

Serie OCSE

su

**PRINCIPI DI BUONA PRATICA DI LABORATORIO
E CONTROLLO DI CONFORMITÀ**

Numero 6

Documento di consenso alla BPL

**APPLICAZIONE DEI PRINCIPI DI BPL
AGLI STUDI SUL CAMPO**

Monografia ambiente n. 50

Direttorato dell'Ambiente

ORGANIZZAZIONE PER LA COOPERAZIONE E LO SVILUPPO ECONOMICI

Parigi 1992

© OCSE, 1992

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

Per motivi tecnici il testo non è disponibile on-line nella sua versione originale (in inglese e francese).

INDICE

Premessa	p.	95
 Documento di consenso alla BPL APPLICAZIONI DEI PRINCIPI DI BPL AGLI STUDI SUL CAMPO		
Generalità	»	97
Note ai principi di BPL:		
Definizione dei termini	»	98
Organizzazione del Centro di saggio e del personale	»	101
Programma di assicurazione di qualità	»	103
Impianti	»	105
Apparecchiature, materiali e reagenti	»	107
Sistemi di saggio	»	107
Sostanze in esame e di riferimento	»	109
Procedure operative standard	»	110
Esecuzione dello studio	»	112
Redazione del rapporto sui risultati dello studio	»	114
Deposito e conservazione della documentazione e dei materiali	»	115
Appendice - Responsabilità dello sperimentatore principale	»	117

PREMESSA

Nell'ambito della seconda riunione di consenso dell'OCSE sulla buona pratica di laboratorio, svoltasi dal 21 al 23 maggio 1991 a Vail, Colorado, gli esperti hanno discusso l'applicazione dei principi di BPL agli studi sul campo e raggiunto l'accordo su questo argomento. La riunione era presieduta dal Dr. David Dull (Direttore del programma di integrità dei dati di laboratorio, EPA, USA). Alla riunione di consenso hanno preso parte gli esperti dei seguenti Paesi: Belgio, Canada, Danimarca, Finlandia, Germania, Gran Bretagna, Paesi Bassi, Svizzera e USA.

Le questioni da affrontare sono state definite nel corso della prima riunione di consenso sulla BPL nell'ottobre 1990 a Bad Dürkheim, Germania. La seconda riunione di consenso è stata in grado di raggiungere l'accordo sulla gestione degli studi sul campo per quanto attiene alla conformità ai principi di BPL, finalizzando concetti come studio, centro di saggio, direttore dello studio, responsabilità della direzione, assicurazione di qualità, ecc., ai fini dell'applicazione prevista in questo contesto specifico. Il documento di consenso menziona i principi di BPL appropriati e fornisce una guida per la loro interpretazione in relazione agli studi sul campo in una serie di note.

La bozza del documento di consenso sviluppata nel corso della seconda riunione di consenso è stata trasmessa ai Paesi Membri e modificata sulla base dei commenti ricevuti. In seguito essa è stata approvata dal Gruppo OCSE sulla BPL, dal Gruppo per le sostanze chimiche e dal Comitato di gestione del Programma speciale per il controllo delle sostanze chimiche. Il Comitato ambiente ha quindi raccomandato che questo documento venisse diffuso pubblicamente dietro autorizzazione del Segretario generale.

Documento di consenso alla BPL

APPLICAZIONI DEI PRINCIPI DI BPL AGLI STUDI SUL CAMPO

Generalità

I principi di buona pratica di laboratorio (BPL), adottati dall'OCSE nel 1981, forniscono raccomandazioni per procedure di gestione sperimentale di un'ampia tipologia di studi effettuati a fini regolatori o per altri fini valutativi. Il rapporto redatto dal Gruppo di esperti ¹ che ha sviluppato i principi di BPL elenca i seguenti tipi di saggi o come quelli disciplinati dai principi di BPL:

- proprietà chimico-fisiche;
- studi tossicologici destinati a valutare gli effetti sulla salute umana (a breve e a lungo termine);
- studi ecotossicologici destinati a valutare gli effetti sull'ambiente (a breve e a lungo termine);
- studi ecologici destinati a valutare il destino chimico ambientale (trasporto, biodegradazione e bioaccumulo).

Nella classificazione generale degli studi ecologici vengono inclusi anche i saggi per determinare l'identità e le quantità di residui di antiparassitari, i loro metaboliti e i relativi composti per studi di tollerabilità e per altri scopi collegati con l'esposizione tramite la dieta. Le uniche esclusioni specifiche menzionate dal rapporto dell'OCSE riguardano gli studi effettuati per soli fini di ricerca e quelli condotti a scopo di controllo. I principi di BPL sono destinati ad essere applicati ad un ampio intervallo di prodotti chimici commerciali, compresi i prodotti antiparassitari, le specialità farmaceutiche, i cosmetici e i prodotti chimici industriali.

Fino ad oggi la maggiore esperienza nella verifica della conformità alla BPL da parte delle autorità di controllo dei Paesi Membri si è avuta in settori afferenti a studi tossicologici (non clinici). Ciò è giustificato dal fatto che questi sono stati tradizionalmente considerati più importanti dal punto di vista della salute umana; infatti, i primi problemi di laboratorio ad essere individuati riguardavano gli studi tossicologici. Molte procedure di larga diffusione per la verifica del grado di conformità dei Paesi Membri sono state sviluppate sulla base dell'esperienza acquisita durante le ispezioni condotte in laboratori di tipo tossicologico. Relativamente ben sviluppate sono state anche le procedure per la verifica del grado di conformità per i laboratori che effettuano studi ecotossicologici.

Tuttavia, l'area degli studi sul campo con antiparassitari o farmaci per uso veterinario, come studi sui residui, sul metabolismo e di tipo ecologico, costituisce una sfida considerevole per le autorità di controllo di conformità alla BPL e per i Centri di saggio, in quanto i piani di studio, le condizioni, i metodi, le tecniche ed i risultati differiscono significativamente dagli studi associati per tradizione alle sperimentazioni tossicologiche, nonché della maggior parte delle prove ecotossicologiche di laboratorio.

Nelle sezioni che seguono vengono individuati gli aspetti particolari relativi agli studi sul campo allo scopo di fornire una guida ed un'interpretazione coerente con i principi di BPL dell'OCSE.

¹ *Good Laboratory Practice in the Testing of Chemicals*, OCSE 1982, esaurito.

NOTE AI PRINCIPI DI BPL

Le sezioni che seguono descrivono quei paragrafi contenuti nei principi di BPL dell'OCSE (definizioni incluse) che, se applicati agli studi sul campo, necessitano di una particolare interpretazione. Note specifiche vengono riportate in neretto laddove si renda necessaria un'ulteriore interpretazione e/o guida.

DEFINIZIONE DEI TERMINI

Buona pratica di laboratorio

1. La buona pratica di laboratorio (BPL) riguarda il processo di organizzazione e le condizioni in cui gli studi di laboratorio vengono programmati, eseguiti, controllati, registrati e riportati.

