

Το κείμενο αυτό αποτελεί απλώς εργαλείο τεκμηρίωσης και δεν έχει καμία νομική ισχύ. Τα θεσμικά όργανα της Ένωσης δεν φέρουν καμία ευθύνη για το περιεχόμενό του. Τα αυθεντικά κείμενα των σχετικών πράξεων, συμπεριλαμβανομένων των προοιμίων τους, είναι εκείνα που δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είναι διαθέσιμα στο EUR-Lex. Αυτά τα επίσημα κείμενα είναι άμεσα προσβάσιμα μέσω των συνδέσμων που περιέχονται στο παρόν έγγραφο

► **B** **ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2021/808 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**  
της 22ας Μαρτίου 2021

σχετικά με τις επιδόσεις των αναλυτικών μεθόδων για τα κατάλοιπα φαρμακολογικός δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται σε τροφοπαραγωγή ζώα και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και σχετικά με τις μεθόδους που πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη δειγματοληψία, και για την κατάργηση των αποφάσεων 2002/657/ΕΚ και 98/179/ΕΚ

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

(ΕΕ L 180 της 21.5.2021, σ. 84)

Τροποποιείται από:

Επίσημη Εφημερίδα

αριθ. σελίδα ημερομηνία

► **M1** Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2021/810 της Επιτροπής, της 20ής Μαΐου 2021 L 180 112 21.5.2021

Διορθώνεται από:

► **C1** Διορθωτικό ΕΕ L 186 της 27.5.2021, σ. 33 (2021/810)



**ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΟΣ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2021/808 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

της 22ας Μαρτίου 2021

σχετικά με τις επιδόσεις των αναλυτικών μεθόδων για τα κατάλοιπα φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται σε τροφοπαραγωγά ζώα και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και σχετικά με τις μεθόδους που πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη δειγματοληψία, και για την κατάργηση των αποφάσεων 2002/657/ΕΚ και 98/179/ΕΚ

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

*Άρθρο 1*

**Αντικείμενο και πεδίο εφαρμογής**

Ο παρών κανονισμός θεσπίζει κανόνες σχετικά με τις μεθόδους ανάλυσης που χρησιμοποιούνται για τη δειγματοληψία και τις εργαστηριακές αναλύσεις όσον αφορά τα κατάλοιπα φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών σε ζώα τροφοπαραγωγά ζώα, καθώς και στα μέρη του σώματος τους και τα σωματικά υγρά, τα περιττώματα, τους ιστούς, τα προϊόντα ζωικής προέλευσης, τα ζωικά υποπροϊόντα, τις ζωοτροφές και το νερό τους. Θεσπίζει επίσης κανόνες για την ερμηνεία των αναλυτικών αποτελεσμάτων των εν λόγω εργαστηριακών αναλύσεων.

Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται στους επίσημους ελέγχους που αποσκοπούν στην εξακρίβωση της συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις σχετικά με την παρουσία καταλοίπων φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών.

*Άρθρο 2*

**Ορισμοί**

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού, ισχύουν οι ορισμοί που περιέχονται στο άρθρο 2 του κατ' εξουσιοδότηση κανονισμού (ΕΕ) 2019/2090 της Επιτροπής<sup>(1)</sup>, στον κανονισμό (ΕΕ) 2019/1871 της Επιτροπής<sup>(2)</sup>, στο άρθρο 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου<sup>(3)</sup> και στον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 315/93 του Συμβουλίου<sup>(4)</sup>.

<sup>(1)</sup> Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2019/2090 της Επιτροπής, της 19ης Ιουνίου 2019, για τη συμπλήρωση του κανονισμού (ΕΕ) 2017/625 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά περιπτώσεις υποψίας ή διαπίστωσης μη συμμόρφωσης με τους ενωσιακούς κανόνες που εφαρμόζονται στη χρήση ή στα κατάλοιπα φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών οι οποίες επιτρέπονται σε κτηνιατρικά φάρμακα ή ως πρόσθετες ύλες ζωοτροφών ή με τους ενωσιακούς κανόνες που εφαρμόζονται στη χρήση απαγορευμένων ή μη εγκεκριμένων φαρμακολογικώς δραστικών ουσιών ή στα κατάλοιπά τους (ΕΕ L 317 της 9.12.2019, σ. 28).

<sup>(2)</sup> Κανονισμός (ΕΕ) 2019/1871 της Επιτροπής, της 7ης Νοεμβρίου 2019, σχετικά με τα σημεία αναφοράς για τη λήψη μέτρων για τις μη επιτρεπόμενες φαρμακολογικά δραστικές ουσίες που περιέχονται σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, και την κατάργηση της απόφασης 2005/34/ΕΚ (ΕΕ L 289 της 8.11.2019, σ. 41).

<sup>(3)</sup> Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, για θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών για τον καθορισμό ορίων καταλοίπων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου και τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 152 της 16.6.2009, σ. 11).

<sup>(4)</sup> Κανονισμός (ΕΟΚ) αριθ. 315/93 του Συμβουλίου, της 8ης Φεβρουαρίου 1993, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών για τις προσμειξίες των τροφίμων (ΕΕ L 037 της 13.2.1993, σ. 1).

## ▼ B

Ισχύουν επίσης οι ακόλουθοι ορισμοί:

- 1) «απόλυτη ανάκτηση»: η απόδοση του τελικού σταδίου μιας αναλυτικής μεθόδου διαιρούμενη διά της ποσότητας της αναλυτέας ουσίας στο αρχικό δείγμα, εκφραζόμενη ως ποσοστό·
- 2) «ορθότητα»: ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ ενός αποτελέσματος δοκιμής και της αποδεδεγμένης αληθούς τιμής αναφοράς, η οποία προσδιορίζεται με την εκτίμηση της αληθότητας και της ακρίβειας <sup>(5)</sup>·
- 3) «σφάλμα τύπου α»: η πιθανότητα να είναι συμμορφούμενο το δοκιμασμένο δείγμα παρότι η μέτρηση έδωσε μη συμμορφούμενο αποτέλεσμα·
- 4) «αναλυτέα ουσία»: το προς ανάλυση συστατικό ενός συστήματος·
- 5) «εγκεκριμένη ουσία»: φαρμακολογικός δραστική ουσία της οποίας η χρήση σε τροφοπαραγωγή ζώα έχει εγκριθεί σύμφωνα με την οδηγία 2001/82/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου <sup>(6)</sup>·
- 6) «σφάλμα τύπου β»: η πιθανότητα το δοκιμασμένο δείγμα να είναι μη συμμορφούμενο στην πραγματικότητα, παρότι η μέτρηση έδωσε συμμορφούμενο αποτέλεσμα·
- 7) «συστηματικό σφάλμα»: η διαφορά μεταξύ της εκτιμώμενης τιμής του αποτελέσματος δοκιμής και μιας αποδεδεγμένης τιμής αναφοράς·
- 8) «πρότυπο βαθμονόμησης»: ιχνηλάσιμο υλικό αναφοράς για μετρήσεις, το οποίο αντιπροσωπεύει την ποσότητα της υπό μελέτη ουσίας κατά τρόπον ώστε η τιμή της ουσίας να συνδέεται με κάποια βάση αναφοράς·
- 9) «πιστοποιημένο υλικό αναφοράς» (CRM): υλικό αναφοράς που συνοδεύεται από τεκμηρίωση η οποία έχει εκδοθεί από εξουσιοδοτημένο φορέα και παρέχει μία ή περισσότερες καθορισμένες τιμές ιδιοτήτων με τη σχετική αβεβαιότητα και ιχνηλασιμότητα, με χρήση έγκυρων διαδικασιών <sup>(7)</sup>·
- 10) «συγχρωματογραφία»: τεχνική κατά την οποία μια άγνωστη ουσία προστίθεται σε χρωματογραφικό φορέα μαζί με μία ή περισσότερες γνωστές ενώσεις, με την προσδοκία ότι η σύγκριση της συμπεριφοράς της άγνωστης ουσίας σε σχέση με τις γνωστές θα βοηθήσει στην ταυτοποίησή της·
- 11) «συλλογική μελέτη»: η ανάλυση ενός ή περισσότερων ίδιων δειγμάτων με χρήση της ίδιας μεθόδου σε διαφορετικά εργαστήρια προκειμένου να προσδιοριστούν τα χαρακτηριστικά επιδόσεων της μεθόδου· η μελέτη επιτρέπει τον υπολογισμό του τυχαίου σφάλματος μέτρησης και του εργαστηριακού συστηματικού σφάλματος για τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο·
- 12) «μέθοδος επιβεβαίωσης»: μέθοδος που παρέχει πλήρη ή συμπληρωματικά στοιχεία τα οποία επιτρέπουν την αναμφισβήτητη ταυτοποίηση της αναλυτέας ουσίας και, εάν χρειάζεται, τον ποσοτικό προσδιορισμό της με έναν από τους παρακάτω τρόπους:
  - α) στο ανώτατο όριο καταλοίπων ή στο ανώτατο επίπεδο για τις εγκεκριμένες ουσίες·

<sup>(5)</sup> ISO 3534-1:2006 Στατιστική – Λεξιλόγιο και σύμβολα – Μέρος 1: Γενικοί στατιστικοί όροι και όροι που χρησιμοποιούνται στον υπολογισμό των πιθανοτήτων (κεφάλαιο 1).

<sup>(6)</sup> Οδηγία 2001/82/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα (EE L 311 της 28.11.2001, σ. 1).

<sup>(7)</sup> JCGM 200:2008, Διεθνές λεξιλόγιο μετρολογίας — Βασικές και γενικές έννοιες και συναφείς όροι (VIM), τρίτη έκδοση 2008: <https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm> [Κεφάλαιο 5 – Πρότυπα μετρήσεων (Etalons)].

▼ B

- β) στα σημεία αναφοράς για τη λήψη μέτρων (RPA) για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες για τις οποίες έχει καθοριστεί σημείο αναφοράς για τη λήψη μέτρων·
- γ) στη χαμηλότερη ευλόγως εφικτή συγκέντρωση για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες για τις οποίες δεν έχει καθοριστεί σημείο αναφοράς για τη λήψη μέτρων·
- 13) «συντελεστής κάλυψης (k)»: αριθμός που εκφράζει το επιθυμητό επίπεδο εμπιστοσύνης και ο οποίος συνδέεται με τη διευρυμένη αβεβαιότητα μέτρησης·
- 14) «όριο απόφασης για επιβεβαίωση (CCα)»: το όριο στο οποίο και πάνω από το οποίο μπορεί να συναχθεί με πιθανότητα σφάλματος α ότι ένα δείγμα είναι μη συμμορφούμενο, και η τιμή 1-α δηλώνει στατιστική βεβαιότητα, ως ποσοστό, ότι το επιτρεπόμενο όριο έχει ξεπεραστεί·
- 15) «ικανότητα ανίχνευσης διαλογής (CCβ)»: η χαμηλότερη περιεκτικότητα της αναλυτέας ουσίας που μπορεί να ανιχνευθεί ή να προσδιοριστεί ποσοτικά σε ένα δείγμα, με πιθανότητα σφάλματος β:
- α) στην περίπτωση των απαγορευμένων ή μη εγκεκριμένων φαρμακολογικά δραστικών ουσιών, η CCβ είναι η χαμηλότερη συγκέντρωση στην οποία μια μέθοδος μπορεί να ανιχνεύσει ή να προσδιορίσει ποσοτικά, με στατιστική βεβαιότητα 1-β, τα δείγματα που περιέχουν κατάλοιπα απαγορευμένων ή μη εγκεκριμένων ουσιών·
- β) στην περίπτωση των εγκεκριμένων ουσιών, η CCβ είναι η συγκέντρωση στην οποία η μέθοδος μπορεί να ανιχνεύσει συγκεντρώσεις χαμηλότερες από το επιτρεπόμενο όριο με στατιστική βεβαιότητα 1-β·
- 16) «εμβολιασμένο υλικό δείγματος»: δείγμα εμπλουτισμένο με γνωστή ποσότητα της αναλυτέας ουσίας προς ανίχνευση ή ποσοτικό προσδιορισμό·
- 17) «διεργαστηριακή μελέτη»: η οργάνωση, διεξαγωγή και αξιολόγηση αναλύσεων του ίδιου δείγματος ή δειγμάτων από δύο ή περισσότερα εργαστήρια υπό προκαθορισμένες συνθήκες, είτε σε μορφή συλλογικής μελέτης είτε ως δοκιμή τεχνικής ικανότητας, με στόχο την αξιολόγηση των επιδόσεων της ανάλυσης·
- 18) «εσωτερικό πρότυπο (IS)»: ουσία η οποία δεν περιέχεται στο δείγμα και έχει φυσικοχημικές ιδιότητες όσο το δυνατόν πλησιέστερες στις ιδιότητες της αναλυτέας ουσίας προς ταυτοποίηση ή ποσοτικό προσδιορισμό·
- 19) «επίπεδο που ενδιαφέρει»: η συγκέντρωση μιας αναλυτέας ή άλλης ουσίας σε ένα δείγμα, η οποία είναι σημαντική προκειμένου να προσδιοριστεί η συμμόρφωση με τη νομοθεσία όσον αφορά:
- α) το ανώτατο όριο καταλοίπων ή το ανώτατο όριο για τις εγκεκριμένες ουσίες σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 124/2009 της Επιτροπής<sup>(8)</sup> και τον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 37/2010 της Επιτροπής<sup>(9)</sup>·

<sup>(8)</sup> Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 124/2009 της Επιτροπής, της 10ης Φεβρουαρίου 2009, σχετικά με τον καθορισμό ανώτατων ορίων για την παρουσία κοκκιδιοστατικών ή ιστομοναδοστατικών στα τρόφιμα ως αποτέλεσμα της αναπόφευκτης μεταφοράς των εν λόγω ουσιών σε μη στοχευόμενες ζωοτροφές (ΕΕ L 040 της 11.2.2009, σ. 7).

<sup>(9)</sup> Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 37/2010 της Επιτροπής, της 22ας Δεκεμβρίου 2009, σχετικά με φαρμακολογικά δραστικές ουσίες και την ταξινόμησή τους όσον αφορά τα ανώτατα όρια καταλοίπων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης (ΕΕ L 015 της 20.1.2010, σ. 1).

