KOMISJONI RAKENDUSMÄÄRUS (EL) 2021/808,

22. märts 2021,

milles käsitletakse toiduloomadel kasutatavate farmakoloogiliste toimeainete jääkide analüüsimise meetodeid ja tulemuste tõlgendamist ning proovivõtumeetodeid ning millega tunnistatakse kehtetuks otsused 2002/657/EÜ ja 98/179/EÜ

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Liidu toimimise lepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 15. märtsi 2017. aasta määrust (EL) 2017/625, mis käsitleb ametlikku kontrolli ja muid ametlikke toiminguid, mida tehakse eesmärgiga tagada toidu- ja söödaalaste õigusnormide ning loomatervise ja loomade heaolu, taimetervise- ja taimekaitsevahendite alaste õigusnormide kohaldamine, millega muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruseid (EÜ) nr 999/2001, (EÜ) nr 396/2005, (EÜ) nr 1069/2009, (EÜ) nr 1107/2009, (EL) nr 1151/2012, (EL) nr 652/2014, (EL) 2016/429 ja (EL) 2016/2031, nõukogu määruseid (EÜ) nr 1/2005 ja (EÜ) nr 1099/2009 ning nõukogu direktiive 98/58/EÜ, 1999/74/EÜ, 2007/43/EÜ, 2008/119/EÜ ja 2008/120/EÜ ning millega tunnistatakse kehtetuks Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrused (EÜ) nr 854/2004 ja (EÜ) nr 882/2004, nõukogu direktiivid 89/608/EMÜ, 89/662/EMÜ, 90/425/EMÜ, 91/496/EMÜ, 96/23/EÜ, 96/93/EÜ ja 97/78/EÜ ja nõukogu otsus 92/438/EMÜ (ametliku kontrolli määrus), ([1]) eriti selle artikli 34 lõiget 6,

ning arvestades järgmist:

(1) Määruses (EL) 2017/625 on sätestatud eeskirjad ametliku kontrolli ja muude ametlike toimingute kohta, mida liikmesriikide pädevad asutused teevad eesmärgiga kontrollida liidu õigusnormide järgimist kõikides tootmis-, töötlemis- ja turustamisetappides, muu hulgas toiduohutuse valdkonnas. Selle määrusega on kehtestatud konkreetsed ametliku kontrolli eeskirjad seoses ainetega, mille kasutamine võib põhjustada jääkide esinemist toidus ja söödas, ning üldnõuded meetodite kohta, mida kasutatakse ametliku kontrolli ja muude ametlike toimingute raames proovide võtmiseks ning laborianalüüside ja katsete tegemiseks.

(2) Komisjoni otsuses 2002/657/EÜ ([2]) on sätestatud analüüsimeetodite tulemuslikkust ja analüüsitulemuste tõlgendamist käsitlevad nõuded elusloomades ja loomsetes toodetes esineda võivate teatavate ainete ja nende jääkide puhul ning komisjoni otsuses 98/179/EÜ ([3]) on sätestatud üksikasjalikud eeskirjad elusloomades ja loomsetes toodetes esineda võivate teatavate ainete ja nende jääkide seireks kasutatava ametliku proovivõtu kohta. Mõlemad nimetatud otsused on vastu võetud nõukogu direktiivi 96/23/EÜ ([4]) alusel, mis on määrusega (EL) 2017/625 kehtetuks tunnistatud. Teaduse arengust tulenevalt tuleks kõnealuseid eeskirju ajakohastada ja lõimida need määruses (EL) 2017/625 määratletud ametliku kontrolli raamistikku.

(3) Vastavalt otsuse 2002/657/EÜ artikli 1 lõikele 2 ei kohaldata nimetatud otsust ainete suhtes, mille kohta on muude liidu õigusaktidega kehtestatud üksikasjalikumad eeskirjad. Sellised ained on toiduainetes esineda võivad mükotoksiinid, toiduainetes esineda võivad dioksiinid ja dioksiinilaadsed polüklooritud bifenüülid ning toiduainetes esineda võiv plii, kaadmium, elavhõbe ja benso[*a*]püreen. Toiduainetes esineda võivate mükotoksiinide puhul tuleb järgida nõudeid, mis on kehtestatud komisjoni määrusega (EÜ) nr 401/2006, ([5]) milles on sätestatud proovivõtu- ja analüüsimeetodid mükotoksiinide sisalduse ametlikuks kontrolliks toiduainetes. Dioksiinide ja dioksiinilaadsete polüklooritud bifenüülide puhul kohaldatakse komisjoni määrust (EL) 2017/644, ([6]) milles on sätestatud

([1]) ELT L 95, 7.4.2017, lk 1.

([2]) Komisjoni 14. augusti 2002. aasta otsus 2002/657/EÜ, millega rakendatakse nõukogu direktiivi 96/23/EÜ analüüsimeetodite tulemuslikkuse ja tulemuste tõlgendamise osas (EÜT L 221, 17.8.2002, lk 8).

([3]) Komisjoni 23. veebruari 1998. aasta otsus 98/179/EÜ, millega kehtestatakse teatavate elusloomades ja loomsetes toodetes esinevate ainete ja ainejääkide seire üksikasjalikud ametliku proovide võtmise eeskirjad (EÜT L 65, 5.3.1998, lk 31).

([4]) Nõukogu 29. aprilli 1996. aasta direktiiv 96/23/EÜ, millega nähakse ette teatavate ainete ja nende jääkide kontrollimise meetmed elusloomades ja loomsetes toodetes ning tunnistatakse kehtetuks direktiivid 85/358/EMÜ ja 86/469/EMÜ ning otsused 89/187/EMÜ ja 91/664/EMÜ (EÜT L 125, 23.5.1996, lk 10).

([5]) Komisjoni 23. veebruari 2006. aasta määrus (EÜ) nr 401/2006, milles sätestatakse proovivõtu- ja analüüsimeetodid mükotoksiinide sisalduse ametlikuks kontrolliks toiduainetes (ELT L 070, 9.3.2006, lk 12).

([6]) Komisjoni 5. aprilli 2017. aasta määrus (EL) 2017/644, milles sätestatakse proovivõtu- ja analüüsimeetodid dioksiinide, dioksiinilaadsete polüklooritud bifenüülide ja mittedioksiinilaadsete polüklooritud bifenüülide sisalduse kontrollimiseks teatavates toiduainetes ning millega tunnistatakse kehtetuks määrus (EL) nr 589/2014 (ELT L 92, 6.4.2017, lk 9).

proovivõtu- ja analüüsimeetodid dioksiinide, dioksiinilaadsete polüklooritud bifenüülide ja mittedioksiinilaadsete polüklooritud bifenüülide sisalduse kontrollimiseks teatavates toiduainetes. Toiduainetes esineda võiva plii, kaadmiumi, elavhõbeda ja benso[*a*]püreeni sisalduse ametlikuks kontrollimiseks kasutatavad proovivõtu- ja analüüsimeetodid on sätestatud komisjoni määruses (EÜ) nr 333/2007 ([7]).

(4) Selguse ja õiguskindluse huvides on asjakohane koondada farmakoloogiliste toimeainete proovide võtmist ja analüüsimist käsitlevad sätted ühte õigusakti, nagu seda on tehtud toiduainetes esineda võivate mükotoksiinide, dioksiinide, dioksiinilaadsete polüklooritud bifenüülide, plii, kaadmiumi, elavhõbeda ja benso[*a*]püreeni puhul.