[NOTA] L'espressione "studio di laboratorio" si intende comprensiva degli studi sul campo. Uno studio sul campo è uno studio che comprende le attività sperimentali condotte al di fuori di una situazione convenzionale di laboratorio, ad esempio su appezzamenti di terreno, in bacini artificiali all'aperto o in serre, spesso in combinazione o in successione con attività svolte in laboratorio.

Termini relativi all'organizzazione di un Centro di saggio

1. Per *Centro di saggio* s'intendono le persone, i locali e le unità operative richiesti per l'esecuzione dello studio.

[NOTA] Il termine "Centro di saggio", se applicato agli studi sul campo, può includere diversi siti di saggio, in una o più zone geografiche, in cui vengono eseguite fasi o componenti di un singolo studio generale. I diversi siti di saggio possono includere, ma non essere limitati a:

- laboratorio(i) di ricerca in cui si procede alla caratterizzazione della sostanza in esame/di riferimento (compresa la determinazione di identità, purezza/potenza, stabilità ed altre proprietà collegate);
- uno o più siti agricoli o altri siti esterni od interni (serre) in cui la sostanza in esame o di controllo viene applicata al sistema di saggio;
- in alcuni casi, un impianto di processo in cui i prodotti raccolti vengono trattati per preparare altri prodotti, ad esempio nel caso della trasformazione dei pomodori in succo, passata, concentrato o salsa;
- uno o più laboratori in cui i campioni raccolti (compresi gli esemplari derivati da processi di trattamento) sono analizzati in base ai residui chimici o biologici, o sono valutati in altro modo.

2. Il *Direttore dello studio* è la persona responsabile della conduzione generale dello studio.

[NOTA] Negli studi sul campo caratterizzati da attività in più siti di saggio, il Direttore dello studio può delegare alcune delle sue responsabilità. Se il Direttore non è in grado di esercitare una diretta supervisione in tutti i siti di saggio, le procedure dello studio possono essere controllate da un membro del personale, denominato sperimentatore principale. Lo sperimentatore principale è la persona responsabile della conduzione di alcune fasi specifiche dello studio ed agisce per conto del Direttore dello studio. Le responsabilità dello sperimentatore principale vengono definite nell'Appendice.

3. Il *programma di assicurazione di qualità (AQ)* indica un sistema di controllo interno concepito per accertare che lo studio sia conforme ai principi di BPL.
4. Le *procedure operative standard (POS)* sono procedure scritte che descrivono il modo in cui effettuare alcuni saggi o attività di laboratorio a carattere periodico che non vengono normalmente specificati in dettaglio nei piani di studio o nelle linee guida dei saggi.
5. Il *Committente* è la(e) persona(e) o la struttura che commissiona(commissionano) lo studio e/o ne sostiene(sostengono) i costi.

Termini relativi allo studio

1. Lo studio consiste in un esperimento o in una serie di esperimenti in cui la sostanza in esame viene studiata allo scopo di ottenere dati sulle sue proprietà e/o sulla sua sicurezza rispetto alla salute umana e all'ambiente.

[NOTA] Lo studio, effettuato in uno o più siti di ricerca, potrà quindi includere sia le fasi di laboratorio che sul campo descritte in un singolo programma di studio.

Gli studi sul campo comprendono, tra l'altro, studi volti a determinare:

- la quantità dei residui;
- la fotodegradazione;
- il metabolismo nelle piante;
- il metabolismo nel terreno;
- la resa delle colture a rotazione;
- la dispersione nel suolo;
- gli effetti sul mesocosmo;
- il bioaccumulo;
- gli effetti su organismi non-bersaglio.

2. Il *programma dello studio* è un documento nel quale vengono definite tutte le modalità dello studio.
3. Le *Linee guida dell'OCSE* per i saggi stanno ad indicare le guide ai saggi raccomandate dall'OCSE per l'impiego nei Paesi Membri.
4. Per *sistema di saggio* s'intende qualunque sistema animale, vegetale, microbico o altro sistema cellulare, subcellulare, chimico o fisico o una loro combinazione utilizzati in uno studio.

[NOTA] Il “sistema di saggio” può anche comprendere sistemi ecologici complessi.

5. I *dati grezzi* sono tutti i dati di laboratorio e i documenti originali, o loro copie conformi, che costituiscono il risultato delle osservazioni originali e delle attività svolte nel corso di uno studio.
6. Per *campione* si intende qualunque materiale derivante da un sistema di saggio a scopo di esame, analisi o conservazione.

Termini relativi alla sostanza in esame

1. La sostanza in esame è una sostanza chimica o una miscela di sostanze chimiche sottoposta ad indagine.

[NOTA] Ciò potrà includere, ma non essere limitato a: una sostanza chimica o una miscela di sostanze chimiche, un composto marcato radiochimicamente, una sostanza di origine biologica o rifiuti di processi produttivi. Nel contesto di residui inerenti a studi sul campo o a studi ecologici, la sostanza in esame è generalmente un *ingrediente attivo* o una miscela (formulazione) che comprende uno o più ingredienti attivi ed uno o più componenti inerti come gli emulsionanti. Altri studi sul campo sul metabolismo delle piante o nel suolo sono concepiti per studiare il *destino* della sostanza in esame ed utilizzano forme marcate radiochimicamente della sostanza chimica; la sostanza in esame può essere un materiale di *grado analitico* o di *grado tecnico*, che può essere formulata sul campo immediatamente prima della sua applicazione.

2. Per *sostanza di riferimento* s'intende qualsiasi sostanza chimica o miscela di sostanze chimiche ben definita diversa dalla sostanza in esame, utilizzata per fornire una base di confronto con la sostanza in esame.

[NOTA] Nell'ambito degli studi sul campo, le sostanze di riferimento comprendono implicitamente gli standard analitici. L'espressione “ben definita” significa caratterizzata in modo adeguato per il tipo di studio condotto. Ciò dovrà essere dettagliato nel programma dello studio.

3. Per *lotto* s'intende una specifica quantità o partita di sostanza in esame prodotta durante un ciclo di fabbricazione definito in modo da poter ritenere che essa presenti un carattere uniforme. Essa dovrà essere designata in tale modo.
4. Per *veicolo* (vettore) si intende qualsiasi agente che venga utilizzato per mescolare, disperdere o solubilizzare la sostanza in esame o di riferimento allo scopo di facilitarne la somministrazione al sistema di saggio.

[NOTA] Negli studi sul campo il termine “veicolo (vettore)” si riferisce generalmente all'eventuale diluente utilizzato per diluire la sostanza in esame (di solito la formulazione di un antiparassitario). Il termine comprende anche qualsiasi solvente aggiuntivo, agenti tensioattivi o altre sostanze chimiche utilizzate per aumentarne la solubilità o le caratteristiche di applicazione.

