

## *Preface*

The papers collected in this special issue of *Annali* aim to offer a detailed survey on the key aspects and implications of the new principles of good laboratory practice (GLP). Conceived by the end of the 1970's, these principles were primarily intended to prevent frauds as regards the conduct of non-clinical health and environmental safety studies and, as a consequence, to attach self-consistency and credibility to the experimental information generated by the test facilities involved.

GLP principles are an internationally acknowledged set of rules on the basis of which the quality of experimental studies can be assured. To date they have been applied, both theoretically and practically, to various scientific sectors. However, the plain existence of the GLP principles does not guarantee the mutual acceptance of data, as prescribed by the Decision of the OECD Council of 1981 [C(81)30Final]. To this end, it is crucial that there be, among the member countries, a high degree of harmonization of the measures taken to verify the compliance with GLP principles, and of the criteria followed to inspect test facilities and to audit the studies conducted thereat. The mutual confidence of national authorities in charge of the control of chemicals will be thus constantly reinforced.

In this context, the reliability of laboratories and studies necessarily implies the application of appropriate criteria to the validation of experimental methods in order to ascertain that they are fit-for-purpose. If the validation process is performed in a well-planned, logical fashion, test facilities will be able to exploit their resources more efficiently and give full evidence to the monitoring authorities that the applied methods are suited for the intended determinations.

The contributions contained in this issue stem from lectures given at the conference *Principles of Good Laboratory Practice – Priorities, Problems, Perspectives*, held on 14-15 May 2001 at the Istituto Superiore di Sanità. They set forth the views expressed on that occasion and the debate that followed, in particular as regards the most recent developments of the principles of GLP, the conditions under which such rules are implemented in the member countries, the problems ensuing from the need for validation of facilities and methods and crucial aspects of the application of the principles to specific sectors of activity. A swift transformation has characterized this field in recent years, with a focus on constructive assessment and, wherever possible, on a better interaction between the duties of the competent authorities and the obligations of those who must abide by current regulations. This rapidly evolving situation makes this special issue of *Annali* an updated source of information and reference for the interested reader.

It is not out of place to recall that the principles of GLP have been thoroughly revised by the OECD by the end of 1997 and soon afterwards adopted by the European Commission through the two Directives 1999/11/EC and 1999/12/EC of 8 March 1999, transposed into Italian legislation with the Ministerial Decree of 5 August 1999. As these principles build up a system for total quality aimed to reliably assess the chemical risk, international and community harmonization becomes of prime interest to protect human health and the environment.

A sincere word of thanks go to Clarissa Ferreri and Massimo Delle Femmine for their proactive and enthusiastic support in the preparation of this volume.

Sergio Caroli

*Laboratorio di Tossicologia Applicata, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

## *Prefazione*

I contributi raccolti in questo fascicolo monografico offrono una panoramica articolata sugli aspetti e le implicazioni più rilevanti dei nuovi principi di buona pratica di laboratorio (BPL). Questi principi sono stati inizialmente concepiti alla fine degli anni '70. La loro finalità dichiarata in quel primo periodo di sviluppo consisteva nella prevenzione delle frodi relativamente alla esecuzione di studi non clinici sulla sicurezza delle sostanze chimiche per l'uomo e per l'ambiente e, di conseguenza, nella dimostrazione della credibilità e coerenza dell'informazione sperimentale prodotta dai Centri di saggio che tali studi intraprendono.

La funzione che i principi di BPL hanno come un insieme internazionalmente accettato di regole intese ad assicurare la qualità dei dati sperimentali si estende attualmente a coprire in linea di principio molte discipline scientifiche. La sola esistenza di questi principi, d'altra parte, non può garantire il mutuo riconoscimento dei dati, come auspicato dalla Decisione del Consiglio dell'OECD [C(81)30Final] del 1981. A questo fine diviene essenziale per rafforzare la fiducia reciproca delle autorità preposte al controllo delle sostanze chimiche che vi sia un elevato livello di armonizzazione delle procedure di verifica del grado di conformità ai principi stessi e, pertanto, delle modalità di conduzione delle ispezioni ai Centri di saggio e di audizione degli studi effettuati presso di essi.

L'affidabilità delle strutture e degli studi in questo contesto si basa necessariamente anche su adeguati criteri di validazione dei metodi sperimentali per garantire che questi siano in pratica idonei agli scopi per i quali vengono impiegati. Se il processo di validazione è attuato in maniera logica e sistematica, i Centri di saggio possono utilizzare più efficientemente le loro risorse e fornire alle autorità di controllo la necessaria dimostrazione che i metodi usati sono appropriati per il tipo di determinazioni previste.

Gli articoli contenuti in questo numero traggono spunto dalle relazioni presentate nel corso del convegno *Principi di Buona Pratica di Laboratorio – Priorità, Problemi, Prospettive* tenutosi il 14 e 15 maggio 2001 presso l'Istituto Superiore di Sanità. Essi riflettono i punti di vista ed il dibattito che hanno avuto luogo in quella occasione, in particolare per quanto riguarda i più recenti sviluppi dei principi di BPL, le modalità di adozione di questi criteri da parte dei diversi paesi, le problematiche relative alla validazione di strutture e metodi e le peculiarità della applicazione dei principi stessi a specifici campi di attività. La rapida evoluzione che in anni recenti ha caratterizzato questo settore e la necessità di confrontare costruttivamente e, dove possibile, raccordare il punto di vista degli organismi pubblici preposti alla gestione di tale materia e quello dei destinatari delle normative vigenti rende questo numero degli *Annali* un aggiornato strumento di consultazione e di riferimento per i lettori interessati all'argomento.

Va ricordato, infine, che i principi di BPL sono stati rielaborati dall'OECD alla fine del 1997 ed adottati dalla Commissione Europea con le due Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE dell'8 marzo 1999, a loro volta recepite nell'ordinamento nazionale con il DM del 5 agosto 1999. Poiché essi costituiscono un sistema di qualità totale per una affidabile valutazione del rischio chimico, l'armonizzazione internazionale e comunitaria in quest'ambito riveste un interesse primario per la salvaguardia della salute e dell'ambiente.

I più vivi ringraziamenti vanno a Clarissa Ferreri e Massimo Delle Femmine per la loro preziosa collaborazione nella realizzazione del presente volume.

Sergio Caroli

*Laboratorio di Tossicologia Applicata, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## The OECD pilot project of mutual joint visits: state of the art and need for further action

Dian TURNHEIM

*Environmental Health and Safety Division, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris, France*

**Summary.** - This paper describes the ongoing pilot project to examine the organisation and procedures of the 33 national good laboratory practice (GLP) compliance monitoring programmes in OECD to determine the extent to which they comply with the recommendations of the 1989 Council Decision-Recommendation on compliance with GLP. The project is based on mutual joint visits (MJV) of peer review teams representing other monitoring authorities. At the time of this paper all 33 MJV had been completed and the reports were being reviewed by the OECD Working group on GLP. A full evaluation of the pilot project will take place in 2002, after which a policy decision will be made regarding the need to continue such a programme and in what form.

*Key words:* good laboratory practice, mutual joint visits, monitoring authorities.

**Riassunto** (*Il progetto pilota dell'OECD di "visite congiunte reciproche": stato dell'arte e prospettive*). - Viene descritto il progetto pilota che intende esaminare l'organizzazione e le procedure dei 33 programmi nazionali di verifica della conformità ai principi di buona pratica di laboratorio (BPL) dell'OECD, al fine di accertarne il grado di adesione alle raccomandazioni della Decisione-Raccomandazione del Consiglio del 1989 circa l'adesione ai principi stessi. Il progetto si basa su "visite congiunte reciproche" (*mutual joint visits, MJV*) eseguite da squadre di osservatori in rappresentanza di altre autorità di monitoraggio. Al momento in cui questo lavoro viene redatto, tutte le 33 MJV sono state completate ed i rapporti sono stati esaminati dal Gruppo di lavoro OECD per la BPL. Una valutazione completa del progetto pilota avrà luogo nel 2002. Verrà successivamente presa una decisione circa la necessità di continuare tale programma ed eventualmente in che modo.

*Parole chiave:* buona pratica di laboratorio, visite congiunte reciproche, autorità di monitoraggio.

### Background

In 1997 the OECD Joint meeting of the Chemicals committee and Working party on chemicals, pesticides and biotechnology requested the Working group on good laboratory practice (GLP) to undertake a four-year pilot project to examine the compliance monitoring procedures in member countries through a system of mutual joint visits (MJV). Based on a similar programme carried out in the European Union a few years earlier, the idea behind the project was to provide a mechanism to examine the extent of adoption and implementation by national GLP monitoring authorities of the OECD Council Decisions related to GLP. These include the 1981 Council Decision on the mutual acceptance of data, with the annexed OECD principles of GLP [C(81)30/Final] and the Guidelines for the testing of chemicals, and the 1989 Council Decision-Recommendation on compliance with principles of GLP [C(89)87(Final)], with its

associated revised annexes and guidance documents in the *OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring* [1].

Member countries considered that such an examination of national GLP compliance monitoring programmes was needed if the necessary assurance was to be had that countries were indeed implementing the OECD Council acts related to the mutual acceptance of data (MAD). The brief overview of the MAD system which follows is given as background.

### Mutual acceptance of data

The *OECD Guidelines for the testing of chemicals and principles of GLP* were developed for ensuring harmonised data generation and data quality and are an integral part of the 1981 Council Decision on MAD. OECD's 29 member countries agreed to implement the

Decision, which states that “data generated in the testing of chemicals in an OECD member country in accordance with *OECD Test guidelines* and *OECD Principles of good laboratory practice* shall be accepted in other member countries for purposes of assessment and other uses relating to the protection of man and the environment”. The practical consequence of this Decision is that data, developed in a Member country under these conditions and submitted for fulfilling regulatory requirements in another country, cannot be refused and thus need not be developed a second time.

“Harmonisation” means more than using the same standards for laboratory testing and management and having legal instruments on the books which state that data developed under these standards must be accepted. It means that the whole system of verification of compliance with the GLP principles needs to be harmonised among countries, so that they are speaking a common language when they are exchanging information about laboratories and so that they understand and have confidence in the procedures used for monitoring compliance.

It is not very efficient for countries to carry out GLP inspections abroad to verify compliance with their own national legislation for their own national purposes. With more and more test facilities requesting entrance into national GLP programmes, with more and more countries establishing such programmes, and with more and more areas of testing being done under GLP, *e.g.*, field studies, it is not only not very efficient, it is virtually impossible for national monitoring authorities to personally verify the compliance of foreign laboratories with GLP, except in special situations.

OECD has therefore worked to promote international harmonisation of the whole GLP system, including the GLP principles, their implementation, the performance of compliance monitoring and information exchange among national monitoring authorities. Only when a working system is completely in place can the quality of test data be assured on an international scale. After adoption of the GLP principles in 1981, OECD began to concentrate on activities to facilitate internationally harmonised approaches to compliance monitoring and assurance. Shortly after the adoption of the MAD Decision, a second Council Act related to GLP was endorsed. The 1983 Recommendation on mutual recognition of compliance with GLP set out the kinds of requirements national GLP compliance monitoring programmes would need to fulfil if they were to be acceptable to other countries. As in all subsequent work in OECD in this area, to be acceptable to other countries was understood as being able to offer guarantees concerning the quality and rigour of test data. This Council Act recommended several characteristics to be met in national compliance monitoring programmes, such as their being based on inspections and study audits,

designation of a national authority to monitor compliance, and certification by test facilities that studies were carried out under GLP.

This Recommendation, together with the MAD Decision, provided a good policy basis for ensuring the confidence in the comparability, quality and rigour of national procedures that is necessary to achieve mutual recognition. However, a great deal still needed to be done to assist countries to implement these acts and to actually establish the guarantees necessary for mutual recognition. Common approaches to the technical and administrative issues that underlie GLP compliance and its monitoring needed to be developed and implemented. A Working group on mutual recognition of compliance with GLP began this task in 1985.

From a legal point of view, one of the first things that needed to be done was to strengthen the 1983 Council Recommendation. In 1989 a new Council Act on Compliance with GLP principles was adopted which superseded and replaced the earlier one. Essentially, it requires the implementation of the characteristics of national compliance programmes which were merely recommended in 1983. It also deals with the international aspects of GLP compliance monitoring. It requires designation of authorities for international liaison, exchange of information concerning monitoring procedures and establishes a system whereby information concerning compliance of a specific test facility can be sought by another member country where good reason exists. The annexes to the 1989 Council Act include the technical and administrative guidance developed by the Working group. These *Guides for compliance monitoring procedures* and the *Guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits* were revised in 1992 and have been published in the *OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring* (no. 2 and 3) [2, 3].

The MAD system has allowed OECD countries to avoid non-tariff trade barriers which can be created by different national regulations while improving protection of human health and the environment. Duplication of expensive safety testing is avoided by the industry and time to market for new chemicals is shortened, saving further resources. In light of the World Trade Organisation agreements which require the use of relevant international standards as the basis for national technical regulations, the OECD system has taken on a more global aspect. Since 1997 the OECD system for the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals as described above has been opened up to membership by non-OECD countries. By making the system accessible to non-member countries who adopt the same test methods and quality standards for chemical safety testing as OECD countries, the same level of protection of health and the environment is ensured. Access to markets is furthered by harmonisation and mutual recognition of standards for development of safety data.

### Organisation of mutual joint visits

Mutual acceptance of test data as called for in the Council Acts described above is only possible if genuine mutual confidence exists in the manner in which inspections and study audits are carried out. This mutual confidence can only be obtained through the transparency resulting from site visits by teams of expert, objective observers. In the MJV pilot project the organisation and operation of national GLP monitoring programmes are examined by peer review teams.

From 1998 to early 2001, 33 national monitoring authorities were visited by teams comprising representatives of three other monitoring authorities. The teams were composed of either the heads of the monitoring authorities themselves or experienced senior inspectors. In drawing up the schedule of visits, care was taken to ensure geographical distribution of the countries represented in each team, as well as preferences expressed by monitoring authorities to visit a specific country. A team leader coordinated the finalisation of the report of the visit. Travel and subsistence costs were carried by the visiting monitoring authorities; these included all costs of the visit such as travel to and from the authority and facility visited, hotels and meals.

The Working group on GLP developed guidance to be followed during the pilot project. The guidance set down the documentation required by the team prior to and during the MJV as well as the areas that needed to be formally examined during the visit. Teams spent one week for each MJV, which included a visit to the offices of the national monitoring programme and an on-site visit to a test facility. The latter usually covered three days during which time the team could observe the inspectors during an inspection and study audits. The conduct of the GLP inspection and study audits was reviewed according to the criteria outlined in the revised OECD Guidance document no. 3 and Guidance document no. 9 in the series on GLP and compliance monitoring, *Revised guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits* and *Guidance for the preparation of GLP inspection reports* [3, 4].

Flexibility was required as to the language used during the site visit. Arrangements concerning the language to be used were made between the visited monitoring authority and the MJV team. Interpreters were used if the inspection at the test facility was to be held using a language which was not understandable by the members of the team. In virtually all cases, English was the language used.

On day one of the MJV, the host GLP monitoring authority introduced and explained the operation of its national GLP monitoring programme, providing the team of observers an opportunity to discuss the material documenting the programme. The host authority had provided the documentation described in Annex III to the 1989 Council Act to the evaluation team prior to the

visit, with translations where necessary. Documentation on the national GLP monitoring authority's organisation and operation was reviewed using criteria outlined in the OECD revised Guidance Document no. 2 in the series on GLP and compliance monitoring, *Revised guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice* [2]. The areas for formal examination were:

- programme administration, including relationship with the regulatory/receiving authority;
- maintenance of confidentiality of commercially valuable information;
- number of programme personnel, personnel qualifications and personnel training;
- elements of the national GLP compliance programme, including inspection reports;
- follow-up to test facility inspections and study audits;
- appeal procedures.

Days two through five were devoted to the observation of an actual GLP inspection and study audits at a covered test facility, with the last day being devoted primarily to the conclusions and discussion of the visit. The host monitoring authority selected the test facility or facilities to be inspected and assured access by the MJV team. The conduct of the GLP inspection and study audits was reviewed according to the criteria outlined in the revised OECD Guidance document no. 3 and Guidance document no. 9 in the series on GLP and compliance monitoring, *Revised guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits* and *Guidance for the preparation of GLP inspection reports* [3, 4]. These include:

- pre-inspection procedures;
- starting conference;
- test facility organisation and personnel;
- quality assurance programme;
- facilities;
- apparatus, materials, reagents and specimens;
- test systems;
- test and reference substances;
- standard operating procedures;
- performance of the study;
- reporting of study results;
- storage and retention of records;
- closing conference;
- preparation of the inspection report.

The team of observers examined not only whether the host GLP monitoring authority's inspectors covered each of the points, but also the thoroughness of the coverage. In addition, the quality of the study audit(s) was reviewed.

The observers then prepared consensus reports of the MJV in English, outlining strong and weak points with reference to the guidance documents cited above. The draft reports were submitted to the host monitoring authorities for comment. The final MJV reports, including comments by the host country, were to be finished within five months of the visit.

The reports covered the following aspects of the national GLP compliance monitoring programmes:

- 1) *Administration*
  - monitoring authority and legal framework (including the relationship with the regulatory/receiving authority);
  - written documentation of the programme;
  - programme statistics and records.
- 2) *Confidentiality*
- 3) *Personnel and training*
  - number of inspectors;
  - qualification requirements and training;
  - independence;
  - identification during inspections.
- 4) *Monitoring programme*
  - scope and coverage;
  - registration of test facilities;
  - category of inspections/study audits;
  - access to test facilities;
  - procedures for inspections and study audits.
- 5) *Follow-up to inspections and study audits*
- 6) *Appeal procedures*
- 7) *Findings regarding the observed inspection*
  - pre-inspection;
  - starting conference;
  - test facility organisation and personnel;
  - quality assurance programme;
  - facilities;
  - care, housing and containment of biological systems;
  - apparatus, materials, reagents, specimens;
  - test systems;
  - test and reference substances;
  - standard operating procedures;
  - closing conference.
- 8) *Findings regarding the conduct of study audits*
  - performance of the study;
  - reporting of study results;
  - storage and retention of records;
  - closing conference.
- 9) *Findings regarding the inspection report*
  - the consensus report also included an examination of the inspection report resulting from the site visit to a test facility. The inspection report was made available to the MJV team after the visit, with any information considered confidential under national law removed.

### **Mutual joint visits reports**

The MJV reports and the reactions to them by the visited authority are reviewed first by a small Steering group, which, after hearing the report from the team leader, draws conclusions and recommendations on the results of the MJV for discussion by the full Working group on GLP, as well as recommendations on the way

MJV were carried out and evaluated. The Working group then reviews the reports, holds a discussion with the team leader and the host country and considers the conclusions and recommendations of the Steering group. The latter relate to the extent to which the group considered that the organisation and practices of the visited authority met the requirements of the OECD guidance documents for GLP monitoring authorities. The discussions in the Steering group and in the Working group are confidential and not subject to a written record.

The MJV reports themselves are considered the property of the evaluation team and/or the Working group, and therefore are not subject to public release outside the OECD Working group on GLP. They are considered the property of the evaluation team and/or the Working group only. The purpose of the reports is to provide a means that national GLP monitoring authorities can use to strengthen their compliance programmes. The reports do not constitute a formal assessment of national compliance with the OECD Council Decisions on GLP, but rather an informal means to enhance mutual acceptance of data through greater harmonisation of national programmes. Attendant to this result is less testing, a reduction in testing costs and more rapid introduction of products of enhanced quality. It is also hoped that the interface between GLP monitoring authorities and their national receiving authorities will be improved. MJV reports can also enhance bilateral arrangements between OECD member country GLP monitoring authorities, where these exist.

### **Next steps**

The overall objective of the pilot project is to assess the feasibility and desirability of implementing such a process on a permanent basis after evaluating the results of the pilot phase. Once all 33 MJV reports have been examined by the Working group (by December 2001), the final step is that of the evaluation of the pilot phase as a whole. That process will take up the first part of 2002, with the objective of recommending to the Joint meeting whether the project should: a) continue on a permanent basis as in the same way as the pilot project; b) continue on a permanent basis with modified procedures based on experience gained in the pilot project; or c) be discontinued. An interim discussion by the Working group at its last meeting in December 2000 showed that all participants - teams and visited authorities - felt that the pilot phase to date had resulted in increased understanding of compliance monitoring procedures and confidence in test data. Since the Working group has only considered half of the MJV reports at this time, it is too early to know what the final recommendation about the need to continue this sort of evaluation will be.

The opinions expressed in this paper are those of the author and do not necessarily represent the views of the OECD or of the Governments of member countries.

Submitted on invitation.

Accepted on 13 November 2001.

#### REFERENCES

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)*. Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring no. 1, ENV/MC/CHEM(98)17).
2. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Revised guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring no. 2 (revised), OCDE/GD(95)66).
3. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Revised guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring no. 3 (revised), OCDE/GD(95)67).
4. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Guidance for the preparation of GLP inspection reports*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring no. 9, OCDE/GD(95)114).

## Good laboratory practice in the European Community. Role of the Commission and the member states: external aspects

Klaus BEREND

*Directorate-General Enterprise, European Commission, Bruxelles, Belgium*

**Summary.** - The paper recalls the history of the development of the OECD principles of good laboratory practice (GLP) and explains why the European Community has a role to play in the area of GLP. It presents briefly the current legal framework in the European Community (Directives 87/18/EEC and 88/320/EEC) and describes the role of the Commission and the member states in the practical implementation of the GLP principles within the European Community. Impacts of GLP on the relations of the European Community with third countries, both within the framework of the OECD and through bilateral trade agreements (mutual recognition agreements, MRA) based on article 133 of the treaty establishing the European Community, are then examined in greater detail.

**Key words:** good laboratory practice, OECD, principles, European Community, mutual recognition agreements, internal market.

**Riassunto** (*Buona pratica di laboratorio nella Comunità Europea. Ruolo della Commissione e degli stati membri: aspetti esterni*). - Viene tratteggiata la storia dello sviluppo dei principi di buona pratica di laboratorio (BPL) dell'OECD e si delinea la funzione svolta dalla Comunità Europea in quest'ambito. Si riportano l'attuale quadro normativo (Direttive 87/18/EEC e 88/320/EEC) ed i compiti della Commissione e degli stati membri per l'effettiva adozione dei principi di BPL all'interno della Comunità Europea. Vengono infine descritti gli effetti del sistema BPL sulle relazioni tra la Comunità Europea ed i paesi terzi, sia attraverso l'OECD che per mezzo degli accordi commerciali bilaterali (mutual recognition agreements, MRA) basati sull'articolo 133 del trattato che istituisce la Comunità Europea.

**Parole chiave:** buona pratica di laboratorio, OECD, Comunità Europea, riconoscimento reciproco, mercato interno.

### Introduction

#### *The principles of good laboratory practice. History*

The OECD principles of good laboratory practice (GLP) were adopted in 1981 in Annex II of the Decision of the OECD Council on mutual acceptance of data (MAD) [C(81) 30 (Final)]. Their objective is to create an internationally recognised system of quality assurance for test data that are to be used in the evaluation of chemicals with regard to their effects on human health and the environment. The importance of the GLP principles in the international arena is obvious: the assurance of the quality of test data will facilitate the recognition of their validity by the authorities in different countries. This has immediate benefits for companies, which operate in different countries, for all authorities concerned and, last but not least, is a big contribution to animal welfare through the avoidance of multiple testing. After 15 years of application in practice, modifications

to the GLP principles were adopted in 1997 [C(97) 186 (Final)].

After the adoption of the MAD Decision, it became clear very quickly that the existence of the OECD principles of GLP alone was not sufficient to actually ensure the acceptance of data. Further measures to enhance the confidence of the authorities in the reliability of the work of the others was necessary, especially regarding the monitoring of the compliance of the test facilities with GLP.

In 1989 *Guides for compliance monitoring procedures for GLP* were adopted and annexed to the OECD Decision-Recommendation on compliance with the principles of GLP [C(89) 87 (Final)]. Annex I contains the *Guides for compliance monitoring procedures of GLP*, which defines the basic elements for national monitoring programmes, and Annex II contains detailed *Guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits*. Modifications were adopted in 1995 [1].

## Reasons for the involvement of the European Community

### *Internal market*

From the very beginning, the European Community, all member states of which are also members of the OECD, has participated in the development of the principles of GLP and compliance monitoring for two main reasons, *i.e.*, the creation of the internal market and the common policy for external trade.

Since 1967 the Community has legislative competence in the area of chemicals. The adoption of Directive 67/548/EEC created the internal market for chemicals [2]. The directive has been amended on several occasions and in the course of time a very elaborate system for the testing of chemicals for their effects on human health and the environment was incorporated. Already in 1979, the directive required the testing to be carried out according to "the principles of existing high quality laboratory procedures", which meant the principles of GLP (still under development at that time). This has been made very explicit in subsequent amendments: all tests on chemical substances for whatever regulatory purpose must be carried out according to the OECD principles of GLP and using OECD test guidelines. The objectives of this requirement are twofold:

- a) a high level of protection of human health and the environment based on test data of high quality; and
- b) the proper functioning of the internal market for chemicals, for which the recognition of data among the member states is of prime importance.

These testing requirements have been extended to all preparations, *i.e.*, mixtures of substances (Directive 1999/45/EC) [3]. They also apply during the testing of the so-called existing substances (chemicals placed on the market before september 1981) in the framework of the risk assessments according to Regulation 793/93 [4]. In the course of time a number of Community directives concerning chemicals for special purposes have been adopted. Many of these require pre-market authorisation or approval, a process in which the assessment of their effects on human health and the environment plays an important role. Such chemicals are, among others, medicinal products for human and veterinary use, plant protection products, biocides, feed additives, chemicals used in foodstuff and cosmetics.

## Good laboratory practice in the European Community

### *Legal framework and practicalities*

The legal framework for GLP in the EC has been established through two basic directives:

- a) Directive 87/18/EEC on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of GLP and the

verification of their applications for tests on chemical substances [5]. The Directive makes the principles of GLP compulsory for the member states during the testing of chemicals and already stipulates certain minimum requirements for compliance monitoring. The directive was amended in 1999, taking into account the modifications of the GLP principles adopted by the OECD in 1997 [6];

- b) Directive 88/320/EEC on the inspection and verification of GLP [7]. The Directive defines with greater precision the obligations of the member states regarding GLP compliance monitoring and in its Annex contains the OECD guidance documents on this matter. This Directive was also last amended in 1999, following the Acts of the OECD from 1995 [8].

As always in the application of EU legislation, the Commission has to ensure the correct and uniform application in all member states of the directives and to this end a number of activities have been started, *i.e.*:

- a) regular meetings of the experts from the member states in the so-called Working group on GLP. This group meets to discuss all aspects of implementation of the directives, especially those where deviations and problems are observed, but also more technical aspects of the principles themselves;

- b) maintenance of common data bases: a list of inspected test facilities, a list of all addresses and contact points to facilitate information exchange and a so-called vademecum, which contains for the Commission and each member state a short description of the legal and administrative system chosen for implementation of the directives. Most of this information is now also available on the website: <http://europa.eu.int/comm/enterprise/chemicals/glp/glp.htm>, which also contains links to the relevant websites of the member states monitoring authorities. However, because of confidentiality issues, not all member states have agreed to put the lists of inspected test facilities on the web. In fact, some are worried about the possibility that animal rights activists would use that information to take actions against test facilities carrying out tests on animals. Therefore, links were made to those member states which have such lists publicly available, *e.g.*, Italy, whereas for the others, anyone interested in finding out more about the test facilities in the national monitoring programme has to contact the authorities;

- c) finally, with the support of the members of the Working group, a very thorough exercise of confidence building was launched, the so-called mutual joint visits (MJV) programme, where in each case inspectors from three member states have examined the compliance monitoring programme of a fourth one. The MJV exercise was carried out in 1995 and 1996 and has helped to confirm that most of the member states had correctly implemented the two directives to a large degree. The deviations and flaws that could be identified have lead

to the adoption of corrective measures. Overall, a lot of improvements have been made and mutual confidence has increased considerably. The successful scheme, which was purely intra-EC/EEA, has been taken up in the meantime by the OECD, which extended it to the greater framework of its member countries. This is illustrated in full detail elsewhere in this special issue (D. Turnheim).

Overall, the major objective of the various activities of the Commission is to facilitate the acceptance of test data among the member states through enhanced co-operation, exchange of information and other appropriate means of confidence building.

### Good laboratory practice

#### *Role of the member states*

The member states have certainly also their part to play in the implementation of GLP in the European Community. In fact, like with most other pieces of Community legislation, it is the member states which have to carry out the major part of the practical work. They have to adopt the necessary legislative and administrative measures to transpose the Community directives into national law. The legal instruments by which the member states transpose Community directives are actually quite diverse.

The member states have to create the national programmes for compliance monitoring in accordance with the Community directives and the OECD guides. This entails much practical work starting with the designation of the necessary monitoring authorities, hiring and training of inspection personnel, publication of documents on the functioning of the national programme, etc. The practical arrangements and the scope of the monitoring activities in the member states are actually widely different.

The most important task of the monitoring authorities is the inspections of the test facilities at regular intervals to ensure their compliance with the GLP principles. They also have to carry out additional study audits and inspections if requested to do so. There are in total some 600 inspected test facilities in the EU. However, there are significant differences in numbers between the member states. Based on their inspection activities, the monitoring authorities have to establish annual reports, which are to be transmitted to the European Commission and constitute the basis for updating the Community data bases.

Also, the receiving regulatory authorities in the member states are obliged, in general, to accept data submitted to them as part of the regulatory process, provided that these data have been produced in accordance with the GLP principles. Unjustified refusal of data by the member states' authorities would severely disturb the internal market for chemicals.

Finally, the member states, through their technical experts and based on their practical experience, contribute to the further development of the GLP principles and guides for compliance monitoring in the OECD. This leads to the other important reason why the Community is so much involved in the area of GLP, *i.e.*, the implications on external trade.

### External impacts of good laboratory practice

Based on article 133 of the treaty establishing the European Community, the Community has the exclusive competence for a common commercial policy particularly in regard to the conclusion of tariff and trade agreements and the achievement of uniformity in measures of liberalisation and measures to protect trade. It is obvious that GLP has implications for trade of chemicals with third countries.

The Commission therefore has a major role in the area of GLP in the relations with third countries and international organisations. Within the OECD and if appropriate in other international fora, the Commission should ensure co-ordinated views of the member states. As the group of member states as a whole has a considerable weight in the OECD, co-ordination and uniform positions can be used as a very powerful tool to shape the policy of these organisations in a way that is desirable for the member states.

The Commission also has to work towards the correct application of the MAD Decision between member states of the EC and other OECD member countries. This means, if necessary and requested, intervention and support in cases where test data from a member state are refused by authorities in a third country.

The Commission has also negotiated legally binding formal agreements with other countries to reinforce the acceptance of test data beyond what is guaranteed by the MAD Decision alone.

This is a somewhat controversial issue, as the OECD Secretariat sees the MAD Decision already as legally binding and thus as a multilateral recognition agreement. However, this opinion was and still is not shared by all member states (neither in all OECD member countries, *e.g.*, Japan and USA). Also, many authorities were not really ready to accept the assurances of other authorities regarding compliance with the GLP principles, and thus the recognition of test data among the member countries did not work as smoothly in practice as should have been ensured by the MAD Decision.

In fact, not happy with the situation as it was, the GLP monitoring authorities in several member states had concluded the so-called "Memoranda of understanding" (MoU) with the GLP monitoring authorities in certain third countries, which were, however, not legally binding. As the Community has the exclusive

competence for external trade relations, it is, in principle, not acceptable that individual member states negotiate and conclude such MoU with the authorities in other countries. In addition, the fact that some member states did have MoU with certain third countries and others did not, constitute an obvious discrimination between the member states. As a result of this very unsatisfactory situation, most of the member states thought that the Community should include GLP in negotiations with other countries on the mutual recognition of technical standards (mutual recognition agreements, MRA) and a mandate in this sense was given by the Council to the Commission in the early 1990's.

So far, three MRA for GLP have been successfully concluded, two of them with other OECD countries, one with a non-OECD country, whereas two further attempts have failed. The MRA with Switzerland was finalised relatively quickly and was signed already in 1998, but it is still not in force. The reason for this is that the MRA, which covered already 15 different technical sectors, was part of a greater package of seven bilateral agreements between the EU and Switzerland on a number of issues (among them transport). These needed to be approved in Switzerland through referenda and then went through quite lengthy parliamentary procedures, both in Switzerland and the EU member states. The agreements are expected to enter into force very soon.

The MRA with Japan has been quite a different case. The negotiations between the Community and Japan were dragging on for more than five years and were quite tedious. This was due to many reasons: first, the scattered competence for implementation of GLP in Japan, involving 4 different Ministries and, secondly, because the MRA was to cover GLP, GMP and a number of other sectors in accreditation and standardisation. There were fundamentally different views on parallels between the role of authorities and test facilities in GLP (and GMP) in comparison to the accreditation and standardisation system. However, the agreement is now ready (it was signed at the beginning of April 2001). Ratification will probably take a while, as the procedures, in particular in Japan, are rather time-consuming. Still, it is a major step forward, as it is the first time that Japan has accepted a legally binding agreement in this area. This MRA will replace all existing MoU between various member states and individual Ministries in Japan that were not legally binding.

The Commission has also negotiated an MRA with one non-OECD country, *i.e.*, Israel. Obviously, it has to be made sure that the third country is adequately implementing the OECD principles of GLP and compliance monitoring, *e.g.*, through transition periods, where assistance is provided and confidence builds up through inspections carried out by the authorities from the member states in the country concerned. The agreement with Israel entered into force on 1 May 2000.

The key element of the agreement is a two-year transition period during which the actual inspections of test facilities are carried out by teams of EU inspectors, whilst Israel is to build up its national monitoring programme. Five test facilities in Israel have been inspected by teams of inspectors from the EU member states and the first meeting of the Joint Committee surveying the implementation of the agreement took place in November 2000. Israel could demonstrate remarkable progress in the setting up of its national monitoring programme.

Furthermore, two attempts for negotiation of MRA in the area of GLP have failed so far: one with USA and one with Canada. In the case of USA, the major stumbling block were certain positions of the FDA regarding the possibilities to carry out inspections in all EU member states before concluding the agreement that were judged excessive by the Community. In the case of Canada, it was mostly the domestic legal situation, which would have made a legally binding MRA covering a large range of chemicals difficult to ratify for Canada. Last but not least, the Commission is very active in the preparation of the enlargement candidate countries, in various ways: through training workshops and through the so-called screening exercise which examines the situation of the legislation in the enlargement candidate countries in comparison to the "acquis-communautaire". In addition, the Commission has negotiated the so-called PECA (Protocol to the Europe Agreement on Conformity Assessment and Acceptance of Industrial Products) agreements, which are similar to MRA but are situated in the specific preparatory programmes for accession. Such PECA have been concluded with several candidate countries, but only one so far, with Hungary, covers also the sector of GLP. The agreement is not yet in force and in particular the annex on GLP will become applicable only after the final evaluation of the OECD MJV to Hungary. Similar negotiations with the Czech Republic had to be suspended, as the legal and practical situation regarding GLP was not completely clear yet, due to the many changes in the national legislation in the transition period from the old regime to the new situation. They will be resumed, once the Czech Republic has made substantial progress. The Commission is currently working with the Czech authorities to prepare the necessary changes.

## Conclusions

The European Community has a strong interest in the effective and correct implementation of the GLP principles in its member states, as this is a pre-requisite for the functioning of the internal market for a large variety of chemical products and ensures enhanced protection of human health and the environment throughout the Community. Both the Commission and the

member states have important roles to play in the uniform implementation of the GLP principles. Finally, the European Community has an influential role in the international developments regarding the GLP principles, both within the OECD and through its commercial policy.

Submitted on invitation.

Accepted on 13 November 2001.

#### REFERENCES

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Revised guidance of the conduct of laboratory inspections and study audits*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring no. 3 (revised), OECD/GD(95)67).
2. Council of the European Communities. Council Directive 92/32/EEC of 30 April 1992 amending for the seventh time Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. *Official Journal of the European Communities* L 154, 05/06/1992.
3. European Parliament and Council of the European Union. Directive 1999/45/EC of the European Parliament and of the Council of 31 May 1999 concerning the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the classification, packaging and labelling of dangerous preparations. *Official Journal of the European Communities* L 200, 30/07/1999.
4. Council of the European Communities. Council Regulation 793/93/EEC of 23 March 1993 on the evaluation and control of the risks of existing substances. *Official Journal of the European Communities* L 84, 05/04/1993.
5. Council of the European Communities. Council Directive 87/18/EEC of 18 December 1986 on the harmonization of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances. *Official Journal of the European Communities* L 015, 17/01/1987.
6. Commission of the European Communities. Commission Directive 1999/11/EC of 8 March 1999 adapting to technical progress the principles of good laboratory practice as specified in Council Directive 87/18/EEC on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Communities* L 077, 23/03/1999.
7. Council of the European Communities. Council Directive 88/320/EEC of 9 June 1988 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). *Official Journal of the European Communities* L 145, 11/06/1988.
8. Commission of the European Communities. Commission Directive 1999/12/EC of 8 March 1999 adapting to technical progress for the second time the Annex to Council Directive 88/320/EEC on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Communities* L 077, 23/03/1999.

## **Il sistema ispettivo italiano per la buona pratica di laboratorio: struttura e aggiornamenti**

Monica CAPASSO

*Direzione Generale della Prevenzione, Ministero della Salute, Roma*

**Riassunto.** - Il sistema ispettivo per la verifica della buona pratica di laboratorio è ormai pienamente a regime dalla fine del 1996. In questi anni sono stati prodotti documenti ed emanate linee guida specifiche per lo svolgimento delle attività. Il lavoro effettuato ha consentito al sistema Italiano di allinearsi con quello degli altri stati membri dell'Unione Europea. Nel quadro di altre attività internazionali, l'ispettorato italiano ha partecipato al programma di *mutual joint visits* organizzato dall'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). L'impegno maggiore è stato dedicato alla ricerca delle diversità nel metodo di svolgimento delle verifiche ispettive da parte dei vari gruppi di ispettori. A questo proposito si è cercato di fornire indicazioni e soluzioni tese ad armonizzare l'impostazione ispettiva di tutti i colleghi. Non si può dimenticare, infatti, che il numero totale di ispettori ammonta a 24 e che vi è anche un ragguardevole numero di esperti.

*Parole chiave:* ispezioni, buona pratica di laboratorio, audizioni degli studi, autorità di controllo.

**Summary** (*The Italian good laboratory practice inspecting system: structure and updates*). - The Italian inspecting system for compliance with the good laboratory practice (GLP) principles is fully operative since late 1996. Over these past years documents have been issued and specific guidelines have been worked out to properly perform the activities prescribed. This preparatory work has allowed the Italian system to harmonize with those of the other member states of the European Union. In the frame of other international activities, the Italian Inspectorate has participated in the mutual joint visits programme set up by OECD. Much effort has been invested to pinpoint differences in the approaches followed by the various Italian inspecting teams when inspecting test facilities. From this standpoint, the priority was the attainment of reliable information as well as of solutions that would allow the harmonization of the conduct of GLP inspections. It cannot be overlooked, in fact, that there are 24 inspectors, to whom a substantial number of experts has to be added.

*Key words:* inspections, good laboratory practice, study audits, monitoring authorities.

### **Introduzione**

Il settore chimico ha subito negli ultimi decenni un continuo sviluppo sia culturale che tecnologico grazie alle nuove acquisizioni della chimica, della fisica e soprattutto dell'elettronica. In tutti i settori se ne sono avvertiti i notevoli benefici ed il progresso scientifico è stato determinante, in molti casi, per l'impostazione delle strategie imprenditoriali volte alla conquista di nuovi mercati e, in alcuni casi, alla riconversione industriale.

Il fatto culturale predominante di questi anni è stato, comunque, l'aver preso coscienza del concetto di qualità come elemento essenziale per l'affidabilità di un prodotto e, come logica conseguenza, per un maggior profitto.

Naturalmente, uno dei meccanismi per garantire la qualità è rappresentato da un miglioramento nei controlli, sia in termini di maggiori risorse messe a disposizione che di intensificazione degli stessi, condotti sia autonomamente dalle aziende interessate o come verifica da parte delle autorità competenti.

Il settore farmaceutico, per quanto riguarda il controllo della qualità dei prodotti, ha per primo avvertito tale esigenza ed ha aperto la strada a molti altri settori, tra i quali quello delle sostanze chimiche in senso lato.

La valutazione della sicurezza di una sostanza, infatti, è oggi una delle tappe fondamentali per poterne, successivamente, valutare gli eventuali impieghi che non presentino rischi inaccettabili per la salute dell'uomo o per l'ambiente.

In questo ambito si inseriscono i principi di buona pratica di laboratorio (BPL) dell'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) che, in quanto codice di comportamento generale, si possono applicare a qualsiasi tipo di sperimentazione o di controllo [1]. Essi rappresentano delle regole che riguardano la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni sotto le quali sono programmate, svolte, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio per le prove non cliniche effettuate ai fini previsti dalle regolamentazioni vigenti e volte a valutare gli effetti

sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente di tutti i prodotti chimici, inclusi i cosmetici, i prodotti per l'industria, i prodotti medicinali, gli additivi alimentari ed i coadiuvanti tecnologici, gli additivi per la mangimistica, gli antiparassitari, i solventi e gli aromatizzanti impiegati nell'industria alimentare, i costituenti di materiali e gli oggetti destinati a venire a contatto con gli alimenti. Tali regole, tuttavia, non entrano nel merito della scientificità dei saggi adottati; non si propongono, cioè, di stabilire tra due o più prove, ad esempio tossicologiche, quale sia la più appropriata o maggiormente significativa per il raggiungimento di un certo obiettivo.

I principi di BPL, quindi, sia da un punto di vista culturale che sostanziale, rappresentano dei documenti volti a stabilire una serie di dettagli operativi sul "come" condurre un esperimento e sul "quando" sia necessario eseguire un saggio.

### **Normativa comunitaria**

La Direttiva 87/19/CEE del 22 dicembre 1986 si riferisce più specificatamente all'ambito farmaceutico; essa attua la modifica della Direttiva 75/318/CEE che riguarda l'esecuzione delle prove chimico-fisiche, farmacotossicologiche e cliniche per la registrazione delle specialità medicinali e dispone che gli stati membri vigilino affinché le prove di sicurezza siano eseguite in conformità con i principi di BPL [2, 3].

