

	PRINCÍPIOS DAS BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO – BPL	NORMA Nº NIT-DICLA-035	REV. Nº 01
		APROVADA EM JUL/2009	PÁGINA 01/19

SUMÁRIO

- 1 Objetivo
- 2 Campo de Aplicação
- 3 Responsabilidade
- 4 Histórico da revisão
- 5 Documentos Complementares
- 6 Siglas
- 7 Considerações Gerais

Anexo - Documento nº 01 da Organization for Economic Cooperation and Development-
OECD Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997). Paris 1998

1 OBJETIVO

Esta Norma estabelece os requisitos a serem utilizados pelas instalações de teste e adotados pela Cgcre/Inmetro para o reconhecimento da conformidade destas instalações aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL.

2 CAMPO DE APLICAÇÃO

Este documento aplica-se à Cgcre, aos inspetores e especialistas e às instalações de teste que possuem ou pretendem obter o reconhecimento da conformidade aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório – BPL.

3 RESPONSABILIDADE

A responsabilidade pela revisão desta Norma é da Dicla

4 HISTÓRICO DA REVISÃO

4.1 Revisão dos itens: Objetivo, Campo de Aplicação, Considerações Gerais.

4.2 Foi substituída a Marca Institucional do Inmetro pela Marca da Acreditação no cabeçalho de todas as páginas e foi retirada a Marca da Acreditação, com a frase a ela vinculada, do rodapé da primeira página.

5 DOCUMENTOS COMPLEMENTARES

NIT DICLA 034	Aplicação dos Princípios de BPL aos Estudos de Campo..
NIT DICLA 036	Papel e Responsabilidade do Diretor de Estudo em Estudos BPL.
NIT DICLA 037	Aplicação Dos Princípios de BPL a Estudos de Curta Duração
NIT DICLA 038	A Aplicação dos Princípios BPL aos Sistemas Informatizados.
NIT DICLA 039	O Papel e Responsabilidades do Partrocinador na Aplicação dos Princípios e BPL.
NIT DICLA 040	Fornecedores e BPL.
NIT DICLA 041	Garantia da Qualidade e BPL.
NIT DICLA 043	Aplicação dos Princípios de BPL a Organização e ao Gerenciamento de Estudos em Múltiplas Localidades (Multi-Site).

	NIT-DICLA-035	REV. 01	PÁGINA 02/19
---	----------------------	--------------------	-------------------------

6 SIGLAS


BPL	Boas Práticas de Laboratório
Cgcre	Coordenação Geral de Acreditação
CAS	Chemical Abstract Service
CT	Comissão Técnica
DE	Diretor de Estudo
Dicla	Divisão de Acreditação de Laboratórios
GQ	Garantia da Qualidade
GIT	Gerente da Instalação de Teste
Inmetro	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
IT	Instalação de Teste
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
OCDE	Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento
PE	Plano de Estudo
POP	Procedimento Operacional Padrão
PP	Pesquisador Principal
RF	Relatório Final

7 CONSIDERAÇÕES GERAIS

7.1 Os Princípios das Boas Práticas de Laboratório são aplicados às instalações de teste que realizam estudos exigidos por órgãos regulamentadores para o registro de produtos agrotóxicos, farmacêuticos, aditivos de alimentos e rações, cosméticos, veterinários, produtos químicos industriais, organismos geneticamente modificados – OGM, visando avaliar o risco ambiental e a saúde humana dos mesmos.

7.2 A Cgcre/Inmetro se utilizou da versão de documentos publicados pela Organization for Economic Cooperation and Development – OECD para estabelecer procedimentos e documentos normativos utilizados no reconhecimento da conformidade de instalações/unidades de teste aos princípios das BPL.

7.3 Os documentos que complementam esta norma são: NIT-DICLA-034; NIT-DICLA-036; NIT-DICLA-037; NIT-DICLA-038; NIT-DICLA-039; NIT-DICLA-040; NIT-DICLA-041; NIT-DICLA-043.

	NIT-DICLA-035	REV. 01	PÁGINA 03/19
---	---------------	------------	-----------------

ANEXO
**VERSÃO BRASILEIRA DA PUBLICAÇÃO Number 1 - OECD PRINCIPLES ON GOOD
LABORATORY PRACTICE (as revised in 1997) – Paris 1998.**

Nota: Por tratar-se de tradução de documento em língua estrangeira, este Anexo não segue as prescrições da NIE-CGCRE-020.

PRINCÍPIOS DAS BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO



SEÇÃO I

INTRODUÇÃO

1. Escopo

Os Princípios das Boas Práticas de Laboratórios devem ser aplicados em testes não-clínicos para produtos farmacêuticos, agrotóxicos, cosméticos, veterinários, aditivos alimentares, rações e produtos químicos industriais. Esses produtos são geralmente substâncias químicas sintéticas, mas podem ser de origem natural ou biológica, bem como organismos vivos. O objetivo de testar essas substâncias é obter dados sobre suas propriedades e/ou sua segurança com respeito à saúde humana e ao meio ambiente.