5. Per *campione* si intende una qualsiasi quantità della sostanza in esame o di riferimento.

ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI SAGGIO E DEL PERSONALE

Responsabilità della Direzione

1. La Direzione del Centro di saggio dovrà garantire che nel Centro di saggio vengano rispettati i principi di buona pratica di laboratorio.
2. Essa dovrà almeno:
 - a) provvedere a che si disponga di personale qualificato e di adeguati impianti, attrezzature e materiali;
 - b) tenere un fascicolo con qualifiche, formazione, esperienza e descrizione delle mansioni di ciascun dipendente direttivo e tecnico;
 - c) garantire che il personale comprenda chiaramente le funzioni che è tenuto a svolgere e, se necessario, addestrarlo a dette mansioni;
 - d) garantire che vengano adottate precauzioni sanitarie e di sicurezza conformi alle norme nazionali e/o internazionali;
 - e) garantire che vengano stabilite e seguite appropriate procedure operative standard;
 - f) garantire l'esistenza di un programma di assicurazione di qualità con personale destinato a tale scopo;
 - g) ove necessario, concordare il programma dello studio con il Committente;
 - h) garantire che qualsiasi modifica apportata al programma dello studio sia concordata e documentata;
 - i) conservare copia di tutti i programmi di studio;
 - j) conservare uno schedario cronologico di tutte le procedure operative standard;
 - k) garantire che si disponga di personale sufficiente per l'esecuzione puntuale e corretta di ogni studio;
 - l) prima dell'inizio di ogni studio, designare come Direttore dello studio una persona che posseda le qualifiche, la formazione e l'esperienza necessarie. Se si rende necessario sostituire un Direttore dello studio durante l'esecuzione dello stesso, ciò dovrà essere riportato;
 - m) garantire che sia designata una persona responsabile della gestione degli archivi.

[NOTA 1] La Direzione, dal punto di vista dei principi di BPL, ha diverse connotazioni e può impiegare più persone in vari luoghi. Il livello gestionale al quale fa riferimento il Direttore dello studio ha la responsabilità ultima di garantire che l'impianto operi in conformità ai principi di BPL. Nell'ambito degli studi sul campo possono esistere diverse strutture per la "Direzione locale dei saggi", le quali sono principalmente responsabili del personale, degli impianti, delle apparecchiature e dei materiali in ciascun sito di saggio e che debbono garantire formalmente (per iscritto) al Direttore dello studio che tali requisiti possano essere soddisfatti nella fase specifica di ogni studio. La Direzione di un Centro di saggio deve inoltre garantire al Direttore dello studio il rispetto di quanto descritto dai principi di BPL.

La Direzione di un sito di saggio deve garantire al Direttore dello studio e alla Direzione di quest'ultimo che vi sia una persona opportunamente qualificata (sperimentatore principale) nel sito di saggio che possa effettivamente condurre la fase tecnica di sua spettanza dello studio in conformità con il programma dello studio, le POS pertinenti, i principi di BPL e i requisiti tecnici specifici. La Direzione generale deve avere una chiara visione delle modalità e del personale utilizzati per condurre il programma di assicurazione di qualità (PAQ), nonché un piano di lavoro concordato con la Direzione del sito di saggio in relazione a ciò.

Quando coesistano livelli multipli di Direzione, di personale impiegato nello studio e di personale di PAQ, è indispensabile che vi siano livelli chiaramente distinti di gerarchia e di comunicazione e responsabilità identificate affinché il Direttore dello studio possa svolgere adeguatamente i compiti previsti dalla BPL. Ciò dovrà essere documentato in forma scritta.

[NOTA 2] E' probabile che vi siano taluni siti di saggio dove certi aspetti dello studio sono curati indirettamente (o direttamente) da personale impiegato su base non permanente. Laddove queste persone abbiano generato o immesso dati grezzi, o abbiano svolto attività pertinenti alla conduzione dello studio non sottoposte a supervisione, si dovranno tenere fascicoli con la loro qualifica, formazione ed esperienza. Ove abbiano svolto operazioni di manutenzione convenzionale, quali lo sfoltimento del raccolto, la sarchiatura, la fertilizzazione, ecc., sottoposte alla supervisione di personale più altamente qualificato, tale documentazione non sarà necessaria.

Responsabilità del Direttore dello studio

1. Il Direttore dello studio è responsabile dell'esecuzione globale dello studio e del relativo rapporto.
2. Le responsabilità del Direttore dello studio dovranno includere, ma non essere limitate a, le seguenti funzioni:
 - a) condividere il programma dello studio;
 - b) garantire che le procedure specificate nel programma dello studio siano rispettate e che l'autorizzazione ad eventuali variazioni venga accordata e documentata unitamente alle loro motivazioni;
 - c) garantire che i dati prodotti siano pienamente documentati e registrati;
 - d) firmare e datare il rapporto finale per indicare l'accettazione della responsabilità circa la validità dei dati e per confermare il rispetto dei principi di buona pratica di laboratorio;
 - e) garantire che dopo il termine dello studio, il programma dello studio, il rapporto finale, i dati grezzi e il materiale relativo siano trasferiti negli archivi.

[NOTA] La nomina di un Direttore dello studio riveste un ruolo chiave nell'assicurare che uno studio sarà effettuato secondo i principi di BPL e criteri scientifici comprovati. L'espressione "responsabilità della conduzione globale dello studio e della redazione del rapporto finale pertinente" può essere applicata in senso lato a molti studi sul campo poiché il Direttore dello studio può essere geograficamente lontano da alcune fasi dell'effettivo lavoro sperimentale. In tal caso il Direttore dello studio dovrà fare ampio affidamento sul

corrispondente sperimentatore principale e il relativo personale in ogni sito di saggio, onde assicurare l'affidabilità tecnica e la conformità alla BPL degli studi. Le responsabilità di tale personale dovranno essere esplicitamente stabilite per iscritto.

Dovrà essere instaurato e mantenuto un sistema di comunicazione efficace tra il Direttore dello studio e tutto il personale interessato per garantire che il programma dello studio e le POS siano rispettati e per assicurare che vengano soddisfatti tutti i requisiti stabiliti dalla BPL. Anche le comunicazioni con il personale del PAQ coinvolto sono di estrema importanza per garantire che vengano notificate loro le attività di ogni fase critica, che i rapporti delle ispezioni del PAQ siano trasmessi in modo tempestivo e che le azioni correttive vengano applicate in modo opportuno.

Tra i suoi doveri, il Direttore dello studio ha la responsabilità di garantire che:

- 1) sostanze in esame e di riferimento opportunamente caratterizzate siano disponibili nei siti di saggio, come necessario; 2) esista un adeguato coordinamento tra i siti sul campo (o di processo) ed i laboratori analitici per le analisi dei campioni; 3) i dati prodotti dai siti di saggio e di processo e dal laboratorio siano correttamente raccolti, interpretati ed archiviati.

Responsabilità del personale

1. Il personale dovrà osservare le norme di sicurezza sul lavoro. Le sostanze chimiche dovranno essere manipolate con la necessaria cautela finché non siano stati determinati i pericoli che esse presentano.
2. Il personale dovrà prendere precauzioni sanitarie al fine di ridurre al minimo il rischio cui è esposto e per garantire l'integrità dello studio.
3. Il personale che presenti problemi medici o di salute tali da poter avere un effetto negativo sullo studio dovrà essere escluso da operazioni che potrebbero influenzare lo studio stesso.

