

## DISPÓN O:

**Artigo primeiro.** *Modificacións que se introducirán nos artigos 10, punto 5; 40, punto 2, segundo parágrafo, e 41, ó que se lle engade un punto 4, do Regulamento xeral sobre inscrición de empresas e afiliación, altas, baixas e variacións de datos de traballadores na Seguridade Social, aprobado polo Real decreto 84/1996, do 26 de xaneiro.*

Un. Artigo 10, punto 5.

«5. No réxime en que figuren encadrados os socios de traballo das sociedades cooperativas, así como os socios traballadores das de traballo asociado nos estatutos das cales se optase por asimila-los seus socios traballadores a traballadores por conta allea, e os socios traballadores das de explotación comunitaria da terra, corresponderán-lles ás citadas cooperativas as obrigas que en materia de Seguridade Social se lle atribúen ó empresario.»

Dos. Artigo 40, punto 2, segundo parágrafo.

«Así mesmo, responderán subsidiariamente do cumprimento destas obrigas as sociedades colectivas, así como as sociedades comanditarias con respecto ós seus socios colectivos e as cooperativas de traballo asociado, cando proceda a inclusión duns e doutros no correspondente réxime especial.»

Tres. Artigo 41, punto 4.

«4. Nas cooperativas nas que existan socios de traballo ou socios traballadores asimilados a traballadores por conta allea cunha actividade que se realice a tempo parcial, deberá presentarse copia dos estatutos, do regulamento de réxime interno ou certificación do acordo da asemblea ou do Consello Rector, no que deberá figura-lo número de horas de traballo ó día, á semana, ó mes ou ó ano, a distribución horaria e a súa concreción mensual, semanal e diaria, con determinación dos días nos que os socios traballadores ou de traballo deberán prestar servizos.

Considerarase que estes realizan a súa actividade a tempo parcial cando as horas de traballo ó día, á semana, ó mes ou ó ano, sexan inferiores ó 77 por 100 da xornada a tempo completo fixada no convenio colectivo aplicable no sector de actividade e ámbito xeográfico da cooperativa ou, no seu defecto, da xornada laboral ordinaria máxima legal.»

**Artigo segundo.** *Modificación que se introducirá no artigo 65 do Regulamento xeral sobre cotización e liquidación doutros dereitos da Seguridade Social, aprobado polo Real decreto 2064/1995, do 22 de decembro, ó que se lle engaden dous novos puntos 5 e 6.*

«5. O disposto nos puntos 1, 2 e 3 anteriores será de aplicación ós socios traballadores a tempo parcial, asimilados a traballadores por conta allea, así como ós socios de traballo a tempo parcial das sociedades cooperativas, determinándose a base de cotización en función da remuneración que perciban polas horas de actividade cooperativizada.

6. Non se aplicará o disposto nos puntos anteriores naqueles réximes en que a cotización non se determina en función da remuneración percibida.»

**Disposición adicional única.** *Acción protectora, períodos de cotización e cálculo da base reguladora das prestacións.*

«Para efectos da determinación do alcance da acción protectora, da acreditación dos períodos de cotización para causar dereito ás prestacións e para o cálculo da base reguladora delas nos supostos de socios traballadores a tempo parcial de sociedades cooperativas, asimilados a traballadores por conta allea, serán de aplicación as normas establecidas no Real decreto 144/1999, do 29 de xaneiro, polo que se desenvolve, en materia de acción protectora da Seguridade Social, o Real decreto-lei 15/1998, do 27 de novembro, de medidas urxentes para a mellora do mercado de traballo en relación co traballo a tempo parcial e o fomento da súa estabilidade.

O anteriormente sinalado tamén lles será de aplicación ós socios de traballo a tempo parcial das sociedades cooperativas.»

**Disposición derogatoria única.** *Derrogación normativa.*

Quedan derogadas cantas disposicións de igual ou inferior rango se opoñan ó establecido neste real decreto.

Dado en Madrid o 30 de xuño de 2000.

JUAN CARLOS R.

O ministro de Traballo e Asuntos Sociais,  
JUAN CARLOS APARICIO PÉREZ

## MINISTERIO DA PRESIDENCIA

**13702** *REAL DECRETO 1369/2000, do 19 de xullo, polo que se modifica o Real decreto 822/1993, do 28 de maio, polo que se establecen os principios de boas prácticas de laboratorio e a súa aplicación na realización de estudos non clínicos sobre substancias e produtos químicos.* («BOE» 173, do 20-7-2000.)

O Real decreto 822/1993, do 28 de maio, polo que se establecen os principios de boas prácticas de laboratorio e a súa aplicación na realización de estudos non clínicos sobre substancias e produtos químicos, incorporou ó noso ordenamento xurídico a Directiva do Consello 87/18/CEE, do 18 de decembro de 1986, mediante o cal se adoptaron as medidas necesarias para garantir que os laboratorios que realicen ensaios sobre os produtos químicos, de conformidade coa Directiva 67/548/CEE, cumpran os principios de boas prácticas de laboratorio especificados no seu anexo.

A Directiva da Comisión 99/11/CE, do 8 de marzo, modificou a Directiva 87/18/CEE, adaptando ó progreso técnico os principios de boas prácticas de laboratorio conforme a Decisión do Consello da Organización de Cooperación e Desenvolvemento Económico (OCDE).

Como consecuencia da precedente adaptación, o presente Real decreto substitúe o anexo do Real decreto 822/1993, do 28 de maio, incorporando ó noso ordenamento xurídico a Directiva 99/11/CE.