(5) Otsused 98/179/EÜ ja 2002/657/EÜ tuleks seepärast kehtetuks tunnistada ja asendada käesoleva määrusega.

(6) Vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EÜ) nr 1831/2003 ([8]) võib koktsidiostaatikume ja histomonostaatikume kasutada söödalisandina ning seepärast kohaldatakse nende sisalduse analüüsimiseks söödas komisjoni määrust (EÜ) nr 152/2009, ([9]) milles on sätestatud proovivõtu- ja analüüsimeetodid sööda ametlikuks kontrolliks. Ent juhul, kui sööta analüüsitakse nõuetele mittevastavate proovide allika uurimise käigus võetavate järelmeetmete raames olukorras, kus kahtlustatakse mittevastavust või on tuvastatud mittevastavus veterinaarravimites või söödalisandina kasutada lubatud farmakoloogiliste toimeainete kasutamise või selliste toimeainete jääkide suhtes kohaldatavatele liidu eeskirjadele või keelatud või loata farmakoloogiliste toimeainete kasutamise või selliste toimeainete jääkide suhtes kohaldatavatele liidu eeskirjadele, tuleks kohaldada käesolevat määrust.

(7) Selleks, et tagada farmakoloogiliste toimeainete jääkidega seotud ametliku kontrolli ja muude ametlike toimingute läbiviimise järjepidevus ning hoida ära kõikide meetodite üheaegse uuesti valideerimise vajadus, võib meetodeid, mis on valideeritud enne käesoleva määruse jõustumise kuupäeva, jätkuvalt kasutada piiratud ajavahemiku jooksul, kui on täidetud otsuse 2002/657/EÜ I lisa punktide 2 ja 3 nõuded. Seepärast on asjakohane anda liikmesriikidele piisavalt aega käesolevas määruses sätestatud nõuete kohaldamiseks kõikide analüüsimeetodite suhtes.

(8) Käesoleva määrusega ette nähtud meetmed on kooskõlas alalise taime-, looma-, toidu- ja söödakomitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

Artikkel 1

Reguleerimisese ja kohaldamisala

Käesoleva määrusega nähakse ette eeskirjad analüüsimeetodite kohta, mida kasutatakse proovivõtuks ja laborianalüüside tegemiseks seoses farmakoloogiliste toimeainete jääkide tuvastamisega elusates toiduloomades, nende kehaosades ja -vedelikes, väljaheidetes, kudedes, loomsetes saadustes, loomsetes kõrvalsaadustes, söödas ja vees. Samuti sätestatakse selles eeskirjad kõnealuste laborianalüüside tulemuste tõlgendamiseks.

Käesolevat määrust kohaldatakse ametlike kontrollide suhtes, mille eesmärk on kontrollida vastavust farmakoloogiliste toimeainete jääkide esinemist käsitlevatele nõuetele.

([7]) Komisjoni 28. märtsi 2007. aasta määrus (EÜ) nr 333/2007, milles sätestatakse proovivõtu- ja analüüsimeetodid mikroelementide ja toidu töötlemisel tekkivate saasteainete sisalduse kontrolliks toiduainetes (ELT L 088, 29.3.2007, lk 29).

([8]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 22. septembri 2003. aasta määrus (EÜ) nr 1831/2003 loomasöötades kasutatavate söödalisandite kohta (ELT L 268, 18.10.2003, lk 29).

([9]) Komisjoni 27. jaanuari 2009. aasta määrus (EÜ) nr 152/2009, milles sätestatakse proovivõtu- ja analüüsimeetodid sööda ametlikuks kontrolliks (ELT L 54, 26.2.2009, lk 1).

Artikkel 2

Mõisted

Käesolevas määruses kasutatakse komisjoni delegeeritud määruse (EL) 2019/2090 ([10]) artiklis 2, komisjoni määruses (EL) 2019/1871, ([11]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 470/2009 ([12]) artiklis 2 ja nõukogu määruses (EMÜ) nr 315/93 ([13]) määratletud mõisteid.

Kasutatakse ka järgmisi mõisteid:

1) „absoluutne saagis“ – analüüsiprotsessi viimases etapis tuvastatud analüüdisisalduse ja algse proovi analüüdisisalduse suhe, väljendatuna protsentides;

2) „mõõtetäpsus“ – katsetulemuse ja tegeliku heakskiidetud võrdlusväärtuse kokkulangevuse määr, mis tehakse kindlaks tõesuse ja kordustäpsuse hindamise teel; ([14])

3) „α-viga“ – tõenäosus, et uuritav proov on nõuetekohane, ehkki on saadud nõuetele mittevastava väärtusega mõõtmistulemus;

4) „analüüt“ – süsteemi analüüsitav koostisosa;

5) „lubatud aine“ – farmakoloogiline toimeaine, mida on lubatud kasutada toiduloomadel kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiviga 2001/82/EÜ; ([15])

6) „β-viga“ – tõenäosus, et uuritav proov on tegelikult nõuetele mittevastav, ehkki on saadud nõuetekohase väärtusega mõõtmistulemus;

7) „süstemaatiline viga“ – katsetulemuse hinnangulise väärtuse ja heakskiidetud võrdlusväärtuse erinevus;

8) „kaliibrimisstandard“ – jälgitavust võimaldav mõõtestandard, mille puhul asjaomase aine kogus on esitatud nii, et selle väärtus on seotud võrdlusalusega;

9) „sertifitseeritud etalonaine“ – etalonaine, millega on kaasas volitatud asutuse koostatud, kehtiva korra kohaselt välja antud dokumentatsioon, milles on esitatud üks või mitu aine omadusi kajastavat väärtust koos asjaomaste määramatus- ja jälgitavusandmetega; ([16])

10) „kaaskromatograafia“ – meetod, mille puhul tundmatu aine viiakse kromatograafiakeskkonda koos ühe või mitme tuntud ühendiga ning eeldatakse, et tundmatu aine käitumise võrdlemine tuntud aine käitumisega aitab tundmatu aine kindlaks teha;

11) „võrdlusuuring“ – sama(de) proovi(de) analüüsimine eri laborites sama meetodi abil, et teha kindlaks meetodi tulemuslikkuse näitajad olukorras, kus on võimalik arvutada kasutatavat meetodit iseloomustav juhuslik mõõteviga ja laborist sõltuv süstemaatiline viga;

([10]) Komisjoni 19. juuni 2019. aasta delegeeritud määrus (EL) 2019/2090, millega täiendatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EL) 2017/625 juhtudel, mil on tegemist veterinaarravimites või söödalisanditena lubatud farmakoloogiliste toimeainete kasutamist või jääke või keelatud või loata farmakoloogiliste toimeainete kasutamist või jääke käsitlevate liidu normide oletatava või tuvastatud rikkumisega (ELT L 317, 9.12.2019, lk 28).

([11]) Komisjoni 7. novembri 2019. aasta määrus (EL) 2019/1871, milles käsitletakse loomses toidus esinevate lubamatute farmakoloogiliste toimeainete suhtes kohaldatavaid meetmete võtmist võimaldavaid kontrollväärtusi ja millega tunnistatakse kehtetuks otsus 2005/34/EÜ (ELT L 289, 8.11.2019, lk 41).

