

Dan it-test hu mahsub purament bhala ghodda ta' dokumentazzjoni u m'ghandu l-ebda effett legali. L-istituzzjonijiet tal-Unjoni m'ghandhom l-ebda responsabbiltà għall-kontenut tiegħu. Il-verżjonijiet awtentiċi tal-atti rilevanti, inklużi l-preamboli tagħhom, huma daww ippubblikati fil-Ġurnal Uffiċjali tal-Unjoni Ewropea u disponibbli f'EUR-Lex. Daww it-testi uffiċjali huma aċċessibbli direttament permezz tal-links inkorporati f'dan id-dokument

► **B**

ID-DEĊIŻJONI TAL-KUMMISSJONI

tat- 12 ta' Awissu 2002

li jimplementa d-Direttiva tal-Kunsill 96/23/KE rigward il-hidma ta' metodi analitiċi u l-interpretazzjoni tar-riżultati

(notifikata taħt dokument numru K(2002) 3044)

(Test b'rilevanza għaž-ŻEE)

(2002/657/KE)

(ĠU L 221, 17.8.2002, p. 8)

Emendata minn:

		Ġurnal Uffiċjali		
		Nru	Pagna	Data
► <u>M1</u>	Id-Deciżjoni tal-Kummissjoni 2003/181/KE tat-13 ta' Marzu 2003	L 71	17	15.3.2003
► <u>M2</u>	Id-Deciżjoni tal-Kummissjoni 2004/25/KE tat-22 ta' Diċembru 2003	L 6	38	10.1.2004
► <u>M3</u>	Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2021/808 tat-22 ta' Marzu 2021	L 180	84	21.5.2021
► <u>M4</u>	emendat bir-Regolament ta' Implimentazzjoni tal-Kummissjoni (UE) 2021/810 tal-20 ta' Mejju 2021	L 180	112	21.5.2021

▼ B

ID-DEĊIŻJONI TAL-KUMMISSJONI

tat- 12 ta' Awissu 2002

**li jimplimenta d-Direttiva tal-Kunsill 96/23/KE rigward il-hidma ta'
metodi analitiċi u l-interpretazzjoni tar-riżultati**

(notifikata taht dokument numru K(2002) 3044)

(Test b'rilevanza għaż-ŻEE)

(2002/657/KE)

▼ M3

▼ M4

▼M3

▼M4

▼B

2. KRITERJI TAL-HIDMA U REKWIŻITI OHRAJN GHAL METODI ANALITIČI

Metodi analitiċi jew kombinazzjonijiet ta' metodi minbarra dawk deskritti hawn taht jistghu jintużaw biss għal *screening* jew għal skopijiet konfermatorji jekk jista' jiġi ppruvat illi jilhqgħu r-rekwiżiti rilevanti mwaqqfa f'din id-Deċiżjoni.

2.1. REKWIŻITI ĠENERALI

2.1.1. Maniġġjar tal-kampjuni

Il-kampjuni għandhom jiġi maniġġjati u pproċessati b'tali mod li hemm ċans massimu ta' skoperta tas-sostanza. Il-proċeduri ta' l-immaniġġjar tal-kampjuni għandhom jipprevjenu l-possibilità tal-kontaminazzjoni aċċidentali jew telf ta' l-analiti.

2.1.2. Twestiq tat-testijiet

2.1.2.1. *L-irkupru*

Waq t-tal-analiżi tal-kampjuni l-irkupru għandu jiġi ddeterminat f'kull lott ta' kampjuni, jekk jintuża fattur tal-korrezzjoni ta' l-irkupru fiss. Jekk l-irkupru huwa limitat, il-fattur fiss tal-korrezzjoni jista' għalhekk jintuża. Inkella il-fatturi ta' l-irkupru akkwistat għal dak il-lott speċifiku għandu jintuża, sakemm il-fattur speċifiku ta' l-irkupru ta' l-analite fil-kampjun għandu jiġi applikat f'liema każ għandha tintuża l-proċedura standard ta' l-addizzjoni (ara 3.5) jew standard intern għad-determinazzjoni kwantitattiva ta' analite fil-kampjun.

2.1.2.2. *Speċifiċità*

Metodu għandu jkun jista' jiddistingwi bejn l-analite u sostanzi oħrajn taht kondizzjonijiet sperimentali. Għandha tingħata stima dwar l-estent sa fejn dan huwa possibbli. Strateġiji biex tiġi kkumbattuta kwalunkwe interferenza ma' sostanzi meta tintuża t-teknika ta' kejl deskritta, eż., omologi, analogi, prodotti metabolici tar-residwu ta' interess għandhom jiġu wżati. Huwa ta' importanza prinċipali illi l-interferenza, li tista' ssir mill-komponenti tal-matrici, tiġi investigata.

2.2. METODI TA' SCREENING

Għandhom jintużaw biss għal skopijiet ta' *screening* b'konformità mad-direttiva 96/23/KE dawk it-tekniki analitiċi li għalihom jista' jintwera b'mod dokumentat u traċċabbli illi huma validati u għandhom rata ta' konformità falza ta' < 5 % ((1-żball) fil-livell ta' interess. Fil-każ ta' riżultat suspettat mhux konformi dan ir-riżultat għandu jiġi kkonfermat b'metodu konfermatorju.

2.3. METODI KONFERMATORJI GHAL RESIDWI U KONTAMINANTI ORGANIČI

Metodi konfermatorji għar-residwi jew il-kontaminanti organiċi għandhom jipprovdu informazzjoni dwar l-istruttura kimika ta' l-analite. Konsegwentement metodi bbażati biss fuq analiżi kromatografika mingħajr l-użu ta' skoperta spettrometrika m'humiex xierqa waħedhom għall-użu bħala metodi konfermatorji. Iżda, jekk teknika waħedha m' għandhiex biżżejjed speċifiċità l-ispeċifiċità mixtiqa għandha tiġi akkwistata bil-proċeduri analitiċi li jikkonsistu f'kombinazzjonijiet xierqa għat-tindif, separazzjoni(jiet) kromatografiċi u skoperta spettrometrika.

▼B

Dawn il-metodi jew kombinazzjonijiet ta' metodi li ġejjin huma kkunsidrati xierqa għall-identifikazzjoni ta' residwi jew kontaminanti organiċi ta' grupp ta' sustanzi indikati

Tabella 1

Metodi konfermatorji xierqa għar-residwi jew kontaminanti organiċi

Teknika ta' kejl	Sustanzi Anness 1 96/23/KE	Limitazzjonijiet
LC jew GC bi skoperta spettrometrija massa	Gruppi A u B	Biss jekk wara separazzjoni kromatografika on-line jew <i>off-line</i> Biss jekk tekniċi ta' skanjar shah jintużaw jew bl-użu ta' mhux inqas minn 3 (grupp B) jew 4 (grupp A) punti ta' identifikazzjoni għal tekniċi li ma jirreġistrawx l-ispettri tal-massa shah
LC jew GC bi skoperta spettrometrija	Gruppi A u B	Għandhom jintlaħqu rekwiżiti speċifiċi għall-assorbiment fl-ispettrometrija ta' l-IR
LC- <i>full-scan</i> DAD	Grupp B	Għandhom jintlaħqu rekwiżiti speċifiċi għall-assorbiment fl-ispettrometrija tal-UV
LC -florexxenza	Grupp B	Biss għall-molekuli li juru florexxenza native u għal molekuli li juru florexxenza jew wara trasformazzjoni jew wara derivatizzazzjoni
2-D TLC - full-scan UV/VIS	Grupp B	HPTLC bi-dimenzjonali u l-ko-kromatografija huma obbligatori
GC-Elektron capture detection	Grupp B	Biss jekk jintużaw żewġ kolonni ta' polarità differenti
LC-immunogramma	Grupp B	Biss jekk jintużaw żewġ sistemi kromatografiċi differenti jew metodu ieħor ta' skoperta indipendenti
LC-UV/VIS (tul ta' wave wahda)	Group B	Biss jekk jintużaw żewġ żewġ sistemi kromatografiċi differenti jew metodu ieħor ta' skoperta indipendenti.

2.3.1. Kriterji u rekwiżiti ta' hidma komuni

Il-metodi konfermatorji għandhom jipprovdu informazzjoni dwar l-istruttura kimika ta' l-analite. Meta aktar minn kompost wiehed jagħti l-istess risposta, allura l-metodu ma jistax jiddiskrimina bejn dawk il-komposti. Metodi bbażati biss fuq analiżi kromatografika mingħajr l-użu ta' skoperta spettrometrija mhumiex xierqa wahedhom għall-użu konfermatorju.

Fejn użat fil-metodu, għandu jiżdied standard intern xieraq għall-parti tat-test fil-bidu tal-proċedura ta' estrazzjoni. Skond id-disponibilità għandhom jintużaw jew forom ittikkettjati bl-isotope ta' l-analite, li huma partikolarment xierqa għall-iskoperta spettrometrija massa, jew komposti li huma stutturalment relatati ma' l-analite.

▼B

Meta ma jista' jintuża l-ebda standard intern xieraq, l-identifikazzjoni ta' l-analite għandha tiġi kkonfermata bil-ko-kromatografija. F'dan il-każ għandu jiġi akkwistat punt ewlieni wiehed biss, fejn l-għoli tal-punt ewlieni mtejjeb (jew l-arja) għandha tkun ekwivalenti għall-ammont ta' analite miżjud. Bil-kromatografija bil-gass (GC) jew bil-kromatografija likwida (LC), il-wesgħa ewlenija f'nofs l-għoli massimu għandu jkun bejn 90 % u 110 % tal-wisgħa oriġinali, u l-hijiniet ta' ritenzjoni għandhom ikunu identiċi f' margini ta' 5 %. Għal metodi ta' kromatografija fuq saff irqiq (TLC), għandha tiġi intensifikata biss it-tikka li hija maħsuba li hija l-analite; tikka ġdida m' għandhiex tidher u l-apparenza viżiva m' għandhiex tinbidel.

Materjal ta' riferenza jew materjal iffortifikat li fih ammont magħruf ta' analite, fil-limitu permess jew il-limitu tad-deċiżjoni jew qrib (kampjun ta' kontroll mhux konformi) kif ukoll materjali ta' kontroll konformi kif ukoll reagent vojta għandhom preferibbilment jintużaw fil-proċedura shiha fl-istess hin ma' kull lott ta' kampjuni tat-testijiet analizzati. L-ordni għall-injezzjoni ta' l-estratti fl-istrument analitiku huwa kif ġej: reagent vojta, kampjun tal-kontroll konformi, kampjun(i) li għandu/hom jiġu/I kkonfermat(i), kampjun għall-kontroll konformi għal darb'ohra u fl-aħħar kampjun għall-kontroll mhux konformi. Varjazzjonijiet minn din is-sekwenza għandhom jiġu ġġustifikati

2.3.2. Kriterji ta' hidma addizzjonali u rekwiżiti oħrajn għal metodi ta' analiżi kwantitattivi

2.3.2.1. Verita' tal-metodi kwantitattivi

Fil-każ ta' analiżi ripetuti ta' materjal ta' riferenza ċċertifikat, il-gradi ta' gwidi għad-devjazzjoni tal-medja korretta bl-irkupru ddeterminat bl-esperimenti tas-sehem tal-piż mil-valur iċċertifikat huma kif ġej:

Tabella 2

Verita' minima tal-metodi kwantitattivi

Sehem tal-piż	Skala
≤ 1 jig/kg	50 % sa + 20
> 1 jig/kg to 10 jig/kg	30 % sa + 10
≥ 10 jig/kg	20 % sa + 10

Meta mhumix disponibbli tali CRMs, huwa aċċettabbli illi l-verita' tal-kejl tiġi stmata permezz ta' l-irkupru ta' addizzjonijiet ta' ammonti magħrufa ta' l-analite/i għal matriċi vojta. Data korretta bil-medja ta' l-irkupru huma aċċettabbli biss meta jaqgħu fil-meded li jidhru fit-Tabella 2.

2.3.2.2. Preċiżjoni tal-metodi kwantitattivi

Il-koeffiċjenti inter-laboratorju tal-varjazzjoni (CV) għall-analiżi ripetuta ta' materjal ta' riferenza jew materjal fortifikat, taht kondizzjonijiet ta' riproducibilita' m'għandux jeċċedi l-livell ikkalkolat bl-Ekwazzjoni ta' Horwitz. L-ekwazzjoni hija

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

fejn C hija s-sehem tal-piż espress bħala potenza (esponent) ta' 10 (e.g. 1 mg/g = 10^{-3}). L-eżempji jintwerew fit-Tabella 3.



Tabella 3

eżempji għaċ-CV tar-riproduċibilità ta' metodi kwantitativi fi skala ta' ishma tal-piż ta' l-analite

Sehem tal-Piż	CVs tar-Riproduċibilità CV(%)
1 jig/kg	(*)
10 jig/kg	(*)
100 jig/kg	23
1 000 jig/kg (1 jig/kg)	16

(*) Għal ishma tal-piż inqas minn 100 jig/kg l-applikazzjoni ta' l-Ewkazzjoni ta' Horwitz tagħti valuri għoljin mhux aċċettabbli. Għalhekk is-CVs għal konċentrazzjonijiet inqas minn 100 jig/kg għandhom ikunu baxxi kemm jista' jkun.

Għall-analiżi mwettqa taht kondizzjonijiet ta' repetibilità, is-CV inter-laboratorju tipikament ikun bejn nofs u żewġ terzi tal-valuri msemmija fuq. Għal analiżi mwettqa taht kondizzjonijiet ta' repetibilità fil-laboratorju, is-CV fil-laboratorju m'għandux ikun akbar mis-CV tar-riproduċibilità.

F'każ ta' sostanzi f'limitu permess stabbilit, il-metodu għandu jilhaq ir-riproduċibilità fil-laboratorju mhux akbar mis-CV tar-riproduċibilità korrispondenti f'konċentrazzjoni ta' 0,5 x il-limitu permess.

2.3.3. Kriterji ta' hidma u rekwiżiti oħrajn għal skoperta massa spettrometrika

Metodi massi spettrometriċi huma xierqa għal konsiderazzjoni bħala metodi konfermatorji biss wara separazzjoni kromatografika on-line jew off-line.

2.3.3.1. Separazzjoni kromatografika

Għal proċeduri GC-MS, is-separazzjoni kromatografika bil-gass għandha ssir bl-użu ta' kolonni kapillari. Għall-proċeduri LC-MS, is-separazzjoni kromatografika għandha ssir bl-użu ta' kolonni LC xierqa. F'kwilunkwe każ, il-hin minimu ta' ritenzjoni aċċettabbli għall-analite li qed tiġi eżaminata hija darbtejn daqs il-hin ta' ritenzjoni li jikkorrispondi għall-volum vojt tal-kolonna. Il-hin ta' ritenzjoni (jew il-hin ta' ritenzjoni relattiv) ta' l-analite fil-parti tat-test għandu jaqbel ma' dak ta' l-istandard tal-kalibratura fi żmien ta' ritenzjoni speċifikat. Iż-żmien ta' ritenzjoni għandu jkun kommensurat mal-qawwa tar-riżoluzzjoni tas-sistema kromatografika. Is-sehem tal-hin tar-ritenzjoni kromatografika ta' l-analite għal dak ta' l-istandard inter, i.e., il-hin ta' ritenzjoni relattiv ta' l-analite, għandu jikkorrispondi ma' dak tas-soluzzjoni tal-kalibratura b'tolleranza ta' $\pm 0,5$ % għal GC u $\pm 2,5$ % għal LC.

2.3.3.2. Skoperta spettrometrika tal-piż

L-iskoperta spettrometrika tal-piż għandha titwettaq billi jintużaw metodi ta' MS bħal reġistrazzjoni ta' spettri ta' piż shiħ (*scans* shiħ) jew sorveljanza ta' l-ions magħżula (SIM), kif ukoll metodi MS-MS bħal Sorveljanza ta' Reazzjonijiet Magħżula (SRM), jew metodi oħrajn xierqa ta' MS jew MS-MS flimkien ma' modi ta' jonizzazzjoni xierqa. Fl-ispettrometrija massa ta' riżoluzzjoni għolja (FIRMS), ir-riżoluzzjoni tipikament tkun akbar minn 10 000 għall-iskala shiħa tal-piż f'wied ta' 10 %.

▼B

Scan shiħa: meta d-determinazzjoni spettrometrika tal-piż issir bi tlietliet ta' spettra ta' *scan* shiħa, il-preżenza tal-joni djanjostiċi mkejla kollha (l-jone molekulari, addutti karatteristiċi ta' l-jone molekulari, joni karatteristiċi tas-sehem u joni ta' l-iżotopi) b'intensità relattiva ta' aktar minn 10 % fl-ispettru ta' riferenza ta' l-istandard tal-kalibratura hija obligatorja.

SIM: meta d-determinazzjoni spettrometrika tal-piż issir bil-frammentografija, il-jone molekulari għandu preferibbilment ikun wieħed mill-joni djanjostiċi magħżula (l-jone molekulari, addutti karatteristiċi ta' l-jone molekulari, joni karatteristiċi tas-sehem u joni ta' l-iżotopi). L-joni djanjostiċi magħżula m'għandhomx joriġinaw esklussivament mill-istess parti tal-molekula li-grad tas-sinjali għall-hoss għal kull jone djanjostiku għandha tkun $\geq 3:1$.

Scan shiħa u SIM: L-intensitajiet relattivi tal-joni skoperti, espress bħala perċentwal ta' l-intensità ta' l-jone l-aktar intens jew tranżizzjoni, għandhom jikkorrispondu għal dawġ ta' l-istandard tal-kalibratura, jew minn tahlitiet standard għall-kalibratura jew minn kampjuni *spiked*, imkejla taħt l-istess kondizzjonijiet, fit-tolleranzi li ġejjin:

Tabella 4

Tolleranzi massimi permessi għal intensitajiet relattivi ta' l-joni bl-użu ta' skala ta' tekniċi spettrometriċi dwar il-piż

Intensità relattiva (% tal-base peak)	EI-GC-MS (relattiv)	CI-GC-MS, GC-MS “LC-MS, LC-MS” (relattiv)
> 50 %	± 10 %	± 20 %
> 20 % 50 %	± 15 %	± 25 %
> 10 % 20 %	± 20 %	± 30 %
≤ 10 %	± 50 %	± 50 %

Interpretazzjoni tad-data spettrali dwar il-piż: L-intensitajiet relattivi ta' l-joni relattivi u/jew pari tal-jone tal-prodott prekursur għandhom jiġu identifikati billi jitqabblu l-ispettri jew bl-integrazzjoni tas-sinjali tat-traċċi tal-piż wieħed. Meta jiġi applikat korrezzjoni fi sfond, dan għandu jiġi applikat uniformament fil-lott kollu (ara 2.3.1, paragrafu 4) u għandu jiġi indikat b'mod ċar.

Scan shiħa: Meta jiġu rreġistrati spettri ta' *scan* shiħa fl-ispettrometrija ta' piż wieħed, għandhom ikunu preżenti minimu ta' erba' joni b'intensità relattiva ta' ≥ 10 % tal-base peak. L-jone molekulari għandu jiġi inkluz jekk huwa preżenti fl-ispettru ta' riferenza b'intensità ta' ≥ 10 %, Għall-inqas erba' joni għandhom ikunu fit-tolleranzi massimi permessi għal intensitajiet ta' l-joni rispettivi (Tabella 5). Tiftix fil-libreriji meġhun mill-kompjuter jista' jintuża. F'dan il-każ, it-tqabbil tad-data spettrali dwar il-piż fil-kampjuni tat-test ma' dak tat-tahlita tal-kalibratura għandha teċċedi fattur ta' qbil kritiku. Dan il-fattur għandu jiġi ddeterminat waqt il-proċess tal-validazzjoni għal kull analite a bażi ta' spettri li għalihom il-kriterji deskritti taħt ikunu ntlahqu. Il-varjabilità fl-ispettri kkaważa mill-matriċi tal-kampjuni u hídma tad-indikatur għandhom jiġu vverifikati.

▼B

SIM: Meta l-ishma tal-piż jitkejl bl-użu ta' tekniċi mhux ta' *scan* shiha, sistema ta' punti ta' identifikazzjoni għandha tintuża sabiex id-data tiġi interpretata. Għall-konferma ta' sostanzi elenkati fil-Grupp A ta' l-Anness I tad-Direttiva 96/23/KE, għandu jkun mehtieg minimu ta' 4 punti ta' identifikazzjoni. Għall-konferma ta' sostanzi elenkati fil-Grupp B ta' l-Anness I tad-Direttiva 96/23/KE, huwa mehtieg minimu ta' 3 punti ta' identifikazzjoni. It-tabella taht turi n-numru ta' punti ta' identifikazzjoni li jista' jiggwadanja kull wiehed mill-metodi bażiċi spettrometriċi tal-piż. Iżda, sabiex ikun hemm kwalifika għall-punti ta' identifikazzjoni mehtieġa għall-konferma u s-somma tal-punti ta' identifikazzjoni li għandhom jiġu kkalkolati:

- (a) għandu jitkejjel minimu ta' mhux inqas minn skala waħda ta' jone, u
- (b) l-iskali kollha mkejla rilevanti ta' l-joni għandhom jilhq u l-kriterji deskritti fuq, u
- (ċ) jistgħu jiġu kkombinati massimu ta' tliet metodi separati biex jiġi akkwistat in-numru minimu ta' punti ta' identifikazzjoni.

Tabella 5

Ir-relazzjoni bejn skala ta' klassijiet ta' ishma tal-piż u l-punti ta' identifikazzjoni gwadanjati

Teknika ta' MS	Punti ta' identifikazzjoni ggwanajti għal kull jone
Spettrometrija tal-piż ta' riżoluzzjoni baxxa (LR)	1,0
Jone tal-prekursur LR-MS	1,0
Prodotti ta' tranżizzjoni LR-MS	1,5
HRMS	2,0
Jone tal-prekursur HR- MS	2,0
Prodotti ta' tranżizzjoni HR-MS	2,5

Noti:

- (1) Kull jone jista' jingħadd darba biss.
- (2) GC-MS bl-użu ta' jonizzazzjoni ta' l-impatt ta' l-elettroni jitqies bħala metodu differenti minn GC-MS bl-użu ta' ionisation kimika
- (3) L-analite differenti tista' tintuża biex jiġdied in-numru ta' punti ta' identifikazzjoni biss jekk id-derivativi jużaw kimiċi ta' reazzjoni differenti.
- (4) Għal sostanzi fil-Grupp A ta' l-Anness I tad-Direttiva 96/23/KE, jekk waħda mit-tekniċi tintuża fil-proċedura analitika: HPLC flimkien ma' full-*scan* diode array spectrophotometry (DAD); HPLC flimkien ma' skoperta tal-florescenza; HPLC flimkien ma' immunogramma; TLKC bi-dimensjonali flimkien ma' skoperta spettrometrika; jista' jiġi kkontribwit massimu ta' punt wiehed ta' identifikazzjoni, kemm-il darba jintlaħqu l-kriterji rivelanti għal dawn il-metodi.
- (5) Il-prodotti ta' transizzjoni jistgħu jinkludi prodotti derivati kif ukoll derivati minn derivati.

Tabella 6

Eżempji tan-numru ta' punti ta' identifikazzjoni ggwanajti għal skala ta' metodi u kumbinazzjonijiet tagħhom (n = integer)

Metodu/i	Numru ta' joni	Punti ta' identifikazzjoni
GC-MS (El jew CI)	N	n
GC-MS (El u CI)	2 (El) + 2 (CI)	4
GC-MS (El jew CI) 2 derivati	2 (Derivativ A) + 2 (Derivativ B)	4

▼ B

Metodu/i	Numru ta' joni	Punti ta' identifikazzjoni
LC-MS	N	n
GC-MS-MS	1 prekursor u 2 derivattivi	4
LC-MS-MS	1 prekursor u 2 derivattivi	4
GC-MS-MS	2 joni prekursori, kull wiehed b'derivattivi wiehed	5
LC-MS-MS	2 joni prekursori, kull wiehed b'derivattivi wiehed	5
LC-MS-MS-MS	1 prekursor, 1 derivattiv u 2 derivattivi mid-derivattiv	5,5
HRMS	N	2 n
GC-MS u LC-MS	2 + 2	4
GC-MS u HRMS	2 + 1	4

2.3.4. **Kriterji tal-hidma u rekwiżiti ohrajn għall-kromatografija flimkien ma' l-iskoperta bl-Infrared**

Punti għoljin xierqa: Il-punti għoljin xierqa huma l-massimi ta' l-assorbiment fl-ispettru ta' l-infrared ta' standard tal-kalibratura li jilhaq dawn ir-rekwiżiti li ġejjin.

2.3.4.1. *Skoperta bl-infra-red*

Massimu ta' l-assorbiment: Dan għandu jkun skala tan-numru tal-mewġa 4 000 - 500 cm⁻¹.

Intensità ta' l-assorbiment: Dan m'għandux ikun inqas minn jew

(a) assorbenza speċifika molari ta' 40 rigward il-peak *base line*; jew

(b) assorbenza relattiva ta' 12,5 % ta' l-assorbenza tal-punt l-aktar għoli l-aktar intens fir-reġjun ta' 4 000 - 5 000 cm⁻¹

fejn it-tnejn jitkejl rigward assorbenza żero, u 5 % ta' l-assorbenza tal-punt l-aktar għoli l-aktar intens fir-reġjun ta' 4 000 - 5 000 cm⁻¹ meta t-tnejn jitkejl rigward il- *peak base line* tagħhom

Nota: Għalkemm il-punti l-aktar għoljin adegwati skond (a) jistgħu jiġu preferuti minn perspettiva teoretika, dawk skond (b) huma aktar faċli biex jiġu determinati fil-prattika.

In-numru ta' punti l-aktar għoljin fl-ispettru infrared ta' l-analite li l-frekwenzi tagħhom jikkorrispondu ma' punt l-aktar għoli fl-ispettru ta' l-istandard tal-kalibratura, f'margini ta' ± 1 cm⁻¹ jiġi ddeterminat.

2.3.4.2. *Interpretazzjoni ta' data spettrali ta' l-infra-red*

L-assorbiment għandu jkun preżenti fir-reġjuni kollha ta' l-ispettru ta' l-analite li jikkorrispondu ma' punt l-aktar għoli adegwat fl-ispettru ta' riferenza ta' l-istandard tal-kalibratura. Minimu ta' sitt punti l-aktar għoljin adegwati huwa meħtieġ fl-ispettru ta' l-infrared ta' l-istandard tal-kalibratura. Jekk hemm inqas minn sitt punti l-aktar għoljin (7), l-ispettru in kwistjoni ma jistax jintuża bħala spettru ta' riferenza. Il-'marka', i.e., il-perċentwal tal-punti l-aktar għoljin adegwati misjuba fl-ispettru ta' l-infrared ta' l-analite, għandu jkun mhux inqas minn 50. Fejn m'hemm qbil eżatt għal punt l-aktar għoli adegwat, ir-reġjun rilevanti ta' l-ispettru ta' l-analite għandhu jkun konsistenti mal-preżenza ta' punt l-aktar għoli li jaqbel. Il-proċedura tghodd biss għal punti l-aktar għoljin ta' l-assorbiment fl-ispettru tal-kampjun n' intensità ta' għall-inqas tliet darbiet daqs il-*peak noise*.

▼B

2.3.5. **Kriterji tal-hidma u rekwiżiti ohrajn għad-determinazzjoni ta' analite bl-użu ta' LC ma' metodi ohrajn ta' skoperta**2.3.5.1. *Separazzjoni kromatografika*

Għandu jintuża standard intern jekk huwa disponibbli materjal xieraq għal dan l-iskop. Għandu preferibbilment ikun standard relatat b'hin ta' ritenzjoni qrib dak ta' l-analite. L-analite għandu jeluta fil-hin tar-ritenzjoni li huwa tipiku għall-istandard tal-kalibratura korrispondenti ta' l-istess kondizzjonijiet sperimentali. Il-hin minimu ta' ritenzjoni aċċettabbli għal analite għandu jkun darbtejn daqs il-hin ta' ritenzjoni li jikkorrispondi għall-volum vojt tal-kolonna. Il-proporzjon tal-hin ta' ritenzjoni ta' l-analite għal dak ta' l-istandard intern, i.e., il-hin ta' ritenzjoni relattiv ta' l-analite, għandu jkun l-istess bhal dak ta' l-istandard tal-kalibratura fil-matriċi xierqa, f'marginu ta' $\pm 2,5$ %.

2.3.5.2. *Skoperta bl-isca shiha UV/VIS*

Għandhom jitlaħqu l-kriterji tal-hidma għall-metodi ta' l-LC.

Il-massimi ta' l-assorbiment fl-ispettru ta' l-analite għandhom ikunu fl-istess wavelengths bhal dawk ta' l-istandard tal-kalibratura f'margini ddeterminat bir-reżoluzzjoni tas-sistema ta' l-iskoperta. Għall-iskoperta *bid-diode array*, dan huwa tipikament ± 2 nm. L-ispettru ta' l-analite 'l fuq minn 220 nm għandu, għal dawk il-partijiet taż-żewġ spettri b'assorbenza relattiva ≥ 10 %, ma jkunx viżibbilment differenti mill-ispettru ta' l-istandard tal-kalibratura. Dan il-kriterji jintlaħaq l-ewwel nett meta l-istess massimi jkunu preżenti u t-tieni meta d-differenza bejn iż-żewġ spettri ma tkun fl-ebda punt osservat aktar minn 10 % ta' l-assorbenza ta' l-istandard tal-kalibratura. Fil-każ li jintużaw tfittxija fil-librerji jew tqabbil bl-ghajnuna tal-kompjuter, il-paragun bejn id-data spettrali fil-kampjuni tat-test ma' dak tat-tahlita tal-kalibratura għandha teċċedi fattur ta' tqabbil kritiku. Dan il-fattur għandu jiġi ddeterminat waqt il-proċess tal-validazzjoni għal kull analite fuq il-bażi ta' spettra li għalihom il-kriterji deskritti hawn fuq huma milhuqa. Il-varjabbilità fl-ispettri ikkawżata mill-matriċi tal-kampjuni u l-hidma tad-indikatur għandhom jiġu vverifikati.

2.3.5.3. *Kriterji ta' hidma għall-iskoperta florimetrika*

Għandhom jitlaħqu l-kriterji tal-hidma għall-metodi ta' l-LC.

Dan jgħodd għal molekuli li juru florexzenza nativa u għal molekuli li juru florexzenza wara trasformazzjoni jew derivatizzazzjoni. L-ghażla tal-wavelengths ta' l-eċċitazzjoni u l-emissjoni flimkien mal-kondizzjonijiet kromatografiċi għandha ssir b'tali mod li l-okkorrenza ta' komponenti interferenti tiġi mminimizzata fl-estri vojta tal-kampjuni.

L-eqreb massimu ta' l-oghla punt fil-kromatogramma għandu jiġi sseparat mill-oghla punt indikat ta' l-analite b'għall-inqas wesgħa waħda shiha ta' l-oghla punt f'10 % tal-gholi massimu ta' l-oghla punt ta' l-analite.

2.3.5.4 *Kriterji ta' hidma għad-determinazzjoni ta' analite b'immunogramma LC*

Immunogramma LC mhix xierqa wahedha għall-użu bħala metodu konformatorju.

▼B

Għandhom jintlaħqu l-kriterji rilevanti għall-metodi LC

Il-parametri tal-kontroll tal-kwalità definiti minn qabel, eż., rbit mhux speċifiku, l-irbit relattiv tal-kampjuni tal-kontroll, il-valur ta' l-assorbenza tal-vojt għandhom ikunu fil-limiti milhuqa waqt il-validazzjoni ta' l-prova.

L-immunogramma għandu jkun mibni minn għall-inqas hames ishma.

Kull sehem għandu jkun inqas minn nofs il-wesgħa ta' l-ogħla punt.

Is-sehem bil-kontenut massimu ta' l-analite għandu jkun l-istess għall-kampjun suspettat, il-kampjun tal-kontroll mhux konformi u l-istandard.

2.3.5.5. *Determinazzjoni ta' analite bl-użu ta' LC bi skoperta bl-UV/VIS (wavelength waħda)*

LC b'skoperta bl-UV/VIS (wavelength waħda) mhix xierqa wahedha għall-użu bħala metodu konfermatorju.

Il-massimu ta' l-eqreb oghla punt fil-kromatogramma għandu jiġi sseparat mill-ogħla punt ta' l-analite indikat b'għall-inqas wesgħa waħda shiħa ta' l-ogħla punt f'10 % ta' l-gholi massimu ta' l-ogħla punt ta' l-analite.

2.3.6. **Kriterji ta' hidma u rekwiżiti ohrajn għad-determinazzjoni ta' analite bl-użu ta' 2-D TLC flimkien ma' skoperta spettrometrika bl-UV/VIS bi scan shiħa**

HPTLC bi-dimensjonali u l-ko-kromatografija huma obbligatorji

Il-valur ta' RF ta' l-analite għandhom jaqblu mal-valuri RF ta' l-istandards sa ± 5 %.

Id-dehra viżiva ta' l-analite għandha ma tkunx tista' tingħaraf minn dik ta' l-istandard.

Għal tikkek ta' l-istess kulur in-nofs ta' fejn għandha tkun l-eqreb tikka għandu jiġi sseparat min-nofs tat-tikka ta' l-analite b'mhux inqas minn nofs is-somma tad-djometri tat-tikek.

L-ispettru ta' l-analite m'għandux ikollu dehra differenti mill-ispettru ta' l-istandard, kif deskritt għall-iskoperta b'scan shiħa bl-UV/VIS.

Fil-każ li jintużaw tfittixija u tqabbil bl-ghajnuna tal-kompjuter, it-tqabbil tad-data spettrali fil-kampjuni tat-testijiet ma' dak tat-taħlita tal-kalibratura għandu jeċċedu fattur kritiku tal-qbil. Dan il-fattur għandu jiġi ddeterminat waqt il-proċess tal-validazzjoni għal kull analite fuq il-bażi ta' spettri li għalihom il-kriterji deskritti fuq huma milhuqa. Il-varjabbiltà fl-ispettru kkawżata mill-matriċi tal-kampjuni u l-hidma tad-indikatur għandhom jiġu vverifikati.

▼B

2.3.7. **Il-kriterji u r-rekwiżiti tal-hidma għad-determinazzjoni ta' analite bil-GC flimkien ma' l-iskoperta bil-qbid ta' l-elettroni (ECD)**

Għandu jintuża standard intern jekk huwa disponibbli materjal xieraq għal dan l-iskop. Għandu jkun preferibbilment sostanza b'hin ta' ritenzjoni qrib dak ta' l-analite. L-analite għandu jeluta hin ta' ritenzjoni li huwa tipiku għall-istandard tal-kalibratura korrispondenti taħt l-istess kondizzjonijiet sperimentali. Il-hin ta' ritenzjoni minimu aċċettabbli għandu jkun darbtejn il-hin ta' ritenzjoni li jikkorrispondi volum vojt tal-kolonna. Il-proporzjon tal-hin ta' ritenzjoni ta' l-analite ma' dak ta' l-istandard interni, i.e., il-hin ta' ritenzjoni relattiv ta' l-analite, għandu jkun l-istess bħal dak ta' l-istandard tal-kalibratura fil-matrici xieraq, f'margini ta' $\pm 0,5$ %. Il-massimu ta' l-eqreb oghla mpunt fil-kromatogramma għandu jiġi sseparat mill-ogħla punt ta' l-analite indikat b'b'għall-inqas wesgħa waħda shiħa ta' l-ogħla punt f'10 % ta' l-gholi massimu ta' l-ogħla punt ta' l-analite. Għal aktar informazzjoni tista' tintuża l-ko-kromatografija.

2.4 METODI KONFERMATPORJI GĦALL-ELEMENTI

Il-metodi konfermatorji għall-elementi kimiċi għandhom ikunu bbażati fuq il-kunċett ta' identifikazzjoni mhux ekwivoka u kwantifikazzjoni akkurata kif ukoll preċiża permezz ta' proprjetajiet fiżiċi-kimiċi uniċi għall-element kimiku in kwistjoni (eż., *wavelength* karatteristika ta' l-element ta' radjazzjoni emessa jew assorbita, massa atomika) fil-livell ta' interess.

Dawn il-metodi jew kombinazzjonijiet ta' metodi li ġejjin jitqiesu xierqa għall-identifikazzjoni ta' elementi kimiċi:

Tabella 7

Metodi konfermatorji xierqa għall-elementi kimiċi

Teknika	Parametru mkejjel
Differential pulse anodic stripping voltametry	Sinjal elettriku
Spettrometrija ta' l-assorbiment atomiku	
Fjamma	<i>Wavelength</i> ta' l-assorbiment
Ġenerazzjoni tal-hydrides	<i>Wavelength</i> ta' l-assorbiment
Fwar kiesaħ	<i>Wavelength</i> ta' l-assorbiment
Atomizzazzjoni elettrotermali (forn tal-grafite)	<i>Wavelength</i> ta' l-assorbiment
Spettrometrija ta' l-emissjoni atomika	
plażma kkopjata b'mod induttiv	<i>Wavelength</i> ta' l-emissjoni
Spettrometrija tal-piż	
plażma kkopjata b'mod induttiv	Proporzjoni piż-kariga

2.4.1. **Kriterji komuni għall-hidma u rekwiżiti oħrajn għall-metodi konfermatorji**

Materjal ta' riferenza jew fortifikat li fiha ammonti magħrufa ta' analite, fi jew viċin il-limitu massimu permess jew il-limitu tad-deċiżjoni (kampjun tal-kontroll mhux konformi) kif ukoll materjali tal-kontroll konformi u reagent vojts għandhom preferibbilment jintużaw matul il-proċedura kollha fl-istess hin ma' kull lott ta' kampjuni tat-testijiet. Analizzati. Is-sekwenza rakkmandata għall-injezzjoni ta' l-estratti fl-istrument analitiku huwa kif ġej: reagent vojt, kampjun tal-kontroll konformi, kampjun li jrid jiġi kkonfermat, kampjun tal-kontroll konformi u fl-aħħar kampjun tal-kontroll mhux konformi. Kull varjazzjoni minn dan għandha tiġi ġġustifikata.

▼B

Ġeneralment, il-parti l-kbira tal-metodi analitiċi jirrikjedu diġestjoni shiha tal-matriċi organiku sabiex jiġu akkwistati tahlitiet qabel id-determinazzjoni ta' l-analite. Dan jista' jsir bl-użu tal-proċedura tal-mineralizzazzjoni bil-microwaves, li timminimizza r-riskju ta' telf u/jew kontaminazzjoni ta' l-analiti ta' interess. Għandhom jintużaw kontenituri tat-Teflon dikontaminati ta' kwalità tajba. Jekk jintużaw metodi oħrajn ta' diġestjoni mxarrba jew niexfa, għandha tkun disponibbli evidenza dokumentata sabiex il-fenomeni ta' telf jew kontaminazzjoni potenzjali jistgħu jiġu esklużi. Bħala alternattiva għad-diġestjoni, proċeduri tas-separazzjoni (eż., estrazzjoni) jistgħu jingħaḥu f'xi ċirkostanzi biex l-analiti jiġu sseparati mill-komponenti tal-matriċi u/jew biex l-analiti jiġu kkonċentrati sabiex jiġu introdotti fit-tagħmir analitiku.

Rigward il-kalibratura, kemm jekk esterna jew inkella bbażata fuq il-metodu standard taż-żieda, għandu jkun hemm attenzjoni sabiex l-iskala tal-hidma stabbilita għall-analiżi ma tiġix eċċeduta. Fil-każ tal-kalibratura esterna, huwa obbligatorju li l-istandards tal-kalibratura huma ppreparati f'tahlita li taqbel kemm jista' jkun mal-kompożizzjoni tat-tahlita tal-kampjun. Il-korrezzjoni fl-isfond għandha tiġi applikata wkoll jekk meħtieġ, b'ċirkostanzi analitiċi speċifiċi.

2.4.2. Kriterji ta' hidma addizzjonali u rekwiżiti oħrajn għall-metodi ta' analiżi kwantitattivi

2.4.2.1. Verità tal-metodi kwantitattivi

Fil-każ ta' analiżi ripetuti ta' materjal ta' riferenza ċertifikat għall-elementi, id-devjazzjoni tal-medja tal-kontenut ddeterminata bl-esperimenti mill-valur iċċertifikat m'għandux jaqa' barra l-limitu $\pm 10\%$. Meta m'humiex disponibbli tali CRMs, huwa aċċettabbli illi l-verità tal-kejl tiġi stmata permezz ta' rkupru ta' addizzjonijiet ta' ammonti magħrufa ta' l-element għall-kampjuni mhux magħrufa. L-attenzjoni tingħied lejn il-fatt li, mhux bhall-analite, l-element miżjud mhuwiex marbut kimikament fil-matriċi ta' veru u li għalhekk ir-riżultati akkwistati b'dan il-mod għandhom inqas validità minn daww akkwistati bl-użu ta' CRMs. Id-data ta' l-irkupru huma aċċettabbli biss meta huma sa $\pm 10\%$ mill-valur immirat

2.4.2.2. Preċiżjoni tal-metodi kwantitattivi

fil-każ ta' analiżi ripetuta ta' kampjun imwettqa taħt kondizzjonijiet ta' riproduċibilità fil-laboratorju, il-koeffiċjenti intra-laboratorju tal-varjazzjoni (CV) tal-medja m'għandiex teċċedi l-valuri li ġejjin:

Tabella 8

CVs għal metodi kwantitattivi fi skala ta' ishma tal-piżijiet ta' l-elementi

Sehem tal-piż	CV (%)
≥ 10 jig/kg sa 100 jig/kg	20
> 100 jig/kg sa 1 000 jig/kg	15
$\geq 1 000$ jig/kg	10

2.4.3. Rekwiżiti speċifiċi għal differential pulse anodic stripping voltammetry (DPASV)

Qirda totali ta' materja organika f'kampjuni qabel id-determinazzjoni b'DPASV huwa ta' importanza prinċipali. L-ebda sinjali wesgħin minhabba l-preżenza ta' materjali organiċi m'għandha tidher fil-voltamogrammi. Il-kostitwenti tal-matriċi inorganika jistgħu jinfluwenzaw l-oġġetti punti f'DPASV. Għalhekk, il-kwantifikazzjoni għandha ssir bil-metodu ta' addizzjonijiet standard. Kampjuni ta' voltamogrammi tipiċi ta' tahlita kampjun għandhom jiġu forniti mal-metodu.

▼B

2.4.4. **Rekwiżiti speċifiċi għall-ispettrometrija bl-assorbiment atomiku (AAS)**

Din it-teknika hija fuq il-bażi mono-elementali u teħieg għalhekk ottimizazzjoni tas-*settings* ta' l-esperiment skond l-element partikolari li għandu jiġi kkwantifikat. Fejn possibbli, ir-riżultati għandhom jiġu vverifikati kwalitattivament u kwantitattivament billi jintużaw linji ta' assorbiment alternattivi (idealment, għandhom jingħażlu żewġ linji differenti ta' l-assorbiment). L-istandards tal-kalibratura għandhom jiġu ppreparati f'matriċi ta' tahlitiet li taqbel kemm jista' jkun ma' dik tat-tahlita għall-kejl tal-kampjun (eż., konċentrament ta' l-aċidu jew komposizzjoni tal-modifikatur). Biex il-valuri vojta jiġu mminimizzati, ir-reagenti kollha għandhom ikunu ta' l-akbar purità disponibbli. Skond il-mod magħżul għall-vaporizzazzjoni u/jew atomizzazzjoni ta' kampjun, jistgħu jiġu distinti diversi tipi ta' AAS.

2.4.4.1. *Htiġiet speċifiċi għall-AAS bil-fjamma*

Is-*settings* ta' l-istrument għandhom jiġu ottimizzati għal kull element. Għandhom jiġu vverifikati speċjalment il-komposizzjoni tal-*gass* u r-rati tal-mixi. Korrettur ta' l-ghajn kontinwu għandu jintuża sabiex jiġu evitati interferenzi mill-assorbiment fl-isfond. Fil-każ ta' matriċi mhux magħrufa, għandha ssir verifika rigward liema korrezzjoni ta' l-isfond hija meħtieġa.

2.4.4.2. *Rekwiżiti speċifiċi għall-AAS bil-forn tal-grafite*

Il-kontaminazzjoni fil-laboratorju spiss taffettwa l-eżattezza meta jintużaw livelli ultra-traċċi fil-forn tal-grafite. Għalhekk, reagenti ta' purezza għolja, ilma deionizzat u oġġetti tal-plastik inert għall-użu tal-kampjun u ta' l-istandard għandhom jintużaw. Is-*settings* ta' l-istrumenti għandhom jiġu ottimizzati għal kull element. Għandhom jiġu vverifikati speċjalment il-kondizzjonijiet qabel it-trattament u ta' l-atomizzazzjoni (temperatura, ħin) u l-modifika tal-matriċi.

Il-hidma taht kondizzjonijiet ta' atomizzazzjoni iżotermali (eż., tubu tal-grafite trasvers imsaħhan bi pjanta ta' Lvov integrata (8) tnaqqas l-influenza tal-matriċi rigward l-atomizzazzjoni ta' l-analite. Flimkien mal-modifikazzjoni tal-matriċi u l-korrezzjoni ta' l-isfond ta' Zeeman (9), il-kwantifikazzjoni permezz ta' kurva tal-kalibratura fuq il-bażi tal-kejl ta' tahlitiet bl-ilma standard jiġi permess.

2.4.5. **Rekwiżiti speċifiċi għall-ispettrometrija ta' l-assorbiment atomiku bil-generazzjoni tal-hydrides**

Il-komposti organiċi li fihom elementi bħall-arseniku, bismuth, germanju, ċomb, antimonju, selenju, landa u tellurju jistgħu jkunu stabbli hafna u jkunu jeħtieġu dekomposizzjoni ossidattiv biex jiġu akkwistati riżultati korretti għall-konenut ta' l-element kollu. Għalhekk id-diġestjoni bil-*microwaves* jew incinerazzjoni bil-prensa għolja taht kondizzjonijiet ossidattivi qawwjin huma rrakkmandati. Għandha tingħata l-akbar attenzjoni għall-konverżjoni sħiħa u riproducibbli ta' l-elementi għall-hydrides korrispondenti tagħhom

Il-formazzjoni ta' *arsenic hydride* fit-tahlita ta' aċidu idrokloriku b' NaBH_4 tiddependi fuq l-istat ta' ossidazzjoni ta' l-arsenic (As III: formazzjoni mgħaġġla, As V: ħin itwal tal-formazzjoni). Biex jiġi evitat telf ta' sensitività għad-determinazzjoni ta' As V bil-metodu ta' injezzjoni tal-mixja, ikkawżata mill-ħin qasir għar-reazzjoni f'din is-sistema. As V għandu jitnaqqas għal As III wara d-dekomposizzjoni ossidattiv. Il-potassium iodide/aċidu askorbiku jew cysteine huma xierqa għal dak l-ghan. Riżultati vojta, tahlitiet tal-kalibratura u tahlitiet tal-kampjuni għandhom jiġu ttrattati bl-istess mod. Il-hidma b'sistema ta' lottijiet tippermetti d-determinazzjoni taż-żewġ speċje ta' arseniku mingħajr ma tiġi affettwata l-eżattezza. Minhabba l-formazzjoni ttardjata ta' As V-hydride, il-kalibratura għandha ssir b'integrazzjoni ta' l-arja ta' l-oghla punt. Is-*settings* ta' l-istrumenti għandhom jiġu ottimizzati. Il-mixja tal-*gass*, li jittrasferixxi l-hydride għall-atomizzatur, huwa ta' importanza speċjali u għanduha tiġi vverifikata.

▼ B2.4.6. **Rekwiziti speċifiċi għall-ispettrometrija ta' l-assorbiment atomiku bil-fwar kasha**

Il-fwar kiesaħ jintuża biss fil-każ tal-merkurju. Minhabba t-telf mill-iżvintar u l-assorbiment tal-merkurju elementali, hija meħtieġa attenzjoni speċjali matul l-analiżi kollha. Il-kontaminazzjoni bir-reagenti jew mill-ambjent għandha tiġi evitata bir-reqqa.

Il-komposti organiċi li fihom il-merkurju jeħtieġu dekomposizzjoni ossidattiva biex jiġu akkwistati r-riżultati għall-kontenut shiħ tal-merkurju. Għad-dekomposizzjoni, sistemi ssigillati bid-diġestjoni bil-*microwaves* jew incineraturi bil-prensa għolja għandhom jitnużaw. Hija meħtieġa attenzjoni speċjali għat-tindif tat-tagħmir li kellu kuntatt mal-merkurju.

Hemm vantaġġi fil-hidma bil-metodu ta' injezzjoni tal-fluss. Għal limiti ta' deċizzjoni aktar baxxi, l-assorbiment tal-merkurju elementali fuq assorbitur tad-deheb jew tal-platina segwita minn desorbiment termali hija rrakkmandata. Kuntatt ta' l-assorbitur jew taċ-ċellola ma' l-umdità jiddisturba l-kejl u għandu jiġi evitat.

2.4.7. **Rekwiziti speċifiċi għall-ispettrometrija ta' l-emissjoni atomika bil-plażma kkoppjata induttivament (ICP-AES)**

L-ispettrometrija ta' l-emissjoni atomika bil-plażma kkoppjata induttivament (10) huwa metodu multi-element, li jippermetti kejl simultanju ta' diversi elementi. Biex tuża l-ICP-AES, il-kampjuni għandhom l-ewwel jiġu diġeriti sabiex il-matriċi organiċi jiġu dikomposti. Għandhom jintużaw sistemi ssigillati bid-diġestjoni bil-*microwaves* jew incineraturi bil-prensa għolja. Għall-analiżi ICP-AES sinifikanti, il-kalibratura ta' l-istrumenti u l-għażla ta' l-element jew tal-*wavelength* għandhom rwol essenzjali. Għall-kalibratura ta' l-istrumenti, fil-każ ta' kurvi ta' kalibratura lineari, huwa ġeneralment neċessarju li jitkejlu t-taħlitiet tal-kalibratura ta' erba' konċentrazzjonijiet biss, għaliex il-kurvi tal-kalibratura ta' l-AES ġeneralment huma lineari fuq erba' sa sitt ordnijiet ta' kobor tal-konċentrazzjoni. Il-kalibratura tas-sistema ta' l-ICP-AES għandha normalment issir b'standard multi-elementali, li għandu jiġi ppreparat f'taħlita li fiha l-istess konċentrazzjoni ta' l-aċidu daqs it-taħlita tal-kejl. Għall-kurva lineari, il-konċentrazzjonijiet ta' l-elementi għandhom jiġu vverifikati.

L-għażla tal-*wavelengths* għall-kejl ta' l-emissjoni mill-analiti hija xierqa għall-konċentrazzjoni ta' l-elementi li għandhom jiġu determinati. Meta l-konċentrazzjoni ta' l-analite taqa' barra mill-iskala tal-hidma ta' linja ta' emissjoni, għandha tintuża linja ta' emissjoni differenti. Għall-ewwel għandha tingħażel il-linja ta' emissjoni l-aktar sensittiva bla interferenza), imbagħad linja inqas sensittiva. Meta jsir ix-xogħol fi jew qrib limitu ta' skoperta, il-linja l-aktar sensittiva għall-analite rispettiva hija ġeneralment l-aħjar għażla. L-interferenzi spettrali u mill-isfond jikkawżaw l-akbar diffikultajiet fl-ICP-AES. Interferenzi possibbli huma, eż., taqlib sempliċi fl-isfond, taqlib minhabba sfond immejje, *overlap* dirett spettrali u taqlib kumpless fl-isfond. Kull waħda minn dawn l-interferenzi għandha l-kawżi u r-rimedji tagħha. Skond il-matriċi, il-korrezzjoni ta' l-interferenzi u l-ottimizzazzjoni tal-parametri operanti għandhom jiġu applikati. Xi interferenzi jistgħu jiġu evitati bit-taħlit jew adattament tal-matriċi. Ma' kull lott ta' kampjuni tat-tesijiet li jiġi analizzat, materjal ta' riferenza jew iffortifikat li fih ammonti magħrufa ta' l-analite/i kif ukoll materjal vojt għandhom jiġu ttrattati bl-istess mod bħall-kampjuni tat-testijiet. Għat-testjar għal *drift*, l-istandard għandu jiġi vverifikat, eż., wara 10 kampjuni. Ir-reagenti kollha u l-gass tal-plażma għandhom ikunu ta' l-ogħla purezza disponibbli.

▼ B**2.4.8. Htiġiet speċifiċi għall-ispettrometrija bil-piż ikkoppjat induttivament (ICP-MS)(11))**

Id-determinazzjoni ta' l-elementi traċċi tal-piż mmedju atomiku, bħall-kromju, ramm u nikel tista' tkun soġġetta għal interferenza qawwija minn joni oħrajn iżobariċi u poliatomiċi. Dan jista' jitrażżan biss meta hija disponibbli saħħa ta' riżoluzzjoni ta' mhux inqas minn 7 000 sa 8 000. diffikultajiet assoċjati mat-tekniki MS jinkludu drift istrumentali, effetti tal-matriċi u interferenza mill-ioni molekulari ($m/z < 80$). Standardizzazzjoni multipla interna li tkopri l-istess grad ta' piżijiet bħall-elementi hija meħtieġa għall-korrezzjoni tad-drift istrumentali u l-effetti tal-matriċi

Dekomposizzjoni shiha tal-materja organika fil-kampjuni qabel il-kejl ta' l-ICP_MS huwa meħtieġ. Bħal fl-AAS, wara d-diġestjoni f'kontenituri ssigillati, l-elementi volatili, eż., l-jodju għandhom jiġu ttrasferiti fi tat stabbli ta' ossidazzjoni. L-interferenza l-aktar severa tirrużulta mill-kombinazzjonijiet ta' l-ioni molekulari ta' l-argon (gass tal-plażma), idroġenu, karbon, nitroġenu u ossiġenu (aċidi tat-tahlit, impuritajiet fil-gass tal-plażma u gassijiet atmosferiċi *entrained*) u l-kampjun tal-matriċi. Id-diġestjoni kompleta, il-kejl ta' l-isfond, għażla xierqa ta' piżijiet analitiċi kultant assoċjata ma' abbondanza inqas (limitu ta' skoperta aktar nieqes) u tat-tahlitiet ta' l-aċidi, eż., aċidu nitriku, huma meħtieġa biex jiġu evitati l-interferenzi.

Biex jiġu ddeterminati l-elementi, l-interferenzi għandhom jiġu esklużi bl-għażla xierqa ta' piżijiet analitiċi speċifiċi inkluża l-konferma ta' proporzjonijiet ta' l-iżotopi. Ir-risposta ta' l-istrumenti li jikkunsidraw il-Fano-fatturi għandhom jiġu vverifikati għal kull kejl bl-użu ta' standards interni.

3. VALIDAZZJONI

Il-validazzjoni għandha turi li l-metodu analitiku jikkonforma mal-kriterji li jgħoddu għall-karatteristiċi tal-ħidma rilevanti.

Skopijiet ta' kontroll differenti jeħtieġu kategoriji differenti ta' metodi. Din it-tabella tiddetermina liema karatteristika ta' ħidma għandha tiġi vverifikata għal limea tip ta' metodu.

Tabella 9

Klassifika ta' metodi analitiċi bil-karatteristiċi ta' ħidma li għandhom jiġu ddeterminati

		Limitu ta' l-iskoperta CCE	Limitu tad-deċiżjoni CCa	Verità/irkupru	Preċiżjoni	Selettività/Specifiċità	Applikabbiltà/saħħa/stabbiltà
Metodi kwalitattivi	S	+	—	—	—	+	+
	C	+	+	—	—	+	+
Metodi kwantitattivi	S	+	—	—	+	+	+
	C	+	+	+	+	+	+

S = metodi ta' *screening*; C = metodi konfirmatorji; + = determinazzjoni obbligatorja.

3.1. PROĊEDURI TA' VALIDAZZJONI

Dan il-kapitlu jipprovi eżempji u/jew riferenzi għall-proċeduri ta' validazzjoni ta' metodi analitiċi. Modi oħrajn biex jintwera li l-metodi analitiku jikkonforma mal-kriterji tal-ħidma għall-karatteristiċi tal-ħidma jistgħu jintużaw, kemm-il darba jilhq u l-istess livell u kwalità ta' informazzjoni.

▼B

Il-validazzjoni tista' ssir ukoll billi jsir studju inter-laboratorju bhal dak stabbilit bil-Codex Alimentarius, ISO jew IUPAC (12), jew skond metodi alternattivi bhal studji flaboratorju wiehed jew validazzjoni interna (13)(14). Din il-parti tiffoka fuq studji flaboratorju wiehed (jew validazzjoni interna) bl-użu ta' mod modulari. Dan il-mod jikkonsisti f'

1. sett ta' karatteristiċi tal-hidma komuni indipendenti mill-mudell ta' validazzjoni użat u
2. proċeduri aktar speċifiċi li jiddependu fuq il-mudell kif deskritt fit-Tabella 10.

Tabella 10

Parametri tal-hidma indipendenti mill-mudell u dipendenti fuq il-mudell

Validazzjoni		
Parametri tal-hidma indipendenti mill-mudell	Parametri tal-hidma dipendenti fuq il-mudell	
Karatteristiċi komuni tal-hidma (3.1.1)	Mod ta' validazzjoni konvenzjonali (3.1.2)	Mod ta' validazzjoni interna (3.1.3)
Speċifità	Irkupru	Irkupru
Verità	Repetibilità	Repetibilità
Saħħa: tibdil minuri	Riproduċibilità fil-laboratorju	Riproduċibilità fil-laboratorju
stabilità	Riproduċibilità	Riproduċibilità
	Limitu tad-deċiżjoni (CCa)	Limitu tad-deċiżjoni (CCa)
	Kapaċità ta' l-iskoperta (CCP)	Kapaċità ta' l-iskoperta (CCP)
	Kurvi tal-kalibratura	Kurvi tal-kalibratura
	Saħħa: tibdil maġġuri	Saħħa

3.1.1. Karatteristiċi tal-hidma indipendenti mill-mudell

Irrespettivament mill-mod ta' validazzjoni magħżul, dawn il-karatteristiċi tal-hidma għandhom jiġu ddeterminati. Biex l-ammont ta' xogħol jiġi minimizzat, mod iddiżinjat bir-rekka u statistikament bis-sens jista' jintuża sabiex l-esperimenti jiġu kkombinati biex jiġu ddeterminati parametri differenti.

3.1.1.1. Speċifità

Għall-metodi analitiċi, is-saħħa tad-diskriminazzjoni bejn l-analite u s-sostanzi relatati fil-qrib (isomers, metaboliti, prodotti degradati, sostanzi endoġeni, kostitwenti tal-matriċi, eċċ) hija importanti. Huma meħtieġa żewġ metodi għall-verifika dwar jekk hemmx interferenzi

Għalhekk, sostanzi li potenzjalment jinterferixxu għandhom jingħażlu u l-kampjuni vojta rilevanti għandhom jiġu analizzati sabiex tiġi skoperta l-preżenza ta' interferenzi possibbli u jkun stmat l-effett ta' l-interferenzi:

- aghżel skala ta' komposti relatati kimikament (metaboliti, derivattivi, eċċ) jew sostanzi oħrajn li x' aktarx setgħu ltaqgħu mal-kompost ta' interess li jista' jkun preżenti fil-kampjuni;
- analizza n-numru xieraq ta' kampjuni vojta rappreżentattivi ($n \geq 20$) u vverifika jekk hemmx interferenzi (sinjali, l-ogħla punti, traċċi ta' l-joni) fir-reġjun ta' l-interess fejn huwa mistenni li jeluta l-analite mmirat;

▼B

- minbarra dan, il-kampjuni vojta rappreżentattivi għandhom jiġu ffortifikati f'konċentrazzjoni rilevanti b'sostanzi li x' aktarx jinterferixxu ma' l-identifikazzjoni u/jew il-kwantifikazzjoni ta' l-analite;
- wara l-analiżi, investiga jekk:
 - il-preżenza tistax twassal għal identifikazzjoni falza
 - l-identifikazzjoni ta' l-analite mmirata hijiex ostakolata bil-preżenza ta' interferenza waħda jew aktar minnhom, jew
 - il-kwantifikazzjoni hijiex influwenzata notevolment

3.1.1.2. *Verità*

F'dan il-paragrafu, hija deskritta d-determinazzjoni tal-verità (component wiehed ta' l-eżattezza) Il-verità tista' tiġi stabbilita biss permezz ta' materjal ta' riferenza ċertifikat (CRM). CRM jintuża kull fejn hu disponibbli. Il-proċedura hija deskritta fid-dettall f'ISO 5725-4 (5). Jingħata eżempju taht

- analizza sitt repliki tas-CRM skond l-istruzzjonijiet tat-test għall-metodu,
- iddetermina l-konċentrazzjoni ta' l-analite preżenti f'kull kampjun tar-replikati,
- aħdem il-medja, id-devjazzjoni standard u l-koeffiċjenti tal-varjazzjoni (%) għal dawn il-konċentrazzjonijiet,
- aħdem il-verità billi tiddividi l-medja tal-konċentrazzjoni skoperta bil-valur ċertifikat (imkejjejl bħala konċentrazzjoni) u mmolteplika b'100, biex tesprimi r-riżultat bħala perċentwal.

Verità (%) = konċentrazzjoni medja korretta bl-irkupru skopert x 100/valur iċċertifikat

Jekk mhux disponibbli CRM, minflok il-verità, l-irkupru jista' jiġi ddeterminat kif deskritt hawn taht f'4.1.2.1.

3.1.1.3. *Applikabilità/Saħħa (tibdil minuri)*

Dawn l-istudji jużaw l-introduzzjoni deliberat ta' varjazzjonijiet minuri raġjonevoli mil-laboratorju u l-osservazzjoni tal-konsegwenzi tagħhom.

L-istudji li jsiru qabel l-investigazzjonijiet għandhom isiru billi jingħažlu l-fatturi tal-kampjun qabel it-trattament, tindif u analiżi, li jistgħu jinfluwenzaw ir-riżultati tal-kejl. Dawn il-fatturi jistgħu jinkludu l-analiti, l-ghajjn u l-eta' tar-reagenti, is-solventi, l-istandards u l-estratti tal-kampjuni, ir-rata tas-sħana, it-temperatura, il-valur pH kif ukoll hafna fatturi oħrajn li jistgħu jsejnhu fil-laboratorju. Dawn il-fatturi għandhom jiġu mmodifikati f'segwenza ta' kobor li taqbel mad-devjazzjonijiet li normalment jokkorru qalb il-laboratorji.

- Identifika l-fatturi possibbli li jistgħu jinfluwenzaw ir-riżultati.
- Varja kull fattur fiit.
- Aghmel test għas- saħħa bl-użu tal-metodu ta' Youden (15) (16). (Jistgħu jintużaw metodi approvati oħrjan f'dan il-punt. Iżda l-metodu ta' Youden iżomm fil-minimu l-hin u l-isforz meħtieġa). Il-metodu ta' Youden huwa disinn fattoriku frazzjonali. Interazzjonijiet bejn il-fatturi ma jistgħux jiġu skoperti.

▼B

- Fejn fattur jinsab li jinfluwenza r-riżultati tal-kejl b'mod sinifikanti, aghmel esperimenti oħrajn sabiex tiddeċiedi dwar il-limit ta' l-aċċettabilità ta' dan il-fattur
- Il-fatturi li jinfluwenzaw lir-riżultati b'mod sinifikanti għandhom jiġu identifikati b'mod ċar fil-protokoll tal-metodu

L-idea bażika mhix li tiġi studjata alterazzjoni wahda wahda iżda li jiġu introdotti diversi varjazzjonijiet f'daqqa. Bħala eżempju, jekk A, B, C, D, E, F, G jindikaw il-valuri nominali għal seba' fatturi differenti li jistgħu jinfluwenzaw ir-riżultati, jekk il-valuri nominali tagħhom jinbidlu xi ftit; u jekk il-valuri alternattivi tagħhom jiġu indikati bl-ittri żgħar korrispondenti a, b, c, d, e, f u g. Dan jirriżulta f²⁷ jew 128 kombinazzjonijiet differenti possibbli.

Huwa possibbli li jingħażel subsett ta' tmienja minn dawn il-kombinazzjonijiet li għandhom bilanċ bejn l-ittri bkbar u żgħar (tabella 11). Għandhom isiru tmien determinazzjonijiet, li jużaw kombinazzjoni tal-fatturi magħżula (A-G). Ir-riżultati tad-determinazzjonijiet jintwerew fit-Tabella 11 taħt bħala S sa Z.

Tabella 11
Disinn għall-esperiment għall-istudji tas- saħħa (tibdil minuri)

Valur tal-fattur F	Kombinazzjoni tan-numru tad-determinazzjonijiet							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Ana	A	A	A	A	a	a	a	a
Bib	B	B	b	b	B	B	b	b
C/c	C	c	C	c	C	c	C	c
Did	D	D	d	d	d	d	D	D
Eke	E	e	E	e	e	E	e	E
F/f	F	f	f	F	F	f	f	F
Gig	G	g	g	G	g	G	G	g
Osservat riżultat R Għsaħħa	S	T	U	V	W	X	Y	Z

Għall-kalkoli ara l-eżempji għat-testjar għas-saħħa f' 3.3.

3.1.1.4. Stabbiltà

Ġie osservat illi stabbiltà insuffiċjenti ta' l-analite jew il-kostitwenti tal-matriċi fil-kampjun matul il-ħażna jew l-analiżi jistgħu jwasslu għal devjazzjonijiet sinifikanti fir-riżultat ta' l-analiżi. Monbarra dan, l-istabbiltà ta' l-istandard tal-kalibratura fit-taħlita għandha tiġi vverifikata. Normalment l-istabbiltà ta' l-analite hija karatterizzata sew taħt kondizzjonijiet varji tal-ħażna. Is-sorveljanza tal-kondizzjonijiet tal-ħażna tiffirma parti mis-sistema ta' akkreditazzjoni tal-laboratorju normali. Meta dan mhux magħruf, jingħataw eżempji taħt dwar kif tista' tiġi ddeterminata l-istabbiltà.

▼B

Stabbilità ta' l-analite f'tahlita:

- Ipprepara tahlitiet friski ta' l-analite/i, u hallat kif speċifikat fl-istruzzjonijiet tat-test biex tagħti alikwoti suffiċjenti (eż., 40) ta' kull konċentrazzjoni magħżula (madwar il-limitu minimu tal-hidma meħtieġ għal sostanzi li għalihom ma għie stabbilit l-ebda limitu permess jew madwar il-limitu permess għal sostanzi oħrajn. Ipprepara ż-żewġ tahlitiet ta' l-analite użat għall-fortifikazzjoni u użat fit-tahlita ta' l-analizi finali, u kwalunkwe tahlita oħra li hija ta' interess (eż., standards derivattizzati).
- Iżen il-kontenut ta' l-analite fit-tahlita friska skond l-istruzzjonijiet tat-test.
- Itfa' volumi xierqa f kontenituri xierqa, ittikkettja u aħżen skond l-iskema:

Tabella 12

Skema għad-determinazzjoni ta' l-istabbilità ta' l-analite f'tahlita

	-20°C	+4°C	+20°C
skuri	10 alikwoti	10 alikwoti	10 alikwoti
ċari			10 alikwoti

- Iz-żmien kemm jinħażen jista' jingħażel bħala ġimgħa, ġimgħatejn, tliet jew erba' ġimgħat jew aktar jekk dan huwa neċessarju eż sa ma jkunu osservabbli l-ewwel fenomeni ta' degradazzjoni matul l-identifikazzjoni u/jew il-kwantifikazzjoni. Il-hin massimu kemm jinħażen u l-kondizzjonijiet ottimi għall-ħażna għandhom jiġu rreġistrati.
- Il-kalkolu tal-konċentrazzjoni ta' l-analite/i f'kull alikwota għandu jsir bl-użu tat-tahlita friska ta' l-analite magħmula fil-hin ta' l-analizi bħala 100 %.

$$\text{Analite li jkun fadal (\%)} = C_i \times 100 / C_{\text{fresh}}$$

C_i = konċentrazzjoni fil-punt tal-hin

C_{fresh} = konċentrazzjoni tat-tahlita friska

Stabbilità ta' analite/i fil-matriċi

- Kull fejn possibbli għandhom jintużaw il-kampjuni *incurred*. Meta ma jkun disponibbli l-ebda materjal *incurred*, għandha tintuża l-matriċi fortifikata bl-analite.
- Meta huwa disponibbli materjal *incurred*, il-konċentrazzjoni fil-materjal għandha tiġi ddeterminata waqt li l-materja ikun għadu frisk. Aktar alikwoti tal-materjal jistghu jittiehdu wara ġimgħa, ġimgħatejn, erba' ġimgħat u għoxrin ġimgħau l-konċentrazzjoni għandhom jiġu ddeterminati. It-tessut għandu jinħażen f; għall-inqas minus 20 °C jew inqas jekk meħtieġ, l
- Jekk ma jkun disponibbli l-ebda materjal *incurred*, hu fit materjal vojta u omoġenizzat. Qassam il-materjal f'ħames alikwoti. Iffortifika kull alikwota bl-analite, li preferibbilment għandu jiġi ppreparat f'kwantità żgħira ta' tahlita bl-ilma. Analizza alikwota waċda minnufih. Aħżen l-alikwoti li fadal f'għal inqas 20 °C jew inqas jekk meħtieġ u analizzahom wara ġimgħa, ġimgħatejn, erba' ġimgħat u għoxrin ġimgħa.

▼ B3.1.1.5. *Kurvi tal-kalibratura*

Meta jintużaw il-kurvi tal-kalibratura għall-kwantifikazzjoni:

- għandhom jintużaw għall-inqas ħames livelli (inkluż iż-zero) fil-konstruzzjoni tal-kurva,
- l-iskala tal-hidma tal-kurva għandha tiġi deskritta,
- il-formola matematika tal-kurva u l-*goodness-of-fit* tad-data mal-kurva għandhom jiġu deskritti,
- skali ta' aċċettabilità għall-parametri tal-kurva għandhom jiġu deskritti.

Meta tkun meħtieġa l-kalibratura serjali fuq il-bażi ta' tahlita, għandhom jiġu indikati l-iskali aċċettabbli għall-parametri tal-kurva tal-kalibratura li jistgħu jvarjaw minn serje għall-oħra.

3.1.2. **Proċeduri ta' validazzjoni konvenzjonali**

Il-kalkolu tal-parametri skond il-metodi konvenzjonali jirrikjedi t-tweġiq ta' diversi esperimenti individwali. Kull karatteristika ta' hidma għandha tiġi ddeterminata għal kull tibdil maġġuri (ara taht applikabilità sahha fuq). Għall-metodi b'ħafna analiti, diversi analiti jistgħu jiġu analizzati fl-istess hin, sa fejn jiġu esklużi interferenzi possibilmement rilevanti qabel. Diversi karatteristiċi tal-hidma jistgħu jiġu ddeterminati b'mod simili. Għalhekk, biex jitnaqqas l-ammont tax-xogħol, huwa rrakkmandat li l-esperimenti jiġu kkombinati kemm jista' jkun (eż., repetibilità u r-riproducibilità fil-laboratorju ma' l-ispeċifità, analiżi ta' kampjuni vojta għad-determinazzjoni tal-limitu tad-deċiżjoni u t-testjar għall-ispeċifità).

3.1.2.1. *Irkupru*

Jekk l-ebda CRM ma hu disponibbli, l-irkupru għandu jiġi ddeterminat bl-esperimenti bl-użu ta' matriċi vojta ffortifikata, bl-użu, per eżempju, ta' l-iskema li ġejja:

- aghżel 18-il alikwota ta' materjal vojta u ffortifika sitt alikwoti f'kull waħda minn 1, 1,5 u 2 darbjet daqs il-minimu tal-limitu tal-hidma rekwiżit jew 0,5, 1 u 1,5 darbjet daqs il-limitu permess,
- analizza l-kampjuni u kkalkula l-konċentrazzjoni preżenti f'kull kampjun,
- bl-użu ta' l-ekwazzjoni taht, aħdem l-irkupru għal kull kampjun,
- aħdem il-medja ta' l-irkupru u s-CV mis-sitt riżultati f'kull livell,
- $\% \text{ Irkupru} = 100 \times \text{il-kontenut miżun/livell ta' fortifikazzjoni}$

Dan il-metodu konvenzjonali għad-determinazzjoni ta' l-irkupru huwa varjant tal-metodu ta' żieda standard deskritt f'3.5, meta:

▼ B

- il-kampjun jitqies kampjun vojt minflok kampjun li għandu jiġi analizzat,
- jitqies li l-ghotja ⁽¹⁾ u l-irkupru ⁽²⁾ huma simili għaż-żewġ partijiet tat-test,
- il-kampjuni tat-test għandhom l-istess piżijiet u l-estratti tal-partijiet tat-test għandhom l-istess volum
- l-ammont ta' l-istandard tal-kalibratura li jiżdied mat-tieni parti tat-test (imhallat) jiġi nnutat X_{ADD} ($X_{ADD} = p_A \cdot V_A$),
- x_1 huwa l-valur imkejjel għall-vojt u x_2 il-valur imkejjel għat-tieni parti tat-test (imhallat),
- mela, % irkupru = $100 (x_2 - x_1) / X_{ADD}$.

Meta xi wahda mill-kondizzjonijiet fuq hija (jew suppost li ma gietx) milhuqa, allura l-proċedura shiha għad-determinazzjoni ta' l-irkupru permezz tal-metodu taż-żieda standard kif deskritt f'3.5 għandha titwettaq.

3.1.2.2. *Repetibilità*

- Ipprepara sett ta' kampjuni ta' matrici identici, iffortifikati bl-analite biex jagħtu konċentrazzjonijiet ekwivalenti għal 1, 1,5 u 2 darbiet il-limitu minimu tal-hidma mehtieg jew 0,5, 1 u 1,5 darbiet il-limitu permess.
- F'kull livell l-analiżi għandha ssir b'għall-inqas sitt repliki.
- Analizza l-kampjuni.
- Aħdem il-konċentrazzjoni skoperta f'kull kampjun.
- Sib il-medja tal-konċentrazzjoni, id-devjazzjoni standard u l-koeffiċjenti tal-varjazzjoni (%) tal-kampjuni ffortifikati.
- Irrepeti dawn il-passi f'għall-inqas żewġ okkażjonijiet oħrajn.
- Aħdem il-medja tal-konċentrazzjonijiet kollha u s-CVs għall-kampjuni ffortifikati.

3.1.2.3. *Riproducibilità fil-laboratorju*

- Ipprepara sett ta' kampjuni ta' materjal tat-test speċifikat (matrici identici jew differenti ffortifikati bl-analite/i) biex jagħtu konċentrazzjonijiet ekwivalenti għal 1, 1,5 u 2 darbiet il-limitu minimu tal-hidma mehtieg jew 0,5, 1 u 1,5 darbiet il-limitu permess.
- F'kull livell l-analiżi għandha ssir b'għall-inqas sitt repliki.
- Irrepeti dawn il-passi f'għall-inqas żewġ okkażjonijiet oħrajn b'operatori differenti u kondizzjonijiet ambjentali differenti eż., lottijiet differenti ta' reaġenti, solventi, eċċ, temperaturi ambjentali differenti, strumenti differenti, eċċ jekk possibbli.
- Analizza l-kampjuni
- aħdem il-konċentrazzjoni skoperta f'kull kampjun.
- Sib il-medja tal-konċentrazzjoni, id-devjazzjoni standard u l-koeffiċjenti tal-varjazzjoni (%) tal-kampjuni ffortifikati

3.1.2.4. *Riproducibilità*

Meta r-riproducibilità trid tiġi vverifikata, il-laboratorji għandhom jipparteċipaw fi studji kollaborattivi skond l-ISO 5725-2 (5).

3.1.2.5. *Limitu tad-Deċiżjoni (CCa)*

Il-limitu tad-deċiżjoni għandu jitwaqqaf skond ir-rekwiżiti għall-identifikazzjoni jew l-identifikazzjoni bil-kwantifikazzjoni kif definiti taħt “Kriterji ta' Hidma u rekwiżiti oħrajn għal metodi analitiċi” (it-2 Parti).

Il-każ ta' sostanzi li għalihom ma twaqqaf l-ebda limitu permess, CCa jista' jitwaqqaf:

⁽¹⁾ Ghotja: dik il-parti tal-piż ta' l-analite li tinsab fil-kampjun, li hija preżenti fl-estratt finali.
⁽²⁾ Irkupru (hawn): dak is-sehem tal-piż ta' l-analite miżjud mal-kampjun, li jinsab fl-estratt finali. Matul il-bqija tad-dokument jiġi assunt illi l-ghotja u l-irkupru huma indaqs u għalhekk it-terminu 'rkupru' biss jintuża.

▼B

- jew bil-proċedura tal-kurva tal-kalibratura skond l-ISO 11843 (17) (hawn imsemmi bhala l-valur kritiku tal-varjabbli netta ta' l-istat) F'dan il-każ għandu jintuża materjal vojti, li huwa ffortifikat fi u oltre l-minimu tal-livell tal-hidma fpassi ekwidistanti. Analizza l-kampjuni. Wara l-identifikazzjoni, ippjana s-sinjal kontra l-konċentrazzjoni miżjuda. Il-konċentrazzjoni korrispondenti fl-interċessjoni y flimkien 2,33 darbjet daqs id-devjazzjoni standard tar-riproduċibilità fil-laboratorju ta' l-interċessjoni huwa daqs il-limitu tad-deċiżjoni. Dan jgħodd għall-provi kwantitattivi biss ($\alpha = 1\%$),
- jew bl-analizi ta' għall-inqas 20 materjal vojti għal kull matriċi sabiex wiehed ikun jista' jikkalkola l-proporzjon tas-sinjal għall-hoss fit-terminu li fih huwa mistenni l-analite. Tliet darbjet il-proporzjoni tas-sinjal għall-hoss jista' jintuża bhala l-limitu tad-deċiżjoni. Dan jgħodd għal provi kwantitattivi u kwalitattivi.

Fil-każ ta' sostanzi bil-limitu permess stabbilit, CCa jista' jitwaqqaf:

- jew bil-proċedura tal-kurva tal-kalibratura skond l-ISO 11843 (17) (hawn imsemmi bhala l-valur kritiku tal-varjabbli netta ta' l-istat) F'dan il-każ għandu jintuża materjal vojti, li huwa ffortifikat fi u oltre l-minimu tal-livell tal-hidma fpassi ekwidistanti. Analizza l-kampjuni. Wara l-identifikazzjoni, ippjana s-sinjal kontra l-konċentrazzjoni miżjuda. Il-konċentrazzjoni korrispondenti fil-limitu permess plus 1,64 darbjet daqs id-devjazzjoni standard tar-riproduċibilità fil-laboratorju huwa daqs il-limitu tad-deċiżjoni ($\alpha = 5\%$),
- jew bl-analizi ta' għall-inqas 20 materjal vojti għal kull matriċi iffortifikat bl-analite/i fil-limitu permess. Il-konċentrazzjoni korrispondenti fil-limitu permess flimkien ma' 1,64 darbjet daqs id-devjazzjoni standard tar-riproduċibilità fil-laboratorju huwa daqs il-limitu tad-deċiżjoni ($\alpha = 5\%$).

Ara wkoll l-Artikolu 5 u punt 3.2.

3.1.2.6. *Kapaċità ta' l-iskoperta (CC β)*

Il-kapaċità ta' l-iskoperta għandha tiġi ddeterminata skond ir-rekwiżiti għall-*iscreening*, l-identifikazzjoni jew l-identifikazzjoni bil-kwantifikazzjoni kif iddefiniti (ara l-parti 2).

Fil-każ ta' sostanzi li għalihom ma twaqqaf l-ebda limitu permess, CC β jista' jitwaqqaf b':

- proċedura tal-kurva tal-kalibratura skond l-ISO 11843 (17) (hawn imsemmi bhala l-valur minimu li jista' jiġi skopert tal-varjabbli *net state*). F'dan il-każ għandu jintuża materjal rappreżentanti vojti, iffortifikat fi u taht il-livell minimu ta' hidma mehtieġ fpassi ekwidistanti. Analizza l-kampjuni. Wara l-identifikazzjoni, ippjana s-sinjal kontra l-konċentrazzjoni miżjuda. Il-konċentrazzjoni korrispondenti fil-limitu tad-deċiżjoni plus 1,64 darbjet daqs id-devjazzjoni standard tar-riproduċibilità fil-laboratorju huwa daqs il-limitu tad-deċiżjoni ($\beta = 5\%$),
- analizi ta' għall-inqas 20 materjal vojti għal kull matriċi iffortifikat bl-analite/i fil-limitu tad-deċiżjoni. Analizza l-kampjuni u identifika l-analiti. Il-valur tal-limitu tad-deċiżjoni plus 1,64 darbjet daqs id-devjazzjoni standard tar-riproduċibilità fil-laboratorju huwa daqs il-kapaċità ta' l-iskoperta ($\beta = 5\%$),
- fejn ma huma disponibbli l-ebda riżultati kwantitattivi, il-kapaċità ta' l-iskoperta tista' tiġi ddeterminata bl-investigazzjoni ta' materjal vojti iffortifikat fi u lil hinn mil-limitu tad-deċiżjoni. F'dan il-każ, il-livell tal-konċentrazzjoni, fejn jibqgħu biss ≤ 5 riżultati konformi foloz, huwa daqs li-kapaċità ta' l-iskoperta tal-metodu. Għalhekk, għall-inqas 20 investigazzjoni għal mhux inqas minn livell wiehed ta' konċentrazzjoni għandhom isiru sabiex jiġi aċċertat li hemm bażi affidabbli għal din id-determinazzjoni.

▼B

Fil-każ ta' sostanzi li għalihom twaqqaf limitu permess, CCβ jista' jittwaqqaf:

- jew bil-proċedura tal-kurva tal-kalibratura skond l-ISO 11843 (17) (hawn imsemmi bħala l-valur minimu ta' l-iskoperta ta' l-istat nett). F'dan il-każ għandu jintuża materjal vojta rappreżentant, li huwa ffortifikat madwar il-limitu permess f'passi ekwidistanti. Analizza l-kampjuni u identifika l-analite/i. Aħdem id-devjazzjoni standard tal-kontenut medju mkejje fil-limitu tad-deċiżjoni. Il-konċentrazzjoni korrispondenti fil-valur tal-limitu tad-deċiżjoni permess plus 1,64 darbiet daqs id-devjazzjoni standard tar-riproducibilità fil-laboratorju huwa daqs il-kapaċità ta' l-iskoperta ($\beta = 5\%$),
- jew bl-analiżi ta' għall-inqas 20 materjal vojta għal kull matrici iffortifikat bl-analite/i fil-limitu tad-deċiżjoni. Il-valur tal-limitu tad-deċiżjoni permess plus 1,64 darbiet daqs id-devjazzjoni standard tar-riproducibilità fil-laboratorju huwa daqs il-kapaċità ta' l-iskoperta ($\beta = 5\%$).

Ara wkoll taqsima 3.2.

3.1.2.7. *Saħħa (tibdil maġġuri)*

Il-metodu analitiku għandu jiġi ttestjat taħt kondizzjonijiet sperimentali differenti, li jinkludu, ngħidu aħna, speċje differenti, matrici differenti jew kondizzjonijiet differenti tat-teħid tal-kampjuni. It-tibdiliet introdotti għandhom ikunu maġġuri. L-importanza ta' dawn it-tibdiliet tista' tiġi valutata, per eżempju, bl-użu tal-metodu ta' Youden (15)(16). Kullkaratteristika tal-ħidma għandha tiġi ddeterminata għat-tibdil maġġuri kollu li ntwerja li għandu effett sinkifikanti fuq il-ħidma ta' l-prova.

3.1.3. **Validazzjoni skond mudelli alternattivi**

Meta jiġu applikati proċeduri ta' validazzjoni alternattivi, il-mudell u l-istrategġja bil-prerekwiżiti, assunzjonijiet u formoli rispettivi għandhom jittwaqqfu fil-protokoll tal-validazzjoni jew għall-inqas għandhom jingħataw riferenzi għad-disponibilità tagħhom. F'dan li ġej jingħata eżempju għal metodu alternattiv. Meta jiġi applikat eż il-mudell ta' validazzjoni interna, il-karatteristiċi tal-ħidma jiġu ddeterminati b'mod li jippermetti l-validazzjoni għat-tibdil maġġuri fl-istess proċedura tal-validazzjoni. Dan jeħtieġ diżinn ta' pjan sperimentali għall-validazzjoni

3.1.3.1. *Pjan Esperimentali*

Għandu jiġi ddiżinjat pjan sperimentali skond in-numru ta' speċje differenti u fatturi differenti taħt l-investigazzjoni. Għalhekk, l-ewwel pass tal-proċedura tal-validazzjoni għandu jikkunsidra l-gruppi tal-kampjuni li għandhom jiġu analizzati fil-laboratorju fil-futur sabiex jingħażlu l-ispeċje l-aktar importanti u dawk il-fatturi li jistgħu jinfluwenzaw ir-riżultati tal-kejl. Sussegwentement, l-iskala tal-konċentrazzjoni għandha tingħażel b'mod addattat għall-iskop skond il-livell ta' interess.

Eżempju:

- jistgħu jiġu analizzati diversi analite fl-istess hin bil-metodu analitiku li qed jiġi validat,
- żewġ varjazzjonijiet tal-fattur ewlieni ġew identifikati (A u B). Il-fatturi ewlieni jiffurmaw il-bażi li fuqha jiġu kkombinati. Dawn il-fatturi ewlieni jistgħu jinkludu fatturi jew il-matrici. F'dan l-eżempju il-fattur ewlieni ġie varjat fuq żewġ livelli, i.e., żewġ speċje differenti (speċje A u B) ġew meqjusa. Generalment, huwa possibbli li l-fatturi ewlieni jiġu varjati fuq aktar minn żewġ livelli, li jżidu biss in-numru ta' analiżijiet li għandhom jiġu mwettqa,
- il-fatturi magħżulin għandhom jiġu varjati fuq żewġ livelli (indikati bħala jew + jew -).



Tabella 13

Eżempji għall-fatturi kkunsidrati importanti għall-proċedura tal-validazzjoni

Sess ta' l-annimal	(fattur 1)
Razza	(fattur 2)
Kondizzjonijiet tat-trasport	(fattur 3)
Kondizzjonijiet tal-ħażna	(fattur 4)
Kemm hu frisk il-kampjun	(fattur 5)
Kondizzjonijiet tat-tismin	(fattur 6)
Operaturi differenti b'esperjenza differenti	(fattur 7).

Tabella 14

Pjan possibbli sperimentali għall-eżempju ta' fuq

Speċje	Fattur 1	Fattur 2	Fattur 3	Fattur 4	Fattur 5	Fattur 6	Fattur 7	Nru tal-Kampjun
A	+	+	+	+	-	+	-	1
A	+	+	-	-	+	-	-	2
A	+	-	+	-	-	-	+	3
A	+	-	-	+	+	+	+	4
A	-	+	+	-	+	+	+	5
A	-	+	-	+	-	-	+	6
A	-	-	+	+	+	-	-	7
A	-	-	-	-	-	+	-	8
B	+	+	+	+	+	-	+	9
B	+	+	-	-	-	+	+	10
B	+	-	+	-	+	+	-	11
B	+	-	-	+	-	-	-	12
B	-	+	+	-	-	-	-	13
B	-	+	-	+	+	+	-	14
B	-	-	+	+	-	+	+	15
B	-	-	-	-	+	-	+	16

Minhabba li kull kampjun (kull kombinazzjoni tal-livell tal-fatturi) għandu jiġi mhallat b'erba' konċentrazzjonii differenti madwar il-livell ta' l-interess, u kampjun wiehed vojt għandu jiġi analizzat għal kull livell, $5 \times 16 = 80$ għandhom isiru analiżi għall-esperiment tal-validazzjoni shih.

Minn dawn it-80 riżultat ta' kejl huwa possibbli li tahdem (13)(14).

Irkupru

— repetibilità għal kull livell ta' konċentrazzjoni (s_{ir}),

— riproducibilità fil-laboratorju konċentrazzjoni (s_{ir}),

— limitu tad-deċiżjoni ($CC\alpha$),

— kapacità ta' l-iskoperta ($CC\beta$),

— rata ta' żball- β għall-kurva tal-qawwa kontra l-konċentrazzjoni (ara 3.1.3.2),

▼ B

- saħħa ta' tibdil maġġuri; saħħa għal tibdil minuri jista' jiġi determinat skond il-paragrafu 3.1.1.3
- 16 kurvi tal-kalibratura relatati mal-kampjuni
- kurva ġenerali tal-kalibratura waħda ġenerali
- interval tat-tbassir tal-kurva ġenerali tal-kalibratura ġenerali,
- devjazzjonijiet ikkawżati mill-matriċi (s_{mat})
- devjazzjonijiet ikkawżati mir-run (s_{run}),
- effett tal-fatturi individwali fuq ir-riżultati tal-kejl.

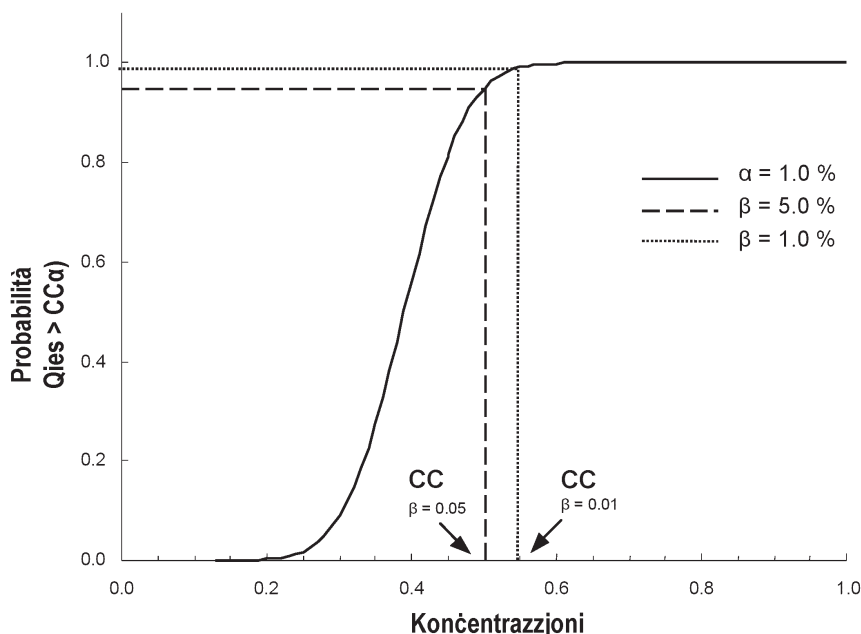
Dawn il-karatteristiċi ta' hidma jippermettu l-valutazzjoni komprensiva tal-livell tal-hidma tal-metodu, ladarba ma tiġix investigata biss l-influenza tal-fatturi individwali, iżda wkoll il-kombinazzjonijiet rilevanti ta' dawn il-fatturi. bl-ghajnuna ta' dan id-dizinn ta' esperiment huwa possibbli li wiehed jiddeċiedi jekk xi wiehed mill-fatturi magħżula għandux jiġi eskluż mill-kurva tal-kalibratura ġenerali, għaliex jiddevja b'mod sinifikanti mid-devjazzjonijiet standard tal-fatturi l-oħrajn.

3.1.3.2. Kurva tal-qawwa

Il-kurva tal-qawwa tagħti informazzjoni dwar il-kapaċità ta' l-iskoperta tal-metodu fl-iskala tal-konċentrazzjoni magħżula. Tirreferi għar-risku ta' żball- β meta l-metodu ta' investigazzjoni jiġi applikat. Il-kurva tal-qawwa tippermetti l-kalkolu tal-kapaċitajiet ta' l-iskoperta għall-kategoriji rispettivi (screening, konferma) jew tipi (kwalitattiv jew kwantitattiv) tal-metodi għal żball- β ċert (eż. 5 %).

Figura 1

Konċentrazzjoni



Il-figura 1 turi eżempju tat-twaqqif grafiku ta' kapaċità ta' l-iskoperta ($CC\beta$) ta' metodu analitiku. Dan il-metodu partikolari għandu riskju rimanenti li tittiehed deċiżjoni falza ta' 5 % f'konċentrazzjoni ta' 0,50 jig/kg. F'konċentrazzjoni ta' 0,55 jig/kg ir-riskju li tittiehed deċiżjoni konformi falza jonqos għal %.

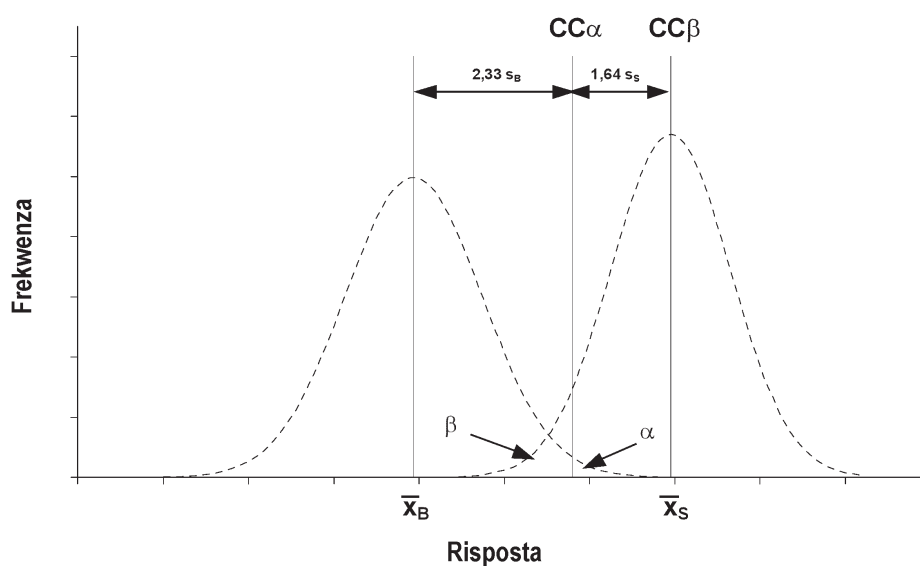
▼ B3.1.3.3. *Riproducibilità*

Id-determinazzjoni tar-riproducibilità ta' metodu bil-kuncett ta' l-istudji fl-laboratorju wiehed (validazzjoni interna) tirrikjedi parteċipazzjoni ripetuta fi studji ta' profiċjenza skond il-gwida ta' l-ISO 43-1 (3) u 43-2 (4). Il-laboratorji huma permessi li jagħżlu l-metodi tagħhom, sakemm dawn il-metodi jintużaw taht il-kondizzjonijiet ta' rutina. Id-devjazzjoni standard tal-laboratorju tista' tintuża biex tiġi stmata r-riproducibilità tal-metodu

3.2. RAPPREŻENTAZZJONI GRAFIKA TAL-LIMITI ANALITIČI DIFFERENTI

Figura 2

Sostanzi li għalihom ma twaqqaf l-ebda limitu permess

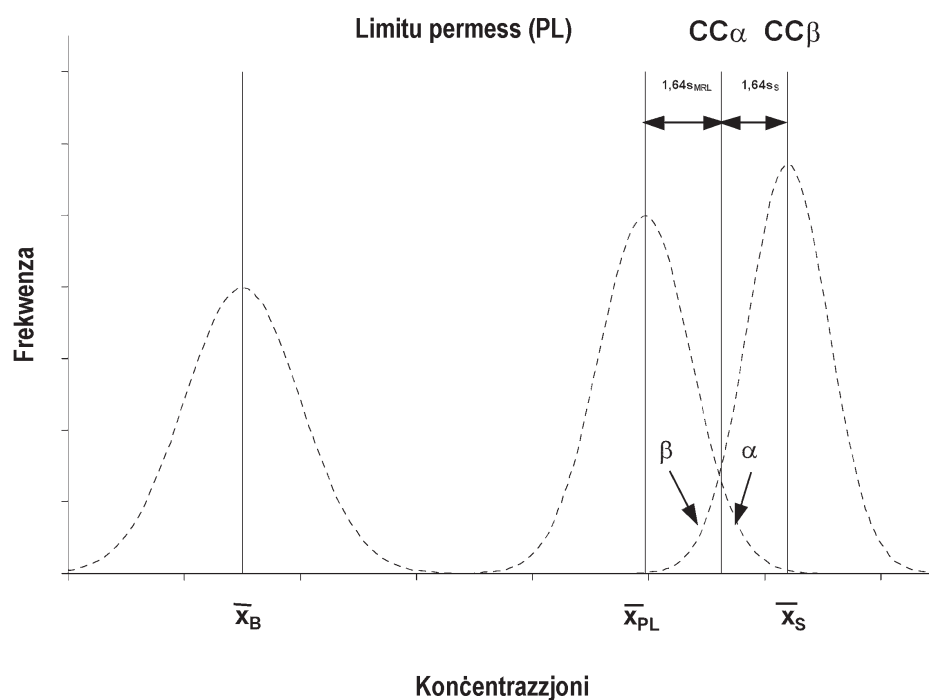


$\bar{X}_S$	Valur medji tar-risposta tal-kampjun ikkontaminat
s_B	Devjazzjoni standard tal-kampjun vojta (determinat taht kondizzjonijiet ta' riprodubbilita' fil-laboratorju)
s_S	Devjazzjoni standard tal-kampjun ikkontaminat (determinat taht kondizzjonijiet ta' riprodubbilita' fil-laboratorju)
α	Rata ta' riżultati mhux konformi foloz
β	Rata ta' riżultati konformi foloz
CC_α	Risposta bi żball- α determinat u 50 % żball- β
CC_β	Risposta bi żball- α u żball- β żgħar hafna

▼ B

Figura 3

Sostanzi b'limitu permess stabbilita



$\bar{x}_B$ 'konċentrazzjoni' medja tal-kampjun vojta

$\bar{x}_{PL}$ konċentrazzjoni medja tal-kampjun li fih l-analit fil-limitu permess

$\bar{x}_S$ konċentrazzjoni medja tal-kampjun ikkontaminat

s_{PL} Devjazzjoni standard tal-kampjun li fih l-analit fil-limitu permess (determinat ta't jew f'kondizzjonijiet riproduċibbli f'laboratorju)

s_S Standard deviation of the containing sample (determinat ta't jew f'kondizzjonijiet riproduċibbli f'laboratorju)

α Rata ta' riżultati mhux konformi foloz

β Rata ta' riżultati konformi foloz

CC α Risposta bi żball- α determinat u 50 % żball- β

CC β Risposta bi żball- α u żball- β zgħar hafna

▼B**3.3. EŻEMPJU TA' KIF JINHADEM IT-TESTJAR TAR-SAĦĦA TA' TIBDIL
MINURI SKOND IL-METODU TA' YOUTDEN(16)****Paragun tal-medji (A)**

$$A_A = \Sigma(A_i)/4$$

$$A_B = \Sigma(B_i)/4$$

$$A_C = \Sigma(C_i)/4$$

$$A_D = \Sigma(D_i)/4$$

$$A_E = \Sigma(E_i)/4$$

$$A_F = \Sigma(F_i)/4$$

$$A_G = \Sigma(G_i)/4$$

$$A_a = \Sigma(a_i)/4$$

$$A_b = \Sigma(b_i)/4$$

$$A_c = \Sigma(c_i)/4$$

$$A_d = \Sigma(d_i)/4$$

$$A_e = \Sigma(e_i)/4$$

$$A_f = \Sigma(f_i)/4$$

$$A_g = \Sigma(g_i)/4$$

Qabbel il-medji ta' l-ittri kbar (Aa sa A G) mal-medji ta' l-ittri żgħar korrispondenti (Aa to A g). Jekk fattur għandu effett, id-differenza tkun sinifikatament akbar mid-differenzi tal-fatturi l-oħrajn.

Metodu robust m'għandux jiġi affettwat minn tiddil li jsibu kważi żgur il-laboratorji

Jekk m'hemmx differenza lampanti, il-kejl l-aktar realistiku ta' l-iżball każwali jingħata bis-seba' differenzi.

Differenzi (D_i)Kubu tad-differenzi (D_i^2)

$$D_a = A - a = \Sigma(A_i) - \Sigma(a_i)$$

$$D_a^2 = \text{valur } a$$

$$D_b = B - b = \Sigma(B_i) - \Sigma(b_i)$$

$$D_b^2 = \text{valur } b$$

$$D_c = C - c = \Sigma(C_i) - \Sigma(c_i)$$

$$D_c^2 = \text{valur } c$$

$$D_d = D - d = \Sigma(D_i) - \Sigma(d_i)$$

$$D_d^2 = \text{valur } d$$

$$D_e = E - e = \Sigma(E_i) - \Sigma(e_i)$$

$$D_e^2 = \text{valur } e$$

$$D_f = F - f = \Sigma(F_i) - \Sigma(f_i)$$

$$D_f^2 = \text{valur } f$$

$$D_g = G - g = \Sigma(G_i) - \Sigma(g_i)$$

$$D_g^2 = \text{valur } g$$

Devjazzjoni standard tad-differenzi D_i (SD_i):

$$S_{Di} = \sqrt{2 * \Sigma(D_i^2 / 7)}$$

Fejn SD_i huwa sinifikatament akbar mid-devjazzjoni standard tal-metodi mwettaq taht kondizzjonijiet ta' riproducibilità fil-laboratorju skond (ara fuq) hija konk-luzjoni ovvja li l-fatturi kollha flimkien għandhom effett fuq ir-riżultat anke jekk kull fattur waħdu ma jurix influwenza sinifikanti u li l-metodu m'huwiex robust biżżejjed kontra l-modifiki magħżula.

**3.4. EŻEMPJI TA' KIF TINHADEM IL-PROCEDURA TAL-VALIDAZZJONI
INTERNA**

Eżempji u kalkoli għall-protokoll tal-validazzjoni interna kif deskritta taht il-validazzjoni skond mudelli alternattivi(3.1.3) (13) (14).

▼B**3.5. EŻEMPJI TA' KIF JINHADEM IL-METODU TA' ADDIZZJONI STANDARD**

Kampjun tat-test b'kontenut T ta' l-analite jinqasam f'żewġ partijiet tat-test 1 u 2 tal-piżijiet rispettivi m_1 u m_2 . Il-parti tat-test 2 jiġihallat ma' volum V_A ta' tahlita ta' konċentrazzjoni P_A ta' l-analite. Żewġ estratti tal-partijiet tat-test tal-volumi rispettivi V_1 u V_2 jiġu akkwistati wara l-estrazzjoni u l-purifikazzjoni tal-metodu. L-irkupru ta' l-analite għandha tkun rc . Iż-żewġ estratti jiġu provati b'metodu ta' kejl ta' sensitività b u jagħtu risposta analitika ta' x_1 , u x_2 rispettivament.

Jekk jiġi assunt li rc u b huma l-istess għall-analite fil-kampjun nativ u fil-kampjun imħallat, allura l-kontenut T jista' jinħadem b'hekk:

$$T = x_1 \cdot V_1 \cdot \rho_A \cdot V_A / (x_2 \cdot V_2 \cdot m_1 - x_1 \cdot V_1 \cdot m_2)$$

Il-metodu jippermetti d-determinazzjoni ta' l-irkupru rc . Imbagħad, flimkien ma' l-prova deskritta fuq, parti mill-estratt tal-parti tat-test 1 (volum V) jiġihallat ma' ammont magħruf p , V_B ta' l-analite u jiġi provat. Ir-risposta analitika hija X_3 u l-irkupru huwa:

$$rc = x_2 \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot \rho_B \cdot V_B / [x_3 \cdot V_1 \cdot V_3 (T \cdot m_2 + \rho_A \cdot V_A) - x_2 \cdot V_2 \cdot T \cdot m_1 (V_3 - V_B)]$$

Barra dan, huwa possibbli li tinħadem is-sensitività, b , b'hekk:

$$b = x_1 \cdot V_1 / rc \cdot T \cdot m_1$$

Il-kondizzjonijiet kollha ta' l-applikazzjoni u d-dettalji ġew deskritti (18).

▼M3**▼M4**

▼ **M1***L-ANNESS II***Limiti minimi mehtieġa għall-prestazzjoni**

Sustanza u/jew sustanza ffurmata fi jew mehtieġa għall-metabolizmu	Matriċijiet	MRPL
Chloramphenicol	Laham Bajd Halib Awrina Prodotti ta' l-akkwakultura Għasel	0,3 µg/kg
Aċetat tal-Medroxyprogesterone	Xaħam tal-kliewi tal-majjal	1 µg/kg
Sustanzi ffurmati fi jew mehtieġa għall-metabolizmu tan-Nitrofurantoin: — furazolidone — furaltadone — nitrofurantoin — nitrofurazone	Laham tat-tajr Prodotti ta' l-akkwakultura	1 µg/kg għal kollha
Is-somma ta' malachite green u leucomalachite green	Laham ta' prodotti mill-akwakultura	2 µg/kg

▼ **M2**