## ▼ B

- β) σημεία αναφοράς για τη λήψη μέτρων προκειμένου για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες για τις οποίες έχει καθοριστεί σημείο αναφοράς για τη λήψη μέτρων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/1871·
- γ) τη χαμηλότερη συγκέντρωση που μπορεί να επιτευχθεί κατά την ανάλυση, για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες για τις οποίες δεν έχει καθοριστεί σημείο αναφοράς για τη λήψη μέτρων·
- 20) «κατώτατο βαθμονομημένο επίπεδο» (LCL): η χαμηλότερη συγκέντρωση στην οποία έχει βαθμονομηθεί το σύστημα μέτρησης·
- 21) «μήτρα»: το υλικό από το οποίο λαμβάνεται δείγμα·
- 22) «επίδραση μήτρας»: η διαφορά της αναλυτικής απόκρισης μεταξύ ενός προτύπου διαλυμένου στον διαλύτη και ενός προτύπου αντίστοιχης μήτρας, είτε χωρίς διόρθωση με χρήση εσωτερικού προτύπου είτε με διόρθωση με χρήση εσωτερικού προτύπου·
- 23) «πρότυπο αντίστοιχης μήτρας»: τυφλό μήτρας (δηλαδή χωρίς αναλυτέα ουσία) στο οποίο προστίθεται η αναλυτέα ουσία σε μια κλίμακα συγκεντρώσεων μετά από επεξεργασία του δείγματος·
- 24) «πρότυπο εμβολιασμένης μήτρας»: τυφλό μήτρας (δηλαδή χωρίς αναλυτέα ουσία) στο οποίο προστίθεται η αναλυτέα ουσία σε μια κλίμακα συγκεντρώσεων πριν από την εκχύλιση με διαλύτη και την επεξεργασία του δείγματος·
- 25) «μετρητέο μέγεθος»: το συγκεκριμένο φυσικό μέγεθος προς μέτρηση·
- 26) «αβεβαιότητα μέτρησης»: μη αρνητική παράμετρος που συνδέεται με το αποτέλεσμα της μέτρησης και χαρακτηρίζει τη διασπορά τιμών που θα μπορούσε εύλογα να αποδοθεί στο μετρητέο μέγεθος, με βάση τις πληροφορίες που χρησιμοποιήθηκαν·
- 27) «κριτήρια επιδόσεων»: απαιτήσεις για ένα χαρακτηριστικό επιδόσεων με βάση τις οποίες μπορεί να θεωρηθεί ότι η αναλυτική μέθοδος είναι κατάλληλη για την προβλεπόμενη χρήση και παράγει αξιόπιστα αποτελέσματα·
- 28) «ακρίβεια»: ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ ανεξάρτητων αποτελεσμάτων δοκιμής που λαμβάνονται υπό καθορισμένες συνθήκες, ο οποίος εκφράζεται ως η τυπική απόκλιση ή ο συντελεστής μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων·
- 29) «ποιοτική μέθοδος»: αναλυτική μέθοδος η οποία ανιχνεύει ή ταυτοποιεί μια ουσία ή μια ομάδα ουσιών βάσει των χημικών, βιολογικών ή φυσικών ιδιοτήτων της·
- 30) «ποσοτική μέθοδος»: αναλυτική μέθοδος η οποία προσδιορίζει την ποσότητα ή το κλάσμα μάζας μιας ουσίας κατά τρόπον ώστε αυτό να μπορεί να εκφραστεί ως αριθμητική τιμή σε κατάλληλες μονάδες μέτρησης·
- 31) «ανάκτηση»: η διορθωμένη ως προς την ανάκτηση ποσότητα της αναλυτέας ουσίας διαιρούμενη διά της εμβολιασμένης ποσότητας αναλυτέας ουσίας στο δείγμα μήτρας, εκφραζόμενη ως ποσοστό·
- 32) «διόρθωση ανάκτησης»: η χρήση εσωτερικών προτύπων, η χρήση καμπύλης βαθμονόμησης μήτρας και η χρήση διορθωτικού συντελεστή ανάκτησης, καθώς και ένας συνδυασμός αυτών των προσεγγίσεων·

▼ **B**

- 33) «υλικό αναφοράς»: υλικό επαρκώς ομοιογενές και σταθερό ως προς μία ή περισσότερες καθορισμένες ιδιότητες, το οποίο έχει αποδειχθεί κατάλληλο για την προβλεπόμενη χρήση του σε διαδικασία μέτρησης ή στην εξέταση ονομαστικών ιδιοτήτων <sup>(10)</sup>.
- 34) «σχετική επίδραση μήτρας»: η διαφορά της αναλυτικής απόκρισης μεταξύ προτύπου διαλυμένου στον διαλύτη και προτύπου αντίστοιχης μήτρας, με διόρθωση με χρήση εσωτερικού προτύπου.
- 35) «επαναληψιμότητα»: η ακρίβεια υπό συνθήκες στις οποίες λαμβάνονται ανεξάρτητα αποτελέσματα δοκιμής με την ίδια μέθοδο σε πανομοιότυπο δοκιμαζόμενο υλικό, στο ίδιο εργαστήριο από τον ίδιο τεχνικό, με τη χρήση του ίδιου εξοπλισμού μέσα σε μικρά χρονικά διαστήματα.
- 36) «αναπαραγωγιμότητα»: η ακρίβεια υπό συνθήκες στις οποίες λαμβάνονται αποτελέσματα δοκιμής με την ίδια μέθοδο σε πανομοιότυπο δοκιμαζόμενο υλικό σε διαφορετικά εργαστήρια από διαφορετικούς τεχνικούς με τη χρήση διαφορετικού εξοπλισμού <sup>(11)</sup>.
- 37) «ανθεκτικότητα»: η επιδεκτικότητα μιας αναλυτικής μεθόδου σε μεταβολές των πειραματικών συνθηκών υπό τις οποίες η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί όπως παρουσιάζεται ή με συγκεκριμένες τροποποιήσεις ή σσωνος σημασίας.
- 38) «μέθοδος διαλογής»: μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο διαλογής ως προς την παρουσία μιας ουσίας ή μιας κατηγορίας ουσιών στο επίπεδο που ενδιαφέρει.
- 39) «συγκέντρωση στόχου διαλογής» (STC): συγκέντρωση χαμηλότερη ή ίση με τη CCβ η οποία, όταν προκύψει από μια μέτρηση διαλογής, χαρακτηρίζει το δείγμα «δύνητικά μη συμμορφούμενο» ή «θετικό στη διαλογή» και επιβάλλει τη διενέργεια δοκιμής επιβεβαίωσης.
- 40) «επιλεκτικότητα»: η ικανότητα μιας μεθόδου να διακρίνει μια μετρούμενη αναλυτέα ουσία από άλλες ουσίες.
- 41) «μονοεργαστηριακή μελέτη» ή «εσωτερική επικύρωση»: αναλυτική μελέτη την οποία διενεργεί ένα μόνο εργαστήριο χρησιμοποιώντας μία μέθοδο για την ανάλυση του ίδιου ή διαφορετικών δοκιμαζόμενων υλικών υπό διαφορετικές συνθήκες σε δικαιολογημένα μεγάλα χρονικά διαστήματα.
- 42) «σταθερή προσθήκη»: διαδικασία κατά την οποία ένα μέρος του δείγματος αναλύεται ως έχει, ενώ στα υπόλοιπα δοκιμαζόμενα κλάσματα προστίθενται γνωστές ποσότητες της πρότυπης αναλυτέας ουσίας πριν από την ανάλυση.
- 43) «πρότυπη αναλυτέα ουσία»: αναλυτέα ουσία γνωστής και πιστοποιημένης περιεκτικότητας και καθαρότητας που προορίζεται για χρήση ως υλικό αναφοράς στην ανάλυση.
- 44) «ουσία»: ύλη σταθερής σύστασης που χαρακτηρίζεται από τις οντότητες που την αποτελούν και από ορισμένες φυσικές ιδιότητες.
- 45) «δοκιμαζόμενο κλάσμα»: ποσότητα υλικού που λαμβάνεται από το δείγμα και επί της οποίας διεξάγεται η δοκιμή ή η παρατήρηση.

<sup>(10)</sup> Επιτροπή του Codex Alimentarius, Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών/Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, Guidelines on analytical terminology (Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ορολογία αναλύσεων) (CAC/GL 72-2009).

<sup>(11)</sup> ISO 5725-1:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions (Chapter 3) [Ορθότητα αποτελεσμάτων και μεθόδων μέτρησης (αληθότητα και ακρίβεια) - Μέρος 1: Γενικές αρχές και ορισμοί (κεφάλαιο 3)].

**▼ B**

- 46) «αληθότητα»: ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ της μέσης τιμής που λαμβάνεται από μια μεγάλη σειρά αποτελεσμάτων δοκιμής και της αποδεδεγμένης τιμής αναφοράς·
- 47) «μονάδες»: οι μονάδες που περιγράφονται στο πρότυπο ISO 80000 <sup>(12)</sup> και στην οδηγία 80/181/EOK του Συμβουλίου <sup>(13)</sup>·
- 48) «επικύρωση»: η απόδειξη, μέσω εξέτασης, και η προσκόμιση πραγματικών τεκμηρίων που αποδεικνύουν ότι πληρούνται οι ιδιαίτερες απαιτήσεις για μία συγκεκριμένη σκοπούμενη χρήση <sup>(14)</sup>, μέσω μονοεργαστηριακής μελέτης ή συλλογικής μελέτης·
- 49) «ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα» ή «ενδιάμεση ακρίβεια/εσωτερική αναπαραγωγιμότητα»: η ακρίβεια μέτρησης υπό ένα σύνολο ενδοεργαστηριακών συνθηκών σε ένα συγκεκριμένο εργαστήριο.

*Άρθρο 3***Μέθοδοι ανάλυσης**

Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι τα δείγματα που λαμβάνονται σύμφωνα με το άρθρο 34 του κανονισμού (ΕΕ) 2017/625 αναλύονται με μεθόδους που συμμορφώνονται με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- 1) τεκμηριώνονται σε οδηγίες δοκιμών, κατά προτίμηση σύμφωνα με τα παραρτήματα του προτύπου ISO 78-2:1999 «Chemistry-Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis» <sup>(15)</sup>·
- 2) συμμορφώνονται με τα κριτήρια επιδόσεων και άλλες απαιτήσεις για τις αναλυτικές μεθόδους που ορίζονται στο παράρτημα I κεφάλαιο 1 του παρόντος κανονισμού·
- 3) έχουν επικυρωθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις που καθορίζονται στα παράρτημα I κεφάλαια 2 και 4 του παρόντος κανονισμού·
- 4) επιτρέπουν την επιβολή των σημείων αναφοράς για τη λήψη μέτρων που ορίζονται στον κανονισμό (ΕΕ) 2019/1871, τον εντοπισμό της παρουσίας απαγορευμένων και μη εγκεκριμένων ουσιών και την επιβολή των ανώτατων επιπέδων (ΑΕ) που έχουν καθοριστεί με βάση τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 315/93 και τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 124/2009, καθώς και των ανώτατων ορίων καταλοίπων (ΑΟΚ) που έχουν καθοριστεί με βάση τους κανονισμούς (ΕΚ) αριθ. 1831/2003 και (ΕΚ) αριθ. 470/2009.

*Άρθρο 4***Έλεγχος ποιότητας**

Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν την ποιότητα των αποτελεσμάτων των αναλύσεων που διενεργούνται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/625, ιδίως μέσω της παρακολούθησης των δοκιμών ή των αποτελεσμάτων βαθμονόμησης σύμφωνα με το πρότυπο ISO/IEC 17025:2017 («Γενικές απαιτήσεις για την ικανότητα των εργαστηρίων δοκιμών και διακριβώσεων») και με τις απαιτήσεις για τον έλεγχο ποιότητας κατά τη διάρκεια ανάλυσης ρουτίνας, όπως ορίζονται στο παράρτημα I κεφάλαιο 3 του παρόντος κανονισμού.

<sup>(12)</sup> ISO 80000-1:2009 Quantities and units — Part 1: General (Introduction) [Μεγέθη και μονάδες – Μέρος 1: Γενικά (Εισαγωγή)]

<sup>(13)</sup> Οδηγία 80/181/EOK του Συμβουλίου, της 20ής Δεκεμβρίου 1979, περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών των αναφερομένων στις μονάδες μετρήσεως και καταργήσεως της οδηγίας 71/354/EOK (ΕΕ L 39 της 15.2.1980, σ. 40).

<sup>(14)</sup> ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (Chapter 3) [Γενικές απαιτήσεις για την ικανότητα των εργαστηρίων δοκιμών και διακριβώσεων (κεφάλαιο 3)].

<sup>(15)</sup> ISO 78-2: 1999 Chemistry - Layouts for standards - Part 2: Methods of chemical analysis (Annexes).

▼ B*Άρθρο 5***Ερμηνεία των αποτελεσμάτων**

- 1) Το αποτέλεσμα μιας ανάλυσης θεωρείται μη συμμορφούμενο όταν είναι ίσο ή μεγαλύτερο από το όριο απόφασης για επιβεβαίωση (CCα).
- 2) Για τις εγκεκριμένες ουσίες για τις οποίες έχει καθοριστεί ΑΟΚ ή ΑΕ, το όριο απόφασης για επιβεβαίωση (CCα) είναι η συγκέντρωση από την οποία και πάνω μπορεί να αποφασιστεί, με στατιστική βεβαιότητα με αριθμητική τιμή  $1-\alpha$ , ότι έχει σημειωθεί υπέρβαση του επιτρεπόμενου ορίου.
- 3) Για τις μη εγκεκριμένες ή τις απαγορευμένες ουσίες, ή για τις εγκεκριμένες ουσίες για τις οποίες δεν έχει καθοριστεί ΑΟΚ ή ΑΕ σε συγκεκριμένο είδος ή προϊόν, το όριο απόφασης για επιβεβαίωση (CCα) είναι το χαμηλότερο επίπεδο συγκέντρωσης στο οποίο μπορεί να αποφασιστεί, με στατιστική βεβαιότητα με αριθμητική τιμή  $1-\alpha$ , ότι είναι παρούσα η συγκεκριμένη αναλυτέα ουσία.
- 4) Για τις μη εγκεκριμένες ή απαγορευμένες φαρμακολογικές δραστικές ουσίες, το σφάλμα τύπου α είναι 1 % ή μικρότερο. Για όλες τις άλλες ουσίες, το σφάλμα τύπου α είναι 5 % ή μικρότερο.

*Άρθρο 6***Μέθοδοι δειγματοληψίας**

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι η λήψη, ο χειρισμός και η επισήμανση των δειγμάτων γίνονται σύμφωνα με τις λεπτομερείς μεθόδους δειγματοληψίας που ορίζονται στο παράρτημα II του παρόντος κανονισμού.

▼ M1*Άρθρο 7***Καταργήσεις και μεταβατικά μέτρα**

Οι αποφάσεις 2002/657/ΕΚ και 98/179/ΕΚ καταργούνται από την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού.

Ωστόσο, έως τις 10 Ιουνίου 2026, οι απαιτήσεις που καθορίζονται στο παράρτημα I σημεία 2 και 3 της απόφασης 2002/657/ΕΚ εξακολουθούν να ισχύουν για τις μεθόδους που έχουν επικυρωθεί πριν από την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού.

Για τους σκοπούς που αναφέρονται στο άρθρο 8 δεύτερη παράγραφος του κανονισμού (ΕΕ) 2019/1871, το παράρτημα II της απόφασης 2002/657/ΕΚ εξακολουθεί να εφαρμόζεται έως τις 27 Νοεμβρίου 2022.

▼ B*Άρθρο 8***Έναρξη ισχύος**

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.





## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

#### ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΔΟΣΕΩΝ ΚΑΙ ΆΛΛΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ

##### 1.1. Απαιτήσεις για τις μεθόδους διαλογής

###### 1.1.1. Κατηγορίες κατάλληλων μεθόδων διαλογής

Ως κατάλληλες μέθοδοι διαλογής χρησιμοποιούνται ποιοτικές, ημιποσοτικές ή ποσοτικές μέθοδοι.

###### 1.1.2. Απαιτήσεις για τις βιολογικές, βιοχημικές ή φυσικοχημικές μεθόδους διαλογής

Για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες, η τιμή CCβ είναι η χαμηλότερη ευλόγως εφικτή και σε κάθε περίπτωση χαμηλότερη από το σημείο αναφοράς για τη λήψη μέτρων (RPA) για τις ουσίες για τις οποίες έχουν θεσπιστεί RPA βάσει του κανονισμού (ΕΕ) 2019/1871.

Για τις εγκεκριμένες φαρμακολογικά δραστικές ουσίες, η τιμή CCβ είναι χαμηλότερη από το ΑΟΚ ή το ΑΕ.

Μόνον οι τεχνικές ανάλυσης για τις οποίες μπορεί να αποδειχθεί με τεκμηριωμένο και επαληθεύσιμο τρόπο ότι είναι επικυρωμένες και δίνουν ψευδώς συμμορφούμενο αποτέλεσμα σε ποσοστό μικρότερο ή ίσο του 5 % (σφάλμα τύπου β) μπορούν να χρησιμοποιούνται για σκοπούς διαλογής. Στην περίπτωση που υπάρχουν υποψίες για μη συμμορφούμενο αποτέλεσμα, το εν λόγω αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιώνεται με μέθοδο επιβεβαίωσης.

Οι ποσοτικές μέθοδοι διαλογής που χρησιμοποιούνται τόσο για τη διαλογή όσο και για την επιβεβαίωση πρέπει να πληρούν τις ίδιες απαιτήσεις ορθότητας, εύρους και ακρίβειας που περιγράφονται στα σημεία 1.2.2.1 και 1.2.2.2.

##### 1.2. Απαιτήσεις για τις μεθόδους επιβεβαίωσης

###### 1.2.1. Γενικές απαιτήσεις για τις μεθόδους επιβεβαίωσης

Για τις απαγορευμένες ή τις μη επιτρεπόμενες ουσίες, η τιμή CCα είναι η χαμηλότερη ευλόγως εφικτή. Για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες για τις οποίες έχουν θεσπιστεί RPA βάσει του κανονισμού (ΕΕ) 2019/1871, η τιμή CCα είναι μικρότερη ή ίση με το σημείο αναφοράς για τη λήψη μέτρων.

Για τις εγκεκριμένες ουσίες, η τιμή CCα είναι υψηλότερη αλλά όσο το δυνατόν πλησιέστερη προς το ΑΟΚ ή το ΑΕ.

Για σκοπούς επιβεβαίωσης, χρησιμοποιούνται μόνο αναλυτικές μέθοδοι για τις οποίες μπορεί να αποδειχθεί με τεκμηριωμένο και επαληθεύσιμο τρόπο ότι είναι επικυρωμένες και δίνουν ψευδώς μη συμμορφούμενο αποτέλεσμα (σφάλμα τύπου α) σε ποσοστό μικρότερο ή ίσο του 1 % για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες, ή μικρότερο ή ίσο του 5 % για τις εγκεκριμένες ουσίες.