([12]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta määrus (EÜ) nr 470/2009, milles sätestatakse ühenduse menetlused farmakoloogiliste toimeainete jääkide piirnormide kehtestamiseks loomsetes toiduainetes ning millega tunnistatakse kehtetuks nõukogu määrus (EMÜ) nr 2377/90 ning muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EÜ) nr 726/2004 (ELT L 152, 16.6.2009, lk 11).

([13]) Nõukogu 8. veebruari 1993. aasta määrus (EMÜ) nr 315/93, milles sätestatakse ühenduse menetlused toidus sisalduvate saasteainete suhtes (EÜT L 037, 13.2.1993, lk 1).

([14]) ISO 3534-1:2006 „Statistics – Vocabulary and symbols – Part 1: General statistical terms and terms used in probability“ (punkt 1).

([15]) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/82/EÜ veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 1).

([16]) JCGM 200:2008 „International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM)“. Kolmas väljaanne, 2008: https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM-JCGM200.htm (punkt 5 „Measurement standards (Etalons)“).

12) „kinnitamismeetod“ – meetod, millega saadakse selline täielik või täiendav teave, mis võimaldab aine üheselt kindlaks teha ja vajaduse korral määrata selle sisalduse ühel järgmistest viisidest:

a) lubatud ainete puhul jääkide piirnormi või sisalduse piirnormi juures;

b) keelatud või loata ainete puhul, mille jaoks on kehtestatud kontrollväärtus meetmete võtmiseks, asjaomase kontrollväärtuse juures;

c) keelatud või loata ainete puhul, mille jaoks ei ole kehtestatud kontrollväärtust meetmete võtmiseks, nii väikese kontsentratsiooni juures, kui on mõistlikult võimalik saavutada;

13) „kattetegur (k)“ – arv, mis kajastab soovitud usaldusnivood ja on seotud laiendatud mõõtemääramatusega;

14) „kinnitamist võimaldav otsustuspiir (CCα)“ – piirsisaldus, mille saavutamisel või ületamisel saab vea tõenäosusega α väita, et proov on nõuetele mittevastav, kusjuures protsendimäärana esitatav väärtus 1 – α väljendab statistilist kindlust, et kehtestatud piirnorm on ületatud;

15) „sõeluuringumeetodi tuvastamissuutlikkus (CCβ)“ – analüüdi vähim sisaldus, mille puhul on võimalik ainet proovis tuvastada või määrata selle sisaldus vea tõenäosusega β:

a) keelatud või loata farmakoloogiliste toimeainete puhul on CCβ vähim kontsentratsioon, mille juures on proovis sisalduvat keelatud või loata ainet asjaomase meetodiga võimalik tuvastada või määrata selle sisaldus statistilise kindlusega 1 – β;

b) lubatud ainete puhul on CCβ kehtestatud piirnormist väiksem kontsentratsioon, mida asjaomane meetod võimaldab määrata statistilise kindlusega 1 – β;

16) „rikastatud proov“ – proov, millele on lisatud teadaolev kogus analüüti, mida on vaja tuvastada või mille sisaldus määrata;

17) „laboritevaheline uuring“ – sama(de) proovi(de)ga eelnevalt kindlaks määratud tingimuste kohaselt tehtavate katsete korraldamine, läbiviimine ja hindamine kahes või enamas laboris katsemeetodi tulemuslikkuse hindamiseks; viiakse läbi võrdlusuuringuna või pädevuskatsena;

18) „sisestandard“ – aine, mida proovis ei esine ja mille füüsikalis-keemilised omadused on võimalikult sarnased selle analüüdi omadustele, mida on vaja tuvastada või mille sisaldus määrata;

19) „huvipakkuv sisaldus“ – proovis sisalduva aine või analüüdi kontsentratsioon, mis on oluline selle kindlakstegemiseks, kas proov vastab õigusnormidele lähtuvalt järgmistest näitajatest:

a) lubatud ainete puhul komisjoni määruse (EÜ) nr 124/2009 ([17]) või komisjoni määruse (EL) nr 37/2010 ([18]) kohane jääkide piirnorm või sisalduse piirnorm;

b) keelatud või loata ainete puhul, mille jaoks on vastavalt määrusele (EL) 2019/1871 kehtestatud kontrollväärtus meetmete võtmiseks, asjaomane kontrollväärtus;

c) keelatud või loata ainete puhul, mille jaoks ei ole kehtestatud kontrollväärtust meetmete võtmiseks, vähim kontsentratsioon, mida on mõistlikult võimalik saavutada;

20) „vähim kaliibrimiskontsentratsioon“ – vähim kontsentratsioon, mille järgi mõõtesüsteem on kaliibritud;

21) „maatriks“ – materjal, millest proov on võetud;

22) „maatriksiefekt“ – lahustis lahustatud standardaine ja maatriksile lisatud standardainega saadud analüüsitulemuste erinevus, mida ei ole korrigeeritud või mida on korrigeeritud sisestandardi alusel;

([17]) Komisjoni 10. veebruari 2009. aasta määrus (EÜ) nr 124/2009, milles sätestatakse piirnormid koktsidiostaatikumide ja histomonostaatikumide esinemisele toidus, mis on tingitud nende ainete vältimatust ülekandest muusse kui selleks ettenähtud sööta (ELT L 040, 11.2.2009, lk 7).

([18]) Komisjoni 22. detsembri 2009. aasta määrus (EL) nr 37/2010, mis käsitleb farmakoloogilisi toimeaineid ja nende liigitust loomsetes toiduainetes sisalduvate jääkide piirnormide järgi (ELT L 015, 20.1.2010, lk 1).

23) „maatriksile lisatud standardaine“ – analüüt, mis on lisatud analüüdivabale maatriksile eri kontsentratsioonides pärast proovide töötlemist;

24) „rikastatud maatriksis sisalduv standardaine“ – analüüt, mis on lisatud analüüdivabale maatriksile eri kontsentratsioonides enne lahustiga ekstraheerimist ja proovide töötlemist;

25) „mõõtesuurus“ – konkreetne suurus või osa, mida kavatsetakse mõõta;

26) „mõõtemääramatus“ – mõõtmistulemusega seotud mittenegatiivse väärtusega näitaja, mis iseloomustab kasutatava teabe alusel asjaomasele mõõtesuurusele mõistlikult omistatavate väärtuste hajuvust;

27) „tulemuslikkuse kriteeriumid“ – tulemuslikkuse näitaja suhtes kohaldatavad nõuded, millest lähtuvalt on võimalik järeldada, et analüüsimeetod on kavandatud kasutusotstarbeks sobiv ja võimaldab saada usaldusväärseid tulemusi;

28) „kordustäpsus“ – kindlaksmääratud tingimustes saadud sõltumatute katsetulemuste kokkulangevuse määr, mida väljendatakse katsetulemuste standardhälbena või variatsioonikordajana;

29) „kvalitatiivne meetod“ – analüüsimeetod, mis võimaldab tuvastada või identifitseerida aine või ainerühma selle keemiliste, bioloogiliste või füüsikaliste omaduste põhjal;

