

Serie OCSE

su

PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO  
E CONTROLLO DI CONFORMITÀ

Numero 7

Documento di consenso alla BPL

**APPLICAZIONE DEI PRINCIPI DI BPL  
AGLI STUDI A BREVE TERMINE**

Monografia ambiente n. 73

Direttorato dell'Ambiente

ORGANIZZAZIONE PER LA COOPERAZIONE E LO SVILUPPO ECONOMICI

Parigi 1993

© OCSE, 1993

© Per l'edizione italiana: Istituto Superiore di Sanità, 1997

Il testo completo è disponibile on-line nella sua versione originale (in inglese e francese).

## INDICE

Premessa .....	p.	123
<b>Documento di consenso alla BPL</b>		
<b>APPLICAZIONI DEI PRINCIPI DI BPL AGLI STUDI A BREVE TERMINE .....</b>	»	125
Generalità .....	»	125
Note ai principi di BPL:		
Organizzazione del Centro di saggio e del personale .....	»	126
Programma di assicurazione di qualità .....	»	126
Strutture .....	»	128
Apparecchiature, materiali e reagenti .....	»	128
Sistemi di saggio .....	»	128
Sostanze in esame e di riferimento .....	»	130
Procedure operative standard .....	»	131
Esecuzione dello studio .....	»	131
Redazione del rapporto sui risultati dello studio .....	»	132

## PREMESSA

Nell'ambito della terza riunione di consenso dell'OCSE sulla buona pratica di laboratorio tenutasi dal 5 all'8 ottobre 1992 ad Interlaken, Svizzera, un Gruppo di esperti ha discusso l'interpretazione dei principi di BPL nell'applicazione agli studi a breve termine. Il Gruppo era presieduto dalla Sig.ra Francisca E. Liem (Agenzia per la protezione ambientale degli Stati Uniti); il verbalizzatore era il Dr. Hans-Wilhelm Hemberck (Ufficio Federale per la BPL, Germania). I partecipanti al Gruppo di lavoro provenivano sia dalle autorità nazionali di controllo della BPL che dai Centri di saggio dei seguenti Paesi: Australia, Austria, Finlandia, Francia, Germania, Gran Bretagna, Irlanda, Paesi Bassi, Polonia, Repubblica Ceca, Svezia, Svizzera e USA. Sono stati formati due sottogruppi presieduti dalla Sig.ra Liem (per gli studi biologici a breve termine) e dal Dr. Hemberck (per gli studi fisicochimici). I rispettivi verbalizzatori sono stati il Sig. David Long (Francia) ed il Dr. Stephen Harston (Germania). Il documento sviluppato dal Gruppo di lavoro menziona i principi appropriati di BPL dell'OCSE e fornisce con una serie di note una guida riguardo alla loro interpretazione relativamente agli studi a breve termine.

La bozza del documento sviluppata dal Gruppo di lavoro è stata trasmessa ai Paesi Membri. Il testo è stato modificato sulla base dei commenti ricevuti ed esaminato dal Gruppo di esperti dell'OCSE sulla buona pratica di laboratorio in occasione della quinta riunione del marzo 1993, che ha emendato il testo e lo ha rinviato alla riunione congiunta del Gruppo sostanze chimiche e al Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche. Nel corso della 20ª sessione, la riunione congiunta ha approvato il documento con alcune modeste modifiche editoriali e ha raccomandato che esso venisse diffuso pubblicamente dietro autorizzazione del Segretario generale.

## **Documento di consenso alla BPL**

### **APPLICAZIONI DEI PRINCIPI DI BPL AGLI STUDI A BREVE TERMINE**

#### **Generalità**

I principi di BPL dell'OCSE sono generali e non specifici per alcuna disciplina sperimentale o per alcun tipo di saggio particolare. L'esperienza iniziale acquisita dai Paesi Membri dell'OCSE nella verifica dello stato di conformità è stata applicata principalmente agli studi di tossicità a lungo termine. Sebbene soggetti ai principi di BPL dell'OCSE, gli studi a breve termine pongono particolari problemi alle autorità di controllo di conformità e alle strutture direttive dei Centri di saggio in considerazione delle particolari tecniche e procedure impiegate.