Na súa virtude, por proposta dos ministros de Sanidade e Consumo, de Agricultura, Pesca e Alimentación e de Ciencia e Tecnoloxía e logo do informe da Comisión Interministerial para a Ordenación Alimentaria, de acordo co Consello de Estado e logo da deliberación do Consello de Ministros na súa reunión do día 14 de xullo de 2000,

## DISPONGO:

**Artigo único.** *Adaptación ó progreso técnico dos principios de boas prácticas de laboratorio.*

1. Substitúese o anexo do Real decreto 822/1993, do 28 de maio, polo anexo que figura no presente real decreto.

2. Substitúese o contido da disposición derradeira única do Real decreto 822/1993, do 28 de maio, que quedará redactada nos seguintes termos:

«Facúltase os ministros de Sanidade e Consumo, de Agricultura, Pesca e Alimentación e de Ciencia e Tecnoloxía, para que, no ámbito das súas competencias, dicten as normas necesarias para a aplicación e desenvolvemento do previsto no presente Real decreto, así como para a actualización do seu anexo como consecuencia da oportuna modificación das normas comunitarias.»

**Disposición derradeira primeira.** *Habilitación normativa.*

O presente real decreto ten carácter de normativa básica, dictándose ó amparo do establecido no artigo 149.1.16.<sup>a</sup> e 23.<sup>a</sup> da Constitución Española.

**Disposición derradeira segunda.** *Entrada en vigor.*

O presente real decreto entrará en vigor o día seguinte ó da súa publicación no Boletín Oficial del Estado.

Dado en Madrid o 19 de xullo de 2000.

JUAN CARLOS R.

O vicepresidente primeiro do Goberno  
e ministro da Presidencia,  
MARIANO RAJOY BREY

## ANEXO

**Principios de boas prácticas de laboratorio (BPL)**

## SECCIÓN I. INTRODUCCIÓN

A calidade dos estudos non clínicos de seguridade sanitaria e ambiental na que se basean as avaliacións de riscos é un tema que interesa profundamente tanto ó Estado como á industria. Por esta razón, os países membros da OCDE fixaron criterios sobre a realización dos ditos estudos.

Co fin de previr unha diversificación de programas de aplicación que puidera dificultar o comercio internacional de substancias químicas, os países membros da OCDE procuraron logra-la harmonización internacional dos métodos de ensaio e as boas prácticas de laboratorio. En 1979 e 1980, un grupo internacional de expertos, establecido conforme o programa especial sobre o control de substancias químicas, elaborou os denominados "Principios de boas prácticas de laboratorio da OCDE" (BPL), baseándose nas prácticas e a experiencia de xestión e científicas comúns de diversas fontes nacionais e internacionais. O Consello da OCDE adoptou en 1981 estes principios de BPL, como anexo á Decisión do Consello sobre a aceptación mutua de datos sobre a avaliación de substancias químicas [C (81) 30 (final)].

En 1995 e 1996 formouse un novo grupo de expertos para revisar e poñer ó día os principios. O documento actual é o resultado do consenso alcanzado por este grupo e anula e substitúe os principios orixinais adoptados en 1981.

Os principios de boas prácticas de laboratorio teñen por obxecto promover a calidade dos datos dos estudos.

A comparación da calidade destes datos constitúe a base da súa aceptación mutua entre países. Se cada país pode basearse con confianza en datos de estudos desenvolto nos outros países, é posible evita-la duplicación de estudos, co conseguinte aforro de tempo e recursos. A aplicación destes principios debe contribuír a evitar que xurdan obstáculos técnicos para o comercio e a continuar mellorando a protección da saúde humana e o ambiente.

1. *Ámbito de aplicación*

Os principios de boas prácticas de laboratorio deben aplicarse ós ensaios non clínicos de seguridade sobre produtos de ensaio contidos en produtos farmacéuticos, praguicidas, cosméticos, medicamentos veterinarios, aditivos utilizados na alimentación humana e animal, e substancias químicas industriais. Estes produtos de ensaio acostuman ser substancias químicas sintéticas, pero tamén poden ser de orixe natural ou biolóxica e, nalgunhas circunstancias, pode tratarse de organismos vivos. O propósito dos estudos con estes produtos é obter datos sobre as súas propiedades e a súa inocuidade para a saúde humana e o ambiente.

Os estudos non clínicos de seguridade sanitaria e ambiental cubertos polos principios de boas prácticas de laboratorio inclúen os traballos realizados en laboratorios e invernadoiros e os traballos de campo.

Sen prexuízo do establecido no artigo 3 deste real decreto, os principios de boas prácticas de laboratorio serán aplicables, salvo exención normativa específica, a tódolos estudos non clínicos de seguridade sanitaria e ambiental requiridos regulamentariamente co fin de rexistrar ou autorizar produtos farmacéuticos, praguicidas, aditivos destinados á alimentación humana e animal, cosméticos, medicamentos veterinarios e produtos similares, así como para a regulación das substancias químicas industriais.

2. *Definición de termos*

## 1. Boas prácticas de laboratorio (BPL).

Sistema de calidade relacionado cos procesos organizativos e as condicións baixo as cales os estudos non clínicos de seguridade sanitaria e ambiental son planificados, realizados, controlados, rexistrados, arquivados e informados.

## 2. Termos referentes á organización do laboratorio.

Laboratorio: conxunto de persoas, locais e unidades operativas necesarias para a realización de estudos non clínicos de seguridade sanitaria e ambiental. En caso de estudos multicéntricos (aqueles que se realizan en máis dun centro), o laboratorio comprende o lugar onde está situado o director do estudio e todos e cada un dos centros de ensaio que individual ou colectivamente poidan considerarse laboratorios.

Centro de ensaio: localización ou localizacións onde se leva a cabo unha ou varias fases dun estudio.

Dirección do laboratorio: persoa ou persoas coa autoridade e a responsabilidade formal de que o laboratorio estea organizado e funcione de acordo cos principios de boas prácticas de laboratorio.

Dirección do centro de ensaio (se se nomeou): persoa ou persoas responsables de asegurarse de que a fase ou fases do estudio sometidas á súa responsabilidade se levan a cabo de acordo cos principios de boas prácticas de laboratorio.