PROGRAMMA DI ASSICURAZIONE DI QUALITÀ

Generalità

1. Il Centro di saggio dovrà avere un programma di assicurazione di qualità documentato per garantire che gli studi condotti siano conformi ai principi di BPL.
2. Il programma di assicurazione di qualità dovrà essere condotto da una o più persone con buona conoscenza dei metodi di saggio, designate dalla Direzione e di fronte ad essa direttamente responsabili.
3. La(e) persona(e) suddetta(e) non dovrà(dovranno) essere impiegata(e) nella conduzione dello studio sottoposto ad assicurazione di qualità.
4. La(e) persona(e) suddetta(e) dovrà(dovranno) comunicare per iscritto tutte le osservazioni fatte direttamente alla Direzione ed al Direttore dello studio.

Responsabilità del personale per l'assicurazione di qualità

- I. Le responsabilità del personale per l'assicurazione di qualità dovranno includere, ma non essere limitate a, le seguenti funzioni:
 - a) verificare che il programma dello studio e le procedure operative standard siano a disposizione del personale che effettua lo studio;
 - b) garantire che il programma dello studio e le procedure operative standard siano affiancate da ispezioni periodiche al Centro di saggio e/o da verifiche dello studio in corso. Di tali procedure dovrà essere tenuta documentazione;
 - c) informare immediatamente la Direzione e il Direttore dello studio di eventuali deviazioni non autorizzate dal programma dello studio e dalle POS;
 - d) esaminare i rapporti finali per confermare che i metodi, le procedure e le osservazioni siano stati accuratamente descritti e che i dati riportati riflettano con precisione i dati grezzi dello studio;
 - e) preparare e firmare una dichiarazione, da accludere al rapporto finale, che specifichi le date in cui le ispezioni sono state effettuate e le date in cui le osservazioni sono state comunicate alla Direzione e al Direttore dello studio.

[NOTA] Di norma una sola persona non sarà in grado di svolgere le funzioni di controllo di qualità previste per gli studi sul campo, ma occorreranno piuttosto diverse persone. In alcuni casi queste persone potranno tutte far parte del personale di una singola unità (ad esempio, quella del Committente dello studio); in altri casi potranno provenire da unità diverse (ad esempio, in parte da quella del Committente dello studio ed in parte dalle controparti a contratto). E' indispensabile che esista uno scambio di informazioni franco e completo tra le diverse persone preposte all'assicurazione di qualità e il responsabile della Direzione del sito di saggio, lo sperimentatore principale, il Direttore dello studio in quanto responsabile per la conduzione generale dello studio, la Direzione cui appartiene il Direttore dello studio ed il programma di assicurazione di qualità di quest'ultimo. Analogamente, sarà necessario assicurare un'efficace comunicazione tra il Direttore dello studio e/o gli sperimentatori principali e il personale dell'assicurazione di qualità per la segnalazione delle attività critiche.

Data la complessità degli studi sul campo, che possono includere attività simili in luoghi separati, e in considerazione del fatto che il momento esatto di talune attività dipenderà dalle condizioni climatiche locali o da altri parametri, possono essere richieste delle procedure "flessibili" di assicurazione di qualità. [Vedi "Assicurazione di qualità e BPL", numero 4 di questa serie OCSE sui principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità].

La diversa distribuzione geografica dei siti di saggio implica, tra l'altro, che il personale dell'assicurazione di qualità dovrà essere in grado di superare le differenze linguistiche al fine di poter comunicare con il personale locale, il Direttore dello studio, gli sperimentatori principali e la Direzione del Centro.

Indipendentemente dai luoghi in cui sono ubicati i siti di saggio, i rapporti redatti dal personale dell'assicurazione di qualità devono raggiungere sia la Direzione che il Direttore dello studio. L'avvenuto ricevimento di questi rapporti da parte della Direzione e del Direttore dello studio dovrà essere documentato e conservato come informazione nei dati grezzi.

IMPIANTI

Generalità

1. Il Centro di saggio dovrà essere di dimensioni, realizzazione e ubicazione adatte alle esigenze poste dallo studio e minimizzare i fattori che potrebbero interferire con la validità dello studio.
2. Il Centro di saggio dovrà fornire un grado adeguato di separazione delle diverse attività per assicurare la conduzione corretta di ogni studio.

[NOTA 1] Le strutture previste per gli studi sul campo consisteranno totalmente o parzialmente di unità agricole o rurali, aree forestali, mesocosmi o altre aree esterne di ricerca, nelle quali vi è in genere un controllo decisamente minore, se non del tutto assente, delle condizioni ambientali rispetto a quanto sia possibile fare nei laboratori al chiuso o nelle serre. Inoltre, la sicurezza e il coordinamento delle attività e delle strutture non sono agevoli come per gli studi eseguiti in laboratorio.

Una questione delicata per quanto attiene agli studi sul campo di antiparassitari è il rischio di contaminazione degli appezzamenti di terreno interessati allo studio a causa di movimenti aerei o di spargimento eccessivo di antiparassitari dagli appezzamenti confinanti. Questo problema può porsi particolarmente per quegli appezzamenti di terreno ubicati in mezzo, o adiacenti, ad altri terreni sfruttati per attività agricole commerciali. L'ubicazione degli appezzamenti di terreno interessati allo studio dovrà essere scelta in modo da ridurre al minimo il rischio di possibili interferenze esterne. Di preferenza, gli appezzamenti di terreno dovranno essere ubicati in aree in cui siano assenti sostanze chimiche che possano interferire con gli studi condotti o nelle quali l'uso abituale di antiparassitari (tanto per le applicazioni di ricerca che per uso normale) sia stato documentato.

[NOTA 2] E' accertato che i laboratori che conducono analisi sui residui di antiparassitari debbono essere particolarmente consapevoli del rischio di contaminazione dei campioni e delle sostanze di riferimento. Le aree di ricezione e di conservazione dei campioni debbono essere separate dalle aree di conservazione delle formulazioni antiparassitarie e di altre sostanze in esame o di riferimento. Le aree utilizzate per i reperti e per la preparazione dei campioni, la strumentazione e le preparazioni standard di riferimento ed i locali adibiti al lavaggio della vetreria dovranno essere adeguatamente isolati tra di loro e dalle altre operazioni del laboratorio che potrebbero causare contaminazione.

Strutture relative al sistema di saggio

1. Il Centro di saggio dovrà avere un numero sufficiente di locali o di zone per garantire l'isolamento dei sistemi di saggio e dei progetti individuali che comprendono sostanze che sono, o si sospettano essere, biologicamente pericolose.
2. Strutture adeguate dovranno essere a disposizione per la diagnosi, il trattamento e il controllo delle malattie, al fine di garantire che non si verifichi alcun deterioramento inaccettabile dei sistemi di saggio.