Οι μέθοδοι επιβεβαίωσης πρέπει να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη δομική χημική σύνθεση της αναλυτέας ουσίας. Συνεπώς, οι μέθοδοι επιβεβαίωσης που βασίζονται μόνο στη χρωματογραφική ανάλυση χωρίς να χρησιμοποιούν ανίχνευση με φασματομετρία μάζας δεν είναι κατάλληλες για να χρησιμοποιούνται μόνες τους ως επιβεβαιωτικές μέθοδοι για απαγορευμένες ή μη εγκεκριμένες φαρμακολογικά δραστικές ουσίες. Στην περίπτωση που η φασματομετρία μάζας δεν είναι κατάλληλη για εγκεκριμένες ουσίες, μπορούν να χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι, όπως η HPLC-DAD και η HPLC-FLD, ή συνδυασμός αυτών.

## ▼ B

Όταν απαιτείται σύμφωνα με τη μέθοδο επιβεβαίωσης, στην αρχή της διαδικασίας εκχύλισης προστίθεται κατάλληλο εσωτερικό πρότυπο στο δοκιμαζόμενο κλάσμα. Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα, χρησιμοποιούνται είτε σταθερές ραδιοσημασμένες μορφές της αναλυτέας ουσίας, που είναι ιδιαίτερες κατάλληλες για ανίχνευση με φασματομετρία μάζας, είτε ανάλογες ενώσεις που έχουν παρόμοια δομή με την αναλυτέα ουσία. Όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλο εσωτερικό πρότυπο, η ταυτοποίηση της αναλυτέας ουσίας επιβεβαιώνεται κατά προτίμηση με συγχρωματογραφία<sup>(1)</sup>. Στην περίπτωση αυτή λαμβάνεται μία μόνο κορυφή, με ύψος (ή το εμβαδόν) αυξημένο κατά ποσότητα ισοδύναμη με την προστιθέμενη αναλυτέα ουσία. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, χρησιμοποιούνται πρότυπα αντίστοιχης ή εμβολιασμένης μήτρας.

## 1.2.2. Γενικά κριτήρια επιδόσεων για τις μεθόδους επιβεβαίωσης

## 1.2.2.1. Αληθότητα με ανάκτηση

Για επαναλαμβανόμενες αναλύσεις πιστοποιημένου υλικού αναφοράς, η απόκλιση του πειραματικώς προσδιοριζόμενου μέσου κλάσματος μάζας με διόρθωση ανάκτησης από την πιστοποιημένη τιμή συμμορφώνεται με τα ελάχιστα εύρη αληθότητας που παρατίθενται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1

## Ελάχιστη αληθότητα των ποσοτικών μεθόδων

Κλάσμα μάζας	Εύρος
≤ 1 μg/kg	-50 % έως +20 %
> 1 μg/kg έως 10 μg/kg	-30 % έως +20 %
≥ 10 μg/kg	-20 % έως +20 %

Όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα πιστοποιημένα υλικά αναφοράς, γίνεται δεκτό να αξιολογείται η αληθότητα των μετρήσεων με άλλους τρόπους, όπως η χρήση υλικών με εκχωρημένες τιμές από διεργαστηριακές μελέτες ή μέσω προσθήκης γνωστών ποσοτήτων της ή των αναλυτέων ουσιών σε τυφλό μήτρας.

## 1.2.2.2. Ακρίβεια

Ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) για την επαναλαμβανόμενη ανάλυση ενός υλικού αναφοράς ή εμβολιασμένου υλικού, υπό συνθήκες ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγιμότητας, δεν πρέπει να υπερβαίνει το επίπεδο που υπολογίζεται με την εξίσωση Horwitz. Η εξίσωση αυτή είναι η εξής:

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

όπου C το κλάσμα μάζας εκφραζόμενο ως δύναμη του 10 (π.χ. 1 mg/g = 10<sup>-3</sup>). Για κλάσματα μάζας κάτω των 120 μg/kg, η εφαρμογή της εξίσωσης Horwitz δίνει απαράδεκτα υψηλές τιμές. Ως εκ τούτου, ο επιτρεπόμενος μέγιστος συντελεστής μεταβλητότητας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις τιμές που παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

<sup>(1)</sup> Η συγχρωματογραφία είναι διαδικασία κατά την οποία το εκχύλισμα του δείγματος μοιράζεται σε δύο μέρη πριν από τη χρωματογραφία. Ένα μέρος υποβάλλεται σε χρωματογραφία ως έχει. Το δεύτερο μέρος αναμειγνύεται με την πρότυπη αναλυτέα ουσία που πρόκειται να μετρηθεί. Στη συνέχεια, το μείγμα αυτό υποβάλλεται επίσης σε χρωματογραφία. Η ποσότητα της προστιθέμενης πρότυπης αναλυτέας ουσίας πρέπει να είναι όμοια με την εκτιμώμενη ποσότητα της αναλυτέας ουσίας στο εκχύλισμα. Η συγχρωματογραφία έχει σχεδιαστεί για τη βελτίωση της ταυτοποίησης της αναλυτέας ουσίας όταν χρησιμοποιούνται χρωματογραφικές μέθοδοι, ιδίως όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλο εσωτερικό πρότυπο.



Πίνακας 2

## Αποδεκτός συντελεστής μεταβλητότητας

Κλάσμα μάζας	CV αναπαραγωγιμότητας (%)
> 1 000 µg/kg	16 (προσαρμογή από την εξίσωση Horwitz)
> 120 µg/kg – 1 000 µg/kg	22 (προσαρμογή από την εξίσωση Horwitz)
10 – 120 µg/kg	25 (*)
< 10 µg/kg	30 (*)

(\*) Ο αναγραφόμενος CV (%) συνιστά κατευθυντήρια γραμμή και θα πρέπει να είναι ο χαμηλότερος ευλόγως εφικτός.

Για τις αναλύσεις που διεξάγονται υπό συνθήκες επαναληψιμότητας, ο συντελεστής μεταβλητότητας υπό συνθήκες επαναληψιμότητας είναι ίσος ή μικρότερος από τα δύο τρίτα των τιμών που παρατίθενται στον πίνακα 2.

## 1.2.3. Απαιτήσεις για τον χρωματογραφικό διαχωρισμό

Για υγροχρωματογραφία (LC) ή αεριοχρωματογραφία (GC), ο ελάχιστος αποδεκτός χρόνος κατακράτησης για την εξεταζόμενη αναλυτέα ουσία είναι διπλάσιος του χρόνου κατακράτησης που αντιστοιχεί στον κενό όγκο της στήλης. Ο χρόνος κατακράτησης της αναλυτέας ουσίας στο εκχύλισμα αντιστοιχεί σ' εκείνον του προτύπου βαθμονόμησης προτύπου αντίστοιχης μήτρας ή προτύπου εμβολιασμένης μήτρας με ανοχή  $\pm 0,1$  λεπτό. Για την ταχεία χρωματογραφία, όταν ο χρόνος κατακράτησης είναι μικρότερος από 2 λεπτά, γίνεται δεκτή απόκλιση μικρότερη από το 5 % του χρόνου κατακράτησης. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται εσωτερικό πρότυπο, ο λόγος του χρωματογραφικού χρόνου κατακράτησης της αναλυτέας ουσίας προς τον αντίστοιχο του εσωτερικού προτύπου, δηλαδή ο σχετικός χρόνος κατακράτησης της αναλυτέας ουσίας, αντιστοιχεί σε αυτόν του προτύπου βαθμονόμησης του προτύπου αντίστοιχης μήτρας ή του προτύπου εμβολιασμένης μήτρας, με μέγιστη απόκλιση 0,5 % για αεριοχρωματογραφία και 1 % για υγροχρωματογραφία για τις μεθόδους που επικυρώνονται μετά την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού.

## 1.2.4. Ειδικά κριτήρια επιδόσεων για τη φασματομετρία μάζας

## 1.2.4.1. Ανίχνευση με φασματομετρία μάζας

Η ανίχνευση με φασματομετρία μάζας πραγματοποιείται με χρήση ορισμένων από τις ακόλουθες επιλογές:

1. καταγραφή φασμάτων μάζας πλήρους σάρωσης (FS)·
2. παρακολούθηση επιλεγμένων ιόντων (SIM)·
3. τεχνικές διαδοχικής φασματομετρίας μάζας (MS<sup>n</sup>) όπως η παρακολούθηση επιλεγμένων αντιδράσεων (SRM)·
4. συνδυασμός τεχνικών φασματομετρίας μάζας (MS) ή διαδοχικής φασματομετρίας μάζας (MS<sup>n</sup>) με κατάλληλους τρόπους ιοντισμού.

Τόσο η φασματομετρία μάζας χαμηλής διακριτικής ικανότητας (LRMS, στη διακριτική ικανότητα μοναδιαίας μάζας) όσο και η φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS), η οποία περιλαμβάνει π. χ. τομείς διπλής εστίασης, χρόνο πτήσης (TOF) και όργανα Orbitrap, θεωρούνται κατάλληλες.

## ▼ B

Για την επιβεβαίωση της ταυτότητας μιας αναλυτέας ουσίας με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS), η απόκλιση μάζας όλων των διαγνωστικών ιόντων είναι μικρότερη από 5 ppm (ή, σε περίπτωση που  $m/z < 200$ , κάτω από 1 mDa). Στη βάση αυτή θα πρέπει να επιλέγεται ωφέλιμη διακριτική ικανότητα κατάλληλη για τον επιδιωκόμενο σκοπό. Η διακριτική ικανότητα πρέπει κατά κανόνα να είναι μεγαλύτερη από 10 000 για ολόκληρο το εύρος τιμών μάζας σε κοιλάδα 10 % ή 20 000 για το ολικό εύρος στο ημιμέγιστο ύψος (FWHM).

Όταν ο φασματομετρικός προσδιορισμός μάζας πραγματοποιείται με την καταγραφή φασμάτων πλήρους σάρωσης (τόσο LRMS όσο και HRMS), είναι κατάλληλα μόνο διαγνωστικά ιόντα με σχετική ένταση άνω του 10 % στο φάσμα αναφοράς του προτύπου βαθμονόμησης, του προτύπου αντίστοιχης μήτρας ή του προτύπου εμβολιασμένης μήτρας. Στα διαγνωστικά ιόντα περιλαμβάνεται το μοριακό ιόν, εάν υπάρχει σε ένταση  $\geq 10$  % της βασικής κορυφής, και τα χαρακτηριστικά ιοντικά θραύσματα ή ιοντικά προϊόντα.

Επιλογή πρόδρομου ιόντος: Όταν ο φασματομετρικός προσδιορισμός μάζας πραγματοποιείται με θραυσματοποίηση μετά την επιλογή του πρόδρομου ιόντος, η επιλογή αυτή πραγματοποιείται στη διακριτική ικανότητα μοναδιαίας μάζας ή ανώτερη. Το επιλεγμένο πρόδρομο ιόν είναι το μοριακό ιόν, οι χαρακτηριστικές ενώσεις προσθήκης του μοριακού ιόντος, τα χαρακτηριστικά ιοντικά προϊόντα ή κάποιο από τα ισότοπα ιόντα αυτών. Σε περίπτωση που η επιλογή πρόδρομου ιόντος έχει παράθυρο επιλογής μάζας άνω του ενός Dalton [π.χ. σε περίπτωση λήψης ανεξάρτητης από δεδομένα (Data Independent Acquisition ή DIA)], η τεχνική θεωρείται ανάλυση επιβεβαίωσης πλήρους σάρωσης.

Ιοντικά θραύσματα και προϊόντα: Τα επιλεγμένα ιοντικά προϊόντα ή ιοντικά θραύσματα είναι διαγνωστικά θραύσματα για τη μετρούμενη αναλυτέα ουσία/το μετρούμενο προϊόν. Οι μη επιλεκτικές μεταπτώσεις (π.χ. κατιόν τροπιλίου ή απώλεια νερού) παραλείπονται όποτε είναι δυνατόν. Η αφθονία διαγνωστικών ιόντων προσδιορίζεται από το εμβάδον ή το ύψος κορυφής των ενσωματωμένων χρωματογραφημάτων ιόντων που προκύπτουν από την εκχύλιση. Αυτό ισχύει επίσης όταν για την ταυτοποίηση χρησιμοποιούνται μετρήσεις πλήρους σάρωσης. Ο λόγος σήματος προς θόρυβο (S/N) όλων των διαγνωστικών ιόντων είναι ίσος ή μεγαλύτερος από τρία προς ένα (3:1).

Σχετικές εντάσεις: Οι σχετικές εντάσεις των διαγνωστικών ιόντων (λόγος ιόντων) εκφράζονται ως ποσοστό της έντασης του πλέον άφθονου ιόντος ή της πλέον άφθονης μετάπτωσης. Ο λόγος ιόντων πρέπει να προσδιορίζεται με σύγκριση φασμάτων ή με ενσωμάτωση των σημάτων των ιχνών μάζας των ιόντων που προκύπτουν από την εκχύλιση. Ο λόγος ιόντων της προς επιβεβαίωση αναλυτέας ουσίας αντιστοιχεί στους λόγους των προτύπων αντίστοιχης μήτρας, των προτύπων εμβολιασμένης μήτρας ή των πρότυπων διαλυμάτων σε συγκρίσιμες συγκεντρώσεις, μετρούμενες υπό τις ίδιες συνθήκες, εντός σχετικής απόκλισης  $\pm 40$  %.

Για όλες τις αναλύσεις φασματομετρίας μάζας, προσδιορίζεται τουλάχιστον ένας λόγος ιόντων. Αυτά είναι κατά προτίμηση ιόντα που λαμβάνονται μέσα σε μία μόνο σάρωση, αλλά μπορούν να προέρχονται και από διαφορετικές σαρώσεις στην ίδια έγχυση (δηλαδή πλήρης σάρωση και σάρωση θραυσματοποίησης).

#### 1.2.4.2. Ταυτοποίηση

Χρησιμοποιείται σύστημα σημείων ταυτοποίησης για την επιλογή κατάλληλων τρόπων λήψης και κριτηρίων αξιολόγησης. Για την επιβεβαίωση της ταυτότητας των ουσιών σε μήτρα για την οποία έχει καθοριστεί AOK (εγκεκριμένη χρήση), απαιτούνται τουλάχιστον 4 σημεία ταυτοποίησης. Για τις μη εγκεκριμένες ή τις απαγορευμένες ουσίες απαιτούνται 5 σημεία ταυτοποίησης. Ένα σημείο μπορεί να προέρχεται από τον χρωματογραφικό διαχωρισμό. Στον πίνακα 3 ορίζεται ο αριθμός των σημείων ταυτοποίησης που δίνει κάθε τεχνική. Προκειμένου να ικανοποιούνται οι απαιτήσεις σημείων ταυτοποίησης για την επιβεβαίωση, μπορούν να προστίθενται σημεία ταυτοποίησης που λαμβάνονται από διαφορετικές τεχνικές.

## ▼ B

1. Όλες οι αναλύσεις φασματομετρίας μάζας συνδυάζονται με τεχνική διαχωρισμού που δείχνει επαρκή διαχωριστική ικανότητα και επιλεκτικότητα για τη συγκεκριμένη εφαρμογή. Κατάλληλες τεχνικές διαχωρισμού είναι, μεταξύ άλλων, η υγροχρωματογραφία και η αεριοχρωματογραφία, η τριχοειδής ηλεκτροφόρηση (CE) και η χρωματογραφία υπερκρίσιμου ρευστού (SFC). Στην περίπτωση αναλυτέας ουσίας που εμφανίζει ισοβαρή ή ισομερή ένωση, απαιτείται αποδεκτός χρόνος κατακράτησης (δηλαδή  $\pm 0,5\%$  σε GC και  $\pm 1\%$  σε LC και SFC) για την επιβεβαίωση της ταυτότητάς της.
2. Για να επιτευχθεί ο ελάχιστος αριθμός σημείων ταυτοποίησης, μπορούν να συνδυαστούν έως τρεις διαφορετικές τεχνικές.
3. Οι διάφοροι τρόποι ιοντισμού (π.χ. ιοντισμός ηλεκτρονίων και χημικός ιοντισμός) θεωρούνται διαφορετικές τεχνικές.

Πίνακας 3

## Σημεία ταυτοποίησης ανά τεχνική

Τεχνική	Σημεία ταυτοποίησης
Διαχωρισμός (GC, LC, SFC, CE)	1
LR-MS, ιόν	1
Επιλογή πρόδρομου ιόντος σε εύρος μαζών $< \pm 0,5$ Da	1 (έμμεσο)
LR-MS <sup>n</sup> , ιοντικό προϊόν	1,5
HR-MS, ιόν	1,5
HR-MS <sup>n</sup> , ιοντικό προϊόν	2,5

Πίνακας 4

## Παραδείγματα του αριθμού σημείων ταυτοποίησης για συγκεκριμένες τεχνικές και συνδυασμούς τεχνικών (n = ακέραιος)

Τεχνική/-ές	Διαχωρισμός	Αριθμός ιόντων	Σημεία ταυτοποίησης
GC-MS (EI ή CI)	GC	n	1 + n
GC-MS (EI και CI)	GC	2 (EI) + 2 (CI)	1 + 4 = 5
GC-MS (EI ή CI) 2 παράγωγα	GC	2 (παράγωγο A) + 2 (παράγωγο B)	1 + 4 = 5
LC-MS	LC	n (MS)	1 + n
GC- ή LC-MS/MS	GC ή LC	1 πρόδρομο + 2 προϊόντα	1 + 1 + 2 × 1,5 = 5
GC- ή LC-MS/MS	GC ή LC	2 πρόδρομο + 2 προϊόντα	1 + 2 + 2 × 1,5 = 6
GC- ή LC-MS <sup>3</sup>	GC ή LC	1 πρόδρομο + 1 προϊόν MS <sup>2</sup> + 1 προϊόν MS <sup>3</sup>	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
GC- ή LC-HRMS	GC ή LC	n	1 + n × 1,5
GC- ή LC-HRMS/MS	GC ή LC	1 πρόδρομο (εύρος μαζών $< \pm 0,5$ Da) + 1 προϊόν	1 + 1 + 2,5 = 4,5

## ▼ B

Τεχνική/-ές	Διαχωρισμός	Αριθμός ιόντων	Σημεία ταυτοποίησης
GC- ή LC-HRMS και HRMS/MS	GC ή LC	1 ιόν πλήρους σάρωσης + 1 ιοντικό προϊόν HRMS (*)	1 + 1,5 + 2,5 = 5
GC- και LC-MS	GC και LC	2 ιόντα (GCMS) + 1 ιόν (LCMS)	1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6

(\*) <sup>a</sup> Δεν λαμβάνεται πρόσθετο σημείο ταυτοποίησης για την επιλογή του πρόδρομου ιόντος, εάν το εν λόγω πρόδρομο ιόν είναι το ίδιο ιόν (ή ένωση προσθήκης ή ισότοπο) με το ιόν HRMS που παρακολουθείται σε πλήρη σάρωση.

1.2.5. *Ειδικά κριτήρια επιδόσεων για τον προσδιορισμό αναλυτέας ουσίας με χρήση υγροχρωματογραφίας με τεχνικές ανίχνευσης διαφορετικές από τη φασματομετρία μάζας*

Μόνο για τις εγκεκριμένες ουσίες, ως εναλλακτική επιλογή έναντι των μεθόδων που βασίζονται στη φασματομετρία μάζας μπορούν να χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες τεχνικές, υπό τον όρο ότι πληρούνται τα σχετικά κριτήρια για τις τεχνικές αυτές:

1. φασματοφωτομετρία πλήρους σάρωσης με συστοιχία διόδων ανίχνευσης (diode array detection – DAD) σε περίπτωση που χρησιμοποιείται με HPLC·
2. φασματοφωτομετρία με ανίχνευση φθορισμού σε περίπτωση που χρησιμοποιείται με HPLC.

Η υγροχρωματογραφία μαζί με την ανίχνευση UV/VIS (ενός μήκους κύματος) δεν είναι κατάλληλη για να χρησιμοποιείται μόνη της ως μέθοδος επιβεβαίωσης.

1.2.5.1. *Κριτήρια επιδόσεων για φασματοφωτομετρία πλήρους σάρωσης με συστοιχία διόδων*

Πληρούνται τα κριτήρια επιδόσεων για τον χρωματογραφικό διαχωρισμό τα οποία περιλαμβάνονται στο σημείο 1.2.3.

Τα μέγιστα απορρόφησης στο φάσμα UV της αναλυτέας ουσίας βρίσκονται στα ίδια μήκη κύματος με εκείνα του προτύπου βαθμονόμησης σε μήτρα εντός μέγιστου περιθωρίου, το οποίο καθορίζεται από τη διακριτική ικανότητα του συστήματος ανίχνευσης. Για την ανίχνευση με συστοιχία διόδων, το εν λόγω μέγιστο περιθώριο είναι κατά κανόνα  $\pm 2$  nm. Το φάσμα της αναλυτέας ουσίας σε μήκη κύματος άνω των 220 nm, για τα τμήματα των δύο φασμάτων όπου η σχετική απορρόφηση είναι ίση ή μεγαλύτερη από 10 %, δεν πρέπει να διαφέρει εμφανώς από το φάσμα του προτύπου βαθμονόμησης. Το κριτήριο αυτό πληρούται όταν, πρώτον, υπάρχουν τα ίδια μέγιστα και, δεύτερον, η διαφορά μεταξύ των δύο φασμάτων δεν υπερβαίνει σε κανένα σημείο το 10 % της απορρόφησης του προτύπου βαθμονόμησης. Εάν χρησιμοποιείται ηλεκτρονική αναζήτηση σε βιβλιοθήκη και αντιστοίχιση, η σύγκριση των φασματικών δεδομένων των επίσημων δειγμάτων με τα δεδομένα του διαλύματος βαθμονόμησης πρέπει να υπερβαίνει έναν ορισμένο κρίσιμο συντελεστή αντιστοίχισης. Ο συντελεστής αυτός προσδιορίζεται κατά τη διαδικασία επικύρωσης για κάθε αναλυτέα ουσία βάσει των φασμάτων για τα οποία πληρούνται τα ανωτέρω κριτήρια. Ελέγχεται η μεταβλητότητα στα φάσματα που οφείλεται στη μήτρα του δείγματος και τις επιδόσεις του ανιχνευτή.

1.2.5.2. *Κριτήρια επιδόσεων για τη φασματοφωτομετρία με ανίχνευση φθορισμού*

Πληρούνται τα κριτήρια επιδόσεων για τον χρωματογραφικό διαχωρισμό τα οποία περιλαμβάνονται στο σημείο 1.2.3.

Η επιλογή των μηκών κύματος διέγερσης και εκπομπής σε συνδυασμό με τις χρωματογραφικές συνθήκες γίνεται κατά τρόπο ώστε να ελαχιστοποιείται η εμφάνιση παρεμποδισμών σε εκχυλίσματα τυφλού δείγματος. Η διαφορά μεταξύ των μηκών κύματος διέγερσης και εκπομπής θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 50 νανόμετρα.

## ▼ B

Το πλησιέστερο μέγιστο κορυφής στο χρωματογράφημα απέχει από την καθορισμένη κορυφή αναλυτέας ουσίας τουλάχιστον κατά ένα πλήρες πλάτος κορυφής στο 10 % του μέγιστου ύψους της κορυφής αναλυτέας ουσίας.

Αυτό ισχύει για τα μόρια που εμφανίζουν φυσικό φθορισμό, καθώς και για τα μόρια που εμφανίζουν φθορισμό μετά από μετασχηματισμό ή παραγωγοποίηση.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

## ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ

## 2.1. Χαρακτηριστικά επιδόσεων που πρέπει να προσδιορίζονται για τις αναλυτικές μεθόδους

Μέσω της επικύρωσης της μεθόδου, αποδεικνύεται ότι η αναλυτική μέθοδος συμμορφώνεται με τα κριτήρια που ισχύουν για τα σχετικά χαρακτηριστικά επιδόσεων. Για διαφορετικούς σκοπούς ελέγχου απαιτούνται διαφορετικές κατηγορίες μεθόδων. Στον πίνακα 5 προσδιορίζεται ποια χαρακτηριστικά επιδόσεων πρέπει να επαληθεύονται για κάθε τύπο μεθόδου. Περαιτέρω επεξηγήσεις για κάθε παράμετρο παρέχονται στο παρόν κεφάλαιο.

Πίνακας 5

## Ταξινόμηση των αναλυτικών μεθόδων ανάλογα με τα χαρακτηριστικά επιδόσεων που πρέπει να προσδιορίζονται

Μέθοδος	Επιβεβαίωση		Διαλογή		
	Ποιοτική	Ποσοτική	Ποιοτική	Ημιποσοτική	Ποσοτική
Ουσίες	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Ταυτοποίηση σύμφωνα με το τμήμα 1.2	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	-		x	x	x
Αληθότητα		x			x
Ακρίβεια		x		(x)	x
Σχετική επίδραση μήτρας/απόλυτη ανάκτηση (*)		x			x
Επιλεκτικότητα/Ειδικότητα		x	x	x	x
Σταθερότητα (#)		x	x	x	x
Ανθεκτικότητα		x	x	x	x

x: Απαιτείται να αποδεικνύεται μέσω της επικύρωσης ότι πληρούνται οι απαιτήσεις για το χαρακτηριστικό επίδοσης.

(x) Για τις ημιποσοτικές μεθόδους διαλογής δεν χρειάζεται να πληρούνται οι απαιτήσεις ακρίβειας του σημείου 1.2.2.2. Ωστόσο, προσδιορίζεται η ακρίβεια ώστε να αποδεικνύεται ότι η μέθοδος είναι κατάλληλη για να αποφεύγονται ψευδώς συμμορφούμενα αναλυτικά αποτελέσματα.

A: απαγορευμένες ή μη εγκεκριμένες ουσίες

B: εγκεκριμένες ουσίες

(\*) Εάν τα δεδομένα σταθερότητας για τις αναλυτέες ουσίες σε μια μήτρα είναι διαθέσιμα από την επιστημονική βιβλιογραφία ή από άλλο εργαστήριο, τα δεδομένα αυτά δεν χρειάζεται να προσδιοριστούν εκ νέου από το οικείο εργαστήριο. Ωστόσο, η αναφορά στα διαθέσιμα δεδομένα σταθερότητας των αναλυτέων ουσιών σε διάλυμα είναι αποδεκτή μόνο εάν εφαρμόζονται ταυτόσημες συνθήκες.

(#) Αφορά μεθόδους MS, ώστε να αποδεικνύεται μέσω της επικύρωσης ότι πληρούνται οι απαιτήσεις για τα χαρακτηριστικά επιδόσεων. Η σχετική επίδραση μήτρας της μεθόδου προσδιορίζεται όταν η επίδραση αυτή δεν αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επικύρωσης. Η απόλυτη ανάκτηση της μεθόδου προσδιορίζεται όταν δεν χρησιμοποιείται εσωτερικό πρότυπο ή βαθμονόμηση διενεργούμενη με πρότυπο εμβολιασμένης μήτρας.

## ▼ B

## 2.2. Αληθότητα, επαναληψιμότητα και ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα

Στο παρόν κεφάλαιο δίνονται παραδείγματα και στοιχεία αναφοράς για τις διαδικασίες επικύρωσης. Μπορούν να χρησιμοποιούνται και άλλες προσεγγίσεις ώστε να αποδεικνύεται ότι η μέθοδος συμμορφώνεται με τα κριτήρια επιδόσεων, υπό την προϋπόθεση ότι οι προσεγγίσεις αυτές επιτυγχάνουν το ίδιο επίπεδο και την ίδια ποιότητα πληροφοριών.

## 2.2.1. Συμβατική επικύρωση

Ο υπολογισμός των παραμέτρων σύμφωνα με τις συμβατικές μεθόδους απαιτεί τη διεξαγωγή αρκετών επιμέρους πειραμάτων. Για κάθε σημαντική μεταβολή πρέπει να προσδιορίζεται κάθε χαρακτηριστικό επίδοσης (βλέπε τμήμα 2.4). Για τις μεθόδους πολλαπλών αναλυτών ουσιών, μπορούν να αναλυθούν ταυτόχρονα παραπάνω από μία αναλυτές ουσίες, εφόσον έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο σημαντικής παρεμπόδισης. Με παρόμοιο τρόπο μπορούν να προσδιοριστούν αρκετά χαρακτηριστικά επιδόσεων. Ως εκ τούτου, για να ελαχιστοποιείται ο φόρτος εργασίας, συνιστάται να γίνεται όσο το δυνατόν περισσότερο συνδυασμός των πειραμάτων (π.χ. επαναληψιμότητα και ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα μαζί με ειδικότητα, ανάλυση τυφλών δειγμάτων για τον προσδιορισμό του ορίου απόφασης για επιβεβαίωση και δοκιμές για ειδικότητα).

## 2.2.1.1. Αληθότητα βάσει πιστοποιημένου υλικού αναφοράς

Ο προσδιορισμός της αληθότητας μιας αναλυτικής μεθόδου γίνεται κατά προτίμηση μέσω πιστοποιημένου υλικού αναφοράς (CRM). Η σχετική διαδικασία περιγράφεται στο πρότυπο ISO 5725-4:1994 <sup>(2)</sup>.

Παρακάτω δίνεται ένα παράδειγμα:

1. Αναλύονται έξι πανομοιότυπα δείγματα του πιστοποιημένου υλικού αναφοράς σύμφωνα με τις οδηγίες δοκιμών για τη μέθοδο.
2. Προσδιορίζεται η συγκέντρωση της αναλυτέας ουσίας σε καθένα από τα πανομοιότυπα δείγματα.
3. Υπολογίζονται η μέση συγκέντρωση, η τυπική απόκλιση και ο συντελεστής μεταβλητότητας (%) γι' αυτά τα έξι πανομοιότυπα δείγματα.
4. Υπολογίζεται η αληθότητα με διαίρεση της ανιχνευθείσας μέσης συγκέντρωσης με την πιστοποιημένη τιμή (που μετράται ως συγκέντρωση) και πολλαπλασιασμό με το 100, ώστε το αποτέλεσμα να εκφραστεί ως ποσοστό.

Αληθότητα (%) = (μέση ανιχνευθείσα συγκέντρωση διορθωμένη ως προς την ανάκτηση) × 100/πιστοποιημένη τιμή

## 2.2.1.2. Αληθότητα βάσει εμβολιασμένων δειγμάτων

Εάν δεν διατίθεται πιστοποιημένο υλικό αναφοράς, η αληθότητα της μεθόδου προσδιορίζεται πειραματικά με χρήση εμβολιασμένου τυφλού μήτρας, τουλάχιστον σύμφωνα με την ακόλουθη διαδικασία:

1. Για τις μεθόδους που επικυρώνονται μετά την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού, επιλέγεται τυφλό υλικό το οποίο εμβολιάζεται σε συγκέντρωση:

<sup>(2)</sup> ISO 5725-4:2020 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method (Clause 3) [Ορθότητα αποτελεσμάτων και μεθόδων μέτρησης (αληθότητα και ακρίβεια) - Μέρος 4: Βασικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της αληθότητας πρότυπης μεθόδου μέτρησης (ρήτρα 3)].



## ▼ B

- (a) ίση με την τιμή RPA επί 0,5 <sup>(3)</sup>, 1,0 και 1,5· ή
  - (b) ίση με 0,1 <sup>(4)</sup>, 1,0 και 1,5 φορές το ΑΟΚ ή το ΑΕ για τις εγκεκριμένες ουσίες· ή
  - (c) ίσης με την τιμή LCL επί 1,0, 2,0 και 3,0 για τις μη εγκεκριμένες ουσίες (για τις οποίες δεν έχει καθοριστεί RPA).
2. Σε κάθε επίπεδο η ανάλυση διενεργείται με έξι πανομοιότυπα δείγματα.
  3. Αναλύονται τα δείγματα.
  4. Υπολογίζεται η ανιχνευθείσα συγκέντρωση σε κάθε δείγμα.
  5. Υπολογίζεται η αληθότητα για κάθε δείγμα μέσω της παρακάτω εξίσωσης και, στη συνέχεια, υπολογίζονται η μέση αληθότητα και ο συντελεστής μεταβλητότητας για τα έξι αποτελέσματα σε κάθε επίπεδο συγκέντρωσης.

Αληθότητα (%) = (μέση ανιχνευθείσα συγκέντρωση διορθωμένη ως προς την ανάκτηση) × 100/επίπεδο εμβολιασμού

Για τις μεθόδους για εγκεκριμένες ουσίες που έχουν επικυρωθεί πριν από την ημερομηνία εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, αρκεί ο προσδιορισμός της αληθότητας της μεθόδου με τη χρήση 6 κλασμάτων εμβολιασμένων σε επίπεδα που αντιστοιχούν σε 0,5, 1,0 και 1,5 φορές το ΑΟΚ ή το ΑΕ.

## 2.2.1.3. Επαναληψιμότητα

1. Για τις μεθόδους που επικυρώνονται μετά την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού, ετοιμάζεται σύνολο από δείγματα πανομοιότυπων τυφλών μητρών του ίδιου είδους. Τα δείγματα αυτά εμβολιάζονται με την αναλυτέα ουσία ώστε να προκύψουν συγκεντρώσεις ισοδύναμες με:
  - α) την τιμή RPA επί 0,5 <sup>(5)</sup>, 1,0 και 1,5, ή
  - β) 0,1 <sup>(6)</sup>, 1,0 και 1,5 φορές το ΑΟΚ ή το ΑΕ για τις εγκεκριμένες ουσίες, ή
  - γ) την τιμή LCL επί 1,0, 2,0 και 3,0 για τις μη εγκεκριμένες ή τις απαγορευμένες ουσίες, σε περίπτωση που δεν εφαρμόζεται RPA.
2. Σε κάθε επίπεδο η ανάλυση διενεργείται με έξι τουλάχιστον πανομοιότυπα δείγματα.
3. Αναλύονται τα δείγματα.
4. Υπολογίζεται η ανιχνευθείσα συγκέντρωση σε κάθε δείγμα.
5. Υπολογίζονται η μέση συγκέντρωση, η τυπική απόκλιση και ο συντελεστής μεταβλητότητας (%) των εμβολιασμένων δειγμάτων.
6. Τα βήματα αυτά επαναλαμβάνονται τουλάχιστον άλλες δύο φορές.
7. Υπολογίζονται οι συνολικές μέσες συγκεντρώσεις, οι τυπικές αποκλίσεις (υπολογίζεται ο μέσος όρος των τετραγώνων των τυπικών αποκλίσεων των επιμέρους περιπτώσεων και λαμβάνεται η τετραγωνική ρίζα αυτού) και των συντελεστών μεταβλητότητας για τα εμβολιασμένα δείγματα.

<sup>(3)</sup> Όταν, για μη επιτρεπόμενη φαρμακολογικά δραστική ουσία, δεν είναι ευλόγως εφικτή η επικύρωση συγκέντρωσης ίσης με την τιμή RPA επί 0,5, η συγκέντρωση RPA επί 0,5 μπορεί να αντικατασταθεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση μεταξύ RPA επί 0,5 και RPA επί 1,0 η οποία είναι ευλόγως εφικτή.

<sup>(4)</sup> Όταν, για συγκεκριμένη φαρμακολογικά δραστική ουσία, δεν είναι ευλόγως εφικτή η επικύρωση συγκέντρωσης ίσης με το ΑΟΚ επί 0,1, η συγκέντρωση ΑΟΚ επί 0,1 μπορεί να αντικατασταθεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση μεταξύ ΑΟΚ επί 0,1 και ΑΟΚ επί 0,5 η οποία είναι ευλόγως εφικτή.

<sup>(5)</sup> Όταν, για μη επιτρεπόμενη φαρμακολογικά δραστική ουσία, δεν είναι ευλόγως εφικτή η επικύρωση συγκέντρωσης ίσης με την τιμή RPA επί 0,5, η συγκέντρωση RPA επί 0,5 μπορεί να αντικατασταθεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση μεταξύ RPA επί 0,5 και RPA επί 1,0 η οποία είναι ευλόγως εφικτή.

<sup>(6)</sup> Όταν, για συγκεκριμένη φαρμακολογικά δραστική ουσία, δεν είναι ευλόγως εφικτή η επικύρωση συγκέντρωσης ίσης με το ΑΟΚ επί 0,1, η συγκέντρωση ΑΟΚ επί 0,1 μπορεί να αντικατασταθεί από τη χαμηλότερη συγκέντρωση μεταξύ ΑΟΚ επί 0,1 και ΑΟΚ επί 0,5 η οποία είναι ευλόγως εφικτή.

## ▼ B

Για τις μεθόδους για εγκεκριμένες ουσίες που έχουν επικυρωθεί πριν από την ημερομηνία εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, αρκεί ο προσδιορισμός της επαναληψιμότητας με εμβολιασμένες μήτρες σε συγκεντρώσεις ίσες με το AOK ή το AE επί 0,5, 1,0 και 1,5.

Εναλλακτικά, ο υπολογισμός της επαναληψιμότητας μπορεί να πραγματοποιηθεί σύμφωνα με το πρότυπο ISO 5725-2:2019 <sup>(7)</sup>.

## 2.2.1.4. Ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγικότητα

1. Για επικυρώσεις που πραγματοποιούνται μετά την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού, ετοιμάζεται σύνολο από δείγματα καθορισμένου υλικού δοκιμής (πανομοιότυπες ή διαφορετικές μήτρες), εμβολιασμένα με την ή τις αναλυτές ουσίες ώστε να προκύψουν συγκεντρώσεις ισοδύναμες με:

- α) την τιμή RPA επί 0,5<sup>(5)</sup>, 1,0 και 1,5, ή
- β) 0,1<sup>(6)</sup>, 1,0 και 1,5 φορές το AOK ή το AE για τις εγκεκριμένες ουσίες, ή
- γ) την τιμή LCL επί 1,0, 2,0 και 3,0 για τις μη εγκεκριμένες ή τις απαγορευμένες ουσίες, σε περίπτωση που δεν εφαρμόζεται RPA.

2. Διενεργείται η ανάλυση σε κάθε επίπεδο συγκέντρωσης με τουλάχιστον έξι πανομοιότυπα δείγματα τυφλού υλικού.

3. Αναλύονται τα δείγματα.

4. Υπολογίζεται η ανιχνευθείσα συγκέντρωση σε κάθε δείγμα.

5. Τα βήματα αυτά επαναλαμβάνονται τουλάχιστον άλλες δύο φορές με διαφορετικές παρτίδες τυφλού υλικού, από διαφορετικούς τεχνικούς και υπό όσο το δυνατόν περισσότερες διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες, π.χ. διαφορετικές παρτίδες αντιδραστηρίων και διαλυτών, διαφορετικές θερμοκρασίες δωματίου, διαφορετικά όργανα, ή μια ποικιλία άλλων παραμέτρων.

6. Καθορίζονται η μέση συγκέντρωση, η τυπική απόκλιση και ο συντελεστής μεταβλητότητας (%) των εμβολιασμένων δειγμάτων.

Για τις μεθόδους για εγκεκριμένες ουσίες που έχουν επικυρωθεί πριν από την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού, αρκεί ο προσδιορισμός της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγικότητας με εμβολιασμένες μήτρες σε συγκεντρώσεις ίσες με 0,5, 1,0 και 1,5 φορές το AOK ή το AE.

Εναλλακτικά, ο υπολογισμός της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγικότητας/ενδιάμεσης ακρίβειας μπορεί επίσης να διενεργηθεί σύμφωνα με τα πρότυπα ISO 5725-2:2019 ή ISO 11843-1:1997 <sup>(8)</sup> ή τον Codex CAC/GL 59-2006 <sup>(9)</sup>.

## 2.2.2. Επικύρωση σύμφωνα με εναλλακτικά μοντέλα

Ο υπολογισμός των παραμέτρων σύμφωνα με εναλλακτικά μοντέλα απαιτεί την εφαρμογή πειραματικού σχεδίου. Το πειραματικό σχέδιο καταρτίζεται ανάλογα με τον αριθμό των διαφορετικών ειδών και των διαφορετικών παραγόντων που εξετάζονται. Επομένως, το πρώτο βήμα της όλης διαδικασίας επικύρωσης είναι η εξέταση του πληθυσμού των δειγμάτων που θα αναλύονται εφεξής στο εργαστήριο, προκειμένου να

<sup>(7)</sup> ISO 5725-2:2019 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method (Clause 3) [Ορθότητα αποτελεσμάτων και μεθόδων μέτρησης (αληθότητα και ακρίβεια) - Μέρος 4: Βασική μέθοδος για τον προσδιορισμό της επαναληψιμότητας και της αναπαραγωγικότητας πρότυπης μεθόδου μέτρησης (ρήτρα 3)].

<sup>(8)</sup> ISO 11843-1:1997 Capability of detection – Part 1: Terms and definitions (Ικανότητα ανίχνευσης – Μέρος 1: Όροι και ορισμοί).

<sup>(9)</sup> Επιτροπή του Codex Alimentarius, Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών/Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, Guidelines on estimation of uncertainty of results (Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την εκτίμηση της αβεβαιότητας των αποτελεσμάτων) (CAC/GL 59-2006).

## ▼B

προσδιοριστούν τα πιο σημαντικά είδη και οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των μετρήσεων. Η παραγοντική προσέγγιση επιτρέπει την εκτίμηση της αβεβαιότητας μέτρησης των αποτελεσμάτων της δοκιμής, τα οποία λαμβάνονται υπό διάφορες συνθήκες δοκιμής σε δεδομένο εργαστήριο, π.χ. διαφορετικούς τεχνικούς, διαφορετικά όργανα, διαφορετικές παρτίδες αντιδραστηρίων, διαφορετικές μήτρες, διαφορετικούς χρόνους δοκιμασίας και διαφορετικές θερμοκρασίες δοκιμασίας. Στη συνέχεια, η κλίμακα συγκεντρώσεων πρέπει να επιλέγεται με τρόπο προσαρμοσμένο στον επιδιωκόμενο σκοπό σύμφωνα με το ΑΟΚ ή το ΑΕ για τις εγκεκριμένες ουσίες, ή την τιμή RPA ή LCL για τις απαγορευμένες ή τις μη εγκεκριμένες ουσίες.

Η παραγοντική προσέγγιση αποσκοπεί στον καθορισμό αξιόπιστων δεδομένων ακρίβειας και δεδομένων μέτρησης μέσω ταυτόχρονης ελεγχόμενης μεταβλητότητας των επιλεγμένων παραγόντων. Επιτρέπει την αξιολόγηση του συνδυασμένου αντικτύπου των παραγοντικών και των τυχαιών επιδράσεων. Ο πειραματικός σχεδιασμός επιτρέπει επίσης τη διερεύνηση της ανθεκτικότητας<sup>(10)</sup> της αναλυτικής μεθόδου και τον προσδιορισμό της τυπικής απόκλισης της εσωτερικής αναπαραγωγιμότητας μεταξύ των μητρών.

Στη συνέχεια δίνεται ένα παράδειγμα εναλλακτικής προσέγγισης με χρήση ορθογώνιου πειραματικού σχεδίου.

Μπορούν να εξεταστούν έως και επτά παράγοντες (παράγοντες θορύβου). Η μελέτη έχει σχεδιαστεί κατά τρόπο ώστε, μέσω της εφαρμογής του πειραματικού σχεδίου, να μπορούν να προσδιοριστούν ταυτόχρονα η ακρίβεια, η αληθότητα (βάσει εμβολιασμένων δειγμάτων), η ευαισθησία, η αβεβαιότητα μέτρησης και οι κρίσιμες συγκεντρώσεις.

Πίνακας 6

**Παράδειγμα ορθογώνιου πειραματικού σχεδίου με 7 παράγοντες (I-VII) που κυμαίνονται σε δύο επίπεδα (A/B) σε μελέτη επικύρωσης με οκτώ σειρές δοκιμών (συνδυασμός επιπέδων παραγόντων)**

Παράγοντας	I	II	III	IV	V	VI	VII
Σειρά 01	A	A	A	A	A	A	A
Σειρά 02	A	A	B	A	B	B	B
Σειρά 03	A	B	A	B	A	B	B
Σειρά 04	A	B	B	B	B	A	A
Σειρά 05	B	A	A	B	B	A	B
Σειρά 06	B	A	B	B	A	B	A
Σειρά 07	B	B	A	A	B	B	A
Σειρά 08	B	B	B	A	A	A	B

Ο υπολογισμός των χαρακτηριστικών της μεθόδου πραγματοποιείται όπως περιγράφεται από Jülicher et al. <sup>(11)</sup>.

<sup>(10)</sup> Οι μεταβολές στις πειραματικές συνθήκες που αναφέρονται εδώ μπορούν να αφορούν τα υλικά των δειγμάτων, τις αναλυτές ουσίες, τις συνθήκες αποθήκευσης, τις περιβαλλοντικές συνθήκες και/ή τις συνθήκες προετοιμασίας των δειγμάτων. Για όλες τις πειραματικές συνθήκες οι οποίες μπορεί στην πράξη να υπόκεινται σε διακυμάνσεις (π.χ. σταθερότητα των αντιδραστηρίων, σύνθεση του δείγματος, pH, θερμοκρασία), αναφέρεται κάθε μεταβολή που θα μπορούσε να επηρεάσει το αναλυτικό αποτέλεσμα.

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

## ▼B

## 2.2.3. Άλλες προσεγγίσεις ως προς την επικύρωση

Μπορούν να χρησιμοποιούνται και άλλες προσεγγίσεις ώστε να αποδεικνύεται ότι η αναλυτική μέθοδος συμμορφώνεται με τα κριτήρια για τα χαρακτηριστικά επιδόσεων, υπό την προϋπόθεση ότι οι προσεγγίσεις αυτές επιτυγχάνουν το ίδιο επίπεδο και την ίδια ποιότητα πληροφοριών. Η επικύρωση μπορεί επίσης να πραγματοποιείται με τη διεξαγωγή διεργαστηριακής μελέτης όπως καθορίζεται από τον Codex Alimentarius, τα πρότυπα ISO ή την IUPAC <sup>(12)</sup>, ή σύμφωνα με εναλλακτικές μεθόδους, όπως μονοεργαστηριακές μελέτες ή εσωτερική επικύρωση <sup>(13)</sup>. Όταν εφαρμόζονται εναλλακτικές διαδικασίες επικύρωσης, στο πρωτόκολλο επικύρωσης καθορίζονται το υποκείμενο μοντέλο και η υποκείμενη στρατηγική με τις αντίστοιχες προϋποθέσεις, παραδοχές και μαθηματικούς τύπους, ή τουλάχιστον περιλαμβάνονται σχετικές παραπομπές.

## 2.3. Επιλεκτικότητα/Ειδικότητα

Προσδιορίζεται στον μέγιστο δυνατό βαθμό η ικανότητα διάκρισης ανάμεσα στην αναλυτέα ουσία και σε συγγενείς ουσίες. Προσδιορίζεται η παρεμπόδιση από ομόλογες ουσίες, ισομερή, προϊόντα αποδόμησης, ενδογενείς ουσίες, ανάλογες ουσίες, μεταβολικά προϊόντα του καταλοίπου που ενδιαφέρει, ενώσεις της μήτρας ή κάθε άλλη πιθανώς παρεμποδίζουσα ουσία και, εάν χρειάζεται, τροποποιείται η μέθοδος ώστε να αποφεύγονται οι προσδιορισθείσες παρεμποδίσεις. Για τον προσδιορισμό της ειδικότητας της μεθόδου χρησιμοποιείται η ακόλουθη προσέγγιση:

1. Επιλέγεται μια σειρά από χημικά συγγενείς ενώσεις ή άλλες ουσίες που ενδέχεται να περιέχονται στα δείγματα μαζί με την ένωση που ενδιαφέρει και επαληθεύεται κατά πόσον αυτές θα μπορούσαν να παρεμποδίσουν την ανάλυση της ή των αναλυτέων ουσιών-στόχων.
2. Αναλύεται κατάλληλος αριθμός αντιπροσωπευτικών τυφλών δειγμάτων, π.χ. διαφορετικές παρτίδες ή παρτίδες από διαφορετικά ζωικά είδη ( $n \geq 20$ ) και πραγματοποιείται έλεγχος για τυχόν παρεμποδίσεις από σήματα, κορυφές ή ίχνη ιόντων στην περιοχή που ενδιαφέρει και όπου αναμένεται να εκλουστεί η αναλυτέα ουσία.
3. Αντιπροσωπευτικά τυφλά δείγματα εμβολιάζονται, σε κατάλληλες συγκεντρώσεις, με ουσίες που θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την ταυτοποίηση και/ή την ποσοτικοποίηση της αναλυτέας ουσίας και ερευνάται κατά πόσον η προστιθέμενη ουσία:

- α) μπορεί να οδηγήσει σε ψευδή ταυτοποίηση·
- β) εμποδίζει την ταυτοποίηση της αναλυτέας ουσίας-στόχου·
- γ) επηρεάζει σημαντικά την ποσοτικοποίηση.

## 2.4. Ανθεκτικότητα

Η αναλυτική μέθοδος υποβάλλεται σε δοκιμή για να διαπιστωθεί κατά πόσον οι επιδόσεις της παραμένουν σταθερές υπό διαφορετικές πειραματικές συνθήκες, στις οποίες περιλαμβάνονται π.χ. διαφορετικές συνθήκες δειγματοληψίας και μεταβολές ήσσονος σημασίας που μπορούν να επέλθουν στις δοκιμές ρουτίνας. Για να δοκιμαστεί η ανθεκτικότητα της μεθόδου, οι μεταβολές που εισάγονται στις πειραματικές συνθήκες θα πρέπει να είναι ήσσονος σημασίας. Η σημασία αυτών των μεταβολών υποβάλλεται σε αξιολόγηση. Προσδιορίζεται κάθε χαρακτηριστικό επίδοσων για όλες τις μεταβολές ήσσονος σημασίας για τις οποίες διαπιστώνεται ότι έχουν σημαντική επίδραση στις επιδόσεις της δοκιμασίας.

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

<sup>(13)</sup> Gowik, P., Jülicher, B. and 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. J. Chromatogr., 716, 221.

▼ B

## 2.5. Σταθερότητα

Πρέπει να προσδιορίζεται η σταθερότητα του προτύπου βαθμονόμησης του προτύπου αντίστοιχης μήτρας και/ή του προτύπου εμβολιασμένης μήτρας, καθώς και των συστατικών της αναλυτέας ουσίας ή της μήτρας στο δείγμα κατά την αποθήκευση ή την ανάλυση, καθώς τυχόν αστάθειες ενδέχεται να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των δοκιμών.

Συνήθως η σταθερότητα της αναλυτέας ουσίας είναι καλά χαρακτηρισμένη υπό διάφορες συνθήκες αποθήκευσης. Τα πειράματα που διεξάγονται για την παρακολούθηση των συνθηκών αποθήκευσης των προτύπων και των δειγμάτων, τα οποία πραγματοποιούνται στο πλαίσιο του συνήθους συστήματος διαπίστευσης εργαστηρίων και ελέγχου ποιότητας, μπορούν να παρέχουν τις απαιτούμενες πληροφορίες. Εάν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σταθερότητας για τις αναλυτέες ουσίες στη μήτρα (π.χ. βάσει πληροφοριών από τα εργαστήρια αναφοράς της ΕΕ, δημοσιευμένων δεδομένων κ.λπ.), τα δεδομένα αυτά δεν χρειάζεται να προσδιορίζονται από κάθε εργαστήριο. Ωστόσο, η αναφορά στα διαθέσιμα δεδομένα σταθερότητας των αναλυτέων ουσιών σε διάλυμα και σε μήτρα είναι αποδεκτή μόνο εάν εφαρμόζονται ταυτόσημες συνθήκες.

Σε περίπτωση που τα απαιτούμενα δεδομένα σταθερότητας δεν είναι διαθέσιμα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες προσεγγίσεις.

## 2.5.1. Προσδιορισμός της σταθερότητας της αναλυτέας ουσίας σε διάλυμα

1. Παρασκευάζονται νέα αποθεματικά διαλύματα της ή των αναλυτέων ουσιών, τα οποία αραιώνονται όπως ορίζεται στις οδηγίες δοκιμών ώστε να παραχθεί επαρκής αριθμός κλασμάτων (π.χ. 40) από κάθε επιλεγμένη συγκέντρωση. Ετοιμάζονται δείγματα από:

- α) διαλύματα της αναλυτέας ουσίας τα οποία χρησιμοποιούνται για εμβολιασμό·
- β) διαλύματα της αναλυτέας ουσίας τα οποία χρησιμοποιούνται για την τελική ανάλυση·
- γ) κάθε άλλο διάλυμα που ενδιαφέρει (π.χ. παράγωγα πρότυπα).

2. Μετρείται η περιεκτικότητα του πρόσφατα παρασκευασμένου διαλύματος σε αναλυτέα ουσία σύμφωνα με τις οδηγίες δοκιμών.

3. Μεταγίζονται κατάλληλοι όγκοι σε κατάλληλους περιέκτες, οι οποίοι επισημαίνονται και αποθηκεύονται σύμφωνα με τις συνθήκες φωτισμού και θερμοκρασίας της διαδικασίας που περιλαμβάνεται στον πίνακα 7. Ο χρόνος αποθήκευσης επιλέγεται λαμβανομένης υπόψη της εφαρμοζόμενης αναλυτικής πρακτικής, ιδανικά έως ότου παρατηρηθούν τα πρώτα φαινόμενα αποδόμησης κατά την ταυτοποίηση και/ή την ποσοτικοποίηση. Εάν δεν παρατηρηθεί αποδόμηση κατά τη μελέτη σταθερότητας, η διάρκεια αποθήκευσης της μελέτης σταθερότητας λαμβάνεται ίση με τη διάρκεια της μέγιστης περιόδου αποθήκευσης του διαλύματος.

4. Υπολογίζεται η συγκέντρωση της ή των αναλυτέων ουσιών σε κάθε κλάσμα σε σύγκριση με τη συγκέντρωση της αναλυτέας ουσίας στο πρόσφατα παρασκευασμένο διάλυμα, σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{Απομένουσα αναλυτέα ουσία (\%)} = C_i \times 100/C_{\text{fresh}}$$

$$C_i = \text{συγκέντρωση τη χρονική στιγμή } i$$

$$C_{\text{fresh}} = \text{συγκέντρωση πρόσφατου διαλύματος}$$

Η μέση τιμή πέντε πανομοιότυπων διαλυμάτων που διατηρήθηκαν αποθηκευμένα δεν πρέπει να διαφέρει κατά περισσότερο από 15 % από τη μέση τιμή πέντε πρόσφατως παρασκευασμένων πανομοιότυπων διαλυμάτων. Η μέση τιμή των πέντε πρόσφατα παρασκευασμένων διαλυμάτων χρησιμοποιείται ως βάση για τον υπολογισμό της ποσοστιαίας διαφοράς.



Πίνακας 7

**Διαδικασία για τον προσδιορισμό της σταθερότητας της αναλυτέας ουσίας σε διάλυμα**

	- 20 °C	+ 4 °C	+ 20 °C
Σκουρόχρωμο	10 κλάσματα	10 κλάσματα	10 κλάσματα
Ανοιχτόχρωμο			10 κλάσματα

2.5.2. Προσδιορισμός της σταθερότητας της ή των αναλυτέων ουσιών σε μήτρα

1. Όπου είναι δυνατόν, χρησιμοποιούνται πραγματικά δείγματα. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη μήτρα πραγματικού δείγματος, χρησιμοποιείται τυφλό μήτρας εμβολιασμένο με την αναλυτέα ουσία.
2. Όταν υπάρχει διαθέσιμη μήτρα πραγματικού δείγματος, προσδιορίζεται η συγκέντρωση στη μήτρα, όσο η μήτρα είναι ακόμη πρόσφατη. Αποθηκεύονται επιπλέον κλάσματα της ομογενοποιημένης μήτρας πραγματικού δείγματος σε θερμοκρασία -20 °C ή χαμηλότερη, εάν απαιτείται, και προσδιορίζονται οι συγκεντρώσεις της αναλυτέας ουσίας για όσο διάστημα διατηρείται το δείγμα στο εργαστήριο.
3. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη μήτρα πραγματικού δείγματος, λαμβάνεται και ομογενοποιείται τυφλό μήτρας. Η μήτρα μοιράζεται σε πέντε κλάσματα. Κάθε κλάσμα εμβολιάζεται με την αναλυτέα ουσία, η οποία θα πρέπει κατά προτίμηση να παρασκευάζεται σε μικρή ποσότητα υδατικού διαλύματος. Το ένα κλάσμα αναλύεται αμέσως, ενώ τα υπόλοιπα αποθηκεύονται σε θερμοκρασία -20 °C ή χαμηλότερη, εάν απαιτείται, και αναλύονται μετά από βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη αποθήκευση, λαμβανομένων υπόψη των εφαρμοζόμενων αναλυτικών μεθόδων.
4. Καταγράφονται ο μέγιστος αποδεκτός χρόνος αποθήκευσης και οι βέλτιστες συνθήκες αποθήκευσης.

Η μέση τιμή πέντε πανομοιότυπων διαλυμάτων που διατηρήθηκαν αποθηκευμένα δεν πρέπει να διαφέρει από τη μέση τιμή πέντε πρόσφατως παρασκευασμένων πανομοιότυπων διαλυμάτων κατά περισσότερο από την ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου. Η μέση τιμή των πέντε πρόσφατα παρασκευασμένων διαλυμάτων χρησιμοποιείται ως βάση για τον υπολογισμό της ποσοστιαίας διαφοράς.

2.6. Όριο απόφασης για επιβεβαίωση (CCα)

Για τις μεθόδους επιβεβαίωσης προσδιορίζεται το CCα, το οποίο καθορίζεται υπό συνθήκες που συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις για την ταυτοποίηση ή για την ταυτοποίηση σε συνδυασμό με ποσοτικοποίηση, όπως αυτές ορίζονται στα «Κριτήρια επιδόσεων και άλλες απαιτήσεις για τις αναλυτικές μεθόδους» (κεφάλαιο 1).

Για τον έλεγχο της συμμόρφωσης των δειγμάτων, η συνδυασμένη τυπική αβεβαιότητα μέτρησης έχει ήδη ληφθεί υπόψη στην τιμή CCα (όριο απόφασης για επιβεβαίωση).

1. Για τις μη εγκεκριμένες ή τις απαγορευμένες φαρμακολογικές δραστικές ουσίες, το CCα υπολογίζεται ως εξής:
  - α) Μέθοδος 1: με τη διαδικασία της καμπύλης βαθμονόμησης σύμφωνα με το πρότυπο ISO 11843-1:1997<sup>(14)</sup> (όπου αναφέρεται ως κρίσιμη τιμή της μεταβλητής καθαρής κατάστασης). Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται τυφλό υλικό, εμβολιασμένο στην τιμή RPA ή LCL και πάνω από αυτήν σε ισαπέχοντα βήματα. Αναλύονται τα δείγματα. Μετά την ταυτοποίηση, σχεδιάζεται η

<sup>(14)</sup> ISO 11843-1:1997 Capability of detection – Part 1: Terms and definitions (Ικανότητα ανίχνευσης – Μέρος 1: Όροι και ορισμοί).

## ▼ B

καμπύλη του σήματος, όπου είναι δυνατόν, ή η εκ νέου υπολογισθείσα συγκέντρωση σε σχέση με την προστεθείσα συγκέντρωση. Η συγκέντρωση που αντιστοιχεί στο σημείο τομής του άξονα  $y$  συν 2,33 φορές την τυπική απόκλιση της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγιμότητας στο σημείο τομής ισούται με το όριο απόφασης. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται μόνο σε ποσοτικές δοκιμασίες. Τα όρια απόφασης που λαμβάνονται με την προσέγγιση αυτή επαληθεύονται με ανάλυση τυφλού μήτρας εμβολιασμένου στο υπολογιζόμενο όριο απόφασης.

β) Μέθοδος 2: με ανάλυση τουλάχιστον 20 αντιπροσωπευτικών τυφλών υλικών ανά μήτρα, ώστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός του λόγου σήματος προς θόρυβο στο χρονικό διάστημα στο οποίο αναμένεται να εμφανιστεί η αναλυτέα ουσία. Ως όριο απόφασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί τιμή ίση με το τριπλάσιο του λόγου σήματος προς θόρυβο. Αυτό ισχύει τόσο για ποσοτικές όσο και για ποιοτικές δοκιμασίες. Τα όρια απόφασης που λαμβάνονται με την προσέγγιση αυτή επαληθεύονται με ανάλυση τυφλού μήτρας εμβολιασμένου στο υπολογιζόμενο όριο απόφασης.

γ) Μέθοδος 3:  $CCa = LCL + k(\text{μονόπλευρη δοκιμή, 99 \%}) \times (\text{συνδυασμένη})$  τυπική αβεβαιότητα μέτρησης στο LCL

Για τις μη εγκεκριμένες ή τις απαγορευμένες φαρμακολογικές δραστικές ουσίες, ανάλογα με το πείραμα επικύρωσης (και τους αντίστοιχους βαθμούς ελευθερίας), μπορεί εύλογα να εφαρμοστεί κατανομή  $t$  ή —εάν ληφθεί ως βάση η κατανομή Gauss (μονόπλευρη δοκιμή,  $n=\infty$ )— χρησιμοποιείται συντελεστής  $k$  ίσος με 2,33.

Η ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα και η αληθότητα είναι κατάλληλες για τον καθορισμό της (συνδυασμένης) τυπικής αβεβαιότητας μέτρησης, εάν για τον προσδιορισμό τους λαμβάνονται υπόψη όλοι οι συναφείς επιδρώντες παράγοντες.

Στην περίπτωση μεθόδων που έχουν επικυρωθεί πριν από την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού, η μέθοδος 2 για τον υπολογισμό του CCa μπορεί να χρησιμοποιείται μόνο έως την 1η Ιανουαρίου 2026. Για τις μεθόδους που επικυρώνονται μετά την έναρξη ισχύος του παρόντος κανονισμού, χρησιμοποιούνται μόνο οι μέθοδοι 1 ή 3.

2. Για τις εγκεκριμένες ουσίες, το CCa υπολογίζεται ως εξής:

α) Για τις εγκεκριμένες ουσίες σε συνδυασμούς μητρών/ειδών για τους οποίους έχει καθοριστεί AOK ή AE:

i) Μέθοδος 1: με τη διαδικασία της καμπύλης βαθμονόμησης σύμφωνα με το πρότυπο ISO 11843-1:1997 (όπου αναφέρεται ως κρίσιμη τιμή της μεταβλητής καθαρής κατάστασης). Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται τυφλό υλικό, εμβολιασμένο στην τιμή του AOK ή του AE και πάνω από αυτήν σε ισαπέχοντα βήματα. Αναλύονται τα δείγματα. Μετά την ταυτοποίηση, σχεδιάζεται η καμπύλη του σήματος, όπου είναι δυνατόν, ή η εκ νέου υπολογισθείσα συγκέντρωση σε σχέση με την προστεθείσα συγκέντρωση. Η συγκέντρωση που αντιστοιχεί στο AOK ή το AE συν 1,64 φορές την τυπική απόκλιση της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγιμότητας στο επιτρεπόμενο όριο ισούται με το όριο απόφασης ( $\alpha = 5 \%$ ).

ii) Μέθοδος 2:  $CCa = AOK$  (ή AE) +  $k(\text{μονόπλευρη δοκιμή, 95 \%}) \times (\text{συνδυασμένη})$  τυπική αβεβαιότητα μέτρησης στο AOK ή το AE

Για τις εγκεκριμένες ουσίες, ανάλογα με το πείραμα επικύρωσης (και τους αντίστοιχους βαθμούς ελευθερίας), μπορεί εύλογα να εφαρμοστεί κατανομή  $t$  ή —εάν ληφθεί ως βάση η κατανομή Gauss (μονόπλευρη δοκιμή,  $n=\infty$ )— χρησιμοποιείται συντελεστής  $k$  ίσος με 1,64.

## ▼ B

Η ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγικότητα και η αληθότητα είναι κατάλληλες για τον καθορισμό της (συνδυασμένης) τυπικής αβεβαιότητας μέτρησης, εάν για τον προσδιορισμό τους λαμβάνονται υπόψη όλοι οι συναφείς επιδρώντες παράγοντες.

Για τις φαρμακολογικές δραστικές ουσίες για τις οποίες έχει καθοριστεί ΑΟΚ για το άθροισμα των διαφόρων ουσιών, ως CCa για την εκτίμηση του αθροίσματος των ουσιών στο μετρούμενο δείγμα χρησιμοποιείται το CCa της ουσίας με την υψηλότερη συγκέντρωση στο δείγμα.

- β) Για τις εγκεκριμένες ουσίες σε συνδυασμούς μητρών/ειδών για τους οποίους δεν έχει καθοριστεί ΑΟΚ, δεν πρέπει να υπάρχουν κατάλοιπα εκτός εάν έχει χορηγηθεί εγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή σύμφωνα με το άρθρο 11 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Για τις επιτρεπόμενες ουσίες για τις οποίες δεν έχει καθοριστεί ΑΟΚ, για τον υπολογισμό του CCa χρησιμοποιείται το ΑΟΚ που προκύπτει από τη διαδοχική διαδικασία που καθορίζεται στον εκτελεστικό κανονισμό (ΕΕ) 2018/470 της Επιτροπής<sup>(15)</sup>. Εφαρμόζεται η μέθοδος 1 ή 2 της ανωτέρω παραγράφου, αλλά το «ΑΟΚ» αναφέρεται στο «ΑΟΚ εκ διαδοχής επί 0,5, με στόχο ΑΟΚ εκ διαδοχής επί 0,1, όταν αυτό είναι ευλόγως εφικτό».

## 2.7. Ικανότητα ανίχνευσης διαλογής (CCβ)

Για τις μεθόδους διαλογής προσδιορίζεται η CCβ, η οποία καθορίζεται όπως ορίζεται στα «Κριτήρια επιδόσεων και άλλες απαιτήσεις για τις αναλυτικές μεθόδους» (κεφάλαιο 1 του παρόντος παραρτήματος) και σύμφωνα με τις απαιτήσεις που παρατίθενται στον πίνακα 5. Ωστόσο, για τις μεθόδους διαλογής δεν χρειάζεται να εφαρμόζονται πλήρως οι απαιτήσεις για την ταυτοποίηση (βλέπε σημεία 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5).

1. Για τις μη εγκεκριμένες ή τις απαγορευμένες φαρμακολογικές δραστικές ουσίες, εξασφαλίζεται μέγιστο σφάλμα τύπου β 5 %. Η CCβ υπολογίζεται ως εξής:
  - α) Μέθοδος 1: διαδικασία καμπύλης βαθμονόμησης σύμφωνα με το πρότυπο ISO 11843-1:1997 (όπου αναφέρεται ως ελάχιστη ανιχνεύσιμη τιμή της μεταβλητής καθαρής κατάστασης). Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται αντιπροσωπευτικό τυφλό υλικό, το οποίο είναι εμβολιασμένο στην τιμή RPA και κάτω από αυτήν ή, αν δεν έχει καθοριστεί RPA, γύρω από την STC σε ισαπέχοντα βήματα. Αναλύονται τα δείγματα. Σχεδιάζεται η καμπύλη του σήματος έναντι της προστεθείσας συγκέντρωσης. Η συγκέντρωση που αντιστοιχεί στην STC συν 1,64 φορές την τυπική απόκλιση της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγικότητας της μέσης μετρηθείσας περιεκτικότητας στην STC ισούται με την ικανότητα ανίχνευσης. Η παρέκταση πολύ κάτω από το χαμηλότερο επίπεδο εμβολιασμού (< 50 % του χαμηλότερου επιπέδου εμβολιασμού) επιβεβαιώνεται από τα πειραματικά δεδομένα στο στάδιο της επικύρωσης.
  - β) Μέθοδος 2: διερεύνηση εμβολιασμένου τυφλού υλικού σε επίπεδα συγκέντρωσης στην τιμή STC και πάνω από αυτήν. Για κάθε συγκέντρωση αναλύονται 20 εμβολιασμένα τυφλά ώστε να εξασφαλιστεί αξιόπιστη βάση για τον προσδιορισμό αυτό. Το επίπεδο συγκέντρωσης στο οποίο το ποσοστό των ψευδώς συμμορφούμενων αποτελεσμάτων περιορίζεται σε  $\leq 5\%$  ισούται με την ικανότητα ανίχνευσης της μεθόδου.
  - γ) Μέθοδος 3:  $CC\beta = STC + k(\text{μονόπλευρη δοκιμή, } 95\%) \times (\text{συνδυασμένη})$  τυπική αβεβαιότητα μέτρησης στην STC ή πάνω από αυτήν.

Για τις μη εγκεκριμένες ή τις απαγορευμένες φαρμακολογικές δραστικές ουσίες, ανάλογα με το πείραμα επικύρωσης (και τους αντίστοιχους βαθμούς ελευθερίας), μπορεί εύλογα να εφαρμοστεί κατανομή t ή, εάν ληφθεί ως βάση η κατανομή Gauss (μονόπλευρη δοκιμή,  $n=\infty$ ), χρησιμοποιείται συντελεστής k ίσος με 1,64.

<sup>(15)</sup> Εκτελεστικός κανονισμός (ΕΕ) 2018/470 της Επιτροπής, της 21ης Μαρτίου 2018, για λεπτομερείς κανόνες σχετικά με το ανώτατο όριο καταλοίπων που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον έλεγχο τροφίμων που παράγονται από ζώα τα οποία έχουν λάβει θεραπευτική αγωγή στην ΕΕ σύμφωνα με το άρθρο 11 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ (ΕΕ L 79 της 22.3.2018, σ. 16).



## ▼ B

Η ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγικότητα και η αληθότητα είναι κατάλληλες για τον καθορισμό της (συνδυασμένης) τυπικής αβεβαιότητας μέτρησης, εάν για τον προσδιορισμό τους λαμβάνονται υπόψη όλοι οι συναφείς επιδρώντες παράγοντες.

2. Για τις εγκεκριμένες ουσίες, εξασφαλίζεται μέγιστο σφάλμα τύπου β 5 %. Η CCB υπολογίζεται ως εξής:

α) Μέθοδος 1: με τη διαδικασία της καμπύλης βαθμονόμησης σύμφωνα με το πρότυπο ISO 11843-1:1997 (όπου αναφέρεται ως ελάχιστη ανιχνεύσιμη τιμή της μεταβλητής καθαρής κατάστασης). Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται αντιπροσωπευτικό τυφλό υλικό, το οποίο είναι εμβολιασμένο στο επιτρεπόμενο επίπεδο και κάτω από αυτό, σε ισαπέχοντα βήματα ξεκινώντας από την STC. Αναλύονται τα δείγματα και γίνεται ταυτοποίηση της ή των αναλυτέων ουσιών. Υπολογίζεται η τυπική απόκλιση της μέσης μετρηθείσας περιεκτικότητας στην STC.

Η συγκέντρωση που αντιστοιχεί στην STC συν 1,64 φορές την τυπική απόκλιση της ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγικότητας της μέσης μετρηθείσας περιεκτικότητας στην STC ισούται με την ικανότητα ανίχνευσης.

β) Μέθοδος 2: με διερεύνηση εμβολιασμένου τυφλού υλικού σε επίπεδα συγκέντρωσης κάτω από το επιτρεπόμενο όριο. Για κάθε συγκέντρωση αναλύονται 20 εμβολιασμένα τυφλά ώστε να εξασφαλιστεί αξιόπιστη βάση για τον προσδιορισμό αυτό. Το επίπεδο συγκέντρωσης στο οποίο το ποσοστό των ψευδώς συμμορφούμενων αποτελεσμάτων περιορίζεται σε  $\leq 5\%$  ισούται με την ικανότητα ανίχνευσης της μεθόδου.

γ) Μέθοδος 3:  $CCB = STC + k(\text{μονόπλευρη δοκιμή, } 95\%) \times (\text{συνδυασμένη})$  τυπική αβεβαιότητα μέτρησης στην STC ή πάνω από αυτήν.

Για τις εγκεκριμένες ουσίες, ανάλογα με το πείραμα επικύρωσης (και τους αντίστοιχους βαθμούς ελευθερίας), μπορεί εύλογα να εφαρμοστεί κατανομή  $t$  ή, εάν ληφθεί ως βάση η κατανομή Gauss (μονόπλευρη δοκιμή,  $n=\infty$ ), χρησιμοποιείται συντελεστής  $k$  ίσος με 1,64 (είτε χρησιμοποιείται ΑΟΚ εκ διαδοχής είτε κανονικό ΑΟΚ).

Η ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγικότητα και η αληθότητα είναι κατάλληλες για τον καθορισμό της (συνδυασμένης) τυπικής αβεβαιότητας μέτρησης, εάν για τον προσδιορισμό τους λαμβάνονται υπόψη όλοι οι συναφείς επιδρώντες παράγοντες.

Για τις φαρμακολογικώς δραστικές ουσίες για τις οποίες έχει καθοριστεί ΑΟΚ για το άθροισμα διαφόρων ουσιών, ως CCB για την αξιολόγηση του αθροίσματος των ουσιών στο μετρούμενο δείγμα χρησιμοποιείται η CCB της ουσίας με την υψηλότερη συγκέντρωση στο δείγμα.

## 2.8. Καμπύλες βαθμονόμησης

Όταν χρησιμοποιούνται καμπύλες βαθμονόμησης για την ποσοτικοποίηση:

- (1) στη χάραξη της καμπύλης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον πέντε ισαπέχοντα επίπεδα (συμπεριλαμβανομένου του μηδενικού επιπέδου)
- (2) περιγράφεται το εύρος εργασίας της καμπύλης
- (3) περιγράφονται ο μαθηματικός τύπος της καμπύλης και ο έλεγχος καλής προσαρμογής των δεδομένων (συντελεστής προσδιορισμού  $R^2$ ) στην καμπύλη

## ▼ B

(4) περιγράφονται τα πεδία τιμών αποδοχής για τις παραμέτρους της καμπύλης.

Για τις καμπύλες βαθμονόμησης που βασίζονται σε πρότυπο διάλυμα, πρότυπα αντίστοιχης μήτρας ή πρότυπα εμβολιασμένης μήτρας, αναφέρονται τα αποδεκτά πεδία τιμών για τις παραμέτρους της καμπύλης βαθμονόμησης, που μπορεί να ποικίλλουν από σειρά σε σειρά.

## 2.9. Απόλυτη ανάκτηση

Η απόλυτη ανάκτηση της μεθόδου προσδιορίζεται όταν δεν χρησιμοποιείται εσωτερικό πρότυπο ή βαθμονόμηση διενεργούμενη με πρότυπο εμβολιασμένης μήτρας.

Όταν πληρούνται οι απαιτήσεις αληθότητας, όπως ορίζονται στον πίνακα 1, μπορεί να χρησιμοποιείται σταθερός διορθωτικός συντελεστής. Σε αντίθετη περίπτωση, χρησιμοποιείται ο συντελεστής ανάκτησης που προκύπτει για τη συγκεκριμένη παρτίδα. Εναλλακτικά, αντί για συντελεστή διόρθωσης ανάκτησης, χρησιμοποιείται η διαδικασία σταθερής προσθήκης<sup>(16)</sup> ή εσωτερικό πρότυπο.

Η απόλυτη ανάκτηση υπολογίζεται για τουλάχιστον έξι αντιπροσωπευτικές παρτίδες μήτρας.

Πριν από την εκχύλιση εμβολιάζεται κλάσμα τυφλού μήτρας με την αναλυτέα ουσία, ενώ μετά την προετοιμασία του δείγματος εμβολιάζεται δεύτερο κλάσμα τυφλού μήτρας σε κατάλληλο επίπεδο συγκέντρωσης και προσδιορίζεται η συγκέντρωση της αναλυτέας ουσίας.

Η ανάκτηση υπολογίζεται ως εξής:

Ανάκτηση (αναλυτέα ουσία) = (εμβαδόν κορυφής, πρότυπο εμβολιασμένης μήτρας)/(εμβαδόν κορυφής, πρότυπο αντίστοιχης μήτρας) × 100

## 2.10. Σχετική επίδραση μήτρας

Η σχετική επίδραση μήτρας προσδιορίζεται σε όλες τις περιπτώσεις. Αυτό μπορεί να γίνει είτε στο πλαίσιο της επικύρωσης είτε σε χωριστά πειράματα. Ο υπολογισμός της σχετικής επίδρασης μήτρας πραγματοποιείται για τουλάχιστον 20 διαφορετικές παρτίδες τυφλών (μήτρα/είδος), ανάλογα με το πεδίο εφαρμογής της μεθόδου, π.χ. τα διαφορετικά είδη που πρέπει να καλυφθούν.

Το τυφλό μήτρας θα πρέπει να εμβολιάζεται μετά την εκχύλιση με την αναλυτέα ουσία στην τιμή RPA, στο AOK ή στο AE και θα πρέπει να αναλύεται μαζί με καθαρό διάλυμα της αναλυτέας ουσίας.

Η σχετική επίδραση μήτρας ή συντελεστής μήτρας (ΣΜ) υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{ΣΜ (πρότυπο)} = \frac{\text{εμβαδόν κορυφής προτύπου αντίστοιχης μήτρας}}{\text{εμβαδόν κορυφής προτύπου διαλύματος}}$$

$$\text{ΣΜ (IS)} = \frac{\text{εμβαδόν κορυφής IS αντίστοιχης μήτρας}}{\text{εμβαδόν κορυφής IS διαλύματος}}$$

$$\text{ΣΜ (πρότυπο κανονικοποιημένο για IS)} = \frac{\text{ΣΜ (πρότυπο)}}{\text{ΣΜ (IS)}}$$

IS: εσωτερικό πρότυπο

ΠΑΜ: πρότυπο αντίστοιχης μήτρας

Ο συντελεστής μεταβλητότητας δεν πρέπει να υπερβαίνει το 20 % για τον ΣΜ (πρότυπο κανονικοποιημένο για IS).

<sup>(16)</sup> Η ποσότητα της πρότυπης αναλυτέας ουσίας που προστίθεται μπορεί να είναι, για παράδειγμα, διπλάσια έως πενταπλάσια από την εκτιμώμενη ποσότητα της αναλυτέας ουσίας στο δείγμα. Η διαδικασία αυτή έχει σχεδιαστεί για τον προσδιορισμό της περιεκτικότητας μιας αναλυτέας ουσίας σε ένα δείγμα, λαμβανομένης υπόψη της ανάκτησης της αναλυτικής διαδικασίας.



### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

#### ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΡΟΥΤΙΝΑΣ — ΔΙΑΡΚΗΣ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΔΟΣΕΩΝ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Πρέπει να πληρούνται οι απαιτήσεις που ορίζονται στο κεφάλαιο 7.7 του προτύπου ISO/IEC 17025:2017<sup>(17)</sup> σχετικά με τη διασφάλιση της ποιότητας των αναλυτικών αποτελεσμάτων.

Κατά την ανάλυση ρουτίνας, η ανάλυση πιστοποιημένων υλικών αναφοράς είναι η προτιμότερη επιλογή για την τεκμηρίωση των επιδόσεων της μεθόδου. Δεδομένου ότι σπάνια υπάρχουν διαθέσιμα πιστοποιημένα υλικά αναφοράς που να περιέχουν τις σχετικές αναλυτές ουσίες στα απαιτούμενα επίπεδα συγκέντρωσης, μπορούν εναλλακτικά να χρησιμοποιούνται και υλικά αναφοράς τα οποία παρέχονται και χαρακτηρίζονται από τα εργαστήρια αναφοράς της ΕΕ ή εργαστήρια που διαθέτουν διαπίστευση ISO/IEC 17043:2010<sup>(18)</sup>. Ως άλλη εναλλακτική δυνατότητα μπορούν να χρησιμοποιούνται εσωτερικά υλικά αναφοράς, τα οποία ελέγχονται τακτικά.

Η διαρκής επαλήθευση των επιδόσεων της μεθόδου κατά τη διάρκεια ανάλυσης ρουτίνας θα πρέπει να διενεργείται στο στάδιο της διαλογής και στο στάδιο της επιβεβαίωσης.

##### 1. Για το στάδιο της διαλογής:

Για κάθε σειρά (παρτίδα) αναλύσεων που διενεργούνται, αναλύεται ταυτόχρονα σύνολο από τα ακόλουθα δείγματα ελέγχου ποιότητας:

- α) δείγμα ελέγχου για την καταλληλότητα του οργάνου ως σύστημα, το οποίο, ιδανικά, είναι ειδικό για τη συγκεκριμένη μέθοδο·
- β) δείγματα ελέγχου ποιότητας τα οποία εμβολιάζονται σε συγκέντρωση κοντά στην STC και, ιδανικά, στη CCβ της διαλογής για εγκεκριμένες φαρμακολογικές δραστικές ουσίες, καθώς και για απαγορευμένες ή μη εγκεκριμένες ουσίες·
- γ) συμμορφούμενο δείγμα ελέγχου (τυφλά δείγματα) και, κατά περίπτωση, τυφλά αντιδραστήριου.

##### 2. Για το στάδιο της επιβεβαίωσης:

Για κάθε σειρά (παρτίδα) αναλύσεων που διενεργούνται, αναλύεται ταυτόχρονα σύνολο από τα ακόλουθα δείγματα ελέγχου ποιότητας:

- α) δείγμα ελέγχου για την καταλληλότητα του οργάνου ως σύστημα, το οποίο, ιδανικά, είναι ειδικό για τη συγκεκριμένη μέθοδο·
- β) δείγματα ελέγχου ποιότητας τα οποία εμβολιάζονται σε συγκέντρωση κοντά στο AOK ή το AE για εγκεκριμένες φαρμακολογικές δραστικές ουσίες ή κοντά στο RPA ή το LCL για απαγορευμένες ή μη εγκεκριμένες ουσίες (μη συμμορφούμενα δείγματα ελέγχου)·
- γ) συμμορφούμενο δείγμα ελέγχου (τυφλά δείγματα) και, κατά περίπτωση, τυφλά αντιδραστήριου.

Για τα δείγματα ελέγχου ποιότητας συνιστάται η ακόλουθη σειρά: δείγμα ελέγχου για την καταλληλότητα του οργάνου, συμμορφούμενο δείγμα ελέγχου, δείγμα/-τα προς επιβεβαίωση, ξανά συμμορφούμενο δείγμα ελέγχου και εμβολιασμένο δείγμα ελέγχου ποιότητας (μη συμμορφούμενα δείγματα ελέγχου).