Promotor: entidade que encarga, financia e/ou presenta un estudio non clínico de seguridade sanitaria ou ambiental.

**Director do estudio:** persoa responsable da realización global do estudio non clínico sobre seguridade sanitaria ou ambiental.

**Investigador principal:** persoa que, no caso de estudos multicéntricos, actúa en nome do director do estudio e ten responsabilidades definidas en canto ás fases do estudio que foron delegadas. A responsabilidade do director do estudio da realización global do estudio non pode delegarse no investigador principal; non son delegables a aprobación do protocolo e as súas modificacións, a aprobación do informe final, e asegurar que son seguidos os principios das boas prácticas de laboratorio.

**Programa de garantía de calidade:** sistema definido, incluíndo persoal, o cal é independente da realización dos estudos e está concibido para lle asegurar á dirección do laboratorio o cumprimento dos principios de boas prácticas de laboratorio.

**Procedementos normalizados de traballo (PNT):** procedementos documentados que describen cómo realizar ensaios ou actividades normalmente non detalladas nos protocolos ou guías.

**Lista de estudos programados:** recompilación da información para axudar á avaliación da carga de traballo e para o seguimento de estudos no laboratorio.

3. Termos referentes ós estudos non clínicos de seguridade sanitaria e ambiental.

**Estudio non clínico de seguridade sanitaria e ambiental,** en diante referido simplemente como "estudio": experimento ou conxunto de experimentos nos cales o produto de ensaio é examinado baixo as condicións do laboratorio ou o ambiente, co fin de obter datos das súas propiedades e/ou a súa seguridade, destinados á presentación ante as autoridades reguladoras competentes.

**Estudio de curta duración:** estudio cun prazo de execución curto e realizado con técnicas rutineiras comunemente utilizadas.

**Protocolo:** documento no que se definen os obxectivos e o deseño experimental para a realización do estudio, incluídas as súas posibles modificacións.

**Modificación ou protocolo:** cambio intencionado no protocolo despois da data do inicio deste.

**Desviación do protocolo:** cambio non intencionado do protocolo despois da data de iniciación deste.

**Sistema experimental:** todo sistema biolóxico, químico, físico ou combinación destes, utilizado nun estudio.

**Datos primarios:** rexistros e documentación orixinal do laboratorio ou copias compulsadas destes, que son resultado das observacións e actividades orixinais nun estudio. Os datos primarios tamén poden incluír, por exemplo, fotografías, copias en microfilme ou microficha, datos lexibles por ordenador, observacións dictadas, datos rexistrados por instrumentos automatizados, ou calquera outro medio de almacenamento de datos recoñecido como apto para almacenar con seguridade a información durante o período especificado no punto 10 da sección II deste anexo.

**Espécime:** todo material derivado do sistema experimental para o seu exame, análise ou almacenamento.

**Data de inicio da fase experimental:** data na que se recollen os primeiros datos específicos dun estudio.

**Data de finalización da fase experimental:** última data na que se recollen datos dun estudio.

**Data de inicio do estudio:** data na que o director do estudio asina o protocolo.

**Data de finalización do estudio:** data na que o director do estudio asina o informe final.

4. Termos referentes ó produto de ensaio.

**Produto de ensaio:** elemento obxecto dun estudio.

**Produto de referencia ("produto de control"):** elemento utilizado para proporcionar unha base de comparación co produto de ensaio.

**Lote:** cantidade específica dun produto de ensaio ou de referencia producida durante un mesmo ciclo de fabricación de forma tal que caiba esperar que presente un carácter uniforme e deba designarse como tal.

**Vehículo:** todo axente portador utilizado para mesturar, dispersar ou solubiliza-lo produto de ensaio ou de referencia, co fin de facilita-la administración ou a aplicación ó sistema experimental.

## SECCIÓN II. PRINCIPIOS DE BOAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO

### 1. Organización e persoal do laboratorio

#### 1. Responsabilidades da dirección do laboratorio.

A) A dirección de cada laboratorio deberá asegurarse de que neste se cumpren os principios de boas prácticas de laboratorio.

B) As responsabilidades da dirección inclúen as seguintes funcións, sen limitarse necesariamente a elas:

a) Asegurar que existe unha declaración que identifica o individuo ou individuos do laboratorio que exercen a responsabilidade de director, tal como está definida nestes principios de boas prácticas de laboratorio.

b) Asegura-la dispoñibilidade de suficiente persoal cualificado, locais apropiados, equipos e materiais para a oportuna e adecuada realización do estudio.

c) Asegura-lo mantemento dun rexistro de titulacións, capacitacións, experiencia e descrición do posto de traballo individualizado para cada profesional e técnico.

d) Asegurar que o persoal comprende claramente as funcións que debe levar a cabo e, en caso necesario, proporcionar a formación necesaria para o exercicio destas.

e) Asegurar que se establecen e se seguen procedementos normalizados de traballo apropiados e tecnicamente válidos; aprobando tódolos procedementos normalizados de traballo, tanto orixinais como revisións.

f) Asegurar que existe un programa de garantía de calidade co correspondente persoal asignado e asegurar que a responsabilidade de garantía de calidade se exerce de conformidade cos principios de boas prácticas de laboratorio.

g) Asegurar que, antes do inicio de cada estudio, o director do laboratorio nomea un director de estudio coa titulación, capacitación e experiencia apropiadas. A substitución dun director de estudio deberá facerse segundo procedementos establecidos, e documentarse de forma adecuada.

h) Asegurar que, en caso de estudos multicéntricos, se é necesario, se designe un investigador principal coa titulación, capacitación e experiencia apropiadas para supervisa-la fase ou fases do estudio delegadas. A substitución dun investigador principal deberá facerse segundo procedementos establecidos, e documentarse de forma adecuada.

i) Asegurar que o director do estudio aproba por escrito o protocolo.

j) Asegurar que o director do estudio puxo o protocolo aprobado á disposición do persoal de garantía de calidade.

k) Asegura-lo mantemento dun arquivo histórico de tódolos procedementos normalizados de traballo.

l) Asegurar que se nomea un responsable para a xestión do arquivo.

m) Asegura-lo mantemento da lista de estudos programados.

n) Asegurar que as subministracións do laboratorio cumpren os requisitos apropiados para o seu uso nun estudio.