Gli studi biologici a breve termine comprendono gli studi di tossicità acuta, gli studi di mutagenesi e gli studi di ecotossicologia acuta.

Gli studi chimico-fisici sono quegli studi, saggi o misurazioni di breve durata (generalmente non più di una settimana lavorativa), che utilizzano tecniche adottate su vasta scala (ad esempio, le Linee guida OCSE per i saggi) e producono risultati facilmente ripetibili, spesso espressi mediante semplici valori numerici o espressioni verbali.

Tipici studi chimico-fisici comprendono, ma non sono limitati a: la caratterizzazione chimica, il punto di fusione, la tensione di vapore, il coefficiente di ripartizione, le proprietà esplosive ed altri studi simili per i quali esistono linee guida per i saggi. Tuttavia, le agenzie regolatorie e le autorità competenti dei Paesi Membri specificheranno quali studi dovranno essere loro sottoposti e quali dovranno essere eseguiti in accordo ai principi di BPL.

## NOTE AI PRINCIPI DI BPL

*I seguenti paragrafi dei principi di BPL dell'OCSE vanno interpretati nelle loro applicazioni agli studi a breve termine. I paragrafi dei principi OCSE che non richiedono interpretazione non vengono qui ripetuti. Vengono fornite note per ulteriore guida ed interpretazione.*

---

### ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI SAGGIO E DEL PERSONALE

#### *Responsabilità della Direzione*

2. (La Direzione del Centro di saggio dovrà), per ciascuno studio, designare in qualità di Direttore dello studio una persona che abbia le qualifiche, l'addestramento e l'esperienza necessari prima dell'inizio del suddetto studio.

**[NOTA]** La designazione del Direttore dello studio è una decisione chiave per garantire che lo studio verrà programmato, eseguito e documentato correttamente. Le qualifiche del Direttore dello studio possono essere fondate più sull'esperienza che su una preparazione accademica ad alto livello.

### PROGRAMMA DI ASSICURAZIONE DI QUALITÀ

#### *Generalità*

1. Il Centro di saggio dovrà avere un programma di assicurazione di qualità documentato al fine di garantire che gli studi siano eseguiti in conformità ai principi di buona pratica di laboratorio.

**[NOTA 1]** Qualsiasi riferimento all'espressione "programma di assicurazione di qualità" contenuto in questo documento dovrà essere interpretato con riferimento ai principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE e al documento di consenso dell'OCSE relativo a *Assicurazione di qualità e BPL*<sup>1</sup>. Riguardo agli studi chimico-fisici viene riconosciuto che altre procedure pubblicate (ad esempio, la serie ISO 9000) utilizzano la definizione "assicurazione di qualità" con altre accezioni.

**[NOTA 2]** La documentazione relativa al programma di assicurazione di qualità dovrà includere una descrizione dell'utilizzazione fatta delle ispezioni basate "sullo studio", "sugli impianti" o "sui procedimenti", come definito nel documento di consenso numero 4 dell'OCSE *Assicurazione di qualità e BPL*. Queste definizioni sono riportate qui di seguito:

---

<sup>1</sup> Serie OCSE sui principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità, numero 4, *Assicurazione di qualità e BPL*, Parigi 1992.

*“Ispezioni degli studi:* queste sono programmate secondo la cronologia di un dato studio, solitamente identificando per prime le fasi critiche dello studio.

*Ispezioni degli impianti:* queste non si basano su studi specifici, ma interessano le attività e le strutture generali presenti in un laboratorio (installazioni, servizi di supporto, sistemi informatici, addestramento, controllo ambientale, manutenzione, taratura, ecc.).

*Ispezioni dei procedimenti:* vengono anch'esse eseguite indipendentemente da studi specifici. Lo scopo è di controllare procedure o procedimenti di natura ripetitiva che sono generalmente eseguite su base casuale. Questo tipo di ispezioni avviene quando un procedimento viene adottato molto frequentemente in un laboratorio e quindi viene considerato non praticabile o inefficiente eseguire ispezioni basate sugli studi. Viene riconosciuto che l'esecuzione di ispezioni basate sui procedimenti inerenti a fasi che hanno luogo con alta frequenza può dar luogo al fatto che alcuni studi non vengano ispezionati su base individuale durante le fasi sperimentali”.

