- miembros de la plantilla permanente de un órgano distinto del organismo (nacional) de control de las BPL,
- empleados mediante contrato, u otra modalidad, por el organismo (nacional) de control de las BPL para realizar inspecciones de laboratorios o verificaciones.

En los dos últimos casos el organismo (nacional) de control de las BPL será el responsable último para determinar el grado de cumplimiento de las BPL por parte del laboratorio 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.

Programas (nacionales) de cumplimiento de las BPL

La finalidad del control del cumplimiento de las BPL es comprobar que los laboratorios han aplicado los principios BPL al realizar los estudios y que pueden brindar la seguridad de que los datos resultantes son de una calidad adecuada. Como se ha indicado anteriormente, los Estados miembros deben publicar información detallada sobre sus respectivos programas (nacionales) de cumplimiento de las BPL. Tal información debe:

- Definir el alcance y la amplitud del programa.

Un programa (nacional) de cumplimiento de las BPL puede tener por objeto sólo una gama limitada de sustancias químicas como, por ejemplo, productos químicos industriales, plaguicidas, productos farmacéuticos, etc., o bien abarcar todas las sustancias químicas. Debe definirse el alcance del control del cumplimiento, tanto en lo que respecta a las clases de sustancias químicas como a los tipos de pruebas sometidas a dicha vigilancia, por ejemplo, las pruebas físicas, químicas, toxicológicas y/o ecotoxicológicas;

- Indicar el mecanismo por el que los laboratorios se inscriben en el programa.

La aplicación de los principios BPL a los datos sobre protección de la salud y del medio ambiente obtenidos con fines de regulación puede ser obligatoria. Debe existir un mecanismo en virtud del cual el organismo (nacional) de control de las BPL pueda comprobar el cumplimiento de los principios BPL por parte de los laboratorios;

- Facilitar información sobre las categorías de inspecciones y verificaciones.

Los programas (nacionales) de cumplimiento de las BPL deben incluir:

- a) disposiciones sobre las inspecciones de laboratorios. Estas inspecciones deben incluir tanto la inspección general de instalaciones como la verificación de uno o más estudios en ejecución o ya concluidos;
- b) disposiciones sobre inspecciones y verificaciones especiales solicitadas por una autoridad reguladora como, por ejemplo, las motivadas por dudas resultantes de la presentación de datos a una autoridad reguladora.

- Definir la potestad de los inspectores para acceder a los laboratorios y a los datos que posean (incluidas las muestras, procedimientos normalizados de trabajo, y otros documentos).

Pese a que los inspectores se abstendrán normalmente de acceder a los laboratorios en contra de la voluntad de la dirección, puede darse la circunstancia de que el acceso al laboratorio y a los datos sea esencial para proteger la salud pública y el medio ambiente. Por ello, deben establecerse la potestad conferida en tales casos al organismo (nacional) de control de las BPL.

- Describir los procedimientos de inspección de los laboratorios y de verificación de estudios relativos al control del cumplimiento de las BPL.

Dicha documentación deberá indicar los procedimientos que se seguirán para examinar los procedimientos organizativos y las condiciones en que se planifican, realizan, controlan y registran los estudios de los laboratorios. La parte B del presente anexo ofrece información orientativa sobre estos procedimientos.

- Describir las medidas que se puedan adoptar a raíz de las inspecciones y las verificaciones de estudios.

Seguimiento de las inspecciones de laboratorios y verificaciones de estudios

Una vez concluida la inspección de un laboratorio y la verificación de estudios, el inspector redactará un informe con sus conclusiones.

Los Estados miembros deberán adoptar medidas cuando, en el curso de la inspección de laboratorio o la verificación de estudios, o después de ellas, se observen desviaciones respecto de los principios BPL. Las medidas apropiadas deberán describirse en los documentos del organismo (nacional) de control de las BPL.

Si la inspección de un laboratorio o la verificación de un estudio revela sólo ligeras desviaciones respecto de los principios BPL, debe pedirse al laboratorio que las corrija. Puede resultar necesario que, en su momento, el inspector deba volver a visitar el laboratorio para verificar que se han efectuado las correcciones.

Cuando no se observe ninguna desviación, o sólo desviaciones ligeras, los organismos (nacionales) de control de las BPL deberán:

- formular una declaración diciendo que se ha inspeccionado el laboratorio, y se ha comprobado que funciona de conformidad con los principios BPL. La declaración debe incluir la fecha de la inspección y, en su caso, las categorías de los estudios inspeccionados. Estas declaraciones pueden servir para transmitir información a las autoridades responsables del control de las BPL de otros países miembros, y además (o alternativamente),
- hacer llegar a la autoridad reguladora que hubiera solicitado la verificación del estudio un informe detallado de las conclusiones.

Cuando se observen desviaciones graves, las medidas adoptadas por los organismos (nacionales) de control de las BPL dependerán de las circunstancias particulares de cada caso, así como de las disposiciones legales o administrativas con arreglo a las cuales se haya establecido el control de BPL en los respectivos países. A continuación se enumeran, sin que haya que limitarse a ellas, alguna de las medidas que cabe adoptar:

- formulación de una declaración que exponga en detalle las insuficiencias o defectos observados que pudieran afectar a la validez de los estudios realizados en el laboratorio,
- formulación de una recomendación de rechazo de un estudio dirigido a la autoridad reguladora,
- suspensión de las inspecciones y/o de las verificaciones de estudios en el laboratorio y, por ejemplo y cuando sea administrativamente posible dar de baja al laboratorio en el programa de cumplimiento de BPL o de toda lista o registro de laboratorios sujetos a inspecciones de BPL,
- exigencia de que se adjunte a los informes sobre estudios específicos una declaración detallando las desviaciones,
- acción por vía judicial, cuando las circunstancias lo justifiquen y lo permitan los procedimientos legales o administrativos.

Procedimiento de apelación

Los problemas o las discrepancias de opinión entre los inspectores y la dirección de los laboratorios se resolverán normalmente en el curso de la inspección del laboratorio o la verificación de estudios. No obstante, es posible que no siempre se pueda llegar a un acuerdo. Para estos casos, debe existir un procedimiento que permita el que los laboratorios puedan presentar alegaciones sobre el resultado de una inspección o una verificación de estudios para el control del cumplimiento de las BPL, y/o sobre las medidas que las autoridades propongan adoptar al respecto.

PARTE B

REVISIÓN DE LAS PAUTAS DE CONDUCTA EN LAS INSPECCIONES DE LABORATORIOS Y LAS COMPROBACIONES DE ESTUDIOS

Introducción

La finalidad de la presente parte del anexo es ofrecer orientación para la realización de inspecciones de laboratorios y verificaciones de estudios que sean mutuamente aceptables para los países miembros. Esta parte del anexo trata principalmente de las inspecciones de laboratorios, actividad a la que los inspectores de BPL dedican gran parte de su tiempo. Una inspección de un laboratorio suele incluir una verificación de estudios o «revisión», pero habrá ocasiones en las que deban realizarse verificaciones de estudios a petición, por ejemplo, de una autoridad reguladora. Al final de este anexo se ofrece orientación general para la realización de verificaciones de estudios.