Estudos de segurança relacionados à saúde humana e meio ambiente cobertos pelos Princípios das Boas Práticas de Laboratórios incluem testes conduzidos em laboratórios, campo e casas de vegetação.

Os Princípios das Boas Práticas de Laboratórios são aplicados a todos os estudos de segurança ambiental e de saúde exigidos pelos órgãos regulamentadores, visando o registro ou licença para produtos farmacêuticos, agrotóxicos, cosméticos, veterinários, aditivos de alimentos e rações e produtos químicos industriais, a não ser que sejam dispensados por legislação.

2. Definições

2.1 Boas Práticas de Laboratório

1. Boas Práticas de Laboratório é um sistema de qualidade que abrange o processo organizacional e as condições nas quais estudos não-clínicos de saúde e de segurança ao meio ambiente são planejados, desenvolvidos, monitorados, registrados, arquivados e relatados.

2.2 Definições relacionadas à Organização de uma Instalação de Teste

1. *Instalação de teste* é um conjunto de pessoas, local, instalações e equipamentos necessários para conduzir o estudo de saúde não-clínico e de segurança do meio ambiente. Para estudo *multi-site*, aqueles que são conduzidos em mais de um local, a Unidade Operacional Principal abrange o local onde o Diretor de Estudo está localizado e todas as Unidades Teste, as quais individual ou coletivamente podem ser consideradas como Unidade Operacional.
2. *Unidade de Teste* é (são) a(s) localidade(s) onde uma fase(s) de um estudo é conduzida.
3. *Gerência da Instalação de Teste* é(são) a(s) pessoa(s) que tem autoridade e responsabilidade formal pela organização e funcionamento da Unidade Operacional de acordo com os Princípios das Boas Práticas de Laboratório.
4. *Gerência da Unidade de Teste* (se designado) é a pessoa(s) responsável por assegurar que a(s) fase(s) do estudo, pela qual ele (ela) é responsável, são conduzidos de acordo com os Princípios das Boas Práticas de Laboratório.
5. *Patrocinador* é uma instituição ou indivíduo que encomenda, patrocina e/ou submete ao órgão regulamentador um estudo BPL.



6. *Diretor de Estudo* é a pessoa responsável pela condução geral do estudo BPL.
7. *Pesquisador Principal* é um indivíduo que, para um estudo *multi-site* (conduzido em mais de um local), representa o Diretor de Estudo e tem responsabilidades definidas para as fases por ele delegada. A responsabilidade do Diretor de Estudo pela condução global do estudo não pode ser delegada ao Pesquisador Principal. Isto inclui aprovação do Plano de Estudo e suas emendas, aprovação do relatório final, e garantia de que todos os Princípios das Boas Práticas de Laboratório aplicáveis são seguidos.
8. *Programa da Garantia da Qualidade* significa um sistema definido com pessoal designado e independente da condução do Estudo e que se destina a garantir a gestão da Instalação de Teste em conformidade com os presentes Princípios das Boas Práticas de Laboratório.
9. *Procedimentos Operacionais Padrão (POPs)* são procedimentos documentados os quais descrevem como conduzir testes ou atividades não especificadas em detalhes no Plano de Estudo ou métodos de ensaio.
10. *Agenda Mestra* é uma compilação de informações para auxiliar na avaliação da carga de trabalho e na rastreabilidade dos estudos na Instalação de Teste.

2.3 Definições relacionadas ao Estudo BPL

1. *Estudo não clínico de segurança ambiental e a saúde*, daqui a diante referido simplesmente como "Estudo" é um experimento ou conjunto de experimentos nos quais uma substância teste é examinada sob condições laboratoriais ou no meio ambiente para obter dados sobre suas propriedades e/ou sua segurança, com o objetivo de submissão às autoridades regulamentadoras apropriadas.
2. *Estudo de curta duração* é um estudo com curto período de duração e com técnicas amplamente utilizadas e rotineiras.
3. *Plano de Estudo* é o documento que define o objetivo do estudo e o detalhamento experimental para a condução do estudo, e inclui quaisquer emendas.
4. *Emenda ao Plano de estudo* é uma alteração planejada ao plano de estudo após a data do início do estudo.
5. *Desvio ao Plano de estudo* é uma alteração não planejada ao plano de estudo após a data do início do estudo.
6. *Sistema teste* são quaisquer sistemas biológico, químico ou físico ou uma combinação destes, usados no estudo.
7. *Dados brutos* são todos os registros originais e documentos, ou cópias fiéis destes, resultantes das observações originais e atividades de um estudo. Dados brutos também incluem, por exemplo, fotografias, microfilme ou cópias de microficha, mídia magnética de computadores, fitas com gravações de observações ditadas, registro de dados de equipamentos automatizados ou quaisquer outros dados estocados em um meio que seja reconhecido como capaz de prover um modo seguro de armazenamento da informação por um período declarado, conforme o item 10.