#### *Responsabilità del personale incaricato dell'assicurazione di qualità*

1. Le responsabilità del personale incaricato dell'assicurazione di qualità dovranno includere, tra l'altro, le seguenti funzioni:
  - a) garantire che il programma dello studio e le procedure operative standard siano accessibili al personale che esegue lo studio;
  - b) garantire che il programma dello studio e le procedure operative standard siano seguite da ispezioni periodiche del Centro di saggio e/o da verifiche dello studio in corso. La documentazione di tali procedure dovrà essere conservata;

[NOTA] Data l'alta frequenza e la natura ripetitiva di alcuni studi a breve termine di tipo standard, nel documento di consenso dell'OCSE su *Assicurazione di qualità e BPL* si riconosce che non vi è necessità che ogni studio venga ispezionato individualmente da parte dell'unità per l'assicurazione di qualità durante la fase sperimentale dello studio. In queste circostanze un programma di ispezioni basato sui procedimenti può coprire ogni tipo di studio. La frequenza di tali ispezioni dovrà essere specificata all'interno di procedure operative standard per l'assicurazione di qualità già approvata, tenendo in considerazione il numero, la frequenza e/o la complessità degli studi eseguiti nel Centro di saggio. La frequenza delle ispezioni dovrà essere specificata nelle procedure operative standard di AQ pertinenti e dovranno esistere POS atte a garantire che tutti i procedimenti siano ispezionati su base regolare.

⋮

- c) Preparare e firmare una dichiarazione, da accludere al rapporto finale, che specifichi le date in cui le ispezioni sono state eseguite e le date in cui le osservazioni sono state comunicate alla Direzione e al Direttore dello studio.

[NOTA] Qualora non siano state eseguite ispezioni individuali degli studi, la dichiarazione di AQ deve descrivere chiaramente la natura delle ispezioni (ad esempio, basate sui procedimenti), unitamente alle relative date. La dichiarazione di AQ deve specificare che il rapporto finale è stato sottoposto a verifica.

## IMPIANTI

### *Generalità*

1. Il Centro di saggio dovrà essere di dimensioni, costruzione ed ubicazione adatte a soddisfare le esigenze poste dallo studio ed a ridurre al minimo quei fattori che potrebbero alterare la validità dello stesso.
2. Il Centro di saggio dovrà fornire un adeguato grado di separazione delle diverse attività al fine di garantire l'esecuzione corretta di ogni studio.

**[NOTA]** Il problema principale, soprattutto per gli studi biologici *in vitro*, riguarda la possibilità di contaminazione del sistema di saggio. I laboratori dovranno realizzare impianti e procedure, che dimostrabilmente controllino tale potenziale contaminazione.

## APPARECCHIATURE, MATERIALI E REAGENTI

### *Apparecchiature*

2. Le apparecchiature utilizzate in uno studio dovranno essere sottoposte periodicamente ad operazioni di ispezione, pulizia, manutenzione e taratura conformemente a quanto stabilito nelle procedure operative standard. Di tali procedure dovrà essere conservata documentazione.

**[NOTA]** La taratura dovrà, ove appropriato, assicurare la rintracciabilità delle misure alle quantità fisiche fondamentali conservate dalle autorità nazionali designate. Le apparecchiature dovranno essere controllate periodicamente onde garantire l'accuratezza costante delle misure. Le sostanze utilizzate per la taratura dovranno essere trattate come sostanze di riferimento, ma non occorre che siano conservate.

## SISTEMI DI SAGGIO

### *Sistemi di saggio chimico-fisici*

**[NOTA]** Si è osservato che esiste una sovrapposizione tra i requisiti descritti nella sezione 5.1.1. di questa serie OCSE sui principi di BPL relativi ai "Sistemi di saggio chimico-fisici" e quelli relativi alle "Apparecchiature" descritti nella sezione 4.1.1. Tale sovrapposizione non sembra avere implicazioni pratiche per gli studi di questo tipo. Le apparecchiature utilizzate in un sistema di saggio chimico-fisico dovranno essere periodicamente ispezionate, pulite, sottoposte a manutenzione e tarate conformemente alle POS, come specificato sopra (Sezione 4.1.2. dei principi di BPL).