Las inspecciones de laboratorios se realizan a fin de determinar la medida en que los laboratorios y los estudios cumplen los principios BPL y para determinar la integridad de los datos, de forma que se tenga la seguridad de que los datos resultantes son de calidad suficiente para la deliberación y la adopción de decisiones por parte de las autoridades reguladoras. Las inspecciones se traducen en informes en los que se describe el grado de cumplimiento de las BPL por parte de un laboratorio. Las inspecciones de laboratorios deben realizarse con regularidad y como forma habitual de crear y mantener un registro que muestre el grado de cumplimiento de las BPL por parte de los laboratorios.

Si se desea más información sobre los puntos tratados en la presente parte del anexo pueden consultarse los documentos de consenso en materia de BPL de la OCDE (en ellos se trata, por ejemplo, el papel y las responsabilidades del director del estudio).

Definición de términos

A la presente parte del anexo le son aplicables los términos definidos en los denominados «principios de buenas prácticas de laboratorio» de la OCDE, adoptados en virtud del artículo 1 de la Directiva 87/18/CEE y en la parte A del anexo de la presente Directiva.

Inspecciones de laboratorios

Las inspecciones para verificar el cumplimiento de los principios BPL pueden tener lugar en cualquier tipo de laboratorio que genere datos referentes a la protección de la salud o del medio ambiente con fines normativos. Es posible que los inspectores tengan que verificar datos relativos a las propiedades físicas, químicas, toxicológicas o ecotoxicológicas de un producto o un preparado. En algunos casos los inspectores pueden necesitar la asistencia de expertos en determinadas disciplinas.

La gran diversidad de laboratorios, tanto en lo que respecta a la disposición material como a la estructura administrativa, unida a la variedad de tipos de estudios con que se enfrentan los inspectores hace que éstos deban usar sus propios criterios para juzgar el grado y la amplitud del cumplimiento de los principios BPL. No obstante, los inspectores deben esforzarse por adoptar un enfoque uniforme al evaluar si, en el caso de un laboratorio o estudio determinados, se ha alcanzado un grado satisfactorio de cumplimiento de cada principio.

En la sección siguiente se facilita orientación sobre los diferentes aspectos de los laboratorios, incluyendo su personal, y los procedimientos que suelen tener que examinar los inspectores. En cada sección se especifica el fin perseguido y se da una lista ilustrativa de los puntos concretos que pueden examinarse en el curso de una inspección. Las listas no son en modo alguno exhaustivas.

Los inspectores no deben preocuparse de la necesidad o los objetivos del estudio, ni de la interpretación de las conclusiones de los estudios en lo que atañe a los riesgos para la salud humana o el medio ambiente. Estos aspectos incumben a las autoridades reguladoras a las que se presentan los datos con fines normativos.

Resulta inevitable que las inspecciones de laboratorios y las verificaciones de estudios alteren el funcionamiento normal de los laboratorios. Por ello, los inspectores deben efectuar su labor siguiendo planes minuciosamente preparados y, en la medida de lo posible, respetar los deseos de la Dirección del laboratorio en lo que se refiere al momento de las visitas a ciertas partes de las instalaciones.

Al realizar las inspecciones de los laboratorios y verificaciones de estudios, los inspectores tendrán acceso a información confidencial, valiosa desde el punto de vista comercial. Es esencial que se cuiden de que sólo el personal autorizado pueda acceder a tal información. Sus deberes en este sentido deberán fijarse dentro del programa (nacional) de control del cumplimiento de las BPL.

Procedimientos de inspección

Preinspección

Finalidad: familiarizar al inspector con el laboratorio que va a inspeccionar, en lo que atañe a la estructura administrativa, la disposición física de los edificios y la gama de estudios.

Antes de realizar una inspección a un laboratorio o una verificación de estudios, los inspectores deberán familiarizarse con las instalaciones que van a visitar. Para ello deberán estudiar toda la información disponible sobre éstas, consultando documentación como, por ejemplo, informes de inspecciones anteriores, datos sobre la disposición de las instalaciones, organigramas, informes sobre estudios, protocolos y *curriculum vitae* del personal. Mediante estos documentos se recogerá información relativa a:

- el tipo, las dimensiones y la disposición de las instalaciones,
- la gama de estudios que probablemente vayan a encontrarse en el curso de la inspección,
- la estructura administrativa de las instalaciones.

Los inspectores deben revisar con particular atención toda deficiencia señalada en inspecciones anteriores. Cuando no se haya realizado ninguna inspección anterior, puede efectuarse una visita de preinspección para obtener la información pertinente.

Deberá informarse a los laboratorios de la fecha y hora de llegada de los inspectores, del objetivo de la visita y del tiempo que los inspectores prevén permanecer en los locales. Ello permitirá al laboratorio asegurar la presencia del personal y disponer de la documentación adecuada. Cuando se tengan que examinar documentos o registros determinados, puede ser útil indicárselos al laboratorio antes de la visita, de forma que estén disponibles al efectuar la inspección.

Reunión Preliminar

Finalidad: informar a la dirección y al personal del laboratorio de las razones de la inspección del laboratorio o la verificación de estudios que se va a realizar y precisar las zonas del laboratorio y el estudio o estudios que serán objeto de verificación, así como los documentos y el personal a los que pueda afectar.

Los detalles administrativos y prácticos de una inspección de laboratorio o de una verificación de estudio deben discutirse con la Dirección al comienzo de la visita. En la reunión preliminar, los inspectores deberán:

- exponer la finalidad y el alcance de la visita,
- indicar la documentación que necesitarán para la inspección del laboratorio, por ejemplo: listas de estudios en ejecución y concluidos, estudios planificados, procedimientos normalizados de trabajo, informes sobre estudios, etc. El acceso a los documentos de interés y, en su caso, las medidas para hacer copias de los mismos deben convenirse en esta reunión,
- adquirir una noción clara de la estructura administrativa (organización) y del personal del laboratorio o solicitar información sobre el particular,
- solicitar información sobre la realización de estudios no sujetos a los principios BPL en las áreas del laboratorio donde se realizan estudios de BPL,
- indicar las partes del laboratorio que, en principio, serán objeto de inspección,
- indicar los documentos y los especímenes que se necesitarán para la verificación del estudio o los estudios, en ejecución o concluidos, que se hayan seleccionado,
- indicar que al concluir la inspección se celebrará una reunión final.

Antes de proseguir la inspección, conviene que el inspector establezca contacto con la unidad de garantía de calidad (UGC) del laboratorio.

Por regla general, los inspectores comprobarán que, al inspeccionar los laboratorios, resulta útil hacerse acompañar por un miembro de la unidad de garantía de calidad. Asimismo, conviene que los inspectores pidan que se les reserve un lugar adecuado para el examen de documentos y otras actividades.

