



**ISPRA**

Istituto Superiore per la Protezione  
e la Ricerca Ambientale

## La Buona Pratica di Laboratorio (BPL): un modello applicativo e il confronto con la UNI EN ISO/IEC 17025: 2005

RAPPORTI





**ISPRA**

Istituto Superiore per la Protezione  
e la Ricerca Ambientale

# **La Buona Pratica di Laboratorio (BPL): un modello applicativo e il confronto con la UNI EN ISO/IEC 17025: 2005**

---

L'istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA) e le persone che agiscono per conto dell'Istituto non sono responsabili per l'uso che può essere fatto delle informazioni contenute in questo rapporto.

**ISPRA - Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale**  
Via Vitaliano Brancati, 48 – 00144 Roma  
[www.isprambiente.gov.it](http://www.isprambiente.gov.it)

ISPRA, Rapporti 184/2013  
ISBN 978-88-448-0620-0

Riproduzione autorizzata citando la fonte

**Elaborazione grafica**  
ISPRA

*Grafica di copertina:* Franco Iozzoli  
*Foto di copertina:* Paolo Orlandi

**Coordinamento editoriale:**  
Daria Mazzella  
**ISPRA** – Settore Editoria

*Settembre 2013*

---

## **Autori**

**M. G. Simeone, Vanessa Ubaldi, Elisa Raso e Maria Belli** (ISPRA- Servizio AMB-LAB)

---

# INDICE

PRESENTAZIONE.....	6
1. INTRODUZIONE .....	7
2. GESTIONE E ORGANIZZAZIONE DI UN CENTRO DI SAGGIO IN CONFORMITÀ ALLA BPL.....	8
2.1 Aspetti generali.....	8
2.2 Un modello per la definizione di un sistema di gestione.....	9
2.3 Organizzazione del CdS e del personale .....	11
2.3.1 <i>Organizzazione</i> .....	11
2.3.2 <i>Multisito</i> .....	11
2.3.3 <i>Figure coinvolte gestione e formazione</i> .....	11
a) Il direttore del centro di saggio.....	12
b) Il direttore dello studio .....	14
c) Il ricercatore principale.....	15
d) Gli addetti .....	16
e) L'archivista.....	16
2.3.4 <i>Attività da predisporre e documentare</i> .....	17
2.4 Strutture e Ambienti in BPL.....	17
2.4.1 <i>Caratteristiche strutturali ed impianti</i> .....	18
2.4.2 <i>Locali per la gestione delle sostanze in esame</i> .....	18
2.4.3 <i>Archivio</i> .....	18
2.4.4 <i>Locali per la gestione dei rifiuti</i> .....	18
2.4.5 <i>Stabulario</i> .....	18
2.4.6 <i>Attività da predisporre e documentare</i> .....	19
2.5 Documentazione.....	19
2.5.1 <i>Il prospetto generale dei lavori</i> .....	19
2.5.2 <i>POS</i> .....	19
2.5.3 <i>Attività da predisporre e documentare</i> .....	22
2.6 Materiali ed attrezzature .....	22
2.6.1 <i>Sistemi di saggio</i> .....	22
2.6.2 <i>Attrezzature</i> .....	23
2.6.3 <i>Sostanze in esame e di riferimento</i> .....	23
2.6.4 <i>Sistemi informatici</i> .....	24
2.6.5 <i>Attività da predisporre e documentare</i> .....	25
2.7 Gestione dello studio .....	26
2.7.1 <i>Il programma dello studio</i> .....	27
2.7.2 <i>La relazione finale</i> .....	28
2.7.3 <i>Controllo e sicurezza dei dati</i> .....	29
2.7.4 <i>Attività da predisporre e documentare</i> .....	30
2.8 Unità di Assicurazione della Qualità (UAQ).....	30
2.8.1 <i>Compiti ruoli e funzioni dell'UAQ</i> .....	30
2.8.2 <i>Le ispezioni</i> .....	31
2.8.3 <i>Attività da predisporre e documentare</i> .....	33
3. TEST A BREVE TERMINE: UN CASO APPLICATIVO .....	34
3.1 La definizione del modello.....	34
3.1.1 <i>Personale coinvolto</i> .....	34
3.1.2 <i>Strutture e ambienti</i> .....	35
3.1.3 <i>Materiali, attrezzature e sistemi di saggio</i> .....	35
3.1.4 <i>Gestione ed esecuzione dello studio</i> .....	36
3.1.5 <i>Programma di assicurazione della qualità</i> .....	37

---

4.	CONFRONTO TRA CERTIFICAZIONE BPL E ACCREDITAMENTO UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005 .....	43
4.1	L'accREDITamento secondo la UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005 .....	43
4.2	I requisiti per la certificazione e quelli per l'accREDITamento .....	44
4.2.1	<i>Organizzazione del centro di saggio e personale</i> .....	44
4.2.2	<i>Assicurazione di qualità</i> .....	45
4.2.3	<i>Strutture, attrezzature, reagenti, sostanze in esame e di riferimento</i> .....	46
4.2.4	<i>Archiviazione</i> .....	47
4.2.5	<i>Programma dello studio e relazione finale</i> .....	48
4.2.6	<i>Sistemi di saggio</i> .....	49
5.	IL CONTESTO DI RIFERIMENTO .....	50
5.1	La Normativa di riferimento .....	51
5.2	Documenti di riferimento .....	53

---

## ACRONIMI

<b>BPL</b>	Buona Pratica di Laboratorio
<b>CdS</b>	centro di saggio
<b>CEE</b>	Comunità Economica Europea
<b>D.Lgs.</b>	Decreto Legislativo
<b>DM</b>	Decreto Ministeriale
<b>DPR</b>	Decreto del Presidente della Repubblica
<b>ECHA</b>	Agenzia Europea delle Sostanze Chimiche
<b>EN</b>	Norma Europea
<b>GU</b>	Gazzetta Ufficiale
<b>ISPRA</b>	Istituto per la Protezione e la Ricerca Ambientale
<b>ISO</b>	Organizzazione Internazionale di Standardizzazione
<b>OCSE</b>	Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico
<b>PAQ</b>	Programma per l'Assicurazione della Qualità
<b>POS</b>	Procedura Operativa Standard
<b>REACH</b>	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals, CE n. 1907/2006
<b>UAQ</b>	Unità di Assicurazione della Qualità
<b>UNI</b>	Ente Nazionale Italiano di Unificazione

---

## **PRESENTAZIONE**

Il regolamento CE n. 1907/2006, “REACH”, impone che le sostanze fabbricate o importate nella Comunità Europea, in quanto tali o in quanto componenti di un preparato o di un articolo, in quantitativi pari o superiori a 1 tonnellata all'anno siano registrate mediante la presentazione di un fascicolo contenente informazioni sulla pericolosità, sui rischi collegati all'utilizzo e sulle prescrizioni da adottare per tenerle sotto controllo. Ai fini della valutazione della pericolosità delle sostanze, il Regolamento indica dei test ecotossicologici e tossicologici e richiama per la loro esecuzione l'obbligo di conformità ai Principi BPL.

Nel rapporto vengono presentati i risultati del progetto sui Principi della Buona Pratica di Laboratorio sviluppato dal Servizio di Metrologia Ambientale, sullo studio e attuazione di un sistema di gestione conforme alla BPL da applicare alle proprie sperimentazioni di ecotossicologia e tossicologia, alcune delle quali avviate in funzione del regolamento REACH, e da condividere anche con i laboratori della Rete delle Agenzie Ambientali .

Il progetto, è stato sviluppato nell'ambito del piano delle attività di ISPRA in ottemperanza del D.M. 22 novembre 2007 - G.U. n. 12 del 15 gennaio 2008.



---

## 1. INTRODUZIONE

Gli studi non clinici sulla valutazione degli effetti di sostanze e preparati sull'uomo, gli animali e l'ambiente condotti a fini regolatori, devono essere eseguiti da centri di saggio certificati secondo la Buona Pratica di Laboratorio (BPL). Le sostanze o preparati interessati sono tutti i prodotti chimici tra cui anche i cosmetici, i farmaceutici, gli antiparassitari, i medicinali a uso veterinario, gli additivi alimentari, gli additivi per mangimi e i solventi. La certificazione BPL va richiesta all'autorità di riferimento, viene rilasciata dopo una ispezione e ha una validità di due anni. Con la certificazione il centro di saggio che ha realizzato un determinato studio, assicura di aver operato in conformità ai principi della BPL ovvero di aver seguito un percorso tracciabile e verificabile in termini di sviluppo e conduzione dello studio, dando affidabilità ai risultati ottenuti. Obiettivo è quello di migliorare la fiducia degli utenti finali sui dati di pericolosità di una sostanza facilitando sia lo scambio e il confronto nella comunità scientifica che la commercializzazione dei prodotti. L'Accordo sul Mutuo Riconoscimento tra i paesi OCSE, infatti, fa sì che i dati derivanti da studi non clinici condotti in conformità ai Principi di BPL, siano riconosciuti da tutte le autorità regolatorie degli Stati membri. I vantaggi che ne derivano sono oggettivi, soprattutto se si considera che la fase di sperimentazione legata a tali studi è una delle più onerose per la valutazione della pericolosità della sostanza.

Nel rapporto si presenta un modello operativo di sistema di gestione conforme alla BPL, sviluppato dal Servizio di Metrologia Ambientale di ISPRA, con la descrizione delle regole dei Principi e l'indicazione delle attività e della documentazione da predisporre. Il modello è stato sviluppato a partire dall'analisi della tipologia di studi che si intende certificare, del personale e delle strutture da coinvolgere. A seguire è riportato un esempio di applicazione al test di tossicità acuta con *Daphnia magna*. Inoltre poiché la scelta di dotarsi di un sistema di gestione della qualità conforme alla norma UNI EN ISO/IEC 17025:2005 è sempre più diffusa tra i laboratori del Sistema delle Agenzie, nel rapporto si presenta un confronto tra i requisiti di questa norma tecnica e quelli della BPL. Anche se il campo di applicazione e le finalità dei due sistemi di qualità sono diversi, nel caso si decida di adottarli entrambi è importante che la loro definizione e gestione non sia fonte di conflitti. Infine nell'ultimo capitolo si presenta brevemente il contesto in cui nasce la Buona Pratica di Laboratorio e la normativa di riferimento.

---

## 2. GESTIONE E ORGANIZZAZIONE DI UN CENTRO DI SAGGIO IN CONFORMITÀ ALLA BPL

### 2.1 Aspetti generali

Per un laboratorio (centro di saggio) che voglia eseguire studi non clinici ai fini regolatori sulla sicurezza per l'uomo gli animali e per l'ambiente, la certificazione di conformità alla BPL è un obbligo di legge. Questa viene rilasciata, come precedentemente accennato, successivamente ad una ispezione del centro per la verifica di conformità e solo se l'esito è positivo.

Il **centro di Saggio** è l'insieme di persone, locali e unità operative necessarie per l'esecuzione di uno studio non clinico sulla sicurezza per la salute umana, gli animali e l'ambiente.

In caso di studi eseguiti in più di un sito di sperimentazione, studi multicentro, per centro di Saggio si intende l'insieme del centro principale in cui opera il direttore dello studio e di tutti i singoli siti di sperimentazione che possono essere considerati, individualmente o cumulativamente, alla stregua di un centro di Saggio

Lo studio è in generale richiesto e/o finanziato da un committente, persona fisica o giuridica, che ne fornisce le specifiche generali. Questi può appartenere o meno allo stesso organismo di cui fa parte anche il centro di saggio e si deve accertare che quest'ultimo possa eseguire lo studio ed effettivamente svolgerlo seguendo i requisiti previsti dalla BPL. Il committente è richiamato dai Principi:

- nell'approvazione del programma dello studio come cofirmatario nel caso sia richiesto dalle disposizioni nazionali vigenti del paese in cui lo studio è effettuato;
- nei contenuti del programma dello studio e nel rapporto finale, dove deve esserne chiaramente indicato il nome e l'indirizzo;
- nell'archiviazione dello studio nel caso di cessazione di attività del centro di saggio o di un archivio a contratto, l'archivio dovrà essere trasferito presso il committente;
- nel caso in cui fornisca la sostanza in esame richiedendo una procedura, concordata con il personale del centro di saggio, che consenta di verificare l'identità della sostanza in esame sottoposta a un determinato studio.

In generale per l'esecuzione di una buona sperimentazione si seguono regole ispirate a principi di buona organizzazione e buona scienza come:

- definizione attenta del disegno sperimentale e dei parametri dello studio;
- attività di analisi e studio basati su principi scientifici noti;
- controllo e documentazione delle variabili sperimentali e ambientali;
- attenta e completa valutazione e comunicazione dei risultati;
- divulgazione dei risultati affinché diventino parte della conoscenza scientifica.
- corretta pianificazione degli studi e allocazione delle risorse;
- fornitura di attrezzature adeguate, infrastrutture e personale qualificato;
- definizione delle responsabilità del personale e la fornitura di formazione;
- istituzione di procedure atte a garantire il corretto svolgimento degli studi;
- idonea e completa registrazione dei dati e mantenimento di archivi ben organizzati;
- implementazione di procedure di verifica per la conduzione dello studio e dei risultati.

Lo schema di certificazione secondo le BPL si ispira a tali principi fissando delle regole, armonizzando e stabilendo le modalità di pianificazione, gestione ed esecuzione di uno studio. Il punto centrale è garantire che lo studio sia eseguito in qualità, assicurando l'integrità e la validità dei risultati ottenuti. I requisiti sono sia sulla struttura e gestione del centro che sulla conduzione dello studio. Il centro deve avere risorse e spazi adeguati per consentire una corretta esecuzione di tutte le attività collegate allo svolgimento dello studio e deve dotarsi dell'Unità di Assicurazione della Qualità (UAQ) che definisca e gestisca un programma di assicurazione della qualità. Per lo studio è richiesto che sia affidato a personale di adeguata formazione, secondo una attenta programmazione e che tutti i risultati o le informazioni collegate alla conduzione dello stesso siano registrate e archiviate.

---

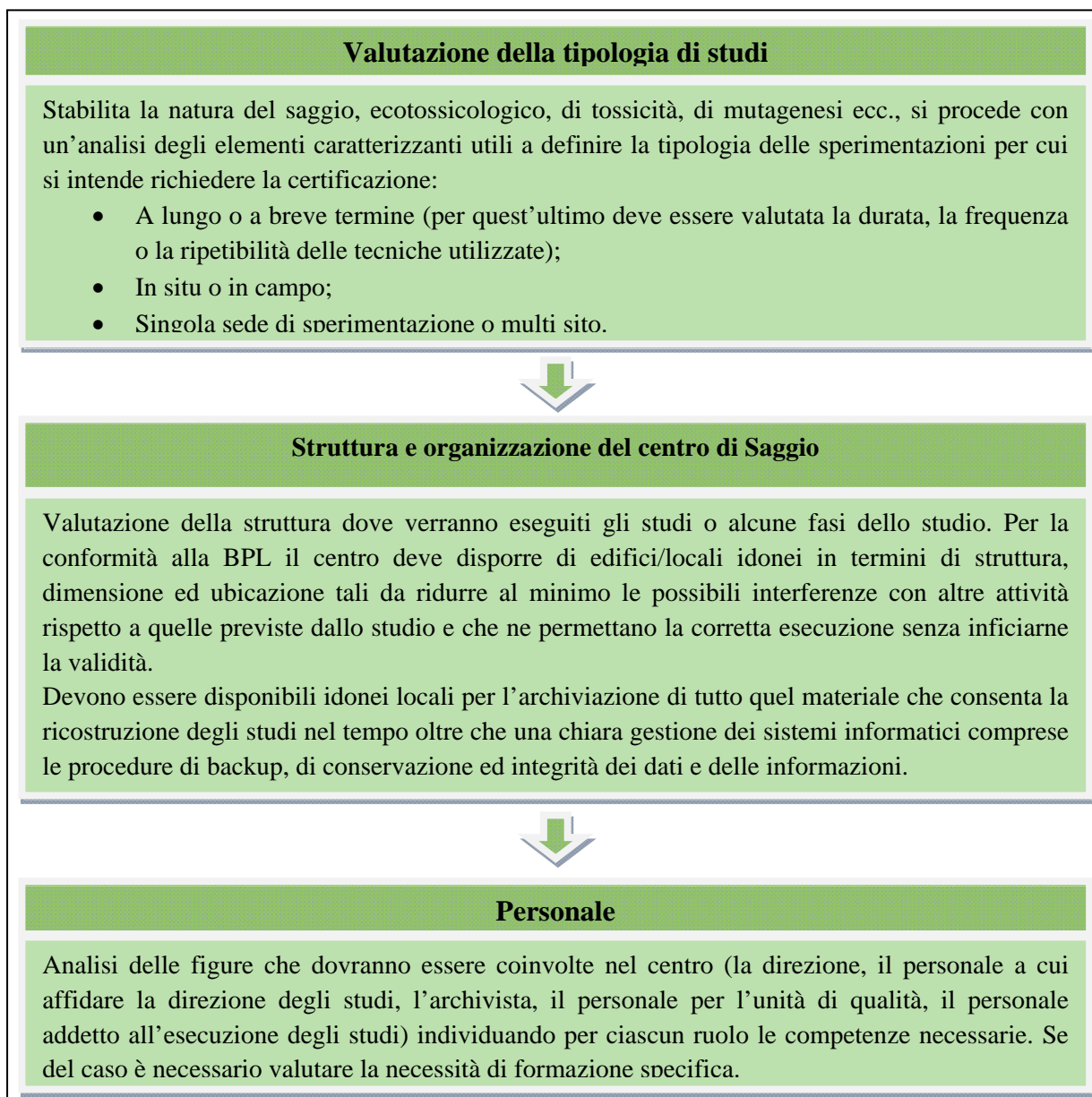
Tutte le fasi della sperimentazione devono essere gestite in modo tale da rendere possibile la loro valutazione e la loro ricostruzione anche a posteriori, generando così fiducia nei risultati ottenuti. In conformità alla BPL uno studio deve essere svolto presso un centro di saggio, diretto da un Direttore dello Studio, in cui sia attivo un sistema di Gestione Documentale di tutti i processi che lo definiscono. Lo studio dovrà poi essere attivato sulla base di una Programmazione definita, attuato da Personale Qualificato, verificato da una Unità per l'Assicurazione di Qualità, utilizzando Sostanze e Sistemi di Saggio gestiti e controllati.

## 2.2 Un modello per la definizione di un sistema di gestione

La realizzazione di un sistema di gestione di un centro in conformità alla BPL interessa l'intera organizzazione e gestione del laboratorio e richiede impegno e motivazione da parte di tutte le funzioni coinvolte, a partire dalla direzione che dovrà sostenere il progetto con la messa a disposizione di risorse adeguate.

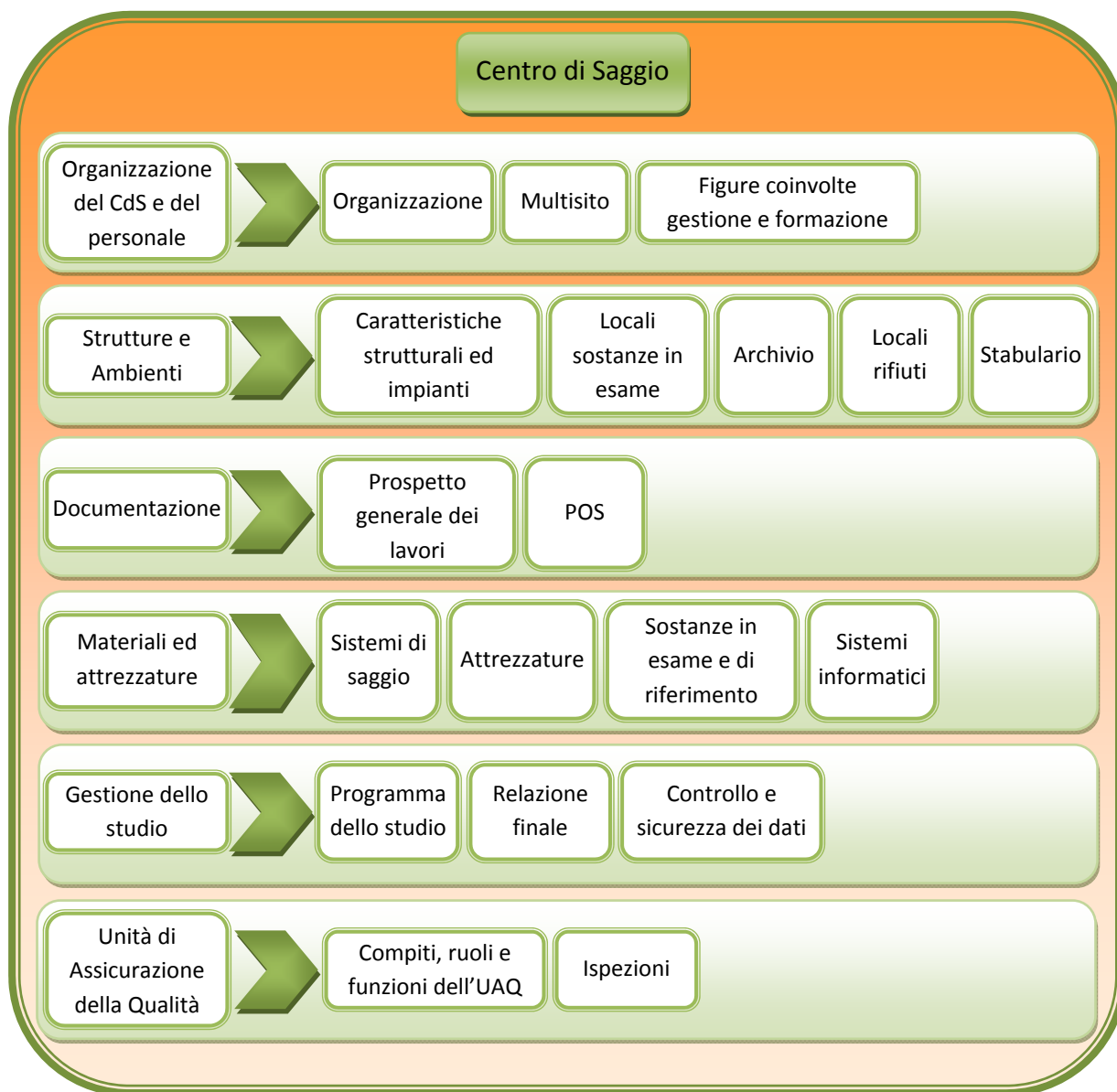
Nel progetto di seguito presentato per la definizione dello schema da utilizzare per tale sistema di gestione, si è partiti dall'analisi degli studi da certificare e da una valutazione delle risorse necessarie, quali personale e strutture, rispetto ai requisiti fissati dai Principi (vedi Tabella 1).

