

DISPOSO:

Article primer. *Modificacions que s'han d'introduir als articles 10, apartat 5; 40, apartat 2, segon paràgraf, i 41, al qual s'afegeix un apartat 4, del Reglament general sobre inscripció d'empreses i afiliació, altes, baixes i variacions de dades de treballadors en la Seguretat Social, aprovat pel Reial decret 84/1996, de 26 de gener.*

U. Article 10, apartat 5.

«5. En el règim en què figurin enquadrats els socis de treball de les societats cooperatives, així com els socis treballadors de les de treball associat en els estatuts de les quals s'hagi optat per assimilar els seus socis treballadors a treballadors per compte d'altri, i els socis treballadors de les d'explotació comunitària de la terra, corresponen a aquestes cooperatives les obligacions que en matèria de Seguretat Social s'atribueixen a l'empresari.»

Dos. Article 40, apartat 2, segon paràgraf.

«Així mateix, responen subsidiàriament del compliment de les obligacions esmentades les societats col·lectives, així com les societats comanditàries respecte als seus socis col·lectius i les cooperatives de treball associat, quan escaigui la inclusió d'uns i altres en el règim especial corresponent.»

Tres. Article 41, apartat 4.

«4. A les cooperatives en què hi hagi socis de treball o socis treballadors assimilats a treballadors per compte d'altri l'activitat dels quals es dugui a terme a temps parcial, cal aportar una còpia dels estatuts, del reglament de règim intern o la certificació de l'acord de l'Assemblea o del Consell Rector, en què ha de figurar el nombre d'hores de treball al dia, a la setmana, al mes o l'any, la distribució horària i la seva concreció mensual, setmanal i diària, i cal determinar-hi els dies en què els socis treballadors o de treball han de prestar serveis.

Es considera que els socis treballadors o de treball duen a terme la seva activitat a temps parcial quan les hores de treball al dia, a la setmana, al mes o l'any siguin inferiors al 77 per 100 de la jornada a temps complet fixada en el conveni col·lectiu aplicable al sector d'activitat i àmbit geogràfic de la cooperativa o, si no n'hi ha, de la jornada laboral ordinària màxima legal.»

Article segon. *Modificació que s'ha d'introduir en l'article 65 del Reglament general sobre cotització i liquidació d'altres drets de la Seguretat Social, aprovat pel Reial decret 2064/1995, de 22 de desembre, al qual s'afegeixen dos nous apartats 5 i 6.*

«5. El que disposen els apartats 1, 2 i 3 anteriors és aplicable als socis treballadors a temps parcial, assimilats a treballadors per compte d'altri, així com als socis de treball a temps parcial de les societats cooperatives, i la base de cotització s'ha de determinar en funció de la remuneració que percebien per les hores d'activitat cooperativitzada.

6. El que disposen els apartats anteriors no s'aplica als règims en què la cotització no es determina en funció de la remuneració percebuda.»

Disposició addicional única. *Acció protectora, períodes de cotització i càlcul de la base reguladora de les prestacions.*

«A efectes de la determinació de l'abast de l'acció protectora, de l'acreditació dels períodes de

cotització per tenir dret a les prestacions i per al càlcul de la base reguladora de les prestacions en els casos de socis treballadors a temps parcial de societats cooperatives, assimilats a treballadors per compte d'altri, són aplicables les normes que estableix el Reial decret 144/1999, de 29 de gener, pel qual es desplega, en matèria d'acció protectora de la Seguretat Social, el Reial decret llei 15/1998, de 27 de novembre, de mesures urgents per a la millora del mercat de treball en relació amb el treball a temps parcial i el foment de la seva estabilitat.

El que s'ha assenyalat abans també és aplicable als socis de treball a temps parcial de les societats cooperatives.»

Disposició derogatòria única. *Derogació normativa.*

Queden derogades totes les disposicions del mateix rang o inferior que s'oposin al que estableix aquest Reial decret.

Madrid, 30 de juny de 2000.

JUAN CARLOS R.

El ministre de Treball i Afers Socials,
JUAN CARLOS APARICIO PÉREZ

MINISTERI DE LA PRESIDÈNCIA

13702 *REIAL DECRET 1369/2000, de 19 de juliol, pel qual es modifica el Reial decret 822/1993, de 28 de maig, pel qual s'estableixen els principis de bones pràctiques de laboratori i la seva aplicació en la realització d'estudis no clínics sobre substàncies i productes químics. («BOE» 173, de 20-7-2000.)*

El Reial decret 822/1993, de 28 de maig, pel qual s'estableixen els principis de bones pràctiques de laboratori i la seva aplicació en la realització d'estudis no clínics sobre substàncies i productes químics, va incorporar al nostre ordenament jurídic la Directiva del Consell 87/18/CEE, de 18 de desembre de 1986, mitjançant el qual es van adoptar les mesures necessàries per garantir que els laboratoris que duguin a terme assajos sobre els productes químics, de conformitat amb la Directiva 67/548/CEE, compleixin els principis de bones pràctiques de laboratori especificats en el seu annex.

La Directiva de la Comissió 99/11/CE, de 8 de març, ha modificat la Directiva 87/18/CEE i ha adaptat al progrés tècnic els principis de bones pràctiques de laboratori d'acord amb la Decisió del Consell de l'Organització de Cooperació i Desenvolupament Econòmic (OCDE).

Com a conseqüència d'aquesta adaptació, el present Reial decret substitueix l'annex del Reial decret 822/1993, de 28 de maig, i incorpora al nostre ordenament jurídic la Directiva 99/11/CE.