Organización y personal

Finalidad: determinar si las instalaciones cuentan con personal cualificado, recursos humanos y servicios de apoyo suficientes para la gama y el número de estudios que se realizan en ellos, si la estructura organizativa es adecuada y si la Dirección ha establecido una política de capacitación y de vigilancia de la salud del personal, adecuada a los estudios que se efectúen en las instalaciones.

Deberá solicitarse a la dirección que facilite documentos como, por ejemplo:

- planos de las diferentes plantas del edificio,
- organigramas de la gestión de la instalación, 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,
- listas de estudios en ejecución y concluidos con información sobre el tipo de estudio, las fechas de inicio y finalización, sistemas experimentales, método de aplicación de los productos de ensayo y nombre del director del estudio,
- política de vigilancia de salud laboral,
- descripción de los cometidos del personal, programas y registros de formación del personal,
- índice de los procedimientos normalizados de trabajo (PNT),
- PNT especiales relacionados con los estudios o los procedimientos objeto de inspección o verificación,
- lista de los directores de estudios y los promotores relacionados con los estudios verificados.

El inspector debe comprobar en particular:

- las listas de los estudios en ejecución y concluidos, para cerciorarse del volumen de trabajo que realiza el laboratorio,
- la identidad y cualificación de los directores de los estudios, y 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 pertinentes.

Programa de garantía de calidad

Finalidad: determinar la adecuación de los mecanismos aplicados para que la dirección se cerciore de que los estudios del laboratorio se realizan conforme a los principios BPL.

Con este objeto deberá solicitarse al responsable de la unidad de garantía de calidad (UGC) una demostración de los sistemas y métodos de inspección y control de estudios con fines de UGC, así como del sistema de registro de las observaciones efectuadas durante dicho control. Los inspectores deben comprobar:

- la titulación del responsable y el personal de la unidad de garantía de calidad (UGC),
- que la unidad de garantía de calidad (UGC) realiza sus funciones con independencia del personal que participa en los estudios,

- la forma en que la unidad de garantía de calidad (UGC) planifica y realiza las inspecciones, cómo vigila las fases críticas detectadas en un estudio y de qué recursos dispone para las actividades de inspección y control con fines de garantía de calidad,
- si existen disposiciones de control por medio de muestras de los casos en que la duración de los estudios sea tan breve que no resulte factible vigilar cada uno de ellos,
- la amplitud y profundidad del control con fines de UGC de las fases prácticas del estudio,
- la amplitud y profundidad del control con fines de UGC del funcionamiento habitual del laboratorio,
- los procedimientos de UGC para verificar el informe final, a fin de comprobar de su concordancia con los datos primarios,
- si la dirección recibe de la unidad de garantía de calidad informes sobre los problemas que puedan afectar a la calidad o integridad de un estudio,
- las medidas adoptadas por la unidad de garantía de calidad cuando se observan desviaciones,
- la función que la unidad de garantía de calidad desempeña cuando los estudios o partes de ellos se realizan en laboratorios subcontratados,
- el papel de la unidad de garantía de calidad en la labor de examen, revisión y actualización de los PNT.

Instalaciones

Finalidad: determinar si las instalaciones, tanto interiores como exteriores, reúnen condiciones adecuadas en cuanto a dimensiones, construcción, diseño y ubicación para satisfacer las exigencias de los estudios realizados.

El inspector deberá comprobar que:

- el diseño permite un grado de separación suficiente para que, por ejemplo, las sustancias químicas, animales, alimentos, muestras patológicas, etc., de un estudio no puedan confundirse con los de otro,
- existen procedimientos de control y supervisión del medio ambiente que funcionen correctamente en zonas críticas como, por ejemplo, los animalarios y otros lugares de sistemas experimentales biológicos, las zonas de almacenamiento de sustancias o las zonas de laboratorio,
- las condiciones generales de mantenimiento de las distintas instalaciones son adecuadas y se dispone, en casos de necesidad, de procedimientos para el control de plagas.

Cuidado, alojamiento y confinamiento de los elementos utilizados en los sistemas experimentales biológicos

Finalidad: determinar si el laboratorio, en caso de realizar estudios con animales u otros elementos utilizados en sistemas experimentales biológicos, dispone de medios auxiliares y condiciones adecuadas para el cuidado, alojamiento y confinamiento de los mismos, a fin de evitar el estrés u otros problemas que pudieran afectar al experimento y, en consecuencia, a la calidad de los datos.

Es posible que un laboratorio realice estudios que requieran diferentes especies de animales o plantas, sistemas microbianos u otros sistemas celulares o subcelulares. El tipo de sistema experimental empleado determinará los aspectos que el inspector deberá vigilar en lo referente al cuidado, alojamiento y confinamiento. Utilizando sus propios criterios, el inspector deberá comprobar, en función de las pruebas realizadas, que:

- se dispone de instalaciones adecuadas a los sistemas experimentales utilizados y a sus exigencias,
- existen medidas para la cuarentena de los animales y plantas que se introducen en la instalación y que tales medidas funcionan satisfactoriamente,
- existen medidas para aislar a los animales (u otros elementos de sistemas experimentales biológicos, si es preciso) que se sepa o se sospeche que están enfermos o son portadores de una enfermedad,
- existen actividades de supervisión y control del estado de salud, el comportamiento y otros aspectos, adecuadas al sistema experimental,
- el equipo para conseguir las condiciones ambientales que requiera cada prueba es adecuado, está bien mantenido y es eficaz,
- las jaulas de animales, comederos, depósitos y otros recipientes, así como el equipo accesorio, se mantienen suficientemente limpios,
- se efectúan como es debido los análisis para comprobar las condiciones ambientales y los sistemas auxiliares,
- existen medios para extraer y evacuar los desechos y residuos de origen animal, y la evacuación se realiza minimizando la infestación por parásitos, los malos olores, los riesgos de enfermedad y la contaminación del medio ambiente,

- se dispone, para todas las pruebas, de zonas de almacenamiento de los alimentos destinados a los animales o materiales análogos; que estas zonas no se usan para almacenar otros materiales como productos de ensayo, plaguicidas químicos o desinfectantes, y que están separadas de las zonas donde se alojan los animales o se almacenan productos biológicos,
- los alimentos y el material de lechos de los animales se protegen contra el deterioro por condiciones ambientales desfavorables, infestación o contaminación.

Aparatos, materiales, reactivos y especímenes

Finalidad: comprobar que el laboratorio dispone de instrumentos, funcionando y situados correctamente, en cantidad suficiente y de capacidad adecuada para responder a las exigencias de los ensayos que se realizan en la instalación, y comprobar que los materiales, reactivos y especímenes se etiquetan, usan y almacenan correctamente.