8. *Espécime* é qualquer material derivado do sistema teste para exame, análise ou retenção.
9. *Data do início do experimento* é a data na qual os primeiros dados específicos do estudo são coletados.
10. *Data do término do experimento* é a data na qual os últimos dados do estudo são coletados.
11. *Data do início do estudo* é a data na qual o Diretor de Estudo assina o Plano de Estudo.
12. *Data do término do estudo* é a data na qual o Diretor de Estudo assina o Relatório Final.

2.4 *Definições relacionadas à Substância Teste*

1. *Substância teste* é o objeto sob investigação em um estudo.
 2. *Substância de Referência* (“item de controle”) é qualquer item usado para prover uma base de comparação com a substância teste.
 3. *Lote* é uma quantidade específica de uma substância teste ou substância de referência produzida durante um ciclo definido de fabricação, de tal maneira que tenha características uniformes e possa ser indicado como tal.
 4. *Veículo* é qualquer agente carreador que facilita a mistura, dispersão ou solubilização da substância teste ou da substância de referência para facilitar a administração/aplicação no sistema teste.
-



SEÇÃO II

PRINCÍPIOS DAS BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO

1. Organização e Pessoal da Instalação de Teste

1.1 *Responsabilidades da Gerência da Instalação de Teste*


1. Cada Gerência da Instalação de Teste deve assegurar que estes Princípios das Boas Práticas de Laboratório são cumpridos na Instalação de Teste.
2. Pelo menos, deve:
 - a) Garantir que exista uma declaração que identifique o(s) indivíduo(s) dentro da Instalação de Teste que preenche as responsabilidades de gerenciamento como definido por estes Princípios das BPL;
 - b) Garantir que um número suficiente de pessoal qualificado, instalações, equipamentos e materiais apropriados, estejam disponíveis para a condução apropriada e a tempo hábil do estudo;
 - c) Garantir a manutenção do registro das qualificações, treinamento, experiência e descrição de cargo para cada profissional;
 - d) Garantir que o pessoal entenda claramente as funções que desempenha e, onde necessário, providenciar treinamento para estas funções;
 - e) Garantir que POPs apropriados e tecnicamente válidos estejam estabelecidos e seguidos; e aprovar todos os POPs originais e revisados;
 - f) Garantir que haja um Programa da Garantia da Qualidade com pessoal designado, e assegurar que as responsabilidades da garantia da qualidade são executadas de acordo com os Princípios das BPL.
 - g) Garantir que para cada estudo um indivíduo com qualificações, treinamento e experiência apropriados, seja nomeado pela Gerência como Diretor de Estudo antes do início do estudo. A substituição do Diretor de Estudo deve ser feita de acordo com procedimentos definidos, e deve ser documentada.
 - h) Garantir, no caso de estudo multi-site, a nomeação de um Pesquisador Principal, se necessário, que seja apropriadamente treinado, qualificado e com experiência para supervisionar a(s) fase(s) delegada(s) do estudo. A substituição do Pesquisador Principal deve ser feita de acordo com procedimentos definidos, e deve ser documentada.
 - i) garantir a aprovação documentada do plano de estudo pelo Diretor de Estudo.
 - j) garantir que o Diretor de Estudo disponibilize o plano de estudo aprovado ao pessoal da Garantia da Qualidade.
 - k) garantir a manutenção de um arquivo histórico de todos os Procedimentos Operacionais Padrão-POP;
 - l) garantir que um indivíduo seja identificado como responsável pelo gerenciamento do(s) arquivo(s).
 - m) garantir a manutenção da Agenda Mestra;



- n) garantir que os suprimentos da Instalação de Teste tenham os requisitos apropriados para uso em um estudo;
 - o) garantir para um estudo multi-site a viabilização de um canal claro de comunicação entre o Diretor de Estudo, Pesquisador Principal, o programa da Garantia da Qualidade e o pessoal envolvido no estudo.
 - p) garantir que a substância teste e substância de referência são apropriadamente caracterizadas;
 - q) estabelecer procedimentos para garantir que sistemas computadorizados são adequados ao uso pretendido, e que são validados, operados e mantidos de acordo com os Princípios das BPL;
3. Quando uma ou mais fases de um estudo são conduzidas em uma Unidade de Teste, a Gerência da Unidade de Teste (se designada) terá as responsabilidades definidas acima com as seguintes exceções: 1.1.2 g), i) j) e o).

1.2 *Responsabilidades do Diretor de Estudo*

- 1. O Diretor de Estudo é o ponto único de controle do estudo e tem a responsabilidade global pela condução do estudo e pelo seu relatório final.
- 2. As responsabilidades do Diretor de Estudo incluem, mas não se limitam às funções a seguir. O Diretor de Estudo deve:
 - a) aprovar o plano de estudo e quaisquer emendas ao plano de estudo, através de assinatura datada;
 - b) garantir que o pessoal da Garantia da Qualidade tenha uma cópia do plano de estudo e de quaisquer emendas prontamente e que haja comunicação eficaz com o pessoal da Garantia da Qualidade como requerido durante a condução do estudo;
 - c) garantir que o plano de estudo, emendas e os Procedimentos Operacionais Padrão estejam disponíveis ao pessoal envolvido no estudo;
 - d) garantir que o plano de estudo e o relatório final para um estudo multi-site identifiquem e definam as atribuições de quaisquer Pesquisador(es) Principal(is), e quaisquer Instalação(ões) de Teste(s) e Unidade(s) de Teste(s) envolvida(s) na condução do estudo;
 - e) Garantir que os procedimentos especificados no Plano de Estudo sejam seguidos; que quaisquer Desvios ao Plano de Estudo sejam avaliados, e documentados o impacto relativo à qualidade e integridade do Estudo e se necessário, tomam ações corretivas apropriadas; e, durante a condução do Estudo, reconhecer desvios aos POP;
 - f) garantir que todos os dados brutos gerados são completamente registrados e documentados;
 - g) garantir que os sistemas computadorizados usados no estudo tenham sido validados;
 - h) assinar e datar o relatório final para indicar aceitação pela responsabilidade da validade dos dados e para indicar o grau de conformidade do estudo com estes Princípios das BPLs.
 - i) garantir que depois de terminar o estudo, o plano de estudo, o relatório final, dados brutos e o material de suporte sejam arquivados.

	NIT-DICLA-035	REV. 01	PÁGINA 09/19
---	----------------------	--------------------	-------------------------

1.3 *Responsabilidades do Pesquisador Principal*

O Pesquisador Principal irá assegurar que a(s) fase(s) delegada(s) do estudo a ele (ela) são conduzidas de acordo com os Princípios das BPL.

1.4 *Responsabilidades do Pessoal do Estudo*

1. Todo pessoal envolvido na condução do Estudo deve ter conhecimento da aplicação dos Princípios BPL nas atividades referentes a seu envolvimento no Estudo.
2. O pessoal do estudo terá acesso ao plano de estudo, e aos Procedimentos Operacionais Padrão aplicáveis ao seu envolvimento no estudo. É responsabilidade do pessoal cumprir as instruções fornecidas nestes documentos. Quaisquer desvios destas instruções devem ser documentados e comunicados diretamente ao Diretor de Estudo, e/ou se apropriado, ao Pesquisador Principal.
3. Todo o pessoal envolvido no estudo é responsável por registrar os dados brutos pronta e exatamente de acordo estes Princípios das BPLs. Todos são também responsáveis pela qualidade dos dados produzidos.
4. O pessoal do estudo deve tomar precauções para minimizar o risco à saúde própria e para garantir a integridade do estudo. Eles devem comunicar à pessoa apropriada quaisquer alterações no estado de saúde, que sejam relevantes, com o objetivo de que as pessoas nestas condições possam ser excluídas de operações que possam afetar o estudo.


2. Programa da Garantia da Qualidade

2.1 *Geral*

1. A Instalação de Teste deve ter documentado um programa da Garantia da Qualidade para assegurar que os estudos executados estão em conformidade com os Princípios das BPL.
2. O Programa da Garantia da Qualidade deve ser conduzido por uma ou mais pessoa(s) nomeada(s) pela Gerência da Instalação de Teste, devendo estar diretamente ligadas à mesma e ser familiarizadas com os procedimentos de teste.
3. A(s) pessoa(s) da Garantia da Qualidade não deve(m) estar envolvida(s) na condução dos estudos. Porém, é permitido que pessoas envolvidas em determinado estudo BPL atuem como Garantia de Qualidade em estudos conduzidos em outras áreas.

2.2 *Responsabilidades do Pessoal da Garantia da Qualidade*

1. As responsabilidades do pessoal da Garantia da Qualidade incluem, mas não estão limitadas às seguintes funções. Eles devem:
 - a) Manter cópias de todos os planos de estudo aprovados e Procedimentos Operacionais Padrão em uso na Instalação de Teste e ter acesso à agenda mestra atualizada;

	NIT-DICLA-035	REV. 01	PÁGINA 10/19
---	----------------------	--------------------	-------------------------

- b) Verificar que o plano de estudo contém as informações requeridas para a conformidade com estes Princípios das BPLs. Esta verificação deve ser documentada;
- c) Conduzir inspeções para verificar se todos os estudos são conduzidos de acordo com estes Princípios das BPLs. As inspeções devem também verificar se os planos de estudo e Procedimentos Operacionais Padrão estão disponíveis ao pessoal envolvido e estão sendo seguidos.
Inspeções podem ser de três tipos como especificado pelos Procedimentos Operacionais Padrão do Programa da Garantia da Qualidade:
 - Inspeções de Estudo,
 - Inspeções das Instalações,
 - Inspeções de Processo.Devem ser mantidos registros de quaisquer inspeções.
- d) Inspeccionar os relatórios finais para confirmar que os métodos, procedimentos e observações são exata e completamente descritos, e que os resultados relatados refletem exatamente e completamente os dados brutos dos estudos;
- e) Relatar prontamente, através de relatórios documentados, quaisquer resultados das inspeções à Gerência, Diretor de Estudo e, quando aplicável, ao Pesquisador Principal e sua respectiva Gerência.
- f) Elaborar e assinar uma declaração de conformidade aos Princípios BPL, para ser incluída no relatório final, que identifique os tipos de inspeções e as datas de condução, incluindo a(s) fase(s) do estudo inspecionada(s), e as datas em que os resultados da inspeção foram relatados à Gerência, Diretor de Estudo e ao Pesquisador(es) Principal(is), se aplicável. Esta declaração deve servir também para confirmar que o relatório final reflete os dados brutos.