En virtut d'això, a proposta dels ministres de Sanitat i Consum, d'Agricultura, Pesca i Alimentació i de Ciència i Tecnologia i amb l'informe previ de la Comissió Interministerial per a l'Ordenament Alimentària, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres en la reunió del dia 14 de juliol de 2000,

DISPOSO:

Article únic. *Adaptació al progrés tècnic dels principis de bones pràctiques de laboratori.*

1. Se substitueix l'annex del Reial decret 822/1993, de 28 de maig, per l'annex que consta en aquest Reial decret.

2. Se substitueix el contingut de la disposició final única del Reial decret 822/1993, de 28 de maig, que queda redactada en els termes següents:

«Es faculta els ministres de Sanitat i Consum, d'Agricultura, Pesca i Alimentació i de Ciència i Tecnologia perquè, en l'àmbit de les seves competències, dictin les normes necessàries per a l'aplicació i el desplegament del que preveu aquest Reial decret, així com per a l'actualització del seu annex com a conseqüència de la modificació oportuna de les normes comunitàries.»

Disposició final primera. *Habilitació normativa.*

Aquest Reial decret té caràcter de normativa bàsica i es dicta a l'empara del que estableix l'article 149.1.16a i 23a de la Constitució espanyola.

Disposició final segona. *Entrada en vigor*

Aquest Reial decret entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 19 de juliol de 2000.

JUAN CARLOS R.

El vicepresident primer del Govern
i ministre de la Presidència,
MARIANO RAJOY BREY

ANNEX**Principis de bones pràctiques de laboratori (BPL)**

SECCIÓ I. INTRODUCCIÓ

La qualitat dels estudis no clínics de seguretat sanitària i mediambiental en què es basen les avaluacions de riscos és un tema que interessa profundament tant a l'Estat com a la indústria. Per aquesta raó, els països membres de l'OCDE van fixar criteris sobre la realització dels estudis esmentats.

A fi de prevenir una diversificació de programes d'aplicació que pugui dificultar el comerç internacional de substàncies químiques, els països membres de l'OCDE han procurat aconseguir l'harmonització internacional dels mètodes d'assaig i les bones pràctiques de laboratori. Durant els anys 1979 i 1980, un grup internacional d'experts, establert d'acord amb el programa especial sobre el control de substàncies químiques, va elaborar els anomenats «Principis de bones pràctiques de laboratori de l'OCDE» (BPL), basant-se en les pràctiques i l'experiència de gestió i científiques comunes de diverses fonts nacionals i internacionals. L'any 1981, el Consell de l'OCDE va adoptar aquests principis de BPL, com a annex a la Decisió del Consell sobre l'acceptació mútua de dades sobre l'avaluació de substàncies químiques [C(81)30(final)].

Durant els anys 1995 i 1996 es va formar un nou grup d'experts per revisar i posar al dia els principis. El document actual és el resultat del consens assolit per aquest grup i anul·la i substitueix els principis originals adoptats el 1981.

Els principis de bones pràctiques de laboratori tenen com a objecte promoure la qualitat de les dades dels

estudis. La comparació de la qualitat d'aquestes dades constitueix la base de la seva acceptació mútua entre països. Si cada país es pot basar amb confiança en dades d'estudis efectuats en altres països, és possible evitar la duplicació d'estudis, amb l'estalvi consegüent de temps i recursos. L'aplicació d'aquests principis ha de contribuir a evitar que sorgeixin obstacles tècnics per al comerç i a continuar millorant la protecció de la salut humana i el medi ambient.

1. Àmbit d'aplicació

Els principis de bones pràctiques de laboratori s'han d'aplicar als assajos no clínics de seguretat sobre productes d'assaig continguts en productes farmacèutics, plaguicides, cosmètics, medicaments veterinaris, additius utilitzats en l'alimentació humana i animal, i substàncies químiques industrials. Aquests productes d'assaig solen ser substàncies químiques sintètiques, però també poden ser d'origen natural o biològic i, en algunes circumstàncies, es pot tractar d'organismes vius. El propòsit dels estudis amb aquests productes és obtenir dades sobre les seves propietats i la seva innocuïtat per a la salut humana i el medi ambient.

Els estudis no clínics de seguretat sanitària i mediambiental coberts pels principis de bones pràctiques de laboratori inclouen els treballs efectuats en laboratoris i hivernacles i els treballs de camp.

Sens perjudici del que estableix l'article 3 d'aquest Reial decret, els principis de bones pràctiques de laboratori són aplicables, llevat d'exempció normativa específica, a tots els estudis no clínics de seguretat sanitària i ambiental requerits reglamentàriament a fi de registrar o autoritzar productes farmacèutics, plaguicides, additius destinats a l'alimentació humana i animal, cosmètics, medicaments veterinaris i productes similars, així com per a la regulació de les substàncies químiques industrials.

2. Definició de termes

1. Bones pràctiques de laboratori (BPL).

Sistema de qualitat relacionat amb els processos organitzatius i les condicions sota les quals els estudis no clínics de seguretat sanitària i mediambiental es planifiquen, s'efectuen, es controlen, es registren, s'arxiven i se n'emet informe.

2. Termes referents a l'organització del laboratori.

Laboratori: conjunt de persones, locals i unitats operatives necessaris per a la realització d'estudis no clínics de seguretat sanitària i mediambiental. En cas d'estudis multicèntrics (els que es duen a terme en més d'un centre), el laboratori comprèn el lloc on està ubicat el director de l'estudi i tots i cadascun dels centres d'assaig que individualment o col·lectivament es puguin considerar laboratoris.

Centre d'assaig: emplaçament o emplaçaments on es porta a terme una o diverses fases d'un estudi.

Direcció del laboratori: persona o persones amb l'autoritat i la responsabilitat formal que el laboratori estigui organitzat i funcioni d'acord amb els principis de bones pràctiques de laboratori.

Direcció del centre d'assaig (si s'ha nomenat): persona o persones responsables d'assegurar-se que la fase o les fases de l'estudi sotmeses a la seva responsabilitat es porten a terme d'acord amb els principis de bones pràctiques de laboratori.

Promotor: entitat que encarrega, finança i/o presenta un estudi no clínic de seguretat sanitària o mediambiental.

Director de l'estudi: persona responsable de la realització global de l'estudi no clínic sobre seguretat sanitària o mediambiental.