3. Si dovrà disporre di zone sufficienti per il deposito di forniture ed attrezzature. Le aree di deposito dovranno essere separate dalle aree in cui si trovano i sistemi di saggio e dovranno essere adeguatamente protette da infestazioni e contaminazioni. Per le derrate deperibili si dovrà assicurare la refrigerazione.

Strutture per la manipolazione delle sostanze in esame e di riferimento

1. Al fine di prevenire contaminazioni o mescolamenti accidentali, dovranno esservi zone per la ricezione e il deposito delle sostanze in esame e di riferimento separate da quelle in cui vengono mescolate le sostanze in esame con un veicolo.
2. I locali per il deposito delle sostanze in esame dovranno essere separati dalle aree in cui sono custoditi i sistemi di saggio e dovranno garantirne l'identità, la concentrazione, la purezza e la stabilità, nonché assicurare un deposito sicuro per le sostanze pericolose.

[NOTA] I locali adibiti al deposito delle sostanze in esame e di riferimento in ogni sito di saggio dovranno essere controllati a livello ambientale, ove necessario, per assicurare la conformità con i limiti accertati di stabilità di questi materiali. Le sostanze in esame e di riferimento non dovranno essere poste negli stessi contenitori che ospitano i reperti dei sistemi di saggio o altri materiali a bassa concentrazione, conservati per essere inviati ai laboratori di analisi o agli archivi esterni. Dovrà essere disponibile un numero sufficiente di locali per il deposito e lo smaltimento degli antiparassitari e dei relativi rifiuti affinché non vi sia il rischio di contaminazione incrociata dei sistemi di saggio, delle sostanze in esame e di riferimento e dei campioni raccolti.

Archivi

1. Dovrà essere prevista un'area di archivio per il deposito e l'accesso a dati grezzi, rapporti, campioni e reperti.

Eliminazione dei rifiuti

1. La manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti dovranno essere effettuati in modo da non pregiudicare l'integrità degli studi in corso.
2. La manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti prodotti nel corso dell'esecuzione di uno studio dovranno essere effettuati in modo conforme alle indicazioni normative pertinenti in materia. Ciò potrà includere l'adozione di provvedimenti adeguati per la raccolta, il deposito, lo smaltimento, la decontaminazione e il trasporto, nonché la custodia della documentazione relativa alle attività suddette.

[NOTA] Nei siti di saggio il deposito e lo smaltimento delle eccedenze di antiparassitari già diluiti (o delle miscele in contenitori) sono particolarmente importanti. Se ne dovrà quindi preparare il volume minimo necessario. Inoltre, al fine di garantire che tali rifiuti potenzialmente nocivi non mettano a rischio la salute umana o l'ambiente, questi materiali devono anche essere controllati in modo da non influenzare i sistemi di saggio, i campioni od altri materiali ed apparecchiature utilizzati negli studi. Si dovrà infine assicurare che le sostanze in esame o di riferimento non utilizzate vengano restituite al Committente o ai fornitori, o che vengano smaltite in modo conforme alla legge e responsabile.

APPARECCHIATURE, MATERIALI E REAGENTI

Apparecchiature

1. Le apparecchiature utilizzate per ottenere dati e per il controllo dei fattori ambientali relativi allo studio dovranno essere situate correttamente ed essere di concezione e di capacità adeguate.
2. Le apparecchiature utilizzate per uno studio dovranno essere periodicamente ispezionate, pulite, sottoposte a manutenzione e tarate conformemente alle procedure operative standard. Dovrà essere conservata la documentazione di dette procedure.

[NOTA] Nella fase sul campo, la frequenza di tali operazioni (specialmente la taratura) può richiedere che si tenga conto dei possibili spostamenti delle apparecchiature (ad esempio, quando le bilance vengono spostate da un luogo ad un altro). Queste operazioni dovranno essere descritte nelle procedure operative standard.

Le apparecchiature utilizzate solo per uno studio specifico (apparecchiature prese in affitto o a contratto, oppure apparecchiature come i nebulizzatori, che sono state specificatamente realizzate per essere utilizzate in un solo studio) possono non richiedere documentazione delle ispezioni di pulitura, manutenzione e taratura periodiche. In simili casi, queste informazioni possono essere documentate insieme ai dati grezzi specifici dello studio. Qualora risulti impraticabile documentare dette procedure nel contesto delle POS, esse possono essere documentate nei programmi degli studi, con riferimento ai manuali.

Materiali

1. I materiali e le apparecchiature utilizzati negli studi non dovranno interferire con i sistemi di saggio.

Reagenti

1. I reagenti dovranno essere etichettati, come appropriato, per indicarne l'origine, l'identità, la concentrazione e la stabilità. Tali informazioni dovranno comprendere la data di preparazione, la prima data di scadenza, nonché istruzioni particolari per il loro deposito.

[NOTA] Attraverso l'analisi di un numero adeguato di "bianchi analitici" si dovrà verificare che i materiali ed i reagenti non diano luogo ad interferenze.

SISTEMI DI SAGGIO

Chimico-fisici

1. Le apparecchiature utilizzate per ottenere dati chimico-fisici dovranno essere opportunamente ubicate, di concezione adeguata e di dimensioni sufficienti.

2. Le sostanze di riferimento dovranno essere utilizzate per contribuire ad accertare l'integrità dei sistemi di saggio chimico-fisici.

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. Dette condizioni dovranno inoltre essere conformi alle relative prescrizioni delle normative nazionali per quanto riguarda l'importazione, la raccolta, la cura e l'utilizzazione degli animali, delle piante, dei sistemi microbici e di altri sistemi di saggio 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 anomali, il lotto non dovrà essere utilizzato negli studi e, quando opportuno, dovrà essere eliminato senza inutili sofferenze.
4. Dovrà essere mantenuta documentazione dell'origine, data d'arrivo e condizioni d'arrivo di tali sistemi.
5. Prima di dare inizio ad uno studio i sistemi di saggio animali, vegetali, microbici, cellulari e subcellulari dovranno essere acclimatati per un periodo sufficiente all'ambiente di saggio.
6. Tutte le informazioni necessarie ad una identificazione corretta dei sistemi di saggio dovranno apparire sui loro alloggi o contenitori.
7. Dovranno essere registrati la diagnosi ed il trattamento di ogni malattia che sia insorta prima o durante l'esecuzione di uno studio.

[NOTA] Alcuni sistemi di saggio utilizzati negli studi sul campo possono essere costituiti da ecosistemi complessi che risulterà difficile caratterizzare, identificare o altrimenti documentare nella stessa misura in cui ciò può essere conseguito per altri sistemi di saggio più tradizionali. Tuttavia, per quanto possibile, tali complessi sistemi di saggio dovranno essere descritti nei programmi di studio in base alla loro ubicazione e alle loro caratteristiche e le aree effettive di studio dovranno essere identificate con simboli, indicatori o altri sistemi. Piante, sementi, suoli e altri materiali che sono utilizzati come sistemi di saggio dovranno essere descritti e documentati in base alla loro origine, data(e) di acquisizione, varietà, ceppo, coltivazione o altre caratteristiche di identificazione, come appropriato. I suoli dovranno essere caratterizzati con il necessario dettaglio ed esaminati al fine di verificarne l'idoneità d'impiego negli studi sul campo.