El inspector deberá comprobar que:

- los aparatos se mantienen limpios y en buen estado de funcionamiento,
- se llevan registros de funcionamiento, mantenimiento, comprobación, calibración y validación de los equipos e instrumentos de medición (incluidos los sistemas informáticos),
- los materiales y los reactivos químicos se etiquetan correctamente y se almacenan a las temperaturas adecuadas, teniéndose en cuenta las fechas de caducidad. Las etiquetas de los reactivos deben indicar su origen, identidad, concentración y demás información pertinente,
- los especímenes se identifican satisfactoriamente por sistema experimental, estudio, naturaleza y fecha de muestra,
- los instrumentos y los materiales utilizados no alteran de forma apreciable los sistemas experimentales de las pruebas.

Sistemas experimentales

Finalidad: comprobar que existen procedimientos adecuados para el manejo y el control de los distintos sistemas experimentales requeridos para los estudios realizados en la instalación como, por ejemplo, los sistemas químicos y físicos, celulares y microbianos, vegetales o animales.

Sistemas físicos y químicos

El inspector deberá comprobar que:

- cuando lo requieran los protocolos, se ha determinado la estabilidad de los productos de ensayo y de referencia, y se han utilizado los productos de referencia especificados en los protocolos,
- en los sistemas automatizados, los datos generados en forma de gráficos, recogidos en registros o listados de ordenador se tratan como documentos de datos primarios y se archivan.

Sistemas biológicos

Teniendo en cuenta los puntos mencionados relativos al cuidado, alojamiento y confinamiento de los sistemas experimentales biológicos, el inspector deberá comprobar que:

- los sistemas experimentales son los especificados en los protocolos de estudio,
- los sistemas experimentales están identificados de forma adecuada, o especialmente cuando sea necesario, en todo momento durante el estudio; y se lleva un archivo con información detallada sobre la recepción de los sistemas y el número de éstos recibido, utilizado, sustituido o desechado,
- los espacios de alojamiento y confinamiento de los sistemas están identificados de forma adecuada y con toda la información necesaria,
- existe una separación adecuada de los estudios que se realizan con las mismas especies de animales (o los mismos sistemas experimentales biológicos), pero con productos diferentes,
- existe una separación adecuada de las especies animales (y otros sistemas experimentales biológicos) tanto en el espacio como en el tiempo,
- el entorno de los sistemas experimentales es el especificado en el protocolo o en los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) en cuanto a aspectos como la temperatura y los ciclos de iluminación-oscuridad,
- los registros referentes a la recepción, manejo, alojamiento, confinamiento, cuidado y evaluación de la salud son los adecuados para los sistemas experimentales,

- se llevan registros escritos de los exámenes, medidas de cuarentena, morbilidad, mortalidad, comportamiento, diagnóstico y tratamiento de los sistemas experimentales animales y vegetales, y de aspectos análogos, según proceda para cada sistema experimental biológico,
- existen disposiciones para la adecuada eliminación o evacuación de los desechos y residuos al finalizar los ensayos.

Productos de ensayo y de referencia

Finalidad: determinar si el laboratorio cuenta con procedimientos normalizados para: i) 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; y ii) recibir y almacenar adecuadamente los productos de ensayo y de referencia.

El inspector deberá comprobar que:

- existen procedimientos escritos para registrar la recepción (incluida la identificación de la persona responsable), el manejo, la toma de muestras, la utilización y el almacenamiento de los productos de ensayo y de referencia,
- los recipientes de productos de ensayo y de productos de referencia se etiquetan debidamente,
- las condiciones de almacenamiento son las adecuadas para mantener la concentración, pureza y estabilidad de los productos de ensayo y de referencia,
- se llevan registros escritos sobre la identidad, pureza, composición y estabilidad de los productos de ensayo y de referencia, así como, cuando corresponda, para impedir la contaminación de las mismas,
- existen procedimientos para determinar, cuando corresponda, la homogeneidad y la estabilidad de las mezclas que contengan productos de ensayo y productos de referencia,
- se etiquetan los recipientes que contengan mezclas (o diluciones) de productos de ensayo y de referencia, y se llevan registros sobre la homogeneidad y estabilidad de los respectivos contenidos, según corresponda,
- cuando el estudio tenga una duración superior a cuatro semanas, se han tomado muestras de cada lote de productos de ensayo y de productos de referencia para su análisis, y se han conservado durante un período adecuado,
- los procedimientos de mezcla de productos se han concebido de forma que prevengan errores de identificación o la contaminación recíproca.

Procedimientos normalizados de trabajo (PNT)

Finalidad: establecer si el laboratorio cuenta con procedimientos normalizados de trabajo escritos para todos los aspectos importantes de las actividades que realiza, teniendo en cuenta que los PNT escritos constituyen uno de los medios más importantes para controlar las actividades de las instalaciones. Los PNT tienen una relación directa con los aspectos más corrientes de los ensayos realizados en el laboratorio.

El inspector deberá comprobar que:

- cada área del laboratorio cuenta con las pertinentes copias de los PNT, debidamente autorizadas y de disponibilidad inmediata,
- existen procedimientos para la revisión y actualización de los PNT,
- toda modificación de los PNT ha sido autorizada y fechada,
- se mantiene archivo histórico de los procedimientos normalizados de trabajo,
- existen PNT disponibles para las siguientes actividades, sin limitarse necesariamente a ellas:
 - i) recepción; determinación de la identidad, pureza, composición y estabilidad; etiquetado; manipulación; toma de muestras; uso; y almacenamiento de productos de ensayo y de referencia,
 - ii) uso, mantenimiento, limpieza, calibración y validación de los instrumentos de medición, los sistemas informáticos y los equipos de control ambiental,
 - iii) preparación de reactivos y formulaciones de dosificación,
 - iv) registro, notificación, almacenamiento y recuperación de archivos e informes,
 - v) preparación y control medioambiental de las áreas en que se encuentran los sistemas experimentales,
 - vi) recepción, traslado, situación, caracterización, identificación y cuidado de los sistemas experimentales,
 - vii) manipulación de los sistemas experimentales antes, durante y después de finalizar el estudio,
 - viii) evacuación de los sistemas experimentales,
 - ix) uso de agentes de control de plagas y de limpieza,
 - x) actividades dentro del programa de garantía de calidad.

Realización del estudio

Finalidad: verificar que existen protocolos escritos y que los mismos y la ejecución del estudio se ajustan a los principios BPL.

El inspector deberá comprobar que:

- el protocolo de estudio ha sido firmado por el director del estudio,
- el director del estudio ha firmado y fechado todas las modificaciones del protocolo,
- se ha registrado la fecha en que el promotor aceptó el protocolo. (cuando así corresponda),
- las mediciones, observaciones y exámenes se ajustan al protocolo y a los PNT correspondientes,
- los resultados de estas mediciones, observaciones y exámenes se han registrado directa y puntualmente, con exactitud y de forma legible, y fueron firmados (o visados con las iniciales) y fechados,
- los cambios de los datos primarios, incluidos los almacenados en ordenador, no ocultan entradas anteriores, incluido el motivo del cambio, la persona responsable del mismo y la fecha en que se hizo,
- queda asegurada la identificación de los datos generados o almacenados en ordenador y la adecuación de los procedimientos para protegerlos de modificaciones no autorizadas y de posibles pérdidas,
- los sistemas informáticos utilizados en el estudio son fiables, precisos y han sido validados,
- se han investigado y evaluado todos los imprevistos registrados en los datos primarios,
- los resultados presentados en los informes (provisional o final) del estudio son congruentes y completos, y reflejan correctamente los datos primarios.