ñ) Asegurar que, en estudos multicéntricos, existen claras liñas de comunicación entre o director do estudio,

o investigador ou os investigadores principais, o programa de garantía de calidade e o persoal do estudio.

o) Asegurar que os produtos de ensaio e de referencia están debidamente caracterizados.

p) Establecer procedementos que aseguren que os sistemas informatizados son os adecuados para o propósito previsto e están validados, se utilizan e manteñen de conformidade cos principios de boas prácticas de laboratorio.

C) Cando unha ou varias fases dun estudio se realicen nun centro de ensaio, as responsabilidades definidas no punto anterior corresponderán á dirección do centro de ensaio (se se designaron) coas seguintes excepcións: A), B), g), i), j) e ñ).

## 2. Responsabilidades do director do estudio.

A) O director do estudio é quen centraliza o control do estudio e a el correspóndelle a responsabilidade global da realización do estudio e do seu informe final.

B) As responsabilidades do director do estudio inclúen as seguintes funcións, sen limitarse necesariamente a elas:

a) Aproba-lo protocolo do estudio e toda modificación que se faga a este, asinándoa e datándoa.

b) Asegurar que o persoal de garantía de calidade dispoña a tempo dunha copia do protocolo e de toda modificación producida, mantendo durante a realización do estudio unha comunicación efectiva co persoal de garantía de calidade en función das necesidades.

c) Asegurar que o protocolo, modificacións e procedementos normalizados de traballo están dispoñibles para o persoal do estudio.

d) Asegurar, nun estudio multicéntrico, que o protocolo e o informe final identifican e definen o papel de cada investigador principal, laboratorio e centro de ensaio participante na realización do estudio.

e) Asegurar que se seguen os procedementos especificados no protocolo; avaliar e documentalas repercusións das desviacións do protocolo sobre a calidade e integridade do estudio, tomando, en caso necesario, as accións correctoras necesarias, e admiti-las desviacións que se produzan durante a realización do estudio respecto dos procedementos normalizados de traballo.

f) Asegurar que tódolos datos primarios xerados se documentan e rexistran integramente.

g) Asegurar que se utilizaron os sistemas informatizados utilizados no estudio.

h) Asinar e data-lo informe final, aceptando a responsabilidade sobre a validez dos datos e sinalar en qué medida o estudio cumpre os principios de boas prácticas de laboratorio.

i) Asegurar que trala finalización do estudio (incluso en caso de interrupción) son arquivados: o protocolo, o informe final, os datos primarios e o material de soporte.

## 3. Responsabilidades do investigador principal.

O investigador principal asegurará que as fases do estudio delegadas se levan a cabo de conformidade cos principios de boas prácticas de laboratorio que sexan aplicables.

## 4. Responsabilidades do persoal do estudio.

A) Todo o persoal involucrado na realización do estudio deberá ter coñecemento daquelas partes dos principios de boas prácticas de laboratorio aplicables á súa participación no estudio.

B) O persoal do estudio deberá ter acceso ó protocolo e ós correspondentes procedementos normalizados de traballo aplicables á súa participación no estudio.

Ó persoal do estudio corresponderalle a responsabilidade de cumprilas instrucións que figuran nestes documentos. Toda desviación destas instrucións deberá documentarse e comunicárselle directamente ó director do estudio e, se procede, ó investigador principal.

C) O persoal do estudio será responsable de rexistrar los datos primarios con rapidez e exactitude e de acordo cos principios de boas prácticas de laboratorio; así mesmo, será responsable da calidade dos datos.

D) O persoal do estudio deberá toma-las debidas precaucións sanitarias para minimiza-los riscos para a súa saúde e asegura-la integridade do estudio. Así mesmo, o persoal do estudio deberalle comunicar á persoa adecuada toda enfermidade ou alteración médica relevante, co fin de que poida ser excluído das operacións que puidesen afectar ó estudio.

## 2. Programa de garantía de calidade

### 1. Xeral.

A) O laboratorio deberá contar cun programa de garantía de calidade documentado, co fin de asegurar que os estudos realizados cumpren os principios de boas prácticas de laboratorio.

B) O programa de garantía de calidade deberá ser levado a cabo por unha persoa ou por persoas designadas pola dirección e directamente responsables ante ela, e estarán familiarizados cos procedementos de traballo.

C) A persoa ou persoas responsables do programa de garantía de calidade non poderán estar involucradas na realización do estudio que deban asegurar.

### 2. Responsabilidades do persoal de garantía de calidade.

As responsabilidades do persoal de garantía de calidade inclúen as seguintes funcións, sen limitarse necesariamente a elas:

a) Manter copia de tódolos protocolos aprobados e procedementos normalizados de traballo aprobados e en uso no laboratorio, e ter acceso a unha copia actualizada da lista de estudos programados.

b) Verificar que o protocolo do estudio contén a información necesaria para cumprilos principios de boas prácticas de laboratorio. Esta verificación deberá facerse constar por escrito.

c) Realizar inspeccións para determinar se tódolos estudos se levan a cabo conforme os principios de boas prácticas de laboratorio e que os protocolos e os procedementos normalizados de traballo se puxeron á disposición do persoal de estudio e son seguidos.

As inspeccións poden ser de tres tipos, de acordo co previsto nos procedementos normalizados de traballo do programa de garantía de calidade:

- 1.º Inspeccións baseadas en estudos,
- 2.º Inspeccións baseadas en instalacións,
- 3.º Inspeccións baseadas en procesos.