Investigador principal: persona que, en el cas d'estudis multicèntrics, actua en nom del director de l'estudi i té responsabilitats definides quant a les fases de l'estudi que li han estat delegades. La responsabilitat del director de l'estudi de la realització global de l'estudi no es pot delegar en l'investigador principal; no són delegables l'aprovació del protocol i les seves modificacions, l'aprovació de l'informe final, i assegurar que se segueixen els principis de les bones pràctiques de laboratori.

Programa de garantia de qualitat: sistema definit, incloent-hi personal, que és independent de la realització dels estudis i que està concebut per assegurar a la Direcció del laboratori el compliment dels principis de bones pràctiques de laboratori.

Procediments normalitzats de treball (PNT): procediments documentats que descriuen com efectuar assajos o activitats normalment no detallats en els protocols o les guies.

Llista d'estudis programats: recopilació de la informació per ajudar a fer l'avaluació de la càrrega de treball i per al seguiment d'estudis en el laboratori.

3. Termes referents als estudis no clínics de seguretat sanitària i mediambiental.

Estudi no clínic de seguretat sanitària i mediambiental, d'ara endavant referit simplement com a «estudi»: experiment o conjunt d'experiments en què el producte d'assaig és examinat sota les condicions del laboratori o el medi ambient, a fi d'obtenir dades de les seves propietats i/o la seva seguretat, destinades a la presentació davant de les autoritats reguladores competents.

Estudi de curta durada: estudi amb un termini d'execució curt i efectuat amb tècniques rutinàries utilitzades comunament.

Protocol: document en què es defineixen els objectius i el disseny experimental per a la realització de l'estudi, incloses les seves possibles modificacions.

Modificació al protocol: canvi intencionat en el protocol després de la data del seu inici.

Desviació del protocol: canvi no intencionat del protocol després de la data del seu inici.

Sistema experimental: qualsevol sistema biològic, químic, físic o una combinació d'aquests sistemes, utilitzat en un estudi.

Dades primàries: registres i documentació original del laboratori, o còpies compulsades, que són resultat de les observacions i les activitats originals en un estudi. Les dades primàries també poden incloure, per exemple, fotografies, còpies en microfilm o microfita, dades llegibles per ordinador, observacions dictades, dades registrades per instruments automatitzats, o qualsevol altre mitjà d'emmagatzemament de dades reconegut com a apte per emmagatzemar amb seguretat la informació durant el període especificat a l'apartat 10 de la secció II d'aquest annex.

Espècimen: qualsevol material derivat del sistema experimental per al seu examen, anàlisi o emmagatzemament.

Data d'inici de la fase experimental: data en què es recullen les primeres dades específiques d'un estudi.

Data d'acabament de la fase experimental: última data en què es recullen dades d'un estudi.

Data d'inici de l'estudi: data en què el director de l'estudi signa el protocol.

Data d'acabament de l'estudi: data en què el director de l'estudi signa l'informe final.

4. Termes referents al producte d'assaig.

Producte d'assaig: element objecte d'un estudi.

Producte de referència («producte de control»): element utilitzat per proporcionar una base de comparació amb el producte d'assaig.

Lot: quantitat específica d'un producte d'assaig o de referència produïda durant un mateix cicle de fabricació de tal manera que es pugui esperar que presenti un caràcter uniforme i s'hagi de designar com a tal.

Vehicle: qualsevol agent portador utilitzat per barrejar, dispersar o solubilitzar el producte d'assaig o de referència, a fi de facilitar l'administració o l'aplicació al sistema experimental.

SECCIÓ II. PRINCIPIS DE BONES PRÀCTIQUES DE LABORATORI

1. Organització i personal del laboratori

1. Responsabilitats de la Direcció del laboratori.

A) La Direcció de cada laboratori s'ha d'assegurar que s'hi compleixen els principis de bones pràctiques de laboratori.

B) Les responsabilitats de la Direcció inclouen les funcions següents, sense limitar-s'hi necessàriament:

a) Assegurar que hi ha una declaració que identifica l'individu o els individus del laboratori que exerceixen la responsabilitat de director, tal com està definida en aquests principis de bones pràctiques de laboratori.

b) Assegurar la disponibilitat de personal qualificat suficient, locals apropiats, equips i materials per a la realització oportuna i adequada de l'estudi.

c) Assegurar el manteniment d'un registre de titulacions, capacitacions, experiència i descripció del lloc de treball individualitzat per a cada professional i tècnic.

d) Assegurar que el personal comprèn clarament les funcions que ha de dur a terme i, en cas necessari, proporcionar la formació necessària per a l'exercici d'aquestes funcions.

e) Assegurar que s'estableixen i se segueixen procediments normalitzats de treball apropiats i tècnicament vàlids, amb l'aprovació de tots els procediments normalitzats de treball, tant originals com revisions.

f) Assegurar que hi ha un programa de garantia de qualitat amb el personal assignat corresponent i assegurar que la responsabilitat de garantia de qualitat s'exerceix de conformitat amb els principis de bones pràctiques de laboratori.

g) Assegurar que, abans de l'inici de cada estudi, el director del laboratori nomena un director d'estudi amb la titulació, la capacitació i l'experiència apropiades. La substitució d'un director d'estudi s'ha de fer segons procediments establerts, i documentar-se de manera adequada.

h) Assegurar que, en cas d'estudis multicèntrics, si cal, es designi un investigador principal amb la titulació, la capacitació i l'experiència apropiades per supervisar la fase o les fases de l'estudi delegades. La substitució d'un investigador principal s'ha de fer segons procediments establerts, i documentar-se de manera adequada.

i) Assegurar que el director de l'estudi aprova per escrit el protocol.

j) Assegurar que el director de l'estudi ha posat el protocol aprovat a disposició del personal de garantia de qualitat.

k) Assegurar el manteniment d'un arxiu històric de tots els procediments normalitzats de treball.

l) Assegurar que es nomena un responsable per a la gestió de l'arxiu.

m) Assegurar el manteniment de la llista d'estudis programats.

n) Assegurar que els subministraments del laboratori compleixen els requisits apropiats per a l'ús en un estudi.