Για τις ποσοτικές μεθόδους, με κάθε παρτίδα επίσημων δειγμάτων, αναλύεται και μετράται καμπύλη βαθμονόμησης πριν ή μετά τα προαναφερθέντα δείγματα.

Όταν είναι εφικτό, αξιολογείται η αληθότητα (με βάση εμπλουτισμένα δείγματα) όλων των αναλυτέων ουσιών-στόχων στα μη συμμορφούμενα δείγματα ελέγχου μέσω διαγραμμάτων ελέγχου ποιότητας, σύμφωνα με το κεφάλαιο 7.7 του προτύπου ISO/IEC 17025:2017. Εάν αυτό απαιτεί δυσανάλογα μεγάλο αριθμό προσδιορισμών αληθότητας, ο αριθμός των αναλυτέων ουσιών μπορεί να μειωθεί σε έναν περιορισμένο αριθμό αντιπροσωπευτικών αναλυτέων ουσιών.

<sup>(17)</sup> ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (Chapter 7.7) [Γενικές απαιτήσεις για την ικανότητα των εργαστηρίων δοκιμών και διακριβώσεων (κεφάλαιο 7.7)].

<sup>(18)</sup> ISO/IEC 17043:2010 Conformity assessment – General requirements for proficiency testing (Αξιολόγηση συμμόρφωσης – Γενικές απαιτήσεις για δοκιμές ικανότητας).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΚΥΡΩΜΕΝΟΥ ΠΕΔΙΟΥ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΜΙΑΣ ΉΛΗ ΕΠΙΚΥΡΩΜΕΝΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Μερικές φορές είναι αναγκαίο να επεκταθεί το πεδίο εφαρμογής μιας μεθόδου που έχει ήδη επικυρωθεί πλήρως. Στις περιπτώσεις αυτές, η επέκταση του πεδίου εφαρμογής θα πρέπει να πραγματοποιείται με τρόπο αποδοτικό και ενδεδειγμένο από αναλυτικής άποψης τρόπο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη διενέργεια επικύρωσης σε μειωμένο αριθμό δειγμάτων (π.χ. τα μισά δείγματα) σε σύγκριση με μια πλήρη επικύρωση.

Ωστόσο, ο τύπος και ο αριθμός των τροποποιήσεων που μπορούν να επικυρωθούν σε μία μοναδική διαδικασία επικύρωσης με μειωμένο αριθμό δειγμάτων πρέπει πάντα να βασίζεται σε εμπειρογνώσια και προηγούμενες εμπειρίες. Για παράδειγμα, μια μεταβολή στην τεχνική ανίχνευσης θα απαιτούσε πλήρη επικύρωση σε κάθε περίπτωση.

Γενικά, για να διασφαλίζεται ότι η μέθοδος παραμένει έγκυρη, οι επιδόσεις της παρακολουθούνται συνεχώς και συγκρίνονται με τις παραμέτρους επικύρωσης που είχαν ληφθεί αρχικά. Ιδανικά, αυτός ο διαρκής έλεγχος επιδόσεων της μεθόδου είναι σχεδιασμένος κατά τρόπο ώστε τα δεδομένα που λείπουν για πλήρη επικύρωση να μπορούν να συλλέγονται με την πάροδο του χρόνου (π.χ. με λίγα σημεία δεδομένων από δείγματα ελέγχου ποιότητας σε κάθε αναλυτική σειρά).

#### 4.1. Επέκταση μεθόδων όσον αφορά την κλίμακα συγκεντρώσεων

Λόγω μεταβολών στα ΑΟΚ, τα ΑΕ και τα RPA μπορεί να καταστεί αναγκαία η προσαρμογή της κλίμακας συγκεντρώσεων για την οποία έχει επικυρωθεί μια μέθοδος. Στην περίπτωση αυτή, γίνεται δεκτή η εφαρμογή διαδικασίας μειωμένης επικύρωσης.

Οι καμπύλες βαθμονόμησης για την τροποποιημένη κλίμακα θα πρέπει να σχεδιάζονται σύμφωνα με την επικυρωμένη διαδικασία. Θα πρέπει να αναλύονται διάφορες παρτίδες εμβολιασμένες σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης (βλέπε σημεία 2.2.1, 2.2.2). Η αληθότητα, η επαναληψιμότητα και η ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα/ενδιάμεση ακρίβεια θα πρέπει να βρίσκονται εντός αποδεκτού εύρους σε σύγκριση με εκείνες της αρχικά επικυρωμένης μεθόδου. Κατά περίπτωση, θα πρέπει να πραγματοποιείται εκ νέου υπολογισμός της CCβ (μέθοδοι διαλογής) και του CCα (μέθοδοι επιβεβαίωσης).

#### 4.2. Επέκταση μεθόδων όσον αφορά πρόσθετες ουσίες

Σε γενικές γραμμές, επέκταση της μεθόδου σε πρόσθετες ενώσεις μπορεί να γίνει μόνο για αναλυτές ουσίες οι οποίες είναι παρόμοιες ως προς τη δομή και τα χαρακτηριστικά σε σύγκριση μ' εκείνες που περιλαμβάνονται ήδη στην αναλυτική μέθοδο. Στην περίπτωση αυτή, γίνεται δεκτή η εφαρμογή διαδικασίας μειωμένης επικύρωσης. Ομοίως, δεν επιτρέπεται καμία απόκλιση από την περιγραφή της μεθόδου.

Οι καμπύλες βαθμονόμησης για τις πρόσθετες ουσίες θα πρέπει να σχεδιάζονται σύμφωνα με την επικυρωμένη διαδικασία. Θα πρέπει να αναλύονται διάφορες παρτίδες υλικών μήτρας εμβολιασμένες σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης (βλέπε σημεία 2.2.1, 2.2.2). Η αληθότητα, η επαναληψιμότητα και η ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα/ενδιάμεση ακρίβεια θα πρέπει να βρίσκονται εντός συγκρίσιμου εύρους μ' εκείνες για τις άλλες αναλυτές ουσίες της αρχικά επικυρωμένης μεθόδου και να είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις του σημείου 1.2.2. Πρέπει να πραγματοποιείται υπολογισμός της CCβ (μέθοδοι διαλογής) και του CCα (μέθοδοι επιβεβαίωσης) για τις νέες αναλυτές ουσίες.

#### 4.3. Επέκταση μεθόδων όσον αφορά νέες μήτρες/είδη

Η συμπερίληψη νέων μητρών ή ειδών σε μια ήδη επικυρωμένη αναλυτική μέθοδο αποφασίζεται πάντοτε κατά περίπτωση, με βάση τις γνώσεις και τις εμπειρίες που έχουν αποκτηθεί μέχρι στιγμής με τη μέθοδο και τα προκαταρκτικά πειράματα με τα οποία αξιολογούνται πιθανές επιδράσεις της μήτρας και παρεμποδίσσεις. Γενικά, αυτό θα είναι δυνατό μόνο για μήτρες που παρουσιάζουν παρόμοιες ιδιότητες και για μη κρίσιμες αναλυτές ουσίες (σταθερότητα, ανιχνευσιμότητα).

**▼B**

Οι καμπύλες βαθμονόμησης (πρότυπο ή μήτρα) θα πρέπει να σχεδιάζονται σύμφωνα με την επικυρωμένη διαδικασία. Θα πρέπει να αναλύονται διάφορες παρτίδες υλικού μήτρας εμβολιασμένες σε διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης (βλέπε σημεία 2.2.1, 2.2.2). Η αληθότητα, η επαναληψιμότητα και η ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα/ενδιάμεση ακρίβεια θα πρέπει να βρίσκονται εντός αποδεκτού εύρους σε σχέση μ' εκείνες της αρχικά επικυρωμένης μεθόδου και να είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις του σημείου 1.2.2. Ανάλογα με την προσέγγιση ως προς την επικύρωση, ενδέχεται να χρειαστεί εκ νέου υπολογισμός της CCβ (μέθοδοι διαλογής) ή του CCα (μέθοδοι επιβεβαίωσης).

Εάν τα αποτελέσματα δεν βρίσκονται εντός αποδεκτού εύρους σε σύγκριση με τις τιμές για την αρχική μήτρα, θα χρειαστεί πρόσθετη πλήρης επικύρωση, προκειμένου να προσδιοριστούν οι ειδικές παράμετροι επιδόσεων μήτρας/είδους.

Στις περιπτώσεις όπου τα ΑΟΚ για μια συγκεκριμένη ουσία διαφέρουν για ορισμένες μήτρες, θα είναι πιθανότατα δύσκολο να προσαρμοστεί το πεδίο εφαρμογής της μεθόδου στην πρόσθετη μήτρα/είδος και συγκέντρωση, δεδομένου ότι στην περίπτωση αυτή πρέπει να εξεταστούν δύο τροποποιήσεις. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται πλήρης επικύρωση.



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

### ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΣΗΜΩΝ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

#### 1. Ποσότητα δείγματος

Οι ελάχιστες ποσότητες δείγματος καθορίζονται στο εθνικό πρόγραμμα ελέγχου καταλοίπων. Οι ελάχιστες ποσότητες δείγματος πρέπει να είναι επαρκείς ώστε τα εγκεκριμένα εργαστήρια να μπορούν να εφαρμόσουν τις αναλυτικές διαδικασίες που απαιτούνται για την ολοκλήρωση των αναλύσεων διαλογής και επιβεβαίωσης. Ειδικά για τα πουλερικά, τα είδη υδατοκαλλιέργειας, τα κουνέλια, τα εκτρεφόμενα θηράματα, τα ερπετά και τα έντομα, ένα δείγμα αποτελείται από ένα ή περισσότερα ζώα, ανάλογα με τις απαιτήσεις των αναλυτικών μεθόδων. Για τα αυγά, το μέγεθος του δείγματος ισοδυναμεί τουλάχιστον με 12 ή περισσότερα αυγά, ανάλογα με τις χρησιμοποιούμενες αναλυτικές μεθόδους. Σε περίπτωση που σ' ένα δείγμα πρέπει να αναλυθούν διάφορες κατηγορίες ουσιών με διαφορετικές αναλυτικές μεθόδους, το μέγεθος του δείγματος αυξάνεται αναλόγως.

#### 2. Διαίρεση σε επιμέρους δείγματα

Κάθε δείγμα διαιρείται σε δύο τουλάχιστον ισοδύναμα επιμέρους δείγματα, κάθε ένα από τα οποία επαρκεί για τη διεξαγωγή ολόκληρης της αναλυτικής διαδικασίας, εκτός εάν αυτό είναι τεχνικώς αδύνατο ή δεν απαιτείται από την εθνική νομοθεσία. Η διαίρεση σε επιμέρους δείγματα μπορεί να λάβει χώρα στο σημείο δειγματοληψίας ή στο εργαστήριο.

#### 3. Ιχνηλασιμότητα

Κάθε δείγμα λαμβάνεται κατά τρόπο ώστε να είναι πάντοτε δυνατή η ιχνηλάτησή του στην εκμετάλλευση προέλευσης και στην παρτίδα ζώων ή στο επιμέρους ζώο, ανάλογα με την περίπτωση. Ειδικά για το γάλα, ανάλογα με την απόφαση του κράτους μέλους, τα δείγματα μπορούν να λαμβάνονται σ' έναν από τους ακόλουθους τύπους:

1. στην εκμετάλλευση από τη δεξαμενή συλλογής·
2. στο επίπεδο της γαλακτοβιομηχανίας, πριν από την εκφόρτωση του γαλακτος.

#### 4. Περιέκτες δειγμάτων

Τα δείγματα συλλέγονται σε κατάλληλους περιέκτες ώστε να διατηρούνται η ακεραιότητα και η ιχνηλασιμότητα του δείγματος. Συγκεκριμένα, οι περιέκτες πρέπει να αποτρέπουν την υποκατάσταση, τη διασταυρούμενη μόλυνση και την αλλοίωση. Οι περιέκτες σφραγίζονται επίσημα.

#### 5. Έκθεση δειγματοληψίας

Μετά από κάθε διαδικασία δειγματοληψίας συντάσσεται έκθεση.

Στην έκθεση δειγματοληψίας ο επιθεωρητής/η επιθεωρήτρια καταγράφει τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

1. διεύθυνση των αρμοδίων αρχών·
2. ονοματεπώνυμο ή κωδικό ταυτοποίησης του επιθεωρητή/της επιθεωρήτριας·
3. επίσημο κωδικό του δείγματος·
4. ημερομηνία δειγματοληψίας·
5. ονοματεπώνυμο και διεύθυνση του ιδιοκτήτη/της ιδιοκτήτριας ή του ατόμου που είναι υπεύθυνο για τα ζώα ή τα ζωικά προϊόντα·
6. όνομα και διεύθυνση της εκμετάλλευσης καταγωγής του ζώου (όταν η δειγματοληψία λαμβάνει χώρα σε εκμετάλλευση)·
7. αριθμό καταχώρισης της εκμετάλλευσης/αριθμό σφαγείου·

**▼ B**

8. στοιχεία ταυτοποίησης του ζώου ή του προϊόντος·
9. είδος του ζώου·
10. μήτρα του δείγματος·
11. κατά περίπτωση, φάρμακα που χορηγήθηκαν κατά τις τέσσερις τελευταίες εβδομάδες πριν από τη δειγματοληψία (όταν η δειγματοληψία λαμβάνει χώρα σε εκμετάλλευση)·
12. ουσίες ή ομάδες ουσιών προς εξέταση·
13. ειδικές παρατηρήσεις.

Ανάλογα με τη διαδικασία δειγματοληψίας, πρέπει να παρέχονται αντίγραφα της έκθεσης σε έντυπη ή ηλεκτρονική μορφή. Η έκθεση δειγματοληψίας και τα αντίγραφα της συμπληρώνονται κατά τρόπο που διασφαλίζει τη γνησιότητα και τη νομική ισχύ τους και, ως εκ τούτου, ενδέχεται να απαιτείται η υπογραφή τους από τον επιθεωρητή/την επιθεωρήτρια. Σε περίπτωση δειγματοληψίας στην εκμετάλλευση, ο/η κτηνοτρόφος ή ο/η εκπρόσωπός του ενδέχεται να κληθούν να υπογράψουν το πρωτότυπο της έκθεσης δειγματοληψίας.

Το πρωτότυπο της έκθεσης δειγματοληψίας φυλάσσεται από την αρμόδια αρχή, η οποία πρέπει να διασφαλίζει ότι δεν είναι προσβάσιμο σε μη εξουσιοδοτημένα άτομα.

Εάν είναι αναγκαίο, ο/η κτηνοτρόφος ή ο ιδιοκτήτης/η ιδιοκτήτρια της εγκατάστασης μπορεί να ενημερωθεί για την πραγματοποίηση της δειγματοληψίας.

#### 6. Έκθεση δειγματοληψίας για το εργαστήριο

Η έκθεση δειγματοληψίας που καταρτίζεται από τις αρμόδιες αρχές για το εργαστήριο είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο κεφάλαιο 7 του προτύπου ISO/IEC 17025:2017 <sup>(1)</sup> και περιέχει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:

1. διεύθυνση των αρμόδιων αρχών ή των ορισθέντων φορέων·
2. ονοματεπώνυμο ή αριθμό ταυτοποίησης του επιθεωρητή/της επιθεωρήτριας·
3. επίσημο κωδικό του δείγματος·
4. ημερομηνία δειγματοληψίας·
5. είδος του ζώου·
6. μήτρα του δείγματος·
7. ουσίες ή ομάδες ουσιών προς εξέταση·
8. ειδικές παρατηρήσεις.

Η έκθεση δειγματοληψίας για το εργαστήριο συνοδεύει το δείγμα κατά την αποστολή του στο εργαστήριο.

#### 7. Μεταφορά και αποθήκευση

Τα προγράμματα ελέγχου καταλοίπων προσδιορίζουν τις κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης και μεταφοράς για κάθε συνδυασμό αναλυτέας ουσίας/μήτρας, ώστε να διασφαλίζεται η σταθερότητα της αναλυτέας ουσίας και η ακεραιότητα του δείγματος. Ο χρόνος μεταφοράς πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερος και η θερμοκρασία κατά τη μεταφορά πρέπει να είναι επαρκής για τη διασφάλιση της σταθερότητας της αναλυτέας ουσίας.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στα κιβώτια μεταφοράς, στη θερμοκρασία και στους χρόνους παράδοσης στο αρμόδιο εργαστήριο.

Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις του προγράμματος ελέγχου, το εργαστήριο ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή.

<sup>(1)</sup> ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (Chapter 7.7) [Γενικές απαιτήσεις για την ικανότητα των εργαστηρίων δοκιμών και διακριβώσεων (κεφάλαιο 7.7)].