Deberán conservarse rexistros das inspeccións realizadas.

d) Audita-los informes finais para comprobar que os métodos, procedementos e observacións están exacta e completamente descritos e que os resultados do informe reflicten exacta e completamente os datos primarios dos estudos.

e) Informar rapidamente por escrito dos resultados de cada inspección a Dirección do Laboratorio e o director do estudio, así como, cando proceda, ó investigador ou investigadores principais e as súas respectivas direccións do centro.

f) Elaborar e asinar unha declaración, que deberá incluírse no informe final, na que se especifiquen os tipos de inspeccións realizadas e as súas datas, incluíndo a fase ou fases do estudo inspeccionadas, e as datas nas que os resultados das inspeccións se informaron á Dirección, ó director do estudio e, se é o caso, ó investigador principal. Esta declaración tamén deberá servir para confirmar que o informe final reflicte fielmente os datos primarios.

### 3. Instalacións

#### 1. Xeral.

A) As instalacións deberán reuni-las condicións de tamaño, construción e situación adecuadas para satisfacer os requirimentos do estudio e reducir ó mínimo as posibles alteracións que poidan interferir na validez do estudio.

B) O deseño das instalacións deberá posibilitar que exista unha separación adecuada entre as diferentes actividades, co fin de asegurala correcta realización de cada estudio.

#### 2. Instalacións do sistema experimental.

A) O laboratorio deberá dispoñer dun número de salas ou áreas suficiente para aseguralo illamento de sistemas experimentais e/ou proxectos individuais nos que se utilicen substancias ou organismos dos que se coñeza ou se sospeite que poidan comportar perigos biolóxicos.

B) Deberá dispoñerse de salas ou áreas apropiadas para o diagnóstico, o tratamento e o control de enfermidades, co fin de asegurar que os sistemas experimentais non sofren un grao de deterioramento inaceptable.

C) O laboratorio deberá contar con salas ou áreas de almacenamento adecuadas para as subministracións e os equipos. As salas ou áreas de almacenamento deberán estar separadas das salas ou áreas onde se aloxen os sistemas experimentais, e deberán ofrecer protección adecuada contra a infestación, contaminación e/ou a deterioración.

3. Instalacións para o manexo de produtos de ensaio e de referencia.

A) Para previla contaminación ou as mesturas deberán existir salas ou áreas separadas para a recepción e almacenamento dos produtos de ensaio e de referencia e para a mestura dos produtos de ensaio cun vehículo.

B) As salas ou as áreas de almacenamento para os produtos de ensaio deberán estar separadas das salas ou áreas nas que se encontran os sistemas experimentais. Estas deberán reuni-las condicións adecuadas para preservala identidade, a concentración, a pureza e a estabilidade, así como garantir un almacenamento seguro das substancias perigosas.

#### 4. Salas de arquivo.

Deberá contarse con instalacións de arquivo para almacenar e recuperar de forma segura protocolos, datos primarios, informes finais, mostras de produtos de ensaio e espécimes. O deseño do arquivo e as condicións de arquivo deberán se-las adecuadas para protexelo seu contido contra unha deterioración acelerada ou prematura.

#### 5. Eliminación de residuos.

A manipulación e a eliminación de residuos deberá ser levada a cabo de forma que non poña en perigo

a integridade dos estudos e de conformidade co previsto na Lei 10/1998, do 21 de abril, de residuos. Isto supón a existencia de instalacións adecuadas de recollida, almacenamento e eliminación dos residuos, así como de procedementos de descontaminación e transporte.

### 4. Aparellos, materiais e reactivos

1. Os aparellos, incluídos os sistemas informatizados validados, utilizados para a obtención, almacenamento e recuperación de datos, e para o control de factores ambientais relevantes para o estudio, deberán estar debidamente situados e contar co deseño e a capacidade adecuados.

2. Os aparellos utilizados nun estudio deberán ser examinados, limpados, mantidos e calibrados periodicamente, seguindo procedementos normalizados de traballo. Cada unha destas actividades deberán rexistrarse debidamente. A calibración deberá, se é o caso, ser trazable a patróns de medida nacionais ou internacionais.

3. Os aparellos e materiais utilizados nun estudio non deberán interferir negativamente cos sistemas experimentais.

4. As substancias químicas, os reactivos e as solucións deberán etiquetarse indicando a identidade (sinlando, se procede, a súa concentración), data de caducidade e as condicións específicas de almacenamento. A información referente á procedencia, data de preparación e estabilidade deberá estar dispoñible. A data de caducidade poderá prolongarse mediante avaliación ou análises debidamente documentados.

### 5. Sistemas experimentais

#### 1. Sistemas físicos e químicos.

A) Os aparellos utilizados para a obtención de datos físicos ou químicos deberán estar debidamente situados e contar co deseño e a capacidade apropiados.

B) A integridade dos sistemas experimentais físicos e químicos deberá estar garantida.

#### 2. Sistemas biolóxicos.

A) Co fin de asegurala calidade dos datos, deben establecerse e manterse condicións apropiadas para o almacenamento, o aloxamento, a manipulación e o coitado dos sistemas experimentais biolóxicos.

B) Os sistemas experimentais animais e vexetais deberán ser illados inmediatamente despois da súa recepción, ata que o seu estado sanitario fora avaliado. Se se producise unha mortalidade ou morbilidad anormal, o lote en cuestión non deberá utilizarse en ningún estudio e, no seu momento, deberá ser destruído de forma humanitaria. Na data de inicio da fase experimental dun estudio os sistemas experimentais deberán estar libres de toda enfermidade ou trastorno que puidese afectar ó obxectivo ou a realización do estudio. Os sistemas experimentais que enfermen ou resulten danados no transcurso dun estudio deberán ser illados e, en caso necesario, tratados, co fin de mante-la integridade do estudio. Todo diagnóstico e tratamento dunha enfermidade que se produza antes ou no transcurso dun estudio deberá quedar rexistrado.