ñ) Assegurar que, en estudis multicèntrics, hi ha unes línies clares de comunicació entre el director de l'estudi, l'investigador o els investigadors principals, el programa de garantia de qualitat i el personal de l'estudi.

o) Assegurar que els productes d'assaig i de referència estan degudament caracteritzats.

p) Establir procediments que assegurin que els sistemes informatitzats són els adequats per al propòsit previst i estan validats, s'utilitzen i es mantenen de conformitat amb els principis de bones pràctiques de laboratori.

C) Quan una o diverses fases d'un estudi es duiguin a terme en un centre d'assaig, les responsabilitats definides en el punt anterior corresponen a la Direcció del centre d'assaig (si ha estat designada) amb les excepcions següents: A), B), g), i), j) i ñ).

2. Responsabilitats del director de l'estudi.

A) El director de l'estudi és qui centralitza el control de l'estudi i li correspon la responsabilitat global de la realització de l'estudi i de l'informe final.

B) Les responsabilitats del director de l'estudi inclouen les funcions següents, sense limitar-s'hi necessàriament:

a) Aprovar el protocol de l'estudi i qualsevol modificació que s'hi faci, signar-la i datar-la.

b) Assegurar que el personal de garantia de qualitat disposi a temps d'una còpia del protocol i de qualsevol modificació produïda, i mantenir durant la realització de l'estudi una comunicació efectiva amb el personal de garantia de qualitat en funció de les necessitats.

c) Assegurar que el protocol, les modificacions i els procediments normalitzats de treball estan disponibles per al personal de l'estudi.

d) Assegurar, en un estudi multicèntric, que el protocol i l'informe final identifiquen i defineixen el paper de cada investigador principal, laboratori i centre d'assaig que participi en la realització de l'estudi.

e) Assegurar que se segueixen els procediments especificats en el protocol; avaluar i documentar les repercussions de les desviacions del protocol sobre la qualitat i integritat de l'estudi, i prendre, en cas que sigui necessari, les accions correctores necessàries, i admetre les desviacions que es produeixin durant la realització de l'estudi respecte als procediments normalitzats de treball.

f) Assegurar que totes les dades primàries generades es documenten i es registren íntegrament.

g) Assegurar que s'han validat els sistemes informatitzats utilitzats en l'estudi.

h) Signar i datar l'informe final, acceptant la responsabilitat sobre la validesa de les dades i assenyalar en quina mesura l'estudi compleix els principis de bones pràctiques de laboratori.

i) Assegurar que després de l'acabament de l'estudi (fins i tot en cas d'interrupció) s'arxivem el protocol, l'informe final, les dades primàries i el material de suport.

3. Responsabilitats de l'investigador principal.

L'investigador principal ha d'assegurar que les fases de l'estudi delegades es duen a terme de conformitat amb els principis de bones pràctiques de laboratori que siguin aplicables.

4. Responsabilitats del personal de l'estudi.

A) Tot el personal involucrat en la realització de l'estudi ha de tenir coneixement de les parts dels principis de bones pràctiques de laboratori aplicables a la seva participació en l'estudi.

B) El personal de l'estudi ha de tenir accés al protocol i als corresponents procediments normalitzats de treball aplicables a la seva participació a l'estudi. Al personal de l'estudi li correspon la responsabilitat de complir les instruccions que figuren en aquests documents. Qualsevol desviació d'aquestes instruccions s'ha de docu-

mentar i comunicar directament al director de l'estudi i, si escau, a l'investigador principal.

C) El personal de l'estudi és responsable de registrar les dades primàries amb rapidesa i exactitud i d'acord amb els principis de bones pràctiques de laboratori; així mateix, és responsable de la qualitat de les dades.

D) El personal de l'estudi ha de prendre les precaucions sanitàries degudes per minimitzar els riscos per a la seva salut i assegurar la integritat de l'estudi. Així mateix, el personal de l'estudi ha de comunicar a la persona adequada qualsevol malaltia o alteració mèdica rellevant, a fi que pugui ser exclòs de les operacions que puguin afectar l'estudi.

2. Programa de garantia de qualitat

1. General.

A) El laboratori ha de disposar d'un programa de garantia de qualitat documentat, a fi d'assegurar que els estudis efectuats compleixen els principis de bones pràctiques de laboratori.

B) El programa de garantia de qualitat l'ha de dur a terme una persona o unes persones designades per la Direcció i directament responsables davant de la Direcció, i han d'estar familiaritzats amb els procediments de treball.

C) La persona o les persones responsables del programa de garantia de qualitat no poden estar involucrades en la realització de l'estudi que hagin d'assegurar.

2. Responsabilitats del personal de garantia de qualitat.

Les responsabilitats del personal de garantia de qualitat inclouen les funcions següents, sense limitar-s'hi necessàriament:

a) Mantenir una còpia de tots els protocols aprovats i els procediments normalitzats de treball aprovats i en ús al laboratori, i tenir accés a una còpia actualitzada de la llista d'estudis programats.

b) Verificar que el protocol de l'estudi conté la informació necessària per complir els principis de bones pràctiques de laboratori. Aquesta verificació s'ha de fer constar per escrit.

c) Efectuar inspeccions per determinar si tots els estudis es duen a terme d'acord amb els principis de bones pràctiques de laboratori i que els protocols i els procediments normalitzats de treball s'han posat a disposició del personal d'estudi i són seguits.

Les inspeccions poden ser de tres tipus d'acord amb el que preveuen els procediments normalitzats de treball del programa de garantia de qualitat:

1r Inspeccions basades en estudis.

2n Inspeccions basades en instal·lacions.

3r Inspeccions basades en processos.

S'han de conservar registres de les inspeccions efectuades.

d) Auditar els informes finals per comprovar que els mètodes, els procediments i les observacions estan descrits de manera exacta i completa i que els resultats de l'informe reflecteixen de manera exacta i completa les dades primàries dels estudis.

e) Informar ràpidament per escrit dels resultats de cada inspecció la Direcció del laboratori i el director de l'estudi, així com, quan escaigui, l'investigador o els investigadors principals i les seves direccions del centre respectives.

f) Elaborar i signar una declaració, que s'ha d'incloure en l'informe final, en què s'especifiquin els tipus d'inspeccions efectuades i les dates, incloent-hi la fase o les fases de l'estudi inspeccionades, i les dates en

què els resultats de les inspeccions es van comunicar a la Direcció, al director de l'estudi i, s'escau, a l'investigador principal. Aquesta declaració també ha de servir per confirmar que l'informe final reflecteix fidelment les dades primàries.