Informes sobre los resultados del estudio

Finalidad: determinar si los informes finales se elaboran en conformidad con los principios BPL.

Al examinar el informe final, el inspector deberá comprobar que:

- el informe está firmado y fechado por el director del estudio, indicando que acepta la responsabilidad de su validez y confirmando que el estudio se ha realizado de acuerdo con los principios BPL,
- el informe está firmado y fechado por otros científicos principales en caso de que se incluyan informes de disciplinas cooperadoras,
- el informe incluye una declaración de calidad, firmada y fechada,
- las enmiendas, si las hubiera, han sido efectuadas por el personal competente,
- el informe indica la ubicación en los archivos de todas las muestras, los especímenes y los datos primarios.

Archivo y conservación de los registros

Finalidad: determinar si el laboratorio ha generado registros e informes satisfactorios y si se han adoptado disposiciones adecuadas para el almacenamiento y la conservación de los registros y el material de información.

El inspector deberá comprobar:

- que se ha especificado la persona responsable del archivo,
- el archivo de protocolos, datos primarios (incluidos los de estudios de BPL interrumpidos), informes finales, muestras y especímenes, así como de los expedientes de titulación y capacitación del personal,
- el procedimiento de recuperación de la documentación archivada,
- los procedimientos por los que 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.,
- que se lleva un inventario de las entradas y salidas de documentación de los archivos,
- que los registros y la documentación se conservan durante el tiempo necesario o adecuado, y que se hallan protegidos contra pérdidas o daños a causa de incendio, condiciones ambientales adversas, etc.

Verificación de estudios

Por lo general, las inspecciones de laboratorios incluirán, entre otras cosas, verificaciones de estudios en las que se revisarán estudios en ejecución o concluidos. Este tipo de verificaciones solicitadas a menudo por las autoridades reguladoras pueden realizarse independientemente de las inspecciones de laboratorios. Dada la gran variedad de los tipos de estudios que pueden ser objeto de verificaciones, es preferible ofrecer sólo orientación de carácter general, por lo que los inspectores y demás participantes en las verificaciones de estudios deberán proceder en última instancia según sus propios criterios al decidir la naturaleza y amplitud de sus exámenes. La finalidad será reconstruir un estudio, comparando el informe final con el protocolo, los procedimientos normalizados de trabajo pertinentes, los datos primarios y otros materiales archivados.

En ciertos casos como, por ejemplo, cuando haya que examinar cortes de tejido al microscopio, es posible que los inspectores requieran la asistencia de otros expertos para realizar una comprobación eficaz.

Al efectuar la comprobación de un estudio, el inspector deberá:

- conseguir los nombres, descripción del puesto de trabajo y resúmenes de la titulación, capacitación y experiencia de una selección de personas participantes en el estudio o estudios, tales como el Director y los científicos principales,
- comprobar que existe suficiente personal capacitado en las materias de interés para el estudio o estudios de que se trate,
- identificar cada aparato o componente del equipo especial utilizado en el estudio, y examinar los registros de calibración, mantenimiento y servicio del equipo,
- examinar los registros referentes a la estabilidad de los productos de ensayo, de los análisis de dichos productos y de los compuestos, de los análisis de los alimentos para los animales, etc.,
- tratar de determinar, por medio de entrevistas si es posible, las funciones que tenían asignadas las personas participantes en el estudio durante el período de realización del mismo, a fin de asegurarse de que dichas personas tuvieron tiempo de llevar a cabo las tareas especificadas en el protocolo o el informe del estudio,
- conseguir ejemplares de todos los documentos referentes a los procedimientos de control, o que formen parte integrante del estudio, entre ellos:
 - i) el protocolo,
 - ii) los PNT vigentes cuando se realizó el estudio,
 - iii) libros de registro, cuadernos de notas de laboratorio, expedientes, fichas de trabajo, listados de ordenador, etc.; comprobar los cálculos, cuando proceda,
 - iv) el informe final.

En los estudios en que se utilicen animales (como roedores u otros mamíferos), los inspectores deben realizar un seguimiento de cierto porcentaje de ejemplares desde su llegada al laboratorio hasta la necropsia, prestando 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,
- patología.

Conclusión de las inspecciones o las verificaciones de estudios

Tras completar una inspección de un laboratorio o verificación de estudio, el inspector deberá estar dispuesto a discutir sus conclusiones ante los representantes del laboratorio en una reunión final y deberá elaborar un informe escrito, denominado «Informe de inspección».

Es probable que la inspección de un laboratorio revele una serie de ligeras desviaciones con respecto a los principios BPL pero, por lo general, esas desviaciones no serán suficientemente importantes para afectar a la validez de los estudios procedentes del laboratorio. En tales casos, es razonable que el inspector indique en el informe que el laboratorio desarrolla sus actividades de acuerdo con los principios BPL establecidos por el organismo (nacional) de control de las BPL. Ahora bien, el inspector deberá comunicar detalladamente al laboratorio las insuficiencias o defectos detectados y pedir a la dirección del mismo garantías de que se adoptarán medidas para corregirlos.

Es posible que el inspector tenga que volver a visitar el laboratorio al cabo de cierto tiempo para comprobar que se han adoptado las medidas necesarias.

Si, en el curso de una verificación de estudios o una inspección de laboratorio, se detecta una desviación grave con respecto a los principios BPL que, en opinión del inspector, posiblemente haya afectado a la validez de ese estudio o de los estudios realizados en la instalación, el inspector deberá dar cuenta al organismo (nacional) encargado del programa de cumplimiento de las BPL. Las acciones adoptadas por dicha autoridad y/o por la autoridad reguladora, según proceda, dependerán de la naturaleza y la gravedad de los incumplimientos y de las disposiciones legales y/o administrativas del programa de cumplimiento de las BPL.

Cuando se haya realizado una verificación de estudio a petición de una autoridad reguladora, se elaborará un informe completo con las conclusiones que se enviará a dicha autoridad a través del organismo nacional de control de las BPL correspondiente.