C) Deberán manterse rexistros de procedencia, data e condicións de chegada dos sistemas experimentais.

D) Antes da primeira administración ou aplicación do produto de ensaio ou de referencia, os sistemas experimentais biolóxicos deberán aclimatarse ó contorno do ensaio durante un período adecuado.

E) Os aloxamentos e recipientes dos sistemas experimentais deberán estar correctamente identificados. Nos casos en que sexa posible, os sistemas experimen-

tais individuais que deban retirarse do seu aloxamento ou recipiente durante a realización do estudo deberán ir convenientemente identificados.

F) Durante o seu período de utilización, os aloxamentos e os recipientes dos sistemas experimentais deberán limparse e desinfectarse a intervalos apropiados. Todo o material que entre en contacto co sistema experimental deberá estar libre de calquera nivel de contaminantes que puidesen afectar ó estudio. As camas dos animais deberán cambiarse segundo requira a boa práctica do uso, manexo e cría de animais. O uso de axentes antiparasitarios deberá documentarse.

G) Os sistemas experimentais utilizados nos estudos de campo deberán estar situados de forma que se evite que o estudio se vexa afectado por aerosois erráticos e o uso previo de praguicidas.

## 6. *Productos de ensaio e de referencia*

1. Recepción, manipulación, toma de mostras e almacenamento.

A) Deberán manterse rexistros que inclúan a caracterización dos produtos de ensaio e de referencia, data de recepción, data de caducidade, e cantidades recibidas e utilizadas nos estudos.

B) Deberán establecerse procedementos de manipulación, toma de mostras e almacenamento, co fin de asegura-lo maior grao posible de homoxeneidade e estabilidade, e de evita-la contaminación ou a mestura.

C) Os recipientes de almacenamento deberán levar indicados os datos de identificación, a data de caducidade e instrucións específicas de almacenamento.

2. Caracterización.

A) Todo produto de ensaio e de referencia deberá ser debidamente identificado [exemplo: por código, número de CAS (Chemical Abstracts Service), nome e parámetros biolóxicos].

B) En cada estudio, deberá coñecerse a identidade, incluídos o número de lote, pureza, composición, concentracións e demais características necesarias para definir cada lote de produto de ensaio ou de referencia.

C) Nos casos en que o produto de ensaio sexa subministrado polo promotor, deberá existir un mecanismo desenvolto en colaboración entre o promotor e o laboratorio, para verifica-la identidade do produto de ensaio obxecto do estudio.

D) En tódolos estudos deberá coñecerse a estabilidade dos produtos de ensaio e de referencia en condicións de almacenamento e de ensaio.

E) Se o produto de ensaio se administra ou se aplica nun vehículo, deberá determinarse a homoxeneidade, concentración e estabilidade do produto de ensaio nese vehículo. No caso dos produtos de ensaio utilizados en estudos de campo (como, por exemplo, as mesturas en tanques), estes valores poden determinarse mediante diferentes experimentos de laboratorio.

F) En tódolos estudos, excepto os estudos de curta duración, deberá conservarse unha mostra para efectos analíticos de cada lote de produto de ensaio.

## 7. *Procedementos normalizados de traballo*

1. Todo laboratorio deberá contar cuns procedementos normalizados de traballo escritos e aprobados pola dirección do laboratorio, dirixidos a garanti-la calidade e integridade dos datos obtidos polo laboratorio. As revisións dos procedementos normalizados de traballo deberán ser aprobadas pola dirección do laboratorio.

2. Toda unidade ou área separada do laboratorio deberá ter dispoñible inmediatamente os procedemen-

tos normalizados de traballo vixentes relacionados coas actividades que nelas se realicen. Poden utilizarse como complementos destes procedementos normalizados de traballo libros de texto, métodos analíticos, artigos e manuais publicados.

3. As desviacións dos procedementos normalizados de traballo relacionadas co estudio deberán documentarse e ser admitidas polo director do estudio e, se é o caso, o investigador principal.

4. Deberán estar dispoñibles procedementos normalizados de traballo para as seguintes categorías de actividades do laboratorio, sen limitarse a elas (os conceptos recollidos baixo cada título deben considerarse exemplos ilustrativos):

A) Productos de ensaio e de referencia: recepción, identificación, etiquetaxe, manipulación, mostraxe e almacenamento.

B) Aparellos, materiais e reactivos:

a) Aparellos: uso, mantemento, limpeza e calibración.

b) Sistemas informatizados: validación, funcionamento, mantemento, seguridade, control de cambios e copias de seguridade.

c) Materiais, reactivos e solucións: preparación e etiquetaxe.

C) Mantemento de rexistros, informes, almacenamento e recuperación: codificación de estudos, recompilación de datos, preparación de informes, sistemas de indexación, tratamento de datos, incluído o uso de sistemas informatizados.

D) Sistemas experimentais (cando proceda):

a) Preparación da sala e as súas condicións ambientais para o sistema experimental.

b) Procedementos de recepción, transferencia, correcta situación, caracterización, identificación e coitado do sistema experimental.

c) Preparación, observacións e exames do sistema experimental, antes, durante e á conclusión do estudio.

d) Manipulación dos individuos dun sistema experimental encontrados moribundos ou mortos durante o estudio.

e) Recollida, identificación e manipulación de espécimes, incluídas a autopsia e a histopatoloxía.

f) Situación e colocación de sistemas experimentais en parcelas de ensaio.

E) Procedementos de garantía de calidade: actuación do persoal de garantía de calidade na planificación, programación, realización, documentación e redacción de informes de auditoría.