3. Instal·lacions

1. General.

A) Les instal·lacions han de complir les condicions de mida, construcció i ubicació adequades per satisfer els requeriments de l'estudi i reduir al mínim les possibles alteracions que puguin interferir en la validesa de l'estudi.

B) El disseny de les instal·lacions ha de possibilitar que hi hagi una separació adequada entre les diferents activitats, a fi d'assegurar la realització correcta de cada estudi.

2. Instal·lacions del sistema experimental.

A) El laboratori ha de disposar d'un nombre de sales o àrees suficient per assegurar l'aïllament de sistemes experimentals i/o projectes individuals en què s'utilitzin substàncies o organismes que se sàpiga o se sospiti que poden comportar perills biològics.

B) S'ha de disposar de sales o àrees apropiades per al diagnòstic, el tractament i el control de malalties, a fi d'assegurar que els sistemes experimentals no tenen un grau de deteriorament inacceptable.

C) El laboratori ha de disposar de sales o àrees d'emmagatzemament adequades per als subministraments i els equips. Les sales o les àrees d'emmagatzemament han d'estar separades de les sales o àrees on s'allotgin els sistemes experimentals, i han d'oferir la protecció adequada contra la infestació, la contaminació i/o el deteriorament.

3. Instal·lacions per al maneig de productes d'assaig i de referència.

A) Per prevenir la contaminació o les mescles hi ha d'haver sales o àrees separades per a la recepció i l'emmagatzemament dels productes d'assaig i de referència i per a la mescla dels productes d'assaig amb un vehicle.

B) Les sales o les àrees d'emmagatzemament per als productes d'assaig han d'estar separades de les sales o àrees on hi ha els sistemes experimentals. Aquestes sales o àrees han de complir les condicions adequades per preservar la identitat, la concentració, la puresa i l'estabilitat, així com garantir un emmagatzemament segur de les substàncies perilloses.

4. Sales d'arxivament.

S'ha de disposar d'instal·lacions d'arxivament per emmagatzemar i recuperar de manera segura protocols, dades primàries, informes finals, mostres de productes d'assaig i espècimens. El disseny de l'arxiu i les condicions d'arxivament han de ser les adequades per protegir-ne el contingut contra un deteriorament accelerat o prematur.

5. Eliminació de residus.

La manipulació i l'eliminació de residus s'ha de dur a terme de manera que no posi en perill la integritat dels estudis i de conformitat amb el que preveu la Llei 10/1998, de 21 d'abril, de residus. Això comporta l'existència d'instal·lacions adequades de recollida, emmagatzemament i eliminació dels residus, així com de procediments de descontaminació i transport.

4. Aparells, materials i reactius

1. Els aparells, inclosos els sistemes informatitzats validats, utilitzats per a l'obtenció, l'emmagatzemament i la recuperació de dades, i per al control de factors mediambientals rellevants per a l'estudi, han d'estar degudament ubicats i tenir el disseny i la capacitat adequats.

2. Els aparells utilitzats en un estudi han de ser examinats, netejats, mantinguts i calibrats periòdicament, seguint procediments normalitzats de treball. Cada una d'aquestes activitats s'ha de registrar degudament. El calibratge, si s'escau, s'ha de poder traçar en patrons de mesura nacionals o internacionals.

3. Els aparells i materials utilitzats en un estudi no han d'interferir negativament amb els sistemes experimentals.

4. Les substàncies químiques, els reactius i les solucions s'han d'etiquetar indicant-hi la identitat (i assenyalar-ne, si escau, la concentració), la data de caducitat i les condicions específiques d'emmagatzemament. La informació referent a la procedència, la data de preparació i l'estabilitat ha d'estar disponible. La data de caducitat es pot prolongar mitjançant l'avaluació o l'anàlisi degudament documentades.

5. Sistemes experimentals

1. Sistemes físics i químics.

A) Els aparells utilitzats per obtenir dades físics o químics han d'estar degudament situats i tenir el disseny i la capacitat apropiats.

B) La integritat dels sistemes experimentals físics i químics ha d'estar garantida.

2. Sistemes biològics.

A) A fi d'assegurar la qualitat de les dades, s'han d'establir i mantenir condicions apropiades per emmagatzemar, allotjar, manipular i cuidar els sistemes experimentals biològics.

B) Els sistemes experimentals animals i vegetals han de ser aïllats immediatament després de la recepció, fins que el seu estat sanitari hagi estat avaluat. Si es produeix una mortalitat o morbiditat anormal, el lot en qüestió no s'ha d'utilitzar en cap estudi i, al seu moment, ha de ser destruït de manera humanitària. En la data d'inici de la fase experimental d'un estudi els sistemes experimentals han d'estar lliures de qualsevol malaltia o trastorn que pugui afectar l'objectiu o la realització de l'estudi. Els sistemes experimentals que emmalalteixin o resultin danyats en el transcurs d'un estudi han de ser aïllats i, si cal, tractats, a fi de mantenir la integritat de l'estudi. Qualsevol diagnòstic i tractament d'una malaltia que es produeixi abans o en el transcurs d'un estudi ha de quedar registrat.

C) S'han de mantenir registres de procedència, data i condicions d'arribada dels sistemes experimentals.

D) Abans de la primera administració o aplicació del producte d'assaig o de referència, els sistemes experimentals biològics s'han d'aclimatar a l'entorn de l'assaig durant un període adequat.

E) Els allotjaments i els recipients dels sistemes experimentals han d'estar identificats correctament. Quan sigui possible, els sistemes experimentals individuals que s'hagin de retirar del seu allotjament o recipient durant la realització de l'estudi han d'estar identificats convenientment.