30) „kvantitatiivne meetod“ – analüüsimeetod, millega tehakse kindlaks aine kogus või massimurd, nii et seda saab väljendada arvulise väärtusena sobivates ühikutes;

31) „saagis“ – saagise suhtes korrigeeritud analüüdisisalduse ja rikastatud maatriksiga proovi analüüdisisalduse suhe, väljendatuna protsentides;

32) „saagise suhtes korrigeerimine“ – sisestandardi kasutamine, maatriksi kaliibrimiskõvera kasutamine, saagise parandusteguri kasutamine või nende meetodite kombinatsioon;

33) „etalonaine“ – ühe või mitme konkreetse omaduse suhtes piisavalt homogeenne ja püsiv aine, mis on tunnistatud kavandatud otstarbel mõõtmisprotsessis või nominaalsete omaduste uuringus kasutamiseks sobivaks; ([19])

34) „suhteline maatriksiefekt“ – lahustis lahustatud standardaine ja maatriksisse lisatud standardainega saadud analüüsitulemuste erinevus, mida on korrigeeritud sisestandardi alusel;

35) „korduvus“ – kordustäpsus tingimustes, mille puhul sõltumatud katsetulemused saab sama isik samas laboris sama meetodit, identset katsematerjali ja samu seadmeid kasutades lühikese ajavahemiku jooksul;

36) „korratavus“ – kordustäpsus tingimustes, mille puhul katsetulemused saavad sama meetodit ja identset katsematerjali kasutades eri isikud eri laborites eri seadmetega; ([20])

37) „töökindlus“ – analüüsimeetodi tundlikkus nende katsetingimuste muutumise suhtes, mille juures meetodit saab kohaldada esitatud kujul või väikeste kindlaksmääratud muudatustega;

38) „sõeluuringumeetod“ – meetod, mida kasutatakse aine või aineklassi ainete tuvastamiseks huvipakkuva sisalduse juures;

39) „sõeluuringu sihtkontsentratsioon“ – CCβ väärtusest väiksem või sellega võrdne kontsentratsioon, mille juures liigitatakse proov sõeluuringu mõõtmistulemuse alusel potentsiaalselt nõuetele mittevastavaks positiivseks prooviks, millega tuleb läbi viia kinnitav katse;

40) „selektiivsus“ – meetodi võime eristada mõõdetavat analüüti muudest ainetest;

41) „ühte laborit hõlmav uuring“/„laborisisene valideerimine“ – analüütiline uuring, mis tehakse ühes laboris ühe meetodiga sama või erineva katsematerjali analüüsimiseks eri tingimustes piisavalt pika ajavahemiku jooksul;

([19]) ÜRO Toidu- ja Põllumajandusorganisatsiooni ja Maailma Terviseorganisatsiooni *codex alimentarius*'e komisjon. „Guidelines on analytical terminology“ (CAC/GL 72-2009).

([20]) ISO 5725-1:1994 „Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions“ (punkt 3).

42) „standardaine lisamine“ – meetod, mille puhul proovi ühte osa analüüsitakse sellisena, nagu see on, teistele proovi osadele aga lisatakse enne analüüsimist teadaolev kogus standardainet;

43) „standardaine“ – teadaoleva sertifitseeritud sisalduse ja puhtusastmega analüüt, mida kasutatakse analüüsis võrdlusainena;

44) „aine“ – püsiva koostisega aines, mida iseloomustavad selle koostisosad ja teatavad füüsikalised omadused;

45) „analüüsitav kogus“ – katse või vaatluse jaoks kasutatav proovist võetud materjalikogus;

46) „tõesus“ – suure katsetulemuste seeria põhjal saadud keskmise väärtuse ja heakskiidetud võrdlusväärtuse kokkulangevuse määr;

47) „ühikud“ – standardis ISO 80000 ([21]) ja nõukogu direktiivis 80/181/EMÜ ([22]) kirjeldatud ühikud;

48) „valideerimine“ – uurimise teel ja kaalukate tõendite abil ühte laborit hõlmava uuringuga või võrdlusuuringuga selle tõendamine, et teataval kindlal kavandatud viisil kasutamist käsitlevad konkreetsed nõuded on täidetud; ([23])

49) „laborisisene korratavus“/„vahetäpsus“ – mõõtmiste kordustäpsus konkreetses laboris teatavates laborisisestes tingimustes.

Artikkel 3

Analüüsimeetodid

Liikmesriigid tagavad, et määruse (EL) 2017/625 artikli 34 kohaselt võetud proovide analüüsimiseks kasutatakse meetodeid, mis vastavad järgmistele nõuetele:

1) need on dokumenteeritud katsejuhendites, soovitatavalt kooskõlas standardi ISO 78–2:1999 „Chemistry – Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis“ lisadega; ([24])

2) need vastavad tulemuslikkuse kriteeriumidele ja muudele analüüsimeetodeid käsitlevatele nõuetele, mis on sätestatud käesoleva määruse I lisa 1. peatükis;

3) need on valideeritud käesoleva määruse I lisa 2. ja 4. peatükis sätestatud nõuete kohaselt;

4) need võimaldavad kohaldada määruses (EL) 2019/1871 sätestatud kontrollväärtusi meetmete võtmiseks, tuvastada keelatud või loata ainete esinemist ning järgida määruse (EMÜ) nr 315/93 ja määruse (EÜ) nr 124/2009 alusel kehtestatud piirnorme ning määruste (EÜ) nr 1831/2003 ja (EÜ) nr 470/2009 alusel kehtestatud jääkide piirnorme.

Artikkel 4

Kvaliteedikontroll

Liikmesriigid tagavad määruse (EL) 2017/625 kohaselt tehtud analüüside tulemuste kvaliteedi, tehes eelkõige katsete ja kalibreerimistulemuste järelevalvet kooskõlas standardiga ISO/IEC 17025:2017 „Üldnõuded katse- ja kalibreerimislaborite kompetentsusele“ ning tavaanalüüsi puhul kohaldatavate kvaliteedikontrollinõuetega, mis on sätestatud käesoleva määruse I lisa 3. peatükis.

([21]) ISO 80000-1:2009 „Quantities and units – Part 1: General“ (sissejuhatus).
([22]) Nõukogu 20. detsembri 1979. aasta direktiiv 80/181/EMÜ mõõtühikuid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise ja direktiivi 71/354/EMÜ kehtetuks tunnistamise kohta (EÜT L 39, 15.2.1980, lk 40).
([23]) ISO/IEC 17025:2017 „Üldnõuded katse- ja kalibreerimislaborite kompetentsusele“ (punkt 3).
([24]) ISO 78–2:1999 „Chemistry – Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis“ (lisad).

Artikkel 5

Tulemuste tõlgendamine

1. Analüüsitulemus loetakse nõuetele mittevastavaks, kui selle väärtus on võrdne kinnitamist võimaldava otsustuspiiriga (CCα) või sellest suurem.

2. Lubatud ainete puhul, mille jaoks on kehtestatud jääkide piirnorm või sisalduse piirnorm, on kinnitamist võimaldav otsustuspiir (CCα) kontsentratsioon, mille saavutamisel või ületamisel saab statistilise kindlusega 1 – α väita, et kehtestatud piirnorm on ületatud.

3. Loata või keelatud ainete puhul ning lubatud ainete puhul, mille jaoks ei ole konkreetse loomaliigi või saaduse puhul kehtestatud jääkide piirnormi ega sisalduse piirnormi, on kinnitamist võimaldav otsustuspiir (CCα) vähim kontsentratsioon, mille juures saab statistilise kindlusega 1 – α väita, et proov sisaldab asjaomast analüüti.

4. Loata või keelatud farmakoloogiliste toimeainete puhul on α-viga 1 % või väiksem. Kõikide muude ainete puhul on α-viga 5 % või väiksem.

Artikkel 6

Proovivõtumeetodid

Liikmesriigid tagavad, et proovide võtmine, käitlemine ja märgistamine toimub vastavalt käesoleva määruse II lisas sätestatud üksikasjalikele proovivõtumeetoditele.

Artikkel 7

Õigusaktide kehtetuks tunnistamine ja üleminekumeetmed

Otsused 2002/657/EÜ ja 98/179/EÜ tunnistatakse kehtetuks alates käesoleva määruse jõustumise kuupäevast.

Meetodite puhul, mis on valideeritud enne käesoleva määruse jõustumise kuupäeva, jätkatakse otsuse 2002/657/EÜ I lisa punktides 2 ja 3 sätestatud nõuete kohaldamist siiski kuni 10. juunini 2026.

Artikkel 8

Jõustumine

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 22. märts 2021

Komisjoni nimel
president
Ursula VON DER LEYEN

I LISA

1. PEATÜKK

ANALÜÜSIMEETODITE TULEMUSLIKKUSE KRITEERIUMID JA MUUD NÕUDED

1.1. Sõeluuringumeetodeid käsitlevad nõuded

1.1.1. *Sobivate sõeluuringumeetodite kategooriad*

Sobivate sõeluuringumeetoditena kasutatakse kvalitatiivseid, poolkvantitatiivseid ja kvantitatiivseid meetodeid.

1.1.2. Bioloogilisi, biokeemilisi ja füüsikalis-keemilisi sõeluuringumeetodeid käsitlevad nõuded

Keelatud või loata ainete puhul peab CCβ olema nii väike, kui on mõistlikult võimalik saavutada, ning nende hulgast selliste ainete puhul, mille jaoks on määruse (EL) 2019/1871 alusel kehtestatud kontrollväärtus meetmete võtmiseks, igal juhul väiksem kui asjaomane kontrollväärtus.

Lubatud farmakoloogiliste toimeainete puhul peab CCβ olema väiksem kui asjaomane jääkide piirnorm või sisalduse piirnorm.

Sõeluuringu jaoks kasutatakse üksnes sellist analüüsimeetodit, mille valideeritus on jälgitaval viisil dokumentaalselt tõendatav ja mille puhul valenegatiivsete tulemuste osakaal (β-viga) on 5 % või väiksem. Võimaliku nõuetele mittevastava tulemuse kinnitamiseks tuleb kasutada kinnitamismeetodit.

Nii sõeluuringus kui ka kinnitamiseks kasutatav kvantitatiivne sõeluuringumeetod peab vastama samadele mõõtetäpsust, väärtuste vahemikku ja kordustäpsust käsitlevatele nõuetele, mida on kirjeldatud punktides 1.2.2.1 ja 1.2.2.2.

1.2. Kinnitamismeetodeid käsitlevad nõuded

1.2.1. *Kinnitamismeetoditega seotud üldnõuded*

Keelatud või loata ainete puhul peab CCα olema nii väike, kui on mõistlikult võimalik saavutada. Keelatud või loata ainete puhul, mille jaoks on määruse (EL) 2019/1871 alusel kehtestatud kontrollväärtus meetmete võtmiseks, peab CCα olema väiksem kui asjaomane kontrollväärtus või sellega võrdne.

Lubatud ainete puhul peab CCα olema suurem kui asjaomane jääkide piirnorm või sisalduse piirnorm, ent sellele võimalikult lähedal.

Kinnitamiseks kasutatakse üksnes sellist analüüsimeetodit, mille valideeritus on jälgitaval viisil dokumentaalselt tõendatav ning mille puhul valepositiivsete tulemuste osakaal (α-viga) on keelatud või loata ainete puhul 1 % või väiksem ja lubatud ainete puhul 5 % või väiksem.

Kinnitamismeetodid peavad võimaldama saada teavet analüüdi keemilise struktuuri kohta. Sellest tulenevalt ei sobi keelatud või loata farmakoloogiliste toimeainete puhul ainsa kinnitamismeetodina kasutamiseks meetodid, mis põhinevad üksnes kromatograafilisel analüüsil ilma massispektromeetrilise tuvastamiseta. Lubatud ainete puhul, mille jaoks ei sobi massispektromeetria, võib kasutada muid meetodeid, näiteks kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat koos dioodrividetektoriga (HPLC-DAD) või fluorestsentsi määramisega (HPLC-FLD) või nende meetodite kombinatsiooni.

Kui see on kinnitamismeetodi kohaselt nõutav, lisatakse analüüsitavale kogusele ekstraheerimisetapi alguses sobiv sisestandard. Sõltuvalt kättesaadavusest kasutatakse kas stabiilse isotoobiga märgistatud analüüdivorme, mis sobivad eelkõige massispektromeetriliseks tuvastamiseks, või analüüdiga struktuurilt väga sarnaseid analoogseid ühendeid. Kui sobiva sisestandardi kasutamine ei ole võimalik, kasutatakse analüüdi kinnitavaks identifitseerimiseks soovitatavalt kaaskromatograafiat ([1]). Sel juhul tuleb saada ainult üks piik, mille kõrguse (või pindala) suurenemise määr vastab lisatud analüüdi kogusele. Kui see ei ole teostatav, kasutatakse maatriksile lisatud standardainet või rikastatud maatriksis sisalduvat standardainet.

([1]) Kaaskromatograafia on meetod, mille puhul proovi ekstrakt jagatakse enne kromatograafiaetappi või -etappe kaheks osaks. Ühte osa analüüsitakse kromatograafiliselt sellisena, nagu see on. Teine osa segatakse mõõdetava standardanalüüdiga. Seejärel analüüsitakse ka seda segu kromatograafiliselt. Lisatud standardanalüüdi kogus peab olema sarnane ekstraktis eeldatavalt sisalduva analüüdikogusega. Kaaskromatograafiat kasutatakse kromatograafiliselt määratava analüüdi tõhusamaks tuvastamiseks, eelkõige juhtudel, kus ei saa kasutada sobivat sisestandardit.

1.2.2. *Kinnitamismeetoditega seotud üldised tulemuslikkuse kriteeriumid*

1.2.2.1. Saagise suhtes korrigeeritud tulemuse tõesus

Sertifitseeritud etalonaine korduval analüüsimisel peab katseliselt määratud, saagise suhtes korrigeeritud keskmise massimurru hälve sertifitseeritud väärtusest jääma tabelis 1 miinimumnõudena esitatud tõesusevahemikku.

Tabel 1

Kvantitatiivsete meetodite minimaalne tõesus

Massimurd	Vahemik
≤ 1 µg/kg	−50 % kuni +20 %
> 1 µg/kg ja < 10 µg/kg	−30 % kuni +20 %
≥ 10 µg/kg	−20 % kuni +20 %

Kui sertifitseeritud etalonaine ei ole kättesaadav, on lubatud hinnata mõõtmistulemuste tõesust muul viisil, näiteks laboritevahelise uuringu tulemusena kindlaks määratud väärtusega materjali abil või analüüdivabale maatriksile teadaolevas koguses analüüdi/analüütide lisamise teel.

1.2.2.2. Kordustäpsus

Etalonaine või rikastatud materjali korduval analüüsimisel laborisisese korratavuse tingimustes ei tohi variatsioonikordaja (CV) ületada Horwitzi võrrandi järgi arvutatud väärtust. See võrrand on järgmine:

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

kus C on massimurd, väljendatuna 10 astmena (näiteks 1 mg/g = 10^{-3}). Kui massimurd on väiksem kui 120 µg/kg, saadakse Horwitzi võrrandiga vastuvõetamatult suur variatsioonikordaja. Seepärast ei tohi suurim lubatud variatsioonikordaja ületada tabelis 2 esitatud väärtusi.

Tabel 2

Variatsioonikordaja vastuvõetav väärtus

Massimurd	**Korratavuse CV (%)**
> 1 000 µg/kg	16 (Horwitzi võrrandi alusel)
> 120 µg/kg – 1 000 µg/kg	22 (Horwitzi võrrandi alusel)
10–120 µg/kg	25 *
< 10 µg/kg	30 *

* * See CV (%) on esitatud vaid juhindumiseks ja peaks olema nii väike kui mõistlikult võimalik.

Korduvuse tingimustes tehtud analüüside puhul peab variatsioonikordaja väärtus olema kõige rohkem kaks kolmandikku tabelis 2 esitatud asjaomasest väärtusest.

1.2.3. *Kromatograafilist lahutamist käsitlevad nõuded*

Vedelik- või gaaskromatograafia puhul on analüüdi/analüütide vastuvõetav retentsiooniaeg vähemalt kahekordne kolonni tühimahule vastav retentsiooniaeg. Ekstraktis sisalduva analüüdi retentsiooniaeg peab vastama kaliibrimisstandardi, maatriksile lisatud standardaine või rikastatud maatriksis sisalduva standardaine retentsiooniajale, kusjuures lubatud hälve on ± 0,1 minutit. Kiirkromatograafia puhul, kus retentsiooniaeg on alla 2 minuti, on vastuvõetav hälve väiksem kui 5 % retentsiooniajast. Kui käesoleva määruse jõustumise kuupäeval

või hiljem valideeritud meetodi puhul kasutatakse sisestandardit, peab analüüdi ja sisestandardi kromatograafiliselt määratud retentsiooniaegade suhe ehk analüüdi suhteline retentsiooniaeg vastama kaliibrimisstandardi, maatriksile lisatud standardaine või rikastatud maatriksis sisalduva standardaine retentsiooniajale, kusjuures suurim lubatud hälve on gaaskromatograafia puhul 0,5 % ja vedelikkromatograafia puhul 1 %.

1.2.4. *Massispektromeetriat käsitlevad tulemuslikkuse erikriteeriumid*

1.2.4.1. Massispektromeetriline tuvastamine

Massispektromeetriliseks tuvastamiseks kasutatakse järgmisi võimalusi:

1. massispektrite salvestamine täielikul skaneerimisel;

2. valitud ioonide jälgimine (SIM);

3. järjestikuse massispektromeetria (MS^n) meetodid, näiteks valitud reaktsioonide jälgimine (SRM);

4. sobiva ioniseerimisviisiga massispektromeetria (MS) või järjestikuse massispektromeetria (MS^n) meetodid.

Sobib nii väikese (ühe massiühiku suuruse) lahutusvõimega massispektromeetria (LRMS) kui ka suure lahutusvõimega massispektromeetria (HRMS), sealhulgas näiteks topeltfookustamisega sektorseadmed, lennuaega (TOF) mõõtvad seadmed ja Orbitrap-seadmed.

Selleks, et analüüti suure lahutusvõimega massispektromeetria (HRMS) abil kinnitavalt identifitseerida, peab kõikide diagnostiliste ioonide massi hälve olema väiksem kui 5 ppm (või väiksem kui 1 mDa, kui m/z < 200). Sellest lähtuvalt tuleks tegelik lahutusvõime valida vastavalt kasutusotstarbele ning tavaliselt on see kogu massivahemikus piigi maksimumväärtusest 10 % moodustava miinimumväärtuse põhjal arvutatuna suurem kui 10 000 või piigi poolele maksimumväärtusele vastava täislaiuse (FWHM) põhjal arvutatuna suurem kui 20 000.

Kui massispektromeetrilisel määramisel (LRMSi või HRMSi puhul) kasutatakse spektrite salvestamiseks täielikku skaneerimist, käsitatakse sobivana üksnes neid diagnostilisi ioone, mille puhul signaali suhteline tugevus kaliibrimisstandardi, maatriksile lisatud standardaine või rikastatud maatriksis sisalduva standardainega saadud võrdlusspektris on suurem kui 10 %. Diagnostilised ioonid peavad hõlmama molekulaariooni (kui selle signaali tugevus on ≥ 10 % põhipiigi omast) ning iseloomulikke fragmendiioone või järglasioone.

Eellasiooni valimine: kui massispektromeetriliseks määramiseks kasutatakse eellasiooni valimise järgset fragmenteerimist, valitakse eellasioon ühikmassile vastava või suurema lahutusvõime juures. Valitud eellasioon peab olema molekulaarioon, selle iseloomulik adukt või järglasioon või üks sellise iooni isotoopioonidest. Kui eellasiooni valimisel on massivalikuaken suurem kui üks dalton (näiteks andmetest sõltumatu analüüsi puhul), käsitatakse sellist meetodit täielikku skaneerimist hõlmava kinnitamismeetodina.

Fragmendiioonid ja järglasioonid: valitavad diagnostilised järglasioonid või fragmendiioonid peavad olema diagnostilised fragmendiioonid/üleminekuioonid. Mitteselektiivsed üleminekuioonid (näiteks tropüüliumkatioon või vee kaotanud ioon) jäetakse võimaluse korral välja. Diagnostiliste ioonide sisaldus tehakse kindlaks valitud ioonide integreeritud kromatogrammi alusel piigi pindala või kõrguse järgi. See on kohaldatav ka juhul, kui tuvastamiseks kasutatakse täielikku skaneerimist hõlmavat mõõtmist. Signaali ja müra suhe peab kõikide diagnostiliste ioonide puhul olema vähemalt kolm ühele (3: 1).

Signaali suhteline tugevus: diagnostiliste ioonide signaali suhtelist tugevust (ioonide suhet) väljendatakse protsentuaalse osakaaluna suurima sisaldusega iooni või üleminekuiooni signaali tugevusest. Ioonide suhe tuleb kindlaks teha spektrite võrdlemise või valitud ioonide massijälje signaalide integreerimise teel. Kinnitamist vajava analüüdi ioonide suhe peab vastama samades tingimustes ja võrreldavatel kontsentratsioonidel mõõdetud standardaine lahuse, maatriksile lisatud standardaine või rikastatud maatriksis sisalduva standardaine ioonide suhtele ning seejuures võib suhteline hälve olla kuni ± 40 %.

Iga massispektromeetrilise analüüsi puhul tehakse kindlaks vähemalt üks ioonide suhe. See hõlmab soovitatavalt ioone, mille andmed on saadud sama skaneerimise käigus, ent selliste ioonide andmed võivad olla saadud ka sama sissesüstitud koguse eri skaneerimiskordadel (st täielikul skaneerimisel ja fragmenteerimisjärgsel skaneerimisel).

1.2.4.2. Identifitseerimine

Sobivate andmekogumisrežiimide ja hindamiskriteeriumide valimiseks kasutatakse identifitseerimispunktide süsteemi. Selliste ainete kinnitavaks identifitseerimiseks maatriksis, mille puhul on kehtestatud jääkide piirnorm (lubatud kasutus), on vaja vähemalt nelja identifitseerimispunkti. Keelatud või loata ainete puhul on vaja viit identifitseerimispunkti. Ühe punkti võib saada kromatograafilisel lahutamisel. Tabelis 3 on esitatud iga meetodi puhul saadav identifitseerimispunktide arv. Kinnitamiseks vajalike identifitseerimispunktide kokkusaamiseks võib eri meetoditega saadud identifitseerimispunktid summeerida.

1. Kõiki massispektromeetrilisi analüüsimeetodeid kasutatakse koos lahutusmeetodiga, mille lahutusvõime ja selektiivsus on asjaomaseks konkreetseks otstarbeks piisav. Sobivad lahutusmeetodid on muu hulgas vedelikkromatograafia (LC), gaaskromatograafia (GC), kapillaarelektroforees (CE) ja ülekriitilisel voolisel põhinev kromatograafia (SFC). Kui analüüdil on isomeere või isobaare, on retentsiooniaja vastuvõetavuse tagamine (st hälve GC puhul ± 0,5 % ning LC ja SFC puhul ± 1 %) aine kinnitaval identifitseerimisel kohustuslik.

2. Vähima vajaliku identifitseerimispunktide arvu kokkusaamiseks võib kasutada kuni kolme eri lahutusmeetodit.

3. Eri ioniseerimisviise – näiteks elektronioniseerimist (EI) ja keemilist ioniseerimist (CI) – käsitatakse eri meetoditena.

Tabel 3

Identifitseerimispunktid eri meetodite puhul

Meetod	Identifitseerimispunktid
Lahutamine (GC, LC, SFC, CE)	1
LRMSi ioon	1
Eellasiooni valimine massivahemikus < ± 0,5 Da	1 (kaudne)
$LRMS^n$-i järglasioon	1,5
HRMSi ioon	1,5
$HRMS^n$-i järglasioon	2,5

Tabel 4

Näited identifitseerimispunktide arvu kohta konkreetsete meetodite ja nende kombinatsioonide puhul (n = täisarv)

Meetod(id)	Lahutamine	Ioonide arv	Identifitseerimispunktid
GC-MS (EI või CI)	GC	n	1 + n
GC-MS (EI ja CI)	GC	2 (EI) + 2 (CI)	1 + 4 = 5
GC-MS (EI või CI), 2 derivaati	GC	2 (derivaat A) + 2 (derivaat B)	1 + 4 = 5
LC-MS	LC	n (MS)	1 + n
GC- või LC-MS/MS	GC või LC	1 eellasioon + 2 järglasiooni	1 + 1 + 2 × 1,5 = 5
GC- või LC-MS/MS	GC või LC	2 eellasiooni + 2 järglasiooni	1 + 2 + 2 × 1,5 = 6
GC- või $LC\text{-}MS^3$	GC või LC	1 eellasioon + 1 MS^2 järglasioon + 1 MS^3 järglasioon	1 + 1 + 1,5 + 1,5 = 5
GC- või LC-HRMS	GC või LC	n	1 + n × 1,5

GC- või LC-HRMS	GC või LC	1 eellasioon (massivahemik < ± 0,5 Da) + 1 järglasioon	1 + 1 + 2,5 = 4,5
GC- või LC-HRMS ja HRMS/MS	GC või LC	1 täielikul skaneerimisel tuvastatav ioon + 1 HRMSi järglasioon [a]	1 + 1,5 + 2,5 = 5
GC- ja LC-MS/MS	GC ja LC	2 iooni (GC-MS) + 1 ioon (LC-MS)	1 + 1 + 2 + 1 + 1 = 6

[a] Eellasiooni valimisega ei saada täiendavat identifitseerimispunkti, kui tegemist on sama iooniga (või selle adukti või isotoobiga), mis tuvastati HRMSi käigus täielikul skaneerimisel.

1.2.5. *Tulemuslikkuse erikriteeriumid analüüdi määramisel vedelikkromatograafia ja massispektromeetriast erineva tuvastamismeetodi abil*

Lubatud ainete, ent mitte muude ainete puhul võib massispektromeetrial põhinevate meetodite asemel kasutada ka järgmisi meetodeid, kui on täidetud asjaomase meetodi suhtes kohaldatavad asjakohased kriteeriumid:

1. täielikku skaneerimist võimaldaval dioodrividetektoril (DAD) põhinev spektrofotomeetria, kui seda kasutatakse koos HPLCga;

2. spektrofotomeetriline fluorestsentsi määramine (FLD), kui seda kasutatakse koos HPLCga.

Vedelikkromatograafia koos UV- või nähtava valguse määramisega (ühel lainepikkusel) ei sobi iseseisvaks kinnitamismeetodiks.

1.2.5.1. Täielikku skaneerimist võimaldaval dioodrividetektoril põhinevat spektrofotomeetriat käsitlevad tulemuslikkuse kriteeriumid

Kromatograafilist lahutamist käsitlevad punktis 1.2.3 esitatud tulemuslikkuse kriteeriumid peavad olema täidetud.

Analüüdi UV-spektri neeldumismaksimumid peavad olema samadel lainepikkustel kui maatriksis oleva kaliibrimisstandardi omad; suurim lubatud hälve on määratud tuvastamissüsteemi lahutusvõimega. Dioodrividetektori puhul on suurim lubatud hälve tavaliselt ± 2 nm. Analüüdi spekter ei tohi neis spektriosades, kus kummaski spektris täheldatav suhteline neeldumine on vähemalt 10 %, olla lainepikkusel üle 220 nm nähtavalt erinev kaliibrimisstandardi spektrist. See kriteerium on täidetud, kui kummaski spektris esinevad samad maksimumid ja kahe spektri vaheline erinevus ei ole üheski punktis suurem kui 10 % kaliibrimisstandardi neeldumisnäitaja väärtusest. Arvutipõhise andmebaasiotsingu ja kokkulangevuse tuvastamise korral peab ametlike proovide ja kaliibrimislahuse spektriandmete kattuvus olema suurem kui asjaomase kriitilise kokkulangevusteguri väärtus. See tegur määratakse iga analüüdi jaoks valideerimise käigus spektrite alusel, mis vastavad eespool kirjeldatud kriteeriumidele. Tuleb kontrollida proovi maatriksist ja detektorist tulenevat spektrite varieeruvust.

1.2.5.2. Spektrofotomeetrilist fluorestsentsi määramist käsitlevad tulemuslikkuse kriteeriumid

Kromatograafilist lahutamist käsitlevad punktis 1.2.3 esitatud tulemuslikkuse kriteeriumid peavad olema täidetud.