**Tabella 1**



Successivamente per meglio determinare le attività da predisporre e documentare sono state individuate sei aree di intervento (vedi Schema 1). Basandosi sul DLgs.50/2007 a ciascuna area sono stati poi associati i requisiti dei Principi, per poi essere successivamente arricchiti e ampliati con quanto riportato nelle Linee Guida OCSE. Infine sono state riassunte in forma tabellare, per ciascuna area tematica, le attività da realizzare e i documenti da predisporre.

*Schema 1*



---

## 2.3 Organizzazione del CdS e del personale

La struttura del centro deve essere ben delineata, chiara e definita sia in termini di organizzazione che della catena delle responsabilità. Il centro deve avere risorse adeguate e personale qualificato e in numero sufficiente a svolgere tutte le attività inerenti agli studi programmati.

### 2.3.1 Organizzazione

L'organizzazione del centro deve essere chiaramente deducibile dall'organigramma. Questo deve riportare tutte le funzioni amministrative e scientifiche, le relative responsabilità e i nominativi del personale chiave; di solito è il primo documento richiesto dagli ispettori in sede di verifica. Dall'organigramma deve risultare chiara la relazione funzionale tra tutte le figure coinvolte così come previsto dai requisiti, ad esempio deve essere evidente l'indipendenza dell'Unità per l'Assicurazione di Qualità e del Direttore dello studio dalle altre funzioni. A ogni mansione riportata nell'organigramma del centro di saggio deve corrispondere un operatore di adeguata qualifica. L'organigramma può essere parte di una procedura o un documento che descrive la natura del centro e il modo in cui esso opera.

Per una descrizione completa dell'organizzazione, l'organigramma deve essere integrato da documenti di dettaglio di descrizione del personale relativamente alle qualifiche, alla formazione, alle categorie professionali, alle mansioni e all'indicazione delle attività a cui sono assegnati.

### 2.3.2 Multisito

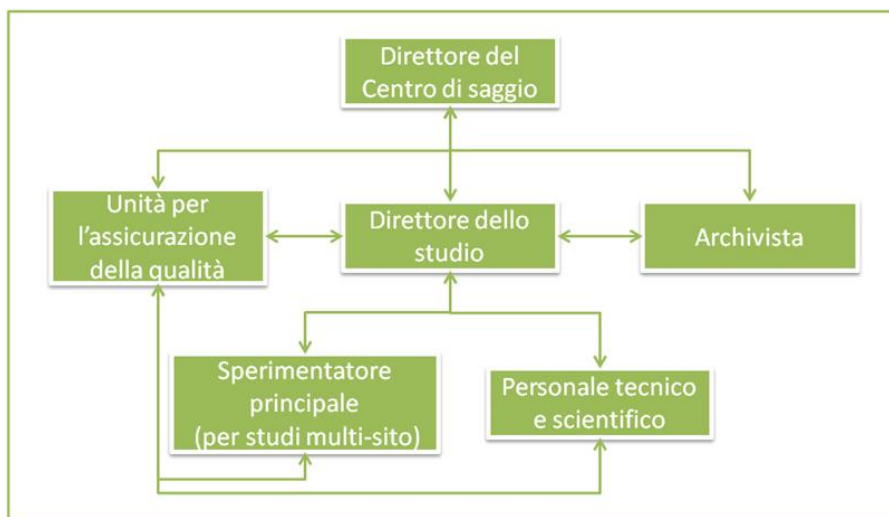
Per la BPL si parla di centro di saggio multisito in presenza di un laboratorio con una struttura aventi più unità operative in differenti zone territoriali. Come esempio si pensi alla sperimentazione su una sostanza per la quale si renda necessario disporre di un laboratorio per le attività analitiche legate alla caratterizzazione della sostanza, sperimentazione in situ e in esterno (aree agricole, boschive, etc..), impianti per il trattamento dei campioni raccolti, laboratori per la valutazione dei residui chimici o biologici e altro ancora.

Nel caso di studi multi sito, nell'organigramma deve essere esplicitata la funzione del ricercatore principale, ovvero la funzione responsabile nei siti delocalizzati, di specifiche fasi di sperimentazione e le responsabilità che gli competono

### 2.3.3 Figure coinvolte gestione e formazione

Ciascun centro per la gestione delle proprie attività deve avere individuato e assegnato almeno le funzioni indicate nello *Schema 2*, per le quali i requisiti della BPL indicano specifiche responsabilità.

*Schema 2*



---

**a) Il direttore del centro di saggio**

Il direttore del centro di saggio è la figura deputata a garantire che il centro nel suo complesso anche in presenza di una organizzazione articolata, operi in totale conformità alla BPL. La sua nomina deve essere chiaramente registrata.

La direzione, al fine di una esecuzione puntuale e corretta dello studio, dovrà assicurare un numero adeguato di personale identificandone chiaramente i ruoli, le mansioni e le responsabilità.

In generale, in relazione allo studio, la direzione deve:

- assicurare una corretta pianificazione dello studio e delle risorse;
- garantire le risorse necessarie per il corretto svolgimento dello studio;
- assicurare che il personale abbia le necessarie competenze anche attraverso lo svolgimento di specifici percorsi di formazione, che sia consapevole dei propri compiti e responsabilità e che sappia operare in conformità ai principi della BPL;
- definire e documentare le qualifiche minime necessarie per l'incarico di direttore dello studio e provvedere alla sua designazione, sulla base delle qualifiche, della preparazione e dell'esperienza.

Nella *Tabella 2* si riportano le responsabilità del direttore del centro come elencate nel D.Lgs 50/2007. Il direttore ha facoltà di affidare alcune delle responsabilità a lui attribuite ad altre "figure" di gestione/controllo: la delega deve essere formale, ben motivata, ben documentata e rintracciabile. Questi documenti devono essere tenuti aggiornati e rispecchiare la reale situazione all'interno del centro.

*Tabella 2*

*1.1 Responsabilità della direzione del centro di saggio*

1. La direzione di ciascun centro di saggio dovrà garantire l'osservanza dei principi di BPL nel proprio centro.

2. La direzione del centro di saggio dovrà garantire almeno quanto segue:

*a)* l'esistenza di una dichiarazione che identifichi le persone che nell'ambito di un centro di saggio svolgono funzioni manageriali in base alla definizione; dei principi di BPL;

*b)* la disponibilità di personale qualificato, impianti, attrezzature e materiali adeguati in quantità sufficiente per l'esecuzione puntuale e corretta dello studio;

*c)* la conservazione di documenti che certifichino le qualifiche, la formazione, l'esperienza e descrivano le mansioni di ciascun addetto del personale scientifico e tecnico;

*d)* che il personale abbia pienamente compreso le funzioni che è chiamato a svolgere e, se necessario, provvedere ad un'adeguata formazione;

*e)* la definizione e l'applicazione di procedure operative standard tecnicamente valide ed adeguate e approvare tutte le POS originali e le relative modifiche;

*f)* l'esistenza di un programma di assicurazione della qualità e del relativo personale addetto, e garantire che i compiti di responsabilità dell'assicurazione della qualità siano svolti conformemente ai principi di BPL;

*g)* che prima dell'inizio di ogni studio la direzione designi come direttore dello studio una persona con adeguata qualifica, esperienza e formazione; l'eventuale sostituzione del direttore dello studio deve essere operata secondo le procedure correnti e debitamente documentata;

*h)* che, nel caso di uno studio multicentro, se necessario, sia designato un ricercatore principale con qualifica, esperienza e formazione adeguate per controllare le fasi dello studio commissionate a terzi; l'eventuale sostituzione del ricercatore principale deve essere operata secondo le procedure correnti e debitamente documentata;

*i)* l'esistenza di una documentazione che comprovi l'approvazione del programma di studio da parte del direttore;

*j)* che il direttore dello studio abbia messo a disposizione del personale addetto alla assicurazione della qualità una copia del programma di studio approvato;

*k)* la conservazione di un archivio storico di tutte le POS;

*l)* che sia designato un responsabile per la gestione dell'archivio;

*m)* il mantenimento di un prospetto generale dei lavori;

*n)* che le forniture destinate al centro di saggio presentino le caratteristiche necessarie per essere utilizzate in uno studio;

*o)* che, nel caso di uno studio multicentro, siano mantenute linee dirette di comunicazione tra il direttore dello studio, il/i ricercatore/i principale/i il/i responsabile/i del programma di assicurazione della qualità e il personale coinvolto nello studio;

*p)* che le sostanze in esame e di riferimento siano opportunamente caratterizzate;

*q)* ed infine introdurre procedure atte a garantire che i sistemi informatizzati siano adeguati agli scopi preposti, debitamente convalidati, utilizzati e gestiti conformemente ai principi di BPL.

3. Qualora uno o più fasi di uno studio siano condotte in un sito di sperimentazione, la direzione di quest'ultimo (se designata) assumerà le responsabilità di cui sopra, ad eccezione di quanto esposto al punto 1.1.2, lettere *g)*, *i)*, *l)* e *o)*.

---

### b) Il direttore dello studio

Il direttore dello studio è la persona responsabile dell'esecuzione complessiva di uno studio non clinico di valutazione della sicurezza di una sostanza per la salute e l'ambiente; è una figura centrale a cui spetta assicurare che lo studio è condotto in maniera conforme ai requisiti della BPL. Il direttore dello studio è il ricercatore responsabile del programma dello studio, dei dati raccolti, delle analisi e dei rapporti. In qualità di ricercatore di riferimento dovrà coordinarsi con gli eventuali altri ricercatori di rilievo coinvolti nello studio, mantenendosi informato sulle osservazioni da loro fatte nel corso dello studio e ricevendo e valutando i rispettivi rapporti individuali da includere nel rapporto finale. Da un punto di vista amministrativo il direttore dello studio deve definire, coordinare e gestire le risorse, il personale, le apparecchiature e gli impianti, al fine di una corretta e adeguata conduzione dello studio anche in funzione del rispetto dei tempi.

Il direttore deve avere una adeguata conoscenza dei requisiti della BPL insieme a capacità di gestione consolidate per assicurare che gli aspetti, organizzativi, amministrativi e normativi dello studio siano sotto controllo e adeguatamente condotti nel rispetto della conformità ai Principi; inoltre deve conoscere le discipline coinvolte nella sperimentazione e avere esperienza nella supervisione di personale qualificato. Tutte le informazioni che riguardano la sua competenza e formazione devono essere documentate.

In generale nella scelta del direttore è importante valutare il suo curriculum anche rispetto alla tipologia di studio che gli si deve affidare; il profilo del direttore nel caso di uno studio in campo potrebbe essere molto diverso da quello di uno studio a lungo termine. Una esperienza maturata su campo potrebbe essere più significativa nel primo caso, di una competenza gestionale e conoscitiva, peraltro di maggior peso nel secondo caso.

Sebbene sia possibile delegare alcune responsabilità, come nel caso di studi eseguiti in subappalto o nel caso di studi su campo, la responsabilità ultima del direttore dello studio come unico punto centrale di controllo e verifica non può essere delegata.

Per facilitare l'esercizio di tale funzione devono essere disponibili documenti specifici che indichino chiaramente le linee di responsabilità e di comunicazione tra le diverse figure che intervengono nell'esecuzione di uno studio: direzione, unità della qualità, personale partecipante e, nel caso esista, quella del ricercatore principale.

Lo studio ha inizio a valle dell'approvazione e firma del programma da parte del direttore dello studio stesso, e, se previsto, anche da quella del direttore del centro e del committente. Schematicamente le azioni che il direttore deve assicurare nella conduzione dello studio sono (*Schema 3*):

*Schema 3*



Pianificazione: tra i compiti del direttore ricade quello di approvare e firmare il programma dello studio. Nel caso di eventuali emendamenti al programma, il direttore dovrà darne giustificazione, approvarli, conservarli insieme al programma originale e distribuirli a tutte le figure già destinatarie del programma originale.



---

Esecuzione: il direttore ha la responsabilità di fornire al personale il programma, tutti i documenti e le procedure operative necessari per una corretta esecuzione dello studio. E' inoltre garante che tali procedure siano rispettate e correttamente eseguite.

Registrazione: è responsabilità del direttore assicurarsi che siano registrati e documentati tutti i dati e le informazioni necessarie secondo modalità che consentano una corretta interpretazione dei risultati dello studio e la corretta ricostruzione dello stesso. Nel caso di dati grezzi è responsabile della loro corretta raccolta, documentazione e registrazione.

Reporting: il direttore ha il compito di assicurare che la relazione finale dello studio sia accurata e riporti tutte le informazioni utili alla ricostruzione dello studio, all'interpretazione e presentazione dei risultati, alla conservazione della documentazione di riferimento, dei campioni e dei dati grezzi oltre che alle conclusioni dello studio stesso.

Archiviazione: a conclusione dello studio il direttore ha la responsabilità della corretta conservazione del programma, dei dati grezzi, dei campioni e della relazione finale.

Monitoraggio: il direttore ha la responsabilità di verificare che lo studio venga eseguito secondo il programma stabilito, ovvero nel caso di scostamenti dal programma dovrà verificare che questi siano debitamente giustificati, documentati e registrati per poi accettarli e approvarli. Dovrà inoltre assicurare che il personale operi secondo le procedure stabilite e in conformità alla BPL.

Comunicazione: il direttore dello studio deve garantire una efficace rete di comunicazione con tutto il personale interessato per permettere che le procedure operative standard, il programma dello studio ed in generale i requisiti della BPL siano garantite e rispettate. Anche le comunicazioni con l'unità di assicurazione della qualità sono di estrema importanza per garantire che vengano notificate le attività di ogni fase critica, che i rapporti delle ispezioni dell'unità di qualità siano trasmessi in modo tempestivo ed infine che le azioni correttive vengano applicate in modo opportuno.

### ***c) Il ricercatore principale***

Nell'ambito di uno studio multicentro è facoltà del direttore dello studio identificare/designare un ricercatore principale, al quale affidare la responsabilità dell'esecuzione e del rispetto dei principi BPL di una specifica fase di sperimentazione. Questi agisce a nome del direttore dello studio e, per la BPL, non gli può essere delegata la responsabilità dell'esecuzione globale dello studio, l'approvazione complessiva del programma dello studio, l'approvazione della relazione finale e l'assicurazione che l'intero studio sia stato condotto in conformità ai principi di BPL.

Nel programma dello studio o nei suoi emendamenti deve essere chiaramente indicato il ricercatore principale e le fasi che gli vengono affidate. Il ricercatore principale ha la responsabilità di assicurare che queste vengano condotte conformemente al programma dello studio, alle procedure (POS) ed in generale ai principi BPL. Se nel corso dell'esecuzione di una attività si manifesti qualcosa di non previsto dalle procedure operative standard (POS) e/o dal programma dello studio, ha altresì la responsabilità di registrare l'evento al momento del suo manifestarsi e di adottare, se necessario, le opportune misure correttive (che verranno incluse nei dati grezzi). Di queste deve darne tempestiva comunicazione al direttore dello studio. Gli emendamenti che si rendessero necessari al programma dello studio (modifiche permanenti, variazioni o revisioni) devono essere autorizzati per iscritto dal direttore dello studio.

Infine tra i suoi compiti ricade la redazione del rapporto finale della fase posta sotto la sua responsabilità, che deve firmare e datare, insieme ad una dichiarazione che nel rapporto è riportato con precisione il lavoro svolto con tutti i risultati ottenuti e che è stato effettuato nel rispetto delle BPL.

Il rapporto deve avere uno stile e un formato tale da consentire al direttore dello studio di utilizzarlo per la stesura di un rapporto finale valido. Lo sperimentatore principale può presentare i dati grezzi originali come rapporto, accludendo una dichiarazione di conformità alle BPL.

Sono inoltre da definire i processi di comunicazione, per garantire che siano mantenute, in modo completo, chiaro e diretto, le relazioni e lo scambio di informazioni tra il direttore dello studio, il/i ricercatore/i principale/i il/i responsabile/i del programma di assicurazione della qualità e il personale coinvolto nello studio.

Le responsabilità del ricercatore principale comprendono almeno:

- la collaborazione con il direttore dello studio e con gli altri sperimentatori alla stesura del programma dello studio;

- 
- 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 procedure (POS) pertinenti siano disponibili al personale;
  - la garanzia che tutti i dati sperimentali, comprese le reazioni impreviste del sistema in esame, siano registrati accuratamente;
  - l'assicurazione che tutti i dati grezzi e la documentazione vengano mantenuti in modo corretto per garantire la loro integrità e la loro puntuale trasmissione al direttore dello studio (come indicato nel programma dello studio);
  - l'assicurazione che tutti i campioni ed i reperti raccolti siano protetti adeguatamente dal rischio di commistione e di deterioramento durante le fasi di manipolazione e deposito;
  - l'assicurazione che campioni e reperti vengano spediti conformemente a quanto richiesto nel programma dello studio.

#### **d) *Gli addetti***

Gli addetti del centro devono essere di adeguata formazione e chiaramente descritti e identificati; per ciascuna figura deve essere indicato il ruolo, la responsabilità, le mansioni e la formazione specifica. Tale qualifica deve essere descritta in documenti (curriculum, mansionario, formazione, ecc.):

- disponibili e completi;
- aggiornati e rispondenti alla situazione attuale;
- correttamente archiviati per monitorare le eventuali variazioni nel tempo.

Le norme BPL richiedono espressamente che tutto il personale comprenda la rilevanza dei principi della buona pratica di laboratorio e sia consapevole di come il lavoro a loro affidato rientri all'interno di tale schema; in uno studio ciascuno addetto è responsabile del proprio operato e della conformità di questo alla BPL.

Ogni dipendente del centro deve tenere sempre aggiornato il proprio curriculum, datarlo e firmarlo, riportando ogni arricchimento formativo effettuato. Per il curriculum dovrà essere predisposto un formato standard con informazioni generali relative alla formazione ed alle esperienze professionali. I curricula dovranno essere aggiornati regolarmente. Le attività formative del personale dovranno essere annotate in un apposito registro.

In generale è buona norma formare il personale a seguire due semplici regole generiche:

- non eseguire una procedura se non se ne capisce la ragione, il contesto e le conseguenze;
- firmare il proprio lavoro per assumere piena responsabilità della corretta esecuzione del lavoro svolto.

Ciascun addetto coinvolto nell'esecuzione di uno studio deve avere accesso al programma dello studio e alle procedure operative standard che riguardano il compito a lui assegnato; il personale è tenuto a rispettare ed eseguire rigorosamente le istruzioni contenute in questi documenti; ciascun operatore è tenuto a comunicare e documentare, al direttore dello studio e/o al ricercatore principale, qualsiasi deviazione dalle istruzioni.

Ogni operatore è tenuto a registrare immediatamente ed in modo accurato i dati grezzi, attenendosi a quanto prescritto dalla BPL e ad assumersi la responsabilità della qualità dei dati. Il personale dovrà rispettare le norme di sicurezza sanitarie allo scopo di ridurre al minimo i rischi a suo carico e per assicurare l'integrità dello studio. Per assicurare l'integrità dello studio, ogni singolo addetto dovrà comunicare al proprio responsabile di qualsiasi affezione che lo riguardi e che potrebbe pregiudicare l'esito dello studio.

#### **e) *L'archivista***

L'archivista è la persona responsabile dell'archivio, della sua organizzazione e gestione ed è una delle figure cardine dello schema di certificazione. Una adeguata archiviazione dei dati grezzi, dei campioni e di qualsiasi altra tipologia di informazione essenziale alla conduzione e svolgimento della sperimentazione consente, anche a distanza di tempo, di verificare le conclusioni riportate nel rapporto finale dello studio, migliorando la fiducia complessiva nei risultati dello studio stesso.