II

(Actos cuya publicación no es una condición para su aplicabilidad)

CONSEJO

DECISIÓN N° 1/1999 DEL CONSEJO DE ASOCIACIÓN

entre las Comunidades Europeas y sus Estados miembros, por una parte, y la República de Polonia, por otra

de 25 de enero de 1999

que modifica el Protocolo n° 4 del Acuerdo europeo por el que se crea una asociación entre las Comunidades Europeas y sus Estados miembros, por una parte, y la República de Polonia, por otra

(1999/216/CE)

EL CONSEJO DE ASOCIACIÓN,

Visto el Acuerdo europeo por el que se crea una asociación entre las Comunidades Europeas y sus Estados miembros, por una parte, y la República de Polonia, por otra ⁽¹⁾, rubricado en Bruselas el 16 de diciembre de 1991, y, en particular, el artículo 38 de su Protocolo n° 4 ⁽²⁾,

Considerando que, para el buen funcionamiento del sistema ampliado de acumulación que permita el uso de materias originarias de la Comunidad Europea, Polonia, Hungría, la República Checa, la República Eslovaca, Bulgaria, Rumania, Letonia, Lituania, Estonia, Eslovenia, el Espacio Económico Europeo (en lo sucesivo denominado «EEE»), Islandia, Noruega o Suiza, resulta pertinente proceder a la modificación de la definición del concepto de «productos originarios» que figura en el Protocolo n° 4;

Considerando que parece oportuno mantener vigente hasta el 31 de diciembre de 2000 el sistema de tipos a tanto alzado previsto en el artículo 15 del Protocolo n° 4, relativo a la prohibición de reintegro o exención de los derechos de aduana;

Considerando que, habida cuenta de la situación particular existente entre la Comunidad y Turquía para los productos industriales, está justificado ampliar también a

los productos industriales originarios de Turquía el sistema de acumulación antes citado;

Considerando que, con el fin de facilitar el comercio y simplificar los obstáculos administrativos, sería aconsejable modificar el texto de los artículos 3, 4 y 12 del Protocolo n° 4;

Considerando que en la lista de los requisitos de transformación recogidos en el Protocolo respecto a las materias no originarias para que puedan obtener el carácter originario es imprescindible introducir algunas correcciones para tener en cuenta, por una parte, la evolución de las técnicas de transformación y, por otra, las situaciones de escasez de materias primas,

DECIDE:

Artículo 1

El Protocolo n° 4 relativo a la definición de la noción de «productos originarios» y a los métodos de cooperación administrativa quedará modificado de la manera siguiente:

1) La letra i) del artículo 1 se sustituirá por el texto siguiente:

«i) “valor añadido”: el precio franco fábrica menos el valor en aduana de cada uno de los productos incorporados que sean originarios de los demás países

⁽¹⁾ DO L 348 de 31. 12. 1993, p. 2.

⁽²⁾ El Protocolo n° 4 fue sustituido por la Decisión n° 1/97 del Consejo de asociación (DO L 221 de 11. 8. 1997, p. 1).

citados en los artículos 3 y 4, o, si no se conoce o no puede determinarse el valor en aduana, el primer precio comprobable pagado por las materias en la Comunidad o en Polonia.».

- 2) Los artículos 3 y 4 se sustituirán por el texto siguiente:

«Artículo 3

Acumulación en la Comunidad

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 1 del artículo 2, los productos serán considerados originarios de la Comunidad si son obtenidos en ella empleando materias originarias de la Comunidad, Polonia, Bulgaria, Hungría, la República Checa, la República Eslovaca, Rumanía, Letonia, Lituania, Estonia, Eslovenia, Islandia, Noruega, Suiza [incluido Liechtenstein (*)] o Turquía (**), de conformidad con el Protocolo relativo a las reglas de origen, anexo a los acuerdos entre la Comunidad y cada uno de estos países, con la condición de que hayan sido objeto en la Comunidad de operaciones que vayan más allá de las citadas en el artículo 7 del presente Protocolo. No será necesario que estas materias hayan sido objeto de elaboraciones o transformaciones suficientes.

2. Cuando las elaboraciones o transformaciones efectuadas en la Comunidad no vayan más allá de las citadas en el artículo 7, el producto obtenido se considerará originario de la Comunidad únicamente cuando el valor añadido allí supere al valor de las materias utilizadas originarias de cualquiera de los países a que se hace referencia en el apartado 1. Si este no fuera el caso, el producto obtenido será considerado originario del país que aporte el valor más elevado a las materias originarias utilizadas en su fabricación en la Comunidad.

3. Los productos originarios de uno de los países citados en el apartado 1, que no sean objeto de ninguna operación en la Comunidad, conservarán su origen cuando sean exportados a uno de estos países.

4. La acumulación prevista en el presente artículo sólo podrá aplicarse cuando los materiales utilizados hayan adquirido el carácter de productos originarios por la aplicación de unas normas de origen idénticas a las previstas en el presente Protocolo.

La Comunidad proporcionará a Polonia, a través de la Comisión de las Comunidades Europeas, los detalles de los acuerdos y sus correspondientes normas de origen que haya celebrado con los demás países citados en el apartado 1. La Comisión de las Comunidades Europeas publicará en la serie C del *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* la fecha en que los países citados en el apartado 1 que hayan cumplido las condiciones necesarias podrán aplicar la acumulación prevista en el presente artículo.

Artículo 4

Acumulación en Polonia

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2 del artículo 2, los productos serán considerados originarios de Polonia si son obtenidos allí empleando materias originarias de la Comunidad, Polonia, Bulgaria, Hungría, la República Checa, la República Eslovaca, Rumanía, Letonia, Lituania, Estonia, Eslovenia, Islandia, Noruega, Suiza [incluido Liechtenstein (*)] o Turquía (**), de conformidad con el Protocolo relativo a las reglas de origen, anexo a los acuerdos entre Polonia y cada uno de estos países, con la condición de que hayan sido objeto en Polonia de operaciones que vayan más allá de las citadas en el artículo 7 del presente Protocolo. No será necesario que estas materias hayan sido objeto de elaboraciones o transformaciones suficientes.

2. Cuando las elaboraciones o transformaciones efectuadas en Polonia no vayan más allá de las citadas en el artículo 7, el producto obtenido se considerará originario de Polonia únicamente cuando el valor añadido allí supere al valor de las materias utilizadas originarias de cualquiera de los países a que se hace referencia en el apartado 1. Si este no fuera el caso, el producto obtenido será considerado originario del país que aporte el valor más elevado a las materias originarias utilizadas en su fabricación en Polonia.

3. Los productos originarios de uno de los países citados en el apartado 1, que no sean objeto de ninguna operación en Polonia, conservarán su origen cuando sean exportados a uno de estos países.

4. La acumulación prevista en el presente artículo sólo podrá aplicarse cuando los materiales utilizados hayan adquirido el carácter de productos originarios por la aplicación de unas normas de origen idénticas a las previstas en el presente Protocolo.

Polonia proporcionará a la Comunidad, a través de la Comisión de las Comunidades Europeas, los detalles de los acuerdos y sus correspondientes normas de origen que haya celebrado con los demás países citados en el apartado 1. La Comisión de las Comunidades Europeas publicará en la serie C del *Diario Oficial de las Comunidades Europeas* la fecha en que los países citados en el apartado 1 que hayan cumplido las condiciones necesarias podrán aplicar la acumulación prevista en el presente artículo.

(*) El Principado de Liechtenstein posee una unión aduanera con Suiza y es Parte contratante del Acuerdo sobre el Espacio Económico Europeo.

(**) La acumulación prevista en el presente artículo no se aplicará a los materiales originarios de Turquía que figuran en la lista del anexo V del presente Protocolo.».

3) El artículo 12 se sustituirá por el texto siguiente:

«Artículo 12

Principio de territorialidad

1. Las condiciones enunciadas en el título II relativas a la adquisición del carácter de producto originario deberán cumplirse sin interrupción en la Comunidad o en Polonia, a reserva de lo dispuesto en la letra c) del apartado 1 del artículo 2, en los artículos 3 y 4 y en el apartado 3 del presente artículo.

2. En el caso de que las mercancías originarias exportadas de la Comunidad o de Polonia a otro país sean devueltas, salvo lo dispuesto en los artículos 3 y 4, deberán considerarse no originarias, a menos que pueda demostrarse, a satisfacción de las autoridades aduaneras, que:

- a) las mercancías devueltas son las mismas que fueron exportadas, y
- b) no han sufrido más operaciones de las necesarias para su conservación en buenas condiciones mientras se encontraban en dicho país o mientras eran exportadas.

3. La adquisición del carácter originario en las condiciones enunciadas en el título II no se producirá por una elaboración o transformación efectuada fuera de la Comunidad o de Polonia sobre materias exportadas de la Comunidad o de Polonia y posteriormente reimportadas, con la condición de que:

- a) dichas materias hayan sido enteramente obtenidas en la Comunidad o en Polonia, o que antes de su exportación hayan sido objeto de elaboraciones o transformaciones que vayan más allá de las operaciones insuficientes contempladas en el artículo 7, y
- b) pueda demostrarse, a satisfacción de las autoridades aduaneras:
 - i) que las mercancías reimportadas sean el resultado de la elaboración o transformación de las materias exportadas, y
 - ii) que el valor añadido total adquirido fuera de la Comunidad o de Polonia de conformidad con el presente artículo no supere el 10 % del precio franco fábrica del producto final para el que se alega el carácter originario.

4. A efectos de la aplicación del apartado 3, las condiciones enunciadas en el título II relativas a la adquisición del carácter originario no se aplicarán a las elaboraciones o transformaciones efectuadas fuera de la Comunidad o de Polonia. Sin embargo, cuando, en la lista del anexo II, se aplique una norma que establezca el valor máximo de las materias no originarias utili-

zadas para determinar el carácter originario del producto final, el valor total de las materias no originarias utilizadas en el territorio de la Parte de que se trate y el valor añadido total adquirido fuera de la Comunidad o de Polonia de conformidad con el presente artículo no deberán superar el porcentaje indicado.

5. A efectos de la aplicación de los apartados 3 y 4, se entenderá por "valor añadido total" el conjunto de los costes acumulados fuera de la Comunidad o de Polonia, incluido el valor de las materias incorporadas.

6. Los apartados 3 y 4 no se aplicarán a los productos que no cumplan las condiciones previstas en la lista del anexo II y que no pueda considerarse que hayan sufrido una fabricación o elaboración suficientes salvo en aplicación de la tolerancia general del apartado 2 del artículo 6.

7. Los apartados 3 y 4 no se aplicarán a los productos clasificados en los capítulos 50 a 63 del sistema armonizado.

8. Con arreglo al presente artículo, las elaboraciones o transformaciones efectuadas fuera de la Comunidad o de Polonia deberán realizarse al amparo del régimen de perfeccionamiento pasivo o de un sistema similar.».

4) En los artículos 13, 14, 15, 17, 21, 27, 30 y 32, la expresión «citados en el artículo 4» se sustituirá por la expresión «citados en los artículos 3 y 4».

5) En el último párrafo del punto 6 del artículo 15, la fecha «31 de diciembre de 1998» se sustituirá por la fecha «31 de diciembre de 2000».

6) En el artículo 26, la expresión «C2/CP3» se sustituirá por la de «CN22/CN23».

7) En la nota 5.2 del anexo I:

a) entre la mención:

«— filamentos artificiales»

y la mención:

«— fibras sintéticas discontinuas de polipropileno»

se insertará la mención siguiente:

«— hilo conductor eléctrico»;

b) se suprimirá el quinto ejemplo «(una alfombra de bucles [...] se han utilizado tres materias textiles básicas).».

8) El anexo II se modificará de la manera siguiente:

a) entre las normas relativas a las partidas SA 2202 y 2208 se insertará la norma siguiente:

«Partida SA	Designación de la mercancía	Elaboración o transformación aplicada a materias no originarias que confieren el carácter de producto originario	
(1)	(2)	(3)	(4)
2207	Alcohol etílico sin desnaturalizar con un grado alcohólico volumétrico superior o igual a 80 % vol; alcohol etílico y aguardiente desnaturalizados, de cualquier graduación	Fabricación a partir de materias no incluidas en las partidas 2207 o 2208»	

b) la norma relativa al capítulo 57 se sustituirá por el texto siguiente:

«capítulo 57	<p>Alfombras y demás revestimientos para el suelo, de materias textiles:</p> <p>— De fieltros punzonados</p> <p>— En otros fieltros</p> <p>— En otras materias textiles</p>	<p>Fabricación a partir de ⁽¹⁾:</p> <p>— fibras naturales, o</p> <p>— materias químicas o pastas textiles</p> <p>Sin embargo:</p> <p>— los filamentos de polipropileno de la partida 5402</p> <p>— las fibras discontinuas de polipropileno de las partidas 5503 o 5506</p> <p>— los cables de filamentos de polipropileno de la partida 5501 en los que el valor unitario de las fibras o filamentos sea inferior a 9 dtex, podrán ser utilizados a condición de que su valor no supere el 40 % del precio franco fábrica del producto</p> <p>— puede utilizarse tejido de yute como soporte</p> <p>Fabricación a partir de ⁽¹⁾:</p> <p>— fibras naturales, no cardadas, peinadas o preparadas de otro modo para el hilado, o</p> <p>— materias químicas o pastas textiles</p> <p>Fabricación a partir de ⁽¹⁾:</p> <p>— hilos de coco o de yute ⁽²⁾</p> <p>— hilados de filamentos sintéticos o artificiales</p> <p>— fibras naturales, o</p> <p>— fibras sintéticas o artificiales discontinuas, no cardadas, peinadas o preparadas de otro modo para el hilado</p> <p>— No obstante, puede utilizarse tejido de yute como soporte</p>	
--------------	---	--	--

⁽¹⁾ Para las condiciones especiales relativas a productos fabricados con mezcla de materias textiles, véase la nota introductoria 5.