### *Sistemi di saggio biologici*

1. Allo scopo di garantire la qualità dei dati, condizioni specifiche dovranno essere stabilite e mantenute per la sistemazione, la manipolazione e la cura degli animali, delle piante, dei sistemi microbici e di altri sistemi cellulari e subcellulari.



2. Inoltre, tali condizioni dovranno essere conformi alle opportune prescrizioni delle normative nazionali relative all'importazione, la raccolta, la cura e l'utilizzazione di animali, vegetali, sistemi microbici ed altri sistemi cellulari e subcellulari.
3. I sistemi di saggio animali e vegetali di recente acquisizione dovranno essere isolati finché non sia stato valutato il loro stato di salute. Se si verificano mortalità o morbilità anomale, il lotto non dovrà essere utilizzato negli studi e, quando opportuno, dovrà essere eliminato senza inutili sofferenze.
4. Dovrà essere mantenuta documentazione dell'origine, della data d'arrivo e delle condizioni di arrivo.
5. Prima di dare inizio ad uno studio i sistemi di saggio animali, vegetali, microbici, cellulari e subcellulari dovranno essere acclimatati per un periodo adeguato all'ambiente di saggio.

[NOTA 1] **Informazioni relative ai sistemi di saggio: la conservazione della documentazione serve a comprovare la crescita, la vitalità e l'assenza di contaminazione dei lotti di sistemi di saggio *in vitro*. E' importante che l'origine, la varietà e la conservazione del sistema di saggio siano indicate e documentate per gli studi *in vitro*.**

[NOTA 2] **Caratterizzazione del sistema di saggio, principalmente per gli studi *in vitro*: è indispensabile garantire che il sistema di saggio descritto nel programma dello studio corrisponda a quello utilizzato e che sia esente da contaminazioni. Ciò può essere ottenuto, ad esempio, eseguendo prove periodiche per i marcatori genetici e i cariotipi o eseguendo prove per il micoplasma.**

[NOTA 3] **Isolamento dei sistemi di saggio: nel caso di studi biologici a breve termine l'isolamento dei sistemi di saggio animali e vegetali può non essere necessario. Le POS del Centro di saggio dovranno descrivere il sistema in base ad una valutazione del suo stato di salute (ad esempio, informazioni sulla colonia e sul fornitore, osservazioni, valutazione sierologica) e delle attività successive.**

[NOTA 4] **Controllo dei materiali interferenti negli studi *in vitro*: si dovrà garantire che l'acqua, i contenitori in vetro ed altre attrezzature di laboratorio non presentino sostanze che possano interferire con la conduzione delle prove. A tale scopo i gruppi di controllo dovranno essere inclusi nel programma dello studio. Inoltre, è possibile eseguire prove periodiche sui sistemi di saggio per raggiungere questo obiettivo.**

[NOTA 5] **Caratterizzazione dei mezzi di coltura: il tipo, i componenti e i numeri di lotto dei mezzi (ad esempio, antibiotici, siero, ecc.) dovranno essere documentati. Le procedure operative standard dovranno indicare la preparazione e l'accettazione di tali mezzi.**

[NOTA 6] **Utilizzazione dei sistemi di saggio: in talune circostanze i Paesi Membri potranno accettare di riutilizzare un animale o di eseguire prove simultanee di più sostanze in esame su un animale. In ogni caso, l'aspetto fondamentale è che venga conservata documentazione cronologica completa sulla precedente utilizzazione dell'animale e che a questa si faccia riferimento nel rapporto finale. Nel rapporto finale dovrà anche essere specificato che tali procedure non interferiscono con la valutazione della(e) sostanza(e) in esame.**

## SOSTANZE IN ESAME E DI RIFERIMENTO

### *Caratterizzazione*

1. Ogni sostanza in esame e di riferimento dovrà essere identificata opportunamente (ad esempio, con un numero di codice, con il numero del Chemical Abstracts (CAS), o con il nome).
2. Per ogni studio si dovrà conoscere l'identità delle sostanze in esame e di riferimento, incluso il numero di lotto, la purezza, la composizione, la concentrazione ed altre caratteristiche utili a definire in modo appropriato ciascun lotto.
3. Per ogni studio si dovrà conoscere la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento nelle condizioni di deposito.
4. Per ogni studio si dovrà conoscere la stabilità delle sostanze in esame e di riferimento nelle condizioni di conduzione del saggio.
5. Se la sostanza in esame è somministrata in un veicolo, dovranno essere stabilite le procedure operative standard per verificare l'omogeneità e la stabilità della sostanza in esame in quel veicolo.

**[NOTA 1]** Per ogni lotto di sostanze in esame e di riferimento dovranno essere disponibili le informazioni opportune relative alle sue caratteristiche. Al fine di promuovere l'accettabilità da parte di tutti i Paesi Membri, si raccomanda che tali informazioni siano prodotte in conformità ai principi di BPL, quando necessario. Qualora la sostanza in esame sia ad uno stadio preliminare di sviluppo è consentito eseguire la caratterizzazione analitica dopo l'esecuzione dello studio biologico. In ogni caso dovranno essere disponibili alcune informazioni inerenti alla struttura chimica della sostanza in esame prima di iniziare lo studio.

**[NOTA 2]** Al fine di promuovere l'accettabilità da parte dei Paesi Membri si raccomanda di determinare, quando necessario, la stabilità e l'omogeneità della sostanza in esame nelle condizioni di deposito in conformità ai principi di BPL.

**[NOTA 3]** Ci sono considerevoli differenze tra i requisiti posti dai Paesi Membri circa la valutazione di concentrazione, stabilità e omogeneità della sostanza in esame in un veicolo. Inoltre, per alcuni studi biologici a breve termine non è sempre possibile eseguire contemporaneamente questo tipo di analisi. Per alcune di queste prove, se il tempo d'intervallo tra la preparazione e l'applicazione di una sostanza generalmente stabile ammonta a pochi minuti, può non essere necessario che venga determinata la stabilità della sostanza in esame. Per queste ragioni è indispensabile specificare ed approvare nel programma dello studio i requisiti analitici e fare chiaro riferimento ad essi nel rapporto finale.

**[NOTA 4]** Appare poco chiaro cosa si intenda con la definizione di "studi nei quali la sostanza in esame viene esaminata per un tempo superiore a quattro settimane". Tuttavia, l'interpretazione abituale fa riferimento al periodo di esposizione.

**[NOTA 5]** I dati di cui ai punti 2, 3 e 4, riportati sotto "Caratterizzazione" delle sostanze in esame e di riferimento nei principi di BPL (di cui sopra) non saranno noti nel caso di studi chimico-fisici eseguiti per determinare tali dati.

## PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

[NOTA] Gli esempi illustrativi forniti nella sezione relativa alle “Applicazioni”, nella parte *d* (Sistema di saggio), si riferiscono principalmente ai sistemi di saggio biologici, perciò possono essere poco importanti nel contesto degli studi chimico-fisici. Dovrà essere responsabilità della Direzione del Centro di saggio garantire che procedure operative standard opportune vengano elaborate per gli studi eseguiti nel Centro di saggio.

## ESECUZIONE DELLO STUDIO

### *Programma dello studio*

1. Prima dell’inizio di ciascuno studio dovrà essere redatto in forma scritta un programma dello stesso.

[NOTA] Qualora un particolare studio a breve termine o una serie di studi di uguale natura vengano eseguiti con frequenza in un laboratorio, è consigliabile preparare un unico programma dello studio generale che contenga la maggior parte delle informazioni generali necessarie e che sia stato precedentemente approvato dalla Direzione del Centro di saggio e dal(i) Direttore(i) dello studio responsabile(i) dell’esecuzione di tali studi e dalla unità di AQ.

I supplementi per studi particolari nei programmi suddetti (ad esempio, quelli contenenti dettagli sulle sostanze in esame, la data d’inizio) dovranno quindi essere emessi in qualità di documento supplementare per il quale si richiede unicamente la firma datata del Direttore designato dello studio. Il documento combinato - il programma dello studio generale ed il supplemento per studi specifici - costituisce il programma dello studio. E’ importante che tali supplementi siano trasmessi immediatamente alla Direzione del Centro di saggio e al personale impiegato nella PAQ.

