

REGULAMENTUL DE PUNERE ÎN APLICARE (UE) 2021/808 AL COMISIEI**din 22 martie 2021****privind performanța metodelor analitice pentru reziduurile de substanțe farmacologic active utilizate la animalele de la care se obțin produse alimentare și privind interpretarea rezultatelor, precum și privind metodele care trebuie utilizate pentru prelevarea de probe și de abrogare a Deciziilor 2002/657/CE și 98/179/CE****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA EUROPEANĂ,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

având în vedere Regulamentul (UE) 2017/625 al Parlamentului European și al Consiliului din 15 martie 2017 privind controalele oficiale și alte activități oficiale efectuate pentru a asigura aplicarea legislației privind alimentele și furajele, a normelor privind sănătatea și bunăstarea animalelor, sănătatea plantelor și produsele de protecție a plantelor, de modificare a Regulamentelor (CE) nr. 999/2001, (CE) nr. 396/2005, (CE) nr. 1069/2009, (CE) nr. 1107/2009, (UE) nr. 1151/2012, (UE) nr. 652/2014, (UE) 2016/429 și (UE) 2016/2031 ale Parlamentului European și ale Consiliului, a Regulamentelor (CE) nr. 1/2005 și (CE) nr. 1099/2009 ale Consiliului și a Directivelor 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE și 2008/120/CE ale Consiliului și de abrogare a Regulamentelor (CE) nr. 854/2004 și (CE) nr. 882/2004 ale Parlamentului European și ale Consiliului, precum și a Directivelor 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE și 97/78/CE ale Consiliului și a Deciziei 92/438/CEE a Consiliului (Regulamentul privind controalele oficiale) ⁽¹⁾, în special articolul 34 alineatul (6),

întrucât:

- (1) Regulamentul (UE) 2017/625 stabilește norme privind efectuarea controalelor oficiale și a altor activități oficiale de către autoritățile competente din statele membre pentru verificarea conformității cu legislația Uniunii, printre altele, în domeniul siguranței alimentelor în toate stadiile producției, prelucrării și distribuției. Acesta prevede norme specifice privind controalele oficiale care au drept obiect substanțele a căror utilizare poate avea ca rezultat apariția de reziduuri în alimente și în furaje și stabilește cerințele generale în legătură cu metodele care trebuie utilizate pentru prelevarea de probe și pentru efectuarea analizelor și a testelor de laborator pe parcursul controalelor oficiale, precum și în cadrul altor activități oficiale.
- (2) Decizia 2002/657/CE a Comisiei ⁽²⁾ stabilește cerințele privind performanța metodelor analitice și interpretarea rezultatelor analizelor în legătură cu anumite substanțe și reziduuri ale acestora existente în animalele vii și în produsele de origine animală, iar Decizia 98/179/CE a Comisiei ⁽³⁾ stabilește normele detaliate privind prelevarea oficială de probe în vederea monitorizării anumitor substanțe și a reziduurilor acestora din animalele vii și produsele animale. Ambele decizii au fost adoptate în temeiul Directivei 96/23/CE a Consiliului ⁽⁴⁾, care a fost abrogată prin Regulamentul (UE) 2017/625. Având în vedere noile evoluții științifice, normele respective ar trebui actualizate și ar trebui integrate în cadrul pentru controalele oficiale definit de Regulamentul (UE) 2017/625.
- (3) În conformitate cu articolul 1 alineatul (2) din Decizia 2002/657/CE, decizia respectivă nu se aplică substanțelor pentru care au fost stabilite norme mai specifice în alte acte legislative ale Uniunii. Aceste substanțe sunt micotoxinele din produse alimentare, dioxinele și bifenilii policlorurați (PCB-uri) de tipul dioxinelor din produse alimentare, precum și plumbul, cadmiul, mercurul și benzo(a)pirenul din produse alimentare. Micotoxinele din produse alimentare trebuie să îndeplinească cerințele stabilite de Regulamentul (CE) nr. 401/2006 al Comisiei ⁽⁵⁾ de stabilire a modalităților de prelevare de probe și a metodelor de analiză pentru controlul oficial al conținutului de micotoxine din produse alimentare. Regulamentul (UE) 2017/644 al Comisiei ⁽⁶⁾ de stabilire a metodelor de

⁽¹⁾ JO L 95, 7.4.2017, p. 1.

⁽²⁾ Decizia 2002/657/CE a Comisiei din 14 august 2002 de stabilire a normelor de aplicare a Directivei 96/23/CE a Consiliului privind funcționarea metodelor de analiză și interpretarea rezultatelor (JO L 221, 17.8.2002, p. 8).

⁽³⁾ Decizia 98/179/CE a Comisiei din 23 februarie 1998 de stabilire a normelor detaliate privind prelevarea oficială de probe în vederea monitorizării anumitor substanțe și a reziduurilor acestora din animalele vii și produsele animale (JO L 65, 5.3.1998, p. 31).

⁽⁴⁾ Directiva 96/23/CE a Consiliului din 29 aprilie 1996 privind măsurile de monitorizare a anumitor substanțe și a reziduurilor acestora în animale vii și în produse de origine animală și de abrogare a Directivelor 85/358/CEE și 86/469/CEE și a Deciziilor 89/187/CEE și 91/664/CEE (JO L 125, 23.5.1996, p. 10).

⁽⁵⁾ Regulamentul (CE) nr. 401/2006 al Comisiei din 23 februarie 2006 de stabilire a modalităților de prelevare de probe și a metodelor de analiză pentru controlul oficial al conținutului de micotoxine din produse alimentare (JO L 70, 9.3.2006, p. 12).

⁽⁶⁾ Regulamentul (UE) 2017/644 al Comisiei din 5 aprilie 2017 de stabilire a metodelor de prelevare de probe și a metodelor de analiză pentru controlul nivelurilor de dioxine, de PCB-uri de tipul dioxinelor și de PCB-uri care nu sunt de tipul dioxinelor în anumite produse alimentare și de abrogare a Regulamentului (UE) nr. 589/2014 (JO L 92, 6.4.2017, p. 9).

prelevare de probe și a metodelor de analiză pentru controlul nivelurilor de dioxine, de PCB-uri de tipul dioxinelor și de PCB-uri care nu sunt de tipul dioxinelor în anumite produse alimentare se aplică în cazul dioxinelor și al PCB-urilor de tipul dioxinelor. Dispozițiile privind prelevarea de probe și analiza pentru controalele oficiale în legătură cu nivelurile de plumb, cadmiu, mercur și benzo(a)piren din produsele alimentare sunt stabilite în Regulamentul (CE) nr. 333/2007 al Comisiei (⁷).

- (4) Din motive de claritate și securitate juridică, este oportun să se realizeze unificarea dispozițiilor aplicabile prelevării de probe și analizei pentru substanțele farmacologic active într-un singur act juridic, precum în cazul micotoxinelor, al dioxinelor, al PCB-urilor de tipul dioxinelor, al plumbului, al cadmiului, al mercurului și al benzo(a)pirenului din produsele alimentare.
- (5) Deciziile 98/179/CE și 2002/657/CE ar trebui să fie, prin urmare, abrogate și înlocuite de prezentul regulament.
- (6) În conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului (⁸), coccidiostaticele și histomonostaticele pot fi utilizate ca aditivi pentru hrana animalelor, astfel că Regulamentul (CE) nr. 152/2009 (⁹) al Comisiei de stabilire a metodelor de eșantionare și analiză pentru controlul oficial al furajelor se aplică în cazul analizelor conținutului acestora în furaje. Cu toate acestea, prezentul regulament ar trebui să se aplice în cazul în care furajele sunt analizate în cadrul acțiunilor subsecvente desfășurate în cursul investigațiilor privind sursa probelor neconforme în cazurile de neconformitate suspectată sau confirmată cu normele Uniunii aplicabile utilizării sau reziduurilor substanțelor farmacologic active autorizate în medicamentele de uz veterinar sau ca aditivi pentru hrana animalelor sau cu normele Uniunii aplicabile utilizării sau reziduurilor substanțelor farmacologic active interzise sau neautorizate.
- (7) Pentru a asigura continuitatea în efectuarea controalelor oficiale și a altor activități oficiale privind reziduurile de substanțe farmacologic active și pentru a evita necesitatea revalidării imediate a tuturor metodelor, metodele care au fost validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament pot rămâne în uz pentru o perioadă limitată, sub rezerva cerințelor de la punctele 2 și 3 din anexa I la Decizia 2002/657/CE. Prin urmare, este oportun să se acorde statelor membre suficient timp pentru a aplica cerințele prevăzute în prezentul regulament în legătură cu toate metodele de analiză.
- (8) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru plante, animale, produse alimentare și hrană pentru animale,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Obiect și domeniu de aplicare

Prezentul regulament stabilește norme privind metodele de analiză utilizate pentru prelevarea de probe și pentru analizele de laborator în ceea ce privește reziduurile de substanțe farmacologic active la animalele vii de la care se obțin produse alimentare, din părțile corpului acestora și din fluidele, excrementele, țesuturile, produsele de origine animală, subprodusele de origine animală, furaje și apă. De asemenea, acesta stabilește norme pentru interpretarea rezultatelor analitice ale respectivelor analize de laborator.

Prezentul regulament se aplică în cazul controalelor oficiale menite să verifice respectarea cerințelor privind prezența reziduurilor de substanțe farmacologic active.

(⁷) Regulamentul (CE) nr. 333/2007 al Comisiei din 28 martie 2007 de stabilire a metodelor de prelevare a probelor și de analiză pentru controlul nivelurilor de oligoelemente și de contaminanți rezultați în urma prelucrării din produsele alimentare (JO L 88, 29.3.2007, p. 29).

(⁸) Regulamentul (CE) nr. 1831/2003 al Parlamentului European și al Consiliului din 22 septembrie 2003 privind aditivii din hrana animalelor (JO L 268, 18.10.2003, p. 29).

(⁹) Regulamentul (CE) nr. 152/2009 al Comisiei din 27 ianuarie 2009 de stabilire a metodelor de eșantionare și analiză pentru controlul oficial al furajelor (JO L 54, 26.2.2009, p. 1).

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică definițiile de la articolul 2 din Regulamentul delegat (UE) 2019/2090 al Comisiei ⁽¹⁰⁾, din Regulamentul (UE) 2019/1871 al Comisiei ⁽¹¹⁾, de la articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽¹²⁾ și din Regulamentul (CEE) nr. 315/93 al Consiliului ⁽¹³⁾.

Se aplică, de asemenea, următoarele definiții:

1. „recuperare absolută” înseamnă randamentul etapei finale a unui proces de analiză pentru un analit împărțit la cantitatea de analit din proba originală, exprimat în procente;
2. „acuratețe” înseamnă gradul de apropiere dintre rezultatul testului și valoarea de referință reală acceptată, determinat prin estimarea fidelității și a preciziei ⁽¹⁴⁾;
3. „eroare alfa (α)” înseamnă probabilitatea ca proba testată să fie conformă, chiar în cazul în care s-a obținut un rezultat neconform al măsurătorii;
4. „analit” înseamnă componenta unui sistem care urmează să fie analizată;
5. „substanță autorizată” înseamnă o substanță farmacologic activă autorizată pentru utilizare la animalele de la care se obțin produse alimentare în conformitate cu Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽¹⁵⁾;
6. „eroare beta (β)” înseamnă probabilitatea ca proba testată să fie de fapt neconformă, deși s-a obținut un rezultat conform al măsurătorii;
7. „eroare sistematică” înseamnă diferența dintre valoarea estimată a rezultatului testului și valoarea de referință acceptată;
8. „etalon” înseamnă o referință trasabilă de măsură, care reprezintă cantitatea de substanță în cauză într-un mod care leagă valoarea acesteia de o bază de referință;
9. „material de referință certificat” (MRC) înseamnă un material de referință, care este însoțit de documentația emisă de un organism delegat și care furnizează una sau mai multe valori ale proprietății specificate, cu incertitudini și trasabilități asociate, utilizând proceduri valabile ⁽¹⁶⁾;
10. „co-cromatografie” înseamnă o tehnică în care o substanță necunoscută este aplicată pe un suport cromatografic împreună cu unul sau mai mulți compuși cunoscuți, preconizându-se că identificarea substanței necunoscute se va realiza cu ajutorul comportamentului relativ al substanțelor necunoscute și cunoscute;
11. „studiu în colaborare” înseamnă analiza aceleiași (acelorași) probe cu aceeași metodă, în scopul determinării caracteristicilor de performanță a metodei în laboratoare diferite, studiul permițând calcularea erorii aleatorii de măsurare și a erorii sistematice de laborator pentru metoda utilizată;

⁽¹⁰⁾ Regulamentul delegat (UE) 2019/2090 al Comisiei din 19 iunie 2019 de completare a Regulamentului (UE) 2017/625 al Parlamentului European și al Consiliului în ceea ce privește cazurile de neconformitate suspectată sau confirmată cu normele Uniunii aplicabile utilizării sau reziduurilor substanțelor farmacologic active autorizate în medicamentele de uz veterinar sau ca aditivi pentru hrana animalelor sau cu normele Uniunii aplicabile utilizării sau reziduurilor substanțelor farmacologic active interzise sau neautorizate (JO L 317, 9.12.2019, p. 28.).

⁽¹¹⁾ Regulamentul (UE) 2019/1871 al Comisiei din 7 noiembrie 2019 privind valorile de referință pentru substanțele farmacologic active nepermise care sunt prezente în alimentele de origine animală și de abrogare a Deciziei 2005/34/CE [(JO L 289, 8.11.2019, p. 41).

⁽¹²⁾ Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009 de stabilire a procedurilor comunitare în vederea stabilirii limitelor de reziduuri ale substanțelor farmacologic active din alimentele de origine animală, de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului și de modificare a Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 152, 16.6.2009, p. 11).

⁽¹³⁾ Regulamentul (CEE) nr. 315/93 al Consiliului din 8 februarie 1993 de stabilire a procedurilor comunitare privind contaminanții din alimente (JO L 37, 13.2.1993, p. 1).

⁽¹⁴⁾ ISO 3534-1: 2006 *Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: General statistical terms and terms used in probability* (Statistică – Vocabular și simboluri – Partea 1: termeni de teoria probabilităților și statistică generală) (capitolul 1).

⁽¹⁵⁾ Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare (JO L 311, 28.11.2001, p. 1).

⁽¹⁶⁾ JCGM 200:2008, *International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM)* [Vocabular internațional de metrologie – Concepte fundamentale și generale și termeni asociați (VIM)], ediția a treia, 2008: <https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm> [capitolul 5 Standarde de măsurare (etalone)].

12. „metodă de confirmare” înseamnă o metodă care furnizează informații complete sau complementare care permit identificarea fără echivoc a substanței și, după caz, cuantificarea acesteia în unul dintre următoarele moduri:
 - (a) la limita maximă de reziduuri sau la limita maximă pentru substanțele autorizate;
 - (b) la valorile de referință pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care se stabilește o valoare de referință;
 - (c) la nivelul cel mai scăzut posibil al concentrației pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care nu se stabilește nicio valoare de referință;
13. „factor de acoperire (k)” înseamnă un număr care exprimă nivelul de încredere dorit și care este asociat cu incertitudinea de măsurare extinsă;
14. „limită de decizie pentru confirmare (CC α)” înseamnă limita la care și de la care se poate concluziona, cu probabilitatea de eroare α , că o probă nu este conformă, iar valoarea $1 - \alpha$ înseamnă certitudinea statistică exprimată în procente că limita permisă a fost depășită;
15. „capacitatea de detecție a screeningului (CC β)” înseamnă cel mai mic conținut de analit care poate fi detectat sau cuantificat într-o probă cu o probabilitate de eroare β :
 - (a) în cazul substanțelor farmacologic active interzise sau neautorizate, CC β este concentrația minimă la care o metodă poate detecta sau cuantifica probe care conțin reziduuri de substanțe interzise sau neautorizate, cu o certitudine statistică de $1 - \beta$;
 - (b) în cazul substanțelor autorizate, CC β este concentrația la care metoda poate detecta concentrații sub limita permisă, cu o certitudine statistică de $1 - \beta$;
16. „material de probă îmbogățit” înseamnă o probă la care se adaugă o cantitate cunoscută din analitul care urmează să fie detectat sau cuantificat;
17. „studiu interlaboratoare” înseamnă organizarea, realizarea și evaluarea testelor pe aceeași (aceleași) probă (probe) de către două sau mai multe laboratoare, în condiții prestabilite, cu scopul de a evalua performanța testării, fie sub forma unui studiu în colaborare, fie sub forma unui test de competență;
18. „etalon intern” înseamnă o substanță care nu este conținută în probă și care are proprietăți fizico-chimice cât mai apropiate posibil de cele ale analitului care trebuie identificat sau cuantificat;
19. „nivel considerat” înseamnă concentrația unei substanțe sau a unui analit într-o probă care este semnificativă pentru determinarea conformității acestuia cu legislația în ceea ce privește:
 - (a) limita maximă de reziduuri sau limita maximă pentru substanțele autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 124/2009 al Comisiei ⁽¹⁷⁾ și cu Regulamentul (UE) nr. 37/2010 al Comisiei ⁽¹⁸⁾;
 - (b) valorile de referință pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care se stabilește o valoare de referință în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/1871;
 - (c) nivelul cel mai scăzut posibil al concentrației din punct de vedere analitic pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care nu se stabilește nicio valoare de referință;
20. „nivelul cel mai scăzut etalonat” înseamnă concentrația cea mai scăzută pentru care a fost etalonat sistemul de măsurare;
21. „matrice” înseamnă materialul din care se prelevează o probă;
22. „efect matricial” înseamnă diferența de răspuns analitic dintre un etalon dizolvat în solvent și un etalon cu adaptarea matricei, fie fără o corecție utilizând un etalon intern, fie cu o corecție utilizând un etalon intern;

⁽¹⁷⁾ Regulamentul (CE) nr. 124/2009 al Comisiei din 10 februarie 2009 de stabilire a limitelor maxime pentru prezența coccidiostaticelor sau a histomonostaticelor în alimente în urma transferului inevitabil al acestor substanțe în furajele nevizate (JO L 40, 11.2.2009, p. 7).

⁽¹⁸⁾ Regulamentul (UE) nr. 37/2010 al Comisiei din 22 decembrie 2009 privind substanțele active din punct de vedere farmacologic și clasificarea lor în funcție de limitele reziduale maxime din produsele alimentare de origine animală (JO L 15, 20.1.2010, p. 1).

23. „etalon cu adaptarea matricei” înseamnă o matrice-martor (și anume, fără analit) la care se adaugă analitul într-un interval de concentrații după prelucrarea probei;
24. „etalon cu îmbogățirea matricei” înseamnă o matrice-martor (și anume, fără analit) care, înainte de extracția cu solvent și prelucrarea probei, este îmbogățită cu analitul respectiv într-un interval de concentrații;
25. „mărime măsurabilă” înseamnă acea mărime care este supusă măsurării;
26. „incertitudine de măsurare” înseamnă un parametru non-negativ asociat rezultatului măsurătorii, care caracterizează dispersia valorilor care ar putea fi atribuite în mod rezonabil mărimii măsurabile, pe baza informațiilor utilizate;
27. „criterii de performanță” înseamnă cerințe în materie de caracteristici de performanță, față de care este posibil să se aprecieze că o metodă de analiză este adecvată utilizării preconizate și dă rezultate fiabile;
28. „precizie” înseamnă gradul de apropiere dintre rezultatele testelor independente obținute în condiții stabilite, exprimat ca deviație standard sau coeficient de variație a rezultatelor testului;
29. „metodă calitativă” înseamnă o metodă de analiză care detectează sau identifică o substanță sau un grup de substanțe pe baza proprietăților chimice, biologice sau fizice;
30. „metodă cantitativă” înseamnă o metodă de analiză care determină cantitatea sau fracția masică a unei substanțe astfel încât să poată fi exprimată ca valoare numerică, în unități corespunzătoare;
31. „recuperare” înseamnă cantitatea corectată de recuperare a unui analit împărțită la cantitatea îmbogățită de analit din proba de matrice, exprimată ca procent;
32. „corecție de recuperare” înseamnă utilizarea etaloanelor interne, utilizarea unei curbe de etalonare a matricei, precum și utilizarea unui factor de corecție a recuperării și, de asemenea, a unei combinații a acestor abordări;
33. „material de referință” înseamnă un material suficient de omogen și de stabil în ceea ce privește una sau mai multe proprietăți specificate, despre care s-a stabilit că este adecvat pentru utilizarea sa preconizată într-un proces de măsurare sau la examinarea proprietăților nominale ⁽¹⁹⁾;
34. „efect matricial relativ” înseamnă diferența de răspuns analitic dintre un etalon dizolvat în solvent și un etalon cu adaptarea matricei, cu o corecție utilizând un etalon intern;
35. „repetabilitate” înseamnă precizia în condiții în care rezultatele testelor independente sunt obținute prin aplicarea aceleiași metode pe preparate de testare identice, în același laborator și de către același operator, folosind același echipament la intervale scurte de timp;
36. „reproductibilitate” înseamnă precizia în condiții în care rezultatele testelor sunt obținute prin aplicarea aceleiași metode pe preparate de testare identice în laboratoare diferite, de către operatori diferiți și folosind echipamente diferite ⁽²⁰⁾;
37. „robustețe” înseamnă susceptibilitatea unei metode de analiză la modificări ale condițiilor experimentale în care metoda poate fi aplicată în forma prezentată sau cu modificări minore specificate;
38. „metodă de screening” înseamnă o metodă care este utilizată pentru screeningul unei substanțe sau al unei clase de substanțe la nivelul considerat;
39. „concentrația țintă de screening” înseamnă concentrația mai mică sau egală cu $CC\beta$ la care o măsurătoare de screening clasifică proba ca fiind potențial neconformă „pozitivă la screening” și declanșează un test de confirmare;
40. „selectivitate” înseamnă capacitatea unei metode de a distinge între analitul măsurat și alte substanțe;
41. „studiu intralaborator” sau „validare internă” înseamnă un studiu analitic cu implicarea unui singur laborator, care utilizează o singură metodă la analiza unor materiale de testare identice sau diferite, în condiții diferite, în intervale de timp justificat de lungi;

⁽¹⁹⁾ Comisia Codex Alimentarius, Organizația Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură/Organizația Mondială a Sănătății, *Guidelines on analytical terminology* (Orientări privind terminologia de analiză) (CAC/GL 72-2009).

⁽²⁰⁾ ISO 5725-1:1994 *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions* [Acuratețea (fidelitatea și precizia) metodelor de măsurare și a rezultatelor – Partea 1: principii generale și definiții] (capitolul 3).

42. „adaos etalonat” înseamnă o procedură în care o fracție a probei este analizată ca atare, iar celorlalte cantități de testare li se adaugă, înainte de analiză, cantități cunoscute de analit etalon;
43. „analit etalon” înseamnă un analit de conținut și puritate cunoscute și certificate, care servește drept referință pe parcursul analizei;
44. „substanță” înseamnă materie cu compoziție constantă, caracterizată de entitățile care o compun și de anumite proprietăți fizice;
45. „cantitate de testare” înseamnă cantitatea de material prelevată din proba care face obiectul testării sau al examinării;
46. „fidelitate” înseamnă gradul de apropiere dintre valoarea medie obținută plecând de la o serie vastă de rezultate ale testelor și o valoare de referință acceptată;
47. „unități” înseamnă unitățile descrise în ISO 80000 ⁽²¹⁾ și în Directiva 80/181/CEE a Consiliului ⁽²²⁾;
48. „validare” înseamnă demonstrarea, prin examinare și furnizarea de probe concrete, a faptului că sunt îndeplinite cerințele specifice pentru o utilizare specifică preconizată ⁽²³⁾, prin intermediul unui studiu intralaborator sau al unui studiu în colaborare;
49. „reproductibilitate intralaborator” sau „precizie intermediară/reproductibilitate internă” înseamnă precizia de măsurare într-un set de condiții intralaborator într-un laborator specific.

Articolul 3

Metode de analiză

Statele membre se asigură că probele prelevate în conformitate cu articolul 34 din Regulamentul (UE) 2017/625 sunt analizate utilizând metode care respectă următoarele cerințe:

1. sunt documentate în instrucțiunile de test, de preferință în conformitate cu anexele la standardul ISO 78-2:1999 Chimie – Planuri de standarde – Partea 2: metode de analiză chimică ⁽²⁴⁾;
2. respectă criteriile de performanță și alte cerințe privind metodele de analiză prevăzute în capitolul 1 din anexa I la prezentul regulament;
3. au fost validate în conformitate cu cerințele prevăzute în capitolele 2 și 4 din anexa I la prezentul regulament;
4. permit asigurarea respectării valorilor de referință prevăzute în Regulamentul (UE) 2019/1871, identificarea prezenței substanțelor interzise și neautorizate și asigurarea respectării limitelor maxime, care au fost stabilite în temeiul Regulamentului (CEE) nr. 315/93 și al Regulamentului (CE) nr. 124/2009, precum și a limitelor maxime de reziduuri (LMR), care au fost stabilite în temeiul Regulamentelor (CE) nr. 1831/2003 și (CE) nr. 470/2009.

Articolul 4

Controlul calității

Statele membre asigură calitatea rezultatelor analizelor efectuate în temeiul Regulamentului (UE) 2017/625, în special prin monitorizarea rezultatelor testelor sau ale etalonărilor în conformitate cu ISO/IEC 17025:2017 Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări și cu cerințele privind controlul calității în timpul analizei de rutină, astfel cum sunt prevăzute în capitolul 3 din anexa I la prezentul regulament.

⁽²¹⁾ ISO 80000-1:2009 *Quantities and units – Part 1: General (Introduction)* [Cantitățile și unitățile – Partea 1: generalități (introducere)].

⁽²²⁾ Directiva 80/181/CEE a Consiliului din 20 decembrie 1979 privind apropierea legislațiilor statelor membre referitoare la unitățile de măsură și de abrogare a Directivei 71/354/CEE (JO L 39, 15.2.1980, p. 40).

⁽²³⁾ ISO/IEC 17025:2017 *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* (Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări) (capitolul 3).

⁽²⁴⁾ ISO 78-2: 1999 *Chemistry – Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis* (Chimie – Planuri de standarde – Partea 2: metode de analiză chimică) (anexe).

*Articolul 5***Interpretarea rezultatelor**

- (1) Rezultatul unei analize este considerat neconform în cazul în care este egal cu sau depășește limita de decizie pentru confirmare (CCa).
- (2) Pentru substanțele autorizate pentru care s-a stabilit o LMR sau o limită maximă, limita de decizie pentru confirmare (CCa) este concentrația la care și de la care se poate decide, cu o certitudine statistică exprimată prin valoarea numerică $1 - \alpha$, că limita permisă a fost depășită.
- (3) Pentru substanțele neautorizate sau interzise sau pentru substanțele autorizate pentru care nu s-a stabilit nicio LMR sau nicio limită maximă în legătură cu o anumită specie sau cu un anumit produs, limita de decizie pentru confirmare (CCa) este nivelul cel mai scăzut al concentrației la care se poate decide, cu o certitudine statistică exprimată prin valoarea numerică $1 - \alpha$, că analitul respectiv este prezent.
- (4) Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, eroarea α este egală cu sau mai mică decât 1 %. Pentru toate celelalte substanțe, eroarea α este egală cu sau mai mică decât 5 %.

*Articolul 6***Metode de prelevare a probelor**

Statele membre se asigură că probele sunt prelevate, manipulate și etichetate în conformitate cu metodele detaliate de prelevare a probelor stabilite în anexa II la prezentul regulament.

*Articolul 7***Abrogări și măsuri tranzitorii**

Deciziile 2002/657/CE și 98/179/CE se abrogă de la data intrării în vigoare a prezentului regulament.

Cu toate acestea, până la 10 iunie 2026, cerințele prevăzute la punctele 2 și 3 din anexa I la Decizia 2002/657/CE continuă să se aplice în legătură cu metodele care au fost validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament.

*Articolul 8***Intrare în vigoare**

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 22 martie 2021.

Pentru Comisie
Președintele
Ursula VON DER LEYEN

ANEXA I

CAPITOLUL 1

CRITERIILE DE PERFORMANȚĂ ȘI ALTE CERINȚE APLICABILE METODELOR DE ANALIZĂ**1.1. Cerințe privind metodele de screening****1.1.1. Categoriile de metode adecvate de screening**

Se utilizează metode calitative, semicantitative sau cantitative ca metode adecvate de screening.

1.1.2. Cerințe privind metodele biologice, biochimice sau fizico-chimice de screening

Pentru substanțele interzise sau neautorizate, CC β trebuie să fie la nivelul cel mai scăzut posibil și, în orice caz, mai mică decât valoarea de referință pentru substanțele pentru care se stabilesc valori de referință în temeiul Regulamentului (UE) 2019/1871.

Pentru substanțele farmacologic active autorizate, CC β trebuie să fie mai mică decât LMR sau limita maximă.

În scopul screeningului, se utilizează numai acele metode de analiză pentru care se poate demonstra, într-un mod trasabil și documentat, că sunt validate și au un procentaj de rezultate fals conforme mai mic sau egal cu 5 % (eroare β). În cazul unui rezultat neconform suspect, rezultatul respectiv se confirmă printr-o metodă de confirmare.

Metodele cantitative de screening utilizate atât pentru screening, cât și pentru confirmare trebuie să îndeplinească aceleași cerințe în ceea ce privește acuratețea, intervalul și precizia descrise la punctele 1.2.2.1 și 1.2.2.2.

1.2. Cerințe privind metodele de confirmare**1.2.1. Cerințe generale pentru metodele de confirmare**

Pentru substanțele interzise sau neautorizate, CC α trebuie să fie la nivelul cel mai scăzut posibil. Pentru substanțele interzise sau neautorizate pentru care se stabilește o valoare de referință în temeiul Regulamentului (UE) 2019/1871, CC α trebuie să fie mai mică decât sau egală cu valoarea de referință respectivă.

Pentru substanțele autorizate, CC α trebuie să fie mai mare decât LMR sau limita maximă, însă cât mai aproape posibil de acestea.

În scopul confirmării, se utilizează numai metodele de analiză pentru care se poate demonstra, într-un mod trasabil și documentat, că sunt validate și că au un procent de false rezultate neconforme (eroare α) mai mic decât sau egal cu 1 % pentru substanțele interzise sau neautorizate sau mai mic decât sau egal cu 5 % pentru substanțele autorizate.

Metodele de confirmare furnizează informații despre compoziția chimică structurală a analitului. În consecință, metodele de confirmare bazate exclusiv pe analiza cromatografică fără utilizarea detecției prin spectrometrie de masă nu sunt adecvate, ca atare, pentru a fi utilizate ca metode de confirmare în cazul substanțelor farmacologic active interzise sau neautorizate. În cazul în care spectrometria de masă nu este adecvată pentru substanțele autorizate, se pot utiliza alte metode, cum ar fi metoda HPLC-DAD și -FLD sau o combinație a acestora.

În cazul în care este necesar în conformitate cu metoda de confirmare, se adaugă un etalon intern adecvat cantității de testare la începutul procedurii de extracție. În funcție de disponibilități, se utilizează fie forme de analit marcate cu un izotop stabil, recomandate în special pentru detecția prin spectrometrie de masă, fie compuși analogi, care sunt înrudiți îndeaproape din punct de vedere structural cu analitul. În cazul în care nu este posibil să se utilizeze un etalon intern adecvat, identificarea analitului se confirmă, de preferință, prin co-cromatografie⁽¹⁾. În acest caz se obține un singur pic, creșterea înălțimii (sau a suprafeței) intensificate a picului echivalând cu cantitatea de analit adăugată. În cazul în care acest lucru nu este posibil, se utilizează etaloane cu adaptarea matricei sau cu îmbogățirea matricei.

⁽¹⁾ Co-cromatografia este o metodă în care se împarte în două fracții extractul supus testării înainte de etapa sau etapele cromatografice. O fracție este analizată cromatografic ca atare. A doua fracție este amestecată cu analitul etalon care urmează să fie măsurat. Acest amestec este apoi analizat cromatografic. Cantitatea de analit etalon adăugată trebuie să fie apropiată de cantitatea de analit estimată în extract. Co-cromatografia este utilizată pentru a ameliora identificarea unui analit prin metode cromatografice, în special în cazul în care este imposibil să se utilizeze un etalon intern adecvat.

1.2.2. Criterii generale de performanță pentru metodele de confirmare

1.2.2.1. Fidelitatea prin recuperare

Pentru analizele repetate pe un material de referință certificat, deviația fracției masice medii, corectate cu recuperarea determinată experimental, de la valoarea certificată trebuie să respecte intervalele de fidelitate minimă din tabelul 1.

Tabelul 1

Fidelitatea minimă a metodelor cantitative

Fracția masică	Interval
$\leq 1 \mu\text{g/kg}$	Între -50% și $+20 \%$
$> 1 \mu\text{g/kg}$ până la $10 \mu\text{g/kg}$	Între -30% și $+20 \%$
$\geq 10 \mu\text{g/kg}$	Între -20% și $+20 \%$

În cazul în care nu este disponibil niciun material de referință, se poate admite ca fidelitatea măsurărilor să fie evaluată în alte moduri, cum ar fi prin utilizarea de materiale cu valori atribuite în cadrul unor studii interlaboratoare sau prin adaosuri de analit sau de analiți în cantități cunoscute la o matrice-martor.

1.2.2.2. Precizie

Coeficientul de variație (CV) pentru analiza repetată a unui material de referință sau îmbogățit în condiții de reproductibilitate intralaborator nu trebuie să depășească nivelul calculat cu ecuația lui Horwitz. Ecuația este:

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

în care C reprezintă fracția masică exprimată ca putere (exponent) a lui 10 (de exemplu $1 \text{ mg/g} = 10^{-3}$). Pentru fracțiile masice mai mici de $120 \mu\text{g/kg}$, aplicarea ecuației lui Horwitz dă valori inacceptabil de ridicate. Prin urmare, coeficientul maxim de variație admis nu trebuie să fie mai mare decât valorile prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Coeficient de variație acceptabil

Fracția masică	Reproductibilitatea CV (%)
$> 1\ 000 \mu\text{g/kg}$	16 (adaptată din ecuația lui Horwitz)
$> 120 \mu\text{g/kg}$ - $1\ 000 \mu\text{g/kg}$	22 (adaptată din ecuația lui Horwitz)
10 - $120 \mu\text{g/kg}$	25 *
$< 10 \mu\text{g/kg}$	30 *

* Valoarea prezentată a coeficientului de variație (%) este orientativă și ar trebui să fie cât mai mică posibil.

Pentru analizele efectuate în condiții de repetabilitate, coeficientul de variație în condiții de repetabilitate trebuie să fie egal cu sau mai mic decât două treimi din valorile din tabelul 2.

1.2.3. Cerințe pentru separarea cromatografică

Pentru cromatografia în fază lichidă (LC) sau în fază gazoasă (GC), timpul de retenție minim acceptabil pentru analitul examinat/analizii examinați este de două ori timpul de retenție corespunzător volumului coloanei fără umplutură. Timpul de retenție al analitului în extract trebuie să corespundă celui al etalonului, al unui etalon cu adaptarea matricei sau al unui etalon cu îmbogățirea matricei cu o toleranță de $\pm 0,1$ minute. Pentru cromatografia rapidă, atunci când timpul de retenție este mai mic de două minute, este acceptabilă o deviație mai mică de 5 % din timpul de retenție. În cazul în care se utilizează un etalon intern, raportul dintre timpul de retenție

cromatografică al analitului și cel al etalonului intern, adică timpul de retenție relativ al analitului, trebuie să corespundă celui al etalonului, celui al etalonului cu adaptarea matricei sau celui al etalonului cu îmbogățirea matricei, cu o deviație maximă de 0,5 % pentru cromatografia în fază gazoasă și de 1 % pentru cromatografia în fază lichidă pentru metodele validate de la data intrării în vigoare a prezentului regulament.

1.2.4. Criterii specifice de performanță pentru spectrometria de masă

1.2.4.1. Detecția prin spectrometrie de masă

Detecția prin spectrometrie de masă se efectuează utilizând una dintre următoarele opțiuni:

1. înregistrarea spectrelor de masă complete (baleiaj complet sau full scan);
2. monitorizarea de ioni selectați (SIM);
3. tehnici secvențiale de spectrometrie de masă (MS^n), cum ar fi monitorizarea reacțiilor selectate (SRM);
4. o combinație de spectrometrie de masă (MS) sau tehnici secvențiale de spectrometrie de masă (MS^n) cu moduri adecvate de ionizare.

Atât spectrometria de masă de joasă rezoluție (LRMS, la rezoluția unitară pentru masă), cât și spectrometria de masă de înaltă rezoluție (HRMS), inclusiv, de exemplu, sectoarele cu dublă focalizare, timpul de zbor (TOF) și instrumentele Orbitrap sunt adecvate.

Pentru confirmarea identității unui analit în spectrometria de masă de înaltă rezoluție (HRMS), deviația masică a tuturor ionilor de diagnostic trebuie să fie mai mică de 5 ppm (sau, în cazul raportului masă/sarcină $m/z < 200$ sub 1 mDa). Pe baza acesteia, rezoluția efectivă ar trebui să fie selectată drept adecvată scopului stabilit, iar rezoluția trebuie să fie, în general, mai mare de 10 000 pentru întregul interval de masă la o vale de 10 % sau 20 000 la lățimea completă la jumătatea înălțimii maxime (FWHM).

În cazul în care determinarea prin spectrometrie de masă se realizează prin înregistrarea spectrelor complete (atât în cazul LRMS, cât și al HRMS), sunt adecvați numai ionii de diagnostic cu o intensitate relativă mai mare de 10 % în spectrul de referință al etalonului, al etalonului cu adaptarea matricei sau al etaloanelor cu îmbogățirea matricei. Ionii de diagnostic includ ionul molecular (în cazul în care este prezent la o intensitate ≥ 10 % din picul de bază) și ionii fragmentați caracteristici sau produși.

Selectarea ionului precursor: În cazul în care determinarea prin spectrometrie de masă se realizează prin fragmentare după selectarea ionului precursor, selectarea ionului precursor se efectuează la rezoluția unitară pentru masă sau la o rezoluție superioară. Ionul precursor selectat este ionul molecular, aducții caracteristici ai ionului molecular, ionii caracteristici produși sau unul dintre ionii izotopi ai acestora. În cazul în care selectarea ionului precursor are o fereastră de selectare a masei mai mare de un Dalton (de exemplu, în cazul achiziției independente de date), tehnica este considerată analiză de confirmare cu baleiaj complet.

Ioni fragmentați și produși: Ionii fragmentați sau produși selectați sunt fragmentul de diagnostic pentru analitul produsul măsurat. Tranzițiile neselective (de exemplu, cationul tropiliu sau pierderea de apă) se omit ori de câte ori este posibil. Abundența ionilor de diagnostic se determină pornind de la aria picului sau de la înălțimea cromatogramelor integrate cu ioni extrași. Acest lucru este valabil și în cazul în care, pentru identificare, se utilizează măsurători cu baleiaj complet. Raportul semnal/zgomot (S/N) al tuturor ionilor de diagnostic trebuie să fie mai mare sau egal cu trei la unu (3:1).

Intensități relative: Intensitățile relative ale ionilor de diagnostic (raportul ionic) sunt exprimate ca procent din intensitatea ionului sau a tranziției celei mai abundente. Raportul ionic trebuie determinat prin compararea spectrelor sau prin integrarea semnalelor urmelor de masă ale ionilor extrași. Raportul ionic al analitului care urmează să fie confirmat trebuie să corespundă cu cel al etaloanelor cu adaptarea matricei, cu cel al etaloanelor cu îmbogățirea matricei sau cu cel al soluțiilor etalon la concentrații comparabile, măsurate în aceleași condiții, cu o deviație relativă de ± 40 %.

Pentru toate analizele spectrometrice de masă, se determină cel puțin un raport ionic. Este preferabil ca ionii să fie obținuți în cadrul unui singur baleiaj, însă ionii pot proveni și din baleiaje diferite în cadrul aceleiași injectări (și anume, baleiaj complet și baleiaj fragmentat).

1.2.4.2. Identificare

Pentru selectarea modurilor de achiziție și a criteriilor de evaluare adecvate, se utilizează un sistem de puncte de identificare. Pentru confirmarea identității substanțelor dintr-o matrice pentru care se stabilește o LMR (utilizare autorizată), sunt necesare cel puțin patru puncte de identificare. Pentru substanțele neautorizate sau interzise, sunt necesare cinci puncte de identificare. Un punct poate proveni din separarea cromatografică. Tabelul 3 indică numărul de puncte de identificare pe care le produce fiecare dintre aceste tehnici. Pentru a îndeplini condițiile privind punctele de identificare necesare pentru confirmare, se pot adăuga puncte de identificare obținute prin tehnici diferite.

1. Toate analizele spectrometrice de masă se combină cu o tehnică de separare care are suficientă putere de separare și selectivitate pentru aplicația specifică. Tehnicile adecvate de separare sunt, printre altele, cromatografia în fază lichidă și în fază gazoasă, electroforeza capilară (CE) și cromatografia cu fluide supercritice (SFC). În cazul unui analit care prezintă un compus izobar sau izomer, acceptabilitatea timpului de retenție (și anume $\pm 0,5\%$ în cromatografia în fază gazoasă – GC și $\pm 1\%$ în cromatografia în fază lichidă – LC și cromatografia cu fluide supercritice – SFC) este obligatorie pentru a confirma identitatea acestuia.
2. Pot fi combinate maximum trei tehnici distincte pentru a obține numărul minim de puncte de identificare.
3. Modurile diferite de ionizare (de exemplu, ionizarea cu electroni și ionizarea chimică) sunt considerate tehnici diferite.

Tabelul 3

Puncte de identificare per tehnică

Tehnică	Puncte de identificare
Separare (mod GC, LC, SFC, CE)	1
Ion LR-MS	1
Selectarea ionului precursor la un interval de masă $< \pm 0,5$ Da	1 (indirect)
Ion produs LR-MS ⁿ	1,5
Ion HR-MS	1,5
Ion produs HR-MS ⁿ	2,5

Tabelul 4

Exemple de număr de tehnici și combinații de tehnici specifice punctelor de identificare (n = număr întreg)

Tehnică (tehnici)	Separare	Număr de ioni	Puncte de identificare
GC-MS (EI sau CI)	GC	n	1 + n
GC-MS (EI și CI)	GC	2 (EI) + 2 (CI)	1 + 4 = 5
GC-MS (EI sau CI) 2 derivați	GC	2 (derivat A) + 2 (derivat B)	1 + 4 = 5
LC-MS	LC	n (MS)	1 + n
GC- sau LC-MS/MS	GC sau LC	1 ion precursor + 2 ioni produși	1 + 1 + 2 × 1,5 = 5
GC- sau LC-MS/MS	GC sau LC	2 ioni precursori + 2 ioni produși	1 + 2 + 2 × 1,5 = 6
GC- sau LC-MS ³	GC sau LC	1 ion precursor + 1 ion produs MS ² + 1 ion produs MS ³	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
GC- sau LC-HRMS	GC sau LC	n	1 + n × 1,5

GC- sau LC-HRMS/MS	GC sau LC	1 ion precursor (interval de masă $\pm 0,5 Da$) + 1 ion produs	$1 + 1 + 2,5 = 4,5$
GC- sau LC-HRMS și HRMS/MS	GC sau LC	1 ion cu baleiaj complet + 1 ion produs ^a HRMS	$1 + 1,5 + 2,5 = 5$
GC- și LC-MS	GC și LC	2 ioni (GCMS) + 1 ion (LCMS)	$1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6$

^a Nu se obține niciun punct de identificare suplimentar pentru selectarea ionului precursor, în cazul în care acest ion precursor este același ion (sau un aduct ori un izotop) precum ionul HRMS monitorizat prin baleiaj complet.

1.2.5. *Criterii de performanță specifice pentru determinarea unui analit prin cromatografie în fază lichidă asociată cu alte tehnici de detecție decât spectrometria de masă*

Exclusiv pentru substanțele autorizate, următoarele tehnici pot fi utilizate ca alternativă la metodele bazate pe spectrometria de masă, cu condiția îndeplinirii criteriilor relevante pentru aceste tehnici:

1. fotospectrometria cu detecție cu raze de diode cu scanare completă (DAD) în cazul utilizării cu HPLC;
2. spectrofotometrie cu detecția fluorescenței (FLD) în cazul utilizării cu HPLC.

Cromatografia în fază lichidă cu detecție UV/VIS (lungime de undă unică) nu este adecvată, ca atare, pentru a fi utilizată ca metodă de confirmare.

1.2.5.1. Criterii de performanță pentru fotospectrometria cu șir de diode cu baleiaj complet

Criteriile de performanță pentru separarea cromatografică incluse în capitolul 1.2.3 trebuie să fie îndeplinite.

Maximele de absorbție în spectru UV ale analitului trebuie să prezinte aceeași lungime de undă ca cea a etalonului în matrice, cu o marjă maximă care este determinată de rezoluția sistemului de detecție. Pentru detecția cu șir de diode, această marjă maximă se situează în mod obișnuit într-un interval de ± 2 nm. Pentru sectoarele celor două spectre a căror absorbanta relativă este mai mare sau egală cu 10 %, spectrul analitului peste 220 nm nu trebuie să aibă un aspect vizual diferit față de spectrul etalonului. Acest criteriu este îndeplinit în cazul în care, în primul rând, sunt prezente aceleași maxime și, în al doilea rând, în cazul în care diferența dintre cele două spectre nu este, în niciun punct, mai mare de 10 % din absorbanta etalonului. În cazul utilizării unei biblioteci, a cercetărilor și a comparațiilor asistate de calculator, comparația datelor spectrale ale probelor oficiale cu acelea ale soluției de etalonare trebuie să depășească un factor de corespondență critic. Acest factor se determină în cursul procedurii de validare pentru fiecare analit pe baza spectrelor pentru care sunt respectate criteriile menționate anterior. Se verifică variabilitatea spectrelor induse de matricea probei și performanța detectorului.

1.2.5.2. Criterii de performanță pentru spectrofotometria cu detecția fluorescenței

Criteriile de performanță pentru separarea cromatografică incluse în capitolul 1.2.3 trebuie să fie îndeplinite.

Alegerea lungimilor de undă de excitație și de emisie în combinație cu condițiile cromatografice trebuie efectuată astfel încât să se reducă la minimum efectele componentelor interferenți în extractele din probele-martor. Ar trebui să existe cel puțin 50 de nanometri între lungimea de undă de excitație și cea de emisie.

Maxima picului celui mai apropiat în cromatogramă este distanțată de picul analitului desemnat la cel puțin o lățime totală a picului măsurată la 10 % din înălțimea maximă a picului analitului.

Aceasta se aplică moleculelor cu fluorescență naturală și moleculelor care prezintă fluorescență după transformare sau derivatizare.

CAPITOLUL 2

VALIDARE

2.1. Caracteristici de performanță care trebuie determinate pentru metodele de analiză

Prin validarea metodei, se demonstrează că metoda de analiză este în conformitate cu criteriile aplicabile în cazul caracteristicilor de performanță relevante. Scopurile diferite ale controalelor impun necesitatea unor categorii diferite de metode. Tabelul 5 stabilește caracteristica de performanță care trebuie verificată în funcție de tipul de metodă; prezentul capitol prezintă explicații suplimentare cu privire la fiecare parametru.

Tabelul 5

Clasificarea metodelor de analiză după caracteristicile de performanță care trebuie determinate

Metodă	Confirmare		Screening		
	Calitativă	Cantitativă	Calitativ	Semicantitativ	Cantitativ
Substanțe	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identificare în conformitate cu punctul 1.2	x	x			
CC α	x	x			
CC β	-		x	x	x
Fidelitate		x			x
Precizie		x		(x)	x
Efect matricial relativ/recuperare absolută *		x			x
Selectivitate/specificitate		x	x	x	x
Stabilitate #		x	x	x	x
Robustețe		x	x	x	x

x: Este necesar să se demonstreze, prin validare, că sunt îndeplinite cerințele pentru caracteristica de performanță.

(x) Nu este necesar să fie îndeplinite cerințele de precizie de la capitolul 1.2.2.2 pentru metodele de screening semicantitative. Cu toate acestea, precizia se determină pentru a demonstra caracterul adecvat al metodei pentru evitarea rezultatelor fals conforme în urma analizei.

A: substanțe interzise sau neautorizate

B: substanțe autorizate

În cazul în care datele referitoare la stabilitate pentru analiții dintr-o matrice sunt disponibile din literatura științifică sau provin de la un alt laborator, nu este necesar ca aceste date să fie determinate din nou de laboratorul în cauză. Cu toate acestea, o trimitere la datele disponibile referitoare la stabilitate în ceea ce privește analiții în soluție este acceptabilă numai dacă se aplică aceleași condiții.

* Relevanță pentru metodele MS cu scopul de a demonstra, prin validare, că sunt îndeplinite cerințele pentru caracteristicile de performanță. Efectul matricial relativ al metodei se determină în cazul în care acest efect nu a fost evaluat pe parcursul procedurii de validare. Recuperarea absolută a metodei se determină în cazul în care nu se utilizează niciun etalon intern sau nicio etalonare cu îmbogățirea matricei.

2.2. Fidelitate, repetabilitate și reproductibilitate intralaborator

Prezentul capitol conține exemple și referințe privind procedurile de validare. Se pot utiliza și alte abordări pentru a demonstra că metoda respectă criteriile de performanță, cu condiția ca acestea să atingă același nivel și aceeași calitate a informațiilor.

2.2.1. Validare clasică

Pentru calculul parametrilor după metodele clasice, este necesară realizarea mai multor experimente individuale. Fiecare caracteristică de performanță trebuie să fie determinată pentru fiecare variație importantă (a se vedea secțiunea 2.4). Pentru metodele multianalit, pot fi analizați simultan mai mulți analiți în cazul în care au fost excluse eventualele interferențe relevante. Pot fi determinate în același mod mai multe caracteristici de performanță. Astfel, pentru a reduce volumul de muncă, se recomandă combinarea pe cât posibil a experimentelor (de exemplu, repetabilitatea și reproductibilitatea intralaborator cu specificitatea, analiza probelor-martor pentru a determina limita de decizie pentru confirmare și testul de specificitate).

2.2.1.1. Fidelitate pe baza unui material de referință certificat

Este preferabil ca fidelitatea unei metode de analiză să fie determinată cu ajutorul materialului de referință certificat (MRC). Această metodă este descrisă în ISO 5725-4:1994 ⁽³⁾.

În continuare este prezentat un exemplu:

1. Se analizează șase replici de MRC în conformitate cu instrucțiunile de testare care se aplică metodei.
2. Se determină concentrația analitului prezent în fiecare probă de replică.
3. Se calculează media, deviația standard și coeficientul de variație (%) pentru aceste șase replici.
4. Se calculează fidelitatea împărțind concentrația medie detectată la valoarea certificată (măsurată în concentrație) și se înmulțește cu 100, pentru a exprima rezultatul în procente.

Fidelitatea (%) = (concentrația medie detectată corectată cu recuperarea) × 100/valoare certificată

2.2.1.2. Fidelitate pe baza probelor îmbogățite

În cazul în care nu este disponibil niciun material de referință certificat, fidelitatea metodei se determină prin experimente în care se utilizează o matrice-martor îmbogățită, cel puțin în conformitate cu următoarea schemă:

1. Pentru metodele validate de la data intrării în vigoare a prezentului regulament, se selectează materialul-martor, care se îmbogățeste la o concentrație de:
 - (a) 0,5 ⁽³⁾, 1,0 și 1,5 ori valoarea de referință; sau
 - (b) 0,1 ⁽⁴⁾, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă pentru substanțele autorizate; sau
 - (c) 1,0, 2,0 și 3,0 ori nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțele neautorizate (pentru care nu s-a stabilit o valoare de referință).
2. La fiecare nivel, analiza trebuie realizată cu șase replici.
3. Se analizează probele.
4. Se calculează concentrația detectată în fiecare probă.
5. Se calculează fidelitatea pentru fiecare probă cu ajutorul ecuației de mai jos și apoi se calculează fidelitatea medie și coeficientul de variație pentru cele șase rezultate la fiecare nivel de concentrație.

Fidelitatea (%) = (concentrația medie detectată corectată cu recuperarea) × 100/nivel de îmbogățire

Pentru metodele pentru substanțele autorizate validate înainte de data aplicării prezentului regulament, este suficientă o determinare a fidelității metodei utilizând șase părți alicote îmbogățite la o valoare de 0,5, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă.

⁽³⁾ 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* [Acuratețea (fidelitatea și precizia) metodelor de măsurare și a rezultatelor – Partea 4: metode de bază pentru determinarea fidelității unei metode de măsurare standard] (clauza 3).

⁽³⁾ În cazul în care, pentru o substanță farmacologic activă nepermisă, validarea unei concentrații de 0,5 ori valoarea de referință nu este realizabilă în mod rezonabil, concentrația de 0,5 ori valoarea de referință poate fi înlocuită cu cea mai scăzută concentrație din intervalul 0,5-1,0 ori valoarea de referință, care este realizabilă în mod rezonabil.

⁽⁴⁾ În cazul în care, pentru o anumită substanță farmacologic activă, validarea unei concentrații de 0,1 ori LMR nu este realizabilă în mod rezonabil, concentrația de 0,1 ori LMR poate fi înlocuită cu cea mai scăzută concentrație din intervalul 0,1-0,5 ori LMR, care este realizabilă în mod rezonabil.

2.2.1.3. Repetabilitate

1. Pentru metodele validate de la data intrării în vigoare a prezentului regulament, se pregătește un set de probe de matrice-martor identice din aceeași specie. Acestea se îmbogățesc cu analitul pentru a obține concentrații echivalente cu:
 - (a) 0,5 ⁽⁵⁾, 1,0 și 1,5 ori valoarea de referință sau
 - (b) 0,1 ⁽⁶⁾, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă pentru substanțele autorizate sau
 - (c) 1,0, 2,0 și 3,0 ori nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțele neautorizate sau interzise, în cazul în care nu este aplicabilă nicio valoare de referință.
2. La fiecare nivel, analiza trebuie realizată cu minimum șase replici.
3. Se analizează probele.
4. Se calculează concentrația detectată în fiecare probă.
5. Se calculează concentrația medie, deviația standard și coeficientul de variație (%) ale probelor îmbogățite.
6. Se repetă aceste operațiuni cel puțin de încă două ori.
7. Se calculează concentrațiile medii globale, deviațiile standard (prin calcularea mediei deviației standard pătrate a momentelor individuale și prin prelevarea rădăcinii pătrate a acesteia) și coeficienții de variație pentru probele îmbogățite.

Pentru metodele pentru substanțele autorizate validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament, este suficientă o determinare a repetabilității cu matrice îmbogățite în concentrații de 0,5, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă.

Alternativ, calculul repetabilității poate fi efectuat în conformitate cu ISO 5725-2: 2019 ⁽⁷⁾.

2.2.1.4. Reproducibilitate intralaborator

1. Pentru validările efectuate după data intrării în vigoare a prezentului regulament, se pregătește un set de probe din materialul de testare specificat (matrice identice sau diferite), îmbogățit cu analit (analizi) pentru a obține concentrații echivalente cu:
 - (a) 0,5⁽⁵⁾, 1,0 și 1,5 ori valoarea de referință sau
 - (b) 0,1⁽⁶⁾, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă pentru substanțele autorizate sau
 - (c) 1,0, 2,0 și 3,0 ori nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțele neautorizate sau interzise, în cazul în care nu este aplicabilă nicio valoare de referință.
2. Analiza se realizează la fiecare nivel de concentrație cu minimum șase replici de material-martor.
3. Se analizează probele.
4. Se calculează concentrația detectată în fiecare probă.

⁽⁵⁾ În cazul în care, pentru o substanță farmacologic activă nepermisă, validarea unei concentrații de 0,5 ori valoarea de referință nu este realizabilă în mod rezonabil, concentrația de 0,5 ori valoarea de referință poate fi înlocuită cu cea mai scăzută concentrație din intervalul 0,5-1,0 ori valoarea de referință, care este realizabilă în mod rezonabil.

⁽⁶⁾ În cazul în care, pentru o anumită substanță farmacologic activă, validarea unei concentrații de 0,1 ori LMR nu este realizabilă în mod rezonabil, concentrația de 0,1 ori LMR poate fi înlocuită cu cea mai scăzută concentrație din intervalul 0,1-0,5 ori LMR, care este realizabilă în mod rezonabil.

⁽⁷⁾ 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* [Acuratețea (fidelitatea și precizia) metodelor de măsurare și a rezultatelor – Partea 2: metodă de bază pentru determinarea repetabilității și reproductibilității unei metode de măsurare standard] (clauza 3).

5. Se repetă aceste operațiuni cel puțin de încă două ori, cu loturi diferite de material-martor, operatori diferiți și cât mai multe condiții ambiante diferite posibil, de exemplu loturi diferite de reactivi, solvenți, temperaturi ambiante diferite, instrumente diferite sau o variație a altor parametri.
6. Se determină concentrația medie, deviația standard și coeficientul de variație (%) ale probelor îmbogățite.

Pentru metodele pentru substanțele autorizate validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament, este suficientă o determinare a reproductibilității intralaborator cu matrice îmbogățite în concentrații de 0,5, 1,0 și 1,5 ori LMR sau limita maximă.

Alternativ, calculul reproductibilității intralaborator/al preciziei intermediare se poate efectua, de asemenea, în conformitate cu ISO 5725-2:2019, ISO 11843-1:1997 ⁽⁸⁾, orientările Codex CAC/GL 59-2006 ⁽⁹⁾.

2.2.2. Validarea pe baza altor modele

Calculul parametrilor în conformitate cu alte modele impune necesitatea realizării unui plan de experimentare. În funcție de numărul diferitelor specii și de diferenții factori studiați, se stabilește un plan de experimentare. Prin urmare, prima etapă a întregii metode de validare este examinarea populațiilor de probe, care apoi sunt analizate în laborator pentru a stabili speciile cele mai importante și factorii care pot influența rezultatele măsurării. Abordarea factorială permite evaluarea incertitudinii de măsurare a rezultatelor testelor, obținute într-o varietate de condiții de testare într-un laborator dat, cum ar fi analiști diferiți, instrumente diferite, loturi diferite de reactivi, matrice diferite, durate diferite de testare și temperaturi de testare diferite. Ulterior, trebuie ales intervalul de concentrații într-un mod adaptat scopului, în conformitate cu LMR sau limita maximă pentru substanțele autorizate sau cu valoarea de referință sau nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțele interzise sau neautorizate.

Abordarea factorială vizează stabilirea unor date fiabile de precizie și a unor date de măsurare prin variația controlată simultană a factorilor selectați. Aceasta permite evaluarea impactului combinat al efectelor factoriale și al efectelor aleatorii. Proiectul de experimentare permite, de asemenea, investigarea robusteții ⁽¹⁰⁾ metodei de analiză și determinarea deviației standard de reproductibilitate internă în matrice.

În cele ce urmează este prezentat un exemplu de abordare alternativă care utilizează un plan de proiectare experimentală ortogonală.

Pot fi examinați până la șapte factori (factori de zgomot). Studiul este conceput astfel încât precizia, fidelitatea (pe baza probelor îmbogățite), sensibilitatea, incertitudinea de măsurare și concentrațiile critice să poată fi determinate simultan prin punerea în aplicare a planului de experimentare.

Tabela 6

Exemplu de plan de proiectare experimental ortogonal cu șapte factori (I-VII), cu variații pe două niveluri (A/B) într-un studiu de validare cu opt cicluri (combinație de factori)

Factor	I	II	III	IV	V	VI	VII
Ciclul 01	A	A	A	A	A	A	A
Ciclul 02	A	A	B	A	B	B	B
Ciclul 03	A	B	A	B	A	B	B
Ciclul 04	A	B	B	B	B	A	A

⁽⁸⁾ ISO 11843-1:1997 *Capability of detection – Part 1: Terms and definitions* (Capacitatea de detecție – Partea 1: termeni și definiții).

⁽⁹⁾ Comisia Codex Alimentarius, Organizația Națiunilor Unite pentru Alimentație și Agricultură, Organizația Mondială a Sănătății, *Guidelines on estimation of uncertainty of results* (Orientări privind estimarea incertitudinii rezultatelor) (CAC/GL 59-2006).

⁽¹⁰⁾ Modificările condițiilor experimentale menționate pot consta în materiale de probă, analiști, condiții de depozitare, condiții ambiante și/sau pregătirea probelor. Pentru toate condițiile experimentale care, în practică, sunt supuse unor variații (de exemplu: stabilitatea reactivilor, compoziția probei, pH, temperatură), se indică toate variațiile care ar putea influența rezultatul analizei.

Ciclul 05	B	A	A	B	B	A	B
Ciclul 06	B	A	B	B	A	B	A
Ciclul 07	B	B	A	A	B	B	A
Ciclul 08	B	B	B	A	A	A	B

Calculul caracteristicilor metodei se efectuează astfel cum este descris de Jülicher et al. ⁽¹¹⁾.

2.2.3. Alte metode de validare

Se pot utiliza și alte abordări pentru a demonstra că metoda respectă criteriile de performanță care se aplică în cazul caracteristicilor de performanță, cu condiția ca acestea să atingă același nivel și aceeași calitate a informațiilor. Validarea poate fi, de asemenea, efectuată procedând la un studiu interlaboratoare definit de Codex Alimentarius, ISO sau IUPAC ⁽¹²⁾ sau prin alte metode, precum studiile intralaborator sau validarea internă ⁽¹³⁾. În cazul în care se aplică alte metode de validare, în protocolul de validare se definesc modelul și strategia de bază cu cerințele inițiale, ipotezele și formulele corespunzătoare sau, cel puțin, se fac trimiteri la disponibilitatea acestora.

2.3. Selectivitate/specificitate

Capacitatea de discriminare între analit și substanțele înrudite se determină în cea mai mare măsură posibilă. Se determină interferența omologilor, a izomerilor, a produșilor de degradare, a substanțelor endogene, a analogilor, a produselor metabolice ale reziduurilor de interes, a compușilor matriciali sau a oricărei alte substanțe care ar putea să interfereze și, dacă este necesar, metoda se modifică pentru a se evita interferențele identificate. Pentru determinarea specificității metodei, se utilizează următoarea abordare:

1. Se alege un set de compuși înrudiți chimic sau alte substanțe care pot fi întâlnite în probă odată cu compusul respectiv și se verifică dacă acestea ar putea interfera cu analiza analitului/analizilor țintă.
2. Se analizează un număr corespunzător de probe-martor reprezentative, de exemplu, loturi diferite sau loturi de specii de animale diferite ($n \geq 20$), și se verifică dacă există interferențe ale semnalelor, ale picurilor sau ale urmelor de ioni în zona respectivă, unde se presupune că eluează analitul țintă.
3. Se îmbogățesc probe-martor reprezentative până la o concentrație relevantă cu substanțe care pot să interfereze cu identificarea și/sau cuantificarea analitului și se investighează dacă substanța adăugată:
 - (a) poate conduce la o falsă identificare;
 - (b) împiedică identificarea analitului țintă;
 - (c) influențează semnificativ cuantificarea.

2.4. Robustețe

Metoda de analiză se testează cu privire la performanța sa continuă în diferite condiții experimentale, care includ, de exemplu, condiții diferite de prelevare de probe și variații minore care pot apărea în cadrul testării de rutină. Pentru testarea robusteții metodei, variațiile introduse la nivelul condițiilor experimentale ar trebui să fie minore. Se evaluează importanța acestor variații. Fiecare caracteristică de performanță se determină pentru toate variațiile minore pentru care s-a demonstrat că au un efect important asupra desfășurării testului.

⁽¹¹⁾ Jülicher, B., Gowik, P. și Uhlig, S. (1998) *Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept* (Evaluarea metodelor de detecție în analiza urmelor prin intermediul unui concept de validare internă bazat pe statistici). *Analyst*, 120, 173.

⁽¹²⁾ IUPAC (1995), *Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies* (Protocolul pentru conceperea, realizarea și interpretarea studiilor privind performanța metodelor), *Pure & Applied Chem*, 67, 331.

⁽¹³⁾ Gowik, P., Jülicher, B. și Uhlig, S. (1998) *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* (Metoda multireziduu pentru medicamentele antiinflamatoare non-steroidiene din plasmă prin cromatografia în fază lichidă de înaltă performanță-deteția cu șir de fotodiode. Descrierea metodei și validare internă cuprinzătoare), *J. Chromatogr.*, 716, 221.

2.5. Stabilitate

Se determină stabilitatea etalonului, a etalonului cu adaptarea matricei și/sau a etaloanelor cu îmbogățirea matricei sau a constituenților analitului sau ai matricei din probă în timpul depozitării sau al analizei, deoarece instabilitățile ar putea influența rezultatele testului.

În general, stabilitatea analitului este bine caracterizată în diferite condiții de depozitare. Experimentele efectuate pentru monitorizarea condițiilor de depozitare a etaloanelor și a probelor, care sunt efectuate în cadrul sistemului normal de acreditare și control al calității de laborator, pot furniza informațiile necesare. În cazul în care sunt disponibile date referitoare la stabilitate pentru analiții din matrice (de exemplu, pe baza informațiilor din partea LRUE, a datelor publicate etc.), nu este necesar ca aceste date să fie determinate de fiecare laborator. Cu toate acestea, trimiterea la datele disponibile în ceea ce privește stabilitatea analiților în soluție și în matrice este acceptabilă numai dacă se aplică aceleași condiții.

În cazul în care nu sunt disponibile datele necesare referitoare la stabilitate, ar trebui utilizate următoarele abordări.

2.5.1. Determinarea stabilității analitului în soluție

1. Se prepară soluții stoc proaspete de analit (analiți) și se diluează în conformitate cu instrucțiunile de testare pentru a obține părți alicote în număr suficient (de exemplu, 40) din fiecare concentrație aleasă. Se pregătesc probe din:
 - (a) soluții de analit utilizate pentru îmbogățire;
 - (b) soluții de analit utilizate pentru analiza finală;
 - (c) orice altă soluție de interes (de exemplu, etaloane derivate).
2. Se măsoară conținutul de analit din soluția proaspăt preparată în conformitate cu instrucțiunile de testare.
3. Se toarnă volume adecvate în recipiente corespunzătoare, se etichetează și se depozitează la lumina și temperatura din schema inclusă în tabelul 7. Timpul de depozitare se alege ținând seama de practica de analiză aplicată, în mod ideal până când sunt observabile primele fenomene de degradare în timpul identificării și/sau al cuantificării. În cazul în care nu se observă nicio degradare în timpul studiului de stabilitate, durata de depozitare a studiului de stabilitate este egală cu durata perioadei maxime de depozitare a soluției.
4. Se calculează concentrația analitului (analiților) din fiecare parte alicotă în comparație cu concentrația analitului din soluția proaspăt preparată, urmând formula de mai jos:

$$\text{Analit rămas (\%)} = C_i \times 100 / C_{\text{proaspăt}}$$

C_i = concentrația la momentul considerat i

$C_{\text{proaspăt}}$ = concentrația soluției proaspete.

Valoarea medie a cinci soluții replică depozitate nu trebuie să difere cu mai mult de 15 % față de valoarea medie a cinci soluții replică proaspăt preparate. Pentru calcularea diferenței procentuale, se utilizează valoarea medie a celor cinci soluții proaspăt preparate.

Tabelul 7

Schema de determinare a stabilității analitului în soluție

	-20 °C	+4 °C	+20 °C
Umbră	10 părți alicote	10 părți alicote	10 părți alicote
Lumină			10 părți alicote

2.5.2. Determinarea stabilității analitului (analiților) în matrice

1. Se utilizează, dacă este posibil, probe contaminate natural. În absența matricei contaminate natural, este recomandabil să se folosească o matrice-martor îmbogățită cu analit.

2. Dacă este disponibilă matricea contaminată natural, se determină concentrația în matrice, până matricea este încă proaspătă. Se depozitează alte părți alicote din matricea contaminată natural omogenizată la o temperatură mai mică sau egală cu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, dacă este necesar, și se determină concentrațiile analitului atât timp cât proba este păstrată în laborator.
3. În absența matricei contaminată natural, se prelevează matrice-martor și se omogenizează. Se împarte matricea în cinci părți alicote. Se adaugă analitul la fiecare parte alicotă, de preferință preparat într-o cantitate mică de soluție apoasă. Se analizează imediat o parte alicotă. Se depozitează părțile alicote rămase la cel puțin $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sau la o temperatură inferioară în cazul în care este necesar și se analizează după depozitarea pe termen scurt, mediu și lung de care ține seama metoda de analiză aplicată.
4. Se înregistrează timpul maxim acceptabil de depozitare și condițiile optime de depozitare.

Valoarea medie a cinci soluții replică depozitate nu trebuie să difere cu mai mult de reproductibilitatea intralaborator a metodei față de valoarea medie a cinci soluții replică proaspăt preparate. Pentru calcularea diferenței procentuale, se utilizează valoarea medie a celor cinci soluții proaspăt preparate.

2.6. Limita de decizie pentru confirmare (CCa)

CCa se determină pentru metodele de confirmare. CCa se stabilește în condiții care respectă cerințele de identificare sau de identificare plus cuantificare, astfel cum sunt definite la capitolul 1 „Criterii de performanță și alte cerințe aplicabile metodelor de analiză”.

Pentru controlul conformității probelor, incertitudinea de măsurare standard combinată a fost deja luată în considerare în valoarea CCa (limita de decizie pentru confirmare).

1. Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, CCa se calculează după cum urmează:

- (a) Metoda 1: prin metoda curbei de etalonare (denumită aici valoare critică a variabilei de stare nete) în conformitate cu standardul ISO 11843-1:1997 ⁽¹⁴⁾. În acest caz, se utilizează material-martor, îmbogățit la valoarea de referință sau la nivelul cel mai scăzut etalonat și peste acest nivel, cu increment egal. Se analizează probele. După identificare, se reprezintă semnalul, dacă este posibil, sau concentrația recalculată față de concentrația adăugată. Limita de decizie este egală cu concentrația corespunzătoare ordonatei la origine plus de 2,33 ori deviația standard a reproductibilității intralaborator la valoarea ordonatei la origine. Această metodă se aplică numai testelor cantitative. Limitele de decizie obținute cu această abordare se verifică prin analizarea matricei-martor îmbogățite la limita de decizie calculată.
- (b) Metoda 2: analizând cel puțin 20 de materiale-martor reprezentative pentru fiecare matrice, pentru a putea calcula raportul semnal-zgomot în fereastra în care este așteptat analitul. Se poate utiliza ca limită de decizie valoarea echivalentă cu de trei ori raportul semnal-zgomot. Această metodă se aplică testelor cantitative și calitative. Limitele de decizie obținute cu această abordare se verifică prin analizarea matricei-martor îmbogățite la limita de decizie calculată.
- (c) Metoda 3: $CCa = \text{nivelul cel mai scăzut etalonat} + k \text{ (unilateral, 99 \%)} \times \text{incertitudinea de măsurare standard (combinată) la nivelul cel mai scăzut etalonat}$

Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, în funcție de experimentul de validare (și gradele sale de libertate respective), distribuția t poate fi aplicată în mod rezonabil sau – dacă se ia ca bază distribuția Gauss (unilaterală, $n = \infty$) – se utilizează un factor k egal cu 2,33.

Reproductibilitatea intralaborator și fidelitatea sunt adecvate pentru a defini incertitudinea de măsurare standard (combinată), dacă este determinată prin luarea în considerare a tuturor factorilor de influență relevanți.

Metoda 2 pentru calcularea CCa poate fi utilizată numai până la 1 ianuarie 2026 în cazul metodelor validate înainte de data intrării în vigoare a prezentului regulament. Pentru metodele validate după intrarea în vigoare a prezentului regulament, se utilizează numai metodele 1 sau 3.

⁽¹⁴⁾ ISO 11843-1:1997 *Capability of detection – Part 1: Terms and definitions* (Capacitatea de detecție – Partea 1: termeni și definiții).

2. Pentru substanțele autorizate, CC α se calculează după cum urmează:

- (a) Pentru substanțele autorizate din combinațiile matrice/specie pentru care a fost stabilită o LMR sau o limită maximă:
- (i) Metoda 1: prin metoda curbei de etalonare (denumită aici valoare critică a variabilei de stare nete) în conformitate cu standardul ISO 11843-1:1997. În acest caz, se utilizează material-martor, îmbogățit la LMR sau la limita maximă și peste acest nivel, cu increment egal. Se analizează probele. După identificare, se reprezintă semnalul, dacă este posibil, sau concentrația recalculată față de concentrația adăugată. Limita de decizie este egală cu concentrația corespunzătoare LMR sau limitei maxime plus de 1,64 ori deviația standard a reproductibilității intralaborator la limita permisă ($\alpha = 5\%$).
- (ii) Metoda 2: $CC\alpha = LMR$ (sau limita maximă) + k (unilateral, 95 %) \times incertitudinea de măsurare standard (combinată) la LMR sau limita maximă.

Pentru substanțele autorizate, în funcție de experimentul de validare (și gradele sale de libertate respective), distribuția t poate fi aplicată în mod rezonabil sau – dacă se ia ca bază distribuția Gauss (unilaterală, $n = \infty$) – se utilizează un factor k egal cu 1,64.

Reproductibilitatea intralaborator și fidelitatea sunt adecvate pentru a defini incertitudinea de măsurare standard (combinată), dacă este determinată prin luarea în considerare a tuturor factorilor de influență relevanți.

Pentru substanțele farmacologic active pentru care se stabilește LMR pentru suma diferitelor substanțe, CC α a substanței cu cea mai mare concentrație din probă se utilizează ca CC α pentru a evalua suma substanțelor din proba măsurată.

- (b) Pentru substanțele autorizate pentru combinațiile matrice/specie pentru care nu a fost stabilită nicio LMR, nu trebuie să fie prezente reziduuri, cu excepția cazului în care a avut loc un tratament autorizat în conformitate cu articolul 11 din Directiva 2001/82/CE. Pentru substanțele autorizate pentru care nu a fost stabilită nicio LMR, pentru calcularea CC α se utilizează LMR în cascadă, stabilită în temeiul Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2018/470 al Comisiei ⁽¹⁵⁾. Se aplică metoda 1 sau 2 de la punctul de mai sus, însă „LMR” se referă la „0,5 ori LMR în cascadă, valoarea-țintă fiind 0,1 ori LMR în cascadă, atunci când este posibil în mod rezonabil”.

2.7. Capacitatea de detecție pentru screening (CC β)

CC β se determină pentru metodele de screening. CC β se stabilește astfel cum se prevede la capitolul 1 „Criterii de performanță și alte cerințe aplicabile metodelor de analiză” din prezenta anexă și în conformitate cu cerințele prevăzute în tabelul 5. Cu toate acestea, nu este necesar să se aplice toate cerințele de identificare (a se vedea punctele 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5) pentru metodele de screening.

1. Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, se asigură o eroare β maximă de 5 %. CC β se calculează după cum urmează:

- (a) Metoda 1: metoda curbei de etalonare (denumită aici valoare minimă detectabilă a variabilei de stare nete) în conformitate cu standardul ISO 11843-1:1997. În acest caz, se utilizează un material-martor reprezentativ, îmbogățit la valoarea de referință și sub acest nivel sau, dacă nu s-a stabilit nicio valoare de referință, în jurul concentrației țintă de screening, cu increment egal. Se analizează probele. Se reprezintă semnalul față de concentrația adăugată. Capacitatea de detecție este egală cu concentrația corespunzătoare la concentrația țintă de screening plus de 1,64 ori deviația standard a reproductibilității intralaborator pentru conținutul mediu măsurat la concentrația țintă de screening. Extrapolarea cu mult sub nivelul cel mai scăzut de îmbogățire (< 50 % din nivelul cel mai scăzut de îmbogățire) se confirmă prin date experimentale în etapa de validare.
- (b) Metoda 2: investigarea materialului-martor îmbogățit la niveluri de concentrație care se situează la concentrația țintă de screening sau peste acest nivel. Pentru fiecare nivel de concentrație, se analizează 20 de probe martor îmbogățite pentru a se asigura o bază fiabilă pentru această determinare. În acest caz, capacitatea de detecție a metodei este egală cu nivelul de concentrație la care nu mai rămân decât 5 % sau mai puțin false rezultate conforme.
- (c) Metoda 3: $CC\beta =$ concentrația țintă de screening + k (unilateral, 95 %) \times incertitudinea de măsurare standard (combinată) la concentrația țintă de screening sau peste acest nivel.

⁽¹⁵⁾ Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2018/470 al Comisiei din 21 martie 2018 referitor la normele detaliate privind limita maximă de reziduuri care trebuie luată în considerare în scopul controlului produselor alimentare derivate din animale care au fost tratate în UE în temeiul articolului 11 din Directiva 2001/82/CE (JO L 79, 22.3.2018, p. 16).

Pentru substanțele farmacologic active neautorizate sau interzise, în funcție de experimentul de validare (și gradele sale de libertate respective), distribuția t poate fi aplicată în mod rezonabil sau, dacă se ia ca bază distribuția Gauss (unilaterală, $n = \infty$), se utilizează un factor k egal cu 1,64.

Reproductibilitatea intralaborator și fidelitatea sunt adecvate pentru a defini incertitudinea de măsurare standard (combinată), dacă este determinată prin luarea în considerare a tuturor factorilor de influență relevanți.

2. Pentru substanțele autorizate, se asigură o eroare β maximă de 5 %. $CC\beta$ se calculează după cum urmează:

- (a) Metoda 1: prin metoda curbei de etalonare (denumită aici valoare minimă detectabilă a variabilei de stare nete) în conformitate cu standardul ISO 11843-1:1997. În acest caz, se utilizează material-martor reprezentativ, îmbogățit la limita permisă și sub acest nivel, începând de la concentrația țintă de screening, cu increment egal. Se analizează probele și se identifică analitul (analizii). Se calculează deviația standard a conținutului mediu măsurat la concentrația țintă de screening.

Capacitatea de detecție este egală cu concentrația corespunzătoare la concentrația țintă de screening plus de 1,64 ori deviația standard a reproductibilității intralaborator pentru conținutul mediu măsurat la concentrația țintă de screening.

- (b) Metoda 2: prin investigarea materialului-martor îmbogățit la niveluri de concentrație care se situează sub limita permisă. Pentru fiecare nivel de concentrație, se analizează 20 de probe martor îmbogățite pentru a se asigura o bază fiabilă pentru această determinare. În acest caz, capacitatea de detecție a metodei este egală cu nivelul de concentrație la care nu mai rămân decât 5 % sau mai puțin false rezultate conforme.

- (c) Metoda 3: $CC\beta = \text{concentrația țintă de screening} + k \text{ (unilateral, 95 \%)} \times \text{incertitudinea de măsurare standard (combinată) la concentrația țintă de screening sau peste acest nivel.}$

Pentru substanțele autorizate, în funcție de experimentul de validare (și gradele sale de libertate respective), distribuția t poate fi aplicată în mod rezonabil sau, dacă se ia ca bază distribuția Gauss (unilaterală, $n = \infty$), se utilizează un factor k egal cu 1,64 (indiferent dacă se utilizează o LMR în cascadă sau o LMR obișnuită).

Reproductibilitatea intralaborator și fidelitatea sunt adecvate pentru a defini incertitudinea de măsurare standard (combinată), dacă este determinată prin luarea în considerare a tuturor factorilor de influență relevanți.

Pentru substanțele farmacologic active pentru care se stabilește LMR pentru suma diferitelor substanțe, $CC\beta$ a substanței cu cea mai mare concentrație din probă se utilizează ca $CC\beta$ pentru a evalua suma substanțelor din proba măsurată.

2.8. Curbele de etalonare

În cazul în care curbele de etalonare sunt utilizate pentru cuantificare:

1. se utilizează, de preferință, cel puțin cinci niveluri echidistante (inclusiv zero) pentru a construi curba;
2. se descrie zona de acțiune a curbei de etalonare;
3. se descriu modelul matematic al curbei și ajustarea datelor la curbă (coeficient de determinare R^2);
4. se descriu intervalele de acceptabilitate a parametrilor curbei.

Pentru curbele de etalonare bazate pe o soluție etalon, etaloane cu adaptarea matricei sau etaloane cu îmbogățirea matricei se indică intervale acceptabile pentru parametrii curbei de etalonare, care pot varia de la o serie la alta.

2.9. Recuperare absolută

Recuperarea absolută a metodei se determină în cazul în care nu se utilizează niciun etalon intern sau nicio etalonare cu îmbogățirea matricei.

Atunci când sunt îndeplinite cerințele de fidelitate, astfel cum sunt prevăzute în tabelul 1, se poate utiliza un factor de corecție fix. În caz contrar, se utilizează factorul de recuperare obținut pentru lotul respectiv. Alternativ, se utilizează procedura de adăugare standard ⁽¹⁶⁾ sau un etalon intern în locul utilizării unui factor de corecție a recuperării.

Recuperarea absolută se calculează pentru cel puțin șase loturi reprezentative de matrice.

O parte alicotă de matrice-martor se îmbogățește cu analitul respectiv înainte de extracție, iar o a doua parte alicotă de matrice-martor se îmbogățește după prepararea probei la un nivel de concentrație relevant și se determină concentrația analitului.

Recuperarea se calculează după cum urmează:

$$\text{Rec (analit)} = (\text{etalon cu îmbogățirea matricei}) / (\text{etalon cu adaptarea matricei}) \times 100$$

2.10. Efecte matriciale relative

Efectul matricial relativ se determină în toate cazurile. Acest lucru poate fi realizat fie în cadrul validării, fie în cadrul unor experimente separate. Calculul efectului matricial relativ se efectuează pentru cel puțin 20 de loturi-martor (matrice/specie) diferite, în conformitate cu domeniul de aplicare al metodei, de exemplu, specii diferite care trebuie acoperite.

Matricea-martor se îmbogățește după extracție cu analitul respectiv la valoarea de referință, la LMR sau la limita maximă și se analizează împreună cu o soluție pură de analit.

Efectul matricial relativ sau factorul de matrice (MF) se calculează după cum urmează:

$$\text{MF (standard)} = \frac{\text{aria picului pentru MMS standard}}{\text{aria picului soluției standard}}$$

$$\text{MF (IS)} = \frac{\text{aria picului MMSIS}}{\text{aria picului soluției IS}}$$

$$\text{MF (standard normalizat pentru IS)} = \frac{\text{MF (standard)}}{\text{MF (IS)}}$$

IS: etalon intern

MMS: etalon cu adaptarea matricei

Coeficientul de variație nu trebuie să fie mai mare de 20 % pentru MF (standard normalizat pentru IS).

CAPITOLUL 3

CONTROLUL CALITĂȚII ÎN TIMPUL ANALIZEI DE RUTINĂ – VERIFICAREA CONTINUĂ A PERFORMANȚEI METODEI

Trebuie respectate cerințele de asigurare a calității rezultatelor analizelor din capitolul 7.7 din ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁷⁾.

În timpul analizei de rutină, analiza materialelor de referință certificate (MRC) este opțiunea preferabilă pentru a furniza dovezi privind performanța metodei. Deoarece MRC care conțin analiți relevanți la nivelurile de concentrație necesare sunt rareori disponibile, pot fi utilizate ca alternativă și materialele de referință furnizate și caracterizate de LRUE sau de laboratoare care dețin o acreditare ISO/IEC 17043:2010 ⁽¹⁸⁾. Ca o altă alternativă, se pot utiliza și materiale de referință interne, controlate în mod regulat.

Verificarea continuă a performanței metodei în timpul analizei de rutină ar trebui efectuată în etapa de screening și în etapa de confirmare.

⁽¹⁶⁾ Cantitatea de analit etalon adăugată se poate situa, de exemplu, între de două și de cinci ori cantitatea de analit estimată în probă. Această metodă permite determinarea conținutului unui analit în probă ținând seama de recuperarea procedurii de analiză respectiv.

⁽¹⁷⁾ ISO/IEC 17025: 2017 *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* (Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări) (capitolul 7.7).

⁽¹⁸⁾ ISO/IEC 17043:2010 *Conformity assessment – General requirements for proficiency testing* (Evaluarea conformității – Cerințe generale pentru încercările de competență).

1. Pentru etapa de screening:

Pentru fiecare serie (lot) de analize efectuate, se analizează simultan un set de probe de control al calității, după cum urmează:

- (a) o probă de control pentru adecvarea sistemului instrumentului, în mod ideal specifică metodei;
- (b) probe de control al calității, îmbogățite la o concentrație apropiată de concentrația țintă de screening și, în mod ideal, la $CC\beta$ de screening pentru substanțele farmacologic active autorizate, precum și pentru substanțele interzise sau neautorizate;
- (c) o probă de control conformă (probe martor) și, dacă este cazul, probe martor de reactiv.

2. Pentru etapa de confirmare:

Pentru fiecare serie (lot) de analize efectuate, se analizează simultan un set de probe de control al calității, după cum urmează:

- (a) o probă de control pentru adecvarea sistemului instrumentului, în mod ideal specifică metodei;
- (b) probe de control al calității, îmbogățite la o concentrație apropiată de LMR sau limita maximă pentru substanțele farmacologic active autorizate sau aproape de valoarea de referință sau nivelul cel mai scăzut etalonat pentru substanțe interzise sau neautorizate (probe de control neconforme);
- (c) o probă de control conformă (probe martor) și, dacă este cazul, probe martor de reactiv.

Se recomandă următoarea ordine pentru probele de control al calității: proba de control pentru adecvarea sistemului instrumentului, proba de control conformă, proba (probele) de confirmat, din nou proba de control conformă și proba de control al calității îmbogățită (probe de control neconforme).

Pentru metodele cantitative cu fiecare lot de probe oficiale, se analizează și se măsoară o curbă de etalonare înainte sau după probele enumerate mai sus.

Dacă este posibil, fidelitatea (pe baza probelor îmbogățite) a tuturor analiților țintă din probele de control neconforme se evaluează prin intermediul unor diagrame de control al calității în conformitate cu capitolul 7.7 din ISO/IEC 17025:2017. În cazul în care acest lucru necesită un număr disproporționat de mare de determinări ale fidelității, numărul de analiți poate fi redus la un număr de analiți reprezentativi.

CAPITOLUL 4

EXTINDEREA DOMENIULUI DE APLICARE VALIDAT AL UNEI METODE VALIDATE ANTERIOR

Uneori este necesar să se extindă domeniul de aplicare al unei metode validate anterior în mod cuprinzător. În aceste cazuri, extinderea domeniului de aplicare ar trebui realizată într-un mod eficient și solid din punct de vedere analitic. Acest lucru se poate realiza prin efectuarea unei validări pe un număr redus de probe (de exemplu, jumătate din numărul de probe) în comparație cu o validare completă.

Cu toate acestea, tipul și numărul modificărilor care urmează să fie validate într-un singur sistem redus de validare se bazează întotdeauna pe cunoștințele de specialitate și pe experiențele anterioare, de exemplu, o modificare a tehnicii de detecție ar necesita, în orice caz, o validare completă.

În general, pentru a asigura valabilitatea continuă a metodei, performanța acesteia se monitorizează continuu și se compară cu parametrii de validare obținuți inițial. În mod ideal, acest control continuu al performanței analitice este conceput astfel încât datele lipsă pentru o validare completă să poată fi colectate în timp (de exemplu, cu câteva puncte de date din probele de control al calității din fiecare serie analitică).

4.1. Extinderea metodelor în ceea ce privește intervalul de concentrații

Ca urmare a modificărilor LMR-urilor, a limitelor maxime și a valorilor de referință, poate deveni necesară ajustarea intervalului de concentrații pentru care este validată o metodă. Într-un astfel de caz, aplicarea unui sistem de validare redus este acceptabilă.

Curbele de etalonare pentru intervalul modificat ar trebui pregătite în conformitate cu procedura validată. Se analizează loturi diferite îmbogățite la diferite niveluri de concentrație (a se vedea punctele 2.2.1, 2.2.2). Fidelitatea, repetabilitatea și reproductibilitatea intralaborator/precizia intermediară ar trebui să se încadreze într-un interval acceptabil prin comparație cu cele ale metodei validate inițial. După caz, se efectuează o recalculare a $CC\beta$ (metode de screening) și $CC\alpha$ (metode de confirmare).

4.2. Extinderea metodelor în ceea ce privește substanțele suplimentare

În general, extinderea metodei la compuși suplimentari este posibilă numai în cazul analiților care au o structură similară și caracteristici similare celor deja incluși în metoda de analiză. Într-un astfel de caz, aplicarea unui sistem de validare redus este acceptabilă. De asemenea, nu este permisă nicio abatere de la descrierea metodei.

Curbele de etalonare pentru substanțele suplimentare se pregătesc în conformitate cu procedura validată. Se analizează loturi diferite de materiale matriciale îmbogățite la diferite niveluri de concentrație (a se vedea punctele 2.2.1, 2.2.2). Fidelitatea, repetabilitatea și reproductibilitatea intralaborator/precizia intermediară ar trebui să se situeze într-un interval comparabil cu cel al celorlalți analiți ai metodei validate inițial și în conformitate cu cerințele stabilite la punctul 1.2.2. Trebuie efectuat un calcul al $CC\beta$ (metode de screening) și $CC\alpha$ (metode de confirmare) pentru noii analiți.

4.3. Extinderea metodelor în ceea ce privește matricele/speciile

Includerea de noi matrice sau specii într-o metodă de analiză deja validată presupune întotdeauna o decizie care se ia de la caz la caz, bazată pe cunoștințele și experiența acumulată până în prezent cu metoda și experimentele preliminare de evaluare a potențialelor efecte matriciale și interferențe. În general, acest lucru va fi posibil numai pentru matricele care prezintă proprietăți similare și pentru analiții necritici (stabilitate, detectabilitate).

Curbele de etalonare (standard sau matriciale) trebuie pregătite în conformitate cu procedura validată. Se analizează loturi diferite de material matricial îmbogățite la diferite niveluri de concentrație (a se vedea punctele 2.2.1, 2.2.2). Fidelitatea, repetabilitatea și reproductibilitatea intralaborator/precizia intermediară ar trebui să se situeze într-un interval acceptabil față de cele ale metodei validate inițial și în conformitate cu cerințele stabilite la punctul 1.2.2. În funcție de abordarea de validare, ar putea fi necesară o recalculare a $CC\beta$ (metode de screening) sau $CC\alpha$ (metode de confirmare).

În cazul în care rezultatele nu se încadrează într-un interval acceptabil prin comparație cu valorile matricei inițiale, va fi necesară o validare completă suplimentară pentru a determina parametrii de performanță specifici matricei/speciei.

În cazurile în care LMR-urile pentru o anumită substanță diferă pentru anumite matrice, va fi foarte probabil dificil să se adapteze domeniul de aplicare al metodei la matricea/specia și concentrația suplimentară, deoarece, în acest caz, trebuie luate în considerare două modificări. În astfel de cazuri, se recomandă o validare completă.

ANEXA II

PROCEDURILE DE PRELEVARE A PROBELOR ȘI TRATAMENTUL OFICIAL AL PROBELOR**1. Cantitatea de probe**

Cantitatea minimă de probe se definește în cadrul programului național de control al reziduurilor. Cantitățile minime de probe trebuie să fie suficiente pentru a permite laboratoarelor aprobate să efectueze procedurile analitice necesare pentru realizarea analizelor de screening și de confirmare. În special pentru păsări de curte, acvacultură, iepuri, vânat de crescătorie, reptile și insecte, o probă este formată dintr-unul sau mai multe animale, în funcție de cerințele metodelor de analiză. Pentru ouă, dimensiunea probei este de cel puțin 12 ouă sau mai multe, în conformitate cu metodele de analiză utilizate. În cazul în care este necesar să se analizeze mai multe categorii de substanțe într-o singură probă prin metode de analiză diferite, dimensiunea probei se mărește în consecință.

2. Divizarea în subprobe

Cu excepția cazului în care este imposibil din punct de vedere tehnic sau legislația națională nu impune cerințe în acest sens, fiecare probă se divizează în cel puțin două subprobe echivalente, fiecare permițând realizarea procedurii complete de analiză. Subdivizarea poate fi efectuată la locul prelevării probelor sau în laborator.

3. Trasabilitate

Fiecare probă este prelevată în așa fel încât să fie întotdeauna posibilă asigurarea trasabilității până la ferma de origine și lotul de animale sau animalul individual, după caz. În special, pentru lapte, în funcție de opțiunea statului membru, probele pot fi prelevate, în oricare dintre următoarele locuri:

1. la fermă, din cisterna de colectare;
2. la nivelul sectorului produselor lactate, înainte de descărcarea laptelui.

4. Recipientele pentru prelevarea probelor

Probele se recoltează în recipiente adecvate, care să asigure integritatea și trasabilitatea probelor. În special, recipientele sunt concepute în așa fel încât să împiedice substituția, contaminarea încrucișată sau degradarea probei. Recipientele se sigilează oficial.

5. Raportul de prelevare de probe

După fiecare procedură de prelevare de probe se întocmește un raport.

Inspectorul consemnează cel puțin datele următoare în raportul de prelevare de probe:

1. adresa autorității competente;
2. numele inspectorului sau codul de identificare;
3. numărul de cod oficial al probei;
4. data prelevării de probe;
5. numele și adresa proprietarului sau ale persoanei responsabile cu animalele sau cu produsele animale;
6. numele și adresa fermei de origine a animalului (când prelevarea de probe are loc în cadrul fermei);
7. numărul de înregistrare al unității/numărul abatorului;
8. identificarea animalului sau a produsului;
9. specia animală;
10. matricea probei;
11. după caz, medicamentele administrate în timpul ultimelor patru săptămâni înainte de prelevarea de probe (când prelevarea de probe are loc în cadrul fermei);
12. substanța sau grupul de substanțe supuse examinării;
13. observații speciale.

În funcție de procedura de prelevare de probe, se furnizează copii pe suport de hârtie sau în format electronic ale raportului. Raportul de prelevare de probe și copiile acestuia se completează astfel încât să se asigure autenticitatea și valabilitatea juridică a acestora, ceea ce poate necesita ca aceste documente să fie semnate de inspector. În cazul prelevării de probe în cadrul fermei, crescătorul sau reprezentantul acestuia poate fi invitat să semneze originalul raportului de prelevare de probe.

Originalul raportului de prelevare de probe se păstrează de către autoritatea competentă, care trebuie să se asigure că nici o persoană neautorizată nu poate avea acces la raportul original.

Dacă este necesar, crescătorul sau proprietarul unității poate fi informat în legătură cu prelevarea de probe realizată.

6. Raportul de prelevare de probe pentru laborator

Raportul de prelevare de probe pentru laborator întocmit de autoritățile competente trebuie să fie în conformitate cu cerințele stabilite în capitolul 7 din ISO/IEC 17025:2017 ⁽¹⁾ și conține cel puțin următoarele informații:

1. adresa autorităților competente sau a organismelor desemnate;
2. numele inspectorului sau codul de identificare;
3. numărul de cod oficial al probei;
4. data prelevării de probe;
5. specia animală;
6. matricea probei;
7. substanțele sau grupele de substanțe supuse examinării;
8. observații speciale.

Raportul de prelevare de probe însoțește proba trimisă la laborator.

7. Transport și depozitare

Programele de control al reziduurilor stabilește condițiile adecvate de transport și depozitare pentru fiecare combinație analit/matrice în vederea asigurării stabilității analitului și a integrității probei. Durata transportului trebuie să fie cât mai scurtă posibil, iar temperatura în timpul transportului trebuie să fie adecvată pentru a asigura stabilitatea analitului.

Se acordă o atenție specială ambalajelor pentru transport, temperaturii și termenelor de distribuire către laboratorul responsabil.

În cazul nerespectării cerințelor programului de control, laboratorul informează imediat autoritatea competentă în această privință.

⁽¹⁾ ISO/IEC 17025: 2017 *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories* (Cerințe generale pentru competența laboratoarelor de încercări și etalonări) (capitolul 7.7).