F) Durant el període d'utilització, els allotjaments i els recipients dels sistemes experimentals s'han de netejar i desinfectar a intervals apropiats. Tot el material que entri en contacte amb el sistema experimental ha d'estar lliure de qualsevol nivell de contaminants que puguin

afectar l'estudi. Els llits dels animals s'han de canviar segons requereixi la bona pràctica de l'ús, el maneig i la cria d'animals. L'ús d'agents antiparasitaris s'ha de documentar.

G) Els sistemes experimentals utilitzats en els estudis de camp han d'estar situats de manera que s'eviti que l'estudi estigui afectat per aerosols erràtics i l'ús previ de plaguicides.

6. Productes d'assaig i de referència

1. Recepció, manipulació, presa de mostres i emmagatzemament.

A) S'han de mantenir registres que incloguin la caracterització dels productes d'assaig i de referència, la data de recepció, la data de caducitat i les quantitats rebudes i utilitzades en els estudis.

B) S'han d'establir procediments de manipulació, presa de mostres i emmagatzemament, a fi d'assegurar el màxim grau possible d'homogeneïtat i estabilitat, i d'evitar la contaminació o la mescla.

C) Els recipients d'emmagatzemament han de portar indicades les dades d'identificació, la data de caducitat i les instruccions específiques d'emmagatzemament.

2. Caracterització.

A) Qualsevol producte d'assaig i de referència ha de ser identificat degudament [exemple: per codi, número de CAS (Chemical Abstracts Service), nom i paràmetres biològics].

B) En cada estudi, s'ha de conèixer la identitat, inclosos el número de lot, la puresa, la composició, les concentracions i altres característiques necessàries per definir cada lot de producte d'assaig o de referència.

C) En els casos en què el producte d'assaig sigui subministrat pel promotor, hi ha d'haver un mecanisme desenvolupat en col·laboració entre el promotor i el laboratori, per verificar la identitat del producte d'assaig objecte de l'estudi.

D) En tots els estudis s'ha de conèixer l'estabilitat dels productes d'assaig i de referència en condicions d'emmagatzemament i d'assaig.

E) Si el producte d'assaig s'administra o s'aplica en un vehicle, s'ha de determinar l'homogeneïtat, la concentració i l'estabilitat del producte d'assaig en aquell vehicle. En el cas dels productes d'assaig utilitzats en estudis de camp (com ara les mescles en tancs), aquests valors es poden determinar mitjançant diferents experiments de laboratori.

F) En tots els estudis, excepte els estudis de curta durada, s'ha de conservar una mostra a efectes analítics de cada lot de producte d'assaig.

7. Procediments normalitzats de treball

1. Qualsevol laboratori ha de tenir uns procediments normalitzats de treball escrits i aprovats per la Direcció del laboratori, dirigits a garantir la qualitat i la integritat de les dades obtingudes pel laboratori. Les revisions dels procediments normalitzats de treball han de ser aprovades per la Direcció del laboratori.

2. Qualsevol unitat o àrea separada del laboratori ha de tenir disponible immediatament els procediments normalitzats de treball vigents relacionats amb les activitats que s'hi duguin a terme. Es poden utilitzar com a complements d'aquests procediments normalitzats de treball llibres de text, mètodes analítics, articles i manuals publicats.

3. Les desviacions dels procediments normalitzats de treball relacionades amb l'estudi han de ser documentades i admeses pel director de l'estudi i, si s'escau, l'investigador principal.

4. Han d'estar disponibles procediments normalitzats de treball per a les categories d'activitats del laboratori següents, sense limitar-s'hi (els conceptes recollits sota cada títol s'han de considerar exemples il·lustratius):

A) Productes d'assaig i de referència: recepció, identificació, etiquetatge, manipulació, mostreig i emmagatzemament.

B) Aparells, materials i reactius:

a) Aparells: ús, manteniment, neteja i calibratge.

b) Sistemes informatitzats: validació, funcionament, manteniment, seguretat, control de canvis i còpies de seguretat.

c) Materials, reactius i solucions: preparació i etiquetatge.

C) Manteniment de registres, informes, emmagatzemament i recuperació: codificació d'estudis, recopilació de dades, preparació d'informes, sistemes d'indexació, tractament de dades, inclòs l'ús de sistemes informatitzats.

D) Sistemes experimentals (quan escaigui):

a) Preparació de la sala i les condicions ambientals per al sistema experimental.

b) Procediments de recepció, transferència, ubicació correcta, caracterització, identificació i cura del sistema experimental.

c) Preparació, observacions i exàmens del sistema experimental, abans, durant i al final de l'estudi.

d) Manipulació dels individus d'un sistema experimental trobats moribunds o morts durant l'estudi.

e) Recollida, identificació i manipulació d'espècimens, incloses l'autòpsia i la histopatologia.

f) Situació i col·locació de sistemes experimentals en parcel·les d'assaig.

E) Procediments de garantia de qualitat: actuació del personal de garantia de qualitat en la planificació, la programació, la realització, la documentació i la redacció d'informes d'auditoria.

8. Realització de l'estudi

1. Protocol.

A) Cada estudi ha de tenir un protocol escrit previ a la seva iniciació. El protocol ha de ser aprovat i datat pel director de l'estudi. El personal de garantia de qualitat ha de comprovar que el protocol compleix les BPL segons el que especifica l'apartat 2, B), b), de la secció II. El protocol també ha de ser aprovat per la Direcció del laboratori i el promotor.

B) Modificació i desviacions al protocol:

a) Les modificacions al protocol han de ser justificades, aprovades i datades pel director de l'estudi i s'han de mantenir sempre al costat del protocol.

b) Les desviacions del protocol han de ser descrites, justificades, reconegudes i datades en el seu moment pel director de l'estudi i/o l'investigador principal i s'han de mantenir sempre al costat de les dades primàries de l'estudi.

C) En el cas dels estudis de curta durada, es pot utilitzar un protocol general acompanyat d'un suplement específic de l'estudi en qüestió.