⁽²⁾ La utilización de los hilos de yute está autorizada a partir del 1 de julio de 2000.»

c) la norma relativa a la partida SA 7006 se sustituirá por el texto siguiente:

«7006	<p>Vidrio de las partidas 7003, 7004 o 7005, curvado, biselado, grabado, taladrado, esmaltado o trabajado de otro modo, pero sin enmarcar ni combinar con otras materias:</p> <p>— Placas de vidrio (sustratos), recubiertas de una capa de metal dieléctrico, semiconductores según las normas SEMII ⁽¹⁾</p> <p>— Las demás</p>	<p>Fabricación a partir de materias (sustratos) de la partida 7006</p> <p>Fabricación a partir de materias de la partida 7001</p>	
-------	---	---	--

(¹) SEMII: Semiconductor Equipment and Materials Institute Incorporated.»

d) la norma relativa a la partida SA 7601 se sustituirá por el texto siguiente:

«7601	Aluminio en bruto	<p>Fabricación en la que:</p> <p>— todas las materias empleadas deben estar clasificadas en una partida diferente de la del producto, y</p> <p>— el valor de todas las materias empleadas no debe ser superior al 50 % del precio franco fábrica del producto</p> <p>o</p> <p>Fabricación por tratamiento térmico o electrolítico a partir de aluminio sin alear o de desperdicios o residuos de aluminio»</p>	
-------	-------------------	--	--

9) Se añadirá el anexo siguiente:

«ANEXO V

Lista, por capítulos y partidas del sistema armonizado (SA), de los productos originarios de Turquía para los que no son aplicables las disposiciones de los artículos 3 y 4

capítulo 1	Suero de mantequilla, leche y nata cuajadas, yogur, kéfir y demás leches y pastas fermentadas o acidificadas, incluso concentrados, sin aromatizar y sin fruta ni cacao, sin azucarar ni edulcorar de otro modo
capítulo 2	
capítulo 3	
0401 a 0402	
ex 0403	
0404 a 0410	
0504	
0511	
capítulo 6	
0701 a 0709	

ex 0710	Legumbres y hortalizas, incluso cocidas con agua o vapor, congeladas, excepto el maíz dulce del código 0710 40 00
ex 0711	Legumbres y hortalizas conservadas provisionalmente (por ejemplo, con gas sulfuroso o con agua salada, sulfurosa o adicionada de otras sustancias para dicha conservación), pero todavía impropias para la alimentación, excepto el maíz dulce del código 0711 90 30
0712 a 0714	
capítulo 8	
ex capítulo 9	Café, té, yerba mate y especias, excepto el mate (código 0903)
capítulo 10	
capítulo 11	
capítulo 12	
ex 1302	Materias pécticas, pectinatos y pectatos
1501 a 1514	
ex 1515	Las demás grasas y aceites vegetales fijos (excepto el aceite de jojoba y sus fracciones), y sus fracciones, incluso refinados, pero sin modificar químicamente
ex 1516	Grasas y aceites, animales o vegetales, y sus fracciones, parcial o totalmente hidrogenados, interesterificados, reesterificados o elaidinizados, incluso refinados, pero no preparados de otro modo, excepto los aceites de ricino hidrogenados, llamados "opalwax"
ex 1517 y ex 1518	Margarinas, mezclas o preparaciones alimenticias de grasas o de aceites
ex 1522	Residuos del tratamiento de las grasas o de las ceras animales o vegetales, excepto degrás
capítulo 16	
1701	
ex 1702	Los demás azúcares, incluidas la lactosa, la maltosa, la glucosa y la fructosa (levulosa) químicamente puras, en estado sólido; jarabe de azúcar sin aromatizar ni colorear; sucedáneos de la miel, incluso mezclados con miel natural; azúcar y melaza caramelizados, excepto los códigos 1702 11 00, 1702 30 51, 1702 30 59, 1702 50 00 y 1702 90 10
1703	
1801 y 1802	
ex 1902	Pastas alimenticias rellenas, con más del 20 % en peso de pescados y crustáceos, moluscos y otros invertebrados acuáticos, de embutidos y similares, de carne y despojos de cualquier clase, incluida la grasa de cualquier naturaleza u origen
ex 2001	Pepinos y pepinillos, cebollas, <i>Chutney</i> de mango, frutos del género <i>Capsicum</i> , excepto los pimientos dulces, setas y aceitunas, conservados en vinagre o en ácido acético
2002 y 2003	
ex 2004	Las demás legumbres y hortalizas, preparadas o conservadas (excepto en vinagre o en ácido acético), congeladas, excepto los productos de la partida 2006, excepto las patatas en forma de harinas, sémolas o copos y el maíz dulce
ex 2005	Las demás legumbres y hortalizas, preparadas o conservadas (excepto en vinagre o en ácido acético), sin congelar, excepto los productos de la partida 2006, excepto las patatas en forma de harinas, sémolas o copos y el maíz dulce
2006 y 2007	
ex 2008	Frutos y demás partes comestibles de plantas, preparados o conservados de otra forma, incluso azucarados, edulcorados de otro modo o con alcohol, no expresados ni comprendidos en otras partidas excepto la manteca de cacahuete, palmitos, maíz, ñames, batatas (boniatos) y partes comestibles similares de plantas con un contenido de almidón o de fécula igual o superior al 5 % en peso, hojas de vid, brotes de lúpulo y partes comestibles similares de plantas
2009	

ex 2106	Jarabes de azúcar aromatizados o con colorantes añadidos
2204	
2206	
ex 2207	Alcohol etílico sin desnaturalizar con grado alcohólico volumétrico superior o igual al 80 % vol obtenido a partir de productos agrícolas incluidos en la presente lista; alcohol etílico desnaturalizado, de cualquier graduación, obtenido a partir de productos agrícolas incluidos en la presente lista
ex 2208	Alcohol etílico sin desnaturalizar con grado alcohólico volumétrico inferior al 80 % vol obtenido a partir de productos agrícolas incluidos en la presente lista.
2209	
capítulo 23	
2401	
4501	
5301 y 5302	

Artículo 2

La presente Decisión entrará en vigor el día de su adopción.

Será aplicable a partir del 1 de enero de 1999.

Hecho en Bruselas, el 25 de enero de 1999.

Por el Consejo de asociación

El Presidente

B. GEREMEK

RECTIFICACIONES

Rectificación al Reglamento (CE) n° 506/1999 de la Comisión, de 8 de marzo de 1999, por el que se modifica el Reglamento (CE) n° 340/1999 relativo al suministro de cereales en concepto de ayuda alimentaria

(Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 60 de 9 de marzo de 1999)

En la página 10, en el anexo, en los puntos 1 y 6:

en lugar de: «1. **Acciones n°s:** 115/98 (A); 124/98 (B)», y
«6. **Cantidad total (toneladas netas):** 9 143»,

léase: «1. **Acciones n°s:** 115/98 (A1); 124/98 (A2)», y
«6. **Cantidad total (toneladas netas):** 9 130».