3. Instalações

3.1 Geral

1. A Instalação de Teste deve ter dimensão, construção e localização adequadas para atender aos requisitos do estudo e minimizar perturbações que possam interferir na validade do mesmo.
 2. A planta da Instalação de Teste deve prover um grau adequado de separação entre as diferentes atividades para garantir que cada estudo seja conduzido adequadamente.
-



3.2 *Instalações do Sistema Teste*

1. A Instalação de Teste deve ter um número suficiente de salas ou áreas para assegurar o isolamento dos sistemas teste e o isolamento de projetos individuais, envolvendo substâncias ou organismos com potencial risco biológico.
2. Salas ou áreas adequadas devem estar disponíveis para diagnóstico, tratamento e controle de doenças, a fim de assegurar que não existe algum grau de deterioração do(s) sistema(s) teste.
3. Deve haver salas ou áreas necessárias para armazenamento de suprimentos e equipamentos. Estas salas ou áreas devem ser separadas das áreas do(s) sistema(s) teste e deve prover proteção adequada contra infestação, contaminação e/ou deterioração.

3.3 *Instalações para manuseio da Substância Teste e da Substância de Referência*

1. Para prevenir contaminação ou erros, deve haver salas ou áreas separadas para recebimento e armazenamento da substância teste, substância de referência e mistura da substância teste com um veículo.
2. As salas ou áreas de estocagem da substância teste devem ser separadas de salas ou áreas que contenham o sistema teste. Estas salas ou áreas devem ser adequadas para preservar a identidade, concentração, pureza e estabilidade, e garantir condições seguras de armazenamento para substâncias perigosas.

3.4 *Instalações de Arquivos*


As instalações de arquivos devem prover um armazenamento seguro e recuperação de planos de estudo, dados brutos, relatórios finais, amostras de sistema teste e espécimes. A planta e as condições do arquivo devem proteger seu conteúdo da deterioração.

3.5 *Descarte de Resíduos*

O manuseio e descarte de resíduos devem ser feitos de maneira a não colocar em risco a integridade dos estudos. Isto inclui a coleta, armazenamento, locais de descarte e procedimentos de descontaminação e transporte.

4. **Equipamentos, Materiais e Reagentes**

- 1 Equipamentos, incluindo os sistemas computadorizados validados, utilizados para a geração, arquivo e recuperação de dados e aqueles utilizados para controle de fatores ambientais relevantes para o estudo devem estar localizados apropriadamente, ter configuração apropriada e capacidade adequada.
- 2 Equipamentos utilizados em um estudo devem ser periodicamente inspecionados, limpos, passar por manutenção e calibração de acordo com os POPs. Devem ser mantidos registros destas atividades. A calibração deve, onde apropriado, ser rastreável a padrões nacionais ou internacionais de medição.

	NIT-DICLA-035	REV. 01	PÁGINA 12/19
---	----------------------	--------------------	-------------------------

- 3 Equipamentos e materiais usados em um estudo não devem interferir adversamente com os sistemas teste.
- 4 Produtos químicos, reagentes e soluções devem ser rotulados para indicar identidade (com concentração, se apropriado), data de validade e instruções específicas de armazenamento. As informações de procedência e datas de preparação e de estabilidade devem estar disponíveis. A data de validade pode ser estendida com base em uma avaliação ou análise documentada.

5. Sistema Teste

5.1 Físico / Químico

1. Equipamentos usados para a geração de dados físico-químicos devem estar apropriadamente localizados, devem ter configuração apropriada e capacidade adequada.
2. A integridade do sistema teste físico-químico deve ser assegurada.

5.2 Biológico

1. Condições apropriadas devem ser estabelecidas e mantidas para a estocagem, o cultivo, a guarda, o manuseio e cuidados de sistemas biológicos, com o objetivo de assegurar a qualidade dos dados.
2. Os sistemas teste - animais e plantas - recentemente recebidos devem ser isolados até que suas condições de saúde e integridade avaliadas. Se qualquer mortalidade ou morbidade ocorrer, este lote não deve ser utilizado em estudos e, quando apropriado, devem ser humanamente destruídos. No início do experimento, os sistemas teste devem estar livres de quaisquer doenças ou condições que possa interferir no objetivo ou na integridade do estudo. Sistemas-teste que se tornem doentes ou inadequados durante a condução do estudo devem ser isolados, quando aplicável, e tratados para que não ocorra a interferência nos resultados dos estudos. Quaisquer diagnoses e tratamentos de quaisquer doenças antes ou durante o estudo devem ser registrados.
3. Registros de procedência, data de chegada e condições do sistema teste no recebimento devem ser mantidos.
4. Sistemas teste biológicos devem ser aclimatados ao ambiente por um período adequado antes da primeira administração/aplicação da substância teste ou substância de referência.
5. Todas as informações necessárias para identificar apropriadamente o sistema teste devem aparecer claramente nas áreas de acomodação ou recipientes. Sistemas teste individuais que são removidos das áreas de acomodação ou recipientes durante a condução do estudo devem trazer consigo identificação adequada, onde possível.