Ergastuslainepikkus ja emiteerimislainepikkus ning kromatograafiatingimused valitakse nii, et analüüdivaba proovi ekstraktis leiduvate segavate koostisainete mõju oleks võimalikult väike. Ergastuslainepikkuse ja emiteerimislainepikkuse erinevus peaks olema vähemalt 50 nm.

Asjaomase analüüdi piigi kaugus kromatogrammi lähima piigi maksimumist peab olema vähemalt üks analüüdipiigi täislaius, mõõdetuna piigi maksimumkõrgusest 10 protsendile vastaval kõrgusel.

See kehtib molekulide kohta, mis on looduslikult fluorestseeruvad või transformatsiooni või derivaatimise järgselt fluorestseeruvaks muutunud.

2. PEATÜKK

VALIDEERIMINE

2.1. Analüüsimeetodite puhul määratavad tulemuslikkuse näitajad

Analüüsimeetodi valideerimisega tõendatakse, et meetod vastab asjakohaste tulemuslikkuse näitajate suhtes kohaldatavatele kriteeriumidele. Kontrollimise eri eesmärkidel kasutatakse eri kategooriate meetodeid. Tabelis 5 on kindlaks määratud, millised tulemuslikkuse näitajad millist liiki meetodite puhul tuleb kindlaks teha; täiendavad selgitused iga näitaja kohta on esitatud käesolevas peatükis.

Tabel 5

Analüüsimeetodite liigitus määratavate tulemuslikkuse näitajate järgi

Meetod	Kinnitamine		Sõeluuring		
	Kvalitatiivne	Kvantitatiivne	Kvalitatiivne	Poolkvantitatiivne	Kvantitatiivne
Ained	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifitseerimine vastavalt punktile 1.2	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	-		x	x	x
Tõesus		x			x
Kordustäpsus		x		(x)	x
Suhteline maatriksiefekt/ absoluutne saagis *		x			x
Selektiivsus/spetsiifilisus		x	x	x	x
Püsivus #		x	x	x	x
Töökindlus		x	x	x	x

x – valideerimise teel on vaja tõendada, et asjaomast tulemuslikkuse näitajat käsitlevad nõuded on täidetud

x) – poolkvantitatiivsete sõeluuringumeetodite puhul ei ole punktis 1.2.2.2 esitatud kordustäpsusega seotud nõuete järgimine vajalik; kordustäpsus tehakse siiski kindlaks, et tõendada meetodi sobivust valenegatiivsete analüüsitulemuste ärahoidmiseks

A – keelatud või loata ained

B – lubatud ained

Kui maatriksis esineva analüüdi püsivusandmed on kättesaadavad teaduskirjanduses või mõnes muus laboris, ei ole vaja neid asjaomases laboris uuesti kindlaks teha. Lahuses olevat analüüti käsitlevatele olemasolevatele püsivusandmetele viitamine on aga vastuvõetav üksnes juhul, kui kasutatakse identseid analüüsitingimusi.

* See on asjakohane massispektromeetriliste meetodite puhul, mida kasutatakse valideerimisel selle tõendamiseks, et tulemuslikkuse näitajaid käsitlevad nõuded on täidetud. Suhteline maatriksiefekt tehakse asjaomase meetodi puhul kindlaks juhul, kui seda ei ole valideerimise käigus eelnevalt hinnatud. Meetodiga saavutatav absoluutne saagis tehakse kindlaks juhul, kui ei kasutata sisestandardit ega rikastatud maatriksil põhinevat kaliibrimist.

2.2. Tõesus, korduvus ja laborisisene korratavus

Selles punktis on esitatud näited ja viited valideerimiskorra kohta. Selle tõendamiseks, et asjaomane meetod vastab tulemuslikkuse kriteeriumidele, võib kasutada ka muid lähenemisviise, kui nendega saadakse samal tasemel ja sama kvaliteediga andmed.

2.2.1. *Tavapärane valideerimine*

Tavapäraste meetodite kohane näitajate arvutamine nõuab mitme eraldi katse tegemist. Iga olulise muutuse puhul tuleb kindlaks teha iga tulemuslikkuse näitaja (vt punkt 2.4). Mitme analüüdi määramist võimaldavate meetodite puhul võib korraga analüüsida mitut ainet, kui on välistatud sellega kaasneda võiv asjassepuutuv segav mõju. Mitut tulemuslikkuse näitajat saab määrata sarnasel viisil. Seepärast on töömahu vähendamiseks soovitatav katseid võimalikult suurel määral omavahel kombineerida (näiteks määrata korduvuse ja laborisisese korratavuse määramisel ka spetsiifilisus, teha analüüdivabade proovide analüüsimise teel kindlaks kinnitamist võimaldav otsustuspiir ja spetsiifilisus).

2.2.1.1. Tõesuse määramine sertifitseeritud etalonaine abil

Analüüsimeetodi tõesuse määramiseks on soovitatav kasutada sertifitseeritud etalonainet. Vastavat korda on kirjeldatud standardis ISO 5725-4:1994 ([2]).

Näide:

1. sertifitseeritud etalonaine kuut paralleelproovi analüüsitakse vastavalt asjaomase meetodi kohasele katsejuhendile;
2. määratakse analüüdi kontsentratsioon igas paralleelproovis;
3. *nende kuue paralleelprooviga saadud tulemuste alusel* arvutatakse keskväärtus, standardhälve ja variatsioonikordaja (%);
4. tõesuse arvutamiseks jagatakse määratud kontsentratsioonide keskväärtus sertifitseeritud väärtusega (mõõdetuna kontsentratsioonina) ja korrutatakse 100-ga, et väljendada tulemust protsentides.

Tõesus (%) = saagise suhtes korrigeeritud määratud kontsentratsioonide keskväärtus × 100/sertifitseeritud väärtus

2.2.1.2. Tõesuse määramine rikastatud proovide abil

Kui sertifitseeritud etalonaine ei ole kättesaadav, kasutatakse meetodi tõesuse määramiseks katseid, mis põhinevad analüüdivaba maatriksi rikastamisel ja mis viiakse miinimumnõudena läbi järgmise kava kohaselt.

1. Käesoleva määruse jõustumise kuupäeval või hiljem valideeritud meetodite puhul valitakse analüüdivaba materjal ja rikastatakse seda, et saavutada kontsentratsioonid, mis vastavad:
   a) 0,5 ([3])-, 1,0- ja 1,5-kordsele kontrollväärtusele meetmete võtmiseks või
   b) lubatud ainete puhul 0,1 ([4])-, 1,0- ja 1,5-kordsele jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile või
   c) loata ainete puhul, mille jaoks ei ole kehtestatud kontrollväärtust meetmete võtmiseks, 1,0-, 2,0- ja 3,0-kordsele vähimale kaliibrimiskontsentratsioonile.
2. Igal kontsentratsioonil analüüsitakse kuut paralleelproovi.
3. Proove analüüsitakse.
4. Arvutatakse tuvastatud aine kontsentratsioon igas proovis.
5. Iga proovi puhul arvutatakse tõesus vastavalt allpool esitatud võrrandile ning seejärel arvutatakse igal kontsentratsioonil saadud kuue tulemuse alusel keskmine tõesus ja variatsioonikordaja.

Tõesus (%) = saagise suhtes korrigeeritud määratud kