

**KOMISIJAS ĪSTENOŠANAS REGULA (ES) 2021/808**

(2021. gada 22. marts)

**par produktīviem dzīvniekiem izmantotu farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku analīzes metožu veikspēju un rezultātu interpretēšanu, kā arī par paraugu ņemšanas metodēm un ar ko atceļ Lēmumus 2002/657/EK un 98/179/EK**

(Dokuments attiecas uz EEZ)

EIROPAS KOMISIJA,

ņemot vērā Līgumu par Eiropas Savienības darbību,

ņemot vērā Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2017/625 (2017. gada 15. marts) par oficiālajām kontrolēm un citām oficiālajām darbībām, kuras veic, lai nodrošinātu, ka tiek piemēroti pārtikas un barības aprites tiesību akti, noteikumi par dzīvnieku veselību un labturību, augu veselību un augu aizsardzības līdzekļiem, un ar ko groza Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 999/2001, (EK) Nr. 396/2005, (EK) Nr. 1069/2009, (EK) Nr. 1107/2009, (ES) Nr. 1151/2012, (ES) Nr. 652/2014, (ES) 2016/429 un (ES) 2016/2031, Padomes Regulas (EK) Nr. 1/2005 un (EK) Nr. 1099/2009 un Padomes Direktīvas 98/58/EK, 1999/74/EK, 2007/43/EK, 2008/119/EK un 2008/120/EK un atceļ Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 854/2004 un (EK) Nr. 882/2004, Padomes Direktīvas 89/608/EEK, 89/662/EEK, 90/425/EEK, 91/496/EEK, 96/23/EK, 96/93/EK un 97/78/EK un Padomes Lēmumu 92/438/EEK (Oficiālo kontroļu regula) <sup>(1)</sup>, un jo īpaši tās 34. panta 6. punktu,

tā kā:

- (1) Regula (ES) 2017/625 nosaka noteikumus par oficiālajām kontrolēm un citām oficiālām darbībām, ko dalībvalstu kompetentās iestādes veic, lai pārbaudītu atbilstību Savienības tiesību aktiem, cita starpā attiecībā uz pārtikas nekaitīgumu visos ražošanas, pārstrādes un izplatīšanas posmos. Tajā paredzēti īpaši noteikumi par oficiālajām kontrolēm attiecībā uz vielām, kuru lietošana var radīt atliekas pārtikā un barībā, un noteiktas vispārīgas prasības par metodēm, kas izmantojamas paraugu ņemšanai, laboratoriskajām analīzēm un testiem oficiālo kontroļu un citu oficiālu darbību laikā.
- (2) Komisijas Lēmumā 2002/657/EK <sup>(2)</sup> ir noteiktas prasības par analīzes metožu veikspēju un dažu vielu un to atlieku dzīvos dzīvniekos un dzīvnieku produktos analīžu rezultātu interpretēšanu, un Komisijas Lēmumā 98/179/EK <sup>(3)</sup> ir izklāstīti sīki izstrādāti noteikumi par paraugu oficiālu ņemšanu konkrētu vielu un to atlieku kontrolei dzīvos dzīvniekos un dzīvnieku produktos. Abi lēmumi tika pieņemti, pamatojoties uz Padomes Direktīvu 96/23/EK <sup>(4)</sup>, kas tika atcelta ar Regulu (ES) 2017/625. Ņemot vērā jaunus pavērsienus zinātnē, šie noteikumi būtu jāatjaunina un jāintegrē Regulā (ES) 2017/625 noteiktajā oficiālo kontroļu satvarā.
- (3) Saskaņā ar Lēmuma 2002/657/EK 1. panta 2. punktu minēto lēmumu nepiemēro vielām, kurām citos Savienības tiesību aktos paredzēti konkrētāki noteikumi. Minētās vielas ir mikotoksīni pārtikas produktos, dioksīni un dioksīniem līdzīgi polihlorbifenili (PCB) pārtikas produktos un svins, kadmījs, dzīvsudrabs un benzo(a)pirēns pārtikas produktos. Mikotoksīniem pārtikas produktos jāatbilst prasībām, kuras noteiktas Komisijas Regulā (EK) Nr. 401/2006 <sup>(5)</sup>, ar ko nosaka paraugu ņemšanas un analīzes metodes mikotoksīnu līmeņu oficiālai kontrolei pārtikas produktos. Attiecībā uz dioksīniem un dioksīniem līdzīgiem PCB piemēro Komisijas Regulu (ES) 2017/644 <sup>(6)</sup>, ar ko nosaka paraugu ņemšanas un analīzes metodes dioksīnu, dioksīniem līdzīgu polihlorbifenilu

<sup>(1)</sup> OV L 95, 7.4.2017., 1. lpp.

<sup>(2)</sup> Komisijas Lēmums 2002/657/EK (2002. gada 14. augusts), ar ko īsteno Padomes Direktīvu 96/23/EK par analīzes metožu veikspēju un rezultātu interpretēšanu (OV L 221, 17.8.2002., 8. lpp.).

<sup>(3)</sup> Komisijas Lēmums 98/179/EK (1998. gada 23. februāris), ar ko paredz sīki izstrādātus noteikumus par paraugu oficiālu ņemšanu konkrētu vielu un to atlieku kontrolei dzīvos dzīvniekos un dzīvnieku produktos (OV L 65, 5.3.1998., 31. lpp.).

<sup>(4)</sup> Padomes Direktīva 96/23/EK (1996. gada 29. aprīlis), ar ko paredz pasākumus, lai kontrolētu noteiktas vielas un to atliekas dzīvos dzīvniekos un dzīvnieku izcelsmes produktos, un ar ko atceļ Direktīvu 85/358/EEK un Direktīvu 86/469/EEK, kā arī Lēmumu 89/187/EEK un Lēmumu 91/664/EEK (OV L 125, 23.5.1996., 10. lpp.).

<sup>(5)</sup> Komisijas Regula (EK) Nr. 401/2006 (2006. gada 23. februāris), ar ko nosaka paraugu ņemšanas un analīzes metodes mikotoksīnu līmeņu oficiālai kontrolei pārtikas produktos (OV L 70, 9.3.2006., 12. lpp.).

<sup>(6)</sup> Komisijas Regula (ES) 2017/644 (2017. gada 5. aprīlis), ar ko nosaka paraugu ņemšanas un analīzes metodes dioksīnu, dioksīniem līdzīgu polihlorbifenilu (PCB) un PCB, kas nav līdzīgi dioksīniem, koncentrācijas kontrolei konkrētos pārtikas produktos un atceļ Regulu (ES) Nr. 589/2014 (OV L 92, 6.4.2017., 9. lpp.).

(PCB) un PCB, kas nav līdzīgi dioksīniem, koncentrācijas kontrolei konkrētos pārtikas produktos. Noteikumi par paraugu ņemšanu un analīzi svina, kadmija, dzīvsudraba un benzo(a)pirēna oficiālai kontrolei pārtikas produktos ir izklāstīti Komisijas Regulā (EK) Nr. 333/2007 <sup>(7)</sup>.

- (4) Skaidrības un juridiskās noteiktības labad ir lietderīgi apvienot uz farmakoloģiski aktīvo vielu paraugu ņemšanu un analīzi attiecināmos noteikumos vienā tiesību aktā, kā tas jau ir paveikts attiecībā uz mikotoksīniem, dioksīniem, dioksīniem līdzīgiem PCB, svinu, kadmiju, dzīvsudraba un benzo(a)pirēnu pārtikas produktos.
- (5) Tāpēc Lēmumi 98/179/EK un 2002/657/EK būtu jāatceļ un jāaizstāj ar šo regulu.
- (6) Saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 1831/2003 <sup>(8)</sup> kokcidiostatus un histomonostatus var lietot kā barības piedevas, tāpēc uz to satura analīzēm barībā attiecas Komisijas Regula (EK) Nr. 152/2009 <sup>(9)</sup>, ar ko nosaka paraugu ņemšanas un analīzes metodes barības oficiālajai kontrolei. Tomēr būtu jāpiemēro šī regula, ja barību analizē, veicot turpmākas darbības neatbilstošu paraugu avota izmeklēšanā gadījumos, kad ir aizdomas par neatbilstību vai ir konstatēta neatbilstība Savienības noteikumiem, kas piemērojami tādu farmakoloģiski aktīvo vielu lietošanai vai atliekām, kuras atļautas veterinārajās zālēs vai kā barības piedevas, vai Savienības noteikumiem, kas piemērojami aizliegtu vai neatļautu farmakoloģiski aktīvo vielu lietošanai vai atliekām.
- (7) Lai nodrošinātu nepārtrauktību farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku oficiālo kontroļu un citu ar šīm vielām saistītu oficiālu darbību veikšanā un lai visas metodes nebūtu uzreiz jāpārvalidē, metodes, kas ir validētas pirms šīs regulas spēkā stāšanās dienas, ierobežotu laikposmu var turpināt lietot, ja tiek ievērotas Lēmuma 2002/657/EK I pielikuma 2. un 3. punkta prasības. Tāpēc ir atbilstoši dot dalībvalstīm pietiekami daudz laika šajā regulā noteikto prasību piemērošanai visām analīzes metodēm.
- (8) Šajā regulā paredzētie pasākumi ir saskaņā ar Augu, dzīvnieku, pārtikas aprites un dzīvnieku barības pastāvīgās komitejas atzinumu,

IR PIENĒMUSI ŠO REGULU.

### 1. pants

#### Priekšmets un darbības joma

Šajā regulā ir izklāstīti noteikumi par analīzes metodēm, ko izmanto paraugu ņemšanā un laboratoriskajās analīzēs saistībā ar farmakoloģiski aktīvo vielu atliekām dzīvos produktīvajos dzīvniekos, to ķermeņa daļās un šķidrums, ekskrementos, audos, dzīvnieku izcelsmes produktos, dzīvnieku izcelsmes blakusproduktos, barībā un ūdenī. Tajā ir arī izklāstīti noteikumi par šo laboratorisko analīžu rezultātu interpretēšanu.

Šo regulu piemēro oficiālajām kontrolēm, kuru mērķis ir pārbaudīt, vai ir ievērotas prasības par farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku klātbūtni.

<sup>(7)</sup> Komisijas Regula (EK) Nr. 333/2007 (2007. gada 28. marts), ar ko nosaka paraugu ņemšanas un analīzes metodes mikroelementu un pārstrādes procesā radušos piesārņotāju koncentrācijas kontrolei pārtikas produktos (OV L 88, 29.3.2007., 29. lpp.).

<sup>(8)</sup> Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 1831/2003 (2003. gada 22. septembris) par dzīvnieku ēdināšanā lietotām piedevām (OV L 268, 18.10.2003., 29. lpp.).

<sup>(9)</sup> Komisijas Regula (EK) Nr. 152/2009 (2009. gada 27. janvāris), ar ko nosaka paraugu ņemšanas un analīzes metodes barības oficiālajai kontrolei (OV L 54, 26.2.2009., 1. lpp.).

## 2. pants

## Definīcijas

Šajā regulā piemēro definīcijas, kas noteiktas Komisijas Deleģētās regulas (ES) 2019/2090<sup>(10)</sup> 2. pantā, Komisijas Regulā (ES) 2019/1871<sup>(11)</sup>, Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 470/2009<sup>(12)</sup> 2. pantā un Padomes Regulā (EEK) Nr. 315/93<sup>(13)</sup>.

Piemēro arī šādas definīcijas:

- 1) “absolūtā atgūstamība” ir analizējamās vielas analīzes procesa pēdējā posma ieguvums, kas dalīts ar analizējamās vielas daudzumu sākotnējā paraugā un izteikts procentos;
- 2) “pareizība” ir testa rezultāta tuva atbilstība apstiprinātajai patiesajai references vērtībai, ko nosaka, novērtējot ticamību un precizitāti<sup>(14)</sup>;
- 3) “alfa ( $\alpha$ ) kļūda” ir varbūtība, ka testējamais paraugs ir atbilstošs, pat ja ir iegūts neatbilstošs mērījuma rezultāts;
- 4) “analizējamā viela” ir analizējamā sistēmas sastāvdaļa;
- 5) “atļauta viela” ir farmakoloģiski aktīvā viela, ko ir atļauts izmantot produktīviem dzīvniekiem saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/82/EK<sup>(15)</sup>;
- 6) “bēta ( $\beta$ ) kļūda” ir varbūtība, ka testējamais paraugs ir patiešām neatbilstošs, pat ja ir iegūts atbilstošs mērījuma rezultāts;
- 7) “novirze” ir starpība starp aplēsto testa rezultāta vērtību un apstiprināto references vērtību;
- 8) “kalibrēšanas standarts” ir izsekojama mērījumu atsauce, kas reprezentē interesējošās vielas kvantitāti tā, ka saista tās vērtību ar references pamatu;
- 9) “sertificēts standartmateriāls” (CRM) ir standartmateriāls, kam pievienota deleģētās institūcijas izdota dokumentācija, kurā ir norādītas ar derīgām procedūrām noteiktas vienas vai vairāku konkrētu īpašību vērtības un to nenoteiktība un izsekojamība<sup>(16)</sup>;
- 10) “paralēla hromatogrāfija” ir paņēmieni, kurā nezināmu vielu uzklāj uz hromatogrāfijas pamatnes kopā ar vienu vai vairākiem zināmiem savienojumiem, sagaidot, ka nezināmās vielas uzvedība salīdzinājumā ar zināmo vielu uzvedību palīdzēs identificēt nezināmo vielu;
- 11) “salīdzinošais pētījums” nozīmē to, ka analizē vienu(-us) un to/tos pašu(-us) paraugu(-us) ar to pašu metodi, lai noteiktu šīs metodes veikspējas rādītājus dažādās laboratorijās, un šajā pētījumā var aprēķināt izmantotās metodes netaisnību mērījuma kļūdu un laboratorijas novirzi;

<sup>(10)</sup> Komisijas Deleģētā Regula (ES) 2019/2090 (2019. gada 19. jūnijs), ar ko Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) 2017/625 papildina attiecībā uz gadījumiem, kad ir aizdomas par neatbilstību vai ir konstatēta neatbilstība Savienības noteikumiem, kas piemērojami tādu farmakoloģiski aktīvo vielu lietošanai vai atliekām, kuras atļautas veterinārajās zālēs vai kā barības piedevas, vai Savienības noteikumiem, kas piemērojami aizliegtu vai neatļautu farmakoloģiski aktīvo vielu lietošanai vai atliekām (OV L 317, 9.12.2019., 28. lpp.).

<sup>(11)</sup> Komisijas Regula (ES) 2019/1871 (2019. gada 7. novembris) par darbību izraisošām atsaucēs vērtībām attiecībā uz neatļautām farmakoloģiski aktīvām vielām dzīvnieku izcelsmes pārtikā un ar ko atceļ Lēmumu 2005/34/EK (OV L 289, 8.11.2019., 41. lpp.).

<sup>(12)</sup> Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (EK) Nr. 470/2009 (2009. gada 6. maijs), ar ko nosaka Kopienas procedūras farmakoloģiski aktīvo vielu atlieku pieļaujamo daudzumu noteikšanai dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktos, ar ko atceļ Padomes Regulu (EEK) Nr. 2377/90 un groza Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2001/82/EK un Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (EK) Nr. 726/2004 (OV L 152, 16.6.2009., 11. lpp.).

<sup>(13)</sup> Padomes Regula (EEK) Nr. 315/93 (1993. gada 8. februāris), ar ko nosaka Kopienas procedūras attiecībā uz piesārņotājiem pārtikā (OV L 37, 13.2.1993., 1. lpp.).

<sup>(14)</sup> ISO 3534-1:2006 *Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: General statistical terms and terms used in probability* (1. nodaļa).

<sup>(15)</sup> Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva 2001/82/EK (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz veterinārajām zālēm (OV L 311, 28.11.2001., 1. lpp.).

<sup>(16)</sup> JCGM 200:2008 *International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), Third Edition 2008*: <https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm> (5. nodaļa “Measurement standards (Etalons)”).

- 12) “apstiprinošā metode” ir metode, ar ko iegūst pilnu informāciju vai papildinformāciju, kura ļauj nepārprotami identificēt vielu un vajadzības gadījumā to kvantificēt vienā no šādiem veidiem:
- a) maksimālajā atlieku līmenī vai maksimālajā daudzumā atļautajām vielām;
  - b) darbību izraisošajās atsaucēs vērtībās (RPA) aizliegtām vai neatļautām vielām, kurām ir noteikta darbību izraisoša atsaucēs vērtība;
  - c) tik zemā koncentrācijā, ko ar saprātīgiem līdzekļiem var noteikt, aizliegtām vai neatļautām vielām, kurām nav noteikta darbību izraisoša atsaucēs vērtība;
- 13) “pārklāšanās koeficients (k)” ir skaitlis, kas izsaka vēlamo ticamības līmeni un ir saistīts ar mērījuma paplašināto nenoteiktību;
- 14) “izšķiršanas robeža apstiprināšanai (CC $\alpha$ )” ir robeža, kuru sasniedzot vai pārsniedzot var ar  $\alpha$  kļūdas varbūtību secināt, ka paraugs nav atbilstīgs, un vērtība  $1 - \alpha$  ir procentos izteikta statistiskā noteiktība, ka atļautā robeža ir pārsniegta;
- 15) “noteikšanas spēja skrīningam (CC $\beta$ )” ir mazākais analizējamās vielas saturs, kādu var noteikt vai kvantificēt paraugā ar  $\beta$  kļūdas varbūtību:
- a) aizliegtu vai neatļautu farmakoloģisko aktīvo vielu gadījumā CC $\beta$  ir viszemākā koncentrācija, kādā ar metodi var ar  $1 - \beta$  statistisko noteiktību noteikt vai kvantificēt paraugus, kas satur aizliegtu vai neatļautu vielu atliekas;
  - b) atļautu vielu gadījumā CC $\beta$  ir koncentrācija, kādā ar metodi var ar  $1 - \beta$  statistisko noteiktību noteikt koncentrāciju, kas ir zemāka par atļauto robežu;
- 16) “pastiprināts parauga materiāls” ir paraugs, kas bagātināts ar zināmu analizējamās vielas, kura jānosaka vai jākvantificē, daudzumu;
- 17) “starplaboratoriju pētījums” nozīmē, ka divas vai vairāk laboratorijas vienam(-iem) un tam/tiem pašam(-iem) paraugam(-iem) organizē un veic testus un novērtē to rezultātus saskaņā ar iepriekš definētiem nosacījumiem, lai novērtētu testēšanas veiktspēju, un tas var būt vai nu salīdzinošais pētījums, vai arī kvalifikācijas tests;
- 18) “iekšējais standarts (IS)” ir viela, kuras nav paraugā un kuras fizikāli ķīmiskās īpašības ir pēc iespējas līdzīgas identificējamās vai kvantificējamās analizējamās vielas īpašībām;
- 19) “interesējošais līmenis” ir tāda vielas vai analizējamās vielas koncentrācija paraugā, kas ir būtiska, lai noteiktu tās atbilstību tiesību aktiem attiecībā uz:
- a) maksimālo atlieku līmeni vai maksimālo līmeni atļautajām vielām saskaņā ar Komisijas Regulu (EK) Nr. 124/2009 <sup>(17)</sup> un Komisijas Regulu (ES) Nr. 37/2010 <sup>(18)</sup>;
  - b) darbību izraisošajām atsaucēs vērtībām aizliegtām vai neatļautām vielām, kurām ir noteikta darbību izraisoša atsaucēs vērtība, saskaņā ar Regulu (ES) 2019/1871;
  - c) tik zemu koncentrāciju, ko var analītiski sasniegt, aizliegtām vai neatļautām vielām, kurām nav noteikta darbību izraisoša atsaucēs vērtība;
- 20) “viszemākais kalibrētais līmenis (LCL)” ir viszemākā koncentrācija, kādai mērīšanas sistēma ir kalibrēta;
- 21) “matrica” ir materiāls, no kura ir paņemts paraugs;
- 22) “matricas efekts” ir atšķirība analīzes mērījumā starp šķīdinātājā izšķīdinātu standartu un matricā saskaņotu standartu vai nu ar korekciju, kam izmanto iekšējo standartu, vai arī bez korekcijas, kam izmanto iekšējo standartu;

<sup>(17)</sup> Komisijas Regula (EK) Nr. 124/2009 (2009. gada 10. februāris), ar ko nosaka maksimālos kokcidiostatu un histomonostatu daudzumus pārtikā nenovēršamas šo vielu pārvešanas rezultātā uz barību, kas nav atļaujā pārdzētā barība (OV L 40, 11.2.2009., 7. lpp.).

<sup>(18)</sup> Komisijas Regula (ES) Nr. 37/2010 (2009. gada 22. decembris) par farmakoloģiski aktīvajām vielām un to klasifikāciju pēc to atlieku maksimāli pieļaujamā satura dzīvnieku izcelsmes pārtikas produktos (OV L 15, 20.1.2010., 1. lpp.).

- 23) “saskaņotas matricas standarts” ir tukša matrica (t.i., kurā nav analizējamās vielas), kurai analizējamo vielu pievieno dažādās koncentrācijās pēc parauga apstrādes;
- 24) “pastiprinātas matricas standarts” ir tukša matrica (t.i., kurā nav analizējamās vielas), kurai pirms šķīduma ekstrahēšanas un parauga apstrādes pievieno analizējamo vielu dažādās koncentrācijās;
- 25) “mērāmais lielums” ir konkrētais daudzums, kas ir mērījumu objekts;
- 26) “mērījuma nenoteiktība” ir nenegatīvs parametrs, kas ir saistīts ar mērījuma rezultātu un raksturo to vērtību izkliedi, kuras varētu saprātīgi attiecināt uz mērāmo lielumu, pamatojoties uz izmantoto informāciju;
- 27) “veiktspējas kritēriji” ir uz veiktspējas rādītāju attiecināmas prasības, saskaņā ar ko var spriest, vai analīzes metode ir piemērota paredzētajam lietojumam un vai tā dod uzticamus rezultātus;
- 28) “precizitāte” ir tuva atbilstība starp neatkarīgu testu rezultātiem, kas iegūti, ievērojot izvirzītos nosacījumus, un to izsaka kā testa rezultātu standartnovirzi vai variācijas koeficientu;
- 29) “kvalitatīva metode” ir analīzes metode, kas nosaka vai identificē vielu vai vielu grupu, pamatojoties uz tās ķīmiskajām, bioloģiskajām vai fizikālajām īpašībām;
- 30) “kvantitatīva metode” ir analīzes metode, kas nosaka vielas daudzumu vai masas frakciju tā, ka to var izteikt kā atbilstošo mērvienību skaitlisku vērtību;
- 31) “atgūstamība” ir analizējamās vielas daudzums, kam veikta atgūstamības korekcija, dalīts ar analizējamās vielas pastiprināto daudzumu matricas paraugā un izteikts procentos;
- 32) “atgūstamības korekcija” ir iekšējo standartu izmantošana, matricas kalibrēšanas līknes izmantošana, kā arī atgūstamības korekcijas koeficienta izmantošana un arī šo pieeju kombinācija;
- 33) “standartmateriāls” ir materiāls, kam viena vai vairākas konkrētas īpašības ir pietiekami homogēnas un stabilas un kas ir atzīts par piemērotu tā paredzētajam lietojumam mērīšanas procesā vai nominālo īpašību pārbaudē <sup>(19)</sup>;
- 34) “relatīvais matricas efekts” ir atšķirība analīzes mērījumā starp šķīdinātājā izšķīdinātu standartu un saskaņotas matricas standartu ar korekciju, kam izmanto iekšējo standartu;
- 35) “atkārtojāmība” nozīmē precizitāti apstākļos, kad ar īsiem starplaikiem neatkarīgu testu rezultātus iegūst ar vienu un to pašu metodi, ko izmanto identiskām testa vienībām vienā un tajā pašā laboratorijā tas pats operators, lietojot to pašu aprīkojumu;
- 36) “reproducējamība” ir precizitāte apstākļos, kad testa rezultātus iegūst ar vienu un to pašu metodi, ko izmanto identiskām testa vienībām dažādās laboratorijās dažādi operatori, lietojot dažādu aprīkojumu <sup>(20)</sup>;
- 37) “robustums” ir analīzes metodes jutīgums pret izmaiņām eksperimenta apstākļos, kuros metodi var lietot bez izmaiņām vai ar konkrētām nelielām modifikācijām;
- 38) “skrīninga metode” ir metode, ko izmanto vielas vai vielu grupas klātbūtnes skrīningam interesējošajā līmenī;
- 39) “skrīninga mērķkoncentrācija (STC)” ir koncentrācija, kura ir zemāka par vai vienāda ar CC $\beta$  un pie kuras skrīninga mērījumā paraugs tiek kategorizēts kā iespējami neatbilstošs (pozitīvs skrīninga rezultāts), kā rezultātā tiek ierosināta apstiprinošā testēšana;
- 40) “selektivitāte” ir metodes spēja atšķirt analizējamo vielu, ko mēra, no citām vielām;
- 41) “vienas laboratorijas pētījums” jeb “iekšēja validēšana” ir analītisks pētījums, kurā viena laboratorija, lietojot vienu metodi, analizē vienus un tos pašus vai dažādus testa materiālus dažādos apstākļos pamatota ilguma laikposmos;

<sup>(19)</sup> Pārtikas kodeksa komisija, Apvienoto Nāciju Organizācijas Pārtikas un lauksaimniecības organizācija/Pasaules Veselības organizācija, *Guidelines on analytical terminology* (CAC/GL 72-2009).

<sup>(20)</sup> ISO 5725-1:1994 *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions* (3. nodaļa).

- 42) “standarta pievienošana” ir procedūra, kurā vienu parauga daļu analizē tādu, kāda tā ir, bet pārējām testa porcijām pirms analīzes pievieno zināmus daudzumus standarta analizējamās vielas;
- 43) “standarta analizējamā viela” ir analizējamā viela ar zināmu un apstiprinātu sastāvu un tīrību, kas analizēs izmantojama kā atsaucē;
- 44) “viela” ir matērija ar nemainīgu sastāvu, kuru raksturo to veidojošās vienības un noteiktas fizikālās īpašības;
- 45) “testa porcija” ir vielas daudzums, kas paņemts no parauga, kuram veic testu vai novērošanu;
- 46) “ticamība” ir tuva atbilstība starp garā testa rezultātu virknē iegūto vidējo vērtību un apstiprināto references vērtību;
- 47) “mērvienības” ir tās mērvienības, kas aprakstītas ISO 80000 <sup>(21)</sup> un Padomes Direktīvā 80/181/EEK <sup>(22)</sup>;
- 48) “validēšana” ir vienas laboratorijas pētījumā vai salīdzinošajā pētījumā veikta pierādīšana pārbaudot un efektīva apliecinājuma sniegšana tam, ka konkrētā paredzētā lietojuma konkrētās prasības ir izpildītas <sup>(23)</sup>;
- 49) “laboratorijas iekšējā reproducējamība” jeb “starpprecizitāte/iekšējā reproducējamība” ir mērījumu precizitāte noteiktā laboratorijas iekšējo apstākļu kopumā konkrētā laboratorijā.

### 3. pants

#### Analīzes metodes

Dalībvalstis nodrošina, ka paraugus, kas paņemti saskaņā ar Regulas (ES) 2017/625 34. pantu, analizē ar metodēm, kas atbilst šādām prasībām:

- 1) tās ir dokumentētas testa norādījumos, vēlams, saskaņā ar standartu ISO 78-2:1999 *Chemistry-Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis* <sup>(24)</sup> pielikumiem;
- 2) tās atbilst veiktspējas kritērijiem un citām prasībām, kas attiecībā uz analīzes metodēm ir noteiktas šīs regulas I pielikuma 1. nodaļā;
- 3) tās ir validētas saskaņā ar šīs regulas I pielikuma 2. un 4. nodaļā izklāstītajām prasībām;
- 4) ar tām var konstatēt, vai ir sasniegtas darbību izraisošās atsaucēs vērtības, kas noteiktas Regulā (ES) 2019/1871, noteikt aizliegtu vai neatļautu vielu klātbūtni un konstatēt, vai ir sasniegti maksimālie daudzumi (MD), kas noteikti, pamatojoties uz Regulu (EEK) Nr. 315/93 un Regulu (EK) Nr. 124/2009, un maksimālie atlieku līmeņi (MAL), kas noteikti, pamatojoties uz Regulām (EK) Nr. 1831/2003 un Nr. 470/2009.

### 4. pants

#### Kvalitātes kontrole

Dalībvalstis nodrošina saskaņā ar Regulu (ES) 2017/625 veikto analīžu rezultātu kvalitāti, jo īpaši, kontrolējot testu vai kalibrēšanas rezultātus saskaņā ar standartu ISO/IEC 17025:2017 *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* un šīs regulas I pielikuma 3. nodaļā noteiktajām prasībām attiecībā uz kvalitātes kontroli regulārās analīzēs.

<sup>(21)</sup> ISO 80000-1:2009 “Lielumi un mērvienības. 1. daļa: Vispārīgi (ievads)”.

<sup>(22)</sup> Padomes Direktīva 80/181/EEK (1979. gada 20. decembris) par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz mērvienībām un par Direktīvas 71/354/EEK atcelšanu (OV L 39, 15.2.1980., 40. lpp.).

<sup>(23)</sup> ISO/IEC 17025:2017 “Testēšanas un kalibrēšanas laboratoriju kompetences vispārīgās prasības” (3. nodaļa).

<sup>(24)</sup> ISO 78-2:1999 *Chemistry – Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis* (pielikumi).

*5. pants***Rezultātu interpretēšana**

1. Analīzes rezultātu uzskata par neatbilstošu, ja tas sasniedz vai pārsniedz izšķiršanas robežu apstiprināšanai (CCa).
2. Atļautām vielām, kam ir noteikts MAL vai MD, izšķiršanas robeža apstiprināšanai (CCa) ir koncentrācija, kuru sasniedzot vai pārsniedzot var ar statistisko noteiktību, kuras skaitliskā vērtība ir  $1 - \alpha$ , nolemt, ka atļautā robeža ir pārsniegta.
3. Neatļautām vai aizliegtām vielām vai atļautām vielām, kam nav noteikts MAL vai MD konkrētā sugā vai produktā, izšķiršanas robeža apstiprināšanai (CCa) ir vizuālais koncentrācijas līmenis, kurā var ar statistisko noteiktību, kuras skaitliskā vērtība ir  $1 - \alpha$ , nolemt, ka ir konstatēta konkrētās analizējamās vielas klātbūtne.
4. Neatļautām vai aizliegtām farmakoloģiski aktīvajām vielām  $\alpha$  kļūda ir 1 % vai mazāka. Visām pārējām vielām  $\alpha$  kļūda ir 5 % vai mazāka.

*6. pants***Paraugu ņemšanas metodes**

Dalībvalstis nodrošina, ka paraugus ņem, apstrādā un marķē, izmantojot paraugu ņemšanas metodes, kas sīki aprakstītas šīs regulas II pielikumā.

*7. pants***Atcelšana un pārejas pasākumi**

Lēmumus 2002/657/EK un 98/179/EK atceļ ar šīs regulas spēkā stāšanās dienu.

Tomēr līdz 2026. gada 10. jūnijam Lēmuma 2002/657/EK I pielikuma 2. un 3. punktā norādītās prasības turpina piemērot metodēm, kas ir validētas pirms šīs regulas spēkā stāšanās dienas.

*8. pants***Stāšanās spēkā**

Šī regula stājas spēkā divdesmitajā dienā pēc tās publicēšanas *Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī*.

Šī regula uzliek saistības kopumā un ir tieši piemērojama visās dalībvalstīs.

Briselē, 2021. gada 22. martā

Komisijas vārdā –  
priekšsēdētāja  
Ursula VON DER LEYEN

## I PIELIKUMS

## 1. NODAĻA

## VEIKTSPĒJAS KRITĒRIJI UN CITAS PRASĪBAS ANALĪZES METODĒM

## 1.1. Prasības skrīninga metodēm

## 1.1.1. Piemērotu skrīninga metožu kategorijas

Kā piemērotas skrīninga metodes izmanto kvalitatīvās, puskvantitatīvās vai kvantitatīvās metodes.

## 1.1.2. Prasības bioloģiskajām, bioķīmiskajām vai fizikālķīmiskajām skrīninga metodēm

Aizliegtu vai neatļautu vielu gadījumā CC $\beta$  ir tik zema, cik ar saprātīgiem līdzekļiem konstatējams, un jebkurā gadījumā zemāka par darbību izraisošo atsaucis vērtību (RPA) vielām, kurām saskaņā ar Regulu (ES) 2019/1871 ir noteikta RPA.

Atļautu farmakoloģiski aktīvo vielu gadījumā CC $\beta$  ir zemāka par maksimālo atlieku līmeni (MAL) vai maksimālo daudzumu (MD).

Skrīninga nolūkiem lieto tikai tās analīzes metodes, kurām dokumentāli izsekojamā veidā var pierādīt, ka tās ir validētas un to šķietamās atbilstības attiecība ir zemāka par vai vienāda ar 5 % ( $\beta$  kļūda). Ja rodas aizdomas par neatbilstošu rezultātu, šo rezultātu apstiprina ar apstiprinošu metodi.

Kvantitatīvās skrīninga metodes, ko izmanto gan skrīningam, gan apstiprināšanai, atbilst tām pašām prasībām par pareizību, diapazonu un precizitāti, kas aprakstītas 1.2.2.1. un 1.2.2.2. apakšpunktā.

## 1.2. Prasības apstiprinošajām metodēm

## 1.2.1. Vispārīgās prasības apstiprinošajām metodēm

Aizliegtu vai neatļautu vielu gadījumā CC $\alpha$  ir tik zema, cik ar saprātīgiem līdzekļiem konstatējams. Tādu aizliegtu vai neatļautu vielu gadījumā, kurām saskaņā ar Regulu (ES) 2019/1871 ir noteikta RPA, CC $\alpha$  ir zemāka par darbību izraisošo atsaucis vērtību vai vienāda ar to.

Atļautu vielu gadījumā CC $\alpha$  ir augstāka nekā MAL vai MD, taču pēc iespējas tuvāka MAL vai MD.

Apstiprināšanas nolūkiem lieto tikai tās analīzes metodes, kurām dokumentāli izsekojamā veidā var pierādīt, ka tās ir validētas un to šķietamās neatbilstības attiecība ( $\alpha$  kļūda) aizliegtu vai neatļautu vielu gadījumā ir mazāka par vai vienāda ar 1 %, bet atļautu vielu gadījumā – mazāka par vai vienāda ar 5 %.

Apstiprinošās metodes sniedz informāciju par analizējamās vielas strukturālo ķīmisko sastāvu. Attiecīgi apstiprinošās metodes, kas balstās tikai uz hromatogrāfisko analīzi, neizmantojot masspektrometrisko noteikšanu, vienas pašas nav piemērotas būt par apstiprinošajām metodēm aizliegtu vai neatļautu farmakoloģiski aktīvo vielu gadījumā. Ja masspektrometrija nav piemērota atļautām vielām, var izmantot citas metodes, piemēram, augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju (HPLC) ar diodu matricas detektoru (DAD) un HPLC ar fluorescences detektoru (FLD) vai to apvienojumu.

Ja saskaņā ar apstiprinošo metodi tas nepieciešams, ekstrakcijas procedūras sākumā testa porcijai pievieno piemērotu iekšējo standartu. Atkarībā no pieejamības izmanto vai nu stabilas ar izotopu marķētas analizējamās vielas formas, kas ir īpaši piemērotas masspektrometriskajai noteikšanai, vai analogus savienojumus, kas ir strukturāli cieši radniecīgi ar analizējamo vielu. Ja nevar izmantot piemērotu iekšējo standartu, analizējamās vielas identifikāciju vēlamas apstiprināt ar paralēlo hromatogrāfiju (<sup>1</sup>). Šajā gadījumā iegūst tikai vienu pīķi, palielinātais pīķa augstums (vai laukums) ir ekvivalents pievienotās analizējamās vielas daudzumam. Ja tas nav praktiski iespējams, izmanto saskaņotas matricas vai pastiprinātas matricas standartus.

(<sup>1</sup>) Paralēlā hromatogrāfija ir procedūra, kurā parauga izvilkumu pirms hromatogrāfiskās analīzes posma(-iem) sadala divās daļās. Pirmajai daļai veic hromatogrāfisko analīzi. Otro daļu sajauc ar standarta analizējamo vielu, kurai jāveic mērījumi. Tad arī šim maisījumam veic hromatogrāfisko analīzi. Pievienotās standarta analizējamās vielas daudzumam jābūt līdzīgam aplēstajam analizējamās vielas daudzumam izvilkumā. Paralēlo hromatogrāfiju izmanto, lai uzlabotu analizējamās vielas identifikāciju, ja izmanto hromatogrāfijas metodes, jo īpaši tad, ja nevar izmantot nevienu piemērotu iekšējo standartu.



1.2.2. *Vispārīgie veikspējas kritēriji apstiprinošajām metodēm*1.2.2.1. *Ticamība, balstoties uz atgūstamību*

Atkārtotās sertificēta standartmateriāla analizēs eksperimentāli noteiktās masas frakcijas vidējās vērtības, kam veikta atgūstamības korekcija, novirze no sertificētās vērtības atbilst 1. tabulā minētajiem minimālās ticamības diapazoniem.

1. tabula

**Kvantitatīvo metožu minimālā ticamība**

Masas frakcija	Diapazons
≤ 1 µg/kg	no -50 % līdz +20 %
> 1 µg/kg līdz 10 µg/kg	no -30 % līdz +20 %
≥ 10 µg/kg	no -20 % līdz +20 %

Ja sertificēti standartmateriāli nav pieejami, ir pieņemami, ka mērījumu ticamību novērtē citādi, piemēram, izmantojot materiālus, kuru pieņemtās vērtības ir noteiktas starplaboratoriju pētījumos, vai pievienojot zināmus daudzumus analizējamās(-o) vielas(-u) tukšai matricai.

1.2.2.2. *Precizitāte*

Variācijas koeficients (CV) atkārtotai standartmateriāla vai pastiprināta materiāla analīzei laboratorijas iekšējās reproducējamības apstākļos nepārsniedz līmeni, kas aprēķināts ar Horvica vienādojumu. Vienādojums ir šāds:

$$CV = 2^{(1 - 0,5 \log C)}$$

kur C ir masas frakcija, kas izteikta kā pakāpe (kāpinātājs) no 10 (piem., 1 mg/g = 10<sup>-3</sup>). Ja masas frakcija ir mazāka par 120 µg/kg, Horvica vienādojumā iegūst nepieņemami augstas vērtības. Tāpēc maksimālais pieļaujamais variācijas koeficients nepārsniedz 2. tabulā minētās vērtības.

2. tabula

**Pieņemams variācijas koeficients**

Masas frakcija	Reproducējamības CV (%)
> 1 000 µg/kg	16 (pielāgots no Horvica vienādojuma)
> 120 µg/kg–1 000 µg/kg	22 (pielāgots no Horvica vienādojuma)
10–120 µg/kg	25 *
< 10 µg/kg	30 *

\* \* Norādītais CV (%) ir orientējošs, un tam vajadzētu būt tik zēmam, cik saprātīgi iespējams.

Analīzēm, ko veic atkārtotamības apstākļos, variācijas koeficients atkārtotamības apstākļos ir divas trešdaļas no 2. tabulā minētajām vērtībām vai zemāks.

1.2.3. *Prasības hromatogrāfiskajai nošķiršanai*

Šķidrums hromatogrāfijā (LC) vai gāzu hromatogrāfijā (GC) minimālais pieņemamais izdalīšanas laiks analizējamajai(-ajām) vielai(-ām), ko pēta, ir divreiz garāks par izdalīšanas laiku, kas atbilst kolonnas brīvajam tilpumam. Analizējamās vielas izdalīšanas laiks izvilkumā atbilst kalibrēšanas standarta, saskaņotas matricas standarta vai pastiprinātas matricas standarta izdalīšanas laikam ar ± 0,1 minūtes pielaidi. Ātrajai hromatogrāfijai, kurā izdalīšanas laiks ir mazāks par 2 minūtēm, pieņemamā novirze ir mazāk nekā 5 % no izdalīšanas laika. Ja izmanto iekšēju standartu, analizējamās vielas hromatogrāfiskās izdalīšanas laika attiecība pret iekšējā standarta

hromatogrāfiskās izdalīšanas laiku, proti, analizējamās vielas relatīvais izdalīšanas laiks, atbilst kalibrēšanas standarta, saskaņotas matricas standarta vai pastiprinātas matricas standarta izdalīšanas laikam ar 0,5 % maksimālo novirzi gāzu hromatogrāfijai un 1 % maksimālo novirzi šķidrumu hromatogrāfijai attiecībā uz metodēm, kas validētas no šīs regulas spēkā stāšanās dienas.

#### 1.2.4. Īpaši veikspējas kritēriji masspektrometrijai

##### 1.2.4.1. Masspektrometriskā noteikšana

Masspektrometrisko noteikšanu veic, izmantojot dažas no šādām iespējām:

- 1) pilnas skenēšanas (FS) masas spektru reģistrēšana;
- 2) izvēlētu jonu kontrole (SIM);
- 3) secīgās masspektrometrijas (MS<sup>n</sup>) paņēmieni, piemēram, izvēlētas reakcijas kontrole (SRM);
- 4) masspektrometrijas (MS) vai secīgās masspektrometrijas (MS<sup>n</sup>) paņēmieni apvienojumā ar atbilstošiem jonizēšanas veidiem.

Ir atbilstoša gan zemas izšķirtspējas masspektrometrija (LRMS, masas vienības izšķirtspēja), gan augstas izšķirtspējas masspektrometrija (HRMS), kas ietver, piemēram, divkārtas fokusēšanas sektorus, lidojuma laika (TOF) un *Orbitrap* instrumentus.

Lai apstiprinātu analizējamās vielas identitāti augstas izšķirtspējas masspektrometrijā (HRMS), visu diagnostikas jonu masas novirzei jābūt mazākai par 5 ppm (vai, ja  $m/z < 200$ , mazākai par 1 mDa). Balstoties uz minēto, būtu jāizraugās faktiskā izšķirtspēja, kas atbilst mērķim, un tā parasti ir lielāka nekā 10 000 visam masas diapazonam 10 % atstarpē starp signāliem vai 20 000 pilnajā joslas platumā maksimuma vidusdaļā (FWHM).

Ja masspektrometrisko noteikšanu veic, reģistrējot pilnas skenēšanas spektrus (gan LRMS, gan HRMS), piemēroti ir tikai diagnostikas joni ar relatīvo intensitāti, kas lielāka par 10 % kalibrēšanas standarta, saskaņotas matricas standarta vai pastiprinātas matricas standartu references spektrā. Diagnostikas joni ietver molekulāro jonu, ja tāds ir ar intensitāti  $\geq 10\%$  no galvenā pīķa, un raksturīgos fragmentjonus vai produkta jonus.

Prekursora jona izvēle: ja masspektrometrisko noteikšanu veic ar fragmentēšanu pēc prekursora jona izvēles, prekursora jonu izvēles masas vienības izšķirtspējā vai labākā izšķirtspējā. Izvēlētais prekursora jons ir molekulārais jons, molekulārā jona raksturīgie adukti, raksturīgie produkta joni vai viens no to izotopu joniem. Ja prekursora izvēlē masas atlases logs ir lielāks par vienu daltonu (piemēram, no datiem neatkarīgas iegūšanas gadījumā), paņēmieni uzskata par pilnas skenēšanas apstiprinošo analīzi.

Fragmentjoni un produkta joni: izvēlētie fragmentjoni vai produkta joni ir diagnostikas fragmenti analizējamajai vielai/produktam, ko mēra. Neselektīvas pārejas (piemēram, tropilija katjonu vai ūdens zudumu), ja vien iespējams, izlaiž. Diagnostikas jonu pārpilnību nosaka pēc integrētu ekstrahēto jonu hromatogrammu pīķa laukuma vai augstuma. Tas attiecas arī uz gadījumiem, kad identifikācijai izmanto pilnas skenēšanas mērījumus. Visu diagnostikas jonu signāla un trokšņa (S/N) attiecība ir trīs pret vienu (3:1) vai lielāka.

Relatīvā intensitāte: diagnostikas jonu relatīvo intensitāti (jonu attiecību) izsaka kā procentuālo daļu no vislielākajā daudzumā esošā jona vai pārejas intensitātes. Jonu attiecība jānosaka, salīdzinot spektrus vai integrējot ekstrahēto jonu masas pēdu signālus. Apstiprināmās analizējamās vielas jonu attiecība atbilst attiecībai saskaņotas matricas standartos, pastiprinātas matricas standartos vai standarta šķīdumos, kuri salīdzināmās koncentrācijās mērīti tādos pašos apstākļos, ar relatīvo novirzi  $\pm 40\%$ .

Visās masspektrometriskajās analīzēs nosaka vismaz vienu jonu attiecību. Vēlams, lai tie būtu joni, kas iegūti vienā skenēšanā, taču joni var būt iegūti arī dažādās vienas un tās pašas injekcijas skenēšanās (t. i., pilnajā skenēšanā un fragmentācijas skenēšanā).

## 1.2.4.2. Identifikācija

Lai izvēlētos atbilstošus iegūšanas veidus un izvērtēšanas kritērijus, izmanto identifikācijas punktu sistēmu. Lai apstiprinātu matricā iekļautu tādu vielu identitāti, kurām ir noteikts MAL (atļauta izmantošana), nepieciešami vismaz četri identifikācijas punkti. Neatļautu vai aizliegtu vielu gadījumā nepieciešami pieci identifikācijas punkti. Viens punkts var būt iegūts hromatogrāfiskajā nošķiršanā. 3. tabulā parādīts identifikācijas punktu skaits, ko iegūst ar katru paņēmieni. Lai iegūtu apstiprināšanai nepieciešamos identifikācijas punktus, var pievienot identifikācijas punktus, kas iegūti ar citiem paņēmieniem.

1. Visas masspektrometriskās analīzes apvieno ar nošķiršanas paņēmieni, kam ir konkrētajam lietojumam pietiekamas nošķiršanas spējas un selektivitāte. Piemēroti nošķiršanas paņēmieni cita starpā ir šķīdumu un gāzu hromatogrāfija, kapilārā elektroforēze (CE) un virskritiskā fluīdu hromatogrāfija (SFC). Ja analizējamā viela ir jebkāds izobārisks vai izomērisks savienojums, izdalīšanas laika pieņemamība (t. i.,  $\pm 0,5$  % gāzu hromatogrāfijā un  $\pm 1$  % šķīdumu un virskritiskajā fluīdu hromatogrāfijā) ir obligāta tās identitātes apstiprināšanai.
2. Lai iegūtu minimālo identifikācijas punktu skaitu, var apvienot ne vairāk kā trīs atsevišķus paņēmienus.
3. Atšķirīgi jonizācijas veidi (piemēram, elektronu jonizācija (EI) un ķīmiskā jonizācija (CI)) tiek uzskatīti par atšķirīgiem paņēmieniem.

3. tabula

## Identifikācijas punkti sadalījumā pa paņēmieniem

Paņēmieni	Identifikācijas punkti
Nošķiršana (GC, LC, SFC, CE)	1
LRMS jons	1
Prekursora jona izvēle masas diapazonā $\leq \pm 0,5$ Da	1 (netiešs)
LRMS <sup>n</sup> produkta jons	1,5
HRMS jons	1,5
HRMS <sup>n</sup> produkta jons	2,5

4. tabula

## Ar konkrētiem paņēmieniem un to kombinācijām iegūto identifikācijas punktu skaita piemēri (n = vesels skaitlis)

Paņēmieni(-i)	Nošķiršana	Jonu skaits	Identifikācijas punkti
GC-MS (EI vai CI)	GC	n	1 + n
GC-MS (EI un CI)	GC	2 (EI) + 2 (CI)	1 + 4 = 5
GC-MS (EI vai CI) 2 atvasinājumi	GC	2 (A atvasinājums) + 2 (B atvasinājums)	1 + 4 = 5
LC-MS	LC	n (MS)	1 + n
GC-MS vai LC-MS/MS	GC vai LC	1 prekursors + 2 produkti	1 + 1 + 2 × 1,5 = 5
GC-MS vai LC-MS/MS	GC vai LC	2 prekursori + 2 produkti	1 + 2 + 2 × 1,5 = 6
GC-MS vai LC-MS <sup>3</sup>	GC vai LC	1 prekursors + 1 MS <sup>2</sup> produkts + 1 MS <sup>3</sup> produkts	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
GC-HRMS vai LC-HRMS	GC vai LC	n	1 + n × 1,5

GC-HRMS vai LC-HRMS/MS	GC vai LC	1 prekursors (masas diapazonā $<\pm 0,5$ Da) + 1 produkts	$1 + 1 + 2,5 = 4,5$
GC-HRMS vai LC-HRMS un HRMS/MS	GC vai LC	1 pilnas skenēšanas jons + 1 HRMS produkta jons <sup>a</sup>	$1 + 1,5 + 2,5 = 5$
GC-MS un LC-MS	GC un LC	2 joni (GC-MS) + 1 jons (LC-MS)	$1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6$

<sup>a</sup> Ja prekursora jons ir tāds pats jons (vai adukts, vai izotops) kā HRMS jons, kas kontrolēts pilnajā skenēšanā, papildu identifikācijas punkts par šā prekursora jona izvēli netiek iegūts.

1.2.5. *Īpaši veiktspējas kritēriji analizējamās vielas noteikšanai šķidrums hromatogrāfijā ar noteikšanas paņēmieniem, kas nav masspektrometrija*

Tikai atļautu vielu gadījumā – tālāk norādītos paņēmienus var izmantot kā alternatīvu masspektrometrijas metodēm, ja ir izpildīti šiem paņēmieniem piemērojamie attiecīgie kritēriji:

- 1) pilna skenējuma spektrofotometrija ar diodu matricas detektoru (DAD), ja izmanto kopā ar HPLC;
2. fluorescences detektēšanas spektrofotometrija (FLD), ja izmanto kopā ar HPLC.

Šķidrums hromatogrāfija kopā ar UV/VIS noteikšanu (viens viļņu garums) pati par sevi nav piemērota, lai to izmantotu kā apstiprinošu metodi.

1.2.5.1. Veiktspējas kritēriji pilna skenējuma spektrofotometrijai ar diodu matricas detektoru

Ievēro 1.2.3. punktā iekļautos veiktspējas kritērijus hromatogrāfiskajai nošķiršanai.

Absorbcijas maksimumi analizējamās vielas UV spektrā ir tajos pašos viļņu garumos kā kalibrēšanas standartam matricā, nepārsniedzot maksimālo robežu, ko nosaka pēc noteikšanas sistēmas izšķirtspējas. Noteikšanā ar diodu matricas detektoru šī maksimālā robeža parasti ir  $\pm 2$  nm. Analizējamās vielas spektrs virs 220 nm tajās abu spektru daļās, kuru relatīvā absorbcija ir 10 % vai vairāk, redzami neatšķiras no kalibrēšanas standarta spektra. Šis kritērijs ir ievērots, ja, pirmkārt, uzrādās tie paši maksimumi un, otrkārt, atšķirība starp abiem spektriem nevienā punktā nepārsniedz 10 % no kalibrēšanas standarta absorbcijas. Ja meklēšanai un saskaņošanai izmanto datorizētu bibliotēku, oficiālo paraugu spektra datu un kalibrēšanas šķidruma spektra datu līdzībai jāpārsniedz kritiskais atbilstības koeficients. Šo koeficientu nosaka validēšanas procesa laikā katrai analizējamajai vielai, pamatojoties uz spektriem, attiecībā uz kuriem ir ievēroti iepriekš aprakstītie kritēriji. Pārbauda spektru mainīgumu, ko izraisa parauga matrica un detektora veiktspēja.

1.2.5.2. Veiktspējas kritēriji fluorescences detektēšanas spektrofotometrijai

Ievēro 1.2.3. punktā iekļautos veiktspējas kritērijus hromatogrāfiskajai nošķiršanai.

Ierosināšanas un emisijas viļņu garumus apvienojumā ar hromatogrāfijas nosacījumiem izvēlas tā, lai pēc iespējas samazinātu traucējošo komponentu efektus tukšā parauga izvilkumos. Starp ierosināšanas un emisijas viļņu garumu vajadzētu būt vismaz 50 nanometriem.

Tuvākais pīķa maksimums hromatogrammā no apzīmētā analizējamās vielas pīķa atrodas attālumā, kas atbilst vismaz vienam pilnam pīķa platumam 10 % līmenī no analizējamās vielas pīķa maksimālā augstuma.

To piemēro molekulām, kas uzrāda dabisku fluorescenci, un molekulām, kas uzrāda fluorescenci vai nu pēc transformēšanas, vai pēc atvasināšanas.

## 2. NODAĻA

## VALIDĒŠANA

## 2.1. Veiktspējas rādītāji, kas jānosaka attiecībā uz analīzes metodēm

Metodes validēšana pierāda, ka analīzes metode atbilst kritērijiem, kas piemērojami attiecīgajiem veiktspējas rādītājiem. Dažādām pārbaudēm ir vajadzīgas dažādas metožu kategorijas. 5. tabulā noteikti veiktspējas rādītāji, kas verificējami konkrētajam metodes tipam; plašāks skaidrojums par katru parametru ir sniegts šajā nodaļā.

5. tabula

## Analīzes metožu klasifikācija pēc veiktspējas rādītājiem, kas jānosaka

Metode	Apstiprinājuma		Skrīninga		
	Kvalitatīva	Kvantitatīva	Kvalitatīva	Puskvantitatīva	Kvantitatīva
Vielas	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifikācija saskaņā ar 1.2. apakšnodaļu	x	x			
CC $\alpha$	x	x			
CC $\beta$	–		x	x	x
Ticamība		x			x
Precizitāte		x		(x)	x
Relatīvais matricas efekts/absolūtā atgūstamība *		x			x
Selektivitāte/specifiskums		x	x	x	x
Stabilitāte #		x	x	x	x
Robustums		x	x	x	x

x: ar validēšanu jāpierāda, ka ir izpildītas veiktspējas rādītāju prasības.

x) 1.2.2.2. apakšpunktā minētās precizitātes prasības nav jāizpilda, ja izmanto puskvantitatīvās skrīninga metodes. Tomēr precizitāti nosaka ar mērķi pierādīt, ka metode ir piemērota tam, lai novērstu šķietami atbilstošu analīžu rezultātu iegūvi.

A: aizliegtas vai neatļautas vielas.

B: atļautas vielas.

# Ja matricā esošo analizējamo vielu stabilitātes dati ir pieejami zinātniskajā literatūrā vai iegūti no citas laboratorijas, šie dati attiecīgajā laboratorijā nav jānosaka vēlreiz. Tomēr atsauce uz pieejamajiem šķīdumā esošo analizējamo vielu stabilitātes datiem ir pieņemama tikai tad, ja nodrošinātie apstākļi ir identiski.

\* Attiecas uz masspektrometrijas metodēm; ar validēšanu pierāda, ka ir izpildītas veiktspējas rādītāju prasības. Metodes relatīvo matricas efektu nosaka, ja šis efekts nav ticis novērtēts validēšanas procedūras laikā. Metodes absolūto atgūstamību nosaka, ja netiek izmantots iekšējais standarts vai pastiprinātas matricas kalibrēšana.

## 2.2. Ticamība, atkārtojamība un laboratorijas iekšējā reproducējamība

Šajā apakšnodaļā sniegti validēšanas procedūru piemēri un atsauces. Var izmantot citas pieejas, lai pierādītu, ka metode atbilst veiktspējas kritērijiem, taču tām jāsasniedz tas pats informācijas līmenis un kvalitāte.

### 2.2.1. Konvencionāla validēšana

Lai aprēķinātu parametrus saskaņā ar konvencionālām metodēm, jāveic vairāki atsevišķi eksperimenti. Katrs veikspējas rādītājs jānosaka katrām lielākām izmaiņām (sk. 2.4. apakšnodaļu). Izmantojot metodes, kas ļauj noteikt vairākas analizējamās vielas, vienlaicīgi var analizēt vairākas analizējamās vielas, ja ir izslēgti iespējami būtiski traucējumi. Līdzīgi var noteikt vairākus veikspējas rādītājus. Tādējādi, lai samazinātu darba slodzi, ieteicams pēc iespējas apvienot eksperimentus (piemēram, atkārtojamību un laboratorijas iekšējo reproducējamību ar specifiskumu, tukšo paraugu analīzi ar mērķi noteikt izšķiršanas robežu apstiprināšanai un specifiskuma testēšanu).

#### 2.2.1.1. Ticamība, balstoties uz sertificētu standartmateriālu

Analīzes metodes ticamību vēlamā noteikt ar sertificētu standartmateriālu (CRM). Šī procedūra ir aprakstīta standartā ISO 5725-4:1994 <sup>(2)</sup>.

Piemēram:

- 1) saskaņā ar metodes testa norādījumiem analizē sešus CRM replikātus;
- 2) nosaka analizējamās vielas koncentrāciju, kas ir katrā replikātu paraugā;
- 3) šiem sešiem replikātiem aprēķina vidējo vērtību, standartnovirzi un variācijas koeficientu (%);
- 4) aprēķina ticamību, dalot noteikto vidējo koncentrāciju ar sertificēto vērtību (kas mērīta kā koncentrācija) un reizinot ar 100, lai izteiktu rezultātu procentos.

Ticamība (%) = (vidējā noteiktā koncentrācija, kam veikta atgūstamības korekcija) × 100/sertificētā vērtība

#### 2.2.1.2. Ticamība, balstoties uz pastiprinātiem paraugiem

Ja nav pieejams sertificēts standartmateriāls, metodes ticamību nosaka eksperimentos, kuros izmanto pastiprinātu tukšu matricu, vismaz saskaņā ar šādu shēmu.

1. Metodēm, kas validētas no šīs regulas spēkā stāšanās dienas, izvēlas tukšu materiālu un pastiprina to šādā koncentrācijā:
  - a) 0,5 <sup>(3)</sup>, 1,0 un 1,5 reiz RPA vai
  - b) 0,1 <sup>(4)</sup>, 1,0 un 1,5 reiz MAL vai MD atļautām vielām, vai
  - c) 1,0, 2,0 un 3,0 reiz zemākais kalibrētais līmenis (LCL) neatļautām vielām (kurām nav noteikta RPA).
2. Katrā līmenī analīzes veic sešiem replikātiem.
3. Analizē paraugus.
4. Aprēķina katrā paraugā noteikto koncentrāciju.
5. Aprēķina katra parauga ticamību, izmantojot tālāk norādīto vienādojumu, un pēc tam aprēķina vidējo ticamību un variācijas koeficientu sešiem rezultātiem katrā koncentrācijas līmenī.

Ticamība (%) = (vidējā noteiktā koncentrācija, kam veikta atgūstamības korekcija) × 100/pastiprināšanas līmenis

Attiecībā uz atļautu vielu metodēm, kas validētas pirms šīs regulas piemērošanas dienas, ir pietiekami noteikt metodes ticamību, izmantojot sešas alikvotās daļas, kas pastiprinātas koncentrācijā 0,5, 1,0 un 1,5 reiz MAL vai MD.

<sup>(2)</sup> ISO 5725-4:2020 *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method* (3. noteikums).

<sup>(3)</sup> Ja neatļautas farmakoloģiski aktīvās vielas gadījumā validēšana koncentrācijā 0,5 reiz RPA nav ar saprātīgiem līdzekļiem iespējama, koncentrāciju 0,5 reiz RPA var aizstāt ar viszemāko ar saprātīgiem līdzekļiem konstatējamo koncentrāciju diapazonā no 0,5 līdz 1,0 reiz RPA.

<sup>(4)</sup> Ja konkrētas farmakoloģiski aktīvās vielas gadījumā validēšana koncentrācijā 0,1 reiz MAL nav ar saprātīgiem līdzekļiem iespējama, koncentrāciju 0,1 reiz MAL var aizstāt ar viszemāko ar saprātīgiem līdzekļiem konstatējamo koncentrāciju diapazonā no 0,1 līdz 0,5 reiz MAL.

### 2.2.1.3. Atkārtojamība

1. Attiecībā uz metodēm, kas validētas no šīs regulas spēkā stāšanās dienas, sagatavo vienas un tās pašas sugas identisku tukšu matricu paraugu kopumu. Tos pastiprina ar analizējamo vielu ar mērķi iegūt koncentrācijas, kas ir līdzvērtīgas:
  - a) 0,5 <sup>(5)</sup>, 1,0 un 1,5 reiz RPA vai
  - b) 0,1 <sup>(6)</sup>, 1,0 un 1,5 reiz MAL vai MD atļautām vielām, vai
  - c) 1,0, 2,0 un 3,0 reiz LCL neatļautām vai aizliegtām vielām, ja RPA nav piemērojama.
2. Katrā līmenī analīzes veic vismaz sešiem replikātiem.
3. Analizē paraugus.
4. Aprēķina katrā paraugā noteikto koncentrāciju.
5. Pastiprinātajiem paraugiem aprēķina vidējo koncentrāciju, standartnovirzi un variācijas koeficientu (%).
6. Atkārto šīs darbības vismaz vēl divas reizes.
7. Aprēķina pastiprināto paraugu kopējās vidējās koncentrācijas, standartnovirzes (aprēķinot vidējo lielumu no atsevišķo gadījumu standartnovirzes kvadrātā un izvelkot tā kvadrātsakni) un variācijas koeficientus.

Attiecībā uz atļautu vielu metodēm, kas validētas pirms šīs regulas spēkā stāšanās dienas, ir pietiekami noteikt atkārtojamību ar matricām, kas pastiprinātas koncentrācijā 0,5, 1,0 un 1,5 reiz MAL vai MD.

Atkārtojamību var aprēķināt arī saskaņā ar standartu ISO 5725-2:2019 <sup>(7)</sup>.

### 2.2.1.4. Laboratorijas iekšējā reproducējamība

1. Ja validēšanu veic pēc šīs regulas spēkā stāšanās dienas, sagatavo konkrēta testa materiāla (identiskas vai atšķirīgas matricas) paraugu kopumu, kas pastiprināts ar analizējamo(-ajām) vielu(-ām) ar mērķi iegūt koncentrācijas, kuras līdzvērtīgas:
  - a) 0,5 <sup>(5)</sup>, 1,0 un 1,5 reiz RPA vai
  - b) 0,1 <sup>(6)</sup>, 1,0 un 1,5 reiz MAL vai MD atļautām vielām, vai
  - c) 1,0, 2,0 un 3,0 reiz LCL neatļautām vai aizliegtām vielām, ja RPA nav piemērojama.
2. Veic analīzi katrā koncentrācijas līmenī vismaz sešiem tukšā materiāla replikātiem.
3. Analizē paraugus.
4. Aprēķina katrā paraugā noteikto koncentrāciju.

<sup>(5)</sup> Ja neatļautas farmakoloģiski aktīvās vielas gadījumā validēšana koncentrācijā 0,5 reiz RPA nav ar saprātīgiem līdzekļiem iespējama, koncentrāciju 0,5 reiz RPA var aizstāt ar viszemāko ar saprātīgiem līdzekļiem konstatējamo koncentrāciju diapazonā no 0,5 līdz 1,0 reiz RPA.

<sup>(6)</sup> Ja konkrētas farmakoloģiski aktīvās vielas gadījumā validēšana koncentrācijā 0,1 reiz MAL nav ar saprātīgiem līdzekļiem iespējama, koncentrāciju 0,1 reiz MAL var aizstāt ar viszemāko ar saprātīgiem līdzekļiem konstatējamo koncentrāciju diapazonā no 0,1 līdz 0,5 reiz MAL.

<sup>(7)</sup> ISO 5725-2:2019 *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method* (3. noteikums).

5. Atkarīgo šīs darbības vismaz vēl divas reizes ar dažādām tukšā materiāla partijām, dažādiem operatoriem un tik dažādos vides apstākļos, cik iespējams, piemēram, ar dažādām reaģentu, šķīdinātāju partijām, dažādā istabas temperatūrā, ar dažādiem instrumentiem vai citu parametru variācijām.

6. Pastiprinātajiem paraugiem nosaka vidējo koncentrāciju, standartnovirzi un variācijas koeficientu (%).

Attiecībā uz atļautu vielu metodēm, kas validētas pirms šīs regulas spēkā stāšanās dienas, ir pietiekami noteikt laboratorijas iekšējo reproducējamību ar matricām, kas pastiprinātas koncentrācijā 0,5, 1,0 un 1,5 reiz MAL vai MD.

Laboratorijas iekšējo reproducējamību/starpprecizitāti var aprēķināt arī saskaņā ar standartu ISO 5725-2:2019, standartu ISO 11843-1:1997 <sup>(8)</sup>, Pārtikas kodeksa komisijas pamatnostādņēm CAC/GL 59-2006 <sup>(9)</sup>.

### 2.2.2. Validēšana saskaņā ar alternatīviem modeļiem

Lai aprēķinātu parametrus saskaņā ar alternatīviem modeļiem, jāsteno eksperimenta plāns. Eksperimenta plānu izstrādā atkarībā no dažādo pētāmo sugu skaita un dažādiem pētīšanas faktoriem. Tādējādi pirmais solis visā validēšanas procedūrā ir apsvērt, kādus paraugu kopumus nākotnē analizēs laboratorijā, ar mērķi noteikt visnozīmīgākās sugas un tos faktorus, kas var ietekmēt mērījumu rezultātus. Faktoru pieeja ļauj novērtēt tādu testa rezultātu mērījumu nenoteiktību, kas iegūti dažādos testēšanas apstākļos noteiktā laboratorijā, piemēram, darbu veicot dažādiem analītiķiem, ar dažādiem instrumentiem, dažādām reaģentu partijām, dažādām matricām, dažādu pārbaudei patērēto laiku un dažādās pārbaudžu temperatūrās. Pēc tam jāizvēlas koncentrācijas diapazons atkarībā no mērķa atbilstoši MAL vai MD atļautu vielu gadījumā vai RPA vai LCL aizliegtu vai neatļautu vielu gadījumā.

Faktoru pieejas mērķis ir iegūt uzticamus precizitātes datus un mērījumu datus, vienlaicīgi un kontrolēti variējot izvēlētos faktorus. Tā ļauj izvērtēt faktoru efektu un nejauso efektu kopējo ietekmi. Šis eksperimenta projekts ļauj izpētīt arī analīzes metodes robustumu <sup>(10)</sup> un noteikt iekšējās reproducējamības standartnovirzi matricu vidū.

Tālāk tekstā dots tādas alternatīvas pieejas piemērs, kurā izmanto ortogonālu eksperimenta projekta plānu.

Var izpētīt līdz septiņiem faktoriem (trokšņa faktoriem). Pētījums ir izstrādāts tā, ka precizitāti, ticamību (balstoties uz pastiprinātiem paraugiem), jutīgumu, mērījumu nenoteiktību un kritiskās koncentrācijas var noteikt vienlaikus, īstenojot eksperimenta plānu.

### 6. tabula

#### Ortogonāla eksperimenta projekta plāna piemērs ar septiņiem faktoriem (I–VII) divos variāciju līmeņos (A/B) validēšanas pētījumā ar astoņiem posmiem (faktoru līmeņu kombinācija)

Faktors	I	II	III	IV	V	VI	VII
Posms 01	A	A	A	A	A	A	A
Posms 02	A	A	B	A	B	B	B
Posms 03	A	B	A	B	A	B	B
Posms 04	A	B	B	B	B	A	A

<sup>(8)</sup> ISO 11843-1:1997 "Detektēšanas spējas – 1. daļa: Termins un definīcijas".

<sup>(9)</sup> Pārtikas kodeksa komisija, Apvienoto Nāciju Organizācijas Pārtikas un lauksaimniecības organizācija, Pasaules Veselības organizācija, *Guidelines on estimation of uncertainty of results* (CAC/GL 59-2006).

<sup>(10)</sup> Tajā minētās eksperimenta apstākļu izmaiņas var ietvert izmaiņas parauga materiālos, analizējamajās vielās, uzglabāšanas apstākļos, vides un/vai parauga sagatavošanas apstākļos. Visiem eksperimenta apstākļiem, kas praksē var būt pakļauti svārstībām (piemēram, reaģentu stabilitāte, parauga sastāvs, pH, temperatūra), norāda visas variācijas, kas varētu ietekmēt analīžu rezultātu.



Posms 05	B	A	A	B	B	A	B
Posms 06	B	A	B	B	A	B	A
Posms 07	B	B	A	A	B	B	A
Posms 08	B	B	B	A	A	A	B

Metožu rādītājus aprēķina, kā aprakstījis B. Jülicher un citi <sup>(11)</sup>.

### 2.2.3. Citas validēšanas pieejas

Var izmantot citas pieejas, lai pierādītu, ka metode atbilst veiktspējas rādītāju veiktspējas kritērijiem, taču tām jāsasniedz tas pats informācijas līmenis un kvalitāte. Validēšanu var īstenot arī, veicot starplaboratoriju pētījumu, kādu ir noteicis Pārtikas kodekss, ISO vai IUPAC <sup>(12)</sup>, vai atbilstīgi tādām alternatīvām metodēm kā vienas laboratorijas pētījumi vai iekšēja validēšana <sup>(13)</sup>. Ja piemēro alternatīvas validēšanas procedūras, validēšanas protokolā nosaka to pamatā esošo modeli un stratēģiju ar attiecīgajiem priekšnoteikumiem, pieņēmumiem un formulām vai sniedz vismaz atsauces uz to pieejamību.

### 2.3. Selektivitāte/specifiskums

Spēju izšķirt starp analizējamo vielu un cieši saistītām vielām nosaka, cik vien labi iespējams. Nosaka traucējumus, ko rada homologi, izomēri, noārdīšanās produkti, endogēnās vielas, analogi, interesējošo atlieku metabolisma produkti, matricas savienojumi vai citas vielas, kuras var radīt traucējumus, un, ja nepieciešams, veic izmaiņas metodē, lai novērstu identificētos traucējumus. Lai noteiktu metodes specifiskumu, izmanto šādu pieeju.

1. Atlasa virkni ķīmiski radniecīgu savienojumu vai citu vielu, kas varētu būt sastopamas kopā ar interesējošo savienojumu un varētu būt paraugos, un pārbauda, vai tās varētu traucēt mērķa analizējamās(-o) vielas(-u) analīzei.
2. Analizē attiecīgu skaitu reprezentatīvu tukšo paraugu, piemēram, dažādas partijas vai dažādu dzīvnieku sugu partijas ( $n \geq 20$ ), un pārbauda visus traucējumus (signālus, pīķus vai jonu pēdas) interesējošajā reģionā, kur sagaidāma mērķa analizējamās vielas eluēšana.
3. Pastiprina reprezentatīvus tukšos paraugus ar attiecīgu to vielu koncentrāciju, kas varētu traucēt analizējamās vielas identificēšanu un/vai kvantificēšanu, un izpēta, vai pievienotā viela:
  - a) var izraisīt kļūdainu identificēšanu;
  - b) kavē mērķa analizējamās vielas identificēšanu;
  - c) būtiski ietekmē kvantificēšanu.

### 2.4. Robustums

Pārbauda analīzes metodes veiktspējas noturību dažādos eksperimenta apstākļos, kas ietver, piemēram, dažādus paraugu ņemšanas apstākļus un nelielas izmaiņas, kuras var rasties regulārā testēšanā. Lai testētu metodes robustumu, eksperimenta apstākļos ieviestajām izmaiņām vajadzētu būt nelielām. Izvērtē šo izmaiņu svarīgumu. Visām nelielajām izmaiņām, par kurām parādīts, ka tām ir būtiska ietekme uz pārbaudes veiktspēju, nosaka katru veiktspējas rādītāju.

<sup>(11)</sup> Jülicher, B., Gowik, P., un Uhlig, S., "Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept", *Analyst*, Nr. 120, 1998, 173. lpp.

<sup>(12)</sup> IUPAC, "Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies", *Pure & Applied Chem*, Nr. 67, 1995, 331. lpp.

<sup>(13)</sup> Gowik, P., Jülicher, B., un Uhlig, S., "Multi-residue method for non-steroidal anti-inflammatory drugs in plasma using high performance liquid chromatography-photodiode-array detection. Method description and comprehensive in-house validation", *J. Chromatogr.*, Nr. 716, 1998, 221. lpp.

## 2.5. Stabilitāte

Nosaka kalibrēšanas standarta, saskaņotas matricas standarta un/vai pastiprinātas matricas standartu, kā arī analizējamās vielas vai matricas sastāvdaļu stabilitāti paraugā uzglabāšanas vai analīzes laikā, jo nestabilitāte var ietekmēt testa rezultātu.

Parasti analizējamās vielas stabilitāte ir labi raksturota dažādos uzglabāšanas apstākļos. Eksperimenti, kuru mērķis ir kontrolēt standartu un paraugu uzglabāšanas apstākļus un kurus veic kā daļu no parastās laboratoriju akreditācijas un kvalitātes kontroles sistēmas, var sniegt nepieciešamo informāciju. Ja matricā esošo analizējamo vielu stabilitātes dati ir pieejami (piemēram, balstoties uz informāciju no Eiropas Savienības references laboratorijām, publicētajiem datiem utt.), šie dati nav jānosaka katrā laboratorijā. Tomēr atsauce uz pieejamajiem šķīdumā un matricā esošo analizējamo vielu stabilitātes datiem ir pieņemama tikai tad, ja tiek nodrošināti identiski apstākļi.

Ja nepieciešamie stabilitātes dati nav pieejami, būtu jāizmanto tālāk minētās pieejas.

### 2.5.1. Šķīdumā esošās analizējamās vielas stabilitātes noteikšana

1. Sagatavo svaigus analizējamās(-o) vielas(-u) standartšķīdumus un atšķaida, kā noteikts testa norādījumos, lai iegūtu pietiekamas alikvotās daļas (piemēram, 40) katrā izvēlētajā koncentrācijā. Paraugus sagatavo no:
  - a) analizējamās vielas šķīdumiem, ko izmanto pastiprināšanai;
  - b) analizējamās vielas šķīdumiem, ko izmanto galīgajai analīzei;
  - c) cita interesējoša šķīduma (piemēram, standartu atvasinājuma).
2. Izmēra analizējamās vielas saturu svaigi sagatavotajā šķīdumā saskaņā ar testa norādījumiem.
3. Salej attiecīgus tilpumus piemērotos traukos, uzliek etiķetes un uzglabā saskaņā ar 7. tabulā iekļautajā shēmā norādītajiem gaismas un temperatūras apstākļiem. Uzglabāšanas laiku izvēlas, ņemot vērā piemēroto analīzes praksi, ideālā gadījumā uzglabā līdz pirmajām noārdīšanās pazīmēm, kas novērojamas identificēšanas un/vai kvantificēšanas laikā. Ja stabilitātes pētījuma laikā noārdīšanos nenovēro, stabilitātes pētījumā noteiktais uzglabāšanas ilgums ir vienāds ar šķīduma maksimālā uzglabāšanas perioda ilgumu.
4. Aprēķina analizējamās(-o) vielas(-u) koncentrāciju katrā alikvotajā daļā salīdzinājumā ar analizējamās vielas koncentrāciju svaigi sagatavotajā šķīdumā pēc šādas formulas.

$$\text{Atlikusi analizējamā viela (\%)} = C_i \times 100 / C_{\text{svaigs}}$$

$C_i$  = koncentrācija laika punktā  $i$

$C_{\text{svaigs}}$  = koncentrācija svaigā šķīdumā

Piecu uzglabāto replikātu šķīdumu vidējā vērtība no piecu svaigi sagatavotu replikātu šķīdumu vidējās vērtības atšķiras ne vairāk kā par 15 %. Piecu svaigi sagatavoto šķīdumu vidējo vērtību izmanto kā pamatu procentuālās atšķirības aprēķināšanai.

### 7. tabula

#### Shēma analizējamās vielas stabilitātes noteikšanai šķīdumā

	-20 °C	+ 4 °C	+ 20 °C
Tumšs	10 alikvotās daļas	10 alikvotās daļas	10 alikvotās daļas
Gaišs			10 alikvotās daļas

### 2.5.2. Analizējamās(-o) vielas(-u) stabilitātes noteikšana matricā

1. Ja vien iespējams, lieto dabiski inficētus paraugus. Ja dabiski inficēta matrica nav pieejama, lieto tukšu matricu, kas pastiprināta ar analizējamo vielu.

2. Ja ir pieejama dabiski inficēta matrica, koncentrāciju matricā nosaka, kamēr matrica vēl ir svaiga. Homogenizētās dabiski inficētās matricas papildu alikvotās daļas glabā  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrā vai zemākā temperatūrā, ja nepieciešams, un nosaka analizējamās vielas koncentrācijas, kamēr paraugs tiek glabāts laboratorijā.
3. Ja nav pieejama dabiski inficēta matrica, ņem tukšu matricu un homogenizē to. Sadala matricu piecās alikvotajās daļās. Pastiprina katru alikvoto daļu ar analizējamo vielu, kuru vēlams sagatavot nelielā ūdens šķīduma daudzumā. Nekavējoties analizē vienu alikvoto daļu. Uzglabā atlikušās alikvotās daļas vismaz  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūrā vai zemākā temperatūrā, ja nepieciešams, un analizē tās pēc īstermiņa, vidēja termiņa un ilgtermiņa uzglabāšanas, ņemot vērā piemērotās analīzes metodes.
4. Reģistrē maksimālo pieņemamo uzglabāšanas laiku un optimālos uzglabāšanas apstākļus.

Piecu uzglabāto replikātu šķīdumu vidējā vērtība no piecu svaigi sagatavotu replikātu šķīdumu vidējās vērtības atšķiras ne vairāk kā par laboratorijas iekšējo reproducējamību, kas sasniedzama ar konkrēto metodi. Piecu svaigi sagatavoto šķīdumu vidējo vērtību izmanto kā pamatu procentuālās atšķirības aprēķināšanai.

## 2.6. Izšķiršanas robeža apstiprināšanai (CC $\alpha$ )

CC $\alpha$  nosaka apstiprinošajām metodēm. CC $\alpha$  nosaka apstākļos, kas atbilst identifikācijas prasībām vai prasībām attiecībā uz identifikēšanu un kvantificēšanu, kuras norādītas 1. nodaļā "Veiktspējas kritēriji un citas prasības analīzes metodēm".

Paraugu atbilstības kontroles vajadzībām CC $\alpha$  vērtībā (izšķiršanas robežā apstiprināšanai) jau ņemta vērā kopējā standarta mērījumu nenoteiktība.

1. Neatļautu vai aizliegtu farmakoloģiski aktīvo vielu gadījumā CC $\alpha$  aprēķina šādi:

- a) 1. metode: ar kalibrēšanas līknes procedūru saskaņā ar standartu ISO 11843-1:1997 <sup>(14)</sup> (šeit minēta kā tīrā stāvokļa mainīgā kritiskā vērtība). Šajā gadījumā lieto tukšo materiālu, kas vienādiem soļiem ir pastiprināts RPA vai LCL līmenī un virs tā. Analizē paraugus. Pēc identificēšanas grafiski attēlo signālu, ja iespējams, vai pārrēķināto koncentrāciju pret pievienoto koncentrāciju. Atbilstošā koncentrācija krustpunktā ar y asi plus 2,33 reiz laboratorijas iekšējās reproducējamības standartnovirze šajā krustpunktā ir vienāda ar izšķiršanas robežu. Šī metode ir piemērojama tikai kvantitatīvām pārbaudēm. Ar šo pieeju iegūtās izšķiršanas robežas verificē, analizējot tukšu matricu, kas pastiprināta līdz aprēķinātajai izšķiršanas robežai;
- b) 2. metode: analizē vismaz 20 reprezentatīvus tukšos materiālus uz matricu, lai varētu aprēķināt signāla un trokšņa attiecību laika logā, kurā gaidāma analizējamā viela. Par izšķiršanas robežu var izmantot trīskāršu signāla un trokšņa attiecību. Tas ir piemērojams kvantitatīvām un kvalitatīvām pārbaudēm. Ar šo pieeju iegūtās izšķiršanas robežas verificē, analizējot tukšu matricu, kas pastiprināta līdz aprēķinātajai izšķiršanas robežai;
- c) 3. metode:  $CC\alpha = LCL + k(\text{vienpusējs, } 99\%) \times (\text{kopējā})$  standarta mērījumu nenoteiktība zemākajā kalibrētajā līmenī.

Neatļautām vai aizliegtām farmakoloģiski aktīvajām vielām atkarībā no validēšanas eksperimenta (un tā attiecīgajām brīvības pakāpēm) pamatoti varētu piemērot t-sadalījumu vai – ja par pamatu ņem Gausa sadalījumu (vienpusējs,  $n = \infty$ ) – izmanto k faktoru 2,33.

Laboratorijas iekšējā reproducējamība un ticamība ir piemērotas (kopējās) standarta mērījumu nenoteiktības definēšanai, ja tās noteiktas, ņemot vērā visus attiecīgos ietekmējošos faktorus.

CC $\alpha$  aprēķināšanas 2. metodi var izmantot tikai līdz 2026. gada 1. janvārim un tikai tad, ja metodes validētas pirms šīs regulas spēkā stāšanās dienas. Ja metodes validētas pēc šīs regulas spēkā stāšanās dienas, izmanto tikai 1. vai 3. metodi.

<sup>(14)</sup> ISO 11843-1:1997 "Detektēšanas spējas – 1. daļa: Termins un definīcijas".

2. Atļautu vielu gadījumā CCa aprēķina šādi:

a) atļautām vielām matricu/sugu kombinācijās, kurām noteikts MAL vai MD:

- i) 1. metode: ar kalibrēšanas līknes procedūru saskaņā ar standartu ISO 11843-1:1997 (šeit minēta kā tīrā stāvokļa mainīgā kritiskā vērtība). Šajā gadījumā lieto tukšo materiālu, kas vienādiem soļiem ir pastiprināts MAL vai MD līmenī un virs tiem. Analizē paraugus. Pēc identificēšanas grafiski attēlo signālu, ja iespējams, vai pārrēķināto koncentrāciju pret pievienoto koncentrāciju. Atbilstošā koncentrācija MAL vai MD līmenī plus 1,64 reiz laboratorijas iekšējās reproducējamības standartnovirze pie atļautās robežas ir vienāda ar izšķiršanas robežu ( $\alpha = 5\%$ );
- ii) 2. metode:  $CCa = MAL \text{ (vai MD)} + k(\text{vienpusējs, } 95\%) \times (\text{kopējā}) \text{ standarta mērijumu nenoteiktība MAL vai MD līmenī.}$

Atļautām vielām atkarībā no validēšanas eksperimenta (un tā attiecīgajām brīvības pakāpēm) pamatoti varētu piemērot t-sadalījumu vai – ja par pamatu ņem Gausa sadalījumu (vienpusējs,  $n = \infty$ ) – izmanto k faktoru 1,64.

Laboratorijas iekšējā reproducējamība un ticamība ir piemērotas (kopējās) standarta mērijumu nenoteiktības definēšanai, ja tās noteiktas, ņemot vērā visus attiecīgos ietekmējošos faktorus.

Farmakoloģiski aktīvajām vielām, kurām MAL ir noteikts dažādu vielu summai, CCa vielai, kura paraugā ir vislielākajā koncentrācijā, izmanto kā CCa, ar ko novērtē mērītā parauga vielu summu;

- b) nav atļautu vielu atlieku matricas/sugu kombinācijās, attiecībā uz kurām nav noteikts MAL, ja vien nav notikusi atļauta ārstēšana saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 11. pantu. Atļautām vielām, kurām MAL nav noteikts, CCa aprēķināšanai izmanto kaskādes MAL, kas noteikts saskaņā ar Komisijas Īstenošanas regulu (ES) 2018/470<sup>(15)</sup>. Piemēro iepriekšējā apakšpunktā minēto 1. vai 2. metodi, taču "MAL" ir 0,5 reiz kaskādes MAL ar mērķi 0,1 reiz kaskādes MAL, ja ar saprātīgiem līdzekļiem iespējams.

2.7. **Noteikšanas spēja skrīningam (CCβ)**

CCβ nosaka skrīninga metodēm. CCβ nosaka saskaņā ar šā pielikuma 1. nodaļu "Veiktspējas kritēriji un citas prasības analīzes metodēm" un atbilstīgi 5. tabulā minētajām prasībām. Tomēr skrīninga metodēm nav jāpiemēro identifikācijas pilnās prasības (sk. 1.2.3., 1.2.4. un 1.2.5. punktu).

1. Neatļautu vai aizliegtu farmakoloģiski aktīvo vielu gadījumā nodrošina, ka β kļūda ir maksimums 5 %. CCβ aprēķina šādi:

- a) 1. metode: kalibrēšanas līknes procedūra saskaņā ar standartu ISO 11843-1:1997 (šeit minēta kā tīrā stāvokļa mainīgā minimālā nosakāmā vērtība). Šajā gadījumā lieto reprezentatīvu tukšo materiālu, kas vienādiem soļiem ir pastiprināts RPA līmenī un zem tā vai, ja RPA nav noteikta, ap skrīninga mērķkoncentrāciju (STC). Analizē paraugus. Grafiski attēlo signālu pret pievienoto koncentrāciju. Atbilstošā koncentrācija STC līmenī plus 1,64 reiz izmērītā vidējā sastāva laboratorijas iekšējās reproducējamības standartnovirze STC līmenī ir vienāda ar noteikšanas spēju. Ekstrapolāciju ievērojami zem zemākā pastiprināšanas līmeņa (< 50 % no zemākā pastiprināšanas līmeņa) apstiprina ar eksperimentu datiem validēšanas posmā;
- b) 2. metode: pastiprināta tukšā materiāla pētīšana koncentrācijas līmenī, kas atbilst STC, un koncentrācijas līmenī, kas ir augstāks par STC. Lai šai noteikšanai nodrošinātu uzticamu pamatu, katrā koncentrācijas līmenī analizē 20 pastiprinātus tukšos materiālus. Koncentrācijas līmenis, kurā paliek tikai ≤ 5 % šķietami atbilstošu rezultātu, ir vienāds ar metodes noteikšanas spēju;
- c) 3. metode:  $CC\beta = STC + k(\text{vienpusējs, } 95\%) \times (\text{kopējā}) \text{ standarta mērijumu nenoteiktība STC līmenī vai virs tā.}$

<sup>(15)</sup> Komisijas Īstenošanas regula (ES) 2018/470 (2018. gada 21. marts) par sīki izstrādātiem noteikumiem par maksimāli pieļaujamo atlieku daudzumu, kuru ņem vērā, lai pārbaudītu pārtikas produktus, kas iegūti no dzīvniekiem, kuri Eiropas Savienībā apstrādāti saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 11. pantu (OV L 79, 22.3.2018., 16. lpp.).

Neatļautām vai aizliegtām farmakoloģiski aktīvajām vielām atkarībā no validēšanas eksperimenta (un tā attiecīgajām brīvības pakāpēm) pamatoti varētu piemērot t-sadalījumu vai – ja par pamatu ņem Gausa sadalījumu (vienpusējs,  $n = \infty$ ) – izmanto k faktoru 1,64.

Laboratorijas iekšējā reproducējamība un ticamība ir piemērotas (kopējās) standarta mērījumu nenoteiktības definēšanai, ja tās noteiktas, ņemot vērā visus attiecīgos ietekmējošos faktorus.

2. Atļautu vielu gadījumā nodrošina, ka  $\beta$  kļūda ir maksimums 5 %.  $CC\beta$  aprēķina šādi:

- a) 1. metode: ar kalibrēšanas līknes procedūru saskaņā ar standartu ISO 11843-1:1997 (šeit minēta kā tīrā stāvokļa mainīgā minimālā nosakāmā vērtība). Šajā gadījumā lieto reprezentatīvu tukšo materiālu, kas vienādiem soļiem ir pastiprināts pie un zem atļautās robežas, sākot no *STC*. Analizē paraugus un identificē analizējamo(-ās) vielu(-as). Aprēķina izmērītā vidējā sastāva standartnovirzi *STC* līmenī.

Atbilstošā koncentrācija *STC* līmenī plus 1,64 reiz izmērītā vidējā sastāva laboratorijas iekšējās reproducējamības standartnovirze *STC* līmenī ir vienāda ar noteikšanas spēju;

- b) 2. metode: pastiprināta tukšā materiāla pētīšana koncentrācijas līmenī, kas ir zem atļautās robežas. Lai šai noteikšanai nodrošinātu uzticamu pamatu, katrā koncentrācijas līmenī analizē 20 pastiprinātus tukšos materiālus. Koncentrācijas līmenis, kurā paliek tikai  $\leq 5$  % šķietami atbilstošu rezultātu, ir vienāds ar metodes noteikšanas spēju;
- c) 3. metode:  $CC\beta = STC + k(\text{vienpusējs, } 95\%) \times (\text{kopējā})$  standarta mērījumu nenoteiktība *STC* līmenī vai virs tā.

Atļautām vielām atkarībā no validēšanas eksperimenta (un tā attiecīgajām brīvības pakāpēm) pamatoti varētu piemērot t-sadalījumu vai – ja par pamatu ņem Gausa sadalījumu (vienpusējs,  $n = \infty$ ) – izmanto k faktoru 1,64 (saskaņā ar kaskādes sistēmu vai parastu MAL).

Laboratorijas iekšējā reproducējamība un ticamība ir piemērotas (kopējās) standarta mērījumu nenoteiktības definēšanai, ja tās noteiktas, ņemot vērā visus attiecīgos ietekmējošos faktorus.

Farmakoloģiski aktīvajām vielām, kurām MAL ir noteikts dažādu vielu summai,  $CC\beta$  vielai, kura paraugā ir vislielākajā koncentrācijā, izmanto kā  $CC\beta$ , ar ko novērtē izmērītā parauga vielu summu.

## 2.8. Kalibrēšanas līknes

Ja kvantificēšanai izmanto kalibrēšanas līknes:

- 1) līknes konstruēšanā vajadzētu izmantot vismaz piecus līmeņus, vēlams, ar vienādu intervālu starp tiem (ietverot nulles līmeni);
- 2) apraksta līknes darbības diapazonu;
- 3) apraksta līknes matemātisko formulu un datu atbilstību līknei (determinācijas koeficientu  $R^2$ );
- 4) apraksta līknes parametru pieņemamības diapazonus.

Uz standarta šķīduma, saskaņotās matricas standartiem vai pastiprinātās matricas standartiem balstītām kalibrēšanas līknēm norāda pieņemamos diapazonus tiem kalibrēšanas līknes parametriem, kas var atšķirties pa sērijām.

## 2.9. Absolūtā atgūstamība

Metodes absolūto atgūstamību nosaka, ja netiek izmantots iekšējais standarts vai pastiprinātās matricas kalibrēšana.

Ja 1. tabulā noteiktās ticamības prasības ir ievērotas, var izmantot fiksētu korekcijas koeficientu. Pretējā gadījumā izmanto konkrētajai partijai iegūto atgūstamības koeficientu. Atgūstamības korekcijas koeficienta vietā var arī izmantot standarta pievienošanas <sup>(16)</sup> procedūru vai iekšēju standartu.

Absolūto atgūstamību aprēķina vismaz sešām reprezentatīvām matricas partijām.

Tukšas matricas alikvoto daļu pastiprina ar analizējamo vielu pirms ekstrakcijas, un vēl vienu tukšas matricas alikvoto daļu pastiprina pēc parauga sagatavošanas attiecīgā koncentrācijas līmenī, un nosaka analizējamās vielas koncentrāciju.

Atgūstamību aprēķina šādi:

atgūstamība (analizējamā viela) = (pastiprinātas matricas standarts)/(saskaņotas matricas standarts) × 100.

## 2.10. Relatīvais matricas efekts

Relatīvo matricas efektu nosaka visos gadījumos. To var veikt validēšanas ietvaros vai atsevišķos eksperimentos. Relatīvo matricas efektu aprēķina vismaz 20 dažādām tukšām partijām (matricas/sugas) saskaņā ar metodes darbības jomu, piemēram, aptveramajām dažādajām sugām.

Pēc ekstrakcijas tukšā matrica būtu jāpastiprina ar analizējamo vielu RPA, MAL vai MD līmenī un būtu jāanalizē kopā ar tīru analizējamās vielas šķīdumu.

Relatīvo matricas efektu jeb matricas koeficientu (MF) aprēķina šādi:

$$MF (\text{standarts}) = \frac{\text{MMS standarta piķa laukums}}{\text{šķīduma standarta piķa laukums}}$$

$$MF (\text{IS}) = \frac{\text{MMSIS piķa laukums}}{\text{šķīduma IS piķa laukums}}$$

$$MF (\text{standarts, kas normalizēts attiecībā uz IS}) = \frac{MF (\text{standarts})}{MF (\text{IS})}$$

IS: iekšējais standarts

MMS: saskaņotas matricas standarts

MF (standarts, kas normalizēts attiecībā uz IS) gadījumā variācijas koeficients nepārsniedz 20 %.

## 2. NODAĻA

### KVALITĀTES KONTROLE REGULĀRAS ANALĪZES LAIKĀ – PASTĀVĪGA METODES VEIKTSPĒJAS VERIFIKĀCIJA

Ievēro standarta ISO/IEC 17025:2017 <sup>(17)</sup> 7.7. nodaļā paredzētās prasības, kas attiecas uz analīzes rezultātu kvalitātes nodrošināšanu.

Regulārās analīzes laikā metodes veiktspējas pierādīšanai vēlams izmantot sertificētu standartmateriālu (CRM) analīzi. Tā kā CRM, kas satur attiecīgās analizējamās vielas nepieciešamajā koncentrācijas līmenī, ir pieejami reti, kā alternatīvu var izmantot arī standartmateriālus, kurus nodrošinājušas un raksturojušas Eiropas Savienības references laboratorijas vai laboratorijas, kas ir akreditētas saskaņā ar ISO/IEC 17043:2010 <sup>(18)</sup>. Kā vēl vienu alternatīvu var izmantot iekšējos standartmateriālus, kas tiek regulāri kontrolēti.

Regulārās analīzes laikā pastāvīgā metodes veiktspējas verifikācija būtu jāveic skrīninga posmā un apstiprināšanas posmā.

<sup>(16)</sup> Pievienotās standarta analizējamās vielas daudzums var būt, piemēram, divas līdz piecas reizes lielāks nekā aplēstais analizējamās vielas daudzums paraugā. Šī procedūra ir paredzēta tam, lai noteiktu analizējamās vielas saturu paraugā, ņemot vērā atgūstamību analīzes procedūrā.

<sup>(17)</sup> ISO/IEC 17025: 2017 "Testēšanas un kalibrēšanas laboratoriju kompetences vispārīgās prasības" (7.7. nodaļa).

<sup>(18)</sup> ISO/IEC 17043:2010 "Atbilstības novērtēšana. Vispārīgās prasības kvalifikācijas pārbaudei".

#### 1. Skrīninga posmā:

katrai veikto analīžu sērijai (partijai) vienlaikus analizē šādu kvalitātes kontroles paraugu kopumu:

- a) instrumenta sistēmas piemērotības kontrolparaugs, ideālā gadījumā – konkrētai metodei raksturīgs;
- b) kvalitātes kontroles paraugi, kas ir pastiprināti *STC* tuvā koncentrācijā, ideālā gadījumā – atļautu farmakoloģiski aktīvo vielu, kā arī aizliegtu vai neatļautu vielu skrīninga  $CC\beta$  līmenī;
- c) atbilstošs kontrolparaugs (tukši paraugi) un attiecīgā gadījumā tukši reaģenti.

#### 2. Apstiprināšanas posmā:

katrai veikto analīžu sērijai (partijai) vienlaikus analizē šādu kvalitātes kontroles paraugu kopumu:

- a) instrumenta sistēmas piemērotības kontrolparaugs, ideālā gadījumā – konkrētai metodei raksturīgs;
- b) kvalitātes kontroles paraugi, kas ir pastiprināti *MAL* vai *MD* tuvā koncentrācijā atļautām farmakoloģiski aktīvajām vielām vai *RPA* vai *LCL* tuvā koncentrācijā aizliegtām vai neatļautām vielām (neatbilstoši kontrolparaugi);
- c) atbilstošs kontrolparaugs (tukši paraugi) un attiecīgā gadījumā tukši reaģenti.

Kvalitātes kontroles paraugiem ieteicama šāda secība: instrumenta sistēmas piemērotības kontrolparaugs, atbilstošs kontrolparaugs, apstiprināms(-i) paraugs(-i), vēlreiz atbilstošs kontrolparaugs un pastiprināts kvalitātes kontroles paraugs (neatbilstoši kontrolparaugi).

Kvantitatīvu metožu gadījumā attiecībā uz katru oficiālo paraugu partiju pirms vai pēc iepriekš minētajiem paraugiem analizē un mēra kalibrēšanas līkni.

Ja tas ir praktiski iespējams, ar kvalitātes kontroles grafikiem saskaņā ar standarta ISO/IEC 17025:2017 7.7. nodaļu izvērtē visu neatbilstošajos kontrolparaugos esošo mērķa analizējamo vielu ticamību (balstoties uz pastiprinātiem paraugiem). Ja tādēļ nepieciešams ticamību noteikt nesamērīgi daudz reižu, analizējamo vielu skaitu var samazināt līdz reprezentatīvu analizējamo vielu skaitam.

### 3. NODAĻA

#### IEPRIEKŠ VALIDĒTAS METODES VALIDĒTĀS DARBĪBAS JOMAS PAPLAŠINĀŠANA

Dažreiz nepieciešams paplašināt iepriekš visaptveroši validētas metodes darbības jomu. Šādos gadījumos darbības joma būtu jāpaplašina efektīvi un analītiski pamatoti. To var panākt, validējot mazāku skaitu paraugu (piemēram, pusi no paraugiem), nevis validējot visus paraugus.

Tomēr to modifikāciju veids un skaits, kas jāvalidē vienā samazinātās validēšanas shēmā, vienmēr ir balstīts uz ekspertu zināšanām un pieredzi, piemēram, noteikšanas paņēmiena izmaiņu gadījumā vienmēr būtu nepieciešama pilnīga validēšana.

Kopumā, lai nodrošinātu metodes pastāvīgu validēšanu, tās veiktspēju nepārtraukti pārrauga un salīdzina ar sākotnēji iegūtajiem validēšanas parametriem. Ideālā gadījumā šī pastāvīgā metodes veiktspējas kontrole ir izstrādāta tā, lai datus, kuru trūkst pilnīgai validēšanai, varētu apkopot laika gaitā (piemēram, ar dažiem datu punktiem no kvalitātes kontroles paraugiem katrā analīzes sērijā).

#### 4.1. **Metožu paplašināšana attiecībā uz koncentrāciju diapazonu**

*MAL*, *MD* un *RPA* izmaiņu dēļ var kļūt nepieciešams pielāgot koncentrācijas diapazonu, kuram metode ir validēta. Šādā gadījumā ir pieņemama samazinātas validēšanas shēmas piemērošana.

Modificētā diapazona kalibrēšanas līknes būtu jāsaģatavo atbilstīgi validētajai procedūrai. Būtu jāanalizē dažādas partijas, kas pastiprinātas dažādos koncentrācijas līmeņos (sk. 2.2.1. un 2.2.2. punktu). Ticamībai, atkārtojamībai un laboratorijas iekšējai reproducējamībai/starpprecizitātei vajadzētu būt pieņemamā diapazonā salīdzinājumā ar tiem pašiem sākotnēji validētās metodes rādītājiem. Attiecīgā gadījumā būtu jāpārreķina  $CC\beta$  (skrīninga metodēm) un  $CC\alpha$  (apstiprinošajām metodēm).

#### 4.2. **Metožu paplašināšana attiecībā uz papildu vielām**

Kopumā metodes paplašināšana, attiecinot to uz papildu savienojumiem, ir iespējama tikai tādu analizējamo vielu gadījumā, kas struktūras un rādītāju ziņā ir līdzīgas vielām, kurām jau piemēro analīzes metodi. Šādā gadījumā ir pieņemama samazinātas validēšanas shēmas piemērošana. Nav arī pieļaujamas atkāpes no metodes apraksta.

Papildu vielu kalibrēšanas līknes būtu jā sagatavo atbilstīgi validētajai procedūrai. Būtu jā analizē dažādas matricas materiālu partijas, kas pastiprinātas dažādos koncentrācijas līmeņos (sk. 2.2.1. un 2.2.2. punktu). Ticamībai, atkārtojamībai un laboratorijas iekšējai reproducējamībai/starpprecizitātei vajadzētu būt diapazonā, kas salīdzināms ar šo rādītāju diapazonu, kurš raksturīgs pārējām analizējamajām vielām, kam piemērota sākotnēji validētā metode, kā arī vajadzētu atbilst 1.2.2. punktā noteiktajām prasībām. Jāaprēķina jauno analizējamo vielu CC $\beta$  (skrīninga metodēm) un CC $\alpha$  (apstiprinošajām metodēm).

#### 4.3. **Metožu paplašināšana attiecībā uz matricām/sugām**

Jaunu matricu vai sugu iekļaušana jau validētā analīzes metodē vienmēr ir lēmums, kas jāpieņem par katru gadījumu atsevišķi un kas balstīts uz līdz šim iegūtajām zināšanām un pieredzi saistībā ar metodi un iepriekšējiem eksperimentiem, kuros novērtēts potenciālais matricas efekts un traucējumi. Parasti tas būs iespējams tikai attiecībā uz matricām, kurām ir līdzīgas iezīmes, un nekritiskām analizējamām vielām (stabilitāte, nosakāmība).

Kalibrēšanas līknes (standartam vai matricai) būtu jā sagatavo atbilstīgi validētajai procedūrai. Būtu jā analizē dažādas matricas materiāla partijas, kas pastiprinātas dažādos koncentrācijas līmeņos (sk. 2.2.1. un 2.2.2. punktu). Ticamībai, atkārtojamībai un laboratorijas iekšējai reproducējamībai/starpprecizitātei vajadzētu būt pieņemamā diapazonā salīdzinājumā ar tiem pašiem sākotnēji validētās metodes rādītājiem, kā arī vajadzētu atbilst 1.2.2. punktā noteiktajām prasībām. Atkarībā no validēšanas pieejas varētu būt jāaprēķina CC $\beta$  (skrīninga metodēm) vai CC $\alpha$  (apstiprinošajām metodēm).

Ja rezultāti salīdzinājumā ar sākotnējās matricas vērtībām nav pieņemamā diapazonā, katras matricas/sugas veikspējas parametru noteikšanai būs nepieciešama papildu pilnīga validēšana.

Ja konkrētas vielas MAL dažām matricām atšķiras, visticamāk, būs grūti pielāgot metodes darbības jomu papildu matricai/sugai un koncentrācijai, jo šādā gadījumā jāņem vērā divas modifikācijas. Šādos gadījumos ieteicama pilnīga validēšana.

---



## II PIELIKUMS

## PARAUGU ŅEMŠANAS PROCEDŪRAS UN OFICIĀLĀ PARAUGU APSTRĀDE

**1. Paraugu daudzums**

Minimālos paraugu daudzumus nosaka valsts atlieku uzraudzības programmā. Minimālais paraugu daudzums ir pietiekams, lai sertificētās laboratorijas varētu īstenot analīzes procedūras, kas nepieciešamas, lai pabeigtu skrīningu un apstiprinošās analīzes. Konkrēti mājputnu, akvakultūras dzīvnieku, trušu, saimniecībā audzētu medijamo dzīvnieku, rāpuļu un kukaiņu gadījumā paraugs aptver vienu vai vairākus dzīvniekus atkarībā no analīzes metožu prasībām. Olu gadījumā parauga lielums ir vismaz 12 olas vai vairāk atkarībā no izmantotajām analīzes metodēm. Ja vienā paraugā ar dažādām analīzes metodēm jāanalizē vairākas vielu kategorijas, parauga lielumu attiecīgi palielina.

**2. Iedalījums apakšparaugos**

Ja vien tas ir tehniski iespējams vai tiek pieprasīts valsts tiesību aktos, katru paraugu sadala vismaz divos vienādos apakšparaugos, kur katram var veikt pilnīgu analīzes procedūru. Sadalīšanu apakšparaugos var veikt paraugu ņemšanas vietā vai laboratorijā.

**3. Izsekojamība**

Katru paraugu ņem tā, lai vienmēr būtu iespējams to izsekot līdz izcelsmes saimniecībai un dzīvnieku partijai vai attiecīgā gadījumā līdz konkrētajam dzīvniekam. Konkrēti piena gadījumā saskaņā ar dalībvalsts izvēli paraugus var ņemt jebkurā no šādām vietām:

1. saimniecībā no savākšanas trauka;
2. piensaimniecības nozares līmenī pirms piena izvadišanas.

**4. Paraugu ņemšanas trauki**

Paraugus ievāc piemērotos traukos, lai saglabātu paraugu integritāti un izsekojamību. Trauki jo īpaši novērš aizstāšanu, krustenisko kontamināciju un noārdīšanos. Traukus oficiāli aizzīmogo.

**5. Paraugu ņemšanas atskaite**

Pēc katras paraugu ņemšanas procedūras sagatavo atskaiti.

Paraugu ņemšanas atskaitē inspektors iekļauj vismaz šādus datus:

- 1) kompetento iestāžu adrese;
- 2) inspektora vārds un uzvārds vai identifikācijas kods;
- 3) parauga oficiālais koda numurs;
- 4) parauga ņemšanas datums;
- 5) personas, kurai pieder dzīvnieki vai dzīvnieku izcelsmes produkti, vai personas, kura ir atbildīga par dzīvniekiem vai to izcelsmes produktiem, vārds, uzvārds un adrese;
- 6) dzīvnieku izcelsmes saimniecības nosaukums un adrese (ja paraugs tiek ņemts saimniecībā);
- 7) uzņēmuma reģistrācijas numurs/lopkautuves numurs;
- 8) dzīvnieka vai produkta identifikācija;
- 9) dzīvnieka suga;
- 10) parauga matrica;
- 11) attiecīgā gadījumā zāles, kas izmantotas pēdējo četru nedēļu laikā pirms parauga ņemšanas (ja paraugu ņem saimniecībā);
- 12) viela vai vielu grupas, kas tiks pārbaudītas;
- 13) īpašas piezīmes.

Atkarībā no paraugu ņemšanas procedūras jānodrošina atskaites kopijas drukātā vai elektroniskā formātā. Paraugu ņemšanas atskaiti un tās kopijas aizpilda tā, lai nodrošinātu to autentiskumu un juridisko spēku, un šajā nolūkā minētie dokumenti var būt jāparaksta inspektoram. Ja paraugus ņem saimniecībā, paraugu ņemšanas atskaites oriģinālu parakstīt var tikt aicināts lauksaimnieks vai viņa pārstāvis.

Paraugu ņemšanas atskaites oriģināls paliek kompetentajā iestādē, kurai ir jānodrošina, ka nepiederošas personas nevar piekļūt atskaites oriģinālam.

Ja vajadzīgs, lauksaimnieku vai uzņēmuma īpašnieku var informēt par veikto paraugu ņemšanu.

#### 6. Paraugu ņemšanas atskaite laboratorijai

Laboratorijai paredzētā paraugu ņemšanas atskaite, ko izveido kompetentās iestādes, atbilst standarta ISO/IEC 17025:2017 <sup>(1)</sup> 7. nodaļas prasībām un ietver vismaz šādu informāciju:

- 1) kompetento iestāžu vai izraudzīto iestāžu adrese;
- 2) inspektora vārds un uzvārds vai identifikācijas kods;
- 3) parauga oficiālais koda numurs;
- 4) parauga ņemšanas datums;
- 5) dzīvnieka suga;
- 6) parauga matrica;
- 7) vielas vai vielu grupas, kas tiks pārbaudītas;
- 8) īpašas piezīmes.

Paraugu ņemšanas atskaiti laboratorijai pievieno paraugam, kad to nosūta uz laboratoriju.

#### 7. Transports un uzglabāšana

Atlieku uzraudzības programmās nosaka piemērotos uzglabāšanas un transporta apstākļus katrai analizējamās vielas un matricas kombinācijai, lai nodrošinātu analizējamās vielas stabilitāti un parauga integritāti. Transportēšanas laiks ir pēc iespējas īsāks, un temperatūra transportēšanas laikā ir atbilstoša analizējamās vielas stabilitātes nodrošināšanai.

Īpašu uzmanību pievērš transporta kastēm, temperatūrai un piegādes līdz atbildīgajai laboratorijai laikam.

Ja uzraudzības programmas prasības netiek ievērotas, laboratorija nekavējoties informē kompetento iestādi.

---

<sup>(1)</sup> ISO/IEC 17025:2017 "Testēšanas un kalibrēšanas laboratoriju kompetences vispārīgās prasības" (7.7. nodaļa).