### *Contenuto del programma dello studio*

[NOTA] Il contenuto del programma dello studio completo (che comprende il programma dello studio generale ed il supplemento di studi specifici) dovrà essere descritto nei principi di BPL dell’OCSE, ad eccezione di quanto segue:

Il programma dello studio dovrà contenere, ma non essere limitato, alle seguenti informazioni:

1. *Identificazione dello studio e della sostanza in esame e di riferimento*

- a) Un titolo descrittivo;
- b) una dichiarazione che chiarisca la natura e lo scopo dello studio;

[NOTA] Ciò potrà non essere necessario qualora tali informazioni siano fornite nel titolo descrittivo.

- c) identificazione della sostanza in esame mediante un numero di codice o un nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);
- d) la sostanza di riferimento che si intende utilizzare.
- ⋮

5. *Particolarità (dove opportuno)*

- a) Giustificazione della scelta del sistema di saggio;
- b) caratterizzazione del sistema di saggio, quale specie, razza, varietà, origine della fornitura, numero, intervallo di peso corporeo, sesso ed altre informazioni pertinenti;
- c) il metodo di somministrazione e la ragione che ha condotto alla sua scelta;
- d) i livelli di dose e/o la(e) concentrazione(i), la frequenza e la durata della somministrazione;

**[NOTA] I punti a-d possono non essere necessari per gli studi chimico-fisici.**

- e) informazioni dettagliate in merito alla programmazione dell'esperimento, compresa una descrizione dello svolgimento cronologico dello studio, tutti i metodi utilizzati, i materiali e le condizioni, il tipo e la frequenza delle analisi, le misure, le osservazioni e gli esami da eseguire.

**[NOTA] Generalmente ciò può essere presentato in forma di breve sommario o con riferimento alle POS o Linee guida per i saggi pertinenti.**

## **REDAZIONE DEL RAPPORTO SUI RISULTATI DELLO STUDIO**

**[NOTA] Qualora vengano eseguiti studi a breve termine utilizzando i programmi generali dello studio, è preferibile redarre anche "rapporti finali standardizzati" contenenti la maggior parte delle informazioni generali richieste ed autorizzate in anticipo dalla Direzione del Centro di saggio e dal(i) Direttore(i) dello studio responsabile(i) dell'esecuzione di questi studi. Le estensioni a studi specifici di tali rapporti (ad esempio, con dettagli sulla sostanza in esame e sui risultati numerici ottenuti) possono in seguito essere approntati come documenti supplementari per i quali si richiede unicamente la firma datata del Direttore dello studio. Non è possibile utilizzare un "rapporto finale standardizzato" quando il programma dello studio viene rivisto o emendato prima o durante l'esecuzione dello studio, a meno che anche il "rapporto finale standardizzato" non venga emendato di conseguenza.**

### *Contenuto del rapporto finale*

**[NOTA] Il contenuto del rapporto finale completo (comprensivo cioè del "rapporto finale standardizzato" e del supplemento di studi specifici) dovrà essere descritto nei principi di BPL dell'OCSE, ad eccezione di quanto segue:**

Il rapporto finale dovrà includere, ma non essere limitato a, le informazioni che seguono:

- 1. *Identificazione dello studio, della sostanza in esame e di riferimento*
  - a) Un titolo descrittivo;
  - b) identificazione della sostanza in esame e di riferimento con un codice o un nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);

- c) identificazione della sostanza di riferimento tramite il nome chimico;
- d) caratterizzazione della sostanza in esame incluse purezza, stabilità e omogeneità.

**[NOTA] Ciò può essere non appropriato se lo studio è eseguito allo scopo di determinare i suddetti dati.**

⋮

#### 4. *Dichiarazione*

- a) Una dichiarazione dell'unità per l'assicurazione di qualità che certifichi le date in cui sono state effettuate ispezioni e le date in cui le osservazioni raccolte sono state comunicate alla Direzione e al Direttore dello studio.

**[NOTA] Può essere necessario che ciò rifletta l'utilizzazione di ispezioni basate sui procedimenti. La dichiarazione di AQ deve indicare chiaramente che il rapporto finale è stato sottoposto a verifica. (Si veda anche la nota riportata al paragrafo "Responsabilità del personale incaricato dell'assicurazione di qualità", punto 1 (e), precedente).**