L'archivista è nominato dalla direzione del centro di saggio. Se del caso la direzione può affiancare a questa funzione ulteriore personale, che opererà comunque sotto la guida dell'archivista e a cui resta la responsabilità ultima del processo.

L'archivista dovrà operare in conformità a quanto stabilito da una apposita procedura operativa standard. Nella necessità di dover delegare alcuni dei suoi compiti, la delega e i suoi ambiti devono essere ben dettagliati in un documento specifico.

Tra i suoi compiti vi sono:

- il controllo dell'accesso all'archivio con la registrazione del personale anche in funzione delle loro relative autorizzazioni (accesso ai dati grezzi, ai campioni, vetrini, ecc.);
- la catalogazione del materiale conservato in modo da facilitare un deposito ordinato, di facile e rapida consultazione;
- la registrazione dell'eventuale entrata e/o uscita del materiale archiviato.

Il tempo minimo di archiviazione è quello indicato dalla norma. I documenti per cui è necessaria l'archiviazione sono:

- i documenti relativi alle qualifiche, addestramento, esperienza e mansioni del personale,
- i documenti e rapporti relativi alla manutenzione e alla taratura degli strumenti,
- l'archivio cronologico delle procedure operative standard;
- il programma degli studi, i dati grezzi e il rapporto finale e tutta l'ulteriore documentazione connessa ad ogni studio;
- la documentazione relativa a tutte le ispezioni e le verifiche effettuate nell'ambito del programma di assicurazione della qualità;
- i campioni e i reperti.

### 2.3.4 Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Attività/Procedure/Documenti
ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI SAGGIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Denominazione ed identificazione del centro di saggio.</li> <li>• Definizione delle sperimentazioni obiettivo del centro</li> <li>• Individuazione dell'organizzazione scientifica con i nominativi del personale chiave.</li> </ul>
GESTIONE DEL PERSONALE E DELL'ATTIVITA' FORMATIVA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organigramma.</li> <li>• Responsabilità, ruolo e funzioni del personale.</li> <li>• Requisiti del personale (curriculum e formazione).</li> <li>• Definizione dei criteri per la nomina del Direttore dello Studio e del personale coinvolto, dell'UAQ, dell'Archivista (qualifica, esperienza, formazione).</li> <li>• Programma di formazione (valutazione delle competenze esistenti ed individuazione delle competenze necessarie, pianificazione della formazione).</li> <li>• Gestione dell'attività formativa (predisposizione di formati standard e modalità di aggiornamento dei curriculum vitae, delle mansioni e della formazione).</li> <li>• Addestramento del personale, mantenimento delle qualifiche e valutazione dell'efficacia.</li> </ul>

## 2.4 Strutture e Ambienti in BPL

Per produrre risultati di qualità l'ambiente di lavoro, la struttura, i locali, le dimensioni e la localizzazione del CdS devono essere pensati e strutturati così da consentire una corretta attuazione degli studi. Nel caso di una struttura già esistente, la progettazione degli spazi è molto importante per assicurare che tutte le attività vengano correttamente svolte senza sovrapposizione o confusione. Se sono presenti ambienti che ospitano attività diverse e' necessario, al fine di evitare potenziali errori, limitare al minimo le interferenze e i disturbi tra di esse definendo, attraverso una adeguata separazione, aree dedicate alle singole attività.

Devono essere disponibili le planimetrie dei locali e/o zone del centro, con indicazioni relative alle attività che vi si svolgono; la presenza di stabulari deve essere segnalata insieme alle indicazioni

---

relative al numero e alla specie ospitata, ai flussi del personale, degli animali e dei materiali. Particolare attenzione deve essere posta affinché i locali preposti alla conservazione delle registrazioni e della documentazione abbiano una sistemazione adeguata allo scopo.

#### ***2.4.1 Caratteristiche strutturali ed impianti***

Le condizioni ambientali e strutturali dei locali del centro di saggio, in particolare di quelli dove vengono effettuati le sperimentazioni, devono essere tali da non influenzare i risultati e garantire la sicurezza degli operatori. Per separare meglio le diverse attività si può ricorrere a separazioni fisiche come porte e divisori, e/o a separazioni organizzative, come ad esempio cappe dedicate, delimitazione di aree di lavoro destinate a specifiche attività, ecc. Per gli impianti devono essere disponibili informazioni riguardo alle misure di sicurezza anti intrusione (specialmente per gli archivi e stabulari), al gruppo elettrogeno e/o alla continuità, alle caratteristiche degli impianti di aerazione e condizionamento.

#### ***2.4.2 Locali per la gestione delle sostanze in esame***

Per le sostanze in esame devono essere disponibili aree per la loro ricezione, manipolazione, conservazione e deposito in modo che sia assicurata la loro identità, concentrazione, purezza e stabilità. In caso di utilizzo di sostanze pericolose deve essere garantito il corretto immagazzinamento. Le aree dedicate alla conservazione delle sostanze devono essere separate da quelle dove sono contenuti i sistemi di saggio. Nella individuazione e destinazione delle diverse aree è importante assicurarsi che sia evitata qualsiasi possibile confusione o contaminazione. A tal fine è bene tenere separate le eventuali aree destinate al mescolamento delle sostanze in esame con gli agenti vettori.

#### ***2.4.3 Archivio***

L'archiviazione è uno dei processi chiave della BPL. I locali per gli archivi devono consentire una corretta conservazione della documentazione (dati grezzi, rapporti, campioni e reperti, etc.) prevenendone un prematuro deterioramento, sia nel caso degli studi in corso che in quello degli studi conclusi, almeno per il tempo previsto dall'autorità competente. L'accesso agli archivi deve essere controllato e registrato e la loro ubicazione e organizzazione deve consentire un facile recupero di tutta la documentazione.

Nel caso di studi multisito deve essere chiaramente indicato il luogo stabilito per l'archiviazione.

#### ***2.4.4 Locali per la gestione dei rifiuti***

Il CdS deve disporre di locali idonei ad una gestione dei rifiuti conforme ai criteri regolamentari vigenti e che non comprometta l'integrità degli studi per tutte le fasi del ciclo: raccolta, immagazzinamento, smaltimento e eventuale trasporto.

In generale gli impianti destinati alla gestione devono funzionare in modo da ridurre al minimo gli odori, le infestazioni, i pericoli di malattie e la contaminazione ambientale.

#### ***2.4.5 Stabulario***

I locali destinati al mantenimento dei sistemi di saggio devono essere idonei per una loro corretta conservazione. Nel loro allestimento è importante considerare anche la tipologia e la durata degli studi. Se si tratta di sistemi di saggio biologici, i locali devono essere tali da minimizzare gli effetti dovuti alle variabili ambientali e da prevenire la possibilità che i sistemi di saggio entrino in contatto con malattie o con sostanze diverse da quella in esame. Nel caso sia previsto l'impiego di organismi o sostanze con rischio biologico certo o anche solo sospetto, i locali devono garantirne l'isolamento.

## 2.4.6 Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Attività/Procedure/Documents
LUOGHI DI LAVORO E CONDIZIONI AMBIENTALI	<ul style="list-style-type: none"><li>• Planimetrie dei laboratori, dei locali del centro e di eventuali stabulari, con indicazioni relative alle attività che si svolgono.</li><li>• Condizioni ambientali.</li><li>• Identificazione delle aree BPL (segnalate sulle piantine).</li><li>• Sistemi di accesso ai locali.</li><li>• Precauzioni sanitarie e di sicurezza.</li><li>• Informazioni riguardo il gruppo elettrogeno e/o la continuità, le caratteristiche degli impianti di aerazione e condizionamento.</li><li>• Modalità di gestioni dei rifiuti.</li><li>• Gestione degli stabulari: pulizia, modalità di accesso, condizioni ambientali, ecc.</li></ul>
ARCHIVIO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Organizzazione degli archivi (struttura e condizioni ambientali).</li></ul>
SISTEMI DI SAGGIO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gestione degli stabulari: Preparazione del laboratorio e delle condizioni ambientali per il sistema di saggio.</li></ul>

## 2.5 Documentazione

La documentazione riguarda tutte le attività del centro, dalla programmazione, organizzazione e realizzazione degli studi e delle attività a questo collegate, all'attestazione di quanto svolto (registrazione); in questo modo è più facile evitare errori, studi inconcludenti e incompleti e la riproduzione di studi già eseguiti. Per garantire un'efficace gestione di tutta la documentazione e una funzionale conduzione delle attività, è necessario individuare e documentare la catena delle funzioni e delle responsabilità, verificando tra l'altro anche la distribuzione dei carichi dei lavoro del personale (prospetto generale dei lavori).

La descrizione e la gestione di tutte le attività del centro deve essere definita in procedure scritte (POS) autorizzate dal direttore del centro, redatte in maniera chiara e comprensibile e disponibili a tutto il personale del centro stesso.

### 2.5.1 Il prospetto generale dei lavori

Il prospetto generale dei lavori è uno dei documenti richiesti per la conformità alla BPL. Riporta sommariamente informazioni su tutti gli studi eseguiti e quelli in corso di esecuzione e fornisce una panoramica delle attività in cui il centro è coinvolto, permettendo una rapida valutazione sul carico di lavoro complessivo del centro stesso. Prima della pianificazione e programmazione di un nuovo studio è importate quindi che il Direttore del centro visioni il prospetto generale dello studio per una coerente e organica assegnazione del personale, delle risorse finanziarie, delle attrezzature, dei materiali ed in generale per un'ottimizzazione della logistica. La consultazione del prospetto generale dei lavori è inoltre fondamentale per la pianificazione di tutte le attività ispettive da parte dell'Unità di Assicurazione della Qualità.

Non è previsto un formato standard da seguire, ma le informazioni da indicare per ogni studio sono almeno: il numero identificativo, il titolo, il direttore, la data di inizio e quella di conclusione, la tipologia di saggio, il metodo di applicazione della sostanza in esame, le date di avvio e di chiusura della fase sperimentale. Il prospetto generale dei lavori costituisce un documento ufficiale del centro e come tale deve essere adeguatamente archiviato, secondo l'ordine cronologico dello stato di aggiornamento.

### 2.5.2 POS

Le procedure operative standard (POS) sono procedure di lavoro scritte che descrivono il centro, la sua organizzazione e le sue attività in modo completo e dettagliato. Le POS esplicitando la catena delle responsabilità, limitando gli errori di esecuzione e migliorando la tracciabilità dei processi, promuovono il miglioramento complessivo della qualità degli studi prodotti dal centro stesso. La

---

realizzazione di un buon sistema di POS è uno strumento fondamentale per assicurare la conformità del centro alla BPL.

In ogni laboratorio del centro devono essere prontamente disponibili le POS relative alle attività che vi si svolgono.

Tutte le POS devono essere approvate dalla direzione e devono essere redatte in uno stile semplice e di immediata comprensione. Devono riguardare non solo tutti gli aspetti tecnici degli studi, ma anche le attività di tipo gestionale ed amministrativo. Particolare attenzione deve essere posta nella descrizione di attività gestionali che incidono sullo svolgimento dello studio (ad esempio, il trasferimento dei dati agli archivi o la gestione di documenti) o sulla sicurezza e l'igiene (ad esempio la manipolazione di prodotti chimici pericolosi, l'eliminazione dei rifiuti, ecc.). Le POS devono essere pienamente comprese e rispettate; a tal fine è importante che nel caso in cui nell'esecuzione di una attività si verifichi una deviazione da quanto indicato nella relativa procedura, si prevedano adeguati sistemi di comunicazione tra il personale, il direttore dello studio e la direzione. Qualsiasi divergenza dalle POS deve essere pienamente documentata nei dati grezzi.

Tutte le procedure e le loro successive revisioni, prima della loro diffusione devono essere riviste dalla Unità di Assicurazione della Qualità (UAQ) per la verifica di conformità ai principi BPL.

L'efficace attuazione di un buon sistema di procedure richiede:

- il supporto continuo di tutto il personale per la loro stesura ( le POS devono essere considerate un elemento essenziale nell'organizzazione e cultura del laboratorio). Per garantire l'efficacia della POS nel descrivere la specifica attività del centro, deve essere identificata una persona responsabile della sua redazione;
- l'adozione, nella stesura, di uno stile chiaro ed efficace che fornisca le indicazioni necessarie e sufficienti a svolgere in modo univoco l'attività oggetto della procedura stessa. A tal fine si consiglia di adottare un formato comune con un sommario e l'articolazione in capitoli logici.
- la tracciabilità delle POS emesse per facilitare e garantire la ricostruzione storica. E'importante adottare uno stile di redazione con numerazione della revisione, data di rilascio e di distribuzione. Tutte le POS devono essere conservate in modo cronologico;
- un sistema di gestione che garantisca che le POS, nella versione corrente, siano sempre disponibili e nella giusta collocazione. In genere viene consigliata l'adozione di un sistema che preveda la distribuzione delle procedure in una modalità che non consenta di modificarne il testo. Le POS possono anche essere rese disponibili in versione elettronica, e in questi casi si ricorda che devono essere previste anche POS che ne regolino la stampa e le firme elettroniche.
- l'integrazione e armonizzazione con tutta l'eventuale documentazione, direttive di gestione del laboratorio e del personale già presente nella struttura che ospita il centro;
- la copertura completa di tutte le fasi tecniche ed amministrative di uno studio (programma dello studio, gestione, conduzione e reporting).

Per il centro l'adozione di POS migliora:

- l'efficienza riducendo la variabilità individuale nell'esecuzione dei test;
- la capacità di ricostruzione delle diverse fasi dello studio, rendendo più semplice anche l'apporto di miglioramenti tecnici e di gestione;
- la comunicazione, un semplice riferimento alla procedura può spesso risultare sufficiente per facilitare la comprensione di documenti tecnici complicati;
- la continuità e la trasmissione delle competenze in caso di ricambio del personale;
- la possibilità di verifica e di trasferimento dell'intero processo, facilitando i processi di audit, visite, trasferimento tecnologico, ecc..

Secondo quanto riportato nel D.Lgs 50/2007, affinché sia assicurata la conformità alla BPL e le attività del centro risultino ben gestite è necessario disporre di POS che descrivano almeno le seguenti attività (*tabella 3*):

---

**Tabella 3**

### **7. Procedure operative standard**

1. Ogni centro di saggio deve disporre di procedure operative standard (POS) approvate dalla direzione del centro, atte a garantire la qualità e l'integrità dei dati ivi prodotti. Eventuali revisioni di tali POS devono essere approvate dalla direzione.

2. Ciascuna unità o area separata del centro di saggio deve avere a disposizione immediata le POS relative alle attività ivi condotte. A complemento delle POS possono essere utilizzati libri, metodi analitici, articoli e manuali.

3. Eventuali deviazioni dalle POS nell'ambito di uno studio devono essere documentate e riconosciute dal direttore dello studio ed eventualmente anche dal ricercatore principale.

4. Devono essere disponibili POS relative alle seguenti categorie di attività, senza tuttavia escluderne altre (i dettagli indicati in ciascuna voce vanno intesi, solo come esempi illustrativi):

*1) Sostanze in esame e di riferimento:*

Ricevimento, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionatura e immagazzinamento.

*2) Strumentazione, materiali e reagenti:*

*a) Strumentazione;*

Uso, manutenzione, pulizia e taratura

*b) Sistemi informatizzati*

Convalida, funzionamento, manutenzione, sicurezza, controllo di eventuali modifiche e salvataggi dati;

*c) Materiali, reagenti e soluzioni.*

Preparazione ed etichettatura

*3) Registrazione dati, relazioni, immagazzinamento e recupero:*

Codifica di studi, rilevamento di dati, preparazione di relazioni, sistemi di repertoriazione, elaborazione dei dati, incluso l'utilizzo dei sistemi informatizzati.

*4) Sistemi di saggio (se di pertinenza):*

*a) Preparazione del laboratorio e delle condizioni ambientali per il sistema di saggio;*

*b) procedure di ricevimento, trasferimento, adeguata collocazione, caratterizzazione, identificazione e custodia del sistema di saggio;*

*c) preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e a conclusione dello studio;*

*d) manipolazione di singoli individui di un sistema di saggio ritrovati moribondi o morti durante lo studio;*

*e) raccolta, identificazione e manipolazione di reperti, inclusa l'autopsia e le analisi istopatologiche;*

*f) ubicazione e collocazione dei sistemi di saggio nei campi sperimentali.*

*5) Procedure di assicurazione della qualità*

Funzioni del personale addetto all'assicurazione della qualità in riferimento a progettazione, definizione del calendario, esecuzione, documentazione e relazioni delle ispezioni.

### 2.5.3 Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Attività/Procedure/Documenti
GESTIONE DELLA DOCUMENTAZIONE	<ul style="list-style-type: none"><li>• Definire lo stile di tutte le procedure del centro, tecniche e gestionali (formato, struttura, organizzazione dei contenuti e degli argomenti, modalità di codifica/identificazione).</li><li>• Gestione delle POS e dei documenti (scrittura, approvazione, modifica, emissione, distribuzione, revisione e archiviazione).</li><li>• Gestione della corrispondenza e delle comunicazioni.</li><li>• Controllo delle POS tramite liste di aggiornamento.</li><li>• Gestione dei documenti di registrazione.</li><li>• Prospetto generale dei lavori.</li></ul>
ARCHIVIO	<ul style="list-style-type: none"><li>• Modalità di catalogazione e di conservazione.</li><li>• Autorizzazioni all'accesso agli archivi (elenchi personale autorizzato).</li><li>• Modalità di prelievo/deposito e registrazioni degli spostamenti.</li><li>• Archiviazione documenti (programma dello studio, relazione finale, doc. relativi alle ispezioni, doc. relativi al personale, fascicolo storico delle POS, doc. della strumentazione ed del monitoraggio ambientale).</li></ul> Archiviazione sostanze in esame e di riferimento, campioni, reperti e dati grezzi.

## 2.6 Materiali ed attrezzature

Il percorso per la qualità ha bisogno anche che i materiali e le attrezzature rispondano a precisi requisiti. Sia che si tratti di soluzioni, sostanze e sistemi di saggio che di strumenti, apparecchiature e materiale di consumo devono essere applicati programmi di assicurazione della qualità in termini di controllo e gestione. L'applicazione di procedure di verifica, che prevedono un monitoraggio continuo di tutte le attività del laboratorio, dei materiali e della strumentazione utilizzati, risulta difatti imprescindibile dalla riproducibilità, precisione ed accuratezza dei dati prodotti.

### 2.6.1 Sistemi di saggio

Per "sistema di saggio" la BPL identifica animali, piante, batteri, linee cellulari o matrici chimico fisiche su cui si accerta la sicurezza per la salute e l'ambiente della sostanza oggetto dello studio.

Al direttore dello studio, sulla base del programma, compete la scelta del test da effettuare e di conseguenza del sistema di saggio più idoneo. In tale scelta, per qualsiasi studio, si deve tener conto dell'adeguatezza del modello, della tipologia di studio, degli obiettivi del progetto, della disponibilità di dati pregressi e dell'esperienza passata. La scelta del sistema di saggio deve essere adeguatamente giustificata nel programma, anche in funzione dell'individuazione del personale e delle procedure più adeguate all'esecuzione del test e alla gestione del sistema di saggio.

La qualità del sistema di saggio è determinante per la qualità dei risultati dello studio. E' importante assicurare che i sistemi di saggio impiegati e tutto ciò che viene in contatto con essi sia il più possibile esente da qualsiasi tipo di contaminazione che potrebbe inficiare lo studio. La qualità dei mangimi, degli alloggi, della strumentazione per il controllo ambientale, ecc. deve essere valutata e verificata in accordo con il personale dell'UAQ.

Inoltre per i sistemi di saggio deve essere garantito, da parte dei fornitori, che la qualità del prodotto acquistato non sia stata compromessa da variabili come ad esempio antiparassitari, contaminazione, rinnovo colonia, cure veterinarie, problemi di trasporto, ecc. A questo proposito, a supporto della direzione del centro di saggio, il Gruppo di Lavoro OCSE ha pubblicato un documento di indirizzo sugli aspetti relativi a diverse categorie specifiche di forniture (OECD Series on Principles of GLP and Compliance Monitoring N.5 - Compliance of laboratory suppliers with glp principles).

La gestione dei sistemi di saggio è molto diversa a seconda che si tratti di sistemi chimico fisici o di sistemi biologici. Avendo sempre come obiettivo l'assicurazione della qualità dei dati e l'integrità dello studio, nel primo caso l'enfasi è centrata sulla gestione della strumentazione mentre nel secondo



---

caso sull'identificazione del sistema in uso e sul suo benessere. In particolare per il benessere dei sistemi biologici devono essere stabilite e garantite adeguate condizioni di sistemazione, manutenzione e cura, che siano anche conformi alle prescrizioni delle normative vigenti in materia di importazione, raccolta, cura e utilizzazione di animali, vegetali ed altri sistemi cellulari e subcellulari.

Devono essere predisposte delle specifiche POS che prevedano al momento dell'arrivo dei sistemi di saggio, la registrazione e la gestione. Tra le attività da effettuare al ricevimento quelle di ispezione, conta, valutazioni per la salute generale e per lo stress indotto dal trasporto e le valutazioni per richieste specifiche. Per ogni sistema di saggio si devono registrare i dati relativi all'età, al peso, al sesso, ecc. seguendo quanto definito nel programma dello studio.

In generale per ogni fase del ciclo di gestione dei sistemi di saggio (acclimatazione, approvvigionamento, arrivo, registrazione, alloggiamento, allevamento, alimentazione, cure, ecc.) deve essere definita una POS e devono essere mantenute tutte le registrazioni di riferimento.

### **2.6.2 Attrezzature**

Le norme della BPL richiedono che venga garantita l'affidabilità e l'accuratezza dei dati generati. La strumentazione utilizzata in uno studio deve essere pertanto adeguata agli scopi preposti e garantire affidabilità dei dati prodotti. Nel caso delle bilance, ad esempio, esse devono avere adeguata sensibilità, precisione ed accuratezza e devono essere mantenute nelle adeguate condizioni standard di utilizzo, con temperatura ed umidità controllate. Garantire una corretta esecuzione di uno studio in BPL, significa anche avere delle strumentazioni (inclusa la strumentazione per il controllo dei fattori ambientali ed i sistemi informatici convalidati) che assicurino un corretto immagazzinamento e recupero dei dati grezzi. E' fondamentale un controllo periodico del buono stato di funzionamento - operazioni di manutenzione, pulizia e taratura- delle attrezzature per ridurre la probabilità di un guasto imprevisto e conseguente perdita di dati. La manutenzione può essere di due tipi:

- preventiva o programmata: in cui si esegue un controllo regolare indipendentemente dalle prestazioni delle attrezzature;
- curativa o ripartiva: se l'attrezzatura non funziona secondo le specifiche tecniche strumentali o se l'apparecchiatura è rotta.

In caso di guasti deve essere predisposta una relazione che descriva la causa e la tipologia dell'intervento. Tale relazione deve essere datata e firmata dall'operatore che ha eseguito l'intervento e deve essere corredata da una dichiarazione che riporti se lo strumento è idoneo all'uso oppure no.

Particolare attenzione deve essere posta nel caso di apparecchiature che non possiedano un idoneo sistema di backup dei dati o nel caso di mancato sistema per il funzionamento in continuo delle apparecchiature (per prevenire perdita dei dati in caso di improvvise interruzioni di corrente).

Per tutte le operazioni sopracitate devono essere disponibili delle procedure operative standard.

Inoltre, per ogni attrezzatura deve essere mantenuta nel laboratorio la documentazione completa sia della gestione che dell'uso. Per gli aspetti inerenti la gestione devono essere disponibili tutte le informazioni relative alle prove di idoneità, alle tarature, alle riparazioni, alle manutenzioni ordinarie e straordinarie. Per le informazioni relative all'impiego devono essere riportate in appositi registri, lo studio di riferimento, la tipologia di analisi, la data ecc., nonché le informazioni relative ai controlli periodici (ad esempio controllo regolare dei pesi di riferimento, dati di temperatura per i frigoriferi, ecc.).

Tutte le apparecchiature in servizio devono essere registrate ed è buona norma apporre sugli strumenti etichette che indichino la data e chi ha effettuato l'ultima assistenza e la data della successiva manutenzione.

### **2.6.3 Sostanze in esame e di riferimento**

Per l'esecuzione di uno studio di qualità, in generale, è buona norma avere informazioni il più possibile dettagliate sulle sostanze e materiali utilizzate nelle varie attività sperimentali.

La BPL, a tal fine, richiede che tutte le sostanze e reagenti siano opportunamente identificati affinché possa essere chiara l'identità, l'origine, la concentrazione e la stabilità.

Inoltre dovranno essere ben specificate la data di preparazione, di scadenza e le modalità di conservazione.

---

La sostanza in esame è generalmente un composto chimico o una miscela (formulazione) che comprende uno o più composti chimici ed uno o più componenti inerti. La sostanza in esame utilizzata in uno studio può essere di varia natura: un pesticida, il principio attivo di un farmaco, un additivo alimentare, un vaccino, una sostanza di origine biologica, rifiuti di processi produttivi ecc.

Per sostanza di riferimento si 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.

La sostanza in esame o di riferimento può essere fornita da un produttore, dal committente, oppure da un settore all'interno del centro di saggio stesso. In ogni caso il profilo analitico della sostanza in esame deve essere ben caratterizzato attraverso la sua identificazione chimica, impurità, solubilità, stabilità, ecc. In alcuni centri di saggio la sostanza in esame è determinata da un gruppo indipendente del centro stesso; in questo caso è importante che il piano di formulazione della sostanza, comprensivo dei dati relativi alla stabilità ed omogeneità, sia registrato in modo chiaro ed esaustivo affinché il direttore dello studio possa avere la completa rintracciabilità documentale di tutto il processo. Nel caso in cui invece una sostanza viene fornita da un rivenditore, devono essere fornite tutte le informazioni utili per la sua caratterizzazione ed il suo utilizzo: composizione, purezza, concentrazione, stabilità, omogeneità, ecc.

Per garantire una corretta esecuzione dello studio è preferibile che le misure di concentrazione, stabilità e omogeneità della sostanza in esame siano eseguite prima dell'inizio dello studio, in una specifica fase di preparazione/programmazione e messa a punto dell'intero studio stesso. L'interpretazione dei risultati di uno studio infatti, si basa anche sulla prova che il sistema di saggio abbia ricevuto la giusta quantità di sostanza in esame, nei modi e nei tempi previsti. Per questo oltre ad un adeguato controllo in ogni fase della preparazione, anche di tipo documentale, è importante dimostrare, in modo costante, la natura e la qualità della sostanza stessa, sia tra le varie fasi di somministrazione nel corso dello studio che tra le varie dosi.

Ogni confezione della sostanza in esame e di riferimento deve essere chiaramente etichettata con le informazioni necessarie per l'identificazione (nome della sostanza, numero di lotto, data di scadenza, condizioni di conservazione, peso totale e peso iniziale lordo). Il documento di consegna deve idealmente contenere informazioni riguardo il produttore o committente, data di spedizione, identità della sostanza in esame, numero di contenitori, quantità del contenuto, numeri di lotto, identità della persona responsabile per la spedizione, nome del trasportatore e del tipo di vettore. Indipendentemente dalle dimensioni del centro di saggio o dal numero di studi condotti, deve quindi esistere una procedura formale per il ricevimento, lo stoccaggio ed il controllo della sostanza in esame e di riferimento mirati a ridurre al minimo tali rischi. Queste attività possono essere assolte anche dal direttore dello studio o da un tecnico autorizzato nel caso di centri molto piccoli. L'indicazione delle responsabilità devono essere documentate in una POS. La persona responsabile deve sapere in anticipo quando una sostanza arriverà in modo da predisporre e garantire le appropriate condizioni di conservazione e manipolazione. All'arrivo del materiale si dovrà procedere inoltre alla sua immediata registrazione e stoccaggio per evitare che condizioni ambientali improprie ne compromettano l'integrità.

Per ogni sostanza deve essere previsto un registro di utilizzo per il controllo della sostanza stessa in termini di uso e prelievo, quindi utile per il monitoraggio dell'utilizzo effettivo rispetto a quello previsto (data di prelievo, numero dello studio, peso del contenitore della sostanza prima e dopo il prelievo, peso della quantità prelevata ecc.).

Per preservare l'integrità dei risultati, la BPL inoltre richiede che la sostanza in esame sia protetta da eventuali contaminazioni incrociate causate da altre sostanze (anche la stessa sostanza chimica di una partita diversa) e/o da fattori esterni come batteri, polvere, acqua, ecc.

Nel caso in cui una sostanza in esame deve essere miscelata con un veicolo è fondamentale seguire il metodo riportato nelle procedure.

#### **2.6.4 Sistemi informatici**

I sistemi informatici utilizzati nella conduzione di uno studio che acquisiscono, elaborano, registrano e conservano informazioni e dati, devono essere sviluppati, convalidati, gestiti e mantenuti nel rispetto

dei principi di BPL; tutte le operazioni connesse ai sistemi informatici devono essere adeguatamente pianificate, condotte e documentate.

In generale i principi che si applicano sono gli stessi che si utilizzano per le apparecchiature. Nello specifico la direzione del centro deve assicurare che i sistemi informatizzati siano adatti all'uso previsto nell'ambito dello studio e garantire che siano convalidati in modo formale ovvero che funzionino secondo quanto previsto dalle relative specifiche tecniche. Pertanto dovranno essere assegnate un numero sufficiente di persone esperte e qualificate per la gestione complessiva di strutture e attrezzature oltre che essere redatte specifiche procedure per il trattamento ed archiviazione dati.

Il direttore dello studio deve avere piena conoscenza delle capacità e delle caratteristiche dei sistemi informatizzati impiegati per lo studio stesso e assicurare che siano stati convalidati.

Nell'ambito dei sistemi informatici, il personale della Unità di Assicurazione della Qualità (UAQ) deve avere compiti e responsabilità ben definiti riportati in POS specifiche.

Tra questi deve avere accesso diretto ai dati memorizzati, anche se in sola lettura al fine di evitare conflitti, in modo da poterne verificare la correttezza.

Come per qualsiasi altra apparecchiatura, tutto il personale che utilizza i sistemi informatici ha la responsabilità di seguire le norme di conformità previste dalla BPL.

Solo il personale adeguatamente addestrato può gestire i sistemi. Tale formazione deve essere, ovviamente, pienamente documentata.

La convalida di un sistema informatico prevede la richiesta, al rivenditore, di un documento che certifichi il prodotto secondo standard qualitativi riconosciuti in termini di sviluppo e produzione (ad esempio ISO 9001).

Per valutarne la conformità, inoltre, ciascun sistema deve essere testato nel centro di saggio secondo un piano/protocollo che prevede le prove da effettuare. I test devono essere conservati insieme ad una valutazione, da parte del rivenditore, che ne descriva i risultati e le conclusioni.

Nel caso in cui vi siano dei sistemi informatici che in un primo momento non sono stati utilizzati nell'ambito BPL, può essere adottata una valutazione retrospettiva. Questa prevede un rapporto sintetico di tutta la documentazione già presente, comprese le prove di convalida insieme a quelle eventualmente ancora da effettuare.

Anche per i sistemi computerizzati è essenziale la manutenzione preventiva e la gestione di eventuali guasti. La manutenzione deve essere pianificata, documentata e deve essere riportata la data dell'esecuzione di ogni eventuale intervento.

A valle di aggiornamento di versioni e/o aggiunta di nuove componenti risulta sempre necessario valutare l'eventualità di una nuova convalida del sistema stesso.

### 2.6.5 Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Attività/Procedure/Documenti
GESTIONE DEGLI STRUMENTI E DEI SISTEMI INFORMATICI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Approvvigionamento, accettazione e convalida.</li> <li>• Gestione delle documentazione di ciascun strumento o sistema informatico (identificazione, scheda strumento, funzionamento, taratura).</li> <li>• Gestione guasti, malfunzionamenti e manutenzione (ordinaria, straordinaria).</li> <li>• Gestione degli accessi.</li> <li>• Registro strumenti.</li> </ul>
GESTIONE DEI MATERIALI ED ATTREZZATURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestione materiali ed attrezzature di consumo (approvvigionamento, ricevimento, identificazione, etichettatura, conservazione, stoccaggio ed archiviazione).</li> <li>• Gestione delle sostanze chimiche, reagenti e soluzioni: approvvigionamento, ricezione, identificazione, etichettatura (denominazione, concentrazione, conservazione, scadenza, origine ed eventualmente stabilità) manipolazione, preparazione, stoccaggio ed archiviazione.</li> <li>• Registro magazzino e modalità di prelievo e deposito.</li> <li>• Gestione dell'approvvigionamento di tutti i servizi, strumenti e materiali e relazioni con i fornitori.</li> </ul>

Aree tematiche	Attività/Procedure/Documenti
GESTIONE DELLE SOSTANZE IN ESAME E DEI MATERIALI DI RIFERIMENTO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestione delle sostanze in esame e di riferimento: approvvigionamento, ricezione, identificazione, etichettatura (denominazione, concentrazione, conservazione, scadenza, origine ed eventualmente stabilità) manipolazione, preparazione (anche in caso di miscela con un veicolo), stoccaggio ed archiviazione.</li> <li>• Registro di utilizzo per il controllo della sostanza stessa in termini di uso, prelievo e deposito (data di prelievo, numero dello studio, peso del contenitore della sostanza prima e dopo il prelievo, peso della quantità prelevata ecc.).</li> <li>• Documentazione di tutte le informazioni utili per la caratterizzazione ed l'utilizzo della sostanza in esame (anche in caso in cui essa è somministrata insieme ad un veicolo): composizione, purezza, concentrazione, stabilità, omogeneità, ecc.</li> </ul>
GESTIONE DEI SISTEMI DI SAGGIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedure di approvvigionamento, ricevimento e registrazione, caratterizzazione, identificazione e custodia del sistema di saggio, trasferimento, adeguata collocazione, acclimatazione, allevamento, cure.</li> <li>• Preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e a conclusione dello studio.</li> <li>• Manipolazione di singoli individui di un sistema di saggio ritrovati moribondi o morti durante lo studio.</li> <li>• Raccolta, identificazione e manipolazione di reperti, inclusa l'autopsia e le analisi istopatologiche.</li> <li>• Ubicazione e collocazione dei sistemi di saggio nei campi sperimentali.</li> </ul>

## 2.7 Gestione dello studio

La programmazione dello studio deve essere in forma scritta e documentata e affidata al direttore dello studio, un esperto della materia oggetto dello studio stesso, che ha la responsabilità di condurlo in conformità ai Principi. Tutte le informazioni legate allo studio devono essere conservate adeguatamente dall'archivista, così da renderne possibile a posteriori la completa ricostruzione.

I Principi chiedono una attenta e precisa programmazione e documentazione degli studi, senza entrare nel merito della scientificità o della valutazione di quale metodo o tipologia di analisi è meglio utilizzare per quel certo studio. E' richiesto comunque che lo studio sia ben documentato e contestualizzato, anche con riferimento a dati bibliografici, al fine di evitare studi duplicati o inconcludenti.

Particolare attenzione deve essere posta nel caso di studi multicentro nel qual caso devono essere ben specificate in quali siti vengono svolte le diverse fasi dello studio e le modalità di verifica delle stesse. Altri aspetti importanti sono la registrazione ed archiviazione dei dati e delle informazioni, da programmare e attuare così da consentire una rigorosa e oggettiva ricostruzione di tutte le fasi sperimentali anche dopo la chiusura dello studio stesso. Per registrazione si intende non solo l'archiviazione dei dati prodotti, ma anche l'oggettiva dimostrazione che essi sono stati generati nel pieno rispetto di specifiche procedure.

I Principi richiedono quindi procedure scritte e dettagliate per tutte le attività di laboratorio svolte, programmi degli studi ben definiti che descrivano puntualmente come il lavoro sarà organizzato in ogni fase e una relazione finale che permetta anche a posteriore di comprendere e seguire sia le motivazioni dello studio che l'evoluzione di tutte le fasi sperimentali, compresa l'interpretazione dei risultati ottenuti. Nelle indicazioni per la redazione del programma dello studio e della relazione finale sono da considerare almeno tutti quegli elementi riportati nel D.Lgs. 50 del 2007, come tra gli altri l'anagrafica del committente, le informazioni sulla sostanza e i metodi di saggio che si intendono utilizzare ( questi ultimi con riferimento alle indicazioni OCSE, o altre linee guida).

---

### 2.7.1 *Il programma dello studio*

Il programma dello studio è il documento fondamentale per l'attuazione di qualsiasi studio. Questo documento indica in dettaglio le finalità dello studio, la progettazione complessiva dell'esperimento incluso il calendario, la descrizione delle fasi sperimentali, i metodi e materiali utilizzati, le responsabilità del personale scientifico coinvolto, la tipologia di dati da raccogliere ecc. Il programma dello studio è il documento centrale di informazione sullo studio per il personale assegnato a quello studio stesso e a parti terze come l'Unità per l'Assicurazione della Qualità (UAQ), il committente. Deve pertanto essere progettato e scritto in modo da soddisfare le esigenze scientifiche dello studio, la conformità ai principi della BPL e quelle di una chiara e comprensibile esposizione per tutti (anche per un membro di una autorità di controllo).

La BPL richiede che il programma dello studio sia firmato per approvazione tramite data e firma dal direttore dello studio, verificato dall'UAQ per la valutazione della conformità prima dell'inizio delle attività sperimentali e conservato come parte dei dati grezzi. Se richiesto dalla normativa nazionale vigente dovrà essere approvato anche dalla direzione e dal committente.

E' pertanto buona prassi che prima dell'inizio dello studio sia possibile disporre di un tempo sufficiente per consentire la presentazione del programma al personale interessato per eventuali adeguamenti al disegno sperimentale, e di attendere la verifica dell'UAQ sulla conformità alla BPL.

Tutto il personale coinvolto nello studio deve avere facile accesso ad una copia del programma; al fine di verificare che tutti ne abbiano preso visione è buona prassi che questo sia firmato da ogni destinatario. È inoltre buona pratica, ma non un requisito BPL, tenere riunioni informative prima dell'inizio dello studio per assicurare che tutti siano consapevoli del loro ruolo nello studio.

Nel caso in cui un saggio venga eseguito in maniera routinaria, come ad esempio un saggio di tossicità acuta, è possibile ricorrere ad un programma dello studio articolato in una parte di descrizione generale ed una supplementare. Nella prima possono essere riportate le informazioni di descrizione del saggio di tipo generale (informazioni sul centro, sul metodo, ecc.), mentre in quella supplementare le informazioni specifiche per quel singolo studio (dettagli sulle sostanze, data di inizio, ecc.). La parte generale è approvata dal direttore del centro, dal direttore responsabile dell'esecuzione di tali studi e dall'UAQ, mentre il documento supplementare è firmato e datato dal direttore dello studio incaricato. Il documento combinato – parte generale e parte supplementare – costituisce il programma dello studio.

Nel programma dello studio al minimo dovranno essere riportate le seguenti informazioni:

- identificazione: per individuare univocamente lo studio nei registri del laboratorio e confermare l'identità di tutti i dati generati, è necessario assegnare allo studio un numero univoco di registrazione/riconoscimento. Tutto il materiale relativo a quello studio dovrà riportare tale codice identificativo.
- titolo e scopo: è importante spiegare perché uno studio viene effettuato; per una efficace pianificazione e progettazione lo scopo del lavoro deve essere chiaro e comprensibile.
- identificazione della sostanza: è necessario indicare il nome chimico e/o numero di codice della sostanza in esame, informazioni sulla composizione e caratterizzazione o, nel caso non ancora disponibili, su come questi verranno determinati. Nel caso sia necessario utilizzare eventuali altre sostanze di controllo o veicoli anche per queste è necessario riportare nel programma dello studio i dati di identificazione.
- referimenti al committente e al centro di saggio: deve essere indicato il committente e il luogo di effettuazione della sperimentazione specificando la denominazione di tutti gli enti/società coinvolte. Il committente e il centro di saggio possono o meno appartenere allo stesso ente.
- personale responsabile: il nome del direttore dello studio deve essere incluso nel protocollo. E' buona norma identificare eventuali altri ricercatori che contribuiscono significativamente allo studio e, eventualmente, responsabili dell'interpretazione dei dati da loro prodotti.
- cronoprogramma: per ciascuno studio devono essere indicate le date di inizio e fine (corrispondenti rispettivamente alla data in cui il programma è approvato ed alla data in cui il rapporto finale è firmato dal direttore dello studio). Inoltre per ciascuna fase sono da indicare la data di avvio e completamento ovvero le date in cui i primi e gli ultimi dati sperimentali vengono raccolti. Queste informazioni possono essere inserite in un piano di attività temporale da accludere allo studio.

- 
- metodo di saggio: è importante indicare il metodo di saggio utilizzato, le motivazioni della scelta ed il riferimento alle linee guida pertinenti; spesso la scelta del metodo è basata su dati di base disponibili nel sito di saggio.
  - sistema di saggio: sono necessarie tutte le informazioni sul sistema di saggio utilizzato come la specie, ceppo, età, peso, l'origine ecc. Deve essere chiara la modalità di identificazione degli animali compresa l'eventuale assegnazione ad uno specifico gruppo sperimentale. Il programma deve contenere anche i dettagli della zootecnia compresi le condizioni ambientali, la dieta e la relativa provenienza.
  - somministrazione: il programma deve contenere tutti i dettagli riguardo al dosaggio come: livelli di dosaggio, frequenza, veicoli utilizzati, metodo di preparazione.
  - effettuazione delle misurazioni ed analisi: è necessario indicare il tipo e la frequenza delle misurazioni da effettuare. I dettagli dei metodi di analisi, eventualmente inclusi nei programmi di studio, devono essere disponibili come Procedure Operative Standard (POS) o come documenti tecnici a cui il laboratorio fa riferimento (es. metodi statistici).
  - archiviazione: devono essere specificati i documenti e i dati che devono essere conservati dopo lo studio e il periodo per cui saranno mantenuti.