Come osservato nella sezione "Impianti", i sistemi di saggio per gli studi sugli antiparassitari non dovranno subire interferenze da parte di cause esterne, in particolare trasferimenti o eccessiva nebulizzazione da terreni confinanti. Se appropriato, nel programma di studio si dovrà valutare la necessità dell'analisi di campioni di controllo preliminari o di pretrattamento. Le aree di controllo e le zone di riguardo vanno utilizzate fino al punto richiesto per eliminare o minimizzare possibili interferenze o altre deviazioni dello studio.

SOSTANZE IN ESAME E DI RIFERIMENTO

Ricezione, manipolazione, campionamento e deposito

1. Dovrà essere mantenuta documentazione che includa la caratterizzazione della sostanza, la data di ricezione e le quantità ricevute e utilizzate negli studi.
2. Le procedure di manipolazione, campionamento e deposito dovranno essere definite per garantire quanto possibile l'omogeneità e la stabilità della sostanza ed impedirne la contaminazione od il mescolamento accidentale.
3. I contenitori per il deposito dovranno riportare l'identificazione della sostanza, la prima data di scadenza e le istruzioni di deposito pertinenti.

[NOTA] Nel rispetto dei principi di BPL il sito di saggio dovrà disporre della documentazione seguente:

- **origine, ad esempio formulazione commerciale, formulazione speciale, ecc.;**
- **modalità di trasferimento, con conservazione dei documenti di spedizione;**
- **data di ricezione;**
- **condizione della sostanza all'arrivo;**
- **luogo di deposito e condizioni;**
- **registri esaurienti che riportino la quantità totale di sostanza in esame e la sua eliminazione finale.**

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.

[NOTA] Non occorre disporre in ogni Centro di saggio di tutti i dati ed i rapporti relativi alla caratterizzazione. Tuttavia, una quantità minima di materiale informativo deve essere presente per garantire agli sperimentatori che le sostanze in esame e di riferimento siano state caratterizzate in modo adeguato. In generale, ciò comprenderà: il nome della sostanza chimica (numero CAS, codice, nome, ecc.); il numero di lotto o partita; la percentuale di ingrediente attivo; il sito in cui sono state effettuate le analisi e sono stati archiviati i dati grezzi pertinenti; la stabilità per quanto riguarda le condizioni di deposito e di trasferimento (ad esempio, data di scadenza, intervallo di temperatura) e le misure di sicurezza.

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 esecuzione del saggio.
5. Se la sostanza in esame è somministrata in un veicolo, dovranno essere stabilite le procedure operative standard al fine di verificare l'omogeneità e la stabilità della sostanza in esame in quel veicolo.

[NOTA] Spesso i dati dei prodotti chimici basati su prove di laboratorio separate avranno definito la stabilità delle miscele di sostanza in esame in un veicolo in un intervallo di valori di pH, temperatura e durezza. Se sono note limitazioni di interesse, il programma dello studio può specificare gli intervalli idonei di applicazione e i valori effettivi dovranno essere registrati tra i dati grezzi unitamente al tempo di miscelazione e al completamento dell'applicazione.

Simili dati di omogeneità si ottengono anche dai produttori; questi evidenziano spesso una non separazione delle fasi della miscela per vari periodi di tempo in condizioni definite.

Se debbono essere analizzati campioni di miscele in contenitore, tale richiesta dovrà essere specificata nel programma dello studio unitamente alle procedure di analisi e di campionamento.

6. Per gli studi in cui la sostanza in esame viene saggiata per più di quattro settimane si dovrà conservare per scopi analitici un campione di ciascun lotto della sostanza in esame.

PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

Generalità

1. Un Centro di saggio dovrà avere procedure operative standard scritte approvate dalla Direzione, le quali mirano a garantire la qualità e l'integrità dei dati prodotti nel corso di uno studio.
2. Ciascuna sezione distinta del laboratorio dovrà poter disporre immediatamente delle procedure operative standard relative alle attività che vi vengono svolte. Testi pubblicati, manuali ed articoli possono essere utilizzati come informazioni integrative di tali procedure.

Applicazione

1. Si dovrà disporre di procedure operative standard, fra l'altro, per le seguenti categorie di attività di laboratorio. I casi dettagliati in ogni paragrafo vanno considerati come esempi illustrativi.
 - a) *Sostanze in esame e di riferimento*
Ricezione, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionamento e deposito.
 - b) *Apparecchiature e reagenti*
Utilizzazione, manutenzione, pulizia, taratura delle apparecchiature di misura ed attrezzatura per il controllo ambientale; preparazione dei reagenti.

c) *Mantenimento dei registri, redazione dei rapporti, deposito e consultazione*

Codificazione degli studi, raccolta dei dati, redazione dei rapporti, sistemi di indicizzazione, trattamento dei dati, compreso l'uso di sistemi di elaborazione elettronica dei dati.

d) *Sistemi di saggio (come appropriato)*

- i) Preparazione del locale destinato al sistema di saggio e delle sue condizioni ambientali.
- ii) Procedure di ricezione, trasferimento, collocazione adeguata, caratterizzazione, identificazione e cura del sistema di saggio.
- iii) Preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e al termine dello studio.
- iv) Intervento nel caso di individui del sistema di saggio trovati moribondi o morti nel corso di uno studio.
- v) Raccolta, identificazione e manipolazione dei campioni, comprese necropsia e istopatologia.

e) *Procedure di assicurazione di qualità*

Attività del personale incaricato dell'assicurazione di qualità nel corso dell'esecuzione e della preparazione dei rapporti, delle verifiche degli studi, delle ispezioni e delle valutazioni dei rapporti finali sullo studio.

f) *Precauzioni sanitarie e di sicurezza*

Conformi alla normativa o alle linee guida nazionali e/o internazionali.

[NOTA] Particolare importanza dovrà essere attribuita alle procedure critiche per gli studi sul campo, come il deposito della sostanza in esame, la raccolta di dati sul campo, la taratura delle apparecchiature, l'applicazione della sostanza in esame e la raccolta e il trasporto del campione.

Qualsiasi divergenza dalle POS dovrà essere comunicata al Direttore dello studio e agli sperimentatori principali e tali deviazioni debbono essere pienamente documentate nei dati grezzi.

Il programma dello studio dovrà anche includere tutti i metodi che si intendono usare per l'analisi dei campioni. Ciò potrà richiedere un emendamento approvato al programma di studio qualora il metodo in questione non sia stato del tutto sviluppato o convalidato nel momento in cui il programma di studio originale è stato firmato. Il programma dello studio, inoltre, dovrà fornire indicazioni in merito a tutte le analisi delle specialità, quali ad esempio le procedure di conferma.