6. Durante o uso, as áreas de acomodação ou recipientes para os sistemas teste devem ser limpos e desinfetados em intervalos adequados. Qualquer material que entre em contato com o sistema teste deve estar livre de contaminação em níveis que possam interferir no estudo. Nos biotérios, as camas dos animais devem ser trocadas de acordo com os requisitos da prática de manejo de animais. O uso de agentes de controle de peste deve ser documentado.
7. Sistemas teste usado nos estudos de campo devem estar localizados de tal forma a evitar a interferência no estudo proveniente do deslocamento por deriva e do uso anterior de agrotóxicos.

6. Substância Teste e Substância de Referência

6.1 *Recebimento, Manuseio, Amostragem e Armazenamento*

1. Devem ser mantidos registros incluindo a caracterização da substância teste e da substância de referência, data de recebimento, data de validade, quantidades recebidas e utilizadas nos estudos.
2. Devem ser identificados procedimentos para manuseio, amostragem e estocagem com o propósito de assegurar a homogeneidade e estabilidade em graus aceitáveis e para evitar contaminação ou erros de mistura.
3. Os recipientes de estocagem devem trazer informações sobre identificação, data de validade e instruções específicas de armazenamento.

6.2 *Caracterização*

1. Cada substância teste e substância de referência devem ser apropriadamente identificadas (por exemplo, código, número de CAS, nome, parâmetros biológicos).
2. Para cada estudo, deve ser conhecida a identidade, o número do lote, pureza, composição, concentrações ou quaisquer outras características para definir apropriadamente cada lote da substância teste ou substância de referência.
3. Em casos onde a substância teste é fornecida pelo patrocinador, deve haver um mecanismo, desenvolvido em cooperação entre o patrocinador e a Instalação de Teste, para verificar a identidade da substância teste objeto do estudo.
4. A estabilidade da substância teste e da substância de referência sob condições de armazenamento e de ensaio deve ser conhecida para todos os estudos.
5. Se a substância teste é administrada ou aplicada em um veículo, a homogeneidade, a concentração e a estabilidade da substância teste neste veículo devem ser determinadas. Para as substâncias teste usadas em estudos de campo (por exemplo, mistura de tanque), estes parâmetros podem ser determinadas em experimentos de laboratório separado.
6. Uma amostra de cada lote da substância deve ser retida, para fins analíticos, para todos os estudos, exceto para os estudos de curta duração.



7. Procedimentos Operacionais Padrão

- 7.1 A Instalação de Teste deve ter escritos Procedimentos Operacionais Padrão aprovados pela gerência da instalação de teste, para garantir a qualidade e integridade dos dados gerados por aquela instalação de teste. Revisões dos Procedimentos Operacionais Padrão devem ser aprovadas pela gerência da unidade operacional.
- 7.2 Cada setor ou área da instalação de teste deve ter imediatamente disponíveis Procedimentos Operacionais Padrão, vigentes e que sejam relevantes às atividades que estão sendo conduzidas. Livros texto, métodos analíticos, artigos e manuais podem ser usados como suplementos para estes Procedimentos Operacionais Padrão.
- 7.3 Desvios dos Procedimentos Operacionais Padrão relativos ao estudo devem ser documentados e dada ciência pelo Diretor de Estudo e, quando aplicável, pelo(s) Pesquisador (es) Principal (is).
- 7.4 Procedimentos Operacionais Padrão devem estar disponíveis, mas não se limitar, às categorias de atividades da unidade operacional abaixo. Os detalhes dados para cada título devem ser considerados como exemplos ilustrativos.
 1. *Substância Teste e Substância de Referência*
Recebimento, identificação, rotulagem, manuseio, amostragem e armazenamento.
 2. *Equipamentos, Materiais e Reagentes*
 - a) *Equipamentos*
Uso, manutenção, limpeza e calibração.
 - b) *Sistemas Computadorizados*
Validação, operação, manutenção, segurança, controle de alterações e sistema de backup.
 - c) *Materiais, Reagentes e Soluções*
Preparação e rotulagem.
 3. *Guarda, Relato, Armazenamento e Recuperação de Registros*
Codificação de estudos, coleta de dados, preparação de relatórios, sistemas de indexação, manuseio de dados, incluindo o uso de sistemas computadorizados.
 4. *Sistema Teste (onde apropriado)*
 - a) Preparação da sala e de suas condições ambientais para o sistema - teste;
 - b) Procedimento para recebimento, transferência, disposição apropriada, caracterização, identificação e cuidados do sistema teste;
 - c) Preparação, observação e exame do sistema teste, antes, durante e no fim do estudo;
 - d) Manuseio individual do sistema teste encontrados mortos ou moribundos durante o estudo;



- e) Coleta, identificação e manuseio de espécimes, incluindo necropsia e histopatologia.
- f) Implantação e colocação dos sistemas-testes nos locais de teste (parcelas experimentais)

5. *Procedimentos da Garantia da Qualidade*

Atividades do pessoal da Garantia da Qualidade no planejamento, agenda, condução, documentação e relatórios das inspeções.

8. Execução do estudo

8.1 *Plano de Estudo*

1. Para cada estudo, deve ser elaborado um plano escrito antes do início do estudo. O plano de estudo deve ser aprovado através de assinatura datada do Diretor de Estudo e verificados quanto à conformidade com as BPLs pelo pessoal da Garantia da Qualidade como especificado nesta norma. O plano de estudo deve ser também aprovado pela gerência da instalação de teste e pelo patrocinador, se requerido pelo órgão regulamentador ou fiscalizador no país onde o estudo está sendo conduzido.
2. a) Emendas ao plano de estudo devem ser justificadas e aprovadas por assinatura datada do Diretor de Estudo e mantida junto com o plano de estudo.
b) Desvios ao plano de estudo devem ser descritos, explicados, dada ciência e datados prontamente pelo Diretor de Estudo e, caso pertinente, pelo Pesquisador Principal e mantido com os dados brutos do estudo.
3. Para estudos de curta duração, pode ser usado um plano de estudo geral acompanhado de um suplemento específico do estudo.

8.2 *Conteúdo do Plano de Estudo*

O plano de estudo deve conter, mas não estar limitado, às seguintes informações:

1. *Identificação do Estudo, da Substância Teste e da Substância de Referência*
 - a) Título descritivo;
 - b) Declaração da natureza e do propósito do estudo;
 - c) Identificação da substância-teste por código ou nome (IUPAC, número do CAS, parâmetros biológicos, etc.);
 - d) Substância de referência a ser utilizada.
2. *Informações referentes ao Patrocinador e à Unidade Operacional*
 - a) Nome e endereço do patrocinador;
 - b) Nome e endereço da(s) instalação(ões) de teste(s) e unidade(s) teste(s) envolvida(s);
 - c) Nome e endereço do Diretor de Estudo;
 - d) Nome e endereço do(s) Pesquisador(es) Principal(is), e a(s) fase(s) do estudo a ele (ela) delegadas pelo Diretor de Estudo e que estão sob a responsabilidade do(s) Pesquisador(es) Principal(is).



3. *Datas*

- a) A data de aprovação do plano de estudo por assinatura do Diretor de Estudo. A data de aprovação do plano de estudo por assinatura da gerência da instalação de teste e do patrocinador, se requerido pelo órgão regulador ou fiscalizador no país onde o estudo está sendo conduzido.
- b) As datas propostas para início e término do experimento.

4. *Métodos de testes*

Referência aos Guias de Testes (*Test Guidelines*) da OCDE ou a outros métodos reconhecidos.

5. *Outros aspectos (onde aplicáveis)*

- a) A justificativa para seleção do sistema teste;
- b) Caracterização do sistema teste, tal como espécie, linhagem, sub-linhagem, fonte de suprimento, números, faixa de peso corpóreo, sexo, idade e outras informações pertinentes;
- c) O método de administração e a razão desta escolha;
- d) O nível e/ou concentração das doses, frequência e duração da administração/aplicação;
- e) Informações detalhadas do desenho experimental, incluindo uma descrição da cronologia do estudo, todos os métodos, materiais e condições, tipo e frequência de análises, medidas, observações e exames a serem realizados e métodos estatísticos a serem utilizados (se houver).

6. *Registros*

Uma lista dos registros a serem arquivados, incluindo os dados brutos originais.

8.3 *Condução do Estudo*

1. Cada estudo deve ter uma única identificação. Todos os itens que dizem respeito a este estudo devem carregar esta identificação. Os espécimes do estudo devem ser identificados de tal maneira que confirme a sua origem. A identificação deve tornar possível a rastreabilidade, tanto para os espécimes quanto para o estudo.
 2. O estudo deve ser conduzido de acordo com o plano de estudo.
 3. Todos os dados gerados durante a condução do estudo devem ser registrados diretamente, prontamente, exatamente e legivelmente, pela pessoa que gerou os dados. Os registros devem ser assinados ou rubricados e datados.
 4. Qualquer alteração nos dados brutos não deve tornar ilegível o dado registrado anteriormente, deve indicar o motivo da mudança, ser datado e assinado ou rubricado pela pessoa que faz a alteração.
-



5. Dados gerados através de entradas diretas de um computador devem ser identificados no dia da entrada dos dados pelas pessoas responsáveis por estas entradas. Sistemas computadorizados devem sempre prover rastreabilidade possibilitando uma auditoria completa para mostrar todas as alterações dos dados sem mascarar os dados originais. Deve ser possível associar todas as mudanças dos dados com as pessoas que fizeram as alterações, por exemplo, usando assinaturas com data e tempo (eletrônica). Devem ser dadas as razões das alterações.

9. Relatando os resultados do estudo

9.1 Geral

1. Deve ser preparado um relatório final para cada estudo. No caso de estudos de curta duração, pode ser preparado um relatório final padronizado acompanhado de uma extensão específica do estudo.
2. Relatório(s) do(s) Pesquisador(es) Principal(is) ou de cientistas envolvidos no estudo devem ser assinados e datados pelos mesmos.
3. O relatório final deve ser assinado e datado pelo Diretor de Estudo para indicar aceitação da responsabilidade pela validade dos dados. A extensão da conformidade com estes Princípios das Boas Práticas de Laboratório deve ser indicada.
4. Correções e adições ao relatório final devem ser feitos na forma de adendos. Adendos devem especificar claramente o motivo da correção ou adições e deve ser assinado e datado pelo Diretor de Estudo.
5. Reformatação no relatório final para cumprir com os requisitos de submissão de uma autoridade de registro nacional ou autoridade reguladora não configura uma correção, adição ou adendo ao relatório final.

9.2 Conteúdo do Relatório Final

O relatório final deve incluir, mas não estar limitado, às seguintes informações:

1. *Identificação do Estudo, da Substância Teste e da Substância de Referência*
 - a) Um título descritivo;
 - b) Identificação da substância teste por código ou nome (IUPAC, número do CAS, parâmetros biológicos, etc.);
 - c) Identificação da substância de referência por nome;
 - d) Caracterização da substância teste incluindo pureza, estabilidade e homogeneidade.
2. *Informações sobre o Patrocinador e a Instalação de Teste*
 - a) Nome e endereço do patrocinador;
 - b) Nome e endereço da(s) instalação(ões) de teste(s) e unidade(s) de teste(s) envolvida(s);



- c) Nome e endereço do Diretor de Estudo;
- d) Nome e endereço do(s) Pesquisador(es) Principal(is) e a(s) fase(s) do estudo delegada(s), se aplicável;
- e) Nome e endereço de cientistas que contribuíram com relatórios para o relatório final.

3. *Datas*

Data do início e término dos experimentos

4. *Declaração*

Uma declaração do Programa da Garantia da Qualidade listando os tipos de inspeções feitas e suas datas, incluindo a(s) fase(s) inspecionada(s), e as datas nas quais os resultados foram relatados à gerência da Instalação de Teste, ao Diretor de Estudo e, se aplicável, ao Pesquisador(es) Principal(is). Esta declaração deve servir também para confirmar que o relatório final reflete os dados brutos.

5. *Descrição de Materiais e Métodos*

- a) Descrição dos métodos e materiais utilizados;
- b) Referência aos Guias de Testes (*Test Guidelines*) da OCDE ou a outros métodos utilizados.

6. *Resultados*

- a) Um sumário dos resultados;
- b) Todas as informações e dados exigidos pelo plano de estudo;
- c) Uma apresentação dos resultados, incluindo cálculos e determinações de importância estatística;
- d) Avaliação e discussão dos resultados, e onde apropriado, conclusões.

7. *Armazenamento*

O(s) local(is) onde o plano de estudo, amostras do sistema teste e substância de referência, espécimes, dados brutos e relatório final serão armazenados.



10. Armazenamento e Retenção de Registros e Materiais

- 10.1 Devem ser retidos em arquivos pelo período especificado pelas autoridades apropriadas:
- a) Os plano de estudo, dados brutos, amostras de substância teste e da substância de referência, espécimes, e o relatório final de cada estudo;
 - b) Registros de todas as inspeções executadas pelo programa da Garantia da Qualidade, assim como as agendas-mestras.
 - c) Registros de qualificações, treinamentos, experiência e descrição de cargos do pessoal;
 - d) Registros e relatórios da manutenção e calibração dos equipamentos;
 - e) Documentação da validação para os sistemas computadorizados;
 - f) Um arquivo histórico de todos os Procedimentos Operacionais Padrão;
 - g) Registros de monitoramento ambiental.

No caso de não haver um período de tempo requerido, a disposição final de quaisquer materiais de um estudo deve ser documentada. Quando amostras de substância teste e de substância de referência e espécimes são descartadas antes do término do período de retenção requerido por alguma razão, isto deve ser justificado e documentado. Amostras de substância teste, substância de referência e espécimes devem ser retidas somente enquanto sua integridade permitir avaliação.

- 10.2 Materiais retidos nos arquivos devem ser indexados com o objetivo de facilitar armazenamento e recuperação de forma ordenada.
- 10.3 Apenas pessoal autorizado pela Gerência da Instalação de Teste deve ter acesso ao arquivo. Entradas e retiradas de materiais dos arquivos devem ser apropriadamente registradas.

Se a instalação de teste ou um arquivo contratado ficar inoperante ou extinguir-se e não tiver sucessores legais, o arquivo deve ser transferido para os arquivos do patrocinador(es) do estudo (s).