Si arriva, così, alla Direttiva 88/320/CEE del 7 giugno 1988, una direttiva quadro, la cui importanza deriva dal fatto che essa, in primo luogo, comprende tutti i prodotti chimici (farmaci compresi) in un'unica normativa, mentre in secondo luogo, prevede il ricorso alla Commissione qualora uno stato membro abbia motivo di ritenere che il laboratorio di un altro stato membro non operi in conformità con i principi di BPL [4].

La Direttiva era completata da un allegato relativo agli orientamenti per il rispetto delle procedure di controllo della BPL che è stato successivamente aggiornato con la Direttiva 90/18/CEE del 18 dicembre 1989 [5].

L'art. 2 della Direttiva stabilisce che gli stati membri verificano, attraverso ispezioni e audizioni, la conformità alla BPL da parte dei laboratori situati nel territorio di loro competenza e, qualora i risultati siano soddisfacenti, rilascino una dichiarazione di conformità alla BPL per il laboratorio e/o per le prove da questo effettuate.

Elemento di particolare importanza sancito dalla direttiva è che il risultato dell'ispezione è vincolante anche per gli altri stati membri, fatto salvo il caso in cui non emergano, per uno stato membro, motivi sufficienti per ritenere che un laboratorio situato in un altro stato membro abbia svolto prove non conformi alla BPL. In questo caso è possibile chiedere ulteriori informazioni

ed ottenere che venga eseguita una verifica dello studio, eventualmente associata ad una nuova ispezione. In caso di disaccordo degli stati membri, questi ne informano immediatamente gli altri stati membri e la Commissione, la quale esamina il problema nell'ambito del Comitato previsto dalla Direttiva 67/548/CEE, chiedendo eventualmente il parere di esperti facenti capo alle autorità designate dagli stati membri [6]. Nel caso in cui uno stato membro ritenga che un laboratorio situato nel proprio territorio, nonostante le sue dichiarazioni, non rispetti la BPL, ne informa immediatamente la Commissione che, a sua volta, informa gli altri stati membri.

E' previsto, inoltre, che ogni singolo stato membro, invii alla Commissione ogni anno, entro il 31 marzo, una relazione che sia esplicativa dell'applicazione dei principi di BPL nel proprio territorio.

Da ricordare ancora la Decisione del Consiglio CEE del 29 luglio 1989 (89/569/CEE) concernente l'accettazione da parte della CEE della Decisione/Raccomandazione OECD relativa ai principi di BPL [7].

### **Normativa italiana**

In Italia la verifica dell'applicazione dei principi di BPL è affidata al Ministero della Salute e, in particolare, all'Ufficio X della Direzione Generale della Prevenzione dove ha sede l'Unità di monitoraggio per la BPL, istituita con decreto del Ministro della Sanità del 7 agosto 1997. Essa opera sulla base delle disposizioni che derivano dal DL.vo 27 gennaio 1992, n. 120, di attuazione delle Direttive 88/320/CEE e 90/18/CEE, e che in un numero limitato di articoli definisce il campo di applicazione della BPL, gli adempimenti cui devono ottemperare i Centri di saggio, la verifica di conformità di questi ultimi con la relativa certificazione, la riservatezza dei dati e i rapporti con la Unione Europea [4, 5, 8,].

Il decreto stabilisce, all'art. 4, che la conformità dei Centri di saggio ai principi di BPL deve essere verificata mediante ispezione dei Centri medesimi e revisione di specifici studi, e all'art. 8, che il controllo di tutti i Centri di saggio, mediante un'ispezione generale o una revisione di uno studio in corso o terminato, sia effettuato almeno ogni due anni, fatte salve speciali ispezioni o revisioni di studi da condursi dietro specifiche richieste anche di altri stati membri o della Commissione.

Il decreto comprende anche tre allegati, di cui il primo riguarda la definizione dei termini, il secondo i principi di BPL ed il terzo gli orientamenti per lo svolgimento di ispezioni presso i Centri di saggio e per le revisioni degli studi.

Per l'attuazione di quanto disposto dal DL.vo in questione sono stati, successivamente, emanati alcuni decreti ministeriali, e precisamente:

a) Decreto del Ministro della Sanità del 7 gennaio 1993, riguardante i nominativi degli ispettori per le ispezioni ai Centri di saggio e le revisioni degli studi, secondo quanto previsto dall'art. 4, comma 2, del DL.vo, rinnovato con DM del novembre 1996.

La lista degli ispettori ed esperti è stata anch'essa aggiornata con DM 25 febbraio 1997 e successivamente modificata con DM 12 marzo 1998. Il decreto di nomina degli ispettori ed esperti viene annualmente riproposto alle direzioni generali competenti ed all'Istituto Superiore di Sanità per eventuali modifiche;

b) Decreto del Ministro della Sanità del 7 gennaio 1993, riguardante le tariffe e modalità relative alle prestazioni fornite dal Ministero della Sanità per le verifiche dei Centri di saggio e relative certificazioni, secondo quanto previsto dall'art. 11 del DL.vo;

c) Decreto del Ministro della Sanità del 3 aprile 1992, riguardante l'istituzione di una Commissione di coordinamento tra i propri uffici, secondo quanto previsto dall'art. 7 del DL.vo, rinnovato con DM 16 ottobre 1996, modificato con DM 27 novembre 1996, per tenere conto del riordino del Ministero della Sanità e successivamente modificato con DM 10 agosto 1997. La Commissione di coordinamento è stata infine rinnovata con Decreto dirigenziale del 9 gennaio 2001. L'art. 1 del Decreto 3 aprile 1992 specifica i compiti della Commissione che discendono dall'articolo 7 del DL.vo 120/92 e consistono in:

1) assistere gli uffici ministeriali competenti per l'applicazione della BPL;

2) formare e tenere aggiornato l'elenco generale dei Centri di saggio ispezionati (art. 9, comma 1, del DL.vo);

3) curare l'elaborazione e l'attuazione del programma di ispezioni inteso ad accertare che i Centri di saggio applichino i principi di BPL e possano garantire una buona qualità dei dati ottenuti (art. 8 del DL.vo);

4) curare gli atti relativi alla predisposizione della lista nazionale degli ispettori (art. 4, comma 2, del DL.vo);

5) predisporre la relazione annuale, da trasmettere entro il 31 marzo di ogni anno alla Commissione, relativa all'applicazione della BPL in Italia (art. 9, comma 1, del DL.vo).

L'appartenenza dell'Italia all'Unione Europea (UE) e quindi la necessità di mantenere il passo con gli altri stati membri ha comportato, per la Commissione di coordinamento, una maggiore attenzione ai collegamenti con l'UE stessa in ottemperanza a quanto previsto dall'art. 9 del DL.vo 27 gennaio 1992, n. 120, e soprattutto una gestione della qualità del sistema di attuazione del DL.vo medesimo, già in atto in rapporto alle rispettive legislazioni di recepimento della direttiva 88/320/CEE nella quasi totalità degli stati membri della UE. Ciò, tra l'altro, ha comportato la definizione dei requisiti per la creazione di una banca dati unica relativa ai Centri di saggio, la formulazione di politiche di intervento, la definizione dei criteri per l'aggiornamento dei *curricula* degli ispettori e degli esperti, la definizione

di programmi di revisione delle autorizzazioni concesse ai Centri di saggio (art. 8, comma 2, del DL.vo n. 120) e la definizione di linee guida per la conduzione delle ispezioni e per l'elaborazione dei verbali ispettivi da considerare come punto di riferimento, per gli ispettori, per lo svolgimento uniforme delle attività connesse con l'attuazione del più volte citato DL.vo n. 120.

Il compito degli ispettori di BPL è di assicurare che i dati prodotti nei Centri di saggio che operano secondo i principi di BPL siano affidabili, riproducibili e quindi utilizzabili anche per la presentazione di fascicoli tecnici in altri stati membri.

Per fare queste valutazioni si utilizzano, oltre agli allegati tecnici del DL.vo n. 120/92, le linee guida emanate dall'OECD.

Queste linee guida individuano punto per punto i vari momenti dell'ispezione e della verifica degli studi (audizioni) ed elencano tutto quello che l'ispettore deve verificare, gli argomenti da trattare con i responsabili dei Centri di saggio e la documentazione che deve essere verificata ed eventualmente acquisita.

Per inciso, l'Istituto Superiore di Sanità ha curato la traduzione e la pubblicazione in italiano delle linee guida OECD per i principi di BPL, che erano state prodotte in inglese, per permettere a tutti, ispettori e operatori dei Centri di saggio, di utilizzarle più direttamente [9].

Punto di arrivo di questo lungo percorso è il rilascio della certificazione di conformità. In questo momento ogni stato membro dell'UE emette una certificazione redatta secondo uno schema nazionale. In un prossimo futuro, questo schema di certificazione sarà unificato e quindi uguale in tutti gli stati membri.

La Commissione svolge la propria attività mirando al completamento e aggiornamento della documentazione che i Centri di saggio devono presentare e all'aggiornamento delle linee guida per le ispezioni, tenendo conto delle problematiche che emergono dalla valutazione dei verbali di ispezione. Il gruppo degli ispettori è infatti piuttosto nutrito, ed ognuno di essi adotta inevitabilmente modalità che differiscono nei dettagli di conduzione della ispezione e di raccolta ed esposizione delle informazioni ottenute.

Per cercare di ovviare quanto più possibile agli inconvenienti che ne possono derivare, la Commissione di coordinamento, che ha il compito di valutare i rapporti ispettivi e di procedere all'eventuale rilascio della certificazione, ha predisposto uno schema unico di verbale, che vincola tutti gli ispettori al rispetto di una stessa procedura operativa.

La Commissione è stata aiutata nello svolgimento dei propri compiti, dal punto di vista operativo, dalla realizzazione di una banca dati specifica, messa a punto dal personale dell'Ufficio X della Direzione Generale della Prevenzione, attraverso la quale è possibile avere informazioni sulle ispezioni, sullo stato delle certificazioni già rilasciate e sul programma delle attività da svolgere.

A titolo di esempio, se si prende in considerazione la lista nazionale dei funzionari incaricati di svolgere attività di verifica nel settore della BPL, accanto ad ogni nome compare la qualifica di ispettore od esperto, il numero delle ispezioni assegnate ed il numero di quelle svolte da ciascuno. La Commissione è così in grado di assegnare le ispezioni in maniera equa.

La banca dati permette anche di avere sotto controllo i Centri di saggio per quanto concerne lo stato di attività, l'elenco dei saggi che si eseguono e di conseguenza lo stato della certificazione di conformità (il sito web della banca dati è: [www.sanita/bpl](http://www.sanita/bpl)).

Come detto all'inizio, uno dei compiti della Commissione è la valutazione dei verbali delle ispezioni, sulla base della quale viene deciso o meno il rilascio della certificazione di conformità. Va rilevato che a seguito delle verifiche effettuate finora, solo un Centro non ha ottenuto il rilascio della certificazione su circa 27 ispezioni.

Dalla valutazione dei verbali è anche emersa la necessità di armonizzare alcune delle procedure di ispezione (ad esempio, su come comunicare ai responsabili dei Centri di saggio l'elenco delle eventuali non conformità riscontrate durante l'ispezione). La Commissione, quindi, aggiornerà la guida che ogni ispettore ha ricevuto al momento della sua nomina ufficiale. La guida individua le procedure da seguire nello svolgimento delle attività ispettive in maniera tale che tutti i gruppi ispettivi seguano lo stesso *modus operandi*.

Per conoscere, infine, lo stato di applicazione, negli stati membri dell'UE, delle Direttive 88/320/CEE e 90/18/CEE in materia di BPL, il "Gruppo di lavoro *ad hoc*", che opera all'interno della Commissione Europea, ha svolto un programma di verifiche congiunte effettuate nell'arco di tempo di un anno, in tutti gli stati membri. Questo programma porta il nome di *Mutual joint visits programme*. Scopo di questo esercizio è stato quello di verificare non solo lo stato di applicazione della normativa nei singoli paesi, ma soprattutto di cercare di portare alla luce eventuali discrepanze e divergenze nel recepimento e nell'applicazione delle direttive comunitarie. Si è cercato altresì di rendere più comprensibile a tutti l'organizzazione delle autorità di controllo nazionali e le loro competenze e responsabilità, di creare una migliore interazione tra di esse e di realizzare una effettiva armonizzazione tra i vari sistemi europei di ispezione nel settore della BPL.

Infine, ma non ultima in ordine di importanza, questa armonizzazione ha reso possibile la formalizzazione di accordi, definiti *mutual recognition agreements* tra la UE ed i paesi terzi per il reciproco riconoscimento delle attività e dei risultati ottenuti operando conformemente

ai principi di BPL. Il programma europeo è stato completato con successo ed è attualmente in corso di espletamento un programma simile, organizzato dall'OECD. Da questo ci si attende un esito ancora più utile essendo maggiore il numero dei paesi partecipanti.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)*. Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, 1, ENV/MC/CHEM(98)17).
2. Council of the European Communities. Council Directive 87/19/EEC of 22 December 1986 amending Directive 75/318/EEC on the approximation of the laws of the member states relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products. *Official Journal of the European Communities* L15, 17/01/1987.
3. Council of the European Communities. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of the member states relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of proprietary medicinal products. *Official Journal of the European Communities* L147, 9/06/1975.
4. Council of the European Communities. Council Directive 88/320/EEC of 9 June 1988 on the inspection and verification of good laboratory practice. *Official Journal of the European Communities* L 145, 11/06/1988.
5. Commission of the European Communities. Commission Directive 90/18/EEC of 18 December 1989 adapting the technical Annex to Council Directive 88/320/EEC on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). *Official Journal of the European Communities* L11, 13/01/1990.
6. Council of the European Communities. Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulation and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances. *Official Journal of the European Communities* L196, 16/08/1967.
7. Council of the European Communities. Council Decision 89/569/EEC of 28 July 1989 on the acceptance by the European Economic Community of an OECD Decision/Recommendation on the compliance with principles of good laboratory practice. *Official Journal of the European Communities* L315, 28/10/1989.
8. Italia. Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione della direttiva n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
9. Serie OCSE sui Principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità. N. 1-10. Edizione Italiana (a cura di S. Caroli) pubblicata per conto della Organisation for Economic Co-operation and Development. *Ann Ist Super Sanità* 1997;33(1):1-175.

## Buona pratica di laboratorio: applicazione nel settore dei prodotti fitosanitari

Elvira CECERE

*Direzione Generale della Sanità Pubblica Veterinaria, degli Alimenti e della Nutrizione,  
Ministero della Salute, Roma*

**Riassunto.** - I principi di buona pratica di laboratorio (BPL) si applicano anche al settore dei prodotti fitosanitari. L'immissione in commercio di prodotti fitosanitari è autorizzata in Italia dal Ministero della Salute secondo il DL.vo n. 194/95, che attua la Direttiva 91/414/CEE. Gli studi previsti dalla direttiva devono essere condotti secondo i principi di BPL indipendentemente dal sito di svolgimento delle prove (laboratorio, serra, campo) e per gli studi di efficacia secondo i principi di buona pratica sperimentale. Il Ministero della Salute autorizza i Centri di saggio (CdS) che effettuano le prove in regime di BPL ad eccezione dei CdS che effettuano la parte di campo degli studi sui residui e le prove di efficacia. Tali CdS sono infatti certificati dal Ministero delle Politiche Agricole e Forestali.

*Parole chiave:* buona pratica di laboratorio, buona pratica sperimentale, fitofarmaci, residui.

**Summary** (*Good laboratory practice in the field of plant protection products*). - The principles of good laboratory practice (GLP) are also applicable to studies on plant protection products (PPP). In Italy the placing of PPP on the market is authorized by Ministry of Health in accordance with the Decree no. 194/95, which implements Directive 91/414/EEC. The studies listed in Annexes II and III of Directive 91/414/EEC must be conducted in accordance with the principles of GLP, independently of the site of conduct (laboratory, greenhouse, field). Studies on efficacy may be instead conducted in accordance with the principles of good experimental practice. The Ministry of Health grants the compliance status to test facilities which work according to the principles of BPL, with the exception of test facilities which conduct field studies as regards efficacy tests. Such test facilities are under the responsibility of the Ministry of Agriculture and Forestry.

*Key words:* good laboratory practice, good experimental practice, plant protection products, residues.

### Introduzione

I principi di buona pratica di laboratorio (BPL) si applicano alle sperimentazioni non cliniche destinate ad appurare la sicurezza per la salute umana, gli animali e l'ambiente anche delle sostanze contenute nei prodotti fitosanitari, altrimenti detti antiparassitari.

I prodotti fitosanitari sono destinati alla difesa delle piante da organismi nocivi o da piante indesiderate e sono soggetti ad una procedura di autorizzazione nazionale, rilasciata secondo regole comunitarie dal Ministero della Salute italiano.

### Normativa e Centri di saggio

La Direttiva 91/414/CEE, recepita in Italia dal DL.vo n. 194 del 17 marzo 1995, concernente l'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari, prevede la presentazione di una serie di studi come descritto negli

allegati II e III [1, 2]. La direttiva emanata nel 1991 ha subito numerose modifiche, in particolare per quel che riguarda gli allegati. Per consentirne una lettura completa si riporta in Tab. 1 l'elenco delle direttive emanate ed il rispettivo recepimento italiano.

Gli studi, elencati negli allegati II e III della Direttiva 91/414/CEE, laddove previsti dati sperimentali, devono essere condotti in regime BPL. Si tratta di studi per le proprietà chimico-fisiche, di studi tossicologici o sul metabolismo, di studi sui residui in prodotti trattati che costituiscono alimenti per l'uomo e gli animali, di studi di destino e comportamento ambientale, nonché di studi ecotossicologici.

Gli studi di efficacia e di fitotossicità possono essere condotti secondo i principi denominati di buona pratica sperimentale (BPS) e svolti da enti o organismi di prova ufficiali o ufficialmente riconosciuti (Direttiva 93/71/CEE recepita con DL.vo n. 194/95) [3]. Tali principi sono simili ai principi di BPL, finalizzati cioè a produrre dati di qualità, senza però imporre per questi dati il sistema di assicurazione della qualità e di ispezioni obbligatorie.

La Direttiva e l'applicazione dei principi di BPL nella conduzione degli studi è entrata in vigore il 25 luglio 1993. Deroghe temporanee sono state concesse per l'esecuzione di studi su prove residui e per gli studi su api e artropodi utili, rispettivamente sino alle date del 31 dicembre 1997 e del 31 dicembre 1999 (Direttiva 95/35/CEE recepita con DM 28 settembre 1995) [4, 5]. Possono essere accettabili in sede di valutazione nazionale e comunitaria prove non condotte in conformità ai principi di BPL, ma scientificamente valide, solo se iniziate anteriormente a tali date.

Tra i vari documenti comunitari approntati, il documento 1663/VI/94, rev. 8, avente per titolo *Guidelines and criteria for the preparation and presentation of complete dossiers and of summary dossiers for the inclusion of active substances in Annex I of Directive 91/414/EEC (Article 5.3 and 8.2)*, elenca per ciascuno studio, laddove disponibile, il riferimento a linee guida specifiche su come deve essere condotto lo studio e se ad esso sono applicabili i principi di BPL o, se del caso, di BPS [6].

Gli studi contemplati dai principi di BPL comprendono le attività svolte in laboratorio, nelle serre e nei campi. Alcuni studi sui residui e sul comportamento ambientale ed ecotossicologico comprendono anche prove di campo.

Se si considera, ad esempio, uno studio volto a conoscere l'entità del residuo di un antiparassitario in un frutto, la prima parte dello studio viene svolta in campo, con riproduzione delle condizioni di impiego previste (dosi, tempi di trattamento e di raccolta, condizioni climatiche della zona di coltivazione), mentre la seconda parte ha luogo in laboratorio per analizzare il residuo eventualmente rimasto nel frutto. Considerando come prove ambientali i risultati di studi preliminari effettuati in laboratorio per gli aspetti di degradazione, se queste indicano un certo grado di persistenza si deve procedere alla realizzazione di prove di campo.

Il DL.vo n. 194/95 precisa all'articolo 4 quali Centri di saggio (CdS) o enti ed organizzazioni possano eseguire in Italia le prove elencate negli allegati II e III.

**Tabella 1.** - Immissione in commercio di prodotti fitosanitari. Misure legislative nell'ambito della Direttiva 91/414/EEC [1]

Normativa comunitaria	Recepimento italiano
Direttiva 91/414/CEE (Immissione in commercio di prodotti fitosanitari)	Decreto legislativo n. 194 del 17 marzo 1995 (suppl. ord. alla <i>Gazzetta Ufficiale</i> n. 122 del 27 maggio 1995) e Circolare n. 17 del 10 giugno 1995 del Ministero della Salute (suppl. ord. alla <i>Gazzetta Ufficiale</i> n. 145 del 23 giugno 1995)
Direttiva 93/71/CEE (Modifica Introduzione Allegati III e Dati efficacia)	
Direttiva 94/37/CEE (Modifica Allegati II e III Proprietà fisiche e chimiche)	
Direttiva 94/43/CE (Allegato VI, Principi uniformi di valutazione)	
Direttiva 94/79/CE (Modifica Allegati II e III Dati tossicologici)	
Direttiva 95/35/CE (Modifica Introduzione)	Decreto ministeriale 28 settembre 1995 ( <i>Gazzetta Ufficiale</i> n. 298 del 22 dicembre 1995)
Direttiva 95/36/CE (Modifica Allegati II e III Comportamento nell'ambiente)	
Direttiva 96/12/CE (Modifica Allegati II e III Studi ecotossicologici)	Decreto ministeriale 15 aprile 1996 (suppl. ord. alla <i>Gazzetta Ufficiale</i> n. 168 del 19 luglio 1996)
Direttiva 96/46/CE (Modifica Allegati II e III Metodi analitici)	Decreto ministeriale 6 dicembre 1996 ( <i>Gazzetta Ufficiale</i> n. 24 del 30 gennaio 1997)
Direttiva 96/68/CE (Modifica Allegati II e III Residui)	Decreto ministeriale 28 ottobre 1997 ( <i>Gazzetta Ufficiale</i> n. 8 del 12 gennaio 1998)
Direttiva 97/57/CE (Modifica Allegato VI, principi uniformi)	Decreto ministeriale 3 novembre 1998 ( <i>Gazzetta Ufficiale</i> n. 299 del 23 dicembre 1998)
Direttiva 2001/36/CE (Modifica Direttiva 91/414/CEE, Microorganismi)	

Le prove e le analisi sulle sostanze e sui formulati (art. 4, comma 4) relative a proprietà chimico-fisiche, tossicità acuta e cronica, residui in prodotti trattati e alimenti per l'uomo e gli animali (solo per la parte di laboratorio), destino e comportamento nell'ambiente e studi ecotossicologici sono effettuate dai CdS certificati ai sensi del DL.vo n. 120 del 27 gennaio 1992, del Ministero della Sanità, sia che le prove siano condotte in laboratorio, che in campo, con la sola eccezione dei residui [7].

Infatti, le prove di efficacia, da eseguirsi in BPS (art. 4, comma 5), e le prove in campo finalizzate alla determinazione dell'entità dei residui da eseguirsi secondo i principi di BPL (art. 4, comma 7) sono condotte da enti e organismi certificati dal Ministero delle Politiche Agricole e Forestali (MIPAF). Il Decreto interministeriale MIPAF – Sanità del 27 novembre 1996 ha disciplinato i principi di BPL per l'esecuzione delle prove in campo finalizzate alla determinazione dell'entità dei residui negli alimenti e i requisiti necessari al riconoscimento degli enti facendo riferimento alla monografia dell'OECD relativa alla applicazione dei principi BPL a studi di campo [8, 9].

Pertanto in Italia, a seconda del tipo di prova, il CdS che esegue prove per i prodotti fitosanitari deve presentare domanda al Ministero della Salute e/o al MIPAF.

### Stato di applicazione

In Italia i CdS autorizzati all'esecuzione di studi in BPL, ai sensi del DL.vo 120/92, risultano complessivamente 41 [10]. Lo stesso CdS può condurre prove di vario tipo. Considerando i principali tipi di saggi anche utilizzati nel campo dei fitofarmaci, è disponibile un certo numero di CdS certificati per singoli settori di attività. Sono infatti 11 i CdS che risultano certificati per l'esecuzione di studi su residui di prodotti fitosanitari in matrici vegetali e/o animali, suolo e acque, mentre sono 21 quelli per le proprietà chimico-fisiche, 9 quelli per studi sul comportamento in acqua, terra, aria ed organismi (per la bioaccumulazione), 2 quelli per studi sugli effetti sul mesocosmo e ecosistemi naturali e 14 quelli per la tossicologia generale.

I CdS autorizzati per l'esecuzione di prove in campo di efficacia e di prove sui residui risultano complessivamente 28 (Comunicato del MIPAF) [11]. Successivamente sono stati autorizzati numerosi altri centri.

### Conclusioni

Pur non disponendo nel dettaglio di un riscontro dell'attività dei CdS autorizzati, risulta chiaro un crescente interesse in quest'ambito ed un incremento della sperimentazione in Italia, particolarmente nel settore dei fitofarmaci, sia per le prove di campo che di laboratorio relative ai residui, al comportamento ambientale ed all'ecotossicologia.

Le amministrazioni pubbliche hanno pertanto in questa fase un duplice compito, garantire cioè la corretta applicazione dei principi internazionali di BPL alle prove realizzate in Italia e contemporaneamente fornire una chiara informazione alle parti in merito alla normativa e al suo stato di applicazione.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

### BIBLIOGRAFIA

1. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva del Consiglio del 15 luglio 1991 relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari 91/414/CEE. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 230, 19 agosto 1991.
2. Italia. Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 194. Attuazione della Direttiva 91/414/CEE in materia di immissione in commercio di prodotti fitosanitari. *Gazzetta Ufficiale* (suppl. ord.) n. 122, 27 maggio 1995.
3. Italia. Direttiva 93/71/CEE della Commissione del 27 luglio 1993 recante modifica alla Direttiva 91/414/CEE del Consiglio relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari. *Gazzetta Ufficiale* n. 91, 22 novembre 1993.
4. Commissione delle Comunità Europee. Direttiva 95/35/CE della Commissione del 14 luglio 1995 che modifica la Direttiva 91/414/CEE del Consiglio relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari. *Gazzetta ufficiale delle Comunità Europee* L 172, 22 luglio 1995.
5. Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale 28 settembre 1995. Modificazioni agli Allegati II e III del DL.vo 194/95, in attuazione delle direttive della Commissione europea 95/35/CE e 95/36/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 298, 22 dicembre 1995.
6. Commission of the European Communities. *Guidelines and criteria for the preparation and presentation of complete dossiers and of summary dossiers for the inclusion of active substances in Annex I of Directive 91/414/EEC (Article 5.3 and 8.2)*. Bruxelles: EC (Doc.1663/VI/94, rev. 8, Appendix 11 Part. 6, 22 April 1998).
7. Italia. Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione delle direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
8. Italia. Ministero delle Risorse Agricole, Alimentari e Forestali di concerto. Decreto interministeriale del 27 novembre 1996. Definizione dei principi delle buone pratiche per l'esecuzione delle prove di campo e requisiti necessari al riconoscimento dell'idoneità a condurre prove di campo ufficiali finalizzate alla registrazione dei prodotti fitosanitari. *Gazzetta Ufficiale* n. 29, 5 febbraio 1997.
9. Organisation for Economic Co-operation and Development. *The application of the GLP principles to field studies*. Paris: OECD; 1992. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, n. 6, Environment monograph n. 50).
10. Italia. Ministero della Sanità. Elenco aggiornato dei Centri di saggio certificati ai sensi dell'art. 5 del Decreto legislativo n. 120 del 27 gennaio 1992. *Gazzetta Ufficiale* n. 95, 29 aprile 2000.
11. Italia. Ministero delle Politiche Agricole e Forestali. Comunicati. Riconoscimento dell'idoneità a condurre prove ufficiali di campo di efficacia di prodotti fitosanitari. Riconoscimento dell'idoneità a condurre prove ufficiali di campo ai fini della determinazione dei residui di prodotti fitosanitari. *Gazzetta Ufficiale* (suppl. ord. 104) n. 126, 1 giugno 1999.

## Prove di campo: quadro normativo e conduzione

Pasquale MAINOLFI (a) e Gian Pietro MOLINARI (b)

(a) *Direzione Generale delle Politiche Agricole ed Agroindustriali Nazionali,  
Ministero delle Politiche Agricole e Forestali, Roma*

(b) *Istituto di Chimica Agraria ed Ambientale, Facoltà di Agraria,  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Piacenza*

**Riassunto.** - Per supportare la richiesta di registrazione dei prodotti fitosanitari il DL.vo n. 194/95 impone criteri di correttezza e qualità nella produzione di dati sperimentali ottenuti sia mediante studi di laboratorio che di campo. Gli studi di campo vanno eseguiti secondo criteri di buona pratica sperimentale da organismi ufficialmente riconosciuti dal Ministero delle Politiche Agricole e Forestali (MIPAF) e sottoposti a periodiche e regolari ispezioni per accertare l'esistenza dei requisiti prescritti e la corretta esecuzione degli studi stessi. Il decreto interministeriale DM 37529/96 stabilisce i principi di buona pratica sperimentale per le prove di campo finalizzate alla valutazione dell'efficacia del prodotto fitosanitario e/o a raccogliere campioni per le misure dei residui in laboratorio. Il Ministero dell'Agricoltura ha istituito il Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo" (DM del 29 gennaio 1997 e DM n. 36947/97) per definire la complessa materia e la valutazione delle richieste di riconoscimento pervenute da enti/organismi che conducono sperimentazioni di campo. Visti gli atti del Comitato tecnico, al 30 aprile 2001 il MIPAF ha emanato 62 decreti di riconoscimento dell'idoneità a condurre prove ufficiali di campo.

*Parole chiave:* buona pratica di laboratorio, prove di campo, prodotti fitosanitari, buona pratica sperimentale.

**Summary** (*Field studies: legal framework and conduct*). - The Decree DL.vo no. 194/95 prescribes compliance with correctness and quality criteria in laboratory and field studies when experimental data on pesticides are to be submitted to the regulatory authority. The Decree requires that also field tests should be conducted in compliance with good experimental practice, by facilities officially authorized by the Ministry of Agriculture and Forestry (MIPAF) and regularly inspected to verify that the prescribed requirements have been implemented and the tests are conducted appropriately. The inter-Ministries Decree DM 37529/96 defines good experimental practice criteria and the requirements for authorization of field studies for the evaluation of pesticide efficacy and the collection of samples for subsequent laboratory tests on residues. The MIPAF has established a technical-scientific Committee named "Experimental field studies" (Decreets DM of 29 January 1997 and DM 36947/97) to deal with the complex issue of field studies and to examine the application for authorization made by test facilities performing field studies. On the basis of the work done by the Committee up to 30 April 2001, the MIPAF has issued 62 certificates of compliance to test facilities conducting field studies.

*Key words:* good laboratory practice, field studies, pesticides, good experimental practice.

### Introduzione

Le normative nazionali ed internazionali, la cultura moderna e le leggi del mercato richiedono ormai la "qualità" come segno distintivo di appartenenza ad un sistema economico forte, competitivo, garantista per l'utente e proiettato verso il futuro. Ignorare questa realtà equivarrebbe a collocarsi fuori da questo universo che contrassegnerà il terzo millennio. Questa cultura della qualità ha permeato tutti i settori dell'attività dell'uomo quale concetto di garanzia della correttezza di quanto viene fatto e/o affermato.

Anche la produzione di dati sperimentali in generale non si è potuta sottrarre a questa necessità. Dai primi passi con le norme raccolte nel *Clinical laboratory improvement act of 1967* e nel *Good laboratory practices regulation for non-clinical laboratory studies* pubblicato nel 1978 dalla Food and Drug Administration, il concetto di qualità, come buona pratica, si è esteso dai laboratori di analisi a tutta l'attività di sperimentazione all'interno del laboratorio ed in pieno campo. I termini che definiscono tali concetti sono:

- buona pratica sperimentale (BPS) o *good experimental practice* (GEP): criteri applicati alla

sperimentazione in generale, a garanzia della correttezza dei dati;

- buona pratica sperimentale di campo (BPC) o *good field practice* (GFP): criteri applicati alla sperimentazione di campo, a garanzia della correttezza dei dati;

- buona pratica di laboratorio (BPL) o *good laboratory practice* (GLP): criteri applicati a sperimentazione o ricerca di laboratorio, a garanzia della correttezza dei dati.

Il concetto di certificazione è stato successivo a quello dei principi di BPL. Molte normative comunitarie e nazionali impongono che le attività disciplinate siano svolte secondo questa filosofia.

Il DM 76/86 (Applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio sulle sostanze chimiche e criteri per il rilascio delle autorizzazioni previste dal decreto del Presidente della Repubblica n. 927/81, art. 6) ed il DL.vo 120/92 (Attuazione delle direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica delle

buone prassi di laboratorio) hanno definito quali sono i criteri generali di BPL da rispettare nell'esecuzione di studi per la caratterizzazione chimico-fisica e tossicologica e del comportamento ecotossicologico e residuale dei prodotti fitosanitari [1, 2].

Il DL.vo 194/95 (Attuazione della direttiva 91/414/CEE in materia di immissione in commercio di prodotti fitosanitari) all'art. 4 (Condizioni per l'autorizzazione di prodotti fitosanitari e riconoscimento degli enti e degli organismi abilitati alle prove e alle analisi, riportato integralmente nella Tab. 1) nei commi 3-8 impone il rispetto della qualità nella produzione dei dati per la registrazione di prodotti fitosanitari [3]. Esso richiama il succitato DL.vo 120/92 per le prove di laboratorio e richiede che anche le prove di campo occorrenti ai fini dell'autorizzazione debbano essere prodotte da organismi ufficialmente riconosciuti dal Ministero delle Politiche Agricole e Forestali (MIPAF) e sottoposti a periodiche e regolari ispezioni volte ad accertare l'esistenza dei requisiti prescritti, nonché la corretta esecuzione delle prove stesse.

**Tabella 1.** - Testo dell'art. 4 del Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 194. Attuazione della Direttiva 91/414/CEE [3]

(Omissis)

Art. 4 - (Condizioni per l'autorizzazione di prodotti fitosanitari e riconoscimento degli enti e degli organismi abilitati alle prove e alle analisi)

1. Un prodotto fitosanitario può essere autorizzato solo se:
  - a) le sostanze attive in esso contenute sono iscritte nell'allegato I e sono soddisfatte le condizioni ivi stabilite nonché quelle di cui alle lettere b), c), d) ed e) in applicazione dei principi uniformi di cui all'allegato VI;
  - b) è accertato, alla luce delle conoscenze tecnico-scientifiche, e dimostrato dalla documentazione di cui all'allegato III, che, utilizzato in conformità all'articolo 3, comma 3, lettera c), e 5 e tenuto conto delle condizioni normali di impiego e delle conseguenze dell'utilizzazione:
    - 1) è sufficientemente efficace;
    - 2) non produce effetti inaccettabili sui vegetali o sui prodotti vegetali;
    - 3) non provoca sofferenze e dolori inaccettabili ai vertebrati da combattere;
    - 4) non produce effetti nocivi in maniera diretta o indiretta, sulla salute dell'uomo o degli animali o sulle acque sotterranee;
    - 5) non produce effetti inaccettabili sull'ambiente, in particolare per quanto riguarda il suo destino e la sua distribuzione ambientale, con riferimento particolare alla contaminazione delle acque, comprese quelle potabili e sotterranee, nonché l'impatto sulle specie non bersaglio.
2. Fino al 26 luglio 2003, salvo proroghe decise in sede comunitaria, possono essere rilasciate autorizzazioni per l'immissione in commercio di prodotti fitosanitari contenenti sostanze attive non iscritte nell'allegato I, purché in commercio alla data del 26 luglio 1993.
3. La conformità ai requisiti di cui al comma 1, lettere b), c), d), e) ed f), deve essere accertata mediante prove e analisi ufficiali o ufficialmente riconosciute condotte, dagli enti o dagli organismi di cui ai commi 4, 5 e 7, in condizioni agricole fitosanitarie e ambientali adeguate all'utilizzazione.
4. Le prove e le analisi di cui al punto 2.1. dell'introduzione all'allegato III sono effettuate dai centri di saggio di cui al decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120.
5. Il riconoscimento degli enti e degli organismi di cui al punto 2.2 dell'introduzione all'allegato III è effettuato con decreto del Ministro delle risorse agricole, alimentari e forestali, su richiesta documentata degli interessati attestante il possesso dei requisiti prescritti e con spese a loro carico.
6. Il Ministro delle risorse agricole, alimentari e forestali con decreto da adottarsi di concerto con i Ministri della sanità e dell'ambiente, disciplina l'applicazione dei principi di buone pratiche per l'esecuzione di prove in campo finalizzate alla determinazione dell'entità dei residui di prodotti fitosanitari nonché i requisiti necessari per il riconoscimento degli enti o degli organismi che possono eseguire tali prove.
7. Il riconoscimento degli enti e degli organismi che possono eseguire le prove di cui al comma 6 è effettuato con decreto del Ministro delle risorse agricole, alimentari e forestali, su richiesta documentata da parte degli stessi e con spese a loro carico.
8. Il mantenimento del riconoscimento di cui ai commi 5 e 7 è subordinato all'esito favorevole

### **Riconoscimento degli enti ed organismi idonei a condurre le prove ufficiali di campo**

Il MIPAF, di concerto con i Ministeri dell' Ambiente e della Sanità, con il Decreto interministeriale del 27 novembre 1996 n. 37529 (Definizione dei principi delle buone pratiche per l'esecuzione delle prove di campo e requisiti necessari al riconoscimento dell'idoneità a condurre prove di campo ufficiali finalizzate alla registrazione dei prodotti fitosanitari) ha esteso la garanzia della correttezza dei dati prodotti alle sperimentazioni di campo fatte allo scopo di definire l'efficacia dei prodotti fitosanitari e/o raccogliere campioni per le misure in laboratorio dei residui [4]. Inoltre, per la definizione della complessa materia relativa alla sperimentazione di campo, il MIPAF ha istituito il Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo" (DM del 29 gennaio 1997 e DM n. 36947 del 24 dicembre 1997) [5, 6].

La circolare MIPAF n. 2 del 29 gennaio 1997 (Attuazione del Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 194 e Decreto interministeriale 27 novembre 1996, n. 37529, Riconoscimento degli enti ed organismi idonei per condurre le prove ufficiali di campo ai fini autorizzativi dei prodotti fitosanitari) definiscono le dimensioni minime di una struttura che vuole fare sperimentazione di campo finalizzata alla registrazione [7]. Come allegato, la circolare fornisce la "Guida per la compilazione della scheda da allegare alla richiesta di riconoscimento dell'idoneità a condurre prove ufficiali per la registrazione dei prodotti fitosanitari" (ai sensi del DL.vo n. 194/95 art. 4, commi 5 e 7) perché siano correttamente definiti:

- settori di attività dell'ente;
- organizzazione dell'ente;
- unità di assicurazione della qualità;
- strutture;
- procedure;
- attrezzature;
- documentazione;
- archivio dei dati di sperimentazione;
- settori delle prove di campo di cui l'ente chiede il riconoscimento.

#### *Requisiti minimi della struttura*

Gli enti ed organismi idonei a condurre le prove ufficiali di campo ai fini autorizzativi dei prodotti fitosanitari debbono dimostrare di essere dotati almeno di:

- un minimo di tre persone quale personale tecnico e scientifico con requisiti minimi compatibili per svolgere l'attività di responsabile dell'ente, di direttore degli studi e di responsabile scientifico;
- locale adibito ad ufficio;
- magazzino per la conservazione dei prodotti;
- campo sperimentale.

### *Decreti di riconoscimento emanati*

Nel frattempo, il MIPAF, mediante il Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo", ha esaminato le richieste di riconoscimento pervenute, ai sensi del Decreto interministeriale del 27 novembre 1996 n. 37529, dagli enti ed organismi che conducono sperimentazioni di campo ai fini di produrre dati per definire l'efficacia dei prodotti fitosanitari e/o raccogliere campioni per le misure in laboratorio dei residui. Visti gli atti del suddetto Comitato in merito ai requisiti posseduti, il MIPAF ha emanato 62 decreti di riconoscimento dell'idoneità a condurre le prove ufficiali di campo ad altrettanti enti o organismi esaminati.

### **Lista nazionale degli ispettori**

La circolare del MIPAF n. 7 del 1° agosto 2000 (Modalità di presentazione della domanda di iscrizione di esperti nella lista nazionale di ispettori preposti al controllo degli enti od organismi riconosciuti idonei ad effettuare le prove ufficiali ai fini della registrazione dei prodotti fitosanitari di cui all'art. 4, comma 8, del decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 194) dà attuazione a quanto previsto all'art. 4, comma 8 del DL.vo n. 194/95 per l'istituzione della lista nazionale degli ispettori [8]. La lista è soggetta ad aggiornamento annuale.

#### *Requisiti degli aspiranti per essere inseriti nella lista nazionale degli ispettori*

Il decreto prevede due tipologie di aspiranti ispettori, con una differenziazione nei requisiti minimi che questi debbono dimostrare di possedere.

##### *Aspiranti ispettori non pubblici:*

a) esperienza professionale almeno quinquennale, ridotta proporzionalmente alla durata dei corsi di specializzazione post-laurea specifici nella difesa fitosanitaria od affini;

b) diploma di laurea in scienze agrarie o equipollente, scienze biologiche e chimica; ovvero, diploma universitario (laurea breve) nel settore delle scienze agrarie o equipollente ed ulteriori due anni di esperienza; ovvero diploma di perito agrario o equipollente ed ulteriori cinque anni di esperienza;

c) non esercitare a qualsiasi titolo, anche temporaneo, attività di collaborazione o di dipendenza da società interessate nei settori della produzione e del commercio di prodotti fitosanitari;

d) non esercitare a qualsiasi titolo attività di collaborazione o di dipendenza da enti ed organismi riconosciuti ai sensi dell'articolo 4, commi 5 e 7 del DL.vo 194/95.