ESECUZIONE DELLO STUDIO

Programma dello studio

1. Prima dell'inizio di ogni studio dovrà essere redatto in forma scritta un programma dello stesso.
2. Il programma dello studio dovrà essere conservato come parte dei dati grezzi.
3. Qualsiasi cambiamento, modifica o revisione apportata al programma dello studio, nella forma approvata dal Direttore dello studio, compresa(e) la(e) giustificazione(i) ad essa sottostante(i), dovrà essere registrato, firmato e datato dal Direttore dello studio e conservato insieme al programma dello studio.

Contenuto del programma dello studio

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

1. *Identificazione dello studio e delle sostanze in esame e di riferimento*
 - a) Un titolo descrittivo;
 - b) una dichiarazione che illustri la natura e il fine dello studio;
 - c) l'identificazione della sostanza in esame con un codice o nome (IUPAC, numero CAS, ecc.);
 - d) la sostanza di riferimento da utilizzare.
2. *Informazioni relative al Committente e al Centro di saggio*
 - a) Nome ed indirizzo del Committente;
 - b) nome ed indirizzo del Centro di saggio;
 - c) nome ed indirizzo del Direttore dello studio.
3. *Date*
 - a) La data di approvazione del programma dello studio a firma del Direttore dello studio e, ove appropriato, del Committente e/o della Direzione del Centro di saggio;
 - b) le date proposte per l'inizio ed il completamento dello studio.
4. *Metodi di saggio*
 - a) Riferimenti alle Linee guida per i saggi dell'OCSE o ad altre linee guida da utilizzare.
5. *Aspetti particolari (ove pertinenti)*
 - a) Giustificazione per la scelta del sistema di saggio;
 - b) caratterizzazione del sistema di saggio per quanto concerne specie, ceppo, varietà, origine, numero, intervallo di peso corporeo, sesso, età ed altre informazioni pertinenti;

- c) il metodo di somministrazione e le ragioni di tale scelta;
- d) i livelli di dose e/o le concentrazioni, la frequenza e la durata della somministrazione;
- e) informazioni particolareggiate sulla programmazione sperimentale, compresa la descrizione della procedura cronologica dello studio, di tutti i metodi, i materiali e le condizioni, del tipo e della frequenza delle analisi, delle misure, delle osservazioni e degli esami da effettuare.

6. Documentazione

- a) Un elenco dei documenti da conservare.

[NOTA] I programmi degli studi destinati alla maggior parte degli studi sul campo necessiteranno di una maggior flessibilità rispetto agli studi di laboratorio tradizionali a causa dell'imprevedibilità delle condizioni climatiche, della possibile necessità di utilizzare apparecchiature prese in prestito o in affitto, di speciali misure per la conservazione, il deposito e il trasporto di campioni o a causa di altre particolari circostanze. Piuttosto che menzionare nel programma dello studio date specifiche per le fasi cruciali come l'applicazione della sostanza in esame, le operazioni di coltura e di campionamento, una procedura più realistica potrebbe consistere nello specificare per quanto possibile gli stadi di crescita delle derrate per lo svolgimento di queste attività e nel fornire soltanto intervalli di tempo approssimativo.

Al fine di approvare gli emendamenti apportati al programma dello studio in modo corretto e puntuale, si dovranno stabilire speciali procedure di comunicazione tra il personale dei siti di saggio ed il Direttore dello studio, se queste due funzioni non si trovano nello stesso luogo.

Esecuzione dello studio

1. Ciascuno studio dovrà essere identificato univocamente. Ogni elemento relativo a tale studio dovrà essere identificato in tal modo.
2. Lo studio dovrà essere eseguito in accordo con il piano di studio.
3. Tutti i dati ottenuti nel corso dello studio dovranno essere registrati direttamente, in modo rapido, accurato e leggibile dalla persona che immette i dati. Tali informazioni dovranno essere firmate o siglate e datate.
4. Qualsiasi modifica ai dati grezzi dovrà essere apportata in modo da non nascondere la versione precedente; se ne dovrà indicare la ragione, se necessario, ed essa dovrà essere identificata attraverso la data e firmata dalla persona che effettua la modifica stessa.
5. I dati prodotti come dati di immissione diretta in un calcolatore dovranno essere identificati nello stesso momento della loro immissione dalla(e) persona(e) responsabile(i) di tale operazione. Le correzioni dovranno essere immesse separatamente, specificando le ragioni del cambiamento, con la data e l'identità della persona che ha proceduto alla modifica.

[NOTA] Considerata l'importanza delle misure adottate per il controllo di qualità delle analisi ambientali e di residui, queste dovranno essere discusse nelle POS e/o nel piano di studio. Normalmente dovranno essere riportate le procedure necessarie per la valutazione della riproducibilità e dell'assenza di interferenze e per la conferma dell'identità analitica.

I dati grezzi comprendono tutti i fogli di lavoro, la documentazione, i memoranda, le annotazioni o le copie conformi di queste, che scaturiscono dalle osservazioni originali e dalle attività di uno studio e che sono necessari per ricostruire e valutare il rapporto dello studio stesso. Qualora vengano preparate le trascrizioni precise dei dati grezzi (ad esempio, nastri riportati fedelmente, datati e verificati mediante una firma), la copia o la trascrizione esatte possono sostituire la versione originale dei dati grezzi. I dati grezzi possono includere immagini fotografiche, microfilm o copie di microfiche, tabulati di calcolatore e supporti magnetici, comprese le osservazioni dettate, nonché i dati registrati da strumentazioni automatizzate.

Si raccomanda di trascrivere ogni annotazione con inchiostro indelebile. In talune circostanze sul campo l'uso della matita può risultare inevitabile. Quando ciò sia necessario, copie "verificate" dovranno essere preparate appena possibile. Qualsiasi annotazione trascritta a matita o in colori diversi dovrà opportunamente essere identificata sulle copie verificate. Inoltre, i rapporti degli studi dovranno specificare chiaramente la ragione per l'uso della matita.

REDAZIONE DEL RAPPORTO SUI RISULTATI DELLO STUDIO

Generalità

1. Dovrà essere redatto un rapporto finale sullo studio.
2. E' raccomandata l'utilizzazione delle unità internazionali standard (SI).
3. Il rapporto finale dovrà essere firmato e datato dal Direttore dello studio.
4. Se al rapporto finale sono acclusi rapporti degli sperimentatori principali delle discipline alle quali si è fatto ricorso, questi dovranno essere da loro firmati e datati.
5. Correzioni ed aggiunte apportate al rapporto finale dovranno essere redatte in forma di emendamento. Quest'ultimo dovrà specificare chiaramente la ragione per le correzioni o aggiunte e dovrà essere firmato e datato dal Direttore dello studio e dallo sperimentatore principale per ogni disciplina coinvolta.

Contenuto del rapporto finale

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

1. *Identificazione dello studio, delle sostanze in esame e di riferimento*
 - a) Un titolo descrittivo;
 - b) identificazione della sostanza di saggio mediante codice o nome (IUPAC, numero CAS, ecc.)
 - c) identificazione della sostanza di riferimento mediante nome chimico;
 - d) caratterizzazione della sostanza di saggio incluse purezza, stabilità ed omogeneità.

2. *Informazioni relative al Centro di saggio*
 - a) Nome ed indirizzo;
 - b) nome del Direttore dello studio;
 - c) nome di altro personale di rilievo che abbia contribuito, mediante la redazione di rapporti specifici, alla stesura del rapporto finale.
3. *Date*
 - a) Le date di inizio e di completamento dello studio.
4. *Dichiarazione*
 - a) Una dichiarazione relativa all'assicurazione di qualità che specifichi le date in cui le ispezioni sono state condotte e le date in cui ogni osservazione è stata comunicata alla Direzione del Centro e al Direttore dello studio.
5. *Descrizione dei materiali e dei metodi di saggio*
 - a) Descrizione dei materiali e dei metodi di saggio utilizzati;
 - b) riferimento alle Linee guida dell'OCSE per i saggi o ad altre linee guida.
6. *Risultati*
 - a) Un riassunto dei risultati;
 - b) tutte le informazioni e i dati richiesti dal programma dello studio;
 - c) una presentazione dei risultati, comprendente i metodi statistici e di calcolo;
 - d) una valutazione ed una discussione dei risultati e, dove appropriato, delle conclusioni.
7. *Deposito*
 - a) Il luogo in cui tutti i campioni, gli esemplari, i dati grezzi ed il rapporto finale debbono essere depositati.

[NOTA] Il(I) rapporto(i) dello(degli) sperimentatore(i) principale(i) può(possano) essere accluso(i) al rapporto complessivo dello studio da parte del Direttore dello studio in forma di appendici (vedi Appendice 1.3 g).

DEPOSITO E CONSERVAZIONE DELLA DOCUMENTAZIONE E DEI MATERIALI

Deposito e consultazione

1. Gli archivi dovranno essere concepiti ed attrezzati per la sistemazione ed il deposito sicuro di:
 - a) il programma dello studio;
 - b) i dati grezzi;

- c) il rapporto finale;
 - d) i rapporti sulle ispezioni dei laboratori e sulle verifiche degli studi effettuate in conformità con quanto stabilito dal programma di assicurazione di qualità;
 - e) campioni ed esemplari.
2. Il materiale conservato negli archivi dovrà essere catalogato in modo atto a facilitare un deposito ordinato ed una rapida consultazione.
 3. Solo il personale autorizzato dalla Direzione del Centro dovrà avere accesso agli archivi. Lo spostamento dei materiali dentro e fuori gli archivi dovrà essere opportunamente registrato.

[NOTA] Un problema che può porsi per i siti di saggio distanti è rappresentato dal deposito temporaneo dei materiali degli studi in corso fino a quando non vengano trasferiti agli archivi alla fine dello studio. Le strutture utilizzate in ogni sito di saggio per il deposito temporaneo dovranno essere idonee ad assicurare l'integrità dei materiali dello studio.

Conservazione

1. Il materiale sottoelencato dovrà essere conservato per il periodo specificato dalle autorità competenti:
 - a) il programma dello studio, i dati grezzi, i campioni, gli esemplari ed il rapporto finale di ogni studio;
 - b) i rapporti di tutte le ispezioni e delle verifiche degli studi eseguite nel quadro del programma di assicurazione di qualità;
 - c) riassunto delle qualifiche, della formazione, dell'esperienza e delle mansioni del personale;
 - d) i resoconti ed i rapporti relativi alla manutenzione e alla taratura delle apparecchiature;
 - e) il fascicolo cronologico delle procedure operative standard.
2. I campioni e i reperti dovranno essere conservati solo finché la qualità della preparazione ne permetta la valutazione.
3. Se un Centro di saggio o un Centro di archiviazione a contratto cessa la sua attività senza avere successori legali, l'archivio dovrà essere trasferito agli archivi del(dei) Committente(i) dello(degli) studio(i).

APPENDICE

Responsabilità dello sperimentatore principale

- 1.1 Qualora un Direttore dello studio non possa esercitare un controllo di supervisione *in loco* su ciascuna fase dello studio, dovrà essere identificato/designato uno sperimentatore principale, il quale agisca per conto del Direttore dello studio per la fase in questione.
- 1.2 Lo sperimentatore principale verrà menzionato nel programma dello studio o nei suoi emendamenti con definizione delle fasi dello studio poste sotto la sua responsabilità. Lo sperimentatore principale dovrà essere una persona opportunamente qualificata e con la necessaria esperienza, in una posizione idonea a permettergli di esercitare un controllo diretto della fase in questione.
- 1.3 Lo sperimentatore principale che agisce per conto del Direttore dello studio provvederà affinché le fasi pertinenti dello studio vengano condotte conformemente al programma dello studio, alle POS appropriate e alla BPL. Le sue responsabilità comprenderanno, ma non saranno necessariamente limitate a:
 - a) la collaborazione per quanto necessario con il Direttore dello studio e con gli altri sperimentatori alla stesura del programma dello studio.
 - b) la garanzia che il personale impegnato nello studio sia istruito correttamente, che tali istruzioni vengano documentate e che le copie del programma dello studio e delle POS pertinenti siano disponibili pienamente al personale come necessario.
 - c) la garanzia che tutti i dati sperimentali, comprese le reazioni impreviste del sistema in esame, siano registrati accuratamente.
 - d) la garanzia che tutte le difformità dalle POS e dal programma dello studio (eventi imprevisti o errori involontari) siano annotate al momento del loro manifestarsi e che, dove necessario, siano immediatamente adottate opportune misure correttive, che verranno incluse nei dati grezzi. Verrà data comunicazione tempestiva al Direttore dello studio di tali difformità. Gli emendamenti al programma dello studio (modifiche permanenti, variazioni o revisioni), comunque, debbono essere autorizzati per iscritto dal Direttore dello studio.
 - e) l'assicurazione che tutti i dati grezzi e la documentazione vengano mantenuti in modo corretto onde garantire l'integrità dei dati e la loro puntuale trasmissione al Direttore dello studio, come indicato nel programma dello studio.
 - f) l'assicurazione che tutti i campioni e i reperti raccolti durante la(e) fase(i) pertinente(i) dello studio siano protetti adeguatamente dal rischio di commistione e dal deterioramento durante le operazioni di manipolazione e deposito. L'assicurazione che detti campioni e reperti vengano spediti conformemente a quanto richiesto nel programma dello studio.
 - g) firma e data del rapporto della(e) fase(i) pertinente(i), con dichiarazione che detto rapporto presenta con precisione tutto il lavoro fatto e tutti i risultati ottenuti e che il lavoro è stato effettuato nel rispetto della BPL. Inclusioni in questo rapporto di un

commento adeguato per permettere al Direttore dello studio di stendere un rapporto finale valido che copra tutto lo studio e suo invio al Direttore dello stesso. Lo sperimentatore principale può presentare i dati grezzi originali come rapporto, come appropriato, accludendo una dichiarazione di conformità alla BPL.