Il programma dello studio non deve essere pensato come immutabile. Il direttore dello studio può anche pianificare nel disegno dello studio delle modifiche per consentire di adeguare il programma rispetto ai risultati o ad altri fattori, quali un cambiamento di prospettiva o di comportamento occorsi durante l'esecuzione. Nel caso di emendamento del programma, questo dovrà essere documentato e giustificato.

Gli elementi fondamentali di un emendamento previsto ad un programma dello studio sono:

- il punto dello studio modificato deve essere chiaramente identificato;
- l'emendamento deve essere univocamente numerato;
- il motivo della modifica deve essere esaustivo e completo;
- la nuova istruzione deve essere chiara;
- il programma emendato deve circolare secondo la lista di distribuzione del programma originale.

Non rientrano negli emendamenti, cambiamenti non previsti come omissioni, errori nella conduzione dello studio o altri casi in cui non è stato seguito quanto programmato. Tali eventi non programmati costituiscono deviazioni dal disegno dello studio e devono essere documentati come eventi *una tantum* in un file di nota allegato ai pertinenti dati grezzi.

Tutti i cambiamenti (emendamenti e deviazioni) devono essere approvati dal direttore dello studio tramite data e firma, quindi registrati e conservati insieme al programma dello studio.

### **2.7.2 La relazione finale**

La relazione finale è il documento conclusivo che descrive in modo completo e accurato lo svolgimento e i risultati di uno studio. Il responsabile della relazione finale è il direttore dello studio garante anche dell'interpretazione scientifica dei risultati dello studio. La relazione finale deve consentire al lettore di comprendere e seguire sia le motivazioni dello studio che l'evoluzione di tutte le fasi sperimentali e l'interpretazione data ad ogni fase dello studio. La presentazione dei risultati deve riflettere in modo accurato e completo i dati grezzi, anche se non è necessario inserire ogni dato grezzo, ma solo quei dati originali ritenuti fondamentali per l'interpretazione dei risultati stessi. Allo stesso tempo la relazione finale non deve rappresentare una selezione dei soli "punti salienti" tralasciando parti che, per qualsiasi motivo, non sono state eseguite o per le quali è stata necessaria una replica.

Dalla sua lettura deve essere possibile seguire l'intero studio e comprenderne i risultati senza avere necessità di ricorrere ad altra documentazione.

Inoltre la relazione finale deve sempre riportare tutti gli aspetti dello studio che risultino devianti dal programma iniziale o dalle procedure operative standard, darne un'adeguata e motivata spiegazione oltre che una valutazione dell'influenza sull'integrità dello studio stesso.

Nella relazione finale devono essere inclusi anche i rapporti redatti dai ricercatori a cui era stata affidata la responsabilità di fasi specifiche, rapporti che devono essere datati e firmati dagli autori stessi. Ad esempio per studi multisito dove, già a partire dalla pianificazione, la responsabilità di una

---

fase è affidata ad un ricercatore principale, questo dovrà redigere un rapporto sui lavori svolti e garantire che siano stati eseguiti in conformità ai principi BPL.

Tale rapporto dovrà essere redatto in modo che il direttore dello studio possa inserirlo utilmente nella relazione finale. Eventuali pareri forniti da esperti esterni allo studio dovranno essere da questi firmati ed inclusi nella relazione finale.

Al direttore dello studio spetta, infine, la responsabilità di una dichiarazione attestante che lo studio nel suo complesso è stato svolto in conformità alla BPL.

Il rapporto dovrà contenere almeno:

- titolo descrittivo,
- informazioni sul centro di saggio quali nome, indirizzo, nome del direttore dello studio,
- nomi dei responsabili del centro che hanno fornito informazioni, tramite rapporti, utili per la redazione della relazione finale.
- identificazione della sostanza in esame mediante codice o nome (IUPAC, CAS ecc.),
- identificazione della sostanza di riferimento (nome chimico),
- caratterizzazione della sostanza in esame con riferimento alla purezza, stabilità ed omogeneità,
- date di inizio e fine dello studio,
- descrizione dei metodi e materiali utilizzati,
- sintesi dei risultati con tutte le informazioni e i dati richiesti dal programma degli studi, compresi calcoli e metodi statistici,
- valutazione e discussione dei risultati e, dove opportuno, le conclusioni,
- il luogo in cui campioni, reperti, dati grezzi e rapporto finali sono conservati.

La relazione finale deve essere corredata dalla dichiarazione dell'unità di assicurazione di qualità che certifichi le date in cui sono avvenute le ispezioni e le eventuali osservazioni comunicate al direttore del CdS e al direttore dello studio.

### **2.7.3 Controllo e sicurezza dei dati**

Per la preservazione dei dati, la BPL richiede che siano previste delle procedure di sicurezza che regolino la protezione dei sistemi informatici in tutte le loro parti.

In questo contesto devono essere previste procedure *ad hoc* per il controllo sia degli accessi che delle modifiche e per evitare la perdita dei dati.

La progettazione di un sistema informatico deve prevedere la protezione di tutto il percorso di produzione di un dato, registrando tutte le eventuali modifiche (con l'identificazione di chi, quando e perché il cambiamento è stato effettuato) senza la perdita del dato originale.

Per evitare potenziali fonti di problemi e di non conformità, particolare attenzione deve essere rivolta alle comunicazioni tra i vari computers e tra computer e componenti periferiche essendo queste, spesso, la causa di errori, alterazioni o perdita di dati.

Tutte le persone che lavorano con sistemi informatici devono essere consapevoli della necessità di sicurezza nella protezione dei dati.

È necessario, per evitare perdite, eseguire regolarmente il backup dei dati e dei programmi e prevedere comunque procedure di emergenza. In genere in questo ultimo caso tali azioni prevedono il temporaneo ritorno alla registrazione dei dati in modo cartaceo.

Inoltre dovrebbe essere una prassi standard conservare le copie su supporti differenti e non manipolabili, per poter eseguire un ripristino completo del sistema.

#### 2.7.4 Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Attività/Procedure/Documents
GESTIONE DEGLI STUDI	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gestione del programma dello studio (pianificazione, approvazione, codifica, distribuzione, archiviazione).</li><li>• Redazione del programma dello studio (titolo, scopo, personale responsabile, identificazione della sostanza, riferimenti del committente e del CdS, metodo di saggio, sistema di saggio, somministrazione, pianificazione delle attività..).</li><li>• Gestione degli emendamenti e scostamenti dello studio.</li><li>• Gestione del quaderno di attività.</li><li>• Definizione del processo di elaborazione della relazione finale (struttura, stesura, revisione, approvazione, distribuzione e archiviazione).</li></ul>
CONTROLLO E SICUREZZA DEI DATI	<ul style="list-style-type: none"><li>• Modalità di registrazione dei dati (elettronici e cartacei) e controllo delle modifiche.</li><li>• Conservazione dei dati: dal dato grezzo al dato elaborato (Backup dei dati e modalità di conservazione delle copie).</li><li>• Modalità di controllo degli accessi e delle modifiche.</li><li>• Modalità di validazione dei fogli di calcolo.</li></ul>

## 2.8 Unità di Assicurazione della Qualità (UAQ)

Al fine di assicurare la qualità dei risultati di uno studio, per la buona pratica di laboratorio, il centro deve dotarsi di un programma di assicurazione della qualità documentato, a garanzia che tutti gli studi siano pianificati e condotti in conformità ai principi della BPL stessi. L'UAQ fa parte di questo processo di assicurazione di qualità con specifiche funzioni di verifica/ispezione, sia di tutta l'organizzazione del centro di saggio che di tutte le fasi operative di uno studio. Conformemente alla BPL, essa agisce come un servizio di controllo di qualità "esterno", ovvero di un testimone indipendente dall'intero processo di realizzazione di uno studio.

### 2.8.1 Compiti ruoli e funzioni dell'UAQ

In conformità ai principi della buona pratica di laboratorio, il centro deve dotarsi di un programma di assicurazione della qualità documentato, la cui attuazione deve essere affidata a una Unità di Assicurazione della Qualità (UAQ) - costituita da una o più persone indipendenti, ovvero che non abbiano alcun coinvolgimento nell'esecuzione degli studi. Questa riferisce direttamente ai responsabili della gestione del centro e/o dello studio e non al personale operante nello studio stesso, a evitare qualsivoglia conflitto di interesse con lo svolgimento dello studio e a garanzia di una valutazione la più oggettiva possibile durante le ispezioni.

Compito fondamentale dell'Unità è di verificare il rispetto e il mantenimento complessivo di conformità per il centro ai requisiti della BPL, anche mediante un efficace funzionamento del sistema di gestione. A tal fine il personale che vi afferrisce deve avere una conoscenza approfondita e documentata dei principi della BPL, conoscere le procedure di gestione, di organizzazione e tecnico/scientifiche adottate dal centro e avere accesso ai documenti del personale e delle procedure a tutti i livelli di organizzazione. Più in generale è importante che il personale abbia anche familiarità con gli studi sottoposti alla certificazione e che vi siano canali di comunicazione efficaci con il direttore dello studio per eventuali richieste di chiarimenti e/o approfondimenti.

Nel rispetto dei principi di BPL, l'UAQ deve visionare tutte le fasi dello studio, dalla pianificazione, ai rapporti e all'archiviazione della documentazione con delle ispezioni periodiche e pianificate, i cui esiti devono essere rilasciati ai soli direttore dello studio e direzione del centro di saggio. Questi rapporti sono importanti per ricostruire, anche a ritroso la corretta conduzione delle diverse fasi di uno studio. Ad esempio nel caso in cui nel corso di uno studio alcuni dati non siano stati correttamente registrati e/o valutati, l'intervento dell'UAQ consente un preciso rilievo dell'accaduto, un adeguato trattamento con una azione specifica e soprattutto la tracciabilità di quanto occorso.



---

Al fine di incoraggiare UAQ stessa a riferire con onestà i risultati, senza timore che il centro possa essere danneggiato nel caso di rilevanze avverse, i registri e gli esiti non sono sottoposti a valutazione da parte degli enti normativi e all'autorità; unica eccezione è nel caso di verifica del corretto agire dell'UAQ. Ne segue che tali rapporti devono essere archiviati separatamente dalla relazione finale dello studio in modo che le autorità di regolamentazione non vi accedano inavvertitamente durante le ispezioni.

L'UAQ deve essere consapevole di tutti gli studi programmati e in corso, anche di quelli non inerenti alla BPL e deve avere una copia o l'accesso diretto al prospetto generale dei lavori che, in centri di piccole dimensioni, può esserle affidato per il mantenimento/aggiornamento. Inoltre dovrà ricevere una copia di ciascun programma dello studio con il compito di revisionarlo per verificarne la completezza e chiarezza nel rispetto dei principi della BPL; dovrà poi mantenere copia di tutti i programmi approvati e eseguiti nel centro nonché delle eventuali modifiche.

A conclusione di uno studio dovrà fornire una dichiarazione, da allegare alla relazione finale, che il rapporto dello studio è completo e rispecchia esattamente le modalità di conduzione e i dati ottenuti, anche a valle di eventuali non conformità rilevate ma poi risolte. Nella dichiarazione si dovranno riportare indicazioni riguardo alle ispezioni effettuate (data, oggetto del controllo, eventuali osservazioni segnalate al direttore dello studio, .....). Da notare che la dichiarazione non è una dichiarazione di conformità alla BPL, è il direttore dello studio che deve fornire questo documento.

In generale si raccomanda che la dichiarazione di assicurazione della qualità:

- sia compilata solo dopo che il direttore dello studio ha dichiarato la conformità alla BPL dello studio stesso;
- indichi se la relazione finale riflette accuratamente i dati dello studio.

La dichiarazione, rilasciata al direttore dello studio e alla direzione del centro di saggio, deve essere considerata esclusivamente come un documento di lavoro interno.

Relativamente alla stesura delle POS l'Unità non partecipa in modo diretto alla realizzazione, ma ha la responsabilità di rivederle ed esaminarle, senza entrare nel merito del contenuto tecnico/scientifico, per verificarne la loro chiarezza, completezza e coerenza con le altre POS del sistema di gestione del centro e, soprattutto, la conformità ai principi della BPL. In alcuni laboratori a tal fine, anche se non è obbligatorio, le POS sono firmate dall'UAQ.

La completa responsabilità della redazione, del contenuto scientifico, approvazione, distribuzione, archiviazione e conformità alla BPL delle POS resta alla direzione del centro di saggio.

L'UAQ deve anche controllare la conformità alle BPL dei sistemi informatici e deve essere addestrato per ogni tecnica specialistica necessaria alla loro gestione; in generale l'accesso ai dati immagazzinati nel sistema informatico è in sola lettura.

### **2.8.2 Le ispezioni**

L'UAQ deve predisporre una programmazione generale delle ispezioni insieme alla tipologia/natura dei processi ispettivi anche per una più efficiente ripartizione/assegnazione delle proprie risorse di personale. All'interno di questa dovranno essere anche indicati gli obiettivi delle ispezioni per lo specifico studio. La pianificazione di questa può essere eventualmente stabilita in collaborazione con il direttore dello studio, ed è soggetta ad assenso da parte della direzione del centro di saggio.

Un audit o ispezione è una attività di valutazione della conformità a determinate caratteristiche richieste, ad esempio in questo ambito ai principi BPL, che deve essere eseguita in collaborazione con le persone il cui operato è oggetto della verifica. L'UAQ svolge tre tipi di ispezione:

- sull'esecuzione dello studio;
- a strutture e impianti;
- ai processi.

Anche fornitori o appaltatori possono essere soggetti a verifiche da parte dell'UAQ.

Nelle ispezioni sull'esecuzione dello studio in generale si analizzano le fasi nodali dello stesso. La scelta di tali fasi è uno degli aspetti più importanti e critici del lavoro dell'UAQ. A volte può essere richiesto il supporto scientifico di uno specialista, ad esempio dello stesso direttore dello studio. La frequenza delle ispezioni deve essere giustificata in termini di impatto rispetto all'attività lavorativa e deve tener conto anche dell'analisi di rischio relativa.

---

Le relazioni delle ispezioni relative allo studio devono essere comunicate al direttore dello studio e alla direzione del centro. Questi dovrà rispondere ad ogni anomalia riscontrata con un piano d'azione correttivo utile a migliorare e/o assicurare la conformità dello studio.

Le ispezioni relative alle strutture ed impianti in genere riguardano:

- archivi;
- ricevimento, acclimatazione e smaltimento dei sistemi di saggio;
- sicurezza dei sistemi informatici;
- accesso e sicurezza delle strutture;
- POS di gestione;
- qualifiche del personale autorizzato;
- ecc.

Le ispezioni sui processi invece sono condotte su fasi sperimentali eseguite di routine nel centro di saggio. Si tratta di attività di breve durata che possono venire richiamate in uno studio, ad esempio processi di tipo organizzativo o, come nel caso di studi a breve termine, costituire esse stesse uno studio. Essendo attività comunque rilevanti per la conformità degli studi risulta più efficace programmarne l'ispezione indipendentemente da quella del singolo studio.

Ad esempio nel caso di studi a breve termine ripetuti con alta frequenza, singolo saggio o analisi, può essere più efficace, anche solo in termini di tempo, procedere con una ispezione a campione che verificarli tutti singolarmente.

Altro caso possono essere le attività di trasferimento dei sistemi di saggio dagli alloggiamenti al laboratorio di analisi. Queste, essendo di tipo *routinario*, possono essere considerate come un processo e come tale essere oggetto di ispezione programmata a priori; non viene pianificata la verifica in tutti gli studi in cui essa è richiamata ma solo in alcuni.

L'UAQ deve controllare tutti i rapporti degli studi con riferimento al protocollo, alle POS ed ai dati grezzi.

Una revisione non significa necessariamente un controllo al 100% di tutte le informazioni contenute nel rapporto; è sufficiente che siano visionati e controllati dati e informazioni nella misura in cui l'UAQ è confidente, che la relazione sia un completo e veritiero resoconto del modo in cui è stato effettuato lo studio e che la rappresentazione dei dati in essa riportata sia accurata.

L'UAQ, per soddisfare le norme della BPL, deve anche verificare l'autenticità delle firme, delle date, dei dati grezzi, della gestione delle correzioni e deviazioni, ecc.

I resoconti delle verifiche effettuate devono essere ben documentati in modo che sia mantenuta traccia di cosa è stato ispezionato.

Di seguito vengono riportati una serie di consigli utili ai fini di una efficace verifica ispettiva:

- come regola generale i controlli interni hanno l'obiettivo di verificare eventi e organizzazione di uno studio, non le persone;
- devono essere preparate delle POS per le ispezioni e per le relazione degli audit in collaborazione con tutto lo staff dell'UAQ;
- l'ispettore deve disporre del tempo sufficiente per l'ispezione;
- l'ispettore deve controllare il programma dello studio, le POS di riferimento ed inoltre visionare i risultati delle ispezioni precedenti.
- L'ispettore deve seguire tutte le regole relative alla sicurezza, accesso ed igiene evitando di disturbare il lavoro.
- Durante l'ispezione possono essere usate, per una migliore gestione della verifica di conformità, delle liste di riscontro.
- Il rispetto di una lista di riscontro non è garanzia di completezza ma il loro uso può costituire un'utile guida. Tali liste sono di solito stabilite e realizzate formalmente e aggiornate nel tempo.

Al termine della visita ispettiva, prima della redazione del rapporto conclusivo, è importante che l'UAQ discuta tutti i problemi riscontrati con le persone controllate. Qualsiasi errore (ad esempio di dosaggio, di identificazione di un sistema di saggio ecc.) deve essere evidenziato immediatamente.

I commenti riportati nella relazione devono essere chiari, precisi e costruttivi. A volte le soluzioni per i problemi riscontrati possono essere suggeriti dall'UAQ.

---

### 2.8.3 Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Attività/Procedure/Documenti
ASSICURAZIONE DI QUALITA'	<ul style="list-style-type: none"><li>• Funzioni del personale addetto all'assicurazione della qualità.</li><li>• Programma di assicurazione della qualità.</li><li>• Organizzazione ed esecuzione delle ispezioni.</li><li>• Gestione della documentazione e del rapporto finale.</li></ul>

---

### 3. TEST A BREVE TERMINE: UN CASO APPLICATIVO

#### 3.1 La definizione del modello

Definiti gli aspetti legati all'organizzazione e gestione del centro e del personale, il modello è stato applicato al saggio di tossicità acuta con “*Daphnia magna*”, definito come un saggio a breve termine ovvero uno studio di tossicità acuta<sup>1</sup> o di mutagenesi o di ecotossicologia acuta.

In particolare, essendo il tipo di studio eseguito con frequenza dal laboratorio, come modello per il programma dello studio è stato seguito quello combinato, ovvero articolato in due parti, una *parte generale* ed una *supplementare*. Per i Principi BPL nella prima sono da includere solo le informazioni collegate alla tipologia dello studio o della sostanza che restano invariate, ad esempio tra le indicazioni previste dalla norma le informazioni di tipo generale sul centro e sullo studio, il metodo utilizzato e il disegno sperimentale. Nella parte supplementare sono invece da inserire le informazioni specifiche del singolo test, ovvero quelle soggette a modifica, come ad esempio la sostanza in esame (concentrazione, modalità di somministrazione, ecc.) e le date relative all'avvio e conclusione della sperimentazione. La parte generale viene approvata dal Direttore del centro, dal Direttore dello studio e dall'unità di assicurazione della qualità. Mentre al Direttore dello studio incaricato il compito di firmare e datare il documento supplementare.

Per questi studi effettuati con alta frequenza, l'unità di assicurazione della qualità non deve necessariamente ispezionare la fase sperimentale di ogni studio, ma può utilizzare la modalità definita dai Principi come “ispezioni basate sui processi”. In questo caso il programma di ispezione è pianificato sull'intera serie di saggi e non sul singolo studio. E' implicito che tali modalità di ispezione devono essere ben dettagliate e riportate in specifiche POS in cui si faccia esplicito riferimento anche alla frequenza con cui l'ispezione verrà eseguita.

Per la redazione delle POS, relative sia alla descrizione delle attività di gestione e organizzazione che alla esecuzione del test, al fine di realizzare un sistema armonico ed efficace si sono definite le regole per uniformare la struttura e il formato delle POS, insieme a delle liste di riscontro per facilitarne la gestione e revisione, vedi *schema 4*.

Come esempio, in *figura 1* si riporta la POS redatta nel corso del progetto e relativa alla “Gestione dei Documenti”.

Tralasciando gli aspetti generali relativi all'organizzazione del centro, si è proceduto con un'analisi mirata solo di quelle specifiche aree trattate nel capitolo 3, individuando così le attività e gli argomenti da predisporre e documentare.

##### 3.1.1 Personale coinvolto

Individuazione di tutte le funzione da coinvolgere per una adeguata esecuzione dello studio, analisi dei livelli di formazione richiesti ed eventuali azioni di addestramento.

##### Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Procedure e documenti
Identificazione ed assegnazione del personale	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Individuazione del personale coinvolto e attribuzione di specifiche responsabilità per:<ul style="list-style-type: none"><li>• Direttore dello Studio</li><li>• Ricercatore principale (per studi multi sito)</li><li>• Personale addetto all'esecuzione dello studio</li></ul></li></ul>

---

<sup>1</sup> Il saggio di tossicità acuta misura l'effetto letale di una sostanza tossica a seguito di esposizione in tempi brevi, viene quindi misurata la mortalità degli individui di una popolazione. Un effetto tossico si può definire come l'alterazione o la compromissione di una o più funzioni (end-points) in un sistema biologico (sopravvivenza, crescita riproduzione, motilità, fotosintesi, comportamento, ecc.).

Aree tematiche	Procedure e documenti
Formazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Controllo delle competenze del personale selezionato (curriculum, mansionario e formazione) compreso il direttore dello studio.</li> <li>➤ Valutazione dell'adeguamento formativo;</li> <li>➤ Predisposizione di programmi di addestramento</li> </ul>

### 3.1.2 Strutture e ambienti

Valutazione delle condizioni ambientali e strutturali dei locali dedicati alla effettuazione degli studi, per assicurare che non si creino interferenze o sovrapposizioni tali da non influenzare i risultati e garantendo nel contempo la sicurezza degli operatori. Eventuale gestione degli accessi del personale addetto ai laboratori.

Individuazione e definizione delle modalità di archiviazione dei materiali da utilizzare o prodotti per la sperimentazione.

#### Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Procedure e documenti
Luoghi di lavoro	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Identificazione dei luoghi oggetto della sperimentazione.</li> <li>➤ Valutazione degli spazi, delle aree di lavoro e delle attrezzature e successiva identificazione con opportuna segnaletica.</li> <li>➤ Gestione degli accessi nelle aree deputate all'allevamento della <i>Daphnia magna</i>.</li> </ul>
Condizioni ambientali	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Valutazione dell'adeguamento a specifiche condizioni ambientali necessarie per la conduzione del test: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Locali</li> <li>• Frigoriferi</li> </ul> </li> <li>➤ Controllo e verifica delle apparecchiature da allacciare al gruppo elettrogeno</li> </ul>
Archivio	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Predisposizione di archivi dedicati alla conservazione dei materiali, reperti, sostanze in esame e di riferimento, reagenti che verranno utilizzati/prodotti dallo specifico studio con la <i>Daphnia magna</i>.</li> </ul>

### 3.1.3 Materiali, attrezzature e sistemi di saggio

Identificazione e gestione di tutti i reagenti, materiali, soluzioni in esame e di riferimento, sistemi di saggio, terreni di coltura ecc. utilizzati per lo studio. I Principi chiedono che il Direttore dello studio, in collaborazione con il personale addetto all'esecuzione della prova, garantisca che questi siano ben identificati e gestiti in modo controllato. A questo è da aggiungere la gestione della strumentazione, compresi i sistemi informatici, (convalida, manutenzione, funzionamento, guasti, ecc.) in conformità ai Principi.

#### Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Procedure e documenti
Sostanze in esame e di riferimento	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Indicazione e gestione della sostanza tossica da testare (es. dicromato di potassio): <ul style="list-style-type: none"> <li>• caratterizzazione, omogeneità e stabilità, etichettatura, data di ricevimento e di scadenza, manipolazione, conservazione, archiviazione.</li> <li>• predisposizione di registri per la gestione dell'utilizzo (uso, prelievo e deposito)</li> </ul> </li> </ul>

Aree tematiche	Procedure e documenti
Strumentazione, materiali e reagenti	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Predisposizione di POS per la gestione della strumentazione necessarie per il saggio come: <ul style="list-style-type: none"> <li>• incubatore/frigo termostato o stanza a temperatura controllata</li> <li>• tavola luminosa o stereo microscopio</li> <li>• luxmetro</li> <li>• oximetro</li> <li>• phmetro</li> </ul> </li> <li>• Adeguamento della strumentazione alle modalità di controllo degli accessi e delle registrazioni dei dati.</li> <li>• POS per la modalità di pulizia della vetreria.</li> <li>• Predisposizione dei registri per il controllo e utilizzo delle sostanze, dei reagenti e della strumentazione.</li> <li>• Predisposizione di POS per la manipolazione delle sostanze da utilizzare.</li> </ul>
Sistemi di saggio	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Raccolta e registrazione di tutte le informazioni per l'identificazione del sistema di saggio (<i>Daphnia magna</i>).</li> <li>➤ Predisposizioni di POS specifiche per l'allevamento della sistema di saggio (collocazione, acclimatazione, schiusa, cure, alimentazione, ecc.).</li> <li>➤ Preparazione dei registri per la raccolta dei dati e delle osservazioni.</li> </ul>

### 3.1.4 Gestione ed esecuzione dello studio

Definizione, redazione e gestione del programma dello studio. Il programma dello studio è il documento centrale di informazione sullo studio sia a parti terze come l'Unità per l'Assicurazione della Qualità (UAQ) e il committente che per il personale assegnato a quello studio stesso. Deve essere progettato e scritto in una forma chiara e facilmente comprensibile per tutti, in modo tale da soddisfare le esigenze scientifiche dello studio e la conformità ai principi della BPL. Per la gestione sia per lo studio che per i dati, grezzi ed elaborati, prodotti durante la sperimentazione devono essere individuate le modalità di registrazione, conservazione (back-up) ed archiviazione.

#### Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Procedure e documenti
Programma dello studio	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definizione e redazione di una POS specifica del centro di saggio per la redazione e gestione dello studio.</li> <li>➤ Definizione del modello ( struttura, formato) del programma dello studio</li> <li>➤ Definizione del disegno sperimentale e descrizione dei metodi da utilizzare.</li> <li>➤ Definizione delle modalità di conservazione e archiviazione dei dati (elettronici e cartacei)</li> <li>➤ Redazione del programma dello studio</li> <li>➤ Predisposizione di tutta la documentazione necessaria per l'esecuzione dello studio (registri, quaderno di attività, fogli di calcolo, materiali, sostanze, reagenti, attrezzatura, ecc.)</li> </ul>
Relazione finale	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Definizione e redazione di una POS specifica del centro di saggio per la redazione e gestione della relazione finale dello studio e della dichiarazione di conformità.</li> <li>➤ Definizione del modello ( struttura, formato) della relazione finale dello studio</li> <li>➤ Redazione della relazione finale (secondo quanto previsto dalla norma e seguendo le indicazioni riportate nella POS specifica del centro) e della dichiarazione attestante che lo studio nel suo complesso è stato svolto in conformità alla BPL.</li> </ul>

---

### 3.1.5 Programma di assicurazione della qualità

Individuazione e definizione delle attività dell'UAQ anche in considerazione che il test è un saggio che si ripete con frequenza nel tempo; definizione del programma.

#### Attività da predisporre e documentare

Aree tematiche	Procedure e documenti
Attività dell'UAQ per il saggio	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Controllo di conformità ai principi BPL del programma dello studio redatto.</li><li>➤ Identificazione dello studio approvato secondo un codice univoco e inserimento nell'elenco degli studi svolti dal centro</li><li>➤ Definizione del programma di ispezioni per la serie di studi pianificata.</li><li>➤ Controllo di conformità ai principi BPL della relazione finale.</li><li>➤ Redazione della dichiarazione nella quale attesta che il rapporto dello studio è completo e rispecchia esattamente le modalità di conduzione e i dati ottenuti.</li></ul>

**Schema 4 - Redigere e gestire una POS**

Redazione
<b>Struttura</b>
La POS deve essere chiaramente identificata e in ogni pagina deve essere indicato il numero progressivo rispetto al numero totale delle pagine.
<b>Contenuti</b>
Devono descrivere e documentare in maniera chiara e non equivocabile il processo a cui si riferiscono. A titolo di esempio l'indice può essere organizzato secondo: <i>scopo ed il campo di applicazione</i> , per evitare ambiguità nell'applicazione della stessa - <i>documentazione di riferimento</i> , normativa e i documenti utili a definire e descrivere meglio il processo oggetto della procedura - <i>responsabilità</i> , ovvero le funzioni responsabili dello svolgimento e del controllo delle attività oggetto - <i>modalità operative</i> , in cui si riportano le attività oggetto della POS stessa - <i>modelli e allegati</i> eventuali.
Riassumendole in ordine gerarchico le informazioni:

<b>Esempi di organizzazione delle informazioni</b>			
Per l'identificazione le informazioni possono essere presentate in un cartiglio come:			
PROCEDURA OPERATIVA STANDARD		LOGO	
Titolo:		POS n.:	
		Revisione n.:	
		data di emissione (gg.mm.aa)	
	Nome	Firma	Data
Redazione			
Verifica del UAQ			
Approvato da			



Per i contenuti può essere utilizzata anche la forma tabellare:

<i>DOCUMENTAZIONE DI RIFERIMENTO</i>		
Numero	Titolo	Riferimenti o link
Numero di riferimento in ordine così come appare nel testo.	Titolo completo del riferimento, dei nomi degli autori. Se ci sono autori molto diversi, scrivere autore, et al.	Scrivere la bibliografia di riferimento o dare un link a un sito web pertinente.

<i>RESPONSABILITA'</i>	
Persona o ruolo	Attività
<b>Funzione</b>	Descrivere le attività di cui la Funzione è responsabile
.....	.....

## Gestione

Per la gestione delle procedure si può ricorrere a specifiche liste di riscontro.

### REDAZIONE/REVISIONE DI UNA NUOVA POS

Titolo della nuova POS

Numero della POS:

Nome responsabile:

#### Attività per la redazione

Descrizione

Assegnata a:

il:

Da restituire entro:

Descrizione

Assegnata a:

il:

Da restituire entro:

#### Revisione

A cura di:

Consegnata il:

Da restituire entro:

Data di approvazione della POS

Data di effettuazione della prima revisione programmata

## PROPOSTA DI REVISIONE

**Titolo della nuova POS**

Numero della POS:

Numero della revisione::

### Causa della revisione

Descrizione

Rilevata da:

Data:

Problema/anomalia discussa con:

Suggerimenti

**Note**

Di seguito si riporta inoltre a titolo di esempio uno schema da poter utilizzare per la gestione e tenuta sotto controllo di tutte le POS di un centro di saggio:

## ELENCO DELLE POS

Numero della POS	Titolo	Data di emissione	N. ultima revisione	Data ultima revisione

Figura 1- POS per la gestione dei documenti

<b>GESTIONE DEI DOCUMENTI</b>					
REV.		DEL 00/00/2011			

REDATTA DA		VERIFICATA DA		APPROVATA DA	
Funzione	Firma	Funzione	Firma	Funzione	Firma

**Sommario**

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	2
2. RIFERIMENTI NORMATIVI.....	2
3. DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI.....	2
4. RESPONSABILITA'.....	3
5. MODALITA' OPERATIVE.....	3
5.1 Codifica, struttura e formato delle procedure.....	3
5.1.1 Codifica delle POS.....	3
5.1.2 Struttura.....	4
5.1.3 Formato.....	4
5.2 Codifica, struttura e formato dei documenti di registrazione.....	5
5.3 Redazione dei documenti.....	6
5.4 Approvazione ed emissione.....	6
5.5 Distribuzione.....	6
5.5.1 Documenti di origine esterna.....	6
5.6 Revisione.....	7
5.7 Annullamento.....	7
6. DOCUMENTAZIONE ED ARCHIVIAZIONE.....	7
7. MODELLI E ALLEGATI.....	7

Rev.	del	Note

La presente POS è stata redatta nell'ambito di un progetto del Servizio AMB-LAB di ISPRa come esempio di documentazione da predisporre per un sistema di gestione di qualità conforme alla BPL.

Pagina 1 di 7

<b>GESTIONE DEI DOCUMENTI</b>	
REV. DEL 00/00/2011	

**1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE**

Lo scopo della presente procedura è quello di definire le responsabilità e le modalità operative con cui viene assicurata una corretta gestione delle procedure operative standard (POS). La presente procedura si applica al controllo della redazione, verifica, approvazione, emissione, distribuzione, revisione e archiviazione delle POS.

**2. RIFERIMENTI NORMATIVI**

Non applicabile

**3. DEFINIZIONI ED ABBREVIAZIONI**

**Procedure Operative Standard (POS)**  
Le POS sono procedure documentate che descrivono le modalità di esecuzione degli studi o di altre attività generalmente non specificate in dettaglio nei programmi di studio nelle linee guida per i saggi.

**Documenti di registrazione**  
Per documento di registrazione si intende un documento che fornisce evidenza oggettiva di attività eseguite, risultati ottenuti o risorse impiegate (Modello, Allegato, Elenco).

**Documenti di origine esterna**  
Documenti tecnici di interesse del Centro

**Abbreviazioni Definizione per esteso**

DIR Cds	Direzione del Centro di Saggio
DirSt	Direttore dello Studio
BPL	Buona Pratica di Laboratorio
Cds	Centro di Saggio
POS	Procedura Operativa Standard
RArch	Responsabile Archivio
UAQ	Unità di Controllo Qualità
RUAQ	Responsabile dell'Unità di Controllo Qualità

La presente POS è stata redatta nell'ambito di un progetto del Servizio AMB-LAB di ISPRa come esempio di documentazione da predisporre per un sistema di gestione di qualità conforme alla BPL.

Pagina 2 di 7

<b>GESTIONE DEI DOCUMENTI</b>					
REV.		DEL 00/00/2011			

**4. RESPONSABILITA'**

Le responsabilità nella gestione delle POS sono così distinte:

Attività	Responsabile POS				
	DIR Cds	DirSt	UAQ	RArch	Personale qualificato con delega specifica
Redazione/Revisione					X
Verifica di conformità	X			X	
Approvazione	X		X		
Registrazione		X	X		
Distribuzione	X	X	X		
Archiviazione	X			X	

**5. MODALITA' OPERATIVE**

La direzione del Centro di Saggio predispone un idoneo sistema di gestione che permette di tenere sotto controllo qualunque documento indipendentemente dal mezzo di supporto (cartaceo o informatico). Il controllo della documentazione è attuato attraverso:

- L'identificazione delle tipologie di POS da tenere sotto controllo.
- L'individuazione delle modalità e delle funzioni responsabili di redigere, verificare, approvare, revisionare le POS emesse.
- La regolamentazione dell'attività di registrazione, distribuzione ed archiviazione delle POS.

**5.1 Codifica, struttura e formato delle procedure**

**5.1.1 Codifica delle POS**

Le POS sono raggruppate per tipologia di processo e sono contraddistinte da una sigla che ne consente l'identificazione:

GES	POS relative alla gestione del centro;
STU	POS relative alla gestione degli studi;
STR	POS relative alla gestione della strumentazione;
UAQ	POS relative alla gestione delle attività dell' Unità di Assicurazione della Qualità
ARCh	POS relative alla gestione del processo di archiviazione;
Saggio	POS relative alla gestione dei sistemi di saggio;
IO	POS relative alle istruzioni operative degli strumenti/metodi

Le POS hanno la codifica univoca di seguito descritta:

**POS XX NN**

La presente POS è stata redatta nell'ambito di un progetto del Servizio AMB-LAB di ISPRa come esempio di documentazione da predisporre per un sistema di gestione di qualità conforme alla BPL.

Pagina 3 di 7

<b>GESTIONE DEI DOCUMENTI</b>	
REV. DEL 00/00/2011	

dove **XX** è una sigla alfabetica di due o più caratteri che consente di associare la POS ai processi del Cds a cui si riferisce e **NN** due cifre numeriche che consentono di individuare il numero progressivo delle POS emesse per ciascun processo.

Ad esempio il codice POS GES 02 individua la POS numero 2, relativa al processo di Gestione del Centro.

**5.1.2 Struttura**

Tutte le POS hanno la stessa struttura, al fine di renderne agile e chiara la consultazione. La prima pagina contiene:

- logo e nome dell'Istituto;
- codice identificativo della POS;
- titolo della POS;
- numero di revisione della POS;
- data di emissione della POS;
- il cartiglio contenente i nomi e le firme delle funzioni preposte alla redazione, verifica e approvazione della POS;
- indice della POS;
- matrice contenente il numero, la data e la motivazione (NOTE) di ogni revisione.

Ogni pagina, è numerata progressivamente, riportando nella pagina la dicitura "Pagina X di N", dove X è il numero della pagina e N è il numero totale delle pagine.

Le pagine successive contengono:

- logo e nome dell'Istituto;
- codice identificativo della procedura;
- titolo della procedura;
- numero di revisione della procedura;
- data di emissione della procedura.

**5.1.3 Formato**

Tutto il personale qualificato ed autorizzato redige le POS utilizzando lo stesso formato e lo stesso indice tipo, come già utilizzato nella presente procedura e di seguito specificato, al fine di renderne agile e chiara la consultazione.

L'indice tipo da utilizzare per la redazione delle procedure è il seguente:

- Scopo e campo di applicazione:** specificare lo scopo e il campo di applicazione della POS per evitare ambiguità nell'applicazione della stessa.
- Riferimenti Normativi:** riportare le leggi, le norme internazionali e i documenti di definizione.
- Termini e Definizioni:** riportare le definizioni necessarie per chiarire alcuni termini specifici della POS e l'elenco delle sigle/acronimi utilizzate.
- Responsabilità:** identificare le funzioni responsabili dello svolgimento e del controllo delle attività oggetto della POS, utilizzando, laddove conveniente, delle tabelle per la descrizione delle attività/risponsabilità.

La presente POS è stata redatta nell'ambito di un progetto del Servizio AMB-LAB di ISPRa come esempio di documentazione da predisporre per un sistema di gestione di qualità conforme alla BPL.

Pagina 4 di 7

<b>GESTIONE DEI DOCUMENTI</b>	
REV.	DEL 00/00/2011

5. **Modalità operative:** riportare le attività oggetto della POS e dettagliare, eventualmente in una serie di sotto paragrafi divisi per argomento, le modalità esecutive delle attività oggetto della POS. Nel paragrafo devono essere presi in considerazione, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, i seguenti aspetti:
- descrizione dei processi sotto forma di testo e/o di diagrammi di flusso in relazione alle attività richieste;
  - dettaglio delle attività oggetto, funzioni responsabili, motivazioni, modalità;
  - descrizione delle verifiche/ attività di controllo effettuate sui processi e sulle attività identificate;
  - definizione delle risorse necessarie per lo svolgimento delle attività (personale, attrezzature, attrezzature, materiali);
  - definizione degli elementi in entrata e in uscita del processo;
  - definizione delle misurazioni da effettuare.
6. **Documentazione e Archiviazione:** stabilire e illustrare i metodi (ove applicabile), i luoghi e i tempi di conservazione dei documenti prodotti.
7. **Modelli e Allegati:** riportare l'elenco dei documenti che contengono informazioni di supporto alla POS, come i modelli per le registrazioni con il relativo codice, tabelle, grafici, diagrammi di flusso. Gli allegati sono parte integrante del documento e sono codificati in maniera univoca con un numero identificativo progressivo in armonia con la POS medesima.

#### 5.2 Codifica, struttura e formato dei documenti di registrazione

I documenti di registrazione citati nelle procedure, sono esclusi al termine della stessa ed identificati univocamente seguendo un codice alfanumerico costituito dall'acronimo della procedura a cui il modulo si riferisce e un numero progressivo (Es. POS PES 01 02 indica il secondo modulo allegato alla prima procedura relativa alla gestione del Centro). Nel modulo, oltre alla codifica, deve essere riportato anche l'indice di revisione e la data della stessa. La modifica dei documenti di registrazione di un modello non determina la revisione di una procedura, a meno che non si modifichi il contenuto della POS stessa. I modelli sono, comunque, anch'essi registrati su un apposito "Elenco modelli" come definito nella POS XXX "Gestione dei modelli e delle registrazioni". Tutti i documenti di registrazione vengono mantenuti per un tempo non inferiore a due anni, salvo diverse prescrizioni definite in ogni caso, nelle procedure di riferimento.

#### 5.3 Redazione dei documenti

I documenti sono redatti da personale competente con delega e nel rispetto delle direttive impartitegli dal personale superiore. Altre specifiche responsabilità di verifica della completezza e correttezza delle informazioni contenute nei documenti è a cura delle funzioni preposte e vengono riportate nelle procedure ed istruzioni specifiche.

#### 5.4 Approvazione ed emissione

Una volta completato l'iter di verifica ed approvazione secondo le modalità descritte nello schema al paragrafo 4, vengono apposte sul documento originale le firme di redazione, verifica ed approvazione. La presente POS è stata redatta nell'ambito di un progetto del Servizio AMB-LAB di ISPRa come esempio di documentazione da predisporre per un sistema di gestione di qualità conforme alla BPL.

Pagina 5 di 7

<b>GESTIONE DEI DOCUMENTI</b>	
REV.	DEL 00/00/2011

nell'apposito cartiglio. Quindi i documenti sono emessi e distribuiti a tutte le funzioni interessate, secondo le modalità descritte nel paragrafo successivo 5.5. Emesso il documento, RUAQ ha la responsabilità di registrare l'emissione aggiornando l'Elenco POS CdS (Rif. POS. XXXX) in cui, oltre al codice ed al titolo della procedura, viene registrato anche l'indice di revisione e la relativa data. RUAQ trasmette poi quest'ultimo e la POS stessa a RArch che provvede all'archiviazione secondo la POS \_\_\_\_\_.