2. Contingut del protocol. El protocol ha de contenir, sense limitar-s'hi, la informació següent:

A) Identificació de l'estudi, el producte d'assaig i el producte de referència:

- a) Títol descriptiu.
- b) Descripció sobre la naturalesa i l'objectiu de l'estudi.
- c) Identificació del producte d'assaig mitjançant un codi o una denominació (IUPAC; número CAS, paràmetres biològics, etc.).
- d) Nom del producte de referència que s'utilitzarà.

B) Informació referent al promotor i al laboratori:

- a) Nom i adreça del promotor.
- b) Nom i adreça de tots els laboratoris i els centres d'assaig involucrats.
- c) Nom i adreça del director de l'estudi.
- d) Nom i adreça de l'investigador principal o investigadors principals, i la fase o les fases de l'estudi delegades pel director de l'estudi i sotmeses a la responsabilitat de l'investigador principal.

C) Dates:

- a) La data de la signatura d'aprovació del protocol per part del director de l'estudi i la data de la signatura d'aprovació del protocol per part de la Direcció del laboratori i del promotor.
- b) Les dates proposades d'inici i acabament de la fase experimental.

D) Mètodes d'assaig: referència a les guies de l'OCDE, altres guies o mètodes que es faran servir.

E) Altres informacions, quan escaigui:

- a) Justificació de l'elecció del sistema experimental.
- b) Caracterització del sistema experimental, indicant-hi l'espècie, la soca, la subsoca, l'origen, el nombre, el rang de pes corporal, el sexe, l'edat i altres dades pertinents.
- c) Mètode d'administració i motius de l'elecció.
- d) Els nivells de dosis i/o la concentració, la freqüència i la durada de l'administració o l'aplicació.
- e) Informació detallada del disseny experimental, inclosa una descripció del desenvolupament cronològic de l'estudi, de tots els mètodes, els materials i les condicions, el tipus i la freqüència de les anàlisis, les mesures, les observacions i els exàmens que es portaran a terme i, si cal, els mètodes estadístics que es faran servir.

F) Documents: una llista dels documents que s'han de conservar.

3. Realització de l'estudi.

A) Cada estudi s'ha d'identificar de manera única. Aquesta identificació ha de constar en tots els assumptes relacionats amb l'estudi. Els espècimens de l'estudi s'han d'identificar per confirmar-ne l'origen. Aquesta identificació ha de permetre la traçabilitat apropiada per a cada espècimen i l'estudi.

B) L'estudi s'ha de fer d'acord amb el protocol.

C) Totes les dades generades durant la realització de l'estudi han de ser registrades immediatament de manera directa, exacta i llegible per les persones responsables del registre de dades. Aquests registres han d'estar datats i signats amb la rúbrica o les inicials dels responsables esmentats.

D) Qualsevol modificació de les dades primàries s'ha de fer de manera que no dificulti la lectura de l'entrada prèvia i indicant la raó del canvi, i ha d'estar datada i signada o marcada amb les inicials de la persona que fa el canvi.

E) Les dades obtingudes com a entrades directes d'ordinador han de ser identificades en el temps i la data de la seva introducció per la persona responsable

de fer-ne l'entrada. Els sistemes informatitzats s'han de dissenyar per poder possibilitar sempre la conservació de dades que permetin de fer auditories retrospectives que mostrin tots els canvis de les dades sense amagar les dades originals. Ha de ser possible associar tots els canvis de dades amb les persones que els han efectuat; per exemple, per mitjà de signatures electròniques amb hora i data. Les modificacions s'han de justificar en tots els casos.

9. Informació dels resultats de l'estudi

1. General.

A) Finalitzat un estudi, se n'ha d'elaborar un informe final. En el cas dels estudis de curta durada, es pot elaborar un informe final estandarditzat complementat per un annex específicament referit a l'estudi en qüestió.

B) Els informes dels investigadors principals o de científics participants en l'estudi han d'anar signats i datats per aquests investigadors o científics.

C) L'informe final ha de ser signat i datat pel director de l'estudi per tal d'indicar-ne l'acceptació de la responsabilitat de la validesa de les dades. Cal fer esment de la mesura en què l'estudi compleix els principis de bones pràctiques de laboratori.

D) Qualsevol correcció o addició a un informe final s'ha de fer en forma de modificació. Les modificacions han d'especificar clarament la raó de les correccions o les addicions i han de ser signades i datades pel director de l'estudi.

E) El canvi de format de l'informe final per complir els requisits de presentació d'un registre nacional o d'una autoritat reguladora no constitueix una correcció, addició o modificació a l'informe final.

2. Contingut de l'informe final. L'informe final ha d'incloure, sense limitar-s'hi, la informació següent:

A) Identificació de l'estudi, del producte d'assaig i del producte de referència:

- a) Títol descriptiu.
- b) Identificació del producte d'assaig mitjançant un codi o una denominació (IUPAC; número CAS, paràmetres biològics, etc.).
- c) Nom del producte de referència que serà utilitzat.
- d) Caracterització del producte d'assaig, incloent-hi puresa, estabilitat i homogeneïtat.

B) Informació referent al promotor i al laboratori:

- a) Nom i adreça del promotor.
- b) Nom i adreça de tots els laboratoris i els centres d'assaig que hi participen.
- c) Nom i adreça del director de l'estudi.
- d) Nom i adreça de l'investigador o els investigadors principals i la fase o les fases de l'estudi delegades, si escau.
- e) Nom i adreça dels científics que han aportat informes a l'informe final.

C) Dates: les dates d'inici i acabament de la fase experimental.

D) Declaració: una declaració del programa de garantia de qualitat en què s'esmentin els tipus d'inspeccions efectuades i les dates en què van tenir lloc, especificant-hi la fase o les fases examinades, i les dates en què es van comunicar els resultats de les inspeccions a la Direcció, al director de l'estudi i, s'escau, a l'investigador principal. Aquesta declaració també serveix per confirmar que l'informe final reflecteix fidelment les dades primàries.

E) Descripció dels materials i els mètodes d'assaig:

- a) Descripció dels mètodes i els materials utilitzats.
- b) Referència a les guies OCDE, altres guies o mètodes d'assaig.

F) Resultats:

- a) Un resum dels resultats.
- b) Tota la informació i les dades requerides en el protocol.
- c) Una exposició dels resultats, incloent-hi càlculs i determinacions amb significació estadística.
- d) Una avaluació i discussió dels resultats i, si escau, les conclusions assolides.

G) Arxiu: el lloc on es conservarà el protocol, mostres de productes d'assaig i de referència, espècimens, dades primàries i l'informe final.

10. Arxiu i conservació de registres i materials

1. S'han de conservar en els arxius, com a mínim, fins un any després del cessament de la comercialització del producte:

- a) El protocol, les dades primàries, les mostres d'elements d'assaig i de referència, els espècimens i l'informe final de cada estudi.
- b) Registres de totes les inspeccions efectuades pel personal del programa de garantia de qualitat, i la llista d'estudis programats.
- c) Registres de les titulacions, la capacitat, l'experiència i la descripció de llocs de treball del personal.
- d) Registres i informes del manteniment i el calibratge dels aparells.
- e) Documents de validació dels sistemes informatitzats.
- f) L'arxiu històric dels procediments normalitzats de treball.
- g) Registres dels controls mediambientals.

En cas de no-comercialització del producte, la documentació abans esmentada s'ha de conservar durant el temps que el laboratori consideri oportú, i s'ha de documentar l'eliminació de tot el material de l'estudi.

Quan, per qualsevol motiu, s'hagin d'eliminar mostres de productes d'assaig i de referència o espècimens abans del venciment del període de conservació requerit, cal justificar-ho i documentar-ho convenientment. Les mostres de productes d'assaig i de referència i els espècimens s'han de conservar únicament mentre la qualitat de la preparació en permeti l'avaluació.

2. El material conservat en els arxius ha d'estar indexat, a fi de facilitar-ne l'emmagatzemament adequat i la recuperació.

3. Només pot tenir accés als arxius el personal autoritzat per la Direcció. Les entrades i les sortides de material dels arxius s'ha de registrar de manera adequada.

4. Si un laboratori o un arxiu contractat cessa la seva activitat i no té successor legal, l'arxiu s'ha de transferir als arxius del promotor o dels promotors dels estudis.

en els productes alimentaris, va ser incorporada al nostre dret intern mitjançant el Reial decret 2001/1995, de 7 de desembre, pel qual s'aprova la llista positiva de colorants autoritzats per a ús en l'elaboració de productes alimentaris, així com les condicions d'utilització.

La Directiva 95/45/CE, de la Comissió, de 26 de juliol, va establir els criteris específics de puresa en relació amb els colorants utilitzats en els productes alimentaris, que va ser incorporada al nostre dret intern mitjançant el Reial decret 2107/1996, de 20 de setembre.

Posteriorment, s'ha publicat la Directiva 99/75/CE, de la Comissió, de 22 de juliol, per la qual es modifica la Directiva 95/45/CE.

Per fixar aquests criteris específics s'han tingut en compte les especificacions i les tècniques analítiques que ha preparat per a aquests additius el Comitè Mixt FAO/OMS d'Experts en Additius Alimentaris (JECFA), i que han estat establertes pel Codex Alimentarius. Així mateix, s'ha consultat el Comitè Científic de l'Alimentació Humana.

Qualsevol colorant que hagi estat preparat mitjançant mètodes de producció o amb matèries primeres significativament diferents dels inclosos en l'avaluació del Comitè Científic de l'Alimentació Humana, o diferents dels esmentats en aquest Reial decret, ha de ser objecte d'una avaluació completa pel Comitè esmentat.

Conseqüentment, en virtut de les obligacions derivades de la pertinença del Regne d'Espanya a la Unió Europea, escau incorporar els preceptes que conté la Directiva 99/75/CE, de la Comissió, de 22 de juliol, al nostre ordenament jurídic intern, cosa que es porta a terme mitjançant aquesta disposició.

Per a la seva elaboració han estat escoltats els representants dels sectors afectats, i la Comissió Interministerial per a l'Ordenació Alimentària n'ha emès l'informe preceptiu.

En virtut d'això, a proposta de la ministra de Sanitat i Consum, d'acord amb el Consell d'Estat i amb la deliberació prèvia del Consell de Ministres en la reunió del dia 14 de juliol de 2000,

DISPOSO:

Article únic. *Modificació de l'annex del Reial decret 2107/1996, de 20 de setembre, pel qual s'estableixen les normes d'identitat i puresa dels colorants utilitzats en els productes alimentaris.*

Els criteris específics de puresa referents a l'additiu colorant E-160 a (i) mescla de carotens continguts a l'apartat B de l'annex del Reial decret 2107/1996, de 20 de setembre, pel qual s'estableixen les normes d'identitat i puresa dels colorants utilitzats en els productes alimentaris, se substitueixen pels que consten a l'annex d'aquest Reial decret.

Disposició final primera. *Habilitació normativa.*

Aquest Reial decret es dicta a l'empara del que estableix l'article 149.1.16a de la Constitució i d'acord amb el que disposa l'article 40.4 de la Llei 14/1986, de 25 d'abril, general de sanitat.

Disposició final segona. *Entrada en vigor.*

Aquest Reial decret entra en vigor l'endemà de la publicació en el «Butlletí Oficial de l'Estat».

Madrid, 19 de juliol de 2000.

JUAN CARLOS R.

La ministra de Sanitat i Consum,
CELIA VILLALOBOS TALERO

MINISTERI DE SANITAT I CONSUM

13705 REIAL DECRET 1373/2000, de 19 de juliol, pel qual es modifica el Reial decret 2107/1996, de 20 de setembre, pel qual s'estableixen les normes d'identitat i puresa dels colorants utilitzats en els productes alimentaris. («BOE» 173, de 20-7-2000.)

La Directiva 94/36/CE, del Parlament Europeu i del Consell, de 30 de juny, relativa als colorants utilitzats