##### *Aspiranti ispettori pubblici:*

a) appartenenza ai ruoli tecnici e scientifici dei Ministeri dell' Ambiente, dell' Industria, dell' Università e della Ricerca Scientifica, delle Politiche Agricole e Forestali e della Sanità, nonché ai ruoli delle amministrazioni delle Regioni e Province autonome.

b) diploma di laurea in scienze agrarie o equipollente, scienze biologiche e chimica; ovvero diploma universitario (laurea breve) nel settore delle scienze agrarie o equipollente ed ulteriori due anni di esperienza; ovvero diploma di perito agrario o equipollente ed ulteriori cinque anni di esperienza;

c) nessuna attività a qualsiasi titolo, anche temporaneo, di collaborazione o di dipendenza da società interessate nei settori della produzione e del commercio di prodotti fitosanitari;

d) nessuna attività a qualsiasi titolo di collaborazione o di dipendenza da enti ed organismi riconosciuti ai sensi dell'articolo 4, commi 5 e 7 del DL.vo 194/95.

#### *Modalità di presentazione della domanda*

Per la costituzione della prima lista degli ispettori, la presentazione della domanda doveva avvenire entro e non oltre il termine di sessanta giorni dalla data di pubblicazione della circolare nella *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*.

Le domande devono essere:

- fatte secondo il fac-simile allegato al Decreto;
- inoltrate al MIPAF, Direzione Generale delle politiche agricole ed agroindustriali nazionali (ex Divisione III), Produzioni vegetali, via XX Settembre 20, 00187 Roma;
- corredate della seguente documentazione:
  - 1) curriculum professionale e copia del titolo di studio;
  - 2) documentazione comprovante il possesso dell'esperienza pluriennale;
  - 3) dichiarazione nella quale il candidato attesti, sotto la propria responsabilità, di possedere i requisiti di cui ai punti c) e d) e si impegni alla riservatezza delle informazioni acquisite nel corso delle ispezioni e a fornire informazioni complete e veritiere al MIPAF;
  - 4) documentazione di cui al punto e) dei requisiti.

#### *Esame delle domande*

Le domande sono esaminate dal MIPAF che si avvale a tale scopo dell'apposito Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo" istituito col DM 29 gennaio 1997.

#### *Aggiornamento della lista*

Per l'aggiornamento annuale di detta lista vengono prese in considerazione tutte le istanze pervenute entro il mese di novembre dell'anno successivo a quello di approvazione della lista precedente. Le domande devono essere formulate secondo le modalità precedentemente indicate.

#### *Domande di aspiranti ispettori pervenute*

Alla data del 30 aprile 2001 al MIPAF sono pervenute 72 domande di inserimento nella lista degli ispettori, di cui 48 da appartenenti ai ruoli tecnici della pubblica

amministrazione e 24 da privati. Le domande sono state sottoposte all'esame del Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo" per la valutazione dell'idoneità dei candidati all'inserimento nella lista nazionale degli ispettori. Al momento della redazione di questo articolo non è ancora avvenuta la pubblicazione del decreto del MIPAF di concerto con il MS ed il MA.

#### **Commissione ispettiva ed attività**

La circolare n. 7 del 1° agosto 2000 riporta inoltre le indicazioni circa la composizione della commissione ispettiva, l'oggetto e lo scopo dell'ispezione, le modalità con cui deve essere svolta l'attività ispettiva e la valutazione delle ispezioni fatte agli enti/organismi che svolgono prove ufficiali di campo finalizzate sia alla produzione di dati di efficacia che alla determinazione dell'entità dei residui dei prodotti fitosanitari.

#### *Scopo dell'ispezione*

In relazione al tipo di attività dell'ente od organismo le ispezioni vengono svolte per determinare separatamente il grado di conformità delle strutture e delle procedure adottate nella realizzazione di prove di campo finalizzate alla:

- 1) determinazione dei residui di prodotti fitosanitari secondo i principi fissati dall'art.2, comma 1, punto a) del Decreto interministeriale 27 novembre 1996, rispetto ai requisiti minimi stabiliti dall'art. 3, comma 1 del medesimo Decreto.
- 2) alla produzione di dati di efficacia di prodotti fitosanitari, secondo i principi fissati dall'art. 2, comma 1, punto b), del Decreto interministeriale 27 novembre 1996, rispetto ai requisiti minimi stabiliti dall'art. 3, comma 2, del medesimo decreto.

#### *Composizione della commissione ispettiva*

Le ispezioni sono fatte da una commissione composta da ispettori scelti fra gli iscritti nella lista nazionale. Questi sono designati dal MIPAF, sentito il Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo". Dalla designazione sono esclusi gli ispettori che:

- nei tre anni precedenti hanno avuto rapporti di collaborazione a qualsiasi titolo con l'ente da ispezionare;
- non abbiano frequentato il corso di formazione ed aggiornamento dell'attività ispettiva secondo il programma stabilito dal Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo". Oltre a frequentare il corso, l'ispettore è tenuto a svolgere l'incarico ricevuto, salvo gravi e documentati motivi, pena la sua cancellazione dalla lista nazionale.

### Modalità dell'ispezione

Le modalità di conduzione e la loro periodicità e durata devono essere conformi alle linee guida definite dal MIPAF sentito il parere del Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo". La visita ispettiva è subordinata al pagamento da parte dell'ente od organismo, entro la data di svolgimento dell'ispezione stessa, delle tariffe previste dal DM 25 febbraio 1997, n. 31492.

Nel corso della visita gli ispettori hanno:

- libero accesso a tutti i locali e campi sperimentali ed a tutte le informazioni che ritengano necessarie;
- il compito di verificare che gli enti ed organismi riconosciuti operino nel rispetto della normativa vigente. Durante l'ispezione gli ispettori devono astenersi dall'esprimere qualsiasi giudizio o valutazione in merito alla necessità dell'esecuzione delle prove, agli obiettivi raggiunti ed all'interpretazione dei risultati.

### Valutazione delle ispezioni

La Commissione ispettiva trasmette il verbale di ispezione al MIPAF ai fini della sua valutazione da parte del Comitato consultivo "Prove sperimentali di campo". Il Ministero comunica agli enti od organismi interessati l'esito dell'ispezione effettuata. Qualora la valutazione del Comitato sia negativa, il Ministero può richiedere all'ente od organismo interessato gli adeguamenti ritenuti necessari al mantenimento del riconoscimento ovvero disporre la revoca del predetto riconoscimento ufficiale.

### Conclusioni

L'applicazione della BPS alle prove di campo presuppone l'organizzazione degli enti secondo un sistema di qualità ed è fondamentale per garantire l'affidabilità dei dati ed assicurare la confrontabilità della impostazione degli studi e della metodologia utilizzata per svolgerli. La valutazione periodica, fatta anche mediante ispezioni, allo scopo di verificare se siano rispettati i requisiti minimi e la norma, può assistere questi organismi nel miglioramento della qualità delle loro attività.

Nell'applicazione della normativa di riconoscimento degli enti ed organismi che effettuano prove di campo finalizzate a produrre dati ufficiali per definire l'efficacia

dei prodotti fitosanitari e raccogliere campioni per le misure in laboratorio dei residui è fondamentale la massima collaborazione tra il MIPAF ed il MS, specialmente per quanto riguarda l'attività ispettiva fatta ai centri che necessitano anche di riconoscimento per le prove di laboratorio ai sensi del DL.vo n. 120/92.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

### BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto ministeriale 26 giugno 1986, n. 76. Applicazione dei principi di buone pratiche di laboratorio sulle sostanze chimiche e criteri per il rilascio delle autorizzazioni previste dal decreto del Presidente della Repubblica n. 927/81, art. 6. *Gazzetta Ufficiale* n. 198, 27 agosto 1986.
2. Italia. Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione delle Direttiva n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
3. Italia. Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 194. Attuazione della direttiva 91/414/CEE in materia di immissione in commercio dei prodotti fitosanitari. *Gazzetta Ufficiale* n. 122 (Suppl.), 27 maggio 1995.
4. Italia. Ministero delle Politiche Agricole e Forestali di concerto con i Ministeri dell'Ambiente e della Sanità. Decreto interministeriale n. 37529, 27 novembre 1996. Definizione dei principi delle buone pratiche per l'esecuzione delle prove di campo e requisiti necessari al riconoscimento dell'idoneità a condurre prove di campo ufficiali finalizzate alla registrazione dei prodotti fitosanitari. *Gazzetta Ufficiale* n. 29, 5 febbraio 1997.
5. Italia. Decreto ministeriale 29 gennaio 1997. Istituzione del Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo". *Gazzetta Ufficiale* n. 92, 21 aprile 1997.
6. Italia. Decreto ministeriale 24 dicembre 1997, n. 36947. Nomina componenti del Comitato consultivo tecnico-scientifico "Prove sperimentali di campo".
7. Italia. Circolare 29 gennaio 1997, n. 2. Attuazione del Decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 194 e Decreto interministeriale 27 novembre 1996 n. 37529. Riconoscimento degli enti ed organismi idonei per condurre le prove ufficiali di campo ai fini autorizzativi dei prodotti fitosanitari. *Gazzetta Ufficiale* n. 53, 5 marzo 1997.
8. Italia. Circolare 1 agosto 2000, n. 7. Modalità di presentazione della domanda di iscrizione di esperti nella lista nazionale di ispettori preposti al controllo degli enti od organismi riconosciuti idonei ad effettuare le prove ufficiali ai fini della registrazione dei prodotti fitosanitari di cui all'art. 4, comma 8, del DL.vo 17 marzo 1995, n. 194. *Gazzetta Ufficiale* n. 261, 8 novembre 2000.

## **Criteria per la valutazione delle deviazioni dai principi di buona pratica di laboratorio**

Alberto MANTOVANI

*Laboratorio di Tossicologia Comparata ed Ecotossicologia, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**Riassunto.** - La verifica della applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio (BPL) richiede l'integrazione delle diverse osservazioni in una valutazione complessiva dell'adeguatezza del Centro di saggio. Vengono esaminate alcune tipologie di deviazioni cui andrebbe attribuito un particolare rilievo in quanto esse possono compromettere l'attendibilità dei dati. Esempi di ciò sono: a) deviazioni, anche se come tali poco appariscenti, che indicano una inadeguata comprensione dei principi di BPL (ad esempio, insufficiente attenzione all'aggiornamento del personale); b) inadeguata applicazione dei principi di BPL a procedure e/o strutture di base (ad esempio, interfacce sporco-pulito nello stabulario); c) insufficienze riguardanti specifici tipi di studi. L'elaborazione di nuove linee guida implica la definizione di nuovi requisiti di qualità e punti critici, come nel caso dello sviluppo di saggi per l'identificazione di effetti endocrini che comporta la necessità di strutture e personale adeguati per l'esame dei parametri seminologici od ormonali.

*Parole chiave:* tossicologia, effetti endocrini, qualità, ispezione.

**Summary** (*Criteria to evaluate the deviations from the principles of good laboratory practice*). - The assessment of compliance with the principles of good laboratory practice (GLP) requires that different observations be integrated in a comprehensive assessment of the adequacy of the test facility inspected. The major types of deviations are examined in detail, since they might jeopardize the scientific quality of data. These are: a) deviations, even though seemingly minor ones, which could signal an inadequate understanding of the GLP principles (e.g., insufficient attention to personnel training); b) inadequate application of the GLP principles to basic procedures and/or structures (e.g., clean-dirty interfaces in the laboratory animal unit); c) inadequacies concerning specific study types. The elaboration of new guidelines leads to the definition of new quality requirements and critical points. One such case is the development of tests to identify endocrine effects which in turn triggers the need of structures and personnel adequate to examine seminological or hormonal parameters.

*Key words:* toxicology, endocrine effects, quality, guidelines.

### **Introduzione**

Le linee guida per la conduzione delle ispezioni per la verifica della conformità ai principi di buona pratica di laboratorio (BPL) [1] danno, giustamente, molto rilievo alla raccolta di osservazioni sulle strutture, procedure ed attività del Centro di saggio (CdS). Tale raccolta deve essere, ovviamente, accurata, dettagliata e completa. Essa deve seguire l'intero processo di produzione di uno studio e valutare le attrezzature ed i locali utilizzati, le attività in corso e, attraverso le audizioni degli studi, quelle già effettuate. Inoltre, l'esame delle attività contribuisce ad effettuare, più in generale, l'analisi delle strutture operative del CdS direttamente o indirettamente coinvolte nella applicazione dei principi di BPL, con particolare riguardo all'unità di assicurazione della qualità (UAQ). La UAQ,

testimone e garante dell'applicazione dei principi di BPL, è normalmente l'interlocutore principale del Gruppo ispettivo (GI); tuttavia, caso per caso, il GI potrà avere interazioni di fondamentale importanza con altre figure del CdS, ad esempio con i direttori di studio, a seconda degli specifici compiti e responsabilità.

Per quanto dettagliato ed impegnativo, l'esame di strutture, procedure ed attività rappresenta una parte del compito del GI e, più in generale, della verifica della conformità ai principi di BPL. Infatti, una volta raccolte le osservazioni, e pur tenendo conto delle specifiche caratteristiche del CdS (quali il numero e la tipologia dei saggi effettuati, le sue dimensioni, ecc.) occorre:

- a) "pesare" la gravità delle specifiche deviazioni rilevate;
- b) integrare le diverse osservazioni in una valutazione complessiva della capacità del CdS di operare in accordo ai principi di BPL.

È quindi necessario che il GI utilizzi dei criteri di giudizio necessariamente flessibili, ma al tempo stesso in grado di porre in rilievo con adeguata severità quelle deviazioni che rischiano di inficiare nella sostanza la qualità del dato sperimentale.

L'esperienza ispettiva mostra che, in qualche caso, si osservano ancora deviazioni grossolane quali, ad esempio, il mancato controllo dell'accesso all'archivio, o rilevanti discrepanze fra dati grezzi e rapporti finali (variazioni inspiegabili riguardanti la purezza o l'identità della sostanza in esame, il numero o la mortalità di animali impiegati in un saggio, ecc.). È chiaro che queste deviazioni vengono facilmente identificate da una visita ispettiva effettuata correttamente; è altrettanto evidente che la valutazione dell'adeguatezza del CdS non potrà che essere severa, in quanto tali deviazioni indicano come i principi basilari della BPL vengano ignorati o trascurati. Tuttavia, nelle gran maggioranza dei casi, le deviazioni osservate hanno un carattere diverso, più sottile: questo, però, non implica che tali deviazioni non possano avere un impatto significativo sulla effettiva applicazione dei principi di BPL. In questo lavoro si vuole fornire un contributo al miglioramento dei criteri di valutazione nell'ambito della BPL. A tale scopo vengono esaminate alcune tipologie di deviazioni cui dovrebbe venire attribuito un particolare rilievo a prescindere dalle specifiche caratteristiche dei CdS.

#### **Indicatori di una insufficiente attenzione nei confronti dei principi di BPL**

Si tratta di una tipologia di deviazioni particolarmente importante, che possono venire osservate in un contesto di corretta applicazione formale dei principi di BPL. Inoltre, si tratta sovente di deviazioni poco appariscenti come tali. Esse tuttavia assumono rilievo in quanto indicatori di una insufficiente comprensione dei principi di BPL e/o, più in particolare, di una insufficiente attenzione da parte della UAQ. Alcuni esempi possibili sono:

a) i *curricula* del personale indicano una scarsa preoccupazione per la formazione e l'aggiornamento. Il GI dovrà porre attenzione a questo punto fondamentale per l'effettiva applicazione dei principi di BPL ed in particolare alla formazione degli operatori non laureati. Un personale tecnico di laboratorio ben addestrato e coinvolto nella promozione della qualità è un elemento portante della BPL. Un possibile indicatore in tal senso è la partecipazione a corsi (sia interni che esterni) ed a convegni. Tuttavia, l'attenzione per la formazione non deve limitarsi ai soli operatori di laboratorio. All'interno del personale di segreteria sono ben identificabili alcune funzioni con compiti importanti nelle attività in regime di BPL. Esempi di questo tipo sono gli operatori che partecipano alla gestione dell'archivio o alla ricezione dei campioni. Sarà quindi importante verificare che

queste figure abbiano ricevuto una preparazione adeguata sulla BPL, in modo da essere informate circa le proprie responsabilità e partecipare attivamente ai loro compiti;

b) la ricezione dei campioni è un punto importante per l'attività dei CdS che operano per conto terzi. Un indicatore utile può essere il tipo di etichettatura effettuato sui campioni in arrivo: essa dovrà essere fatta su moduli uniformi, essere completa, leggibile e comprensibile e dovrà contenere informazioni quali il contenuto, il numero di partita, la data di arrivo e le eventuali precauzioni per la manipolazione;

c) l'esame delle procedure operative standard (POS) è uno degli elementi chiave delle visite ispettive. Oltre ad essere importanti di per se stesse, le POS possono essere validi indicatori della efficienza della UAQ e/o dell'effettivo coinvolgimento del personale del CdS nella BPL. Segnali importanti di problemi in tale senso possono essere la presenza consistente di POS non aggiornate (quindi probabilmente sostituite da procedure "verbali") e/o con aggiunte e correzioni a mano. Anche in questo caso, oltre a fare rilievi specifici, il GI dovrà porre particolare attenzione ad eventuali problemi nella gestione della qualità da parte del direttore del CdS e/o nell'attività della UAQ;

d) operare sistemi informatici in accordo ai principi di BPL è un aspetto relativamente nuovo, su cui è possibile riscontrare problemi. Oltre a connotazioni più evidenti di efficacia ed efficienza nella gestione dei dati, il GI dovrà valutare accuratamente se vi sia una sufficiente attenzione verso gli aspetti di sicurezza e confidenzialità dei dati nei sistemi informatici utilizzati. Tra i possibili indicatori in tale ambito si possono citare: 1) la quantità e la periodicità delle ispezioni della UAQ; 2) l'esistenza e la qualità delle POS relativamente alla autorizzazione di cambiamenti nei piani di studio, alla registrazione delle modifiche effettuate, al *back-up*, alla archiviazione e recupero dei documenti, ecc.; 3) le garanzie sul rispetto della confidenzialità dei dati contenute nel contratto di fornitura di servizi da parte di terzi in merito alla gestione del sistema.

#### **Inadeguata applicazione dei principi di BPL a procedure di base**

Un CdS può mostrare un livello tecnico di tutto rispetto nella programmazione ed esecuzione delle attività sperimentali, ma nonostante ciò presentare inadeguatezze nell'applicazione dei principi di BPL a procedure e/o strutture di base. Il GI dovrà prestare particolare attenzione a tali deviazioni in quanto, pur non avendo un impatto diretto sugli studi, esse possono compromettere la qualità di interi settori di attività del CdS. Due semplici esempi possono aiutare a chiarire l'importanza di una corretta comprensione ed applicazione dei principi di BPL oltre le attività propriamente sperimentali:

a) nell'ispezionare le procedure di pulizia e lavaggio della vetreria, il GI dovrà verificarne la reale comprensione ed applicabilità da parte degli addetti, tenendo conto che sovente a tali mansioni sono assegnati operatori non specializzati, con mansioni ausiliarie. Va inoltre verificata, tramite ad esempio la presenza e la qualità di apposite POS, l'esistenza di una adeguata attenzione a specifici problemi, quali quelli di decontaminazione, che potrebbero avere un impatto significativo, ad esempio, sulla qualità di saggi chimico-fisici e di residui;

b) negli ultimi decenni vi è stato sicuramente un grande miglioramento nella gestione degli stabulari, sia dal punto di vista del benessere animale che da quello della qualità ed uniformità degli animali come garanzia e presupposto della qualità dei risultati sperimentali *in vivo*, che, infine, da quello della preparazione degli operatori. La promozione del benessere animale e della qualità delle attività sperimentali richiedono una continua attenzione a punti critici quali la adeguatezza delle strutture e procedure adottate per separare lo stabulario dall'ambiente esterno e per mantenere la pulizia e la distinzione fra area sporca ed area pulita all'interno dello stabulario.

A tale proposito, il GI potrà esaminare indicatori quali l'effettiva tenuta di interfacce critiche, come le porte che danno verso l'esterno ed il locale per il lavaggio delle gabbie, dove vengono a contatto diretto l'area sporca e l'area pulita dello stabulario; all'interno dello stabulario per la presenza, ad esempio, di disomogeneità ed angoli vivi che rendono difficile una perfetta pulizia. Va infine ricordato che, come per il lavaggio della vetreria, alla pulizia dello stabulario possono venire addetti operatori a bassa qualificazione: va quindi verificata la effettiva comprensione ed applicabilità delle POS loro destinate.

### **Insufficienze riguardanti specifici tipi di studi**

È infine possibile che un CdS operi nel suo complesso ad un livello sufficientemente adeguato e che tuttavia presenti delle gravi insufficienze riguardo specifici tipi di studi. La presenza di esperti nel GI è di estrema utilità per rilevare adeguatamente tali carenze; esse possono compromettere irrimediabilmente l'attendibilità dei dati sperimentali e, generalmente, derivano dall'ignorare gli sviluppi e gli aggiornamenti delle linee guida internazionali, quali quelle elaborate in sede OECD [2]. Il GI dovrà prestare particolare attenzione a quelle tipologie di studi che richiedono competenze specialistiche e/o attrezzature specifiche. Ad esempio, nell'ambito della tossicologia *in vivo* va sottolineato che:

a) gli studi di tossicità prenatale (linea guida OECD 414) comportano un esame dettagliato delle anomalie scheletriche e dei tessuti molli di ogni singolo feto.

Pertanto, è necessario avere a disposizione un congruo numero di operatori che abbiano seguito un addestramento adeguato [2];

b) gli studi di tossicità inalatoria (linee guida OECD 403, 412, 413) [2] richiedono un costante controllo dei parametri di esposizione (flusso dinamico, misura delle particelle, concentrazione reale della sostanza di saggio). Ne consegue che, oltre all'addestramento degli operatori, è necessaria la disponibilità di un'attrezzatura adeguatamente calibrata e funzionante.

### **Nuovi studi, nuovi punti critici: l'esempio della identificazione degli effetti endocrini**

L'emergere di nuovi problemi nella valutazione di sicurezza delle sostanze chimiche porta alla elaborazione di nuove tipologie di studi e linee guida in risposta alle modificate esigenze regolatorie. L'aggiornamento in tale senso è importante sia per i ricercatori dei CdS che per gli ispettori: infatti, i nuovi saggi possono avere requisiti specifici dal punto di vista della applicabilità dei principi di BPL, che occorrerà preventivamente identificare. Tra i numerosi, possibili esempi di sviluppi in corso in campo tossicologico qui viene illustrato quello dello studio di effetti endocrini, per l'attualità e la rilevanza sanitaria ed ambientale del problema.

Gli *endocrine disruptors* (ED) sono un insieme eterogeneo di sostanze (contaminanti alogenati persistenti come le diossine, svariati pesticidi, biocidi e composti industriali) caratterizzate dalla capacità (identificata prevalentemente su sistemi sperimentali) di interferire con il funzionamento del sistema endocrino ed, in particolare, con gli steroidi sessuali e con la tiroide [4]. Le agenzie internazionali stanno segnalando con crescente attenzione le ricadute sanitarie delle esposizioni agli ED, specialmente riguardo alla riproduzione e allo sviluppo pre- e postnatale riconosciuti come le fasi biologiche più vulnerabili [5, 6]. Un problema importante per la valutazione del rischio è la eterogeneità degli ED dal punto di vista dei meccanismi di azione e quindi della identificazione di un ampio spettro di possibili effetti, soprattutto a lungo termine (ad esempio, disturbi della fertilità nell'organismo adulto in seguito a trattamenti nelle fasi intrauterina e/o neonatale). Per contro, gli attuali saggi tossicologici non assicurano un'adeguata identificazione degli svariati e molteplici effetti degli ED. L'approntamento di adeguate strategie di studio, in primo luogo per la *hazard identification* viene affrontato a livello OECD nel *Joint NCA/RAAB Working group on endocrine disruptors testing and assessment* con i seguenti obiettivi [7]:

1) identificazione di specifiche attività endocrine, per mirare successivi studi a lungo termine. Ciò include tanto la validazione di nuovi saggi (*uterotrophic test* per gli effetti estrogenici ed antiestrogenici, *Hershberger test* per gli effetti androgenici ed antiandrogenici) [8, 9], quanto la revisione del protocollo dello studio sul ratto a 28 giorni (linea guida OECD 407) [10];

2) la revisione del protocollo dello studio a due generazioni (linea guida OECD 416) [3]. Opportunamente aggiornato ed integrato, questo protocollo rappresenterà lo strumento migliore per lo studio degli effetti di ED sullo sviluppo pre- e postnatale fino alla maturità sessuale.

L'elaborazione, prevista per l'imminente futuro, di linee guida per saggi che dovranno essere applicati su larga scala richiederà attenzione a punti critici per la qualità specifici per questi tipi di prove. L'elenco che segue è un riassunto, certo non completo, di tali potenziali punti critici:

- necessità di caratterizzare in maniera adeguata i ceppi di animali utilizzati dal punto di vista dei parametri dello sviluppo e delle funzionalità endocrine e riproduttive. Ove possibile, sarà di estrema utilità la messa a punto di serie di dati storici per i ceppi utilizzati dai singoli CdS;

- opportunità, data la delicatezza di alcuni parametri (fertilità, ciclo estrale, sviluppo comportamentale e riproduttivo), di un elevato livello di attenzione verso tutti quei fattori ambientali (luce, rumore, alimentazione, manipolazione) che nello stabulario possono essere fonte di disagio per gli animali e possono pertanto alterare i risultati sperimentali;

- indispensabilità, in particolare, di un controllo della composizione della dieta, soprattutto riguardo al contenuto di fitoestrogeni ed altri composti naturali ad azione ormonale od antiormonale. Pertanto, i CdS dovranno richiedere certificati alle ditte produttrici di mangimi e, ove necessario, dovranno essere in grado di eseguire tali controlli in proprio;

- rilevazione, come richiesto dalla revisione delle linee guida 407 e 416, di svariati parametri aggiuntivi, specifici per gli effetti endocrini. Esempi a questo proposito sono la misurazione di livelli plasmatici ormonali e dei parametri seminologici (concentrazione, motilità, morfologia degli spermatozoi). Tali parametri, oltre ad un addestramento *ad hoc* degli operatori, richiedono la presenza di valide POS e la disponibilità da parte del CdS di attrezzature calibrate ed in piena efficienza;

- possibilità, come richiesto da taluni protocolli di somministrazione parenterale ad animali immaturi (*uterotrophic test*) o pretrattamenti chirurgici (*Hershberger test* su animali adulti castrati) [8, 9]. Sarà indispensabile che il CdS organizzi queste manipolazioni sperimentali in maniera tale da minimizzare le sofferenze per gli animali e da garantire la precisione dei risultati sperimentali. Anche in questo caso sarà fondamentale curare sia l'addestramento degli operatori che la disponibilità di strutture adeguate.

## Conclusioni

La valutazione delle singole deviazioni e, ancor di più, l'integrazione delle singole deviazioni in una valutazione complessiva delle prestazioni del CdS sono sicuramente una delle attività più importanti della pratica ispettiva per la verifica dell'applicazione dei principi di BPL. Tuttavia, questa è anche una delle attività meno facilmente codificabili in una linea guida. L'impostazione migliore appare essere quella di una valutazione caso per caso, nè può essere escluso il rischio di arbitrarietà ed incongruenze che tale comportamento implica. Per tali motivi, la valutazione caso per caso deve essere guidata da specifici criteri. Va infatti dato particolare rilievo a quelle deviazioni che potrebbero segnalare un'attenzione sostanzialmente inadeguata alla qualità o che potrebbero inficiare la attendibilità scientifica dei dati. Infine, evidenziando deviazioni anche singolarmente non particolarmente importanti, ma tali da segnalare problemi di altra natura, il GI può esercitare una pressione positiva verso la promozione delle qualità da parte del CdS, pur nel più rigoroso rispetto dei rispettivi compiti. Infine, va ricordato che le scienze tossicologiche sono un *work in progress*, i cui sviluppi hanno necessariamente ricadute sulle strategie regolatorie. La elaborazione di linee guida per nuovi saggi comporta quindi la necessità di un costante aggiornamento culturale e tecnico da parte tanto dei ricercatori dei CdS quanto degli ispettori.

## Ringraziamenti

Il presente lavoro è stato effettuato nell'ambito del progetto per la ricerca finalizzata (art.12, DL.vo 502/92) *Esposizione umana a xenobiotici con potenziale attività endocrina: valutazione del rischio per la riproduzione e per l'età evolutiva*.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

## BIBLIOGRAFIA

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring*. Paris: OECD. ([http://www.olis.oecd.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/env-mc-chem\(98\)17](http://www.olis.oecd.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/env-mc-chem(98)17)).
2. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Testing guidelines. Section 4. Health effects*. Paris: OECD. (<http://webnet1.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-document-524-14-no-no-6775-0,FF.html>).
3. Lamb JC, Brown SM. Chemical testing strategies for predicting health hazards to children. *Reprod Toxicol* 2000;14:83-94.
4. Neubert D. Vulnerability of the endocrine system to xenobiotic influence. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997;26:9-29.
5. Mantovani A, Stazi AV, Maranghi F, Macrì C, Ricciardi C. Problems in testing and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental toxicology. *Chemosphere* 1999;39:1293-300.

6. Pryor JL, Hughes C, Foster W, Hales BF, Robaire B. Critical windows of exposure for children's health: the reproductive system in animals and humans. *Environ Health Perspect* 2000;108(suppl. 3):491-503.
7. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Endocrine disrupter testing and assessment programme*. Paris: OECD. (<http://webnet1.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-document-524-14-no-24-6685-0,FF.html>).
8. Kanno J, Onyon L, Haseman J, Fenner-Crisp P, Ashby J, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for *in vivo* estrogenic responses: phase 1. *Environ Health Perspect* 2001;109:785-94.
9. Yamada T, Sunami O, Kunimatsu T, Kamita Y, Okuno Y, Seki T, Nakatsuka I, Matsuo M. Dissection and weighing of accessory sex glands after formalin fixation, and a 5-day assay using young mature rats are reliable and feasible in the Hershberger assay. *Toxicology* 2001;162:103-19.
10. Andrews P, Freyberger A, Hartmann E, Eiben R, Loof I, Schmidt U, Temerowski M, Becka M. Feasibility and potential gains of enhancing the subacute rat study protocol (OECD test guideline no. 407) by additional parameters selected to determine endocrine modulation. A pre-validation study to determine endocrine-mediated effects of the antiandrogenic drug flutamide. *Arch Toxicol* 2001;75:65-73.

## Criteri di armonizzazione delle modalità ispettive

Paola DI PROSPERO

*Laboratorio di Tossicologia Applicata, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**Riassunto.** - Sia dall'esame dei verbali stilati dai vari gruppi ispettivi, sia dal confronto tra gli ispettori che annualmente ha luogo durante il corso di addestramento e aggiornamento presso l'Istituto Superiore di Sanità emerge la necessità di una sempre maggiore e continua armonizzazione delle modalità ispettive. Allo scopo di garantire uniformità di applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio (BPL) l'Autorità di monitoraggio, con l'approvazione della Commissione nazionale di coordinamento, ha messo a punto linee guida per la conduzione delle verifiche ispettive destinate agli ispettori. La possibilità di ampliare le linee guida, sempre nel rispetto della normativa, permetterebbe di trasferire sul piano pratico i principi di applicabilità generale, evidenziando aspetti derivanti da situazioni effettivamente riscontrate durante anni di ispezioni, evitando perciò qualsiasi difformità di applicazione dei principi di BPL. A tale scopo sono state esaminate le osservazioni presentate dai vari gruppi ispettivi, a seguito della verifica di un buon numero di Centri di saggio con modalità perfettamente anonime sia per quanto riguarda i centri ispezionati, che per la composizione dei vari gruppi ispettivi.

*Parole chiave:* centri di saggio, buona pratica di laboratorio, unità di monitoraggio, modalità ispettive.

**Summary** (*Inspection procedures: harmonisation criteria*). - In order to achieve higher levels of harmonisation for the application of the principles of good laboratory practice (GLP), the monitoring Authority has set up for the inspectors some guidelines to conduct inspections, as approved by the National co-ordination committee. The extension of these guidelines should allow for an improved application of the GLP principles taking into account actual situations detected during inspections carried out over the past years. In this respect a great number of observations formulated by the inspectors after inspecting several test facilities have been examined without revealing laboratories' and inspectors' identities. In addition to this, the observations made by the inspectors during the annual training course at the Istituto Superiore di Sanità in 2000 have been carefully considered.

*Key words:* test facilities, good laboratory practice, monitoring authority, inspection criteria.

### Introduzione

L'estensione dei principi di buona pratica di laboratorio (BPL) ad altri settori in aggiunta a quello iniziale degli studi tossicologici ha portato in primo piano il problema della armonizzazione dei criteri di conduzione delle visite ispettive a causa di una maggiore varietà di tipologie di strutture, di saggi e di strumentazione. L'esperienza acquisita durante gli anni si è quindi ulteriormente arricchita nel tempo di aspetti relativi a settori diversi e a problematiche specifiche.

L'aggiornamento delle linee guida è certamente espressione delle esperienze acquisite dai vari paesi membri dell'OECD e il programma di visite congiunte reciproche, da poco conclusosi, ha avuto lo scopo di migliorare l'armonizzazione tra i paesi in questo settore, oltre che di verifica del grado di attuazione dei principi di BPL. Pertanto, dal momento che si tende al massimo grado di armonizzazione internazionale, a maggior ragione si rende necessario che vi sia il massimo grado di armonizzazione

interna a livello nazionale. Dalla approvazione del DL.vo 120/92 [1] ad oggi sono state effettuate circa 70 ispezioni ai Centri di saggio (CdS) che operano sul territorio nazionale e dalle esperienze dei singoli gruppi ispettivi sono emersi suggerimenti per la messa a punto di linee guida per la conduzione delle ispezioni, dedicate agli ispettori, che sono state più volte aggiornate. Queste linee guida sono da considerare come un elemento unificante fra i vari gruppi ispettivi. Gli ispettori e gli esperti possono infatti presentare differenze di formazione professionale di base, tanto amministrativa che scientifica. L'obiettivo generale è perciò quello di stabilire regole di comportamento comuni da adottare al presentarsi di casi già visti, oppure prevedibili, in modo da armonizzare ulteriormente l'azione di ispettori ed esperti. A tal fine è sicuramente prezioso lo scambio di opinioni e di esperienze fra gli ispettori che avviene ogni anno in occasione del corso di aggiornamento, riservato appunto ad ispettori ed esperti, che si tiene presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

A seguito delle problematiche descritte dai relatori e, ancora di più, a seguito delle esercitazioni riservate agli ispettori ed esperti, che si tengono nella seconda metà del corso, scaturiscono in genere discussioni e pareri in merito alle modalità applicative dei principi di BPL, che poi si traducono nel miglioramento e nella estensione delle linee guida per gli ispettori. L'Autorità di monitoraggio presso il Ministero della Salute infatti ha approntato una *check list* riservata agli ispettori che riporta in forma sintetica quanto contenuto nel DM del 5 agosto 1999 [2].

Recentemente, a seguito dello scambio di opinioni tra ispettori che ha avuto luogo durante il corso di aggiornamento per ispettori di BPL del 13 e 14 novembre 2000 tenutosi presso l'ISS, è stata apportata una variazione nella lettera di incarico per l'ispettore con l'introduzione della frase: "Durante la visita il gruppo ispettivo dovrà verificare l'avvenuta effettuazione delle azioni correttive realizzate dal Centro a seguito delle osservazioni formulate durante la verifica precedente".

Questo è un promemoria per l'ispettore che generalmente già ottempera a questa richiesta, anche se fino ad ora questo aspetto non era stato reso formale. Non basta, infatti, la verifica dei documenti inviati dal CdS al Ministero della Salute per dimostrare di aver effettuato le richieste del gruppo ispettivo, ma si rende necessaria una verifica *in loco* delle azioni correttive intraprese a seguito delle osservazioni degli ispettori.

Un altro punto discusso e poi uniformato è quello relativo alla necessità di consegnare copia delle osservazioni al CdS. Alla lettera di incarico è stata aggiunta la frase: "Al termine dell'ispezione, nel corso della riunione conclusiva, il gruppo ispettivo dovrà compilare, in duplice copia (di cui una da consegnare al Centro di saggio), il modulo allegato. Tale modulo dovrà essere compilato anche in assenza di osservazioni".

In sintesi, gli ispettori si attengono alle indicazioni elencate qui di seguito:

- le osservazioni si compilano in duplice copia a firma del GI;
- le osservazioni si leggono e si commentano nel corso della riunione conclusiva;
- si richiede ai responsabili del CdS la firma per accettazione, oppure per sola presa visione a seguito di eventuale contestazione;
- le controdeduzioni possono essere scritte subito o inviate in seguito all'Autorità di monitoraggio;
- per ogni azione correttiva richiesta si riporta il tempo limite assegnato per adottarla;
- deve essere indicato che il CdS dovrà fornire comunicazione scritta al Ministero della Salute di aver ottemperato a quanto richiesto ed accettato;
- si lascia una copia delle osservazioni al CdS, mentre si allega l'altra al verbale;
- si deve compilare il modulo previsto per le osservazioni anche se non ve ne sono.

Nonostante i principi di BPL non riportino distinzioni tra vari tipi di deviazioni, è importante che gli ispettori specifichino nel verbale se i rilievi sono tali da far

sospendere il rilascio della certificazione in attesa che vengano intraprese le azioni correttive, oppure, come si è verificato nella maggior parte dei casi, se i rilievi sono da considerare deviazioni minori che non inficiano la conformità ai principi di BPL, ma che necessitano comunque di essere sanate. Queste deviazioni possono portare ad un giudizio condizionato, il giudizio di idoneità potrà cioè essere emesso solo dopo riesame da parte della Commissione di coordinamento di documentazione a riprova delle azioni correttive intraprese. Quando invece le deviazioni sono di scarsa rilevanza, il verbale di ispezione viene comunque portato all'attenzione della Commissione di coordinamento che, qualora ritenga il CdS conforme alle BPL, può rilasciare un giudizio di idoneità provvisorio. Questo verrà reso definitivo solo al ricevimento della documentazione che possa dimostrare le azioni correttive intraprese.

Esempi di deviazioni rilevanti che possono implicare una mancata certificazione di idoneità ai principi di BPL per l'attivazione di un nuovo CdS, oppure la sospensione della certificazione in caso di rinnovo, sono riportate qui di seguito:

*1) Deviazioni rilevanti (sospensione della certificazione):*

- assenza dell'unità per l'assicurazione di qualità (UAQ) o inadeguatezza della stessa;
- assenza o alterazione di dati grezzi;
- assenza di verifiche ispettive interne;
- commistione tra attività in BPL e non in BPL;
- accumulo di funzioni incompatibili;
- personale numericamente insufficiente;
- un numero eccessivo di deviazioni minori che nel totale comunque possono compromettere la conformità alla BPL.

Esempi di deviazioni comunque rilevanti che possono compromettere l'accettabilità di uno studio e la conformità del CdS sono riportate ai punti seguenti.

*2) Altre deviazioni (giudizio condizionato, si aspettano le azioni correttive):*

- non corrispondenza fra dati grezzi e rapporto finale;
- mancata verifica da parte della UAQ, se prevista;
- utilizzo di apparecchiature non sottoposte a calibrazione e manutenzione;
- mancato rispetto del protocollo di studio nella conduzione dello stesso;
- ripetute correzioni non siglate e datate.

*3) Deviazioni minori (giudizio provvisorio con riserva):*

- correzioni non siglate;
- data di taratura (effettuata) non riportata su uno strumento;
- etichettatura incompleta di un campione;
- procedure operative standard (POS) non aggiornate o revisionate;
- fogli non numerati e non rilegati;
- protocollo non emendato (per operazioni essenziali);
- frigoriferi non chiusi a chiave.

Per avere una panoramica della tipologia dei rilievi effettuati dagli ispettori sono state esaminate le osservazioni finali relative a circa cinquanta ispezioni effettuate negli ultimi cinque anni. Per evitare qualsiasi tipo di riferimento ai CdS e ai GI i documenti esaminati erano stati opportunamente resi anonimi presso l'Autorità di monitoraggio. Sono quindi emersi molti elementi comuni, ma soprattutto molti aspetti che ancora non sono esattamente codificati, o che possono variare caso per caso, e che richiedono quindi una interpretazione dei criteri a seconda della situazione.

### Riunione di apertura

Si richiede la presenza della Direzione amministrativa e tecnica e del responsabile della UAQ. Il programma della visita deve essere concordato con i rappresentanti del CdS chiedendo esplicitamente di essere accompagnati dal responsabile della UAQ e individuando gli altri accompagnatori nelle varie fasi. Molto spesso l'organigramma inviato al Ministero della Salute non risulta aggiornato e a volte anche la planimetria non corrisponde a quella attuale. E' consigliabile quindi richiedere che vengano consegnate copie aggiornate formalmente, con lettera di accompagnamento, al GI già all'inizio della visita ispettiva.

E' importante definire immediatamente le tipologie di saggio per le quali è richiesta la certificazione o l'estensione della certificazione in caso di rinnovo, tenendo ben presente il campo di applicazione del DM 5 agosto 1999, che riporta testualmente: "I principi di BPL si applicano a tutti gli studi *non clinici* sulla sicurezza per la salute umana e per l'ambiente resi obbligatori dalla normativa in materia di registrazione e licenze di prodotti farmaceutici, antiparassitari, additivi per mangimi ed alimenti, prodotti cosmetici, medicinali ad uso veterinario e prodotti analoghi e da quella sui prodotti chimici".

Uno studio viene definito non clinico quando consiste in "prove effettuate ai fini previsti dalle regolamentazioni vigenti e volte a valutare la sicurezza di impiego sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente di tutti i prodotti". La scheda riassuntiva delle caratteristiche del CdS che viene inviata al Ministero della Salute all'atto della domanda di certificazione riporta i principali settori di attività indicati nel paragrafo seguente.

### Categorie di saggi

Il GI ha anche il compito di verificare la corretta assegnazione dei saggi svolti presso il CdS alle seguenti categorie.

- saggi fisico-chimici;
- studi di tossicità;
- studi di mutagenesi;
- studi di tossicità ambientale su organismi acquatici e terrestri;

- studi sul comportamento in acqua, terra, aria, bioaccumulo;
- studi sui residui;
- studi degli effetti sul mesocosmo e ecosistemi naturali;
- chimica clinica e analitica;
- studi su campo (residui di pesticidi);
- metabolismo e/o farmacocinetica;
- rimozione dei virus/validazione della inattivazione;
- altri.

Quando la visita ispettiva si effettua per la prima volta gli ispettori hanno la necessità di ispezionare comunque degli studi già svolti che naturalmente non possono risultare formalmente effettuati secondo BPL. Questi studi sono da considerare studi pilota, effettuati cioè quando il CdS operava sostanzialmente, ma non ancora formalmente, in conformità ai principi di BPL. Inoltre, a discrezione del GI, possono essere ispezionate le strutture che saranno adibite ad effettuare un certo tipo di prova e la certificazione potrebbe essere data con riserva, cioè diventerebbe operativa solo quando sia effettuato almeno uno studio pilota. Bisogna infatti accertarsi che il CdS abbia la potenzialità per effettuare un determinato saggio in conformità ai principi di BPL.

### Separazione degli studi in conformità ai principi di buona pratica di laboratorio dagli altri

Una delle osservazioni più ricorrenti, almeno in passato, era l'assenza di una completa separazione nelle procedure per la ricezione dei sistemi di saggio e la loro registrazione, l'elencazione degli studi in corso e completati e l'archiviazione della documentazione.

In particolare, si richiede di identificare nell'archivio una zona dedicata o un sistema inequivocabile di distinzione degli studi in BPL da quelli non in BPL. Si ritiene cioè che si possa verificare la coesistenza delle attività in BPL con altre attività non specificatamente in BPL, purché venga assicurato il totale rispetto delle norme di BPL (distinzione temporale e/o spaziale) e tutte le attività formalmente in BPL risultino chiaramente distinte e facilmente identificabili rispetto a quelle formalmente non in BPL. Pertanto, gli strumenti devono riportare l'indicazione dell'utilizzo, sia pure temporale, per studi in BPL. Questa problematica si affronta spesso per i frigoriferi in quanto, per ragioni di costi e di spazi, non risulta ragionevole la assegnazione di frigoriferi diversi per studi in BPL e per quelli non in BPL. Si ritiene, tuttavia, che all'interno dei frigoriferi debbano essere adottati sistemi adeguati per separare e ben evidenziare la presenza di campioni e materiali afferenti a studi in BPL dagli altri studi. Naturalmente alla base di questo ragionamento c'è il fatto che questo è accettabile solo se il problema è strettamente formale, cioè se comunque viene assicurato il più elevato grado di rispondenza ai principi di BPL sia per gli studi formalmente in BPL sia per gli altri studi.

Inoltre, sulla base delle osservazioni più ricorrenti, sono stati individuati alcuni punti da sottoporre ad un più attento controllo.

#### *Frigoriferi*

Se la tipologia di saggi per i quali è richiesta la certificazione può far prevedere la disponibilità di campioni deperibili è necessaria la disponibilità di frigoriferi e/o di congelatori per la eventuale conservazione di tali campioni. I frigoriferi adibiti alla conservazione di materiali afferenti a studi in BPL devono essere dotati di serrature o situati in stanze chiuse a chiave (le chiavi devono essere conservate dal responsabile dell'archivio frigorifero). I frigoriferi adibiti ad archivio o per campioni relativi a studi in corso devono essere dotati di un gruppo elettrogeno di continuità e di un sistema di controllo e registrazione automatica della variazioni di temperatura interna.

#### *Quaderni di laboratorio*

Deve esistere una POS che descrive e regola l'utilizzo dei quaderni di laboratorio e deve esserci un registro degli stessi. Il quaderno di laboratorio consiste in un registro personale sul quale viene riportata ogni operazione analitica. Ogni operatore ne ha uno; in alternativa, c'è un quaderno per studi specifici.

Tutte le pagine devono essere numerate progressivamente prima dell'inizio dell'utilizzo. Al termine della giornata il titolare deve siglare le pagine eventualmente usate da un altro operatore, il cui nome deve risultare espressamente indicato. Il quaderno non deve essere mai lasciato incustodito, le correzioni vanno siglate e motivate e i dati numerici riportati con le unità di misura. I quaderni predisposti per studi specifici devono essere archiviati con lo studio stesso e le pagine rimaste inutilizzate devono essere barrate. Il quaderno intero non specifico di uno studio deve essere consegnato al responsabile dell'unità analitica che ne registra l'archiviazione e lo consegna alla UAQ che a sua volta lo avvia all'archivio. Si richiede, inoltre, che le operazioni inerenti gli studi in BPL siano facilmente distinguibili dagli altri eventuali studi. Infine, il quaderno può essere mantenuto in un archivio temporaneo fino alla conclusione dello studio.

#### *Materiali e reagenti*

I contenitori dei materiali e reagenti devono essere debitamente etichettati anche dal punto di vista della etichettatura di pericolo prevista dalla normativa vigente a tutela della salute dei lavoratori. La scheda di registrazione dei campioni deve riportare l'eventuale indicazione di pericolo e le precauzioni d'uso nel caso di sostanze pericolose. Le precauzioni d'uso e di primo soccorso devono essere a disposizione del personale in lingua italiana.

#### *Convalida della strumentazione*

Si verifica la registrazione della convalida in un registro per la strumentazione assieme alla seguente documentazione: ordine di acquisto; POS per la convalida; scheda di *installation qualification* (IQ) e altre schede usate per la convalida (*operational qualification*, OQ, e *performance qualification*, PQ); dati grezzi; manuale operativo dello strumento; dati e schede del mantenimento della convalida.

#### *Sistemi computerizzati*

Deve essere disponibile una dichiarazione del fornitore sulla disponibilità del codice di sorgente per eventuali controlli da parte delle autorità. Devono esistere POS per la definizione, raccolta, inserimento, verifica, variazione, e archiviazione dei dati grezzi. I dati possono essere inizialmente raccolti su carta e poi trasferiti al computer, o trasferiti da *display*, oppure acquisiti direttamente. E' fortemente raccomandata la verifica di dati che poi non possono essere più ricontrollati (ad esempio, il peso del campione che viene trasferito a mano dal *display* della bilancia al computer).

Riguardo alla formazione del personale possono rendersi necessari diversi tipi di addestramento degli utilizzatori dei computer a seconda del loro livello di accesso. E' necessario prevedere eventuali corsi di formazione specialistici per la UAQ se il sistema è molto complesso. Il direttore di studio deve essere in grado di comprendere tutto ciò che si fa attraverso computer.

In merito alla sicurezza, deve essere funzionante un sistema di prevenzione degli accessi non autorizzati al sistema. Sono indispensabili liste del personale autorizzato per l'inserimento e la correzione dei dati. Sono infine necessari programmi antivirus aggiornati e devono essere previste procedure di *back-up*.

#### *Audizioni degli studi*

La presenza della UAQ è fortemente raccomandata. Se possibile, il direttore dello studio che si sta valutando dovrebbe rispondere ad eventuali richieste di chiarimenti. Comunque, si ritiene consigliabile di avvalersi della presenza di almeno un rappresentante del CdS.

#### *Riunione di chiusura*

Devono risultare presenti alla riunione di chiusura i responsabili del CdS, il responsabile della UAQ e possono essere presenti altre figure a discrezione del GI. E' opportuno spiegare ai responsabili del CdS che il verbale viene inviato all'Autorità di monitoraggio presso il Dipartimento della prevenzione e che la Commissione di coordinamento ne prende visione ai fini della certificazione di conformità. Il CdS può richiedere copia del verbale all'Autorità di monitoraggio. Questo verbale deve essere messo a disposizione del CdS su richiesta

ufficiale della Direzione. Il CdS deve essere informato che solo al ricevimento della comunicazione da parte del CdS dell'effettuazione delle azioni correttive nei tempi prestabiliti è possibile rilasciare la certificazione. La Commissione di coordinamento può ritenere l'effettuazione delle azioni correttive non vincolante ai fini della certificazione, se esplicitamente richiesto dal GI nel verbale.

#### *Parere del GI*

Deve risultare chiaramente se il GI è favorevole o meno all'eventuale rilascio della certificazione da parte della Commissione di coordinamento. Deve essere inoltre indicato chiaramente se il rilascio della certificazione è subordinato o meno alla effettuazione delle azioni correttive.

#### *Documentazione delle azioni correttive*

Nel caso di variazioni alle strutture è consigliabile la richiesta di invio della planimetria aggiornata e di una documentazione fotografica. Nel caso di acquisto di nuova strumentazione è consigliabile la richiesta della copia della fattura opportunamente oscurata per quel che riguarda i costi, se il CdS lo ritiene opportuno (si può anche accettare una copia dell'ordine di acquisto). Nel caso di richieste relative alle POS l'invio va richiesto dopo l'avvenuto aggiornamento. Nel caso di variazioni della documentazione inviata prima dell'ispezione va chiesto che essa venga aggiornata o fornendone copia al GI o mediante invio successivo. In tutti i casi va indicato chiaramente quali documenti aggiuntivi devono essere inviati al Ministero della Salute (e non direttamente agli ispettori).

#### *Procedure operative standard*

Ogni POS deve prevedere la lista di distribuzione con relative firme (la lista può anche essere tenuta a parte). La POS deve riportare la qualifica dei firmatari per redazione e approvazione.

Alcuni esempi di possibili rilievi sono la firma solo del direttore amministrativo, l'assenza di presa visione e approvazione delle POS da parte della UAQ e l'uso di terminologia difforme da quella riportata dal DM 5 agosto 1999.

#### *Unità per l'assicurazione di qualità*

Va accertato che sia stato predisposto e seguito un programma di esame delle fasi critiche dello studio. Si verifica la presenza dei verbali delle audizioni interne da parte della UAQ e solo in caso di effettiva necessità si può chiedere di visionarne il contenuto (ad esempio, un'audizione mirata). In un caso è stato opposto un netto rifiuto da parte della UAQ, come risulta dal verbale relativo. I rapporti devono essere stati trasmessi al Direttore dello studio e alla Direzione del CdS.

In generale, la casistica delle deviazioni riscontrate dagli ispettori è piuttosto vasta, ma quelle più ricorrenti e comunque più importanti possono essere raggruppate in un elenco abbastanza ridotto. Non bisogna dimenticare, peraltro, che molte di queste deviazioni venivano osservate in passato e non risultano dai verbali delle visite ispettive più recenti.

Alcune deviazioni frequenti desunte dai verbali esaminati sono le seguenti: accesso al CdS non sufficientemente separato dalle altre aree; laboratori microbiologici con finestre apribili all'esterno; pavimenti dello stabulario con punti di discontinuità e angoli vivi; aree di sovrapposizione nello stabulario tra zona sporca e zona pulita; assenza di modulistica per presa in carico delle sostanze di saggio e degli animali da laboratorio; POS di ricevimento dei campioni senza modalità di allestimento dei controcampioni destinati all'archivio; assenza di modulistica per accessi agli archivi; conservazione della documentazione in archivi non ignifughi (armadi); strumenti non dotati di etichette con l'indicazione dell'ultima manutenzione effettuata; etichette dei reagenti prive di data di apertura e scadenza dei prodotti; assenza di indicazione della qualifica specifica dei firmatari delle POS (redazione, approvazione); revisione delle POS senza variazioni non indicata; assenza di registrazione per presa visione dei rapporti della UAQ; assenza di certificazione di addestramento esterno.

### **Conclusioni**

Questa rassegna dei punti salienti che si sono rivelati critici durante gli ultimi anni di verifiche ispettive non ha certamente la pretesa di essere completa o di voler rappresentare una lista di "obblighi" per gli ispettori, ma ha in realtà lo scopo di evidenziare gli aspetti che richiedono una particolare attenzione e soprattutto necessitano di una uniformità di comportamento da parte dei vari gruppi ispettivi. Niente di quanto esposto vuole andare in alcun modo oltre ciò che è previsto e descritto dai principi di BPL. Si tratta solo di uno sforzo interpretativo dei principi stessi, basato sulla esperienza pratica che deriva dall'esame dei verbali relativi alle visite ispettive effettuate.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Italia. Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione delle direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
2. Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999.

## Critical aspects in the application of the principles of good laboratory practice (GLP)

Maria Mercede BRUNETTI

*Research Toxicology Centre SpA, Pomezia (Roma)*

**Summary.** - The principles of good laboratory practice (GLP) are very flexible and an accurate interpretation is required in the application phase. Each test facility has to apply the principles of GLP within its own laboratories, taking into account both the cultural and the organisational aspects. Furthermore, the GLP quality system, as all quality systems, is a dynamic, not a static one. Continuous improvement, depending on the evolving state of the art, is essential. As a consequence, there are many difficulties as well as many different ways in applying the principles of GLP. The cultural aspects play an essential role. The knowledge, experience and fully adherence to the GLP principles, combined with the knowledge of the problems linked to the conduct of various types of non-clinical laboratory studies as well as continuous discussion with representatives of regulatory authorities are mandatory in order to select the correct and adequate methods of application.

*Key words:* OECD, good laboratory practice, quality assurance, regulatory studies, non-regulatory studies, multi-site studies.

**Riassunto** (*Aspetti critici nell'applicazione della buona pratica di laboratorio*). - Nel leggere i principi di buona pratica di laboratorio (BPL) emerge chiaramente il loro alto grado di flessibilità e, quindi, l'intrinseca necessità di una loro interpretazione in fase applicativa. Ciascun Centro di saggio (CdS) è chiamato ad applicare i principi di BPL in un contesto proprio e unico, sia da un punto di vista organizzativo e strutturale che da un punto di vista culturale. Inoltre, il sistema di qualità BPL, come tutti i sistemi di qualità, è un sistema dinamico che necessita di un miglioramento continuo in relazione al continuo divenire dello stato dell'arte, sia tecnico-scientifico che normativo, in cui un CdS si trova ad operare. Di conseguenza, molte sono le difficoltà e le problematiche che emergono nella fase applicativa dei principi di BPL e diverse sono le possibili interpretazioni applicative. Rimane fondamentale l'aspetto culturale inteso come conoscenza, esperienza ed adesione ai principi stessi che, insieme alla consapevolezza delle problematiche legate alle varie tipologie di studi e al confronto continuo con i rappresentanti dell'ente regolatorio, sono alla base della selezione di modalità applicative idonee e conformi alla norma.

*Parole chiave:* OECD, buona pratica di laboratorio, assicurazione di qualità, studi regolatori, studi non regolatori, studi multisito.

### Introduction

Inherent in the principles of good laboratory practice (GLP) are two critical aspects which have caused many of the problems encountered during the application phase, *i.e.*, first, rather than rules they are guidelines, principles that require interpretation during their implementation in a real situation; secondly, they demand continuous improvement in order to maintain the defined quality system. The need to interpret the principles of GLP implies flexibility and expertise on behalf of those responsible for their implementation within a test facility (TF). Cultural aspects, along with knowledge and a complete understanding of and adherence to the principles of GLP, are fundamental in order to guarantee a pragmatic approach during application of the principles and then the adoption of adequate solutions.

In view of the various types of operation, processes and organisational aspects, the possible solutions are manifold. It is often difficult to find a suitable solution from many possibilities, which can be best integrated into an individual organisation, both in organisational/operational and economic terms. The need for continuous improvement is linked to the progress of technical and scientific knowledge, that results in a continuous updating of the rules, as well as to a broadening of the scope of the principles of GLP and to the ongoing process of international harmonisation. From this comes a continuous change in the state-of-the-art in which a TF operates. Such change represents the only way to ensure maintenance of a defined quality system, provided that it is implemented in a controlled way.

To introduce changes in a controlled fashion means to work closely according to the plan-do-check-action (PDCA) cycle [1]. This allows for innovations, either

technical/scientific or regulatory, and to analyse the impact of such proposed changes on the organisation as a whole, the introduction of changes, the evaluation of their real impact on the organisation by means of planned verifications and the adoption of appropriate corrective action as necessary.

The last revision of the OECD principles of GLP, adopted in Italy *via* the Decree of 5 August 1999, introduced, for example, new aspects calling for in-depth discussion and analysis among involved parties in order to arrive at a harmonised interpretation [2-5]. This process resulted in a critical review of the actual operational procedures in order to ensure their suitability regarding the new principles of GLP. Also in Italy the adoption of the new principles of GLP has been followed by various initiatives to promote discussion among the interested parties, primarily those responsible for quality assurance (QA) functions and the regulatory authority representatives responsible for GLP compliance monitoring.

The most frequently debated issues were addressed and examined also at an *ad hoc* round table discussion organised by the Italian group of quality assurance in research (GIQAR) [5].

In this paper only a few examples are given of the critical aspects which should be faced during implementation, not all of which are linked to the revised principles of GLP, namely, adequate separation between regulatory and non-regulatory studies, multi-site studies, use of external sites and responsibility and dates relevant to the study.

#### **Adequate separation between regulatory and non-regulatory studies**

In order to avoid misunderstandings it should be stated first that by regulatory studies it is meant studies which fall within the scope of GLP, whilst non-regulatory studies are those studies which are outside the scope of GLP. For non-regulatory studies, the adherence to the principles of GLP is not mandatory; such studies are therefore not subject to inspection by the designated regulatory authorities.

In many organisations, whether national or international, contract research organisations (CRO) or sponsors, both types of study, regulatory and non-regulatory, are carried out in the facility itself (own laboratories, own animal facilities, etc.). An adequate separation in the conduct of these two different types of study creates several problems in the implementation of the principles of GLP. Various solutions can be envisaged, three of which are described and discussed hereafter, all being equally valid in the extent of compliance with GLP, *i.e.*: complete separation and separate organisation; complete separation and same organisation; no separation at all.

#### *Complete separation and separate organisation*

This would appear to be the less problematic solution to implement, as a completely separate organisation is used for the conduct of regulatory studies. A separate organisation could be: laboratories/operational areas located in a completely separate building/company; laboratories/operational areas completely separate, even if located in the same building (*e.g.*, two different departments). In either case the adequate separation between the two types of study is automatically assured by the physical, operational and organisational separation.

#### *Complete separation and same organisation*

This is where regulatory studies are carried out within the same TF (laboratory, animal facility, etc.) as the non-regulatory work. In such a case, adequate separation can be ensured, for example, by the temporal separation of the two kinds of studies. It will, however, be essential to define the method of conduct and separation of these two types of studies, to provide, *e.g.*, suitable labelling of materials, equipment, locations and documentation in order to ensure separation between the two activities and avoid misunderstandings and potential errors during the conduct of the studies. This option is the most complex to manage and control operationally. It requires that the personnel, the facility and the organisation adopt two different quality standards according to the activity concerned. This is a route which can be followed particularly where the number of regulatory studies is limited compared to the volume of non-regulatory work. It must not be forgotten, in this context, that quality has a cost; hence, for an organisation which performs only few regulatory studies according to the principles of GLP, this could be the ideal solution in terms of both quality and cost.

#### *No separation*

This last option involves the coexistence, both physical and temporal, of regulatory and non-regulatory studies or activities within the same TF (same laboratory, animal house, etc.). This third route to quality requires the adoption of one standard of quality alone, *i.e.*, the one which is most restrictive and which results in the integration of the diverse systems and levels of quality existing within an individual organisation. Such an option is almost mandatory for those organisations where the majority of the studies and activities conducted fall under the scope of the principles of GLP.

The adoption of a single standard of quality requires careful attention and appropriate interpretation of the rules, which would not be applicable to non-regulatory studies in many circumstances. The possible differences

in interpretation and application of the principles must be duly reflected in the internal standard operating procedures (SOP). These differences should be limited essentially to aspects of management of the appropriate studies and therefore to senior management, study directors, principal investigators and QA unit. The experimental methods must, however, be the same for the technical staff. This would appear to be a *conditio sine qua non* for the adoption of one quality standard which ensures compliance with the principles of GLP.

A useful example for understanding the acceptability of an integrated quality system and, therefore, a GLP system as a unique quality standard where the principles of GLP are the most stringent, is the archive. Such a facility, in terms of GLP, must ensure the appropriate storage of the material generated throughout the course of a study. This material must be maintained so as to allow for easy archiving and retrieval; it must be accessible only by authorised persons and any transfer and access to the material must be documented. The questions which emerge as regards the organisation of a GLP archive will certainly include the following: should such an archive contain only material relevant to GLP studies and activities? Is it possible to include in the same archive material related to non-regulatory studies or activities? Is it possible to place material from different origins within the same archive? One of the possible interpretations of the rules could be the following: in a GLP archive material related to non-regulatory studies or activities can also be stored, provided that the conditions required for studies or activities performed according to the principles of GLP apply to all the material present.

The position adopted by the OECD would appear to confirm this interpretation, i.e., the adoption of one quality standard. In the monograph entitled *Quality assurance and GLP*, in fact, there is a paragraph specifically addressing this issue "QA and non-regulatory studies" [6]. In this paragraph it is stated that "If the non-regulatory studies are not conducted in accordance with standards comparable to GLP, this will usually have an impact on the compliance of regulatory studies...". It is almost as if the OECD is proposing the adoption of a single quality standard, with the aim of eliminating the potentially negative influence of non-regulatory work conducted at a level of quality below that required by the principles of GLP.

### Multi-site studies

The Decree of 5 August 1999 clarified several aspects related to the application of the principles of GLP to field studies, by integrating within the principles the concepts first expressed in a specific monograph on this

subject [2, 7]. This, however, introduced new difficulties in the interpretation of GLP principles for different types of studies. Nowadays, regulatory studies more frequently require the involvement of one or more test sites in order to complete all phases of the study. This is for several reasons: it could be necessary to select different geographical locations, as in the case of field studies; a test site may not have the technical or scientific capacity, the experience or the facilities to conduct analytical work; the sponsor might wish to carry out analysis of dose preparations in-house, either because a validated method already exists or as a final quality control on the CRO conducting the *in vivo* phase of the study, and the like. In such cases a single study could be subdivided into several studies, one for each test site (one study plan, one study director and one final report for each test site) or it could be considered as one study and then conducted as a multi-site study (one study plan, one study director and one final report, regardless of the number of test sites involved). In the first case, this would require no additional change in the conduct of studies. In the second example, however, a very different and more complex scenario must be faced.

Although a multi-site study includes activities carried out at a number of test sites, it is still a single study which must be conducted according to the principles of GLP. The TF, however, comprises all the test sites where the study will be performed and could also include one or more test sites belonging to the sponsor, or one or more CRO. The situation is even more complex from the practical and managerial point of view, since the study director and the QA of the TF could be located away from the sponsor, for example at a CRO, yet, the very sponsor is also a test site. To ensure an appropriate flow of information, such as communication of the results of QA inspections (deviations from study plan) from the various test sites, including also the sponsor and other CRO, may not be easy or even at all possible.

Regarding QA, the situation is equally complex. For example, if the test facility QA is that of the sponsor, it will be possible, though not easy, to manage an appropriate flow of information concerning the results of audits and inspections from the QA unit of the various test sites. More difficulties will be encountered where the QA of the test facility is located in a test site different from the one where the study director is located, particularly where the QA is at one CRO and the study director at another. Conflict of interest as well as confidentiality issues could arise. In practice, the new principles of GLP permit the delegation of a number of the study director's responsibilities to the principal investigator(s) and then permit the conduct of a study as a multi-site study, maintaining its integrity as one study. Nevertheless, they still allow a study to be conducted as several separate studies, one for each test site.

The conduct of a study as a multisite study must be seen as a new opportunity, *i.e.*, not an obligation, but rather a further element of flexibility within the principles [8]. If, and how, the situation will change as regards studies conducted according to the principles of GLP will be soon perceived, not only in relation to the different interpretation of those conducting the work, but also regarding the issue of the new OECD monograph which is currently being finalised and the regulatory authority perspectives.

### Use of external sites

The use of external sites by a TF is closely related to the issue of multi-site studies. External sites rule off suppliers of goods and services which need not comply with the GLP principles, but they include sites where a phase of the study will be performed, along with possible consultants, such as cytogenetists who may be delegated to read slides in their own facility. Sites of this type are hard to include within a national monitoring programme for GLP compliance.

The same problem exists for sites which could request GLP compliance, but which choose not to do so for various reasons, *e.g.*, a university laboratory which is delegated to perform a specific analytical step for which it is a centre of excellence, but which participates in GLP studies only on such occasions. In real life, such situations occur frequently and must be managed appropriately. A TF should carefully assess the choice of test sites and opt, where possible, for those in compliance with the principles of GLP. Where, for any reason, this is not possible, it should nevertheless choose a solution which guarantees the highest level of reliability of data. The use of external consultants (*e.g.*, a consultant cytogenetist) can be regarded as a temporary extension of the test facility [8]. In fact, the management of the test facility could easily ensure direct monitoring by the study director and QA at the external site. Provided that an efficient and effective monitoring is in place, the study director could guarantee GLP compliance for the activities carried out at that site.

Different and more complex is the situation where the external site is, *e.g.*, an entire laboratory. Also in such cases the management of the TF can ensure direct monitoring by the study director and QA, but it will certainly be more difficult for the study director to guarantee GLP compliance of activities conducted at such sites.

To implement GLP in a laboratory cannot be though improvisation, nor can it be achieved in a short period of time and limited to only one study. This does not mean that non-certified sites cannot conduct given phases of a GLP study; rather, where it is necessary to do this, the use of such sites must be indicated by the study director

in the final report as a GLP deviation. Indicating whether there was direct monitoring on behalf of the study director and QA provides the regulatory authorities with all the information necessary to evaluate the reliability and quality of the data submitted.

### Responsibility

The new principles of GLP were shaped also taking into account the responsibility aspect, primarily in order to detail responsibility concerning multi-site studies and to clearly identify the TF management and its related GLP responsibility, as stressed by the principles. One modification not related to the introduction of the concept of multi-site studies, which should be evaluated during the application phase and falls within the responsibility of the TF management, is a new phrase prescribing to “ensure that a statement exists which identifies the individual(s) within a facility who fulfil the responsibilities of management as defined by these principles of good laboratory practice”. What is meant by such a “statement” in this context? What do the regulatory bodies expect to find in a test facility to meet this requirement? This change appears to be a clarification rather than a new requirement. In reality, the availability of an organisational chart and of job descriptions specific for each function should satisfy this GLP requirement. It is well known, however, how often management can be an entity which is not well defined and how often GLP responsibilities are delegated to an organisation.

The new GLP requirements, therefore, make explicit the need for documentation to be available at the TF which clarifies and defines in unambiguous terms the possible delegation of responsibility within management and the organisation. Essentially, where necessary, besides organisational chart and job descriptions, additional documents and statements are required to clarify the type and extent of responsibility associated with the various functions. This is always with the aim of identifying functions which are directly associated with the responsibilities which the principles of GLP assign to management, such as, *e.g.*, the designation of study directors and principal investigators, approval of SOP and so on.

### Study-related dates

This subject is important primarily from the point of view of illustrating the difficulties which can arise from apparently simple or banal requirements. The new principles of GLP include a new definition as regards the dates of starting and completion of experimentation, *i.e.*, “Experimental starting date means the date on which the first study specific data are collected”; and

“Experimental completion date means the last date on which data are collected from the study”. These two definitions cannot be interpreted unambiguously. What should be considered as “the first study specific data” for a study? For example, for an *in vivo* study could it be the purchase of the animals, their receipt, the allocation to groups or the first treatment? The purchase of animals, however, could be for more than one study, as could be their receipt. Animals taken from an order related to one study could be used for a different study, and so on. The same questions exist for the date of completion of experimentation. A study ends with the sacrifice of the animals, with the reading of the histological slides, or what else?

For other types of study, *e.g.*, *in vitro* studies, the start and completion dates for the experimentation will obviously mean something different. The same applies to studies which are actually only phase(s) of a study such as the analytical phase of a kinetic study, carried out as a separate study. Each organisation must define and standardise the interpretation of the definition of the experimental starting and completion dates. Their clarification in the internal SOP remains the simplest and most appropriate approach.

### Conclusions

The principles of GLP are guidelines rather than rules with the objective of guaranteeing the quality and validity of data generated in safety testing. The final aim is to facilitate the acceptance of data at both national and international levels in the context of regulatory processes where the authorities have to assess the safety of new products. It is clear that there is a high degree of flexibility and thus an intrinsic need for interpretation during their application. Such flexibility is highlighted by the wide use of words such as adequate or suitable and is linked not only to the broad GLP application field, but also to the large number of TF for which these principles are intended and which are responsible for their application. Each TF is in fact asked to apply the principles of GLP in its own context, which is unique both from an organisational point of view and from a cultural perspective.

Moreover, the GLP quality system, as for all quality systems, is a dynamic process which requires continuous improvement in relation to the evolution of the state-of-the-art, both technical/scientific and regulatory, within which a test facility operates. As a consequence, many difficulties and problems arise during the application of the principles of GLP and the possible interpretations are diverse. Cultural aspects remain fundamental, as

experience, understanding and adherence to the principles along with knowledge of the problems associated with various types of studies and the interaction with the representatives of the regulatory bodies, are the basis for the selection of pragmatic and appropriate modes of application compliant with the principles. Their implementation should always be based upon defensible decisions in terms of suitability and adherence to the principles of GLP, so that they can be accepted by the regulatory authorities responsible for the GLP compliance monitoring programme.

Submitted on invitation.

Accepted on 13 November 2001.

### REFERENCES

1. Gibertoni M, Filippini Saleri M. (Ed.). La nascita e l'evoluzione del Total Quality. In: Il coinvolgimento e la motivazione del personale nel miglioramento continuo dei processi. *De Qualitate* 1998;2(suppl.).
2. Italia. Decreto 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999.
3. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)* Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 1, ENV/MC/CHEM(98)17).
4. Beernaert H, Caroli S, Clausing P, Doherty B, Edelmann A, Hede R, Helder T, Lange J, Lehn H, McCormack J, Seiler JP, Turnheim D. The revised principles of good laboratory practice of the Organisation for Economic Co-operation and Development. Changes, chances, and controversies. *Drug Inf J* 2000;34:33-45.
5. Brunetti MM, Albertini P, Bellavite O, Cariola M, Casini D, Filippone M, Invernizzi E, Monico B, Pinasi C, Sorrentino G, Uberti F, Zuccaro B. Analisi critica del Decreto 5 agosto 1999, disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona pratica di laboratorio in recepimento delle Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE. *Cron Farm* 2000;43(1):29-35.
6. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice. Quality assurance and GLP*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 4, ENV/MC/CHEM(99)48).
7. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice. The application of the GLP principles to field studies*. Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 6, ENV/MC/CHEM(92)50).
8. British Association of Research Quality Assurance. Introducing good laboratory practice regulations 1999 and the new GLP monitoring authority code of practice. *QUASAR* 2000;71(suppl. 5).

## Compatibilità di diversi sistemi di qualità

Enrico INVERNIZZI

*LCG Bioscience - RBM, Istituto di Ricerche Biomediche, "Antoine Marxer" SpA,  
Colleretto Giacosa, Torino*

**Riassunto.** - La gestione del sistema di qualità per la buona pratica di laboratorio (BPL) presuppone la sua connessione ad un sistema qualità di base, dal quale attingere procedure di gestione comuni a tutti i sistemi di qualità, come, ad esempio, la famiglia delle norme ISO 9000. Un sistema di qualità così configurato può essere, inoltre, integrato con altri sistemi di qualità dedicati o con parti di loro, dai quali ottenere principi e procedure di gestione per specifici argomenti. Lo scopo di quest'organizzazione è di realizzare un sistema qualità affidabile, riconosciuto, compatibile con i principi di BPL e con gli altri sistemi di gestione per la qualità, che offra agli utenti un insieme semplificato di strumenti di gestione e di risposte facilmente accessibili. L'organizzazione di detto sistema qualità trova riscontro documentale nel programma d'assicurazione della qualità nel quale il Centro di saggio recepisce i principi di BPL e li configura nella propria organizzazione per la qualità.

*Parole chiave:* sistemi di qualità, buona pratica di laboratorio, norme ISO 9000, Centri di saggio.

**Summary** (*Compatibility of various quality systems*). - Management of the good laboratory practice (GLP) quality system presupposes its linking to a basic recognized and approved quality system, from which it can draw on management procedures common to all quality systems, such as the ISO 9000 set of norms. A quality system organized in this way can also be integrated with other dedicated quality systems, or parts of them, to obtain principles or management procedures for specific topics. The aim of this organization is to set up a reliable, recognized quality system compatible with the principles of GLP and other quality management systems, which provides users with a simplified set of easily accessible management tools and answers. The organization of this quality system is set out in the quality assurance programme, which is actually the document in which the test facility incorporates the GLP principles into its own quality organization.

*Key words:* quality systems, good laboratory practice, ISO norms 9000, test facilities.

### Introduzione

I principi di buona pratica di laboratorio (BPL) sono un sistema di qualità dedicato, applicato alle attività di sperimentazione non clinica destinate ad appurare la sicurezza delle sostanze chimiche. La gestione del sistema di qualità BPL presuppone la sua connessione ad un sistema di qualità di base, riconosciuto ed approvato, dal quale attingere procedure di gestione comuni a tutti i sistemi di qualità, come la famiglia delle norme ISO 9000, normalmente applicate a qualsiasi realtà produttiva. Un sistema di qualità così configurato può essere integrato con altri sistemi di qualità dedicati o con parti di essi, da cui ottenere criteri e procedure di gestione per specifici argomenti. L'organizzazione di detto sistema di qualità trova riscontro documentale nel programma di assicurazione della qualità del Centro di saggio (CdS).

### Organizzazione per la qualità del Centro di saggio

I principi di BPL, prendendo a prestito la terminologia informatica, si possono considerare alla stregua di un database relazionale supportato da un sistema operativo costituito dalle famiglie di norme ISO 9000. In altri termini, i principi di BPL sono un sistema di gestione per la qualità dedicato "...alle sperimentazioni non cliniche destinate ad appurare la sicurezza delle sostanze..." (cfr. BPL OCSE) che, attraverso un programma e un gruppo di procedure, offre all'utenza una serie di strumenti gestionali tali da svolgere con ragionevole sicurezza ed affidabilità le varie attività sperimentali. Le norme di buona fabbricazione (NBF) e i principi di buona pratica clinica (BPC), pur con obiettivi diversi, possono essere considerati altrettanti sistemi di gestione per la qualità, supportati da un sistema operativo comune, costituito dalla famiglia delle norme ISO 9000.

Le ISO 9000 sono, quindi, la base organizzativa sulla quale i principi di BPL si appoggiano per ottenere istruzioni sui sistemi di gestione. In termini più concreti, le ISO 9000 integrano il sistema di qualità BPL con i vari principi di gestione per la qualità che possono essere utilizzati. Tali principi sono stati così identificati:

- a) orientamento al cliente;
- b) leadership;
- c) coinvolgimento del personale;
- d) approccio per processi;
- e) approccio sistematico della gestione;
- f) miglioramento continuo;
- g) decisioni basate su dati di fatto;
- h) rapporti di reciproco beneficio con i fornitori.

Il sistema di qualità BPL può utilizzare, attraverso il programma di assicurazione della qualità (PAQ) del CdS e le relative procedure operative standard (POS), altri sistemi di gestione per la qualità, evitando così di creare nuovi sottosistemi, con i limiti e i rischi connessi ad un'organizzazione locale, ma sfruttando appieno sistemi già riconosciuti, collaudati e standardizzati.

Rimanendo nell'ambito informatico, il database relazionale BPL, per venire incontro alle necessità dell'utenza, deve essere organizzato in opportuni ambienti di lavoro, i quali possono essere creati utilizzando gli applicativi e i *tool* del database stesso, vale a dire le varie sezioni e capitoli della BPL, o utilizzando altri sistemi di qualità/programmi esterni che interagiscono direttamente con il sistema operativo (ISO 9000) o con altri applicativi che colloquiano con il database BPL. A sua volta, il database, quando uno di questi applicativi fa una richiesta, ne effettua un'analisi e poi la esegue.

In questo contesto, l'analisi effettuata dal database BPL, come normalmente avviene nell'ambito informatico, serve proprio a verificare a priori che qualsiasi altro sistema di qualità esterno che si sta per utilizzare sia congruente e compatibile con i requisiti dei principi di BPL. Occorre, infatti, tenere sempre presente che il CdS deve perseguire e mantenere la conformità con i principi di BPL.

In pratica, la BPL si rende concreta con la preparazione del PAQ. Attraverso il PAQ il CdS recepisce i principi di BPL e configura il *sistema di gestione per la qualità* alla propria realtà organizzativa, cioè i diversi ambienti di lavoro che caratterizzano il CdS stesso. In questa fase le funzioni aziendali del CdS definiscono "...i sistemi e i processi che possono essere chiaramente compresi, gestiti e migliorati in termini di efficacia e di efficienza" [1], analizzano le necessità sperimentali e regolatorie e stabiliscono le linee guida, le procedure e i requisiti che l'organizzazione deve avere. Nella realizzazione del PAQ sono, quindi, sviluppati principi e parti della BPL stessa (gli applicativi e i *tool* del database), che vengono trasformati in istruzioni concrete. Tali istruzioni trovano forza nelle politiche per la qualità stabilite dalla Direzione che si concretizzano, in una fase successiva, nei piani per la qualità, nelle POS e nei protocolli di studio [2].

L'organizzazione di uno studio prevede la definizione di un processo di produzione di dati regolato dal protocollo dello studio stesso che si inserisce su una base organizzativa e gestionale regolata dalle POS che, a loro volta, regolano singoli processi di produzione standardizzati. Tali processi costituiscono un sistema che ha necessità di collegarsi con altri processi e sistemi, regolati da altri sistemi per la qualità, i quali costituiscono importanti risorse per la conduzione dello studio.

È semplice, per il CdS, individuare i propri processi organizzativi di base e poi, come nel gioco del domino, stabilire le connessioni e ricondurle ai principi di gestione per la qualità della famiglia delle norme ISO 9000. Valgono, come esempio, le procedure di taratura degli strumenti, richieste dai principi di BPL che, tra l'altro, precisano che tale attività "...deve essere regolata in base a norme nazionali o internazionali di misura...". Ciò significa, quindi, che occorre fare riferimento a procedure e norme di enti specializzati e che gli strumenti utilizzati per la taratura debbono essere certificati da un Centro SIT (Sistema italiano di taratura). Proseguendo in questo ragionamento, la taratura si colloca come una fase del processo di convalida degli strumenti che è regolato da altre normative sviluppate nel contesto delle NBF, cioè di un altro sistema di qualità. Il CdS, a questo punto, deve stabilire un programma di convalide e di tarature partendo da un'analisi della propria strumentazione al fine di evidenziare quella più critica nell'ambito del proprio processo di produzione dei dati. Per la gestione degli strumenti il CdS si rifà ai suddetti principi di gestione per la qualità delle norme ISO per quanto attiene la definizione dei processi stessi, l'analisi dei dati ed il rapporto con i fornitori.

Il PAQ si attualizza, quindi, grazie alle connessioni stabilite con la famiglia delle norme ISO 9000, dalle quali esso ottiene istruzioni per argomenti comuni ai vari sistemi per la qualità. Più precisamente, il PAQ può svilupparsi in accordo con il punto 5.4.2 della norma ISO 9004 (Pianificazione della qualità) che "...dovrebbe concentrarsi sulla definizione dei processi necessari per conseguire in modo efficace ed efficiente gli obiettivi per la qualità dell'organizzazione e per soddisfare i requisiti...". Da questo punto di vista, il PAQ del CdS può integrare, per esempio, il processo di tenuta sotto controllo dei fornitori [3] che si interfaccia, a sua volta, con la monografia OECD n. 5 (*Compliance of laboratory suppliers of GLP principles*, 1992), oppure, non meno importante, gli aspetti della quantizzazione, analisi e miglioramento. Quest'ultimo consente di ottenere, tra l'altro, la misura e la valutazione dei prodotti, la capacità dei processi e la soddisfazione del cliente e delle parti interessate [4] (per esempio, l'ente regolatorio e il committente) o, ancora, di sviluppare in modo organico la gestione della documentazione e la preparazione del manuale della qualità, come precisato nel punto 4.2 della ISO 9004.

La qualificazione dei fornitori, in particolare, è per il CdS un importante nodo per la soddisfazione di richieste diverse connesse al processo di produzione dei dati. In questo nodo, confluiscono, per esempio, i requisiti del DL.vo n. 626 per la protezione e la sicurezza dei lavoratori e i requisiti per la qualifica di strumenti e di sistemi informatici i quali, pur provenendo da enti ed esigenze diverse, costituiscono la stessa base di convalida, integrandosi coerentemente sia a livello documentale che effettivo. Il fornitore, per esempio, di sistemi di saggio, di strumenti, di materiale per laboratorio o di prodotti informatici di fatto deve collegare i suoi processi di produzione con quelli del CdS che, a sua volta, deve stabilire le connessioni adatte ai fini dell'integrazione nel proprio sistema di qualità e quindi nel rispetto dei principi di BPL.

La recente bozza dell'*OECD Consensus document on the organisation and management of multi-site studies* (OECD Consensus Workshop, Horley, UK, 18-20 June 2001) può essere interpretata come uno strumento di integrazione tra il CdS "cliente" e gli altri CdS "fornitori" nei quali sono svolte parti di studi o studi differenti che appartengono ad uno stesso progetto di ricerca. L'individuazione di canali di comunicazione tra il Direttore dello studio e l'unità per l'assicurazione di qualità (UAQ) del CdS "cliente" da un lato e i diversi ricercatori principali e la UAQ "fornitori" dall'altro si colloca perfettamente nell'ottica dei principi di gestione della qualità delle norme ISO. Questa innovazione fa sì che il CdS, al di là della semplice soddisfazione dei requisiti della BPL, deve adottare, con sforzo non indifferente, un sistema di gestione per la qualità integrato che comprenda la propria organizzazione, le connessioni con le organizzazioni degli altri laboratori, le connessioni con i fornitori e così via, sino ad arrivare ad un unico grande sistema di qualità che comprenda anche l'ente regolatorio con funzione di controllore, cioè di "terza parte indipendente".

Il CdS, inoltre, ha la necessità di stabilire degli indicatori delle prestazioni per misurare la qualità dei propri prodotti e processi rispetto ai costi sostenuti e rispetto al grado di soddisfazione dei propri clienti, interni ed esterni. Tali strumenti di misura sono costituiti, per esempio, da aspetti quali *benchmarking*, *customer satisfaction* e *balanced score card*. Tali strumenti di miglioramento continuo del CdS servono per fornire alla Direzione informazioni utili per aggiornare il sistema decisionale ed il relativo piano della qualità. In questo contesto la Direzione del CdS, sulla base dei risultati ottenuti e delle decisioni prese e tradotte nei piani per la qualità, svolge il ruolo, fondamentale, di committente.

La preparazione del manuale della qualità previsto dalle norme ISO può essere a sua volta correlata alle richieste della BPL (Parte B, Procedure di ispezione/Ispezione preliminare). La descrizione del CdS, gli schemi organizzativi, le relazioni sugli studi condotti ed

il tipo, le dimensioni e la struttura del CdS sono le informazioni principali. Queste confluiscono anche nella scheda riassuntiva delle caratteristiche del CdS ai fini della certificazione di conformità secondo quanto stabilito dal DL.vo n. 120 del 27/01/1992, approntata dal Ministero della Salute (MS) che il CdS deve compilare ed inviare all'MS stesso. In ambiente NBF, il modello BPL potrebbe essere correlato al *site master file*. Questo è un documento che ha lo scopo di fornire informazioni concernenti norme generali e specifiche, relative all'applicazione delle NBF da parte di uno stabilimento, normalmente preparato in accordo al modello *pharmaceutical inspection convention* (PIC). Anche in questo caso, la gestione della documentazione del CdS può essere svolta mantenendo come riferimento di base le indicazioni ISO e poi configurando il manuale della qualità in accordo ai requisiti di BPL, alle caratteristiche del CdS e agli orientamenti della Direzione.

Nel contesto dell'organizzazione del PAQ sono esaminati ed eventualmente utilizzati principi e parti di altri sistemi qualità che per la loro tipologia si ritiene siano idonei ad integrare o approfondire alcune necessità emerse nel corso dell'analisi effettuata a monte della preparazione del PAQ stesso. L'utilizzo di principi o parti di tali sistemi di qualità non è limitato e dipende, essenzialmente, dai requisiti espressi dal CdS. Gli esempi riportati non vanno interpretati come una linea guida da seguire obbligatoriamente; piuttosto, essi servono come stimolo per approfondire ed ampliare la correlazione con altri sistemi di qualità ai fini dell'organizzazione del PAQ per la BPL.

Un possibile strumento di gestione del CdS è la *failure mode effect and criticality analysis* (FMECA) [5]. Questa tecnica è nata per lo studio affidabilistico dei sistemi, ma può essere adattata allo studio dei problemi di BPL per quanto attiene ai sistemi informatizzati, previa appropriata sostituzione di alcuni termini. Essa può anche essere utilizzata per evidenziare la criticità di apparecchiature e strumenti rispetto al processo di produzione dei dati e ai fini della loro convalida. Tra l'altro, questa stessa tecnica opportunamente adattata è stata utilizzata per la valutazione delle criticità del progetto *Year 2000 Bug* (Y2K). Questa analisi consente alla Direzione del CdS di disporre di un appropriato documento di valutazione del rischio di detti sistemi rispetto al processo di produzione dei dati e, quindi, di stabilire le priorità e i relativi programmi di intervento. Un'analisi simile è normalmente condotta, per esempio, nell'ambito della valutazione del rischio per la sicurezza dei lavoratori.

La qualifica degli strumenti critici, come evidenziato con la suddetta analisi del rischio, è eseguita in accordo alle linee guida per la validazione delle apparecchiature tramite la sequenza *design qualification* (DQ), *installation qualification* (IQ), *operational qualification*

(OQ) e *performance qualification* (PQ) [6]. Questo metodo, opportunamente adattato, è applicato anche nell'ambito della convalida dei sistemi informatizzati. La procedura, dal punto di vista del sistema per la gestione della qualità, presuppone pertanto un'analisi delle richieste dell'utente e la preparazione di specifiche funzionali e di dettaglio che si collegano, quindi, coerentemente con il sistema di qualità del fornitore e con la sua capacità di soddisfare i requisiti stabiliti. È evidente che è richiesto uno sforzo gestionale da parte del CdS, nonché del fornitore, per quanto attiene alla capacità di ottenimento, preparazione e gestione della documentazione, tant'è che si è sentita l'esigenza di stabilire delle norme di *good documentation practice* (GDP). Occorre inoltre considerare che la maggior parte degli strumenti sono ormai dotati di microprocessore e quindi si configurano, in termini di convalida, nell'ambito dei sistemi informatizzati.

Le procedure di convalida degli strumenti si sovrappongono, quindi, con quelle stabilite per i sistemi informatizzati. Normalmente l'approccio seguito per la convalida segue lo schema a V del *system development life cycle* (SDLC) previsto dalle GAMP4 [7], applicato ai sistemi informatizzati e così chiamato perché le singole fasi che lo compongono vengono raffigurate, appunto, in diagramma a V. Questo schema può essere agevolmente adattato alla convalida degli strumenti e delle apparecchiature di misura (inclusi i sistemi elettronici; cfr. le linee guida dell'OECD per la BPL "Apparecchiature, materiali, reagenti e campioni"). Il lato sinistro della V è costituito dalla sequenza (verso il vertice, costruzione del sistema) delle fasi *user requirements specifications* (URS), *functional specifications* (FS) e *design specification* (DS) alle quali, sul lato destro, corrispondono, partendo dal vertice (costruzione del sistema), le tre fasi di qualifica (IQ, OQ e PQ); si stabilisce, quindi, nel diagramma, una relazione URS/PQ, FS/OQ e DS/IQ. Questo metodo può essere connesso alla monografia OECD n. 10 (*The application of the principles of GLP to computerized system*, 1995) che precisa l'applicazione dei principi di BPL ai sistemi computerizzati. Essa a sua volta è correlata ad una precisa richiesta delle linee guida dell'OECD per la BPL (cfr. "Responsabilità della direzione") intesa ad introdurre procedure atte a garantire che i sistemi computerizzati siano adeguati agli scopi preposti, debitamente convalidati ed utilizzati e gestiti conformemente ai principi di BPL. La convalida dei sistemi informatizzati trova inoltre riscontro formale nel capitolo "Electronic records, electronic signatures" del 21 CFR, Part 11 della FDA, cioè, in un altro sistema di gestione per la qualità che si integra con forza nel sistema di qualità del CdS. Occorre inoltre ricordare che in Italia la gestione della documentazione con strumenti informatici o telematici, nonché la loro archiviazione, è regolata dalla cosiddetta Legge Bassanini del 15 marzo 1997, n. 59 (Supplemento ordinario n. 56/L alla *Gazzetta Ufficiale* n. 63 del 17 marzo) e dal successivo Decreto del Presidente della

Repubblica n. 513 del 10 novembre 1997 (*Gazzetta Ufficiale* n. 60 del 13 marzo 1998), "Regolamento recante criteri e modalità per la formazione, l'archiviazione e la trasmissione di documenti con strumenti informatici e telematici".

La norma UNI CEI EN ISO 17025 per la taratura degli strumenti è un altro strumento di gestione per la qualità che può essere adottato dal CdS [8]. Questa norma regola le attività dei laboratori di prova e taratura e le procedure di taratura stesse. Essa può essere relazionata ai principi di BPL, che precisano che l'eventuale taratura degli strumenti deve essere conforme a norme nazionali o internazionali di misura (cfr. le linee guida dell'OECD per la BPL). Il controllo, manutenzione, pulizia, taratura e convalida degli strumenti e delle apparecchiature sono altresì regolati da numerose parti del volume 21 CFR (*FDA Code of Federal Regulations*) [9] sia per la BPL che per le NBF [10-16]. Tali parti possono quindi essere integrate, secondo necessità, nel PAQ del CdS. Nell'ambito della convalida degli strumenti e delle apparecchiature è interessante, anche dal punto di vista pratico, il metodo di convalida olistico prospettato da Furman [17]. Con il termine *holistic validation* si intende una procedura di convalida basata su una serie di prove atte a misurare ed a valutare l'efficienza dell'intero sistema analitico computerizzato.

In pratica, si convalida come un tutt'uno la catena di strumenti, analizzatori, computer, ecc., dalla fase iniziale di misurazione o lettura del campione alla fase finale di produzione del dato. Ovviamente, il limite di quest'approccio è che se si cambia un componente occorre ripetere la convalida e quindi, dal punto di vista gestionale, assume fondamentale importanza la procedura di controllo del cambiamento (o *change control*) tipica del sistema di qualità NBF. Per ritornare alla terminologia informatica, il QA può essere paragonato al *system manager*, cioè al gestore del sistema. Il QA, analogamente ai membri dell'*information technology* (IT) per i sistemi informatizzati, svolge un servizio di assistenza e consulenza allo sviluppo del sistema di gestione per la qualità, analizzando le necessità dell'utenza, fornendo gli strumenti necessari alla sua realizzazione, o selezionando le connessioni più idonee con altri sistemi di gestione per la qualità, spesso anche partecipando direttamente alla realizzazione dei punti chiave.

In pratica, il QA deve eseguire la continua manutenzione del sistema di qualità, il quale, a sua volta, come i sistemi informatici, deve essere in grado di fornire all'utenza facili strumenti di gestione e risposte chiare e precise a fronte di qualsiasi necessità organizzativa, oltre alle migliori soluzioni per quanto attiene alla conformità ai principi di BPL. Il QA, in termini di gestione del processo di produzione dei dati, svolge un ruolo di verifica e di supporto per le azioni di miglioramento dell'organizzazione per la qualità che comprende, tra l'altro, il riscontro del grado di soddisfazione dei clienti (enti regolatori e committenti) i quali hanno una funzione importante nella

definizione dei requisiti come elementi in ingresso nell'organizzazione stessa. Inoltre, come per tutti i processi, può essere applicato il modello conosciuto come *plan-do-check-act* (PDCA) che si può brevemente descrivere come segue:

- *plan*: stabilire gli obiettivi ed i processi necessari per fornire risultati in accordo con i requisiti del cliente e con le politiche dell'organizzazione;
- *do*: dare attuazione ai processi;
- *check*: verificare e misurare i processi ed i prodotti a fronte delle politiche, degli obiettivi e dei requisiti relativi ai prodotti e riportarne i risultati;
- *act*: adottare azioni per migliorare in modo continuo le prestazioni dei processi.

Questo strumento può essere facilmente applicato in ogni fase significativa del processo di produzione dei dati per analizzare la sua coerenza con il processo e per ottimizzare la fase stessa. Il risultato dell'analisi PDCA è la standardizzazione rappresentata, dal punto di vista documentale, dalla POS, che evidenzia appunto lo stato della qualità di una certa fase in un certo momento del processo di produzione dei dati. La firma di approvazione della Direzione serve per suggellare questo stato.

### Conclusioni

I principi di BPL sono nati alla fine degli anni '70 come un sistema indirizzato principalmente a prevenire il dolo e per dare consistenza e validità ai dati prodotti. Con il tempo questi principi sono divenuti un vero e proprio sistema di qualità dedicato e ciò comporta, innanzitutto dal punto di vista culturale, la necessità di comprendere che si tratta di un sistema di gestione del CdS. Come tutti i sistemi di qualità, esso deve gestire anche aspetti che se, apparentemente, non confluiscono direttamente nei risultati degli studi condotti, contribuiscono efficacemente a dare valore aggiunto alla conduzione delle attività scientifiche e, in ultima analisi, ai dati ottenuti. Il sistema di qualità BPL può, quindi, appoggiarsi ed eventualmente integrarsi con beneficio al sistema per la gestione della qualità regolato dalla famiglia delle norme ISO 9000 e ad ogni altro sistema per la qualità specifico per determinate attività, previa analisi di fattibilità. Il sistema di qualità BPL, proprio per la sua specificità, non può essere sostituito da altri sistemi.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

### BIBLIOGRAFIA

1. UNI EN ISO 9004. *Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni. 4.1. Gestione dei sistemi e dei processi*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

2. UNI EN ISO 9004. *Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni. 5.3. Politica per la qualità*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

3. UNI EN ISO 9004. *Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni. 6.6. Fornitori e partner. 7.4.2. Processo di tenuta sotto controllo dei fornitori*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

4. UNI EN ISO 9004. *Sistemi di gestione per la qualità. Linee guida per il miglioramento delle prestazioni. 8. Misurazione, analisi e miglioramento*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

5. De Caris S, Quaranta M. L'analisi dei rischi nella convalida di un sistema automatizzato. Tecniche ed esempi di applicazione. *Notiziario Chimico Farmaceutico* 1999;8:78-80.

6. European Commission. *Qualification and validation. European guide to good manufacturing practice Annex 15, 1997*. Vol. 4. Bruxelles: EUDRALEX.

7. The Society for Pharmaceutical and Medical Device Professionals. *GAMP Guide for validation of automated systems in pharmaceutical manufacture vers. 4.0*. GAMP Forum, December 2001. Tampa (FL) USA; ISPE.

8. UNI CEI EN ISO/IEC 17025. *Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.

9. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 58: Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies. Subpart D: Equipment. 58.63 Maintenance and calibration of equipment.

10. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart D: Equipment. 211.67: Equipment cleaning and maintenance.

11. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart D: Equipment. 211.68 Automatic, mechanical, and electronic equipment.

12. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart I: Laboratory controls. 211.160 General requirements (b) (4).

13. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart J: Records and reports. 211.182 Equipment cleaning and use log.

14. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart J: Records and reports. 211.194 Laboratory records (a) (2).

15. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 211: Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals. Subpart J: Records and reports. 211.194 Laboratory records (d).

16. US Federal Register. 21 *Code of Federal Regulations*. Part 820: Quality system regulation.

17. Furman WB, Layloff TP. Validation of computerized liquid chromatographic systems. In: *Workshop on antibiotics and drugs in feeds*. 106<sup>th</sup> AOAC Annual International Meeting and Exposition. Cincinnati (OH) 30 August 1992. *Journal of AOAC International* 1994;77(5) 1314-18.

## Criteri di gestione ed impiego delle tecniche strumentali

Attilio E.G. CREA

Dipartimento di Farmacocinetica e Metabolismo, Menarini Ricerche, Pomezia, Roma

**Riassunto.** - La misurazione di parametri - sia essa semplice rilevazione di temperatura o determinazione di pesticidi, controllo di farmaci o rilevazione di inquinanti nell'aria o nell'acqua - deve essere eseguita in modo preciso ed accurato. Dopo l'acquisto dello strumento, con l'*installation qualification* e l'*operation qualification*, entrambi rilasciati dagli esperti dell'azienda costruttrice, si creano le basi per un corretto utilizzo dello stesso. Le procedure operative standard di gestione degli strumenti devono essere sufficientemente dettagliate per permettere all'operatore di utilizzare al meglio lo strumento, ma soprattutto devono contenere tutte le informazioni necessarie per una manutenzione ed una calibrazione corrette. Dal 2002 la FDA non accetterà più fascicoli cartacei, per cui le aziende farmaceutiche, che vogliono registrare in USA, dovranno presentare i fascicoli registrati in formato elettronico. Questo comporterà la validazione di tutti i software di gestione degli strumenti. Si può prevedere che anche l'EMEA seguirà a breve la FDA, per cui la validazione dei sistemi informatici di gestione degli strumenti diventerà la norma, aprendo così nuove problematiche sia per gli operatori che per gli ispettori.

*Parole chiave:* buona pratica di laboratorio, calibrazione, cromatografia liquida, spettrometria di massa-massa, validazione.

**Summary** (*Criteria for management and use of instrumental techniques*). - The measurement of various parameters - be it plain temperature readings or determination of pesticides, drug monitoring or measurement of contaminants in air or water - must be carried out precisely and accurately. After purchase of the instrument, the installation qualification and the operation qualification, both produced by experts in the manufacturing company, are used to ensure correct use of the instrument. The standard operating procedures for instrument management must be sufficiently detailed to allow the operator to use the instrument correctly and, above all, must contain all the information necessary for accurate and precise calibrations. From 2002, the Food and Drug Administration will no longer accept submission of paper dossiers, so that pharmaceutical companies wishing to register a product in the USA will be obliged to submit the dossier electronically. This will involve the validation of all the software used in the management and operation of all instruments. It can be assumed that the EMEA will shortly follow the FDA, so that the validation of instrument software systems will become the rule and create new responsibilities for operators and inspectors.

*Key words:* good laboratory practice, calibration, liquid chromatography, mass-mass spectrometry, validation.

### Introduzione

La precisione, l'accuratezza e la sensibilità di una misurazione analitica dipendono in gran parte dagli strumenti che vengono utilizzati per generare la misurazione. Indipendentemente dal settore di lavoro, lo strumento di rivelazione influenza in modo significativo la precisione, l'accuratezza e la sensibilità della misurazione. Per questo motivo la buona pratica di laboratorio (BPL) considera fondamentale, per i sistemi di saggio, la manutenzione e la appropriata gestione degli strumenti. In questo lavoro vengono esaminate le tematiche concernenti la corretta gestione e manutenzione degli strumenti, in particolare per quel che riguarda la cromatografia liquida ad alte prestazioni con rivelatore massa-massa (HPLC-MS/MS nell'acronimo inglese).

### Procedure di gestione

La necessità di una particolare misurazione determina l'acquisto dello strumento ed è proprio in questa fase molto precoce che il laboratorio deve valutare i servizi necessari per l'apparecchiatura, quali gli allacciamenti a elettricità, gas, aria compressa od altro. È anche indispensabile sapere per tempo quali sono le condizioni ideali per il corretto funzionamento dello strumento, in particolare spazio necessario, umidità relativa e temperatura. Per regolare quest'ultima, è indispensabile conoscere la quantità di calore generato dallo strumento. Diventa quindi indispensabile all'atto dell'acquisto chiedere alla ditta costruttrice tutte le informazioni tecniche e di sicurezza relative all'apparecchiatura.

Sistemato lo strumento in laboratorio, hanno inizio le prove della casa costruttrice che si completano con l'*installation qualification* per confermarne l'avvenuta e corretta installazione. Contemporaneamente all'arrivo dello strumento viene preparata una scheda di manutenzione (cartacea o elettronica) che dovrà seguire l'apparecchio fino alla sua dismissione. In questa scheda saranno riportate, oltre all'avvenuta installazione, tutte le operazioni di manutenzione ordinaria e non, eventuali guasti, calibrations ed ogni altra osservazione concernente il funzionamento dello strumento. L'apparecchio deve essere inserito nella lista (database) degli strumenti utilizzati dal laboratorio. Sia la scheda che la lista degli strumenti sono richiesti dai principi di BPL. Esse, di conseguenza, devono essere preparate e regolarmente aggiornate.

La fase di addestramento dell'operatore all'uso dell'apparecchio è più o meno lunga e dipende dalla complessità dello strumento. Generalmente, per strumenti sofisticati con sistemi complessi di software, essa può durare anche qualche settimana. Questa fase di addestramento avviene sotto la direzione dei tecnici della casa costruttrice. Un'ulteriore fase di approfondimento viene eseguita in proprio ed in stretto contatto con l'azienda produttrice. Con l'attestato di *operation qualification* la ditta costruttrice conferma la validità dello strumento a svolgere determinate misurazioni e contemporaneamente attesta che gli operatori del laboratorio sono in grado di gestire e utilizzare in modo corretto lo strumento.

Con l'emissione della procedura operativa standard (POS), lo strumento può essere utilizzato per studi secondo BPL. Questa procedura deve essere semplice e contemporaneamente permettere un utilizzo corretto dello strumento. Più lo strumento è complesso e più diventa difficile gestire lo stesso con una semplice procedura. Diventa quindi indispensabile redigere la POS in modo dettagliato, rimandando per ulteriori approfondimenti al manuale d'uso dello strumento. Con l'emissione della POS incomincia il percorso lavorativo dello strumento.

### **Cromatografia liquida ad alte prestazioni - spettrometria di massa-massa (HPLC-MS/MS)**

L'introduzione della tecnica HPLC-MS/MS nei laboratori analitici ha aumentato notevolmente le potenzialità dei laboratori stessi. Essa combina la cromatografia ad alte prestazioni con la sensibilità e specificità che sono tipiche della spettrometria di massa. Con l'aiuto di questi strumenti è possibile misurare concentrazioni nell'ordine dei  $\text{pg ml}^{-1}$  in liquidi biologici o altra matrice. Lo strumento tipo consiste in una pompa, un autocampionatore, una colonna per la separazione

ed un rivelatore, che può essere uno spettrometro a singolo o doppio quadrupolo. Quest'ultimo misura il peso molecolare della molecola in esame ed il peso molecolare del principale ione "figlio" che si ottiene dalla molecola stessa. Si raggiunge così una specificità eccellente che permette di evitare i problemi di matrice, tipici di queste misurazioni.

La gestione di strumenti come l'HPLC-MS/MS, ad alto contenuto tecnologico, richiede da parte del laboratorio un maggior sforzo di preparazione per le procedure che regolano sia la manutenzione ordinaria che la straordinaria. Infatti, si stipulano contratti di manutenzione con la casa costruttrice che permettono di avere, ogni qualvolta sia necessario, l'intervento di un tecnico specializzato che provvede in tempi rapidi a ripristinare l'operatività dello strumento. Nonostante questi interventi di manutenzione e calibrations dello strumento da parte della casa costruttrice è buona norma, prima di iniziare un'analisi, verificare l'operatività dello strumento.

### **Parametri per verificare la funzionalità dello strumento**

Le prove che vengono effettuate per verificare la funzionalità degli strumenti sono riportate nei vari manuali, dato che la cromatografia ad alte prestazioni è una tecnica molto usata che ha ormai raggiunto una grande maturità tecnica.

Per la pompa, i parametri che servono a verificare il funzionamento sono la riproducibilità del flusso, la precisione del flusso, il rumore della linea di base, la riproducibilità nel creare un gradiente ed i saggi di pressione e calcolo del volume morto. Le prove per gli iniettori automatici sono la riproducibilità nell'iniettare, la precisione dell'iniezione e la misurazione dell'effetto memoria. La colonna cromatografica viene provata misurando la forma, la simmetria e il tempo di ritenzione del picco, nonché calcolando il numero dei piatti teorici. La funzionalità di un rivelatore (ultravioletto) viene determinata tramite il rumore di base, il rapporto segnale/rumore, la precisione della lunghezza d'onda, la linearità di risposta e l'energia della lampada. Se il rivelatore è uno spettrometro di massa viene controllata la precisione del peso molecolare, la linearità di risposta e il rapporto picco/rumore. Il software di gestione dello strumento viene verificato valutando l'integrazione dei picchi e facendo una prova di comunicazione (comando e risposta).

Queste prove sul sistema vengono condotte con regolarità ad intervalli più o meno lunghi, dipendenti dall'utilizzo dello strumento. Infatti, se lo strumento viene utilizzato giornalmente, le prove sopra indicate sarebbe bene venissero eseguite una o due volte al mese [1].

### Determinazioni analitiche

La quantità di liquidi biologici a disposizione per un'analisi è per motivi etici generalmente esigua. Per evitare sprechi di materiale è buona pratica sincerarsi, prima di iniziare una seduta d'analisi, che lo strumento dia una corretta misurazione. La verifica che deve essere eseguita quindi giornalmente consiste nel determinare la concentrazione di alcuni standard di riferimento. Se la forma, l'area e il tempo di ritenzione del picco si mantengono costanti e sono paragonabili ai dati ottenuti in precedenza, questo è un indice di buon funzionamento del sistema nel suo insieme, nonché dell'iniettore automatico, della colonna, della pompa, del rivelatore e del software di gestione.

E' opportuno inoltre, come previsto dalle normative internazionali, l'inserimento nel ciclo d'analisi della curva di taratura e dei controlli di qualità. La curva permetterà di determinare la concentrazione dei campioni incogniti, mentre i controlli di qualità rileveranno la funzionalità dello strumento durante l'analisi [2, 3].

### Dati originali

Attualmente, una misurazione diventa dato originale nel momento in cui viene stampata su carta. Per la preparazione di un fascicolo registrativo di un nuovo farmaco questi dati devono essere messi a disposizione dell'autorità regolatoria. Con la nuova direttiva della Food and Drug Administration (FDA), dal 2002 le aziende che vogliono registrare un nuovo farmaco negli Stati Uniti d'America devono presentare il fascicolo registrativo in formato elettronico. Di conseguenza, scomparirà il dato originale cartaceo e questo sarà sostituito da un dato elettronico, compresa la firma elettronica, come previsto dal *Code of Federal Register* (CFR) 21, part 11.

Questo sviluppo metterà a dura prova la capacità lavorative delle aziende in quanto diventerà obbligatorio validare il software di gestione dello strumento e di generazione dei dati. In Europa la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) non ha ancora preso alcuna decisione, ma tutto lascia prevedere che essa si adeguerà alla norma FDA. Per le aziende, quindi, comincia un conto alla rovescia per adeguarsi

alle nuove richieste. Attualmente è possibile con i vari sistemi LIMS (Laboratory Information Management Systems) presenti sul mercato seguire il campione da analizzare dal momento in cui viene prelevato fino all'analisi, compresa la redazione del rapporto. Tutto questo processo deve però essere validato in modo da verificare che durante la generazione e trasmissione del dato non ci siano delle anomalie che possano inficiare il dato originale.

Anche l'archiviazione dei dati sarà rivista alla luce delle nuove direttive. Tutte le informazioni, dalla copia del software ai manuali d'uso degli strumenti utilizzati per la generazione dei dati, devono essere archiviate per un periodo che è compreso tra un minimo di dieci anni ed un massimo di venti. Nel caso di dati elettronici essi devono essere archiviati insieme al sistema elettronico che li ha generati in modo da poter essere disponibili in qualsiasi momento.

### Conclusioni

La gestione degli strumenti ed il loro corretto utilizzo è sempre stato un punto di forza di qualsiasi determinazione analitica. L'avanzare delle nuove tecnologie informatiche e le esigenze degli enti regolatori stimoleranno ancora di più le aziende a migliorare i processi di gestione degli strumenti con conseguente miglioramento della qualità dei dati prodotti che alla lunga potrebbe tradursi in un notevole vantaggio economico.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

### BIBLIOGRAFIA

1. Maldener G. Requirement and test for HPLC apparatus and methods in pharmaceutical quality control. *Chromatographia* 1989;28:85-8.
2. Dadgar D, Burnett PE, Choc MG, Gallicano K, Hooper JH. Application issues in bioanalytical method validation sample analysis and data reporting. *J Pharm Biomed Anal* 1995;13(2):89-97.
3. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for industry. Bioanalytical methods validation for human studies*. FDA; December 1998.

## Validazione di sistemi computerizzati. Le procedure dell'assicurazione di qualità

Valentine Anthony SFORZA

*Pharma Quality Europe Srl, Roma*

**Riassunto.** - L'utilizzo di sistemi computerizzati nella gestione di dati derivati da studi preclinici si è molto diffuso negli ultimi dieci anni. Ciò ha rivoluzionato le modalità di gestione di dati usati negli studi. Vari enti regolatori, quindi, hanno richiesto che i sistemi computerizzati utilizzati negli studi preclinici siano validati. L'assicurazione della qualità è stata incaricata di occuparsi di questa nuova problematica. Il processo coinvolge tutte le funzioni aziendali, dalla direzione del Centro di saggio al personale tecnico. Inoltre, si possono incontrare vari sistemi durante il processo, con piattaforme e tecnologie diverse. Altre difficoltà possono trovarsi nella carenza di risorse, in cambiamenti delle richieste degli utenti o in evoluzioni regolatorie. Infine, non è da trascurare il problema dell'archiviazione.

*Parole chiave:* assicurazione di qualità, buona pratica di laboratorio, validazione.

**Summary** (*Validation of computerized systems. The procedures of quality assurance*). - The use of computerized systems in preclinical studies has increased over the last ten years. This fact has caused dramatic changes in the way raw data are used in studies. Regulatory authorities, in fact, now require that computerized systems used during preclinical studies be validated. Quality assurance was given the task of organizing an approach to this challenge. Above all, this process applies to all company functions, from test facility management to technical staff. Moreover, various systems may be encountered during the process where the operating systems and the technologies used may be different. Another difficulty may be the lack of resources, changes requested by users or regulatory updates of legislation. Last but not least, archiving should not be underestimated.

*Key words:* quality assurance, good laboratory practice, validation.

### Introduzione

La funzione dell'assicurazione della qualità (AQ) richiede, da chi opera in questo campo, di aggiornarsi continuamente sia sull'evoluzione dei provvedimenti in merito ai principi di buona pratica di laboratorio (BPL) sia sul progresso delle nuove tecnologie [1]. Le tecnologie normalmente precedono di diversi anni la legislazione che mira poi a regolamentarle. Il caso dei sistemi informatici rappresenta forse l'esempio più tangibile di questa realtà. L'utilizzo di sistemi computerizzati nella gestione degli studi preclinici, e soprattutto dei dati generati durante questi studi, è ormai molto diffuso in tutti i Centri di saggio (CdS), dai più grandi ai più piccoli. I principi di BPL, a livello internazionale, indicano chiaramente la necessità di validare i sistemi computerizzati impiegati per la registrazione diretta dei dati prodotti durante gli studi preclinici svolti dai CdS. A fronte di questa esigenza, i responsabili dell'AQ si sono trovati non solo a dover imparare molti nuovi

concetti sulla gestione dei dati e l'uso di sistemi computerizzati, ma anche a dover adottare nuove strategie di audizione rivolte all'uso di sistemi informatici nella gestione degli studi preclinici. Pertanto, questo lavoro ha lo scopo di presentare uno dei possibili percorsi che l'AQ può compiere per assicurare che i sistemi informatici utilizzati negli studi svolti dai CdS siano conformi a quanto richiesto dai principi di BPL.

### Riferimenti regolatori

Sia le varie associazioni professionali di AQ sia gli enti regolatori, a livello internazionale, si sono resi conto della necessità di affrontare in modo armonico il problema della convalida dei sistemi computerizzati. L'iniziativa che probabilmente ha dato un contributo più concreto a questa necessità è stata quella dell'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

Nel 1995 l'OECD ha riunito esperti dell'industria farmaceutica e dei vari enti regolatori internazionali per tenere un *workshop* sull'argomento. Come è prassi dell'OECD, dai lavori svolti è scaturito un documento di consenso che poi è entrato a far parte delle varie monografie pubblicate dall'OECD su argomenti attinenti ai principi di BPL. Nasce così la monografia OECD n. 116 *GLP Consensus document, application of the principles of GLP to computerized systems* [2]. Si tratta di un documento estremamente valido che, percorrendo tutti i capitoli dei principi di BPL, identifica come l'utilizzo di sistemi computerizzati possa influenzare ciascuno di essi. In questa monografia, nella sezione che definisce le responsabilità, si fa un preciso riferimento all'AQ e si asserisce che "Il programma di AQ dovrebbe comprendere procedure e pratiche che assicurino che gli standard stabiliti siano rispettati per tutte le fasi di convalida, funzionamento e manutenzione dei sistemi computerizzati".

Pochi anni più tardi, nel 1997, la stessa OECD ha deciso di rivedere completamente il documento generale sui principi di BPL [C(97)186/Final]. Questo è stato necessario per inserire in un solo documento tutti i vari concetti espressi nelle varie monografie che l'OECD aveva emanato sulla BPL. Tale revisione è stata quindi adottata dall'Unione Europea (UE) e conseguentemente recepita nei vari stati membri, compresa l'Italia [3]. Infatti, il Ministero della Sanità (MS) italiano ha recepito la decisione dell'UE con il Decreto del 5 agosto 1999 [4]. Leggendo tale Decreto è facile comprendere che il documento ha raccolto in modo sufficientemente chiaro tutti i concetti che nelle precedenti edizioni erano stati trattati meno dettagliatamente, ivi compresa la convalida di sistemi computerizzati.

Il Decreto cita espressamente in varie parti la convalida di sistemi computerizzati.

*Responsabilità della Direzione* (sezione II: 1.1.2.Q). - La Direzione del CdS deve introdurre procedure atte a garantire che i sistemi informatici siano adeguati agli scopi prefissati, debitamente convalidati, utilizzati e gestiti conformemente ai principi di BPL.

*Responsabilità del Direttore dello studio* (sezione II: 1.2.2.G). - Il Direttore dello studio deve assicurare che i sistemi informatici utilizzati durante lo studio siano stati convalidati.

*Strumentazione* (sezione II: 4.1). - I sistemi computerizzati devono essere convalidati ove utilizzati per la produzione, la conservazione ed il recupero dei dati.

*Procedure operative standard* (sezione II: 7.4.2.B; 7.4.3). - Devono esistere procedure operative standard (POS) relative alla convalida, funzionamento, manutenzione, sicurezza, controllo di eventuali modifiche e salvataggio dei dati. Devono esistere POS per la codifica di studi, rilevamento dei dati, preparazione di relazioni, sistemi di classificazione ed elaborazione dei dati, inclusi quelli dei sistemi informatici.

*Esecuzione dello studio*. - I dati prodotti, per poter essere inseriti direttamente in un calcolatore, devono essere identificati al momento dell'immissione da parte del responsabile dell'archiviazione dei dati stessi. Il sistema informatizzato deve comunque consentire di mantenere sempre l'intero percorso di registrazione dei dati ed indicare ogni successiva modifica senza cancellare i dati precedenti. Deve inoltre consentire di associare tutte le modifiche all'addetto che le ha registrate.

*Archiviazione*. - Deve essere conservata la documentazione di convalida dei sistemi informatici.

Pertanto, risulta più che evidente che l'ente regolatorio non ha voluto lasciare dubbio alcuno sulla necessità di dover convalidare i sistemi computerizzati nella generazione di dati negli studi preclinici.

### **Attività di validazione per l'assicurazione di qualità**

Le direzioni di molti CdS, di fronte all'obbligo di dover convalidare i sistemi informatici, hanno incaricato i responsabili dell'AQ di occuparsi di questa problematica. Tale incarico ha messo molti addetti all'AQ nella situazione di dover affrontare un argomento per molti di loro completamente nuovo o per lo meno poco conosciuto. In questo contesto si possono formulare alcuni suggerimenti pratici sulle procedure più pratiche da adottare nell'affrontare la convalida di sistemi computerizzati.

La prima cosa da fare è familiarizzarsi con i sistemi computerizzati esistenti all'interno della propria azienda al fine di poter comprendere le modalità e l'estensione dell'utilizzo dei sistemi computerizzati in relazione alla gestione di dati prodotti negli studi preclinici svolti. Questo consente, tra l'altro, di poter formulare commenti obiettivi e pertinenti durante le audizioni al sistema. Un fattore molto importante, al fine del raggiungimento degli scopi stabiliti dagli addetti all'AQ, è la formazione sia all'interno che all'esterno della propria azienda. All'interno si può operare sviluppando una conoscenza più dettagliata del sistema informatico aziendale sia dal punto di vista dell'hardware che del software, nonché delle varie figure professionali che rappresentano le diverse tipologie di utenti. All'esterno dell'azienda, invece, ciò si può ottenere frequentando corsi o gruppi di lavoro professionali che si occupino di convalida di sistemi computerizzati. In alcune aziende di dimensioni medie o medio-grandi si potrebbe presentare la necessità o per lo meno l'utilità che uno, o più di uno, dei componenti dell'AQ si specializzi in modo particolare su attività di convalida di sistemi informatici. Questo consentirebbe all'AQ di avere una visione ed una conoscenza sempre aggiornata sullo stato di convalida

dei vari sistemi esistenti in azienda e di conoscere quelle che sono le politiche aziendali per quanto riguarda l'uso di sistemi informatici.

Tuttavia, sia che l'AQ abbia o no uno specialista nel suo organico, è estremamente importante che l'AQ partecipi a livello aziendale a tutte le attività che in qualche modo influenzano l'uso di sistemi informatici nella raccolta di dati generati nel corso degli studi preclinici. A tal fine, un rappresentante dell'AQ dovrebbe far parte del gruppo aziendale responsabile per la convalida dei sistemi informatici. All'interno del gruppo di convalida aziendale, il rappresentante dell'AQ potrà quindi partecipare alla selezione dei sistemi informatici da utilizzare nel CdS. In questa attività di selezione sarà opportuno che l'AQ esegua audizioni dei relativi fornitori insieme a colleghi aziendali specializzati in informatica. Inoltre, la partecipazione diretta dell'AQ sarà opportuna, per non dire necessaria, per quanto riguarda l'audizione di "pacchetti di validazione" consegnati dai relativi fornitori di programmi o sistemi acquistati dall'azienda. Altra attività importante per l'AQ è l'esecuzione periodica delle audizioni al fine di verificare che lo stato di convalida sia mantenuto e rispettato. Infine, l'AQ dovrà anche accertare la corretta archiviazione sia dei documenti generati dalle varie attività di convalida dei sistemi aziendali sia di tutti gli altri documenti (per esempio, manuali d'uso delle varie versioni) di corredo ai sistemi informatici utilizzati per gestire i dati generati durante gli studi preclinici.

Pertanto, il primo passo da compiere per familiarizzarsi con i sistemi informatici esistenti in azienda è visitare ogni settore del CdS al fine di capire che cosa il sistema si proponga di fare. Questo significa sapere quali aree lavorative sono collegate al sistema e che tipo di dati viene generato da ciascuna area. In questo contesto è importante poter identificare tutte le operazioni e procedure di rilievo, ad esempio, come ciascuna area definisce quale tipo di dato rappresenta il "dato grezzo". Visitare l'azienda serve anche a scoprire eventuali relazioni esistenti con altri sistemi di *information technology* (IT) nell'azienda e quale impatto questi hanno sulla sicurezza del sistema e la gestione dei dati in generale. Inoltre, visitando tutte le varie aree operative in azienda, è possibile conoscere il personale responsabile per le varie attività, i diversi modi che essi hanno per accedere al sistema e soprattutto come il sistema viene utilizzato dai vari utenti.

Terminato il giro, si dovrebbe avere un'idea abbastanza chiara di come il CdS utilizza i sistemi informatici per la conduzione degli studi. Il passo successivo che è importante compiere è esaminare tutta la documentazione esistente a supporto del sistema. Una parte di questa documentazione viene in genere consegnata dal fornitore nel caso in cui il sistema sia stato acquistato da un venditore esterno. Tuttavia, sia che il sistema sia stato acquistato da un venditore esterno sia che il sistema sia stato sviluppato all'interno della

azienda, la documentazione dovrebbe fornire un diagramma della configurazione del sistema, identificare tutti i relativi programmi e descriverne le modalità operative, indicare la struttura del database in generale e dei singoli file in generale, indicare quali sono le POS utilizzate per lo sviluppo del sistema, definire i diagrammi di flusso disponibili per le varie modalità di cattura dei dati, stabilire la procedura di gestione delle modifiche apportate al sistema ed infine, ma non meno importante, verificare i protocolli e le procedure per la validazione del sistema.

Tra la documentazione che dovrebbe essere a disposizione, quella relativa all'utente è di importanza fondamentale. Tutti gli utenti dovrebbero avere i seguenti documenti a disposizione, in una zona non molto lontano dal posto di lavoro: il manuale per l'utente (in una lingua per essi comprensibile), le POS (aggiornate) pertinenti all'utilizzo dei sistemi informatici, le eventuali procedure di back-up manuale (nel caso di arresto del sistema), i manuali di addestramento aggiornati ed i tipi di assistenza (help) a loro disposizione.

La documentazione che accompagna il sistema deve essere disponibile, completa ed aggiornata. I documenti relativi all'installazione del sistema ed il collaudo di tale installazione (*installation qualification*) debbono essere disponibili con indicazione della data dell'installazione, delle varie prove eseguite e dei risultati ottenuti. Per sistemi acquistati da venditori esterni, normalmente il fornitore collabora in questo lavoro sia tramite assistenza diretta sia fornendo la necessaria documentazione. Le procedure di validazione utilizzate per convalidare il sistema ed i metodi utilizzati per eseguire le verifiche del sistema, nonché la relativa documentazione delle prove e delle varie calibrazioni, rappresentano altra documentazione essenziale per dimostrare che il sistema sia stato adeguatamente convalidato. Inoltre, è necessario esaminare i limiti operativi sia dell'hardware sia del software che compongono il sistema e verificare che tali limiti siano stati rispettati. Le sorgenti (*source codes*) del sistema debbono a loro volta essere disponibili. Talvolta questi documenti, in modo particolare per sistemi acquistati da fornitori esterni, sono depositati presso banche o altri istituti per questioni di sicurezza. In questo caso è sufficiente avere un documento che indichi dove le sorgenti sono depositate.

Una volta esaminata la documentazione esistente a supporto del sistema è opportuno verificare come il sistema viene utilizzato. A tal fine è opportuno fare eseguire da un rappresentante del dipartimento IT una dimostrazione completa del sistema. Tale dimostrazione dovrebbe comprendere le varie apparecchiature che sono gestite direttamente dal sistema con registrazione diretta (online) dei dati, i vari sistemi di allarme di cui dispone il sistema e come questi sono gestiti ed infine come vengono definite le priorità del sistema. Ci dovrebbero essere procedure e documentazione che descrivono come i dati gestiti dal sistema vengono aggiornati dopo una

interruzione del sistema. In caso di fallimento del sistema dovrebbe essere possibile verificare i possibili danni ai dati ed il loro eventuale recupero.

Altro aspetto molto critico è la sicurezza del sistema. È di fondamentale importanza che ci sia un accesso controllato sia al sistema stesso che ai vari programmi. Pertanto, ci dovrebbe essere una procedura che descrive sia come vengono gestite le parole chiave di accesso (*password*) al sistema ed ai programmi che i vari livelli consentiti agli utenti. Tali livelli di accesso dovrebbero indicare cosa ciascuno di essi può fare nel sistema, come, per esempio, l'identità della persona autorizzata ad inserire e modificare i dati. E' necessario che ci siano metodi o procedure di controllo delle modifiche (*change control*) per tutti i programmi, sistemi e hardware utilizzati. Tali modifiche debbono essere ben documentate. Per quanto riguarda le varie prove o verifiche che si fanno sul sistema, è importante che tali attività vengano eseguite in un'area separata del sistema e non direttamente nell'area operativa o di produzione. È altresì importante avere un piano anti-disastro che descriva le azioni da intraprendere nella eventualità che si verifichi un danno improvviso al sistema. Altri aspetti relativi alla sicurezza riguardano le modalità di protezione dei mezzi di conservazione dei dati (dischi, nastri, stampe, ecc.). Ci dovrebbe essere, inoltre, una procedura che indichi dove questo materiale è conservato e quali eventuali misure di ripristino o di migrazione di dati da un mezzo all'altro possono essere adottate. Un aspetto di estrema importanza per qualsiasi sistema utilizzato per studi eseguiti secondo i principi di BPL è l'esistenza di un *audit trail* dei dati: in pratica, informazioni su chi autorizza la modifica dei dati, chi può eseguire le modifiche, che cosa è stato cambiato e quando e perché e dove è conservata la documentazione. Altro fattore critico per la sicurezza del sistema è che ci siano una o più copie di sicurezza (back-up) dei dati del sistema. Normalmente, è consigliabile mantenere due copie di sicurezza, una in azienda, in un apposito armadio adatto alla conservazione di mezzi magnetici, ed un'altra copia presso una banca o altro istituto che garantisca una archiviazione sicura della copie di back-up. Per tutti i sistemi in uso ci dovrebbe essere un registro dove sono documentati tutti i periodi di fermo macchina (*downtime*) del sistema, a prescindere dal motivo (manutenzione, installazione programmi nuovi, guasti, ecc.). Tutto il sistema dovrebbe essere protetto contro eventuali interruzioni di corrente elettrica; è quindi è necessario avere a disposizione un sistema di alimentazione elettrica di emergenza (gruppi di continuità).

### Concetti di validazione

Anche se chi lavora in AQ non deve essere necessariamente un esperto di validazione di sistemi informatici, è importante però che abbia chiaro come si svolge un

processo di validazione, che tipo di documentazione viene prodotto da questo processo e cosa debba contenere un piano di validazione. Tutto inizia con una riunione di avvio del processo dove viene costituito un gruppo di validazione. Questo gruppo di persone decide che cosa si vuole validare e si assegnano le varie responsabilità al suo interno. Se il programma è stato sviluppato all'interno dell'azienda si passa direttamente a scrivere il piano di validazione e si stabiliscono i tempi previsti per la validazione. Successivamente, si passa alla esecuzione del piano di validazione; si genera quindi un rapporto di validazione che indica se il sistema validato è stato approvato oppure no. Nel caso di approvazione, il sistema viene rilasciato per l'uso e la relativa documentazione prodotta durante il processo viene opportunamente archiviata nell'archivio dei dati relativi alla BPL. Nel caso in cui il sistema non venga approvato, si effettuano le varie azioni correttive necessarie e si esegue nuovamente il piano di validazione producendo un nuovo rapporto di validazione, fino a quando il sistema non viene approvato. Per quanto riguarda sistemi acquistati da fornitori esterni, il processo è del tutto equivalente, con l'unica eccezione che, prima di scrivere il piano di validazione, è necessario eseguire un'audizione presso la sede del fornitore per verificare la disponibilità di procedure e documenti che attestino che il prodotto acquistato è stato sviluppato secondo un sistema di qualità accettabile.

Un sistema che sia stato correttamente validato genera tutta una serie di documenti che attestano che il processo è stato svolto correttamente ed è riproducibile. Esempi di tale documentazione sono: un documento sulle politiche aziendali riferito al sistema di qualità ed in modo particolare al processo di validazione; le relative POS prodotte; lo schema del progetto di validazione; i requisiti funzionali (cosa il sistema si propone di fare); le specifiche del sistema (definizione globale del sistema); i vari protocolli di qualifica del sistema (*installation qualification*, IQ; *operation qualification*, OQ; *performance qualification*, PQ); le relazioni finali (risultati delle varie prove effettuate); ed un documento di gestione delle modifiche (misure prese per mantenere lo status di validazione).

Per quanto riguarda lo schema di validazione, normalmente esso dovrebbe contenere i seguenti documenti: una descrizione generale del sistema; una definizione del sistema (fisica e funzionale); la composizione del gruppo di validazione con le relative responsabilità; la pianificazione dei tempi di realizzazione del processo; la gestione della documentazione; le misure di sicurezza (controllo dell'accesso, virus, back-up, trasmissione dei dati); la gestione delle modifiche (hardware, software, documenti); ed il recupero dei dati (prove periodiche, gestione di imprevisti e misure anti-disastro).

Può accadere che un *auditor* possa trovarsi in una situazione in cui non si ha a disposizione un tempo sufficiente per svolgere un'audizione del sistema computerizzato nel modo descritto finora. In questo caso, per poter sfruttare al massimo il tempo a disposizione ed ottenere ugualmente una valutazione sufficiente del grado di conformità del sistema con i principi di BPL, l'*auditor* dovrebbe fare alcune domande prioritarie per rendersi conto della situazione. Alcuni esempi di domande sono: chi gestisce il sistema; chi lo usa; come vengono forniti i permessi di accesso e come sono controllati; qual'è la configurazione attuale del sistema; se esistano diagrammi di flusso; quali sono le versioni di hardware e software in uso; che tipo di manutenzione viene fatta e da chi; quali sono le procedure di back-up ed anti-disastro; quali sono le procedure di sicurezza; qual'è il ruolo degli utenti principali (Direttore dello studio, tecnici); che tipo di addestramento viene fatto e come è documentato; quale documentazione esiste a supporto del sistema (POS, manuali d'uso, validazione); quali eventuali accordi esistono con il fornitore del software (manutenzione, programmi *ad hoc*); e se il sistema sia soggetto ad audizioni periodiche da parte dell'AQ o da enti regolatori. Se l'*auditor* riesce ad ottenere risposte appropriate a queste domande, può farsi un'idea sufficientemente affidabile del grado di conformità del sistema.

### Conclusioni

Chi opera nell'AQ, attualmente non può fare a meno di tenersi aggiornato sulle nuove tecnologie che influenzano il lavoro svolto nel CdS e conseguentemente

con le normative pertinenti. Per quanto riguarda in particolare la validazione di sistemi informatici, l'esperto di AQ deve familiarizzarsi con il sistema informatico aziendale e le relative attività di validazione. L'AQ dovrebbe avere un rappresentante attivamente inserito nel gruppo di validazione aziendale con il compito di accertare che vengano rispettati i requisiti della BPL. Infine, la conformità del sistema nel tempo viene verificata dall'AQ tramite audizioni periodiche del sistema.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

### BIBLIOGRAFIA

1. Italia. Decreto Legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione delle Direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
2. The application of the principles of GLP to computerized systems. *OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, No. 10*. Paris: OECD; 1995 (OCDE/GD(95)115).
3. Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999.
4. Italia. Decreto ministeriale 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999.

## **L'Istituto Superiore di Sanità, organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori di controllo dei prodotti alimentari**

Rosa DRAISCI, Alberto RENZONI e Luca LUCENTINI

*Laboratorio di Medicina Veterinaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**Riassunto.** - Nell'ambito delle azioni finalizzate alla tutela della sicurezza dei prodotti alimentari, individuata nel *Libro bianco sulla sicurezza alimentare 2000* come priorità strategica fondamentale dell'Unione Europea, un compito di primaria importanza viene attribuito ai laboratori preposti al controllo ufficiale ed all'autocontrollo degli alimenti. Essi sono chiamati a soddisfare specifici criteri volti a dimostrare l'adozione di un sistema di qualità, la propria competenza tecnica e la produzione di risultati tecnicamente validi ed affidabili. Indicazioni precise sono riportate nel DL.vo 156/97 che prescrive la conformità dei laboratori ai criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova, stabiliti dalla norma europea UNI CEI EN 45001, attualmente sostituita dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, e ad alcuni principi OECD di buona pratica di laboratorio. L'Istituto Superiore di Sanità, con DM 12 maggio 1999, è stato designato organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari.

*Parole chiave:* controllo ufficiale degli alimenti, laboratori, riconoscimento.

**Summary** (*The Istituto Superiore di Sanità, organism in charge of the assessment and accreditation of test facilities for the control of food commodities*). - Laboratories in charge of food control play a pivotal role within the actions planned for the safety of food products, the latter identified as a fundamental strategic priority in the European Union *Food safety white paper 2000*. They are demanded to comply with specific criteria to demonstrate the use of an appropriate quality system, technical competence and production of technically reliable and valid results. Precise guidance is set forth in the Italian law DL.vo 156/97 which requires that official test laboratories should comply with European Standard UNI CEI EN 45001, currently replaced by UNI CEI EN ISO/IEC 17025, and with some of the OECD principles of good laboratory practice. The Istituto Superiore di Sanità, the Italian National Health Institute, was designated by the Ministerial Decree of 12 May 1999 as the organism responsible for evaluation and accreditation of official food product control laboratories.

*Key words:* official control of food products, laboratories, accreditation.

### **La politica alimentare dell'UE e il ruolo dei laboratori**

La costante evoluzione delle conoscenze scientifiche sul rischio correlato al consumo dei prodotti alimentari, posto peraltro in risalto dalle recenti situazioni di emergenza BSE e diossina, ha contribuito, negli ultimi decenni, a rafforzare l'evidenza dei rapporti esistenti tra qualità del cibo e dell'alimentazione ed effettiva tutela della salute umana. La sicurezza degli alimenti, vale a dire la virtuale assenza di rischio igienico-sanitario per il consumatore, rappresenta attualmente il requisito fondamentale che condiziona il consumo di tali prodotti e la libera circolazione delle merci e, nella molteplicità dei suoi aspetti, è stata individuata come priorità strategica fondamentale nell'azione dell'Unione Europea (UE). Gli obiettivi del *Libro bianco sulla sicurezza*

*alimentare* consistono, infatti, nel migliorare la qualità di vita dei consumatori europei e aumentare il loro grado di fiducia nei confronti della sicurezza, rafforzando, nel contempo, la competitività dell'industria alimentare europea [1]. La nuova politica alimentare è indirizzata, in particolare, a migliorare e rendere coerente la legislazione sulla sicurezza mediante una strategia completa, integrata, efficiente e dinamica estesa all'intera filiera: sistemi di produzione primaria (aspetti agricoli e veterinari), processi industriali e di trasformazione, modalità di distribuzione, conservazione ed etichettatura dei prodotti alimentari, qualità dei controlli ed educazione sanitaria.

Individuati gli obiettivi, l'orientamento strategico alla sicurezza alimentare assume carattere preventivo e lungimirante e si fonda su tre elementi essenziali. In primo luogo, la consulenza scientifica che deve quali-

ficare i metodi, gli indicatori, i controlli, l'analisi dei dati ed ogni altro strumento e fonte di informazione sulle questioni che hanno impatto diretto o indiretto sulla sicurezza degli alimenti e la salute dei consumatori. Fondamentale supporto per la politica di sicurezza alimentare è, inoltre, l'efficiente e continuativa attività di raccolta ed analisi di dati qualificati. Questi si ottengono sia mediante i piani di sorveglianza e i controlli stabiliti dalla normativa (come nel caso della sorveglianza sulle zoonosi e sui residui e dei programmi di controllo ufficiale dei prodotti) che mediante altre fonti informative strategiche, quali, ad esempio, i sistemi di allarme rapido, la sorveglianza sulla radioattività ambientale, i sistemi informativi nel settore agricolo e l'attività di ricerca su scala mondiale. L'ultimo elemento è rappresentato da un rinnovamento nel quadro giuridico per la sicurezza alimentare che, a partire dalla sicurezza dei mangimi, tuteli la salute ed il benessere animale, garantisca l'igiene dei prodotti mediante una strategia coordinata, stabilisca e verifichi i limiti di contaminanti e residui e revisioni la normativa su additivi, sostanze aromatizzanti, condizionamento ed irradiazione.

Le indicazioni del *Libro bianco* riproducono, in sostanza, i risultati dell'evoluzione tecnico-scientifica che ha modificato assetto e prospettive nel settore dei prodotti alimentari, ridefinendo i criteri che presiedono alla sicurezza degli alimenti e al loro controllo. Tali criteri, inizialmente basati sul riscontro degli episodi di intossicazione alimentare e, successivamente, sul controllo sull'alimento finito per verificare il rispetto dei requisiti di composizione e delle tolleranze stabilite per i diversi fattori di rischio, non garantivano, in realtà, un'efficiente protezione dei consumatori. Le attività di controllo sull'alimento finito producono in genere risultati scarsamente indicativi in considerazione della limitata significatività del campionamento, sono caratterizzati da elevati costi e prolungati tempi di risposta, limitano la prevenzione dei rischi e non forniscono indicazioni sulle cause di non conformità. La sorveglianza sulle operazioni di processo rappresenta attualmente la strategia di elezione per perseguire la sicurezza alimentare, con il vantaggio di consentire la prevenzione dei rischi nelle fasi antecedenti il consumo, di assicurare una vigilanza definita in base alle conoscenze scientifiche, di ottimizzare le risorse in funzione dell'entità dei rischi, di garantire una notevole flessibilità dei sistemi di controllo e di coinvolgere gli operatori

Con l'applicazione della Direttiva 93/43/CEE attraverso le disposizioni del DL.vo del 26 maggio 1997, n. 155, e la conseguente introduzione di sistemi di autocontrollo basati sui principi dell'*hazard analysis and critical control point* (HACCP) da parte dell'industria alimentare, si è segnato il passaggio da un sistema ispettivo basato sul controllo del rispetto di norme igieniche e del campionamento di unità di lotto, nel quale i risultati sono estesi dal lotto controllato a tutta la produzione, ad un sistema di controllo di filiera [2].

Ai fini del successo dell'intera politica sulla sicurezza alimentare la disponibilità di una strategia analitica affidabile ed efficiente assume un'importanza rilevante ed una valenza trasversale, estendendosi dalla qualifica delle informazioni scientifiche decisive per la valutazione del rischio fino alla garanzia dell'efficacia delle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale nell'intera filiera. L'individuazione di procedure di sicurezza adeguate per l'autocontrollo e di efficienti strategie di controllo ufficiale deve quindi confrontarsi con l'esigenza di garantire l'affidabilità e l'efficacia della fase analitica mediante due strumenti essenziali e complementari. Primo requisito è la strutturazione del sistema di qualità nel laboratorio, ovvero di un sistema basato sull'impegno sostanziale e formale della Direzione, che comprenda obiettivi, risorse, struttura organizzativa, sistemi, programmi, procedure, processi ed istruzioni fondamentali per attuare la gestione della qualità del laboratorio. L'obiettivo primario è quello di garantire l'affidabilità dei dati analitici (e quindi la loro confrontabilità) e la qualità del servizio e di aumentare la fiducia tra operatori ed autorità. D'altra parte, attraverso il riconoscimento del laboratorio, una terza parte indipendente e competente, accertata la conformità dei laboratori alle norme che ne regolano il funzionamento e la competenza tecnica, si fa garante della qualità del laboratorio nella sua funzione di struttura impegnata nel controllo dei prodotti alimentari.

#### **La qualità dei laboratori che effettuano prove per il controllo degli alimenti: fondamenti normativi**

Su queste basi è stata emanata una serie di atti normativi volti ad introdurre l'obbligo per i laboratori di conformarsi ai criteri generali della norma europea UNI CEI EN 45001 "Criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova", attualmente sostituita dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 "Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e taratura", integrati con alcuni principi di buona pratica di laboratorio (BPL) [3, 4]. Disposizioni in tal senso sono contenute nel DL.vo 26 maggio 1997, n. 156, recepimento della Direttiva 93/99/CEE, che introduce misure supplementari di controllo ufficiale dei prodotti alimentari, completando le disposizioni di cui al DL.vo 3 marzo 1993, n. 123, in particolare quelle concernenti il personale delle strutture cui compete il controllo ufficiale, i requisiti necessari per il funzionamento dei laboratori adibiti al controllo ufficiale, gli organismi responsabili della verifica dei laboratori ed i requisiti e le modalità dei sistemi di verifica dei laboratori stessi [5, 6]. Il DL.vo stabilisce infatti che la verifica della conformità del laboratorio, riferita a singole prove o gruppi di prove e da effettuarsi mediante i criteri della norma UNI EN 45002, deve essere eseguita da organismi

conformi alla norma UNI EN 45003, designati dalle Amministrazioni dello Stato, nell'ambito delle rispettive competenze [7, 8].

L'obbligo di conformità ad analoghi requisiti per il funzionamento dei laboratori di prova è contenuto, inoltre, in alcune normative settoriali che regolano diverse tipologie di prodotti alimentari, come nel caso dei laboratori impegnati nelle attività analitiche ai fini dell'autocontrollo sul latte e prodotti a base di latte [9]. Simili disposizioni in materia di qualità e competenza tecnica interessano anche i laboratori che effettuano il controllo ufficiale dei residui, cui è fatto obbligo di partecipare ad un programma esterno di valutazione qualitativa e di accreditamento [10].

È da evidenziare che il tema della qualità, riferito in questa sede ai laboratori di prova, costituisce attualmente un riferimento imprescindibile per tutte le organizzazioni impegnate nella produzione di beni e servizi, anche per la pubblica utilità. Le norme per la gestione della qualità hanno infatti progressivamente assunto un'importanza cruciale nella politica industriale e nella cultura organizzativa attraverso una complessa evoluzione, necessaria a garantire la loro rispondenza alle differenti esigenze del mercato e delle organizzazioni.

Dopo la prima edizione del 1987, oggetto di revisione nel 1994, ha di recente avuto luogo l'emissione delle norme sui sistemi di gestione della qualità note come *Vision 2000*, che, pur nella continuità con le precedenti edizioni, si distinguono per la diversità di obiettivi [11]. Questi, in precedenza limitati a garantire la conformità di prodotti e servizi a requisiti prestabiliti, nella nuova norma riguardano principalmente il modo di gestire la qualità, esteso alla soddisfazione del cliente e contraddistinto da un processo di miglioramento continuo, contribuendo così ad aumentare il grado di efficienza dell'organizzazione. La diversità dell'impostazione è, peraltro, evidente nel cambiamento sostanziale, oltre che formale, del titolo delle diverse edizioni delle norme che passa da *Modello di assicurazione della qualità* a *Sistema di gestione per la qualità. Requisiti*.

Strutturare un sistema di qualità per un laboratorio, anche alla luce della moderna impostazione per processi, significa coinvolgere e responsabilizzare profondamente l'intera struttura, considerando, in una schematizzazione senz'altro forzata, ma indubbiamente utile, il laboratorio come un'azienda produttiva, in cui sono chiaramente configurabili clienti (produttori, autorità sanitarie e, principalmente, consumatori), fornitori, processi (non solo l'attività di prova condotta sul campione, ma anche tutti quei processi di rilevanza fondamentale per l'attività del laboratorio, come la validazione dei metodi ed il controllo di qualità), prodotti (principalmente il rapporto di prova), servizi e obiettivi. Questi ultimi, in considerazione della funzione del laboratorio nel contesto del controllo ufficiale degli alimenti, devono consistere nel perseguire la sicurezza dei prodotti attraverso la produzione di dati affidabili, indirizzando le attività alla soddisfazione del cliente-consumatore.

## Il riconoscimento dei laboratori

A fronte dei progressivi e profondi cambiamenti nei criteri e nei riferimenti normativi che regolano strutture, attività e funzioni dei laboratori impegnati nel controllo dei prodotti alimentari, alcuni elementi possono aver contribuito ad ostacolare il cammino dei laboratori verso il riconoscimento. Oltre alle difficoltà iniziali, da ritenere oggi in fase di risoluzione, legate alla diffusione della cultura della qualità all'interno dei laboratori ed ai problemi correlati alla realizzazione di sistemi di qualità nell'ambito di strutture spesso complesse e multifunzionali, debbono essere attualmente considerate le difficoltà legate all'evoluzione dei criteri e dei principi di riferimento, alle scadenze per l'adeguamento dei laboratori ai requisiti delle norme ed al ritardo con cui l'autorità preposta ha provveduto alla designazione dell'organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento.

Il primo elemento da considerare si correla all'operato del legislatore che ha introdotto con carattere cogente norme la cui adozione presenta originariamente carattere volontario e che costituiscono il riferimento del sistema europeo di certificazione e prove. Nel settore del controllo dei prodotti alimentari, tuttavia, in considerazione delle sue ricadute dirette sulla salute pubblica, la legislazione si è avvalsa del lavoro degli enti di normazione per raggiungere i propri obiettivi. La *ratio* di tale operazione consiste evidentemente nel garantire la competenza, l'efficienza e la trasparenza del sistema di controllo, l'esistenza di procedure standardizzate di funzionamento dei laboratori e degli enti di accreditamento e l'adozione di uniformi criteri di valutazione, con l'obiettivo di assicurare la validità tecnica del dato analitico, perseguendo così la soddisfazione del cliente-consumatore.

Un problema che deriva dall'aver introdotto con regime cogente norme di natura volontaria si pone, tuttavia, per l'aggiornamento delle norme. Queste ultime, per la loro natura strettamente applicativa, sono soggette ad una periodica revisione finalizzata a renderle sempre più aderenti alle realtà organizzative ed alle esigenze del mercato. La norma UNI CEI EN 45001, unitamente alla norma ISO/IEC 25, è stata, come noto, sostituita dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, che incorpora i requisiti delle ISO 9001 e ISO 9002, queste ultime, a loro volta, oggetto di revisione con l'emissione del pacchetto di norme *Vision 2000* [4, 11].

Allo stato attuale, pertanto, esistono laboratori che hanno strutturato i loro sistemi e chiesto di essere riconosciuti in base ai requisiti della norma UNI CEI EN 45001, accanto ad altri che, strutturando o revisionando il sistema in base alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, chiedono il riconoscimento della conformità a tale norma [4]. Sotto il profilo formale è lecito, inoltre, chiedersi se un laboratorio accreditato secondo la norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 ottemperi alle prescrizioni legislative le quali dispongono espressamente la

conformità alla norma UNI CEI EN 45001. È da considerare, in proposito, che nei più recenti atti comunitari inerenti i controlli relativi alla lotta al *doping* nello sport, così come nel settore informatico, la norma ISO/IEC 17025 costituisce il riferimento per stabilire i requisiti generali dei laboratori [12, 13]. Emblematico è poi il caso della conformità dei laboratori impegnati nei controlli del settore agro-alimentare, per i quali, tenendo conto della fase di transizione esistente al momento dell'emanazione del regolamento, vengono richiamate sia la norma UNI CEI EN 45001 che la revisione della stessa norma [14].

Seppure in assenza di un difficilmente prevedibile intervento esplicito del legislatore che revisioni le numerose normative verticali ed orizzontali che fanno riferimento alla vecchia edizione della norma, è consigliabile comunque convenire sulla necessità di conformarsi alla norma attualmente in vigore, tenendo tuttavia conto della opportunità di un adeguato periodo di transizione per i laboratori impegnati nella revisione dei sistemi.

Alla luce di tali considerazioni, il laboratorio deve risultare conforme ai requisiti previsti dalla UNI CEI EN 45001 e dai principi di BPL dell'OECD (allegato 2, punti 3 e 8 del DL.vo n. 120/92, e successive modifiche) [15]. C'è da tenere tuttavia in considerazione l'attuale processo di transizione della norma UNI CEI EN 45001 a norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, che porterà a modificare, senza tuttavia rivoluzionare, gli attuali sistemi di qualità dei laboratori basati sulla preesistente norma. È opportuno considerare, in proposito, che le novità introdotte dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 riguardano aspetti importanti, sia formali che sostanziali, per dimostrare che il laboratorio attua un sistema qualità, è tecnicamente competente e produce risultati tecnicamente validi.

Il primo elemento si riferisce all'attuazione del sistema di qualità del laboratorio i cui requisiti gestionali, impliciti nella norma UNI CEI EN 45001, vengono esplicitamente definiti nella norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Quest'ultima incorpora, infatti, tutti gli elementi significativi per lo scopo ed il campo di applicazione dei servizi di prova e taratura compresi nel sistema di qualità del laboratorio e stabilisce, pertanto, che i laboratori conformi alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 operano anche in conformità alla norma ISO 9001 o ISO 9002. D'altronde, poiché la sola adozione di un sistema qualità non garantisce la competenza tecnica del laboratorio (la stessa norma precisa che le certificazioni ISO 9001 e ISO 9002 non dimostrano di per sé la competenza del laboratorio a produrre dati e risultati tecnicamente validi), nella norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 vengono anche ridefiniti, con maggiore dettaglio, rispetto alla genericità della precedente edizione, i requisiti di competenza tecnica necessari alla produzione di risultati tecnicamente validi, come, ad esempio, i criteri di scelta e di validazione dei metodi di analisi.

Un ulteriore elemento di difficoltà per i laboratori, con particolare riferimento alle strutture multifunzionali, è la diversificazione operata a livello europeo dei termini temporali previsti per la conformità dei laboratori pubblici alle norme in materia di assicurazione della qualità, come pure degli organismi incaricati della verifica, considerando che la data del 1 novembre 1998 costituiva la scadenza per l'adeguamento dei laboratori che operano nel controllo ufficiale degli alimenti, ad esclusione di quelli incaricati del controllo ufficiale dei residui. Questi ultimi, in base alla Decisione della Commissione del 23 febbraio 1998, sono tenuti a partecipare ad un programma esterno di valutazione qualitativa e di accreditamento, che deve essere realizzato prima del 1 gennaio 2002 [10]. La stessa decisione prevede che siano i laboratori comunitari e nazionali di riferimento, e quindi non necessariamente enti conformi alla UNI CEI EN 45003, a riconoscere o ad organizzare i programmi di verifica della competenza dei laboratori.

#### **L'organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari**

Sulla base di quanto previsto dal DL.vo n. 156/1997, con il DM del 12 maggio 1999 l'Istituto Superiore di Sanità è stato designato quale organismo responsabile del riconoscimento dei laboratori (ORL) di cui all'art. 2, comma 3 del DL.vo 3 marzo 1993, n. 123, che effettuano analisi ai fini del controllo ufficiale dei prodotti alimentari per il Servizio Sanitario Nazionale [5, 6, 16]. Ai fini dell'espletamento dei propri compiti, l'ORL si avvale di un'organizzazione deputata all'attività di riconoscimento dei laboratori e distinta da ogni altra attività svolta dall'Istituto, al fine di operare conformemente alla norma UNI CEI EN 45003 [8]. Le funzioni di valutazione e di riconoscimento dell'ORL sono svolte dal Centro di valutazione e dalla Commissione di riconoscimento; per le sue funzioni, l'ORL si avvale inoltre di un gruppo di ispettori ed osservatori. Il Centro di valutazione è la struttura che ha il compito di predisporre le procedure e di organizzare e coordinare le attività ai fini della valutazione e del riconoscimento dei laboratori. La Commissione di riconoscimento svolge funzioni di consulenza tecnica in ordine all'attuazione del sistema di riconoscimento. Il riconoscimento dei laboratori è concesso per ogni singolo tipo di prova o gruppi di prove e ha come conseguenza l'iscrizione del laboratorio in un apposito "Elenco dei laboratori riconosciuti", mantenuto ed aggiornato presso il Centro di valutazione. L'iscrizione in elenco ha validità di cinque anni, fatte salve eventuali revoche.

Il riconoscimento è subordinato alla verifica, da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, che il laboratorio rispetti i criteri stabiliti dalle disposizioni legislative, con particolare riferimento alle norme in materia di assicurazione della qualità e competenza tecnica dei

laboratori. I criteri di indipendenza, competenza e affidabilità per i laboratori sono previsti dalla norma europea UNI CEI EN 45001, come sostituita dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, e dai citati principi di BPL dell'OECD (allegato 2, punti 3 e 8 del DL.vo n. 120/92, e successive modifiche) [4, 15]. Il mantenimento del riconoscimento è subordinato alla sorveglianza, da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, del continuo rispetto dei summenzionati criteri. I laboratori accreditati da altri enti e riconosciuti dall'Istituto Superiore di Sanità sono verificati in base a quanto previsto dall'art. 1, commi 4 e 6 del DM del 12 maggio 1999 [16].

I requisiti stabiliti per gli ispettori dell'ORL sono conformi ai requisiti stabiliti dalla norma UNI EN 30011-2 [17]. Gli ispettori, che possono appartenere al personale dell'Istituto Superiore di Sanità, dei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari o di altre amministrazioni dello Stato e non, sono inseriti nel registro dell'ORL. L'ORL provvede all'addestramento degli ispettori ed alla loro qualifica per le specifiche attività di riconoscimento di pertinenza dell'ORL, anche mediante la partecipazione a visite di valutazione insieme ad ispettori già qualificati. L'ORL tiene periodicamente corsi ed incontri formativi al fine di aggiornare la formazione degli esperti con particolare attenzione agli aspetti innovativi ed alle problematiche applicative emerse nel corso delle attività di riconoscimento, anche al fine di armonizzare le procedure di valutazione che regolano le attività di valutazione e riconoscimento.

#### **Adeguamento dei laboratori ai requisiti della norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025**

In considerazione dell'emissione della norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, che ha sostituito la norma UNI CEI EN 45001, è stato previsto un periodo di transizione necessario per l'adeguamento dei sistemi dei laboratori alla nuova norma [4]. In particolare, il laboratorio ha facoltà di richiedere il riconoscimento della propria conformità indifferentemente alla vecchia o nuova edizione della norma fino alla data del 31 maggio 2002. Successivamente a tale data potrà essere richiesto dal laboratorio unicamente il riconoscimento di conformità rispetto alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 [4].

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- Commissione delle Comunità Europee. *Libro bianco sulla sicurezza alimentare*. Bruxelles: CEC; 2000. (COM 719, def. 1999) ([http://europa.eu.int/comm/dgs/health\\_consumer/library/pub/pub06\\_it.pdf](http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/library/pub/pub06_it.pdf)).
- Italia. Decreto legislativo 26 maggio 1997, n. 155. Attuazione delle Direttive n. 93/43/CEE e n. 96/3/CE concernenti l'igiene dei prodotti alimentari, *Gazzetta Ufficiale* n. 136, 13 giugno 1997.
- UNI CEI EN 45001. *Criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova*. Milano: UNI-CEI; 1989.
- UNI CEI EN ISO/IEC 17025. *Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura*. Milano: UNI-CEI; 2000.
- Italia. Decreto legislativo 26 maggio 1997, n. 156. Attuazione delle Direttive n. 93/99/CEE e n. 96/3/CE concernenti misure supplementari in merito al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 136, 13 giugno 1997.
- Italia. Decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 123. Attuazione della Direttiva n. 89/397/CEE relativa al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 97, 27 aprile 1993.
- UNI CEI EN 45002. *Criteri generali per la valutazione dei laboratori di prova*. Milano: UNI-CEI; 1990.
- UNI CEI EN 45003. *Sistema di accreditamento dei laboratori di prova e taratura. Prescrizioni generali per la gestione e il riconoscimento*. Milano: UNI-CEI; 1996.
- Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997, n. 54. Regolamento recante attuazione delle Direttive n. 92/46/CEE e n. 92/47/CEE in materia di produzione e immissione sul mercato di latte e prodotti a base di latte. *Gazzetta Ufficiale* n. 59, 12 marzo 1997.
- Decreto 98/179/CE del 23 febbraio 1998. Decisione della Commissione recante modalità d'applicazione per il prelievo ufficiale di campioni al fine della sorveglianza su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei prodotti di origine animale. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 65, 5 marzo 1998.
- ISO 9000 9001 9004. *Pacchetto di norme Vision 2000. Sistemi di gestione per la qualità, fondamenti e terminologia, requisiti, guida per il miglioramento delle prestazioni*. Milano: UNI-CEI; 2000.
- Commissione delle Comunità Europee. *Comunicazione della Commissione al Consiglio, al Parlamento Europeo, al Comitato Economico e Sociale e al Comitato delle Regioni. Piano di sostegno comunitario alla lotta contro il doping nello sport*. (COM 643 def. 1999). ([http://europa.eu.int/eur-lex/it/com/cnc/1999/com1999\\_0643it01.pdf](http://europa.eu.int/eur-lex/it/com/cnc/1999/com1999_0643it01.pdf)).
- Commissione delle Comunità Europee. Decisione della Commissione 28 agosto 2001, n. 687/CE. Criteri ecologici per l'assegnazione del marchio comunitario di qualità ecologica ai computer portatili. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 242, 12/09/2001.
- Commissione delle Comunità Europee. Regolamento CE n. 2729/2000. Regolamento della Commissione recante modalità d'applicazione per i controlli nel settore vitivinicolo. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* n. 316 15/12/2000.
- Italia. Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione delle Direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992, p. 52-62 (come modificato dal DM del 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE. *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999).
- Italia. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale del 12 maggio 1999. Designazione dell'Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 117, 21 maggio 1999.
- UNI EN 30011-2. *Criteri generali per le verifiche ispettive dei sistemi qualità. Criteri di qualificazione dei valutatori di sistemi di qualità (auditors)*. Milano: UNI-CEI; 1994.

## La rete dei laboratori comunitari e nazionali di riferimento per i residui

Sergio CAROLI

*Laboratorio di Tossicologia Applicata, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**Riassunto.** - L'Unione Europea ha istituito all'inizio degli anni '90 il sistema dei laboratori comunitari di riferimento (LCR) per i residui negli animali vivi e nei loro prodotti. Questa materia è attualmente disciplinata dalla Direttiva del Consiglio 96/23/CE del 26 aprile 1996, recepita nell'ordinamento nazionale con il DL.vo n. 336 del 4 agosto 1999. I quattro LCR, rispettivamente assegnati a Germania, Francia, Italia e Olanda, condividono lo stesso mandato generale attribuito loro dalla Direttiva suddetta, anche se per diverse categorie di residui. Essi forniscono supporto tecnico alla Commissione Europea in questa materia, nonché a favore dei laboratori nazionali di riferimento (LNR) per i residui negli stati membri, che a loro volta hanno il compito di garantire assistenza a tutti gli altri laboratori per i residui operanti all'interno del loro territorio nazionale. In considerazione del fatto che l'insieme dei quattro LCR ha responsabilità anche per quanto riguarda l'adozione di sistemi di qualità da parte degli LNR, la rielaborazione dei principi di buona pratica di laboratorio recentemente completata da parte dell'OECD pone l'esigenza di realizzare un meccanismo di informazione ed assistenza verso questi ultimi che permetta loro di adeguarsi a tali criteri.

*Parole chiave:* residui, alimenti di origine animale, laboratori comunitari di riferimento per i residui, laboratori nazionali di riferimento per i residui, validazione dei metodi.

**Summary** (*The network of the Community reference laboratories and national reference laboratories for residues*). - The European Union established in the early 1990's a network of Community reference laboratories (CRL) for residues in living animals and their products. This field is regulated at present by the Council Directive 96/23/CE of 26 April 1996, adopted at the national level through the Decree DL.vo no. 336 of 4 August 1999. The four CRL are based in France, Germany, Italy and The Netherlands, respectively, each of them being responsible for different categories of residues. The CRL provides technical support to the European Commission in this matter as well as to the National reference laboratories (NRL) for residues in the member states. The four CRL bear responsibility also as regards the adoption of quality systems by NRL. In this respect, the revised principles of good laboratory practice recently issued by OECD demand that procedures be developed to inform and assist the NRL to implement them.

*Key words:* residues, food of animal origin, Community reference laboratories for residues, national reference laboratories for residues, validation of methods.

### Introduzione

La necessità di armonizzare in ambito comunitario le modalità di conduzione della determinazione di tracce di sostanze illecite e di contaminanti ambientali in prodotti di origine animale ha indotto l'Unione Europea (UE) ad istituire all'inizio degli anni '90 il sistema dei laboratori comunitari di riferimento (LCR) per i residui. Questa materia, in precedenza regolamentata in base alla Direttiva CEE 86/469 del 16 settembre 1986, alla Decisione del Consiglio della CEE 91/664 dell'11 dicembre 1991 ed alla Decisione del Consiglio della CEE 93/458 del 26 luglio 1993, è attualmente disciplinata

dalla Direttiva del Consiglio 96/23/CE del 26 aprile 1996, recepita nell'ordinamento nazionale con il DL.vo del 4 agosto 1999, n. 336 [1, 2]. I quattro LCR per i residui, rispettivamente assegnati a Germania, Francia, Italia ed Olanda, condividono lo stesso mandato generale attribuito loro dalla Direttiva suddetta, pur essendo ciascuno direttamente responsabile per diverse categorie di residui. Per l'Italia, questo compito è stato affidato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Le categorie di residui di spettanza dell'ISS in quest'ambito sono tutti gli elementi chimici, i carbammati, i piretroidi, i composti organofosforati e le sostanze organoclorurate (compresi i policlorobifenili, le

policlorodibenzo-*p*-diossine ed i policlorodibenzofurani). L'elenco di tutti i residui di spettanza dei quattro LCR, nonché quello delle relative matrici alimentari nei quali questi vanno determinati, sono riportati nella Tab. 1. Gli altri tre LCR, per ulteriori gruppi di residui, sono il

Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven (Olanda); l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), Fougères (Francia) ed il Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV),

**Tabella 1.** - Residui e matrici alimentari di origine animale di pertinenza dei quattro laboratori comunitari di riferimento, come prescritto dagli Allegati I e II della Direttiva del Consiglio 96/23/CE. In parentesi, nella prima colonna, viene indicato il laboratorio responsabile per lo specifico gruppo di residui

Tipo di residuo	Animali della specie bovina, ovina, caprina, suina ed equina	Volatili da cortile	Animali d'acquacoltura	Latte	Uova	Carni di coniglio e di selvaggina (selvatica e d'allevamento *)	Miele
<b>Categoria A – Sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate</b>							
Stilbeni (a)	x	x	x			x	
Antitiroidei (a)	x	x				x	
Steroidi (a)	x	x	x			x	
Lattoni dell'acido resorcilico (a)	x	x				x	
β-agonisti (c)	x	x				x	
Sostanze incluse nell'allegato IV del regolamento CEE n. 2377/90 del Consiglio del 26/06/1990 (**)	x	x	x	x	x	x	
<b>Categoria B – Farmaci veterinari e agenti contaminanti</b>							
Sostanze antibatteriche (b)	x	x	x	x	x	x	x
Antelmintici (c)	x	x	x	x		x	
Coccidiostatici (c)	x	x			x	x	
Carbammati e piretroidi (d)	x	x				x	x
Tranquillanti (a)	x						
Antinfiammatori non steroidei (AINS) (c)	x	x		x		x	
Altre sostanze esercitanti un'attività farmacologica (**)							
Composti organoclorurati (***) (d)	x	x	x	x	x	x	x
Composti organofosforati (d)	x			x			x
Elementi chimici (d)	x	x	x	x		x	x
Micotossine (a)	x	x	x	x		x	x
Coloranti (b)			x				
Altri (**)							

(\*) La selvaggina selvatica va considerata solo per quanto concerne gli elementi chimici; (\*\*) le sostanze di queste categorie sono attribuite ai laboratori comunitari di riferimento designati a seconda della loro azione farmacologica; (\*\*\*) includono PCB (policlorobifenili), PCDD (policlorodibenzo-*p*-diossine) e PCDF (policlorodibenzofurani).

(a) Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu; (b) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments; (c) Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin; (d) Istituto Superiore di Sanità. x: determinazione da effettuare.

Berlino (Germania). Le attività previste quale supporto tecnico alla Commissione Europea (CE) in questa materia, nonché quelle a favore dei laboratori nazionali di riferimento (LNR) per i residui designati negli stati membri, includono:

a) la promozione ed il coordinamento della ricerca di nuovi metodi di analisi ed informazione agli LNR circa i progressi compiuti nel settore dei metodi e dei materiali di analisi;

b) l'assistenza agli LNR per i residui al fine di porre in essere un sistema adeguato di garanzia della qualità basato sui Principi di buona pratica di laboratorio (BPL) e sui criteri EN 45000;

c) l'approvazione dei metodi convalidati come metodi di riferimento da inserire in una apposita raccolta;

d) lo sviluppo per gli LNR di metodi analitici di routine riconosciuti durante la procedura di fissazione di limiti massimi per residui;

e) la fornitura agli LNR dei dettagli dei metodi analitici e delle prove comparative da effettuare e la comunicazione dei risultati di queste ultime;

f) l'elaborazione, per i laboratori nazionali che ne fanno richiesta, di un parere tecnico sulle analisi di spettanza di ciascun LCR;

g) l'organizzazione di prove comparative a beneficio degli LNR, con una frequenza delle prove stesse determinata d'intesa con la CE. Ai fini di tali prove, gli LCR devono distribuire agli LNR campioni privi di analiti (i cosiddetti bianchi) e campioni contenenti quantità note della sostanza da analizzare;

h) l'identificazione e la quantificazione di residui nel caso in cui un risultato d'analisi dia luogo a contestazione tra due stati membri o tra UE ed un paese terzo;

i) l'organizzazione di corsi di formazione e perfezionamento per gli esperti degli LNR;

l) l'assistenza tecnica e scientifica alla CE, ivi incluso il "Programma delle norme, misure e prove";

m) la compilazione e l'invio alla CE di una relazione annuale sulle attività;

n) la collaborazione nel settore dei metodi e dei materiali d'analisi con gli LNR designati dai paesi terzi nel quadro dei piani di sorveglianza che devono essere presentati conformemente all'articolo 11 della Direttiva. Le sezioni che seguono offrono un quadro dettagliato dello stato di realizzazione di tali compiti e dei problemi che essi oggi pongono.

### **Il sistema LCR-LNR**

Ai sensi dell'art. 14 della Direttiva del Consiglio 96/23/CE, ogni stato membro designa almeno un LNR. Per ciascun residuo o gruppo di residui è comunque consentito designare un solo LNR. Gli LNR, il cui elenco aggiornato al 31 dicembre 2001 è riportato nella Tab. 2, svolgono i seguenti compiti:

a) coordinano le attività dei laboratori nazionali normalmente incaricati della determinazione di residui e, in particolare, le norme e i metodi d'analisi per ciascun residuo o gruppo di residui loro assegnati;

b) assistono l'autorità competente nell'organizzazione del piano di sorveglianza dei residui;

c) organizzano periodicamente prove comparative per ciascun residuo o gruppo di residui per i quali essi sono stati designati;

d) garantiscono l'osservanza, da parte dei laboratori nazionali, dei limiti fissati;

e) garantiscono la diffusione delle informazioni fornite dagli LCR.

Per poter svolgere i compiti assegnati, gli LCR devono soddisfare i seguenti requisiti di minima:

- essere stati in precedenza designati come LNR in uno Stato membro;

- disporre di personale qualificato che possieda una conoscenza sufficiente delle tecniche applicate alla determinazione dei residui per i quali essi sono stati designati come LCR;

- disporre delle attrezzature e delle sostanze necessarie per effettuare le analisi di cui sono incaricati;

- disporre di un'adeguata infrastruttura amministrativa;

- disporre di conoscenze informatiche sufficienti per eseguire il trattamento statistico dei risultati ed essere in grado di comunicare rapidamente tali dati e altre informazioni agli LNR e alla CE;

- garantire l'osservanza, da parte del proprio personale, del carattere riservato di taluni argomenti, risultati o comunicazioni;

- possedere una sufficiente conoscenza delle norme e delle prassi internazionali;

- predisporre un elenco aggiornato dei materiali di riferimento certificati e dei materiali di riferimento disponibili presso l'Institute for Reference Materials and Measurements, Joint Research Centre (CE), nonché un elenco aggiornato dei fabbricanti e rivenditori di tali materiali.

### **La qualità delle analisi**

In considerazione del fatto che l'insieme dei quattro CRL ha responsabilità anche per quanto riguarda l'adozione di sistemi di qualità da parte degli LNR, la rielaborazione dei principi di BPL recentemente completata da parte dell'OECD pone l'esigenza di attuare un opportuno meccanismo di informazione ed assistenza verso questi ultimi che permetta loro di adeguarsi come e quanto possibile compatibilmente con le funzioni espletate. È opportuno, a questo proposito, ricordare che nella società globale attuale la confrontabilità dei dati sperimentali è indispensabile per evitare di ripetere misure che richiedono comunque

**Tabella 2.** - Elenco dei laboratori nazionali di riferimento per i residui (aggiornato al 31 dicembre 2001). Tra parentesi sono indicati i gruppi di residui di cui ciascun laboratorio è responsabile

Stato membro	Laboratorio nazionale di riferimento
Austria	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Bundesanstalt für veterinärmedizinische Untersuchungen, Mödling (clorpromazina, dimetridazolo, furazolidone, metronidazolo, nitrofurano, ronidazolo, penicillina, amminoglicosidi e macrolidi)</li> <li>· Bundesanstalt für Lebensmitteluntersuchung und Forschung (BALuF), Wien (cloramfenicolo, dapsona, sulfonammidi e chinoloni, compreso nitroimidazolo, tranne policlorodibenzo-<i>p</i>-diossine)</li> <li>· Österreichisches Forschungszentrum Seibersdorf (policlorodibenzo-<i>p</i>-diossine)</li> </ul>
Belgium	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Institut Scientifique de la Santé Publique Louis Pasteur, Bruxelles (tutti)</li> </ul>
Denmark	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Fødevaredirektoratet, Institut for Fødevareundersøgelser og Ernæring, Søborg (tutti)</li> </ul>
Finland	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Eläinlääkintä ja Elintarviketutkimuslaitos (EELA), Helsinki (tutti)</li> </ul>
France	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (LABERCA), Nantes (policlorodibenzo-<i>p</i>-diossine)</li> <li>· AFSSA, Site de Fougères, Laboratoire d'Etudes et de Recherches sur les Médicaments Vétérinaires et les Désinfectants, Javene (tutti)</li> <li>· Laboratoire d'Etudes et de Recherches sur l'Hygiène et la Qualité des Aliments (LERHQA), Paris (tutti)</li> <li>· AFSSA, Laboratoire d'Etudes et de Recherches sur les Petits Ruminants et les Abeilles Les Templiers, Sophia-Antipolis (tutti i gruppi per il miele)</li> </ul>
Germany	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Berlin (tutti)</li> </ul>
Greece	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Veterinary Diagnostic Laboratory Serres, Serres (tutti esclusi i policlorobifenili)</li> <li>· Institute of Food Hygiene, Athens (tutti)</li> <li>· Institute of Food Hygiene, Thessaloniki (nitrofurani)</li> <li>· Veterinary Diagnostic Laboratory, Tripolis (cloramfenicolo)</li> <li>· Veterinary Diagnostic Laboratory, Larissa (antelmintici e coccidiostatici, compresi i nitroimidazoli)</li> <li>· Veterinary Diagnostic Laboratory, Patras (carbammati, piretroidi e antinfiammatori non steroidei)</li> </ul>
Ireland	<ul style="list-style-type: none"> <li>· State Laboratory, Castleknock, Dublin (stilbeni, steroidi, coccidiostatici compresi i nitroimidazoli, antinfiammatori non steroidei, composti organoclorurati, micotossine)</li> <li>· Central Meat Control Laboratory, Castleknock, Dublin (agenti antitiroidei, <math>\beta</math>-agonisti tranne i nitrofurani, sostanze antibatteriche, tranquillanti, elementi chimici)</li> <li>· National Food Centre, Castleknock, Dublin (nitrofurani, antelmintici, carbammati e piretroidi)</li> <li>· Marine Institute, Castleknock, Dublin (emamectina, teflubenzuron e diflubenzuron)</li> </ul>
Italy	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Istituto Superiore di Sanità, Roma (tutti)</li> </ul>
Luxembourg	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Institut Scientifique de la Santé Publique Louis Pasteur, Bruxelles (tutti)</li> </ul>
Portugal	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Laboratório Nacional de Investigação Veterinária, Lisboa (tutti)</li> <li>· Instituto de Investigação das Pescas e do Mar-IPIMAR, Lisboa (elementi chimici solo in acquacoltura)</li> </ul>
Spain (*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Centro Nacional de Alimentación del Ministerio de Sanidad y Consumo, Majadahonda, Madrid (stilbeni, steroidi, lattoni dell'acido resorcilico, <math>\beta</math>-agonisti, sostanze antibatteriche, corticosteroidi, elementi chimici solo in acquacoltura, micotossine, coloranti)</li> <li>· Laboratorio de Sanidad y Producción Animal, Santa Fe, Granada (antelmintici, coccidiostatici, carbammati e piretroidi, antinfiammatori non steroidei, tranne corticosteroidi, agenti antitiroidei, tranquillanti)</li> <li>· Laboratorio Central de Veterinaria, Algete, Madrid (agenti antitiroidei e tranquillanti)</li> <li>· Laboratorio Arbitral Agroalimentario del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, Madrid (policlorobifenili, composti organofosforati ed elementi chimici tranne che in acquacoltura)</li> </ul>
Sweden	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Statens Livsmedelsverk, Uppsala (tutti)</li> </ul>
The Netherlands	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven (tutti)</li> <li>· Rijkswaliteitsinstituut voor land- en tuinbouwproducten, Wageningen (tutti)</li> </ul>
United Kingdom	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Veterinary Science Division, Belfast (cloramfenicolo e nitrofurani)</li> <li>· Central Science Laboratory, York (<math>\beta</math>-agonisti e dimetridazolo)</li> <li>· Food Science Division, Belfast (composti organoclorurati, composti organofosforati, elementi chimici e micotossine)</li> <li>· Laboratory of the Government Chemist, Teddington Middlesex (coloranti)</li> </ul>

(\*) I laboratori elencati rispondono inoltre delle sostanze incluse nell'allegato IV del regolamento CEE n. 2377/90 del Consiglio del 26/6/1990 e altre sostanze a seconda della loro azione farmacologica.

tempo e denaro. Non è fuori luogo, inoltre, definire più precisamente quale sia il significato dei termini *validità* e *qualità* quando riferiti in modo specifico alla determinazione di residui. Il primo di essi va considerato come la caratteristica di una informazione sperimentale, relativa a risultati comprovanti violazione dei limiti di legge, di essere adeguatamente difesa da ogni contestazione che miri ad evidenziarne lacune e contraddizioni. Nel secondo caso si privilegia la valutazione del grado di corrispondenza del risultato alle richieste formulate da un committente o comunque preliminarmente specificate per il raggiungimento di un determinato obiettivo.

La necessità del riconoscimento reciproco (e quindi della capacità di confrontare risultati in modo diretto e trasparente) si traduce nella importanza della rintracciabilità della informazione sperimentale stessa, oggi centrale a qualunque sistema di qualità. Risultati confrontabili si possono infatti ottenere solo se questi vengono riferiti ad un'origine comune e, preferibilmente, accettata internazionalmente. I firmatari della cosiddetta *Meter convention*, la cui prima ragion d'essere è di fatto la rintracciabilità, hanno saputo chiaramente cogliere i vantaggi generali inerenti all'ottenimento ed alla circolazione di dati rintracciabili [3]. La rintracciabilità è la proprietà del risultato di una misura od il valore di uno standard tramite cui esso può essere ricondotto a riferimenti formali ed a norme standard nazionali od internazionali attraverso una catena ininterrotta di confronti tutti aventi incertezze note. Diviene pertanto l'obiettivo principale poter ottenere al meglio tale rintracciabilità per le misure quantitative. Da questo punto di vista, sono due gli elementi che devono necessariamente essere presenti affinché si possano generare dati rintracciabili, e cioè: a) idonei riferimenti formali, riconosciuti internazionalmente; b) una valutazione della incertezza delle misure fatta sulla base dei criteri cosiddetti GUM, dove l'acronimo sta per (*guide to the uncertainty of measurements*) [4]. Essi concorrono ad accertare l'idoneità di un risultato allo scopo prefissato. Ancora a monte di questo, c'è ovviamente la domanda se un certo tipo di misura sia effettivamente adatto allo scopo. Ciò costituisce d'altra parte argomento di giudizio professionale circa l'idoneità del metodo utilizzato.

Sebbene in modo diverso, la rintracciabilità è di grande valore tanto per il laboratorio che per la committenza. Ciò si può ricondurre al fatto che l'accuratezza di un valore può essere dichiarata solo nei limiti indicati dalla sua incertezza. In questo modo si evita di utilizzare il dato al di là di quanto esso possa consentire e se ne indicano chiaramente i limiti di validità. Quando l'incertezza è stimata in base ai criteri GUM, essa assume la forma di un intervallo attorno al risultato della misura. Ne consegue l'immediata possibilità di decidere sulle seguenti opzioni: a) vicinanza del limite superiore o del

limite inferiore della incertezza ad un limite stabilito o legale, o superamento del limite stesso; b) sovrapposizione tra le incertezze di misure simili sullo stesso campione o su campioni simili; c) sovrapposizione degli intervalli di incertezza di misura sullo stesso campione provenienti da due laboratori diversi. Nella maggior parte dei casi è meno importante avere un'incertezza particolarmente bassa che avere una buona stima dell'incertezza per poter fornire risposte adeguate a tali quesiti ed a quesiti analoghi. Questi ed altri aspetti sono rilevanti nella autovalutazione di un laboratorio e nella creazione di un clima di fiducia reciproco con la committenza.

Un laboratorio si trova in genere alla fine della catena di rintracciabilità. Perciò, per produrre risultati rintracciabili esso deve essere in grado di fare affidamento su tutti i riferimenti necessari nel processo di misura, nonché sulla validazione dei metodi. Un prerequisito per fornire alla committenza risultati rintracciabili è, pertanto, che i valori di tutti i riferimenti siano essi stessi riconducibili a riferimenti dichiarati e siano accompagnati da una attendibile formulazione della incertezza. La competenza tecnica del laboratorio, eventualmente confermata da un accreditamento o da un riconoscimento di conformità, deve quindi garantire l'uso e la manipolazione appropriati di tali riferimenti e dei campioni, come del resto l'esperienza e l'addestramento consentono. È certamente utile che vi sia esperienza nello sviluppo e nell'applicazione delle procedure analitiche coerentemente con quanto richiesto per la procedura obbligatoria di validazione.

La determinazione della quantità di una sostanza comporta spesso l'accertamento di proprietà diverse, come per esempio la massa di un campione tramite una bilancia per mezzo di una massa di riferimento, l'identità di un analita per confronto con un riferimento, come avviene quando si fa ricorso ad uno spettrometro e ad una base di dati di composti noti, e la quantificazione di un analita per confronto con un'altra sostanza, come un materiale di riferimento. Ciascuna proprietà deve essere rintracciabile e contribuire all'incertezza totale del risultato ottenuto. Perciò, le dichiarazioni circa la rintracciabilità di un risultato non devono basarsi solo sulla descrizione dei riferimenti e dell'incertezza complessiva, ma anche sulla descrizione di cosa rientri nella rintracciabilità.

I laboratori devono pertanto considerare attentamente il processo di misura condotto. Ciò comporta un iter completo di validazione che conduca a dati attendibili, compreso un trattamento realistico in termini statistici dell'incertezza della misura che tenga il debito conto dell'incertezza dei riferimenti relativi. Se la validazione è condotta con la necessaria attenzione alla rintracciabilità, essa potrà fornire informazioni sufficienti per la successiva stima dell'incertezza di misura. In questo modo, viene a realizzarsi una catena di rintracciabilità come parte essenziale della validazione.

Un contributo primario alla rintracciabilità esterna al laboratorio è dato dalla possibilità di ricondurre i valori sperimentali a specifici riferimenti, in special modo a materiali di riferimento certificati. Dal momento che questi valori sono a loro volta ottenuti per mezzo di misure, le stesse garanzie richieste ai laboratori valgono anche per i produttori di materiali di riferimento. Informazioni ulteriori sulla stabilità ed omogeneità dei materiali di riferimento, tramite ad esempio la data di scadenza, sono essenziali. I produttori di materiali di riferimento devono essere consapevoli che i valori che essi forniscono sono un anello indispensabile nella catena della rintracciabilità. Da parte loro vanno quindi messe a punto tutte le procedure necessarie per comprovare, esternamente ed internamente, che in ogni caso siano state rispettate tutte le condizioni indispensabili per ottenere risultati rintracciabili, come ad esempio tramite il ricorso a circuiti di confronto interlaboratoriale ed alla verifica da parte di altri esperti del settore.

La materia suesposta è parte integrante dei sistemi di qualità internazionalmente riconosciuti, come quelli descritti dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 o dai principi di buona pratica di laboratorio (BPL) dell'OECD [5, 6]. In particolare, i concetti di fondo che ispirano il sistema di qualità totale intrinseco ai principi di BPL, infatti, sono oggi efficacemente applicabili a molti altri settori di sperimentazione e controllo, anche se originariamente essi erano stati concepiti in modo particolare per studi tossicologici ed ecotossicologici. Va comunque doverosamente sottolineato che, da un punto di vista pratico, i principi dell'accreditamento e della certificazione di conformità sono non solo largamente sovrapponibili, ma anche utilmente integrabili gli uni con gli altri.

### **La validazione dei metodi**

Nell'ambito di quanto suesposto, assume un rilievo di primaria importanza l'ormai imminente adozione della Decisione della Commissione, provvisoriamente denominata SANCO/1805/2000, intesa a prescrivere quali criteri debbano presiedere all'impiego di metodi analitici di riferimento e di uso frequente per l'analisi di campioni ufficiali in accordo a quanto richiesto dalla Direttiva 96/23/CE. Tali criteri codificano in dettaglio come procedere per l'identificazione e la quantificazione di tracce di elementi chimici e di residui di sostanze e contaminanti organici, quali caratteristiche debbano essere possedute dai metodi di riferimento perché questi possano essere considerati tali ed in che modo si possa effettuare la validazione dei metodi stessi. Per convenzione, si intende per validazione il processo in base al quale un metodo analitico viene sottoposto ad uno studio multilaboratoriale per accertarne le prestazioni in termini di accuratezza, precisione,

riproducibilità, limiti di rivelabilità, specificità e robustezza, essendo quest'ultima caratteristica la capacità del metodo di adattarsi a diverse tipologie di campioni e a variazioni delle condizioni di lavoro senza provocare significative alterazioni delle altre caratteristiche. Il processo di validazione comporta il raggiungimento di un equilibrio ottimale tra costi, possibilità di errore e capacità tecniche e deve condurre alla dimostrazione della idoneità di un dato metodo allo scopo per il quale esso è stato sviluppato. L'impostazione sulla quale oggi converge l'opinione della comunità scientifica fa un significativo passo in più in questa direzione, prefiggendosi di privilegiare l'adozione e la dimostrabilità del sistema di qualità impiegato da un laboratorio rispetto alla pedissequa esecuzione di metodi descritti dettagliatamente, ma comunque sempre suscettibili di essere erroneamente applicati. La definitiva approvazione di questo provvedimento, che sostituirà le Decisioni della Commissione 90/515 del 18 ottobre 1990 e 93/256/CE e 93/257/CE del 14 maggio 1993, non potrà che contribuire significativamente al progressivo sviluppo di sistemi di qualità nella rete degli LCR-LRN che siano sempre più rispettosi dei principi di BPL.

Va peraltro considerato che negli ultimi anni si sono moltiplicate le iniziative, i documenti e gli atti normativi incentrati sulla validazione dei metodi analitici per la determinazione di residui e contaminanti in matrici alimentari. I risultati di queste determinazioni hanno svolto una funzione essenziale nella soluzione di controversie rilevanti circa la protezione della salute o la commercializzazione internazionale dei prodotti alimentari, come nel caso di ormoni o diossine. Attività significative in questo contesto sono state intraprese da organizzazioni ed associazioni internazionali come il Codex Alimentarius della Food and Agricultural Organization (FAO) della World Health Organization (WHO), la Commissione Europea e la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), anche se con finalità diverse legate alla propria specifica missione [7-9].

Da un punto di vista formale, la Decisione SANCO/1805/2000 è stata approntata in ottemperanza a quanto indicato dalla Direttiva del Consiglio 96/23/CE in merito alla successiva emanazione di norme dettagliate per i metodi di impiego frequente e di riferimento per l'analisi dei campioni ufficiali. L'art. 4 della Decisione 90/515/CE del 18 ottobre 1990, l'art. 4 della Decisione 93/256/CE del 14 maggio 1993 e l'art. 5 della Decisione 93/257/CE del 14 maggio 1993 sanciscono che i metodi da esse contemplate debbano essere rivisti entro il 1° gennaio 1996 per tener conto del progresso tecnico e scientifico. La Decisione 98/179/CE del 23 febbraio 1998 prescrive che l'analisi dei campioni ufficiali sia effettuata solo da laboratori approvati dalle autorità competenti. È essenziale che tali laboratori siano accreditati a partire almeno dal 1° gennaio 2002 e che abbiano partecipato

ad opportuni circuiti per la valutazione delle prestazioni sotto la supervisione degli LNR o degli LCR competenti. Vanno pertanto sviluppati ed impiegati criteri opportuni per l'impiego dei metodi per la interpretazione dei risultati analitici al fine di garantire la confrontabilità e l'attendibilità delle informazioni sperimentali sui residui nei prodotti di origine animale all'interno della UE.

Gli argomenti trattati nell'allegato tecnico alla Decisione SANCO/1805/2000 sono i seguenti:

- parte 1 - definizioni e considerazioni generali;
- parte 2 - requisiti generali;
- parte 3 - criteri per l'identificazione e la quantificazione di residui e contaminanti organici;
- parte 4 - criteri per l'identificazione e la quantificazione degli elementi chimici;
- parte 5 - metodi di riferimento per la conferma dei residui delle sostanze appartenenti al gruppo A dell'Allegato 1 alla Direttiva 96/23/CE;
- parte 6 - validazione dei metodi;
- parte 7 - abbreviazioni impiegate.

Definizioni di particolare rilievo in quest'ambito per il sistema LCR-LNR sono elencate qui di seguito.

*Metodi di selezione (screening methods).* - Sono i metodi usati per determinare un analita od una classe di analiti al livello di interesse. Questi metodi sono caratterizzati dalla capacità di analizzare un gran numero di campioni e sono usati per identificare potenziali campioni positivi all'interno di un vasto numero di campioni. Essi sono particolarmente concepiti per evitare che campioni realmente eccedenti i limiti di legge risultino invece falsi negativi.

*Metodi di conferma (confirmatory methods).* - Forniscono una piena ed articolata informazione per la identificazione certa dell'analita al livello di interesse. Questi metodi sono concepiti specificamente per dare una informazione sicura sulle identità di sostanze non autorizzate e di sostanze con un limite massimo per i residui (LMR) prefissato. Qualora possibile, questi metodi devono avere un potere di rivelabilità simile a quello dei metodi di selezione.

*Metodi di routine (routine methods).* - Possono comprendere tanto i metodi di selezione che quelli di conferma.

*Metodi di riferimento (reference methods).* - Forniscono una identificazione certa e/o la quantificazione degli analiti e devono essere usati, secondo l'art. 5 della Direttiva del Consiglio 96/23/CE, per la conferma di tutti i risultati positivi per le sostanze elencate nel Gruppo A dell'Allegato I della Direttiva stessa. I metodi di riferimento devono basarsi sulla spettrometria molecolare e fornire una informazione diretta circa la struttura molecolare dell'analita in esame.

*Validazione dei metodi.* - È il processo che si prefigge di dimostrare sperimentalmente che un metodo è adatto allo scopo per cui è stato concepito. Se richieste di natura regolatoria specificano la necessità di criteri di qualità od efficacia, la validazione deve anche dimostrare la idoneità del metodo analitico a soddisfare tali richieste. Il risultato della validazione dovrebbe consentire che il metodo venga caratterizzato qualitativamente e quantitativamente secondo indicatori prestabiliti di prestazioni.

*Errore  $\alpha$ .* - È la probabilità che il campione esaminato non sia veramente da respingere, anche se è stata effettuata una determinazione che porta a constatare una violazione (decisione di falso positivo).

*Errore  $\beta$ .* - È la probabilità che il campione esaminato sia veramente da respingere, anche se non è stata ottenuta una determinazione che porta a constatare una violazione (decisione di falso negativo).

*Limite minimo richiesto per le prestazioni (LMRP).* - È il limite stabilito dalla CE e dagli LCR. Esso mira ad armonizzare le prestazioni analitiche dei metodi per le sostanze non autorizzate negli stati membri. L'LMRP dovrebbe poter includere tutte le matrici di interesse per i piani nazionali di controllo dei residui in accordo con quanto prescritto dalla Direttiva 96/23/CE.

I parametri necessari per la validazione sono i limiti analitici e la probabilità di errore (limite decisionale, limite di rivelabilità, relazione tra errore  $\beta$  e livelli di concentrazione, curva di potenza), accuratezza (esattezza, recupero, ripetibilità, riproducibilità), specificità (separazione e identificazione), applicabilità (analiti, matrici, intervalli di concentrazione, intervallo di tempo, robustezza) e stabilità (degli analiti nel solvente durante la conservazione, degli analiti nella matrice durante la conservazione e la preparazione del campione e degli analiti negli estratti durante la conservazione e l'analisi).

I principali aspetti critici della Decisione SANCO/1805/2000 sono riassumibili nei punti seguenti:

- a) la definizione di alcuni termini è in parte difforme da quanto dato in precedenza da altre organizzazioni e tuttora in vigore (ad esempio, le definizioni di specificità, accuratezza, precisione, esattezza e materiali di riferimento);
- b) alcune definizioni sono state inserite in un gruppo di cosiddette "Definizioni varie" ancorché fossero più appropriatamente riconducibili ad altre sezioni o non fossero comunque necessarie;
- c) la procedura semplificata suggerita per la validazione dei metodi è di applicazione complessa e non interamente dimostrabile;
- d) come richiesto dalla Direttiva 96/23/CE, una integrazione tra criteri di accreditamento e principi di BPL è possibile ed auspicabile. Si è già sottolineato, infatti, in che misura i principi di BPL trovino oggi concreta applicazione anche nell'ambito delle attività prescritte per il sistema degli LCR ed LNR.

## Conclusioni

La piena e responsabile adozione di un sistema di qualità rispondente alle funzioni assegnate ai laboratori incaricati della determinazione di residui negli alimenti di origine animale è la principale garanzia della affidabilità del dato sperimentale. In questo ambito, l'adozione dei nuovi criteri di validazione dei metodi analitici fornisce uno strumento potente per l'effettuazione di analisi sempre meno soggette ad errore e, quindi, per una più efficiente salvaguardia della salute umana.

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 14 febbraio 2002.

## BIBLIOGRAFIA

1. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 96/23/CE del Consiglio concernente le misure di controllo su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei loro prodotti e che abroga le Direttive 85/358/CEE e 86/469/CEE e le Decisioni 89/187/CEE e 91/664/CEE. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 125, 23/5/1996.
2. Italia. Decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336. Attuazione delle Direttive 96/22/CE e 96/23/CE concernenti il divieto di utilizzazione di talune sostanze ad azione ormonica, tireostatica e delle sostanze  $\beta$ -agoniste nelle produzioni di animali e le misure di controllo su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei loro prodotti. *Gazzetta Ufficiale* n. 230, 30 settembre 1999.
3. Bureau International des Poids et Mesures. *Mutual recognition of national measurement standards and of calibration and measurement certificates issued by National Metrology Institutes*. Sèvres: BIPM; 1999. [http://bipm.org/enus/2\\_committees/cgpm21/res2.pdf](http://bipm.org/enus/2_committees/cgpm21/res2.pdf).
4. GUM. Guide to the expression of uncertainty in measurement. Geneva: International Organization for Standardization; 1993. <http://www.iso.ch/infoc/otherpub.html#>.
5. UNI-CEI EN ISO/IEC 17025. *Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura*. Milano: UNI-CEI; novembre 2000.
6. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)*. Paris: OECD; 1998 (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 1, ENV/MC/CHEM(98)17).
7. FAO/WHO. *Proposed draft guidelines for the assessment of the competence of laboratories involved in the import and export control of foods*. Rome: FAO; 1997 (ALINORM 97/23A).
8. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *EMEA Workshop on the requirements and provision of analytical methods for drug residue control in animal products*. London: EMEA; 15 February 2000 (EMEA/V/3362/00).
9. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *EMEA Workshop on the requirements and provision of analytical methods for drug residue control in animal products*. London: EMEA; 15 February 2000 (EMEA/V/4856/00).

## La sicurezza dei composti chimici: tipologie di riconoscimento della competenza per i Centri di saggio e i laboratori di analisi

Antonio MENDITTO e Ferdinando CHIODO

*Laboratorio di Biochimica Clinica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**Riassunto.** - L'uso delle sostanze chimiche garantisce indubbi e numerosi vantaggi che risultano irrinunciabili per la società moderna. D'altro canto, la mancanza di conoscenze valide sulle conseguenze derivanti dall'uso delle sostanze chimiche continua a destare molte preoccupazioni. Per garantire la sicurezza dei composti chimici non si può prescindere dalla valutazione dei rischi che a sua volta prevede sia una valutazione dei pericoli che una valutazione dell'esposizione. Queste due attività sono strettamente dipendenti dalla disponibilità di dati e informazioni affidabili prodotti da entità, centri di saggio, laboratori di prova e laboratori clinici la cui competenza specifica sia stata opportunamente riconosciuta. Tutto ciò trova applicazione sia nella fase precedente l'immissione in commercio delle sostanze chimiche che nella fase della loro utilizzazione, durante la quale è necessario una continua sorveglianza a livello ambientale, nel settore degli alimenti e, in alcuni casi, direttamente sull'uomo. Nel campo della sicurezza dei composti chimici oggi ci si è dotati di strumenti legislativi, normativi e procedurali che prevedono le modalità per la valutazione sia della qualità dei dati prodotti che della competenza delle entità che li producono.

*Parole chiave:* valutazione del rischio chimico, legislazione, armonizzazione, buona pratica di laboratorio, accreditamento.

**Summary** (*Chemical safety: recognition of competence for test facilities and analytical laboratories*). - The use of chemicals warrants many benefits on which modern society is entirely dependent. On the other hand, the lack of reliable information about the impact of the use of chemicals raises increasing concern. In order to guarantee the safety of chemicals it is mandatory to proceed to risk assessment, which in turn consists of hazard evaluation and exposure estimation. These activities are strictly dependent upon the availability of reliable data and information, produced by, e.g., test facilities, test laboratories and clinical laboratories, the specific competence of which has been properly recognised. All this applies in the pre-marketing phase as well as during the use of chemical substances. In this latter phase it is necessary to carry out an appropriate monitoring of environment, food and, in specific situations, human beings (biological monitoring). In the field of chemical safety, standards, legal instruments and operative instruments are nowadays available. These tools make it possible to assess both the quality of data and the competence of the entities involved in the production of the data themselves.

*Key words:* chemical risk assessment, legislation, harmonisation, good laboratory practice, accreditation.

### Introduzione

Le sostanze chimiche garantiscono indubbi e numerosi vantaggi che risultano irrinunciabili per la società moderna. D'altro canto, alcune sostanze chimiche hanno causato danni all'ambiente e alla salute umana. Gli esempi più noti riguardano l'insorgenza di tumori polmonari e mesoteliomi della pleura in soggetti esposti ad amianto e l'aumento dei casi di leucemia in soggetti esposti a benzene. La mancanza di conoscenze valide sulle implicazioni derivanti dall'uso delle sostanze chimiche rappresenta un problema generale e il loro enorme e crescente numero impedisce che un singolo paese possa effettuare da solo la valutazione del rischio

per tutte le sostanze già presenti sul mercato e di quelle di nuova produzione. Ne deriva la necessità di una cooperazione internazionale che deve essere basata sulla condivisione di regole armonizzate sia per l'esecuzione dei saggi e delle analisi che per il riconoscimento della competenza delle entità coinvolte nella loro esecuzione. Solo in questo modo può essere garantita l'accettazione da parte della comunità internazionale dei dati e delle informazioni ottenute in ogni singolo paese ed evitata una inutile duplicazione degli sforzi.

Negli ultimi decenni è stata realizzata una rete mondiale di paesi industrializzati o in via di sviluppo e di organizzazioni internazionali che intendono promuovere la sicurezza d'uso delle sostanze chimiche.

È stato istituito l'Intergovernmental Forum on Chemical Safety (IFCS), una organizzazione il cui scopo è di coordinare le attività nazionali e internazionali, promuovere la sicurezza nel settore chimico e controllare l'attuazione del programma sulla gestione ecocompatibile delle sostanze chimiche, definito al capitolo 19 dell'Agenda 21 adottata nel 1992 dalla Conferenza dell'ONU sull'ambiente e lo sviluppo (UNCED) in occasione del vertice di Rio [1]. Le raccomandazioni dell'IFCS sono state recepite sia a livello comunitario [2] che in altri paesi. Ad esempio, gli USA hanno recentemente avviato l'High Production Volume (HPV) Chemical Challenge Program (CCP), nel cui ambito dovranno essere portati a termine, entro il 2004, una serie di saggi su 2800 sostanze chimiche prodotte in grandi quantità [3]. Gli studi USA verranno effettuati utilizzando una metodologia armonizzata a livello mondiale, nel quadro del programma Screening Information Data Set, dell'International Council of Chemical Associations sulle sostanze chimiche ad elevato volume di produzione coordinato dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE, OECD nell'acronimo anglosassone). Uno degli obiettivi della strategia dell'Unione Europea (UE) in tema di rischio chimico è quello di riconoscere i risultati dei saggi condotti in altri paesi. Ad esempio, i saggi tossicologici ed ecotossicologici previsti dallo HPV CCP non dovranno essere ripetuti all'interno della Comunità [4].

La valutazione del rischio chimico, che a sua volta prevede sia una valutazione dei pericoli (valutazione delle proprietà intrinseche alla sostanza in questione) che una valutazione dell'esposizione (stima della probabile esposizione connessa all'uso della sostanza), dipende dalla disponibilità di dati e informazioni affidabili prodotti da entità, centri di saggio, laboratori di prova e laboratori clinici la cui competenza specifica sia stata opportunamente riconosciuta. Il processo di valutazione e la condivisione delle informazioni devono essere attuati sia nella fase precedente l'immissione in commercio delle sostanze chimiche che nella fase successiva, quella cioè della loro utilizzazione. A livello internazionale, comunitario e nazionale, nel campo della sicurezza dei composti chimici ci si è dotati di strumenti normativi, legislativi e procedurali che prevedono le modalità per la valutazione sia della qualità dei dati prodotti che della competenza delle entità che li producono.

#### **La sicurezza in campo chimico: nuove sostanze e sostanze esistenti**

Nell'UE sono attualmente vigenti alcuni fondamentali strumenti legislativi che disciplinano il settore chimico. Il termine *sostanza chimica* comprende sia le sostanze che i preparati chimici, entrambi definiti dalla Direttiva 67/548/CEE [5]. In alcune direttive

comunitarie sono stabiliti i requisiti in materia di saggio, le misure atte a ridurre i rischi, e gli obblighi in materia di informazione al pubblico (etichettatura, schede di sicurezza, ecc.) riguardo alla sicurezza delle sostanze pericolose e dei preparati pericolosi [5, 6]. Sono state inoltre previste restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso delle sostanze e dei preparati pericolosi [7].

Di recente, la politica comunitaria per quanto riguarda il settore chimico è stata riesaminata dalla Commissione Europea (CE) ed è stata adottata una serie di decisioni volte a rendere più efficace ed efficiente l'attuale sistema di valutazione e controllo. È stata decisa l'adozione del sistema "Registration, evaluation and authorisation of chemicals" i cui requisiti, compresi quelli inerenti ai saggi, si basano sulle proprietà pericolose anche presunte, relativamente all'uso, all'esposizione ed ai volumi delle sostanze chimiche prodotte o importate [4]. Per raggiungere questi obiettivi la CE ritiene importante l'osservanza del principio di precauzione (PP) e una riveduta delle responsabilità dei produttori. Il PP, sancito dall'art. 174 del Trattato, è stato discusso in una comunicazione della CE del 2 febbraio 2000; si applica nei casi in cui, in base a una valutazione preliminare dei pericoli connessi con l'uso di una sostanza chimica, sia presumibile possano esistere potenziali effetti pericolosi per gli esseri viventi o l'ambiente inconciliabili con il livello elevato di protezione stabilito nell'UE [8]. La CE intende inoltre imporre nell'immediato futuro maggiori responsabilità alle imprese che producono, importano o utilizzano le sostanze chimiche, essendo attualmente la valutazione dei rischi compito delle sole autorità. Le sostanze chimiche industriali registrate nel mercato comunitario (circa 100 000, di cui 30 000 con una commercializzazione superiore ad una tonnellata) sono attualmente distinte in sostanze chimiche esistenti e nuove sostanze a seconda che fossero o meno presenti sul mercato nel settembre 1981 [4].

Per le nuove sostanze la Direttiva 67/548/CEE prevede che, se il loro volume di commercializzazione supera i 10 kg l'anno per fabbricante, debba essere preventivamente eseguita una serie di prove (saggi) non cliniche per valutarne i possibili rischi per la salute umana e l'ambiente [5]. Per l'immissione in commercio di quantità ancora più elevate occorre eseguire prove aggiuntive volte a valutarne gli effetti cronici e a lungo termine. Per l'esecuzione di queste prove trovano applicazione sia le linee guida dell'OECD sui principi di Buona pratica di laboratorio (BPL) che la legislazione comunitaria e nazionale che ad essi fa riferimento [9]. I principi di BPL rappresentano un complesso di regole riguardanti l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni con cui, nei Centri di saggio (CdS), sono programmati, eseguiti e controllati i saggi di laboratorio, nonché la loro registrazione e archiviazione e la stesura di una relazione. Il fine

dichiarato dei principi di BPL è quello di promuovere la qualità della sperimentazione non clinica e la produzione di dati sperimentali di qualità; si intende, in altri termini, garantire l'attendibilità e la riproducibilità dei risultati ottenuti dai CdS e promuoverne il mutuo riconoscimento a livello internazionale, contribuendo in tal modo a evitare la duplicazione degli sforzi. Le prove non cliniche sono quegli esperimenti che, effettuati ai fini previsti dalle regolamentazioni vigenti, sono volti a valutare la sicurezza di impiego dei prodotti chimici per gli esseri viventi e l'ambiente. Rientrano nel campo di applicazione della BPL tutte le sostanze chimiche, compresi i prodotti farmaceutici, gli antiparassitari, i prodotti cosmetici, i medicinali ad uso veterinario, gli additivi alimentari, gli additivi per mangimi e i prodotti chimici industriali [9].

Le sostanze esistenti (oltre 100 000 nel 1981, vale a dire oltre il 99% del volume complessivo di tutte le sostanze commercializzate attualmente), nonostante la carente conoscenza delle proprietà e degli usi, non sono soggette agli stessi obblighi di accertamento vigenti per le nuove sostanze. Tra tutte le sostanze esistenti, 140 sono state identificate come prioritarie e devono essere sottoposte obbligatoriamente a una valutazione globale dei rischi ad opera delle autorità degli stati membri [4].

Le regole attuali dell'UE sulla valutazione e il controllo delle sostanze chimiche esistenti è esposto principalmente nel Regolamento 793/93/CEE [10]. Viene prevista la fornitura obbligatoria, da parte del fabbricante e dell'importatore, di dati sulle sostanze commerciali prodotte o importate al di sopra di determinate quantità; i dati sono quindi utilizzati dalla CE per l'individuazione delle sostanze chimiche di cui sia ritenuta prioritaria la valutazione del rischio. La valutazione del rischio è eseguita dagli stati membri in base al Regolamento 1488/94 della Commissione [11]. Viene prevista la possibilità di richiedere ulteriori dati o l'effettuazione di prove da parte dell'industria. La valutazione deve portare a una conclusione circa l'esistenza o meno di rischi, circa l'adeguatezza o meno delle misure di controllo o circa la necessità di ulteriori dati o prove per giungere a una conclusione.

La conoscenza delle proprietà e degli usi delle sostanze esistenti è in genere carente e l'attuale processo di valutazione dei rischi viene giudicato lento e dispendioso e in grado di ostacolare un funzionamento efficace ed efficiente del sistema. Inoltre non incombono responsabilità alle imprese che producono, importano o utilizzano le sostanze, essendo la valutazione compito delle autorità. La CE propone di uniformare in un prossimo futuro la procedura di valutazione delle sostanze chimiche esistenti e nuove adottando un sistema unico, una volta introdotte gradualmente nel sistema le sostanze esistenti entro il 2012 [4]. La valutazione del rischio connesso con l'utilizzazione delle numerose sostanze esistenti richiederà un notevole impegno e le

risorse disponibili dovranno essere concentrate sulle sostanze chimiche più rilevanti in termini di quantità prodotte e/o importate.

Per quanto riguarda la fase successiva alla immissione in commercio, quella cioè della utilizzazione delle sostanze chimiche commerciali, si rende necessario una continua sorveglianza che dovrebbe essere attuata a livello ambientale, nel settore degli alimenti e, in alcuni casi, direttamente sull'uomo. Ai laboratori operanti in questo settore sono applicabili le norme relative all'accreditamento dei laboratori di prova (in particolare la norma ISO/IEC 17025:1999, adottata nell'UE come EN ISO/IEC 17025:2000 e tradotta in lingua italiana dall'Ente Nazionale Italiano di Unificazione (UNI) come UNI CEI EN ISO/IEC 17025 [12]) e le legislazioni comunitaria e nazionale che ad esse fanno riferimento. Per quanto riguarda i laboratori clinici operanti nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale e impegnati nella sorveglianza biologica, oltre alla norme sull'accreditamento dei laboratori di prova [12] e sulla certificazione del sistema qualità [13], trovano applicazione le leggi nazionali in tema di requisiti minimi (strutturali, tecnologici ed organizzativi) e di accreditamento [14-18].

#### **Fase precedente l'immissione in commercio: la valutazione dei pericoli**

I governi, le industrie, i cittadini, la società nel suo complesso, prestano una attenzione sempre maggiore alla qualità degli studi sui quali dovrà essere basata la valutazione dei pericoli connessi con l'uso delle sostanze chimiche. Di conseguenza, le normative internazionale, comunitaria e nazionale relative all'immissione in commercio dei prodotti chimici pongono l'accento sulla valutazione preventiva, ossia prima dell'immissione in commercio, del rischio tossicologico ed ecotossicologico. Requisiti essenziali per l'autorizzazione alla produzione e al commercio di una nuova sostanza chimica sono l'effettuazione e la presentazione di un insieme di prove e studi di laboratorio che il richiedente (produttore o importatore) deve sottoporre ad una autorità governativa. Gli studi devono poter consentire la valutazione dei potenziali effetti negativi a carico della salute umana e dell'ambiente, stabilendo così la sicurezza di impiego della singola sostanza o del singolo preparato e le opportune analisi dei costi e dei benefici. Per questi studi, definite prove non cliniche, trovano applicazione la linea guida dell'OECD sui principi di BPL e la legislazione comunitaria e nazionale che ad essi fanno riferimento [9].

Storicamente, i principi di BPL trovano la loro originaria formulazione negli Stati Uniti d'America sin dal 1976 [19]. Alla fine degli anni '70 l'OECD cominciò a interessarsi all'armonizzazione delle linee di condotta e degli strumenti necessari per il controllo delle sostanze

chimiche. Venne istituito un programma per la prevenzione del rischio chimico, l'OECD Chemicals Programme, facente parte dell'OECD Environmental Health and Safety Programme. I principi di BPL vennero inseriti dapprima nel più vasto contesto del *mutual acceptance of data* (MAD), le cui linee guida vennero sviluppate e quindi adottate dal Consiglio dell'OECD a partire dal 1981 [C(81)30(final)], per essere successivamente modificate nel 1998 [20].

Decisivi, per l'accettazione internazionale dei dati, sono lo scambio e la mutua accettazione dei metodi di verifica della conformità fra i paesi membri. Sono stati sviluppati, pertanto, criteri coerenti per stabilire se le prove eseguite da un determinato CdS siano in accordo con i principi di BPL; sono stati istituiti corsi di formazione sui principi stessi tenuti da ispettori dell'OECD per l'armonizzazione delle procedure di valutazione e verifica; sono stati infine elaborati da appositi gruppi di lavoro, e pubblicati nella serie monografica *OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring*, alcuni documenti di consenso sull'applicazione e sull'interpretazione dei principi in specifiche aree o su specifici problemi [21]. Tutti questi documenti sono disponibili a titolo gratuito sul sito internet <http://www.oecd.org/ehs/glp.htm> e per la maggior parte di loro esiste una traduzione in lingua italiana [22-34] (Tab. 1).

La prima norma comunitaria che ha introdotto ufficialmente i principi di BPL è stata la Direttiva del Consiglio 79/831/CEE del 18 settembre 1979 [35]. Questa Direttiva, recepita in Italia dal DPR n. 927 del 24 novembre 1981, richiedeva che le prove di sicurezza sui prodotti chimici dovessero essere condotte rispettando i principi di BPL [36]. Tuttavia, è solo con la Direttiva 88/320/CEE del Consiglio del 9 giugno 1988 e con il suo primo adattamento al progresso tecnico (Direttiva 90/18/CEE del 18 dicembre 1989) che sono state gettate le basi per una applicazione generalizzata dei principi di BPL [37, 38]. I principi di BPL sono stati riveduti in accordo alle modifiche decise dall'OECD nel 1998 [9] e sono stati successivamente adottati dall'UE attraverso le Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE [39, 40].

Queste ultime direttive regolamentano esclusivamente l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni riguardanti le ricerche di laboratorio per le prove non cliniche e prevedono un sistema di controllo di quei CdS che dichiarano di lavorare conformemente ai principi di BPL per l'esecuzione delle prove sui prodotti chimici. Sono gli stati membri a designare le autorità incaricate dell'ispezione dei laboratori situati sul loro territorio.

Ogni anno gli stati membri trasmettono alla CE una relazione contenente l'elenco dei CdS ispezionati, la data dell'ispezione e le conclusioni delle ispezioni. Se l'ispezione risulta positiva, lo stato membro si rende garante della conformità del CdS ai principi di BPL e la

decisione è vincolante anche per gli altri stati membri. Se uno stato ritiene che un CdS non rispetti i principi di BPL, ne informa la CE che, a sua volta, ne informa gli altri stati membri; nelle direttive è stabilita la procedura da seguire in questa situazione. Le direttive descrivono inoltre in dettaglio, in allegato, le norme concernenti il controllo di conformità ai principi di BPL perché questi siano accettati a livello internazionale. I saggi devono essere effettuati in condizioni che ne garantiscano la validità e quindi l'accettabilità. L'operato dei CdS viene giudicato imparzialmente da parte delle autorità competenti tramite l'opera di ispettori opportunamente addestrati, i quali devono verificare sul posto se le procedure applicate nel CdS, nonché i metodi di lavoro e i dati ottenuti, siano conformi ai principi di BPL. Nel corso delle verifiche ispettive vengono valutati i seguenti aspetti: 1) organizzazione del CdS e del personale, incluse le responsabilità della direzione, del direttore dello studio, del ricercatore principale e del personale; 2) programma di assicurazione della qualità incluse le responsabilità del personale incaricato dell'assicurazione di qualità; 3) strutture, incluse quelle relative ai sistemi di saggio, manipolazione delle sostanze in esame e di riferimento, archivi, eliminazione dei rifiuti; 4) apparecchiatura, materiali e reagenti; 5) sistemi di saggio sia chimico-fisici che biologici; 6) sostanze in esame e di riferimento inclusa la ricezione, la manipolazione, la campionatura, il deposito e la caratterizzazione; 7) procedure operative standard; 8) esecuzione degli studi incluso il programma degli studi, il contenuto del programma degli studi e l'esecuzione degli studi; 9) relazione sui risultati dello studio incluso il contenuto dei rapporti finali; 10) deposito e conservazione dei documenti e dei materiali [9].

In Italia, a parte alcuni brevi cenni ai principi di BPL contenuti in una circolare dell'allora Direzione Generale del Servizio Farmaceutico (la circolare n. 54 bis del 30 marzo 1967), bisogna arrivare al 1981, col citato DPR n. 927 del 24 novembre 1981, e successivamente al 1992, col DL.vo 27 gennaio 1992 n. 120, per vedere codificate l'adozione e l'applicazione dei principi di BPL nella normativa nazionale [36, 41]. Il Decreto ministeriale del 5 agosto 1999 [42] ha recepito per l'Italia le Direttive europee 1999/11/CE [40] e 1999/12/CE [41], che a loro volta avevano adottato le modifiche ai principi di BPL decise dall'OECD [9].

Attualmente i principi di BPL sono di competenza del Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione, Ufficio X (sito internet: <http://www.sanita.it/bpl/>), presso cui è stata istituita l'unità di monitoraggio (UM) per la BPL con Decreto del Ministro della Sanità del 10 agosto 1997. Nella normativa italiana, il rilascio delle certificazioni di conformità dei CdS avviene sulla base delle risultanze delle verifiche ispettive effettuate da ispettori o da esperti designati dalla Commissione di coordinamento tra gli uffici (CCU) a

**Tabella 1.** - Documenti di consenso appartenenti alla serie monografica *OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring*. Questi documenti sono disponibili a titolo gratuito sul sito internet <http://www.oecd.org/ehs/glp.htm>. Per molti di questi documenti è disponibile la traduzione in lingua italiana (Serie OCSE *Principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità N. 1-10* [34])

N.	Titolo originale	Titolo in italiano [34]
1	OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)	Principi di buona pratica di laboratorio dell'OCSE (1992)
2	Guidance for GLP monitoring authorities. Revised guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice (revised) (1995)	Guida per le autorità di controllo della BPL. Guide aggiornate alle procedure per il controllo di conformità alla buona pratica di laboratorio (versione aggiornata) (1995)
3	GLP Guidance for GLP monitoring authorities. Revised guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits (revised) (1995)	Guida per le autorità di controllo della BPL. Guida aggiornata alla conduzione delle ispezioni di laboratorio e delle verifiche degli studi (versione aggiornata) (1995)
4	GLP Consensus document. Quality assurance and GLP (revised) (1999)	Documento di consenso alla BPL. Assicurazione di qualità e BPL (1992)
5	GLP Consensus document. Compliance of laboratory suppliers with GLP principles (revised) (1999)	Documento di consenso alla BPL. Conformità dei fornitori di laboratorio ai principi di BPL (1992)
6	GLP Consensus document. The application of the GLP principles to field studies (revised) (1999)	Documento di consenso alla BPL. Applicazione dei principi di BPL agli studi sul campo (1992)
7	GLP Consensus document. The application of the GLP principles to short-term studies (revised) (1999)	Documento di consenso alla BPL. Applicazione dei principi di BPL agli studi a breve termine (1993)
8	GLP Consensus Document. The role and responsibilities of the study director in GLP studies (revised 1999)	Documento di consenso alla BPL. Compiti e responsabilità del direttore dello studio negli studi in BPL (1993)
9	Guidance for GLP monitoring authorities. Guidance for the preparation of GLP inspection reports (1995)	Guida per gli organismi di controllo della BPL. Guida per la preparazione dei rapporti delle ispezioni di BPL (1995)
10	GLP Consensus document. The application of the principles of GLP to computerised systems (1995)	Documento di consenso alla BPL. Applicazione dei principi di BPL ai sistemi informatici (1995)
11	Advisory document of the Panel on good laboratory practice. The role and responsibilities of the sponsor in the application of the principles of GLP (1998)	(non tradotta)
12	Advisory documents of the Working group on good laboratory practice. Requesting and carrying out inspections and study audits in another country (2000)	(non tradotta)
	The use of laboratory accreditation with reference to GLP compliance monitoring: position of the OECD panel on good laboratory practice (1994)	(non tradotta)

partire da un elenco nazionale istituito con decreto del Ministero della Sanità. La CCU, che è stata ricostituita con Decreto del Ministro della Sanità del 16 ottobre 1996, modificato con decreto del Ministro della Sanità del 27 novembre 1996, opera in stretto collegamento con l'UM-BPL. Secondo il DM 10 agosto 1997, l'UM-BPL: a) provvede alla ricezione delle comunicazioni e delle documentazioni di cui all'art. 3, commi 1 e 2, del

DL.vo n. 120 del 27 gennaio 1992, e ne garantisce l'istruttoria; b) predispone la documentazione relativa ai CdS da sottoporre a esame della CCU; c) provvede alle certificazioni dei CdS conformemente ai pareri espressi dalla CCU; d) dà attuazione alle disposizioni previste dall'art. 9 del DL.vo n. 120 del 27 gennaio 1992; e) agisce quale punto di contatto con le autorità dell'UE competenti per l'attuazione delle prescrizioni in materia

di principi di BPL. Secondo quanto previsto dal DL.vo 120/92 e successive modifiche, la certificazione di conformità viene attribuita al CdS a richiesta di quest'ultimo. Il CdS deve allegare alla domanda la scheda riassuntiva delle caratteristiche del CdS predisposta dalla CCU [43]. A sua volta, la CCU designa il numero di ispettori ed esperti che dovranno condurre la verifica con riferimento alla dimensione del CdS e al tipo dei saggi di cui si richiede la certificazione. La visita ispettiva viene condotta in base ad apposite linee guida emanate dalla CCU.

Il riconoscimento degli organismi o delle aziende che eseguono studi connessi con l'efficacia agronomica e con le prove finalizzate alla determinazione dell'entità dei residui (prove di campo ufficiali finalizzate alla registrazione dei prodotti fitosanitari) è effettuato dal Ministero delle Politiche Agricole e Forestali, già Ministero delle Risorse Agricole, Alimentari e Forestali (Decreto interministeriale n. 37529 del 27 novembre 1996).

#### **Fase successiva all'immissione in commercio**

Per le sostanze già immesse in commercio, al fine della valutazione dei rischi per la salute umana, è necessario un esame complessivo dell'esposizione. Devono essere quindi messi in atto sia il controllo dei prodotti alimentari che il controllo ambientale con una valutazione dei livelli di contaminazione dell'aria, del suolo e delle acque. In alcuni casi si rende infine necessario effettuare il controllo personale o biologico dell'esposizione direttamente sull'uomo. Quest'ultima evenienza prevede la valutazione dei livelli dei composti chimici o dei loro metaboliti direttamente nei fluidi biologici di origine umana. Nell'ambito dell'UE è fortemente sentita la necessità di un riconoscimento formale della competenza dei laboratori preposti al controllo e di una valutazione continua delle prestazioni analitiche fornite. Tale necessità nasce fondamentalmente dall'esigenza di soddisfare la crescente richiesta di assicurazione della qualità in campo sanitario e di garantire la qualità dei prodotti nell'ottica del libero scambio delle merci. Quest'ultima esigenza vale soprattutto per i prodotti alimentari.

Per quanto riguarda il riconoscimento della competenza dei laboratori di prova preposti al controllo degli alimenti, il DL.vo 156/1997 [44], in attuazione della Direttiva 93/99/CEE [45], stabilisce che i laboratori che effettuano analisi ai fini del controllo ufficiale dei prodotti alimentari devono essere conformi ai criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova stabiliti dalla norma europea EN 45001 (ora sostituita dalla norma europea EN ISO/IEC 17025) e alle procedure operative standard previste nei punti 3 (programma per l'assicurazione di qualità) e 8 (metodi operativi standard) dell'allegato II al DL.vo 120/1992 [41]. L'art. 5 del DL.vo 156/1997 precisa che gli

organismi responsabili della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale devono soddisfare i relativi criteri generali stabiliti nella norma europea EN 45003 (tradotta in italiano dall'UNI e pubblicata come norma UNI CEI EN 45003 [46]), mentre i criteri generali da adottare per la valutazione dei laboratori di prova, riferiti a singole prove o a gruppi di prove, sono esposti nella norma europea EN 45002 (tradotta in italiano dall'UNI e pubblicata come norma UNI CEI EN 45002 [47]). Il Ministero della Sanità con decreto del 12 maggio 1999 ha designato l'Istituto Superiore di Sanità quale organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori, accreditati e non accreditati da altri enti, preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari [48]. Prima della emanazione del DL.vo 156/97, lo strumento normativo su cui in Europa si basava l'accreditamento su base volontaria o di eccellenza di tutti i laboratori di prova era costituito dalle norme della famiglia EN 45000. L'inserimento della EN 45001 nel DL.vo 156/97 ha reso la norma stessa cogente per i laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari [44].

Per accreditamento di un laboratorio di prova, cioè di un laboratorio che esegue delle prove, si intende il *procedimento con cui un organismo riconosciuto attesta formalmente la competenza di un organismo o persona a svolgere funzioni specifiche* [49]. Deve essere posto in evidenza che esiste una differenza tra accreditamento e certificazione. Infatti, per certificazione si intende la *procedura con cui una terza parte dà assicurazione scritta che un prodotto, processo o servizio, è conforme a requisiti specificati* [49]. La pubblicazione della norma internazionale ISO/IEC 17025 riveste una particolare importanza in quanto essa ha, di fatto, armonizzato i criteri per l'accreditamento dei laboratori di prova a livello mondiale [12]. Essa ha sostituito sia la norma EN 45001 (norma precedentemente adottata nell'UE) che la ISO/IEC Guide 25 che aveva trovato ampia applicazione nei paesi industrializzati extraeuropei. In aggiunta, i laboratori accreditati in base alla norma ISO/IEC 17025 non dovranno più sottoporre a certificazione il proprio sistema di qualità: nella norma ISO/IEC 17025 sono previsti, oltre ai requisiti tecnici, anche altri requisiti generali (Tab. 2) che incorporano i requisiti previsti delle norme della famiglia ISO 9000, in particolare dalla norma ISO 9001:1994 (Sistemi qualità. Modello per l'assicurazione della qualità nella progettazione, sviluppo, fabbricazione, installazione ed assistenza). Peraltro, bisogna ricordare che la norma ISO 9001:1994 è stata di recente sostituita dalla norma ISO 9001:2000 [13]. Oltre all'accreditamento dei laboratori, è di notevole importanza verificare la competenza effettiva dei laboratori. Ad esempio, secondo una recente Decisione della CE (98/179/CE) i laboratori preposti al controllo ufficiale dei residui negli animali vivi e nei prodotti di origine animale, devono dimostrare la loro competenza attraverso una partecipazione regolare e con

**Tabella 2.** - Requisiti gestionali e tecnici previsti dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025

---

<b>4.</b>	<b>Requisiti gestionali</b>
4.1	Organizzazione
4.2	Sistema qualità
4.3	Controllo della documentazione
4.4	Riesame delle richieste, delle offerte e dei contratti
4.5	Subappalto delle prove e delle tarature
4.6	Approvvigionamento di servizi e di forniture
4.7	Servizi al cliente
4.8	Reclami
4.9	Controllo delle attività di prova e/o taratura non conformi
4.10	Azioni correttive
4.11	Azioni preventive
4.12	Controllo delle registrazioni
4.13	Verifiche ispettive interne
4.14	Riesami da parte della direzione
<b>5.</b>	<b>Requisiti tecnici</b>
5.1	Generalità
5.2	Personale
5.3	Luogo di lavoro e condizioni ambientali
5.4	Metodi di prova e di taratura e validazione dei metodi
5.5	Apparecchiature
5.6	Riferibilità delle misure
5.7	Campionamento
5.8	Manipolazione degli oggetti da provare e tarare
5.9	Assicurazione della qualità dei risultati di prova e di taratura
5.10	Presentazione dei risultati

---

buoni risultati a programmi di valutazione esterna di qualità organizzati o riconosciuti da laboratori di riferimento comunitari o nazionali [50].

Anche i laboratori preposti alla sorveglianza ambientale, quali i laboratori operanti nell'ambito delle agenzie regionali per la protezione ambientale, e alla sorveglianza nei luoghi di lavoro, quali i laboratori operanti nell'ambito dei dipartimenti per la prevenzione, operano o dovranno operare conformemente alle norme sull'accREDITAMENTO dei laboratori di prova. Per quanto riguarda i laboratori clinici, coinvolti nella sorveglianza biologica (e quindi nell'esame di campioni biologici di origine umana), essi potrebbero essere considerati dei laboratori clinici specializzati ai quali sono applicabili sia le leggi vigenti in tema di accREDITAMENTO, sia le norme volontarie sull'accREDITAMENTO e la certificazione del sistema qualità. Nella maggior parte dei paesi europei il sistema di accREDITAMENTO dei laboratori clinici è (o sarà) basato sulla norma EN 45001 (di recente sostituita dalla EN ISO/IEC 17025 [12]), sulle norme della famiglia ISO 9000 riguardanti la certificazione del sistema qualità (ISO 9001:2000 [13]) e su una norma specifica per i laboratori clinici, la ISO 15189, dal titolo "Quality management in the medical laboratory" elaborata dal Comitato tecnico TC 212/WG1 dell'ISO e nata dall'esigenza di una adeguata traduzione dei requisiti normativi in tema di accREDITAMENTO al contesto del laboratorio clinico.

In Italia i laboratori clinici (servizi di medicina di laboratorio) coinvolti nella sorveglianza biologica, per poter essere chiamati ad operare nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, devono essere in possesso dei requisiti minimi previsti dal DPR del 14 gennaio 1997 ed essere accREDITATI [14-16, 18]. L'accREDITAMENTO viene rilasciato dagli organismi regionali sulla base di requisiti ulteriori e differenti dai requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi necessari per l'autorizzazione all'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private [16]. Condizione essenziale affinché sia avviato il processo di accREDITAMENTO di una struttura è che sia verificata la rispondenza dell'attività rispetto al fabbisogno definito dalla programmazione regionale, ovvero si garantisca un'utile competizione tra le strutture. Affinché siano create le condizioni per garantire un livello predefinito di qualità, ogni regione definisce i requisiti sulla base dei quali valutare i soggetti richiedenti secondo criteri uniformi indicati a livello nazionale. È l'adesione ai requisiti previsti a rendere idoneo il richiedente ad essere accREDITATO.

La realizzazione di un sistema di qualità, in accordo a quanto stabilito dalle norme internazionali in tema di accREDITAMENTO e certificazione, può garantire ai laboratori clinici il livello di qualità necessario per poter essere accREDITATI in base agli indirizzi nazionali e secondo le regole e le procedure stabilite dai competenti organismi regionali. Anche per i laboratori clinici coinvolti nella sorveglianza biologica è di notevole importanza verificare la competenza effettiva dei laboratori. Il DPR del 14 gennaio 1997 prevede che tutti i servizi di medicina di laboratorio debbano svolgere programmi di controllo interno di qualità e partecipare a programmi di valutazione esterna di qualità promossi dalle regioni o, in assenza di questi, a programmi validati a livello nazionale o internazionale [16]. In Italia molti laboratori partecipano al programma di valutazione esterna di qualità organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità (Progetto METOS) per la determinazione di elementi in traccia e metaboliti di composti organici nei fluidi biologici [51, 52].

Lavoro presentato su invito.  
Accettato il 13 novembre 2001.

#### BIBLIOGRAFIA

1. United Nation. *Report of the United Nations Conference on Environment and Development*. Rio de Janeiro, 3-14 June 1992. New York: UN; 1993.
2. Commissione delle Comunità Europee. *Libro bianco sulla responsabilità per danni all'ambiente*. Bruxelles: CCE; 2000. (COM(2000)66 definitivo).
3. Rosenkranz HS, Cunningham AR. Chemical categories for health hazard identification: a feasibility study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;33(3):313-8.

4. Commissione delle Comunità Europee. *Libro bianco. Strategia per una politica futura in materia di sostanze chimiche*. Bruxelles: CCE; 2001. (COM(2001)88 definitivo).
5. Consiglio della Comunità Economica Europea. Direttiva 67/548/CEE del Consiglio del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* 196, 16/8/1967.
6. Parlamento Europeo e Consiglio dell'Unione Europea. Direttiva 1999/45/CEE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 maggio 1999, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 200, 30/7/1999.
7. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 76/769/CEE del Consiglio del 27 luglio 1976, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati Membri relative alle restrizioni in materia di immissione sul mercato e di uso di talune sostanze e preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 262, 27/09/1976.
8. Commissione delle Comunità Europee. *Comunicazione della Commissione sul principio di precauzione*. Bruxelles: CCE; 2000. (COM(2000)1 final).
9. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice (as revised in 1997)*. Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 1, ENV/MC/CHEM(98)17).
10. Consiglio delle Comunità Europee. Regolamento CEE n. 793/93 del Consiglio del 23 marzo 1993, relativo alla valutazione e al controllo dei rischi presentati dalle sostanze esistenti. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 84, 05/04/1993.
11. Commissione delle Comunità Europee. Regolamento n. 1488/94 della Commissione CE del 28 giugno 1994, che stabilisce i principi per la valutazione dei rischi per l'uomo e per l'ambiente delle sostanze esistenti, a norma del regolamento CEE n. 793/93 del Consiglio (testo rilevante ai fini del SEE). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 161, 29/06/1994.
12. UNI CEI EN ISO/IEC 17025. *Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione (UNI), Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI); 2000.
13. UNI EN ISO 9001. *Sistemi di gestione per la qualità. Requisiti*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2000.
14. Italia. Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421. *Gazzetta Ufficiale* n. 137 (Suppl. n. 305), 30 dicembre 1992.
15. Italia. Decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517. Modificazioni al Decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421. *Gazzetta Ufficiale* n. 293 (Suppl. n. 113), 15 dicembre 1993.
16. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica del 14 gennaio 1997, n. 37. Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province di Trento e Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private. *Gazzetta Ufficiale* n. 42 (Suppl. n. 137), 20 febbraio 1997.
17. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica del 23 luglio 1998. Approvazione del Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000. *Gazzetta Ufficiale* (Suppl. n. 201) 288, 10 dicembre 1998.
18. Italia. Decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229. Norme per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419. *Gazzetta Ufficiale* n. 165 (Suppl. n. 132/L), 16 luglio 1999.
19. United States of America, Food and Drug Administration. Non-clinical laboratory studies. Good laboratory practice regulations. *US Federal Register* 1976;41(225):51206-26.
20. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Council decision mending Annex II to the Council decision concerning the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals*. [C(81)30(FINAL)]. C(97)186/FINAL, 23 January 1998. Paris: OECD; 1998.
21. Turnheim D. The OECD policy for the implementation of the principles of good laboratory practice. *Ann Ist Super Sanità* 1994; 30(4):395-400.
22. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Revised guides for compliance monitoring procedures for good laboratory practice*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 2 (revised), OCDE/GD(95)66).
23. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Revised guidance for the conduct of laboratory inspections and study audits*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 3 (revised), OECD/GD(95)67).
24. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Consensus document on quality assurance*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 4, ENV/JM/MONO(99)20).
25. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Consensus document on compliance of laboratory suppliers with GLP principles*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 5 (revised), ENV/JM/MONO(99)21).
26. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles of good laboratory practice. Consensus document on the application of the GLP Principles to field studies*. Paris: OECD; 1992. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 2 (revised), ENV/MC/CHEM(92)22).
27. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Consensus document on the application of the GLP principles to short-term studies*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 7 (revised), ENV/JM/MONO(99)23).
28. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Consensus document on the role and responsibilities of the study director in GLP studies*. Paris: OECD; 1999. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 8 (revised), ENV/JM/MONO(99)24).
29. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Guidance for the preparation of GLP inspection reports*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 9, OECD/GD(95)114).
30. Organisation for Economic Co-operation and Development. *GLP Consensus document on the application of the Principles of GLP to computerised systems*. Paris: OECD; 1995. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 10, OECD/GD(95)115).

31. Organisation for Economic Co-operation and Development. *The role and responsibilities of the sponsor in the application of the Principles of GLP*. Paris: OECD; 1998. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 11, ENV/MC/CHEM(98)16).
32. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Requesting and carrying out inspections and study audits in another country*. Paris: OECD; 2000. (OECD Series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 12, ENV/JM/MONO(2000)3).
33. Organisation for Economic Co-operation and Development. *The use of laboratory accreditation with reference to GLP compliance monitoring*. Paris: OECD; 1994, p. 1.
34. Serie OCSE sui Principi di buona pratica di laboratorio e controllo di conformità. N. 1-10. Edizione italiana (a cura di S. Caroli) pubblicata per conto della Organisation for Economic Co-operation and Development. *Ann Ist Super Sanità* 1997;33(1):1-175.
35. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 79/831/CEE del Consiglio del 18 settembre 1979, recante sesta modifica della Direttiva 67/548/CEE, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 259, 15/10/1979.
36. Italia. Decreto del Presidente della Repubblica 24 novembre 1981, n. 927. Recepimento della Direttiva del Consiglio delle Comunità europee n. 79/831/CEE del 18 settembre 1979, recante la sesta modifica della Direttiva n. 67/548/CEE relativa alla classificazione, all'imballaggio ed all'etichettatura delle sostanze e dei preparati pericolosi. *Gazzetta Ufficiale* n. 50, 20 febbraio 1982.
37. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 88/320/CEE del Consiglio del 9 giugno 1988, concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 145, 11/06/1988.
38. Commissione delle Comunità Europee. Direttiva 90/18/CEE della Commissione del 18 dicembre 1989, che adatta al progresso tecnico l'allegato della Direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 11, 13/01/1990.
39. Commissione delle Comunità Europee. Direttiva 1999/11/CE della Commissione dell'8 marzo 1999, che adegua al progresso tecnico i principi di buona pratica di laboratorio di cui alla Direttiva 87/18/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative all'applicazione dei principi di buona pratica di laboratorio e al controllo della loro applicazione per le prove sulle sostanze chimiche. (Testo rilevante ai fini del SEE). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 77, 23/3/1999.
40. Commissione delle Comunità Europee. Direttiva 1999/12/CE della Commissione dell'8 marzo 1999, che adegua al progresso tecnico per la seconda volta l'allegato della Direttiva 88/320/CEE del Consiglio concernente l'ispezione e la verifica della buona prassi di laboratorio (BPL). (Testo rilevante ai fini del SEE). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 77, 23/3/1999.
41. Italia. Decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 120. Attuazione delle Direttive n. 88/320/CEE e n. 90/18/CEE in materia di ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio. *Gazzetta Ufficiale* n. 40, 18 febbraio 1992.
42. Italia. Decreto 5 agosto 1999. Disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio in recepimento delle Direttive 1999/11/CE e 1999/12/CE, *Gazzetta Ufficiale* n. 241, 13 ottobre 1999.
43. Italia. Comunicato Ministero della Sanità. Scheda riassuntiva delle caratteristiche del centro di saggio ai fini della certificazione di conformità secondo quanto stabilito dal Decreto legislativo n. 120 del 27 gennaio 1992 (Recepimento delle direttive del Consiglio della CEE n. 88/320 e r. 90/18 in materia di ispezione e verifica della buona pratica di laboratorio). *Gazzetta Ufficiale* n. 98, 28 aprile 2000.
44. Italia. Decreto legislativo 26 maggio 1997, n. 156. Attuazione della Direttiva 93/99/CEE concernente misure supplementari in merito al controllo dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 136 (Suppl. n. 118/L), 13 giugno 1997.
45. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 93/99/CEE del Consiglio del 29 ottobre 1993, riguardante misure supplementari in merito al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 290, 24/11/1993.
46. UNI CEI EN 45003. *Sistema di accreditamento dei laboratori di prova e taratura. Prescrizioni generali per la gestione e il riconoscimento*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1996.
47. UNI CEI EN 45002. *Criteri generali per la valutazione dei laboratori di prova*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1990.
48. Italia. Ministero della Sanità. Decreto del 12 maggio 1999. Designazione dell'organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale* n. 117, 21 maggio 1999.
49. UNI CEI EN 45020. *Normazione ed attività connesse, Vocabolario generale*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 1998.
50. Commissione delle Comunità Europee. Decisione della Commissione (98/179/CE) del 23 febbraio 1998 recante modalità d'applicazione per il prelievo ufficiale di campioni al fine della sorveglianza su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei prodotti di origine animale (Testo rilevante ai fini del SEE). *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 065, 05/03/1998.
51. Menditto A, Patriarca M, Chiodo F, Morisi G. The Italian External Quality Assessment Scheme for trace element analysis in body fluids. *Ann Ist Super Sanità* 1996;32(2):261-70.
52. Menditto A, Palleschi S, Minoprio A, Rossi B, Calibotti A, Chiodo F, Patriarca M. Quality assurance in biological monitoring of environmental exposure to pollutants: from reference materials to external quality assessment schemes. *Microchem J* 2000;67:313-31.

**Appendice.** - Atti del Consiglio dell'OECD relativi al mutuo riconoscimento dei dati sulle sostanze chimiche

*Gli articoli contenuti in questo fascicolo monografico fanno di frequente riferimento ad alcuni documenti messi a punto dall'Organisation for Economic Co-operation and Development in materia di buona pratica di laboratorio. Si ritiene di fare cosa utile per il lettore nel riportare in questa Appendice i tre provvedimenti di maggiore rilevanza in tale contesto per una immediata consultazione:*

- *Decision of the Council concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(Final)] (Adopted by the Council at its 535th Meeting on 12th May, 1981);*
- *Council Decision-Recommendation on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C(89)87(Final)] (Adopted by the Council at its 717th Meeting on 2nd October 1989);*
- *Council Decision concerning the Adherence of Non-member Countries to the Council Acts related to the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(Final) and C(89)87(Final)] [C(97)114/Final] (Adopted by the Council at its 912th Meeting on 26th November, 1997).*

**DECISION OF THE COUNCIL  
concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals  
[C(81)30(Final)]**

(Adopted by the Council at its 535th Meeting on 12th May, 1981)

The Council,

Having regard to Articles 2(a), 2(d), 3, 5(a) and 5(b) of the Convention on the Organisation for Economic Co-operation and Development of 14th December, 1960;

Having regard to the Recommendation of the Council of 26th May, 1972, on Guiding Principles concerning International Economic Aspects of Environmental Policies [C(72)128];

Having regard to the Recommendation of the Council of 14th November, 1974, on the Assessment of the Potential Environmental Effects of Chemicals [C(74)215];

Having regard to the Recommendation of the Council of 26th August, 1976, concerning Safety Controls over Cosmetics and Household Products [C(76)144(Final)];

Having regard to the Recommendation of the Council of 7th July, 1977, establishing Guidelines in Respect of Procedure and Requirements for Anticipating the Effects of Chemicals on Man and in the Environment [C(77)97(Final)];

Having regard to the Decision of the Council of 21st September, 1978, concerning a Special Programme on the Control of Chemicals and the Programme of Work established therein [C(78)127(Final)];

Having regard to the Conclusions of the First High Level Meeting of the Chemicals Group of 19th May, 1980, dealing with the control of health and environmental effects of chemicals [ENV/CHEM/HLM/80.M/1];

Considering the need for concerted action amongst OECD Member countries to protect man and his environment from exposure to hazardous chemicals;

Considering the importance of international production and trade in chemicals and the mutual economic and trade advantages which accrue to OECD Member countries from harmonization of policies for chemicals control;

Considering the need to minimise the cost burden associated with testing chemicals and the need to utilise more effectively scarce test facilities and specialist manpower in Member countries;

Considering the need to encourage the generation of valid and high quality test data and noting the significant actions taken in this regard by OECD Member countries through provisional application of OECD Test Guidelines and OECD Principles of Good Laboratory Practice;

Considering the need for and benefits of mutual acceptance in OECD countries of test data used in the assessment of chemicals and other uses relating to protection of man and the environment;

On the proposal of the High Level Meeting of the Chemicals Group, endorsed by the Environment Committee;

## **PART I**

1. DECIDES that data generated in the testing of chemicals in an OECD Member country in accordance with OECD Test Guidelines and OECD Principles of Good Laboratory Practice shall be accepted in other Member countries for purposes of assessment and other uses relating to the protection of man and the environment.
2. DECIDES that for the purposes of this decision and other Council actions the terms OECD Test Guidelines and OECD Principles of Good Laboratory Practice shall mean guidelines and principles adopted by the Council.
3. INSTRUCES the Environment Committee to review action taken by Member countries in pursuance of this Decision and to report periodically thereon to the Council.
4. INSTRUCES the Environment Committee to pursue a programme of work designed to facilitate implementation of this Decision with a view to establishing further agreement on assessment and control of chemicals within Member countries.

## **PART II**

To implement the Decision set forth in Part I:

1. RECOMMENDS that Member countries, in the testing of chemicals, apply the OECD Test Guidelines and the OECD Principles of Good Laboratory Practice, set forth respectively in Annexes I and II (Annex I to the Council Decision -the OECD Test Guidelines- was published separately. Annex II -the OECD Principles of Good Laboratory Practice) can be found in Part One of this publication- which are integral parts of this text.
2. INSTRUCES the Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals in conjunction with the Chemicals Group of the Environment Committee to establish an updating mechanism to ensure that the aforementioned test guidelines are modified from time to time as required through the revision of existing Guidelines or the development of new Guidelines.
3. INSTRUCES the Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals to pursue its programme of work in such a manner as to facilitate internationally-harmonized approaches to assuring compliance with the OECD Principles of Good Laboratory Practice and to report periodically thereon to the Council.

**COUNCIL DECISION-RECOMMENDATION**  
**on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice**  
**[C(89)87(Final)]**

(Adopted by the Council at its 717th Meeting on 2nd October 1989)

The Council,

Having regard to Articles 5 a) and 5 b) of the Convention on the Organisation for Economic Co-operation and Development of 14th December, 1960;

Having regard to the Recommendation of the Council of 7th July, 1977, establishing Guidelines in Respect of Procedure and Requirements for Anticipating the Effects of Chemicals on Man and in the Environment [C(77)97(Final)];

Having regard to the Decision of the Council of 12th May, 1981 concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(Final)] and, in particular, the Recommendation that Member countries, in the testing of chemicals, apply the OECD Principles of Good Laboratory Practice, set forth in Annex 2 of that Decision;

Having regard to the Recommendation of the Council of 26th July, 1983 concerning the Mutual Recognition of Compliance with Good Laboratory [C(83)95(Final)];

Having regard to the conclusions of the Third High Level Meeting of the Chemicals Group (OECD, Paris, 1988);

Considering the need to ensure that test data on chemicals provided to regulatory authorities for purposes of assessment and other uses related to the protection of human health and the environment are of high quality, valid and reliable;

Considering the need to minimise duplicative testing of chemicals, and thereby to utilise more effectively scarce test facilities and specialist manpower, and to reduce the number of animals used in testing;

Considering that recognition of procedures for monitoring compliance with good laboratory practice will facilitate mutual acceptance of data and thereby reduce duplicative testing of chemicals;

Considering that a basis for recognition of compliance monitoring procedures is an understanding of, and confidence in, the procedures in the Member country where the data are generated;

Considering that harmonized approaches to procedures for monitoring compliance with good laboratory practice would greatly facilitate the development of the necessary confidence in other countries' procedures;

On the proposal of the Joint Meeting of the Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals and the Chemicals Group, endorsed by the Environment Committee;

**PART I**

**GLP Principles and Compliance Monitoring**

1. DECIDES that Member countries in which testing of chemicals for purposes of assessment related to the protection of health and the environment is being carried out pursuant to principles of good laboratory practice that are consistent with the OECD Principles of Good Laboratory Practice as set out in Annex 2 of the Council Decision [C(81)30(Final)] (hereafter called "GLP Principles") shall:

- i) establish national procedures for monitoring compliance with GLP Principles, based on laboratory inspections and study audits;

- ii) designate an authority or authorities to discharge the functions required by the procedures for monitoring compliance; and
- iii) require that the management of test facilities issue a declaration, where applicable, that a study was carried out in accordance with GLP Principles and pursuant to any other provisions established by national legislation or administrative procedures dealing with good laboratory practice.

2. RECOMMENDS that, in developing and implementing national procedures for monitoring compliance with GLP Principles, Member countries apply the “Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice” and the “Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits,” set out respectively in Annexes I and II (Annexes I and II of the Council Act as revised in 1995 can be found in Numbers 2 and 3, respectively, of this OECD series on Principles of GLP and Compliance Monitoring - Environment Monographs No. 110 and No. 111-) which are an integral part of this Decision-Recommendation.

## **PART II**

### **Recognition of GLP Compliance among Member countries**

1. DECIDES that Member countries shall recognise the assurance by another Member country that test data have been generated in accordance with GLP Principles if such other Member country complies with Part I above and Part II paragraph 2 below.
2. DECIDES that, for purposes of the recognition of the assurance in paragraph 1 above, Member countries shall:
  - i) designate an authority or authorities for international liaison and for discharging other functions relevant to the recognition as set out in this Part and in the Annexes to this Decision-Recommendation;
  - ii) exchange with other Member countries relevant information concerning their procedures for monitoring compliance, in accordance with the guidance set out in Annex III (Annex III of the Council Act as revised in 1995 will be found in Number 2 of this OECD series on Principles of GLP and Compliance Monitoring - Environment Monograph No. 110) which is an integral part of this Decision-Recommendation, and
  - iii) implement procedures whereby, where good reason exists, information concerning GLP compliance of a test facility (including information focusing on a particular study) within their jurisdiction can be sought by another Member country.
3. DECIDES that the Council Recommendation concerning the Mutual Recognition of Compliance with Good Laboratory Practice [C(83)95(Final)] shall be repealed.

## **PART III**

### **Future OECD Activities**

1. INSTRUCES the Environment Committee and the Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals to ensure that the “Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice” and the “Guidance for the Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits” set out in Annexes I and II are updated and expanded, as necessary, in light of developments and experience of Member countries and relevant work in other international organisations.
2. INSTRUCES the Environment Committee and the Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals to pursue a programme of work designed to facilitate the implementation of this Decision-Recommendation, and to ensure continuing exchange of information and experience on technical and administrative matters related to the application of GLP Principles and the implementation of procedures for monitoring compliance with good laboratory practice.
3. INSTRUCES the Environment Committee and the Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals to review actions taken by Member countries in pursuance of this Decision-Recommendation.

**COUNCIL DECISION**  
**concerning the Adherence of Non-member Countries to the Council Acts related to the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(FINAL) and C(89)87(FINAL)] [C(97)114/Final]**

(Adopted by the Council at its 912th meeting on 26th November, 1997)

The Council,

Having regard to Articles 5(a) and 5(c) of the Convention on the Organisation for Economic Co-operation and Development of 14th December, 1960;

Having regard to the Decision of the Council of 12th May, 1981, concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(Final)];

Having regard to the Decision of the Council of 26th July, 1983, concerning the Protection of Proprietary Rights to Data submitted in Notification of New Chemicals [C(83)96(Final)] and the Recommendations of the same date concerning the Exchange of Confidential Data on Chemicals [C(83)97(Final)] and the OECD List of Non-Confidential Data on Chemicals [C(83)98(Final)];

Having regard to the Decision Recommendation of the Council of 2nd October, 1989 on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C(89)87(Final)] as amended;

Considering that effective implementation of the OECD Council Acts [C(81)30(Final)] and [C(89)87(Final)] is essential in view of the extension of these acts to adherence by non-member countries;

Recognising that the conclusion of agreements among Members and with non-member countries constitutes a means for effective implementation of these Council Acts;

Recognising that adherence to the OECD Council Acts does not preclude use or acceptance of test data obtained in accordance with other scientifically valid and specified test methods, as developed for specific chemical product areas;

Considering that on 14th June, 1992 the United Nations Conference on Environment and Development in Chapter 19, section E of Agenda 21, recommended that governments and international organisations should co-operate, particularly with developing countries, to develop appropriate tools for management of chemicals;

Considering the commitments made by Ministers at the meeting of the Council at Ministerial level of 23rd and 24th May, 1995 to support the integration of developing countries and economies in transition into the world economic system, and to pursue further progress toward a better environment;

Considering that Member countries and non-member countries would derive both economic and environmental benefits from enlarged participation in the OECD Council Acts related to mutual acceptance of data in the assessment of chemicals;

Considering that non-member countries are increasingly demonstrating an interest in participating in the OECD Council Acts related to mutual acceptance of data in the assessment of chemicals;

Considering that the chemical industries in all nations have an interest in harmonized testing requirements and will benefit from the elimination of costly, duplicative testing and the avoidance of nontariff barriers to trade;

Considering that expanded international co-operation to reduce duplicative testing would, in the process, diminish the use of animals for safety testing;

Considering, therefore, that it is appropriate and timely to pursue broadened international participation in the OECD programme on mutual acceptance of data in the assessment of chemicals, specifically by opening up the relevant OECD Council Acts to adherence by non-member countries and that a clear administrative procedure is required to facilitate this process;

On the proposal of the Joint Meeting of the Chemicals Group and Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals, endorsed by the Environment Policy Committee;

1. DECIDES to open the OECD Council Acts related to the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals (these Council Acts are: the 1981 Council Decision concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals [C(81)30(Final)] as amended, together with the OECD Guidelines for the Testing of Chemicals and the OECD Principles of Good Laboratory Practice, and the 1989 Council Decision-Recommendation on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice [C(89)87(Final)] as amended and are hereafter referred to as “the Council Acts”) to adherence by non-member countries which express their willingness and demonstrate their ability to participate therein.
2. DECIDES that non-member countries adhering to the Council Acts shall be entitled to join the part of the OECD Chemicals Programme involving the mutual acceptance of data, with the same rights and obligations as Member countries.
3. DECIDES that adherence to the Council Acts and participation in the part of the OECD Chemicals Programme related to the mutual acceptance of data shall be governed by the procedure set out in the Appendix to this Decision, of which it forms an integral part.
4. RECOMMENDS that Member countries, with a view to facilitating the extension of the Council Acts to non-member countries, take or pursue all available means to ensure the most effective implementation of the Council Acts. Pending this effective implementation of the Council Acts by non-members, Member countries shall be free to establish mutual acceptance of data with non-member countries on a bilateral basis.
5. INSTRUMENTS the Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals to assume responsibility for promoting international awareness of the Council Acts, with a view to informing, advising and otherwise encouraging non-member countries to participate in the programmes and activities that have been established by OECD countries pursuant to these Council Acts. Further, the Management Committee should monitor closely the technical aspects of implementation of the procedure set out in the Appendix, review the implementation of this Decision, and report thereon to Council within three years.

## ANNEX

### **Procedure for adherence of non-member countries to the Council Acts related to the mutual acceptance of data in the assessment of chemicals**

- i) The OECD Secretariat should ensure that an interested non-member country is provided with full information on the rights and obligations associated with adhering to the OECD Council Acts related to mutual acceptance of data in the assessment of chemicals.
- ii) At the invitation of the Council, the interested non-member country would confirm, at an appropriate level, that it would agree to provisionally adhere to the Council Acts and to accept, for purposes of assessment and other uses relating to the protection of man and the environment, data generated in the testing of chemicals with OECD Test Guidelines and OECD Principles of Good Laboratory Practice.
- iii) Following such invitation, confirmation and provisional adherence, the Joint Meeting of the Chemicals Group and Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals (Joint Meeting) would organise, in consultation with the non-member country, technical support that might assist in the implementation of the Council Acts.
- iv) The non-member country would be invited by the Joint Meeting to nominate a Test Guideline Co-ordinator and to take part in the activities and meetings related to the development and updating of OECD Test Guidelines and to take part in technical meetings related to GLP and, if recommended by the OECD Panel on GLP, to attend as an observer meetings of the Panel. Such an invitation would be for a maximum of three years and could be renewed by the Joint Meeting.

v) Once the non-member country has fully implemented the Council Acts, and taking account of the recommendation of the Joint Meeting in this respect, the non-member country may be invited by the Council to adhere to the Council Acts and to join the part of the OECD Chemicals Programme involving the mutual acceptance of data as a full member; this would require the non-member country to contribute to the resource costs of implementing this part of the Chemicals Programme.

vi) Participation may be terminated by either party upon one year advance notice. The Council may set any further terms and conditions to the invitation.