#### 5.5 Distribuzione

DIR CdS per tale compito può delegare RUAQ o la funzione che ha redatto il documento. È responsabilità di RArch distribuire la documentazione secondo quanto gli è stato comunicato. Consultazione dell'avvenuto aggiornamento viene effettuata da RArch attraverso posta elettronica, con conferma di lettura, a tutto il personale del centro. La versione originale di ciascuna POS del CdS, recante le firme di redazione, verifica ed approvazione e tutte le successive modifiche vengono mantenute da RArch in formato cartaceo (POS XXXX gestione dell'archivio); tale distribuzione è intesa come controllata. Il pc di RArch è protetto da password di accesso, di cui sono a conoscenza RArch ed Dir CdS.

Riguardo i documenti di registrazione, invece, è compito delle singole funzioni competenti provvedere ad informare RArch degli aggiornamenti occorsi inviandogli il documento aggiornato (via e-mail). RArch provvede all'archiviazione e distribuzione del documento secondo la procedura \_\_\_\_\_.

#### 5.5.1 Documenti di origine esterna

Per quanto concerne i documenti di origine esterna, è responsabilità di RUAQ, in collaborazione con il personale, gestire l'aggiornamento dei documenti di origine esterna di interesse e di competenza del Centro, mantenendo costantemente aggiornato il modulo "Elenco documenti di origine esterna" (Rif. Mod. POS XXXX) e di inviarne copia a RArch per la pubblicazione e distribuzione secondo le modalità descritte nei paragrafi a questi dedicati della presente POS.

#### 5.6 Revisione

Qualora se ne verificasse la necessità, è a cura del responsabile di redazione della POS apportare necessarie modifiche, provvedendo alla sua revisione. Il documento revisionato viene verificato ed approvato dalle stesse funzioni che lo avevano verificato ed approvato al momento della prima emissione.

Le revisioni delle POS seguono lo stesso iter di approvazione del documento originario. Le informazioni sullo stato di revisione sono riportate nella tabella posta al di sotto dell'indice della POS stessa con una descrizione sintetica della motivazione della revisione che deve essere riportata nelle NOTE (es. paragrafi modificati, allegati aggiunti o eliminati, ecc.). Nella POS il testo modificato è indicato apponendo una linea retta posta al lato e tale indicazione viene eliminata nella successiva revisione.

Se la POS non viene modificata in modo generale e sostanziale non è necessario utilizzare la linea retta posta al lato. Semplici correzioni ortografiche o di sintassi che non modificano in modo sostanziale il contenuto della POS, non sono considerate revisioni. Dopo ogni modifica tutte le pagine della POS riportano il nuovo numero di revisione e la data di emissione. L'approvazione, l'emissione e la distribuzione. La presente POS è stata redatta nell'ambito di un progetto del Servizio AMB-LAB di ISPRa come esempio di documentazione da predisporre per un sistema di gestione di qualità conforme alla BPL.

Pagina 6 di 7

<b>GESTIONE DEI DOCUMENTI</b>	
REV.	DEL 00/00/2011

di una POS revisionata segue le modalità descritte rispettivamente nei paragrafi "APPROVAZIONE ED EMISSIONE" e "DISTRIBUZIONE" di questa stessa POS. Le funzioni che ricevono copia del documento in nuova revisione, hanno l'obbligo di rimuovere dalle aree di lavoro le copie della revisione superata in loro possesso.

#### 5.7 Annullamento

A seguito della emissione di una POS revisionata, RArch provvede ad apporre sull'originale, cartaceo ed elettronico, della POS superata la dicitura "POS ANNULLATA" e ad archivarla secondo la modalità prevista nella POS ARCH XXXXX.

#### 6. DOCUMENTAZIONE ED ARCHIVIAZIONE

Tutti i documenti sono archiviati da RArch secondo la procedura \_\_\_\_\_. RArch ha poi la responsabilità di mantenere copia ufficiale di ogni documento recante le firme di redazione, verifica ed approvazione su supporto cartaceo. Ulteriori indicazioni sono descritte nella procedura POS ARCH XXXXX. Copia della documentazione di sistema viene inserita anche nella cartella BPL pubblicata \_\_\_\_\_, il cui backup è descritto nella POS Archiviazione.

#### 7. MODELLI E ALLEGATI

In questo capitolo vanno inseriti i Modelli e gli Allegati relativi alla specifica POS.

La presente POS è stata redatta nell'ambito di un progetto del Servizio AMB-LAB di ISPRa come esempio di documentazione da predisporre per un sistema di gestione di qualità conforme alla BPL.

Pagina 7 di 7

---

## **4. CONFRONTO TRA CERTIFICAZIONE BPL E ACCREDITAMENTO UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005**

Le finalità della certificazione BPL e dell'accREDITamento ai sensi della UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005 sono molto diverse: in un caso si assicura la capacità di un centro di saggio ad impostare ed eseguire uno studio in modo che i risultati dello stesso abbiano determinate caratteristiche, nell'altro si accredita la competenza di un laboratorio a eseguire una prova o una taratura. Adottare l'uno o l'altro degli schemi di qualità dipende dagli obiettivi del laboratorio e necessita della attuazione di un sistema di gestione delle attività controllato, che permetta di soddisfare i requisiti della norma di riferimento e assicurare che gli stessi siano rispettati e mantenuti nel tempo.

La certificazione secondo la BPL assicura che gli studi e ricerche non clinici a fini regolatori sulla sicurezza per l'uomo e l'ambiente siano eseguiti in qualità ovvero che i risultati siano attendibili e verificabili. La certificazione è rilasciata dalla autorità di riferimento a seguito di ispezione e verifica di conformità.

L'accREDITamento per una prova/taratura ai sensi della norma ISO/IEC 17025 attesta che il laboratorio è competente ad eseguirla e che i risultati relativi sono tecnicamente validi. In generale il campo di attività dei laboratori accREDITati è quello del monitoraggio ambientale, delle analisi merceologiche e di sicurezza per gli alimenti ma anche il settore civile e quello dei laboratori medici.

Pur avendo diversi punti di contatto i requisiti dei principi BPL e quelli della 17025 sono diversi perché diverse sono le finalità; essere conformi alla 17025 non vuol dire esserlo per la BPL e viceversa.

La definizione di un sistema di gestione efficace richiede una chiara definizione degli obiettivi e delle attività insieme a una approfondita conoscenza dei requisiti della norma. Nel caso la scelta è quella di seguire entrambe le norme, è importante che le attività di riferimento per l'uno e per l'altro sistema siano ben delineate e tenute separate. La gestione di entrambi deve essere mantenuta divisa. Sia nella progettazione che nella conduzione delle prove e degli studi devono essere evitate tutte quelle situazioni che possono interferire, inducendo in confusione e/o in errore. Tuttavia, per un laboratorio già accREDITato l'adozione di uno schema di certificazione conforme alla BPL può essere facilitata dalla presenza di personale già formato sulle tematiche della qualità, addestrato a utilizzare procedure scritte e registrare le attività svolte.

Di seguito, dopo avere discusso brevemente i fondamenti della UNI ISO/IEC 17025:2005, si propone un confronto tra le due norme, con una analisi dettagliata dei requisiti dell'uno e dell'altro organizzati per argomenti.

### **4.1 L'accREDITamento secondo la UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005**

La norma ISO/IEC 17025 fissa i requisiti di competenza per un laboratorio di prova/taratura. L'attenzione è sulla prova/taratura e sui risultati prodotti. Con l'accREDITamento ai sensi di tale norma il laboratorio ottiene l'attestazione di competenza da parte dell'ente unico di accREDITamento, ACCREDIA. Un laboratorio che per l'esecuzione di una certa prova o taratura opera in conformità a tale norma, assicura di essere dotato di un sistema di gestione qualità (conforme anche ai principi della UNI EN ISO 9001), di eseguire la prova con competenza e con risorse adeguate, di utilizzare metodi che soddisfano l'esigenza del cliente e idonei allo scopo della prova stessa, che tali metodi siano normati o ufficiali, o sviluppati dal laboratorio stesso e validati, e che i risultati siano tecnicamente validi.

I requisiti fissati dalla norma sono gestionali e tecnici. Per i requisiti gestionali il laboratorio deve avere personale direttivo e tecnico adeguato, un responsabile per la qualità e un sistema di gestione documentale adatto al campo delle sue attività. Deve stabilire e mantenere attive procedure per il controllo e la gestione di tutti i documenti e registrazioni, dotarsi di un manuale della qualità e di procedure scritte per le attività di prova o taratura compresa la gestione delle apparecchiature. Deve dotarsi di una politica e di procedure per la tenuta sotto controllo delle attività di prova e/o di taratura e gestire le non conformità alle proprie procedure o ai requisiti concordati con il cliente. Deve inoltre dotarsi di politiche e procedure per il miglioramento continuo fissando degli obiettivi per la qualità, individuando azioni correttive e preventive, analizzando i risultati e gli audit. Infine il laboratorio si deve dotare di politiche e procedure per una attività di riesame periodica, per accertare che le

---

operazioni continuino a soddisfare i requisiti del sistema di gestione, e della norma, basandosi tra l'altro su risultati di audit interni e/o esterni e di confronti interlaboratorio o di prove valutative.

Per i requisiti tecnici il laboratorio deve tenere sotto controllo tutti quei fattori che contribuiscono a vario titolo a determinare la correttezza e l'affidabilità delle prove e/o delle tarature, ovvero i metodi e le procedure di prova e di taratura, la formazione, l'addestramento e la qualifica del personale, la scelta e la taratura delle apparecchiature da utilizzare, la postazione di lavoro e le condizioni ambientali. Il laboratorio deve poi dotarsi di strumenti e procedure per monitorare la validità delle prove e delle tarature effettuate. Rientrano in tali strumenti l'utilizzo regolare di materiali di riferimento certificati e la partecipazione a programmi di confronti interlaboratorio. Infine i risultati della prova o taratura devono essere registrati in un rapporto di prova o in un certificato di taratura insieme alle informazioni sui metodi utilizzati e a tutte quelle informazioni necessarie alla loro interpretazione.

## **4.2 I requisiti per la certificazione e quelli per l'accreditamento**

Nel caso un laboratorio adotti entrambi i sistemi di qualità, i due schemi devono essere separati così come le attività a cui si riferiscono, evitando sovrapposizioni che possano indurre in confusione e/o in errore. I documenti di supporto e di riferimento devono essere gestiti separatamente e devono essere riconducibili chiaramente all'uno o all'altro schema di qualità.

Tuttavia i requisiti dei due sistemi presentano alcuni punti di contatto che possono favorire una attuazione armonica dei due schemi e semplificare la gestione in parallelo degli stessi. Esempi possono essere la richiesta di formazione del personale, l'utilizzo di metodi ufficiali, procedure per la gestione della strumentazione (uso, manutenzione, taratura), procedure per la gestione dei campioni sottoposti a prova o studio, ecc.

Di seguito, è presentata un'analisi dei requisiti delle due norme di riferimento, il D.Lgs 50/2007 e la norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005, organizzata secondo i seguenti temi:

- organizzazione del centro di saggio e personale
- assicurazione di qualità
- strutture, attrezzature, reagenti, sostanze in esame e di riferimento;
- archiviazione
- conservazione dei dati
- programma dello studio e la relazione finale
- sistemi di saggio.

Nota bene nella discussione a seguire si indicherà con centro l'area di attività riferita alla BPL e con laboratorio quella gestita secondo la ISO 17025.

### **4.2.1 Organizzazione del centro di saggio e personale**

Entrambi gli schemi richiedono che il personale coinvolto nelle attività legate agli studi o alle prove/tarature sia di competenza tecnica adeguata alle mansioni che deve svolgere, e che siano definiti dei programmi per la formazione e l'addestramento. Analogamente è richiesta un'adeguata documentazione, con procedure operative standard (POS) per i centri e procedure gestionali e tecniche per i laboratori. Entrambi i sistemi devono avere un organigramma funzionale e nominale del personale che individui chiaramente il ruolo svolto.

Tuttavia date le diverse finalità della BPL e della ISO 17025, ci sono differenze nelle funzioni richieste. Infatti l'oggetto delle attività, nel caso della BPL, è l'esecuzione di uno studio non clinico, ovvero di una ricerca sperimentale che deve rispondere ad una precisa richiesta da parte di un committente e finalizzata ad una registrazione o a una licenza. Il centro deve avere un direttore del centro, l'unità per l'assicurazione della qualità e l'archivista; per l'esecuzione dello studio devono essere poi definiti il direttore dello studio, il personale tecnico scientifico e, nel caso di studi multi centro, il ricercatore principale. Ognuna di queste figure ha delle responsabilità chiaramente indicate nella norma. E' inoltre richiesto di predisporre un prospetto generale dei lavori da rendere disponibile all'Autorità di certificazione.

Nella ISO 17025, l'obiettivo invece è rispondere alla richiesta di un cliente ad eseguire una prova o taratura su un campione da lui fornito, utilizzando metodi normati o validati, soddisfacendo l'esigenza del cliente stesso. Il laboratorio deve avere personale direttivo e tecnico con autorità e risorse adeguate a svolgere i suoi compiti, personale di adeguata formazione per svolgere correttamente la prova o la taratura ed un responsabile della qualità che assicuri che il sistema di gestione sia attuato e seguito in ogni momento.

<b>ORGANIZZAZIONE DEL CENTRO DI SAGGIO E PERSONALE</b>	
<b>D.Lgs 50/2007</b>	<b>ISO 17025</b>
Organigramma funzionale e nominale ed organizzazione del centro.	4.1.5 punti e/f - La norma prevede che il laboratorio debba essere in possesso di un organigramma funzionale e nominale con chiara identificazione dei settori di attività cui il personale stesso è assegnato. Deve specificare la responsabilità, l'autorità e le interdipendenze di tutto il personale.
Definizione e descrizione di tutte le categorie professionali di un centro di saggio ed elenco del personale suddiviso per laboratori.	5.2.4 - Il laboratorio deve mantenere aggiornato un mansionario del personale coinvolto in cui vengono indicati le responsabilità, le attività, le competenze ed i ruoli di ciascuna funzione.
Programma di qualificazione del personale.  Addestramento del personale e gestione dei documenti relativi alla formazione.	5.2.1 - Il personale addetto all'utilizzo di apparecchiature specifiche, all'esecuzione di prove e/o tarature deve possedere idonee competenze sulla base di appropriata istruzione, formazione ed addestramento, esperienza e/o comprovata abilità. Il sistema di gestione richiede che siano esplicitate le modalità di valutazione delle competenze e di programmazione per il mantenimento delle qualifiche. 5.2.2 e 5.2.5 - Un laboratorio deve disporre di procedure per la gestione dell'attività di formazione ed addestramento del personale. Deve, inoltre, mantenere aggiornate le registrazioni relative alle competenze, alle qualifiche e all'istruzione.
Definizione e applicazione di Procedure Operative Standard (POS) Gestione del sistema di organizzazione e codifica delle POS Gestione ed identificazione degli studi effettuati nel centro (prospetto generale dei lavori).	4.3 - Tenuta sotto controllo di tutta la documentazione (elaborata all'interno o proveniente da fonte esterna) che costruisce il sistema di gestione. 4.3.2.1 - Predisposizione di elenchi che riportino i documenti del sistema di gestione e il loro stato di aggiornamento; e evidenza della distribuzione delle copie aggiornate della documentazione al personale.
Gestione degli acquisti e dei fornitori	4.6 - Il laboratorio deve possedere una politica di qualità e procedure per la selezione, l'acquisto e la gestione controllata delle forniture e dei servizi utilizzati.

#### **4.2.2 Assicurazione di qualità**

Nei due sistemi l'approccio per assicurare che le attività siano eseguite in conformità ai rispettivi requisiti è diverso. Per la BPL la direzione deve assicurare di designare una Unità per l'Assicurazione di Qualità (UAQ), a cui possono afferire una o più persone, e la disponibilità di un programma per la qualità da questa definito. Oltre alla programmazione delle ispezioni sul centro e sulle procedure, per gli studi all'UAQ è richiesto di verificare e documentare che nel programma dello studio siano contenuti gli elementi per rendere lo studio stesso conforme ai principi e che questo sia condotto in

conformità, fornire una dichiarazione per la relazione finale con informazioni sulle ispezioni effettuate.

Nel caso di accreditamento, alla direzione del laboratorio è richiesto di esplicitare le politiche per la qualità in un Manuale della Qualità e che tali politiche comprendano la definizione degli obiettivi, l'impegno a sviluppare, attuare e migliorare un sistema per la gestione, e di monitorarne l'efficacia attraverso il riesame periodico. E' poi richiesta la nomina di un responsabile per la qualità che assicuri la gestione conforme del sistema. Tra gli elementi previsti per le attività di riesame sono la tenuta sotto controllo delle attività non conformi, la valutazione delle attività di miglioramento, l'esito di ispezioni interne periodiche ( audit interni), la valutazione sulle prove/tarature accreditate da organismi esterni e tramite la partecipazione ad esercizi interlaboratorio e le informazioni di ritorno dal cliente.

<b>ASSICURAZIONE DI QUALITA'</b>	
<b>D.Lgs 50/2007</b>	<b>UNI CEI EN ISO ISO/IEC 17025</b>
Compiti e ruoli dell'UAQ.	4.1.5 punto i e 4.14.1 - E' richiesto un responsabile per la qualità , che, indipendentemente da altre responsabilità, assicuri che tutti i processi siano stabiliti, attuati, mantenuti ed aggiornati nel rispetto dei requisiti fissati dalla norma. Inoltre, il punto 4.2.6 prevede che il ruolo e la responsabilità del responsabile della qualità deve essere definito nel manuale della qualità.
Programma per assicurare la qualità.	4.2 - E' richiesto di stabilire, attuare e mantenere attivo un sistema di gestione per la qualità idoneo. E' richiesto un Manuale della Qualità che riporti le politiche, gli obiettivi ed il loro riesame. 4.9 – Il laboratorio deve possedere una politica e delle procedure che devono essere attuate quando qualunque aspetto delle attività non siano conformi alle proprie procedure o ai requisiti concordati con il cliente.
Organizzazione ed esecuzione delle ispezioni.	4.14 – I laboratori devono eseguire delle ispezioni periodiche, secondo un piano e procedura prefissati, su tutti gli elementi del sistema di gestione comprese le attività di prova e/o taratura.
Gestione della documentazione e del rapporto finale delle ispezioni.	4.14.3 – L'area di attività sottoposta ad audit, i relativi risultati e le azioni correttive che ne derivano, devono essere registrate.

#### **4.2.3 Strutture, attrezzature, reagenti, sostanze in esame e di riferimento**

I due sistemi di gestione di qualità presentano punti in comune sia per quel che riguarda l'organizzazione strutturale del centro, in termini di luoghi e condizioni ambientali, che per quel che riguarda la gestione delle sostanze e delle apparecchiature. Entrambe le norme si soffermano sulla necessità che i luoghi deputati allo svolgimento delle attività siano adeguati allo scopo, identificando chiaramente aree e oggetti per evitare confusione. E' necessario evitare la sovrapposizione di attività incompatibili, per eliminare il rischio di contaminazione incrociata, mediante separazioni efficaci. Nel progettare un laboratorio che debba ospitare sia attività legate alla esecuzione di uno studio che attività di prova o taratura è importante valutare con attenzione che le aree assegnate non inducano ad interferenze. Nel caso di utilizzo di medesima strumentazione/attrezzatura, in entrambi i sistemi devono essere previste procedure che descrivano la gestione della strumentazione comprese le modalità di condivisione.



<b>STRUTTURE, ATTREZZATURE, REAGENTI, SOSTANZE IN ESAME E DI RIFERIMENTO</b>	
<b>D.Lgs 50/2007</b>	<b>UNI CEI EN ISO ISO/IEC 17025</b>
Luoghi di lavoro e condizioni ambientali. Definizione degli spazi e delle aree di lavoro.	5.3 – La norma fa specifico riferimento ai luoghi di lavoro ed alle condizioni ambientali. Il laboratorio deve monitorare, controllare e registrare le condizioni ambientali al fine di garantire la qualità dei risultati. Inoltre deve esserci una separazione efficace tra settori contigui per prevenire contaminazione incrociata o per separare attività tra loro incompatibili.
Gestione reagenti e materiali. Procedure per la ricezione, identificazione, etichettatura, manipolazione, preparazione e deposito.	4.6 - Sono previste procedure per l'acquisto, l'accettazione e la conservazione dei reagenti e dei materiali di consumo.
Gestione attrezzature ed apparecchiature. Procedure per l'identificazione, etichettatura, convalida, funzionamento, manutenzione, pulizia e taratura delle apparecchiature (compresi i sistemi informatici) e dei dispositivi per il controllo ambientale.	5.5 - La norma fa specifico riferimento a tutte le richieste relative alle apparecchiature.
Sostanze in esame e di riferimento: ricezione, identificazione, etichettatura, manipolazione, campionamento, deposito. Procedure per l'analisi della stabilità.	5.6.3 e 5.8 - La norma prevede, per i campioni da sottoporre a prova/taratura e per i materiali di riferimento, procedure riguardo alla ricezione, trasporto, identificazione, manipolazione, immagazzinamento, conservazione, ecc.