## 8. *Realización do estudio*

1. Protocolo.

A) Cada estudio debe contar cun protocolo escrito previo á súa iniciación. O protocolo deberá ser aprobado e datado polo director do estudio. O persoal de garantía de calidade deberá comprobar que o protocolo cumpre as BPL segundo o especificado no punto 2, B), b), da sección II. O protocolo deberá ser tamén aprobado pola dirección do laboratorio e o promotor.

B) Modificación e desviacións do protocolo:

a) As modificacións ó protocolo deberán xustificarse e ser aprobadas e datadas polo director do estudio, e manterse en todo momento xunto ó protocolo.

b) As desviacións do protocolo deberán ser descritas, xustificadas, recoñecidas e datadas no seu momento polo director do estudio e/ou o investigador principal e manterse en todo momento xunto ós datos primarios do estudio.

C) No caso dos estudos de curta duración, pode utilizarse un protocolo xeral acompañado por un suplemento específico do estudo en cuestión.

2. Contido do protocolo. O protocolo deberá conter, sen limitarse a ela, a seguinte información:

A) Identificación do estudo, o produto de ensaio e o produto de referencia:

- a) Título descritivo.
- b) Descrición sobre a natureza e o obxectivo do estudo.
- c) Identificación do produto de ensaio mediante código ou denominación (IUPAC; número CAS, parámetros biolóxicos, etc.).
- d) Nome do produto de referencia que se utilizará.

B) Información referente ó promotor e ó laboratorio:

- a) Nome e enderezo do promotor.
- b) Nome e enderezo de tódolos laboratorios e centros de ensaio involucrados.
- c) Nome e enderezo do director do estudo.
- d) Nome e enderezo do investigador principal ou investigadores principais, e a fase ou fases do estudo delegadas polo director do estudo e sometidas á responsabilidade do investigador principal.

C) Datas:

a) A data da sinatura de aprobación do protocolo por parte do director do estudo e data da sinatura de aprobación do protocolo por parte da dirección do laboratorio e do promotor.

b) As datas propostas de inicio e finalización da fase experimental.

D) Métodos de ensaio: referencia ás guías da OCDE, outras guías ou métodos que se usarán.

E) Outras informacións, cando así proceda:

a) Xustificación da elección do sistema experimental.

b) Caracterización do sistema experimental, indicando especie, cepa, subcepa, orixe, número, rango de peso corporal, sexo, idade e demais datos pertinentes.

c) Método de administración e motivos da súa elección.

d) Os niveis de dose e/ou a concentración, frecuencia e duración da administración ou a aplicación.

e) Información detallada do deseño experimental, incluída unha descrición do desenvolvemento cronolóxico do estudo, de tódolos métodos, materiais e condicións, tipo e frecuencia das análises, medidas, observacións e exames que deberán levarse a cabo, e, se é o caso necesario, os métodos estatísticos que serán utilizados.

F) Documentos: unha lista dos documentos que deben conservarse.

3. Realización do estudo.

A) Cada estudo debe identificarse de forma única. Esta identificación deberá aparecer en tódolos asuntos relacionados co estudo. Os espécimes do estudo deberán identificarse para confirmarlle a súa orixe. Esta identificación deberá permitirlle a trazabilidade apropiada para cada espécime e o estudo.

B) O estudo deberá ser realizado de acordo co protocolo.

C) Tódolos datos xerados durante a realización do estudo deberán ser rexistrados inmediatamente de for-

ma directa, exacta e lexible polas persoas responsables do rexistro de datos. Estes rexistros deberán ir datados e asinados coa rúbrica ou as iniciais dos ditos responsables.

D) Toda modificación dos datos primarios deberá realizarse de forma que non dificulte a lectura da entrada previa e indicando a razón do cambio, e deberá ir datada e asinada ou marcada coas iniciais da persoa que realiza o cambio.

E) Os datos obtidos como entradas directas de ordenador deberán ser identificados en tempo e data da súa introducción pola persoa responsable da súa entrada. Os sistemas informatizados deberán deseñarse para poder posibilitar en todo momento a conservación de datos que permitan realizar auditorías retrospectivas que mostren tódolos cambios dos datos sen ocultalos dos orixinais. Debe ser posible asociar tódolos cambios de datos coas persoas que os realizaron; por exemplo, por medio de sinaturas electrónicas con hora e data. As modificacións deberán xustificarse en tódolos casos.

## 9. Información dos resultados do estudo

1. Xeral.

A) Finalizado un estudo, deberá elaborarse un informe final. No caso dos estudos de curta duración, poderá elaborarse un informe final estandarizado complementado por un anexo especificamente referido ó estudo en cuestión.

B) Os informes dos investigadores principais ou de científicos participantes no estudo deberán ir asinados e datados por eles mesmos.

C) O informe final deberá ser asinado e datado polo director do estudo co obxecto de indicarlle a súa aceptación da responsabilidade da validez dos datos. Deberá mencionarse a medida en que o estudo cumpre os principios de boas prácticas de laboratorio.

D) Toda corrección ou adición a un informe final deberá facerse en forma de modificación. As modificacións deberán especificar claramente a razón das correccións ou adicións e deberán ser asinadas e datadas polo director do estudo.

E) O cambio de formato do informe final para cumprir cos requisitos de presentación dun rexistro nacional ou dunha autoridade reguladora non constituirá unha corrección, adición ou modificación ó informe final.

2. Contido do informe final. O informe final deberá incluír, sen limitarse a ela, a seguinte información:

A) Identificación do estudo, do produto de ensaio e do produto de referencia:

- a) Título descritivo.
- b) Identificación do produto de ensaio mediante código ou denominación (IUPAC; número CAS, parámetros biolóxicos, etc.).
- c) Nome do produto de referencia que será utilizado.
- d) Caracterización do produto de ensaio, incluíndo pureza, estabilidade e homoxeneidade.

B) Información referente ó promotor e ó laboratorio:

- a) Nome e enderezo do promotor.
- b) Nome e enderezo de tódolos laboratorios e centros de ensaio que participan.
- c) Nome e enderezo do director do estudo.
- d) Nome e enderezo do investigador ou investigadores principais e a fase ou fases do estudo delegadas, se procede.
- e) Nome e enderezo dos científicos que achegaron informes ó informe final.

C) Datas: as datas de inicio e finalización da fase experimental.

D) Declaración: unha declaración do programa de garantía de calidade na que se enumeren os tipos de inspeccións realizadas e as datas en que tiveron lugar, especificando a fase ou fases examinadas, e as datas en que se informou dos resultados das inspeccións a dirección, o director do estudo e, se é o caso, o investigador principal. Esta declaración tamén servirá para confirmar que o informe final reflicte fielmente os datos primarios.

E) Descrición dos materiais e os métodos de ensaio:

- a) Descrición dos métodos e os materiais utilizados.
- b) Referencia ás guías OCDE, outras guías ou métodos de ensaio.

F) Resultados:

- a) Un resumo dos resultados.
- b) Toda a información e os datos requiridos no protocolo.
- c) Unha exposición dos resultados, incluíndo cálculos e determinacións con significación estatística.
- d) Unha avaliación e discusión dos resultados e, se procede, as conclusións alcanzadas.

G) Arquivo: o lugar onde se conservará o protocolo, mostras de produtos de ensaio e de referencia, espécimes, datos primarios e o informe final.

#### 10. *Arquivo e conservación de rexistros e materiais*

1. Deberán conservarse nos arquivos, como mínimo, ata un ano despois do cesamento de comercialización do produto:

- a) O protocolo, datos primarios, mostras de elementos de ensaio e de referencia, espécimes e o informe final de cada estudo.
- b) Rexistros de tódalas inspeccións realizadas polo persoal do programa de garantía de calidade, e a lista de estudos programados.
- c) Rexistros das titulacións, capacitación, experiencia e descrición de postos de traballo do persoal.
- d) Rexistros e informes do mantemento e calibración dos aparellos.
- e) Documentos de validación dos sistemas informatizados.
- f) O arquivo histórico dos procedementos normalizados de traballo.
- g) Rexistros dos controis ambientais.

No suposto de non comercialización do produto, a documentación antes indicada conservárase durante o tempo que o laboratorio considere oportuno, documentando a eliminación de todo o material do estudo.

Cando, por calquera razón, deban eliminarse mostras de produtos de ensaio e de referencia ou espécimes antes do vencemento do período de conservación requirido, deberá xustificarse e documentarse convenientemente. As mostras de produtos de ensaio e de referencia e os espécimes deberán conservarse unicamente mentres a calidade da preparación permita a avaliación.

2. O material conservado nos arquivos deberá estar indexado, co fin de facilitalo adecuado almacenamento e recuperación.

3. Soamente poderá ter acceso ós arquivos o persoal autorizado pola dirección. As entradas e saídas de material dos arquivos deberá rexistrarse de forma adecuada.

4. Se un laboratorio ou un arquivo contratado cesa a súa actividade e non ten sucesor legal, o arquivo deberá transferirse ós arquivos do promotor ou os promotores dos estudos.

## MINISTERIO DE SANIDADE E CONSUMO

**13705** *REAL DECRETO 1373/2000, do 19 de xullo, polo que se modifica o Real decreto 2107/1996, do 20 de setembro, polo que se establecen as normas de identidade e pureza dos colorantes utilizados nos produtos alimenticios. («BOE» 173, do 20-7-2000.)*

A Directiva 94/36/CE, do Parlamento Europeo e do Consello, do 30 de xuño, relativa ós colorantes utilizados nos produtos alimenticios, foi incorporada ó noso dereito interno mediante o Real decreto 2001/1995, do 7 de decembro, polo que se aproba a lista positiva de colorantes autorizados para uso na elaboración de produtos alimenticios, así como as súas condicións de utilización.

A Directiva 95/45/CE, da Comisión, do 26 de xullo, estableceu os criterios específicos de pureza en relación cos colorantes utilizados nos produtos alimenticios, que foi incorporada ó noso dereito interno mediante o Real decreto 2107/1996, do 20 de setembro.

Posteriormente, publicouse a Directiva 99/75/CE, da Comisión, do 22 de xullo, pola que se modifica a citada Directiva 95/45/CE.

Para a fixación destes criterios específicos tivéronse en conta as especificacións e técnicas analíticas que para estes aditivos preparou o Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), e que foron establecidas polo Codex Alimentarius. Así mesmo, consultouse o Comité Científico da Alimentación Humana.

Calquera colorante que sexa preparado mediante métodos de produción ou con materias primas significativamente diferentes dos incluídos na avaliación do Comité Científico da Alimentación Humana, ou distintos dos mencionados neste real decreto, deberá ser obxecto dunha avaliación completa polo citado comité.

Consecuentemente, procede, en virtude das obrigas derivadas da pertenza do Reino de España á Unión Europea, incorporar-las preceptos contidos na dita Directiva 99/75/CE, da Comisión, do 22 de xullo, ó noso ordenamento xurídico interno, o que se leva a cabo mediante a presente disposición.

Para a súa elaboración foron oídos os representantes dos sectores afectados, e emitiu informe preceptivo a Comisión Interministerial para a Ordenación Alimentaria.

Na súa virtude, por proposta da ministra de Sanidade e Consumo, de acordo co Consello de Estado e logo de deliberación do Consello de Ministros na súa reunión do día 14 de xullo de 2000,

DISPONGO:

**Artigo único.** *Modificación do anexo do Real decreto 2107/1996, do 20 de setembro, polo que se establecen as normas de identidade e pureza dos colorantes utilizados nos produtos alimenticios.*

Os criterios específicos de pureza referentes ó aditivo de setembro, polo que se establecen as normas de iden-