#### **4.2.4 Archiviazione**

Il processo di archiviazione è uno degli elementi chiave dei Principi della BPL. Una corretta archiviazione è uno dei requisiti da rispettare per consentire la ricostruzione di uno studio anche a distanza di tempo. Per questo lo schema di certificazione richiede che il centro individui una o più persone a cui affidare la responsabilità del processo. Inoltre è richiesto che i locali e le condizioni ambientali siano adatti a conservare non solo la documentazione cartacea ma anche i reperti, le sostanze in esame e di riferimento, i dati grezzi ecc. evitandone il deterioramento.

Nonostante la 17025 preveda procedure per la conservazione dei reagenti e dei materiali di consumo, la conservazione degli oggetti da sottoporre a prova e/o taratura ed in generale della tenuta sotto controllo di tutta la documentazione e delle registrazioni tecniche, non vi sono diretti riferimenti alla costituzione di archivi per la conservazione di documenti, dati grezzi, campioni, rapporti ecc. ed alla loro gestione. Per le prove/tarature è richiesto di mantenere le registrazioni delle osservazioni originali e dei dati da esse derivati, nonché le registrazioni relative alla taratura, al personale ed una copia di ciascun rapporto di prova o certificato di taratura emesso.

<b>ARCHIVIAZIONE</b>	
<b>D.Lgs 50/2007</b>	<b>UNI CEI EN ISO ISO/IEC 17025</b>
Definizione di procedure per l'archivio reagenti e sostanze, materiali di riferimento e sostanze in esame, consumabili, documentazione in genere, campioni.	La norma richiede procedure per la conservazione dei reagenti e dei materiali di consumo (4.6), degli oggetti da sottoporre a prova e/o taratura (5.8.4), dei materiali di riferimento (5.6.3) e di tutte le registrazioni (4.13).
Modalità di conservazione dei dati.	4.13.1.1 – Il laboratorio deve provvedere alle modalità di raccolta, indicizzazione, accesso, classificazione, archiviazione, conservazione delle registrazioni tecniche e relative alla qualità.

<b>GESTIONE DEI DATI</b>	
<b>D.Lgs 50/2007</b>	<b>UNI CEI EN ISO ISO/IEC 17025</b>
Controllo delle registrazioni e procedure per, l'acquisizione, modifica, approvazione e controllo di qualità/sicurezza dei dati.	La norma richiede al punto 5.4.7 la tenuta sotto controllo dei dati, dei calcoli e del loro trasferimento. Inoltre il punto 5.5.5 prevede il mantenimento delle registrazioni per tutte le apparecchiature compresi i software, mentre i punti 4.13.2.2/3 richiedono la definizione di istruzioni per la gestione della osservazioni, dati e calcoli, delle modifiche ed degli errori dei dati registrati.
Gestione dei dati prodotti da uno studio (quaderno dello studio).	Il punto 4.13.2.1 prevede che le attività di laboratorio siano registrate e aggiornate per garantire la tracciabilità di tutte le operazioni sperimentali.

#### **4.2.5 Programma dello studio e relazione finale**

La BPL prevede specifiche procedure che dettagliano tutte le fasi dello studio che vanno dalla definizione e stesura del programma dello studio, alla redazione della relazione finale in cui si riportano i risultati, i dati grezzi e tutte le informazioni necessarie alla ricostruzione dello studio stesso. Il programma dello studio è il documento centrale attraverso il quale il direttore dello studio comunica gli obiettivi e le modalità di conduzione dello studio sia al personale direttamente assegnato a quello studio, sia a parti terze come l'unità per l'assicurazione della qualità (UAQ) e il committente. A meno di diversa disposizione nazionale, la firma del direttore dello studio è l'unica firma obbligatoria ed implica la piena responsabilità del direttore nei confronti dello studio condotto. Si possono prevedere modifiche al programma dello studio per consentire al direttore dello studio di adeguarlo rispetto ai risultati o ad altri fattori, quali un cambiamento di prospettiva (*modifica*) o di comportamento occorsi durante l'esecuzione (*deviazione*). Nel programma dello studio devono essere contenute informazioni almeno rispetto alla identificazione dello studio, del committente e del centro di saggio; le date di approvazione dello studio, dell'inizio e della fine della sperimentazione; i metodi di saggio, l'elenco della documentazione da conservare e informazioni varie come la motivazione della scelta del sistema di saggio, le modalità, la tipologia e le dosi della somministrazioni, il disegno sperimentale.

Nella ISO 17025 i risultati della prova/taratura devono essere riportati in un Certificato di prova/taratura identificato in maniera univoca, che oltre al risultato indicato con la sua incertezza di misura riporti anche indicazioni relative al cliente, ai metodi utilizzati, al campione sottoposto a prova/taratura, firmato dalla funzione che autorizza l'emissione.

Il laboratorio deve inoltre possedere procedure per gestire qualunque aspetto delle attività di prova/taratura che non sono conformi alle proprie procedure o ai requisiti concordati con il cliente, individuando le appropriate azioni correttive.

<b>PROGRAMMA DELLO STUDIO E LA RELAZIONE FINALE</b>	
<b>D.Lgs 50/2007</b>	<b>UNI CEI EN ISO ISO/IEC 17025</b>
Redazione e gestione del programma dello studio. Procedure per la definizione della struttura, stesura, approvazione, distribuzione, archiviazione, deviazioni e modifiche.	4.9 Tenuta sotto controllo delle attività non conformi alle proprie procedure o ai requisiti concordati con il cliente. Le azioni correttive e preventive sono descritte in 4.11 e 4.12.
Procedure relative ai metodi utilizzati (riferimento agli orientamenti dell'OCSE, o altre linee guida o metodi da utilizzare).i	5.4.1 I laboratori devono adottare metodi appropriati per l'esecuzione di prove/tarature. Nello specifico, devono utilizzare metodi validati (5.4.2) e nel caso di metodi non normalizzati vengono riportate specifiche informazioni per la programmazione ed esecuzione del processo di validazione (5.4.4 e 5.4.5).

Gestione della relazione finale: struttura, stesura, approvazione, modifiche, distribuzione, dichiarazione di assicurazione della qualità, archiviazione.	5.10 - I risultati di ogni prova/taratura devono essere registrati in modo chiaro ed accurato, devono comprendere tutte le informazioni richieste dal cliente e devono essere identificati in maniera univoca.
---	--

#### 4.2.6 Sistemi di saggio

La BPL nel trattare i sistemi di saggio e la loro gestione distingue esplicitamente tra sistemi chimico-fisici e sistemi biologici. Per questi ultimi sono previsti specifici requisiti per la loro gestione e il loro benessere volti ad evitare qualsiasi interferenza sullo studio e/o errori dovuti ad una non idonea identificazione, manipolazione, ecc. La qualità dei mangimi, degli alloggi, della strumentazione per il controllo ambientale deve essere valutata e verificata. In generale per ogni fase del ciclo di gestione dei sistemi di saggio (acclimatazione, approvvigionamento, arrivo, registrazione, alloggiamento, allevamento, alimentazione, cure, ecc.) deve essere definita una POS e devono essere mantenute tutte le registrazioni di riferimento.

Nella 17025 non sono presenti riferimenti a sistemi biologici ma più in generale ci sono dei requisiti sulla manipolazione, preparazione, accettazione e conservazione degli oggetti sottoposti a prova/taratura, operazioni che devono essere trattate in una apposita procedura.

<b>SISTEMI DI SAGGIO</b>	
<b>D.Lgs 50/2007</b>	<b>UNI CEI EN ISO ISO/IEC 17025</b>
Preparazione del laboratorio e delle condizioni ambientali per il sistema di saggio biologici compresi gli alloggiamenti. Procedure di approvvigionamento, accettazione, registrazione, identificazione, trasferimento, collocazione, acclimatazione, allevamento, cure, ecc. del sistema di saggio. Preparazione del sistema di saggio, osservazioni ed esami prima, durante e a conclusione dello studio. Identificazione, manipolazione, raccolta, registrazione del sistema di saggio e dei reperti. Ubicazione, collocazione e gestione dei sistemi di saggio nei campi sperimentali.	5.4.1 - devono disporre di istruzioni per la manipolazione e la preparazione degli oggetti da sottoporre a prova e/o a taratura.

---

## 5. IL CONTESTO DI RIFERIMENTO

Assicurare la fiducia nei risultati prodotti è un punto fondamentale per migliorare lo scambio ed il confronto dei risultati derivanti da uno studio non solo nella comunità scientifica ma anche nel mondo del commercio. I Principi di BPL sono un sistema di regole ideato per promuovere ed assicurare la qualità dei risultati di studi non clinici finalizzati alla valutazione della pericolosità per la salute e l'ambiente di sostanze chimiche o preparati, con l'obbligo di adesione nel caso di studi ai fini regolatori. Le sostanze o preparati interessati sono tutti i prodotti chimici tra cui anche i cosmetici, i farmaceutici, gli antiparassitari, i medicinali ad uso veterinario, gli additivi alimentari, gli additivi per mangimi e i solventi.

Il sistema di regole definito dall'OCSE nell'ambito delle azioni per la definizione di un accordo sul Mutuo Riconoscimento dei dati sulla sicurezza delle sostanze chimiche, si applica a tutte le fasi necessarie alla realizzazione dello studio, dalla programmazione alla pubblicazione dei risultati. Essendo in generale la sperimentazione sulla pericolosità delle sostanze e dei preparati lunga e costosa, i vantaggi economici legati al loro riconoscimento sono evidenti. I Principi sono illustrati in una serie di linee guida e documenti, la cui redazione e revisione è affidata ad un gruppo di lavoro di esperti rappresentanti dei vari paesi aderenti all'OCSE. Tali documenti sono uno strumento essenziale per comprenderne appieno l'applicazione e individuare le modalità per assicurare la conformità in tutte le fasi legate alla conduzione di uno studio.

Con la conformità alla BPL il laboratorio (centro di saggio) che ha realizzato quello studio assicura di aver programmato, eseguito, monitorato ed elaborato i risultati seguendo procedure scritte e codificate e avvalendosi di una unità per il controllo di qualità. Seguire delle procedure per l'esecuzione di un saggio ne riduce gli errori, ne migliora la riproducibilità e trasparenza e rende possibile tracciare, anche a posteriori, il percorso di esecuzione.

Con la certificazione alla BPL, il centro di saggio si apre a un confronto utile con l'autorità di controllo e ottiene il riconoscimento oggettivo di operare in conformità ai Principi a tutto vantaggio dei risultati da lui prodotti.

Storicamente i Principi BPL nascono negli Stati Uniti d'America (USA) per rispondere alla richiesta di garanzia di qualità dei dati ottenuti da studi non clinici sulla sicurezza di pesticidi, prodotti chimici, intermedi, principi attivi, ecc. Il problema della qualità di tali studi si pose negli anni '70 a seguito di alcune ispezioni sui rapporti conclusivi presentati per l'approvazione delle sostanze alle autorità di controllo, Food and Drug Administration (FDA) e US Environmental Protection Agency (US\_EPA). I controlli, insieme a verifiche presso le case produttrici, mostrarono infatti diverse anomalie nella loro conduzione. Le anomalie più comunemente riscontrate riguardavano:

- l'inadeguata pianificazione degli studi;
- la scarsa documentazione dei metodi impiegati e dei risultati ottenuti;
- l'inadeguata registrazione di tutte le fasi dello studio, fino a rendere impossibile una corretta ricostruzione dello stesso;
- problemi nella gestione degli animali (cattive condizioni ambientali, sostituzione di animali nel corso degli studi, ecc.)

A seguito di questi riscontri, nel 1976 la FDA propose un primo schema di regole per assicurare la qualità dei dati degli studi che le venivano sottoposti per approvazione; tale schema venne reso poi definitivo nel 1979. L'EPA invece, nel campo dei pesticidi e dei prodotti chimici, propose uno schema di regole prima nel 1979 -80 e successivamente nel 1983.

A livello internazionale, alla fine degli anni settanta, l'OCSE, per facilitare lo scambio ed il commercio di prodotti e preparati istituì un programma per la prevenzione del rischio chimico, l'*OECD Chemicals Programme*. Riconoscendo ai risultati provenienti dagli studi di sperimentazione non clinica un ruolo chiave nella valutazione della pericolosità di una sostanza, fu affidata ad un gruppo di esperti in rappresentanza dei Paesi OCSE la stesura di uno schema di regole per la conduzione di tali studi.

Lo schema di regole elaborato, fu allegato nel 1981 alla Decisione del Consiglio dell'OECD sulla reciproca accettazione dei dati per la valutazione dei prodotti chimici [C(81) 30 (Final)] e rafforzato poi con la Decisione-Raccomandazione del Consiglio dell'OCSE, nel 1989, sulla conformità ai

---

principi di buona pratica di laboratorio [C(89) 87 (Final)]. Il lavoro proseguì con la realizzazione di documenti esplicativi e linee guida, che dopo circa quindici anni, nel 1997, portarono ad una nuova stesura delle regole, Decisione [C(97)186/Final]. Al fine di estendere il mutuo riconoscimento dei dati, sempre nello stesso anno, il Consiglio consentì anche ai Paesi non Membri di aderire volontariamente allo schema di certificazione BPL, Decisione [C(97)114/Final].

Molti dei paesi membri dell'OECD hanno recepito nella propria legislazione i Principi di BPL. Per l'Unione Europea il primo recepimento formale ha luogo con la *Direttiva 87/18/CE*, abrogata successivamente dalla *Direttiva 1999/11/CE*, a sua volta abrogata dalle *Direttive 2004/9/CE* (concernente l'ispezione e la verifica della buona pratica di laboratorio) e *2004/10/CE* (concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche).

Le Direttive raccolgono e armonizzano tutte le prescrizioni della legislazione precedente e dispongono che gli Stati Membri assicurino la conformità a tali principi per quei laboratori che effettuano prove su prodotti chimici conformemente alla direttiva 67/548/CEE concernente la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura delle sostanze pericolose o prove su prodotti chimici al fine di valutare la sicurezza per l'uomo e/o l'ambiente e previste da altre disposizioni comunitarie che prevedano l'applicazione dei principi di BPL. Al fine di seguire le attività collegate alla sorveglianza per la corretta applicazione dei Principi, i Paesi devono istituire una Autorità di Controllo di Conformità. In Italia l'autorità per la BPL è presso il Ministero della Salute.

## 5.1 La Normativa di riferimento

La norma di riferimento per la regolamentazione della BPL in Italia è il *Decreto legislativo n. 50 del 2007*, di attuazione delle Direttive 2004/9/CE e 2004/10/CE. Il Decreto all'articolo 1 comma 1 disciplina *“l'adozione e l'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio nonché l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni alle quali sono programmate, svolte, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio, anche denominate studi per le prove non cliniche effettuate ai fini previsti dalla regolamentazione in materia e volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente di tutti i prodotti chimici, tra cui vanno annoverati anche i cosmetici, i prodotti chimici per l'industria, i prodotti medicinali, i detersivi, gli additivi alimentari ed i coadiuvanti tecnologici, gli additivi per la mangimistica, gli antiparassitari, i solventi e gli aromatizzanti usati nell'industria alimentare e i costituenti chimici di materiali e di oggetti destinati a venire a contatto con gli alimenti”*.

Il comma 2 dello stesso articolo rimanda invece a due diversi allegati; il primo enuncia i requisiti dei Principi a cui devono conformarsi i centri di saggio: (vedi *Tabella 4*).

**Tabella 4. Contenuti dell'Allegato I**

Organizzazione e personale del centro di Saggio
Programma di assicurazione della qualità
Impianti
Strumentazione, materiali e reagenti
Sistemi di saggi
Sostanze di riferimento
Procedure operative standard
Studio
Relazioni sui risultati dello studio
Archiviazione e conservazione di dati e materiali

Il secondo, invece, si riferisce alle procedure di controllo di conformità alla BPL e gli orientamenti sullo svolgimento delle ispezioni ai centri di saggio e sulle revisioni di studi che devono conformarsi a quanto previsto.

---

**Ad integrazione del quadro normativo italiano in ambito della BPL si ricordano anche:**

- Decreto del Ministero della Salute - 09 gennaio 2008: Tariffe e modalità relative alle prestazioni fornite dal Ministero della salute per le verifiche dei centri di saggio e relative certificazioni.
- Decreto Direttoriale del Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali - 16 novembre 2007: Gruppo di lavoro per il coordinamento delle attività in materia di buona pratica di laboratorio
- Decreto del Ministero della Sanità - 05 agosto 1999: Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE.
- Decreto del Ministero della Sanità - 10 agosto 1997: Unità di monitoraggio per la Buona Pratica di Laboratorio (BPL).
- Decreto del Ministero della Sanità - 04 luglio 1997: Procedure di certificazione di conformità dei centri di saggio alle buone pratiche di laboratorio (BPL).
- Decreto Legislativo n. 120 - 27 gennaio 1992: Attuazione delle direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio.

Attualmente, in *Europa*, esistono una serie di normative di prodotto a cui si applicano i principi di BPL.

Esempi di normative di prodotto:

**Prodotti medicinali per l'uomo** (Direttiva 2001/83/CE come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE)

**Prodotti medicinali veterinari** (Direttiva 2001/82/CE)

**Cosmetici** (Regolamento 1223/2009/CE; Direttiva 76/768/CEE)

**Additivi per mangimi** (Regolamento 429/2008/CE)

**Additivi alimentari** (93/99/CEE)

**Nuovi prodotti e ingredienti alimentari** (Regolamento 258/97/CE)

**Biocidi** (Regolamento 528/2012; Direttiva 98/8/CE)

**Detergenti** (Regolamento 648/2004 CE)

**Pesticidi** (fitosanitari) (Regolamento 1107/2009/CE; Direttiva 91/414/CEE)

Analogamente il Regolamento REACH (Regolamento CE n.1907/2006) concernente la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze chimiche, e il Regolamento CLP (CE n. 1272/2008) relativo alla classificazione, etichettatura e imballaggio delle sostanze e delle miscele pericolose, prevedono l'applicazione dei Principi BPL. Questi regolamenti, entrati in vigore rispettivamente il 1° giugno 2007 ed il 20 gennaio 2009, segnano una nuova politica europea per la gestione del rischio chimico. Tale politica si basa, per quanto riguarda il REACH, sulla registrazione di tutte le sostanze prodotte o commercializzate in quantitativi superiori a 1 ton/anno per produttore o importatore. Alla base della registrazione la produzione e presentazione di un fascicolo con informazioni dettagliate sulle proprietà della sostanza, sulla sua pericolosità e sulla gestione dell'eventuale rischio collegato all'uso. Nel fascicolo devono pertanto essere riportati anche i risultati delle prove chimico-fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche (allegati da VII a X) eseguiti per definire i rischi potenziali per la salute umana e per l'ambiente. Secondo l'articolo 13, inoltre i saggi devono essere eseguiti nel rispetto della direttiva 2004/10/CE, ovvero dei principi della Buona Pratica di Laboratorio (BPL) o secondo altre norme internazionali, riconosciute equivalenti dalla Commissione o dall'Agenzia Europea.

Per quanto riguarda invece il Regolamento CPL, è previsto che in caso di prove tossicologiche ed ecotossicologiche, gli studi devono essere conformi alla buona pratica di laboratorio di cui alla direttiva 2004/10/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

---

## 5.2 Documenti di riferimento

1. *OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice (GLP) and Compliance Monitoring:*
  - *No 1: OECD Principles on Good Laboratory Practice*
  - *No 2: Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice*
  - *No 3: Revised Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audit*
  - *No 4: Quality Assurance and GLP (revised 1999)*
  - *No 5: Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles(revised 1999)*
  - *No 6: The Application of the GLP Principles to Field Studies(revised 1999)*
  - *No 7: The Application of the GLP Principles to Short Term Studies (revised 1999)*
  - *No 8: The Role and Responsibilities of the Study Director in GLP Studies (revised 1999)*
  - *No 9: Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports*
  - *No 10: The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems(1995)*
  - *No 13: The Application of the OECD Principles of GLP to the Organisation and Management of Multi-Site Studies*
  - *No 11: The Role and Responsibility of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP*
  - *No 12: Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country*
  - *No 14: The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies*
  - *No 15: Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP*
2. *Caroli S. – Comparability and quality of experimental data under different quality systems. Combining and Reporting Analytical Results: 8-13.*
3. *Feller E. – Implementation of the OECD principles of good laboratory practice in test facilities complying with a quality system accredited to the ISO/IEC 17025 standard. Ann. Ist. Super. Sanità. 2008 (Vol.44) n. 4: 344-347*
4. *The use of laboratory accreditation with reference to GLP compliance monitoring: position of the OECD panel on good laboratory practice. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring (1994).*
5. *Serie OCSE – Principi di Buona Pratica di Laboratorio e Controllo di Conformità Ann. Ist. Super. Sanità. 1997 (Vol.33) n.1*
6. *Good Laboratory Practice Manual –2nd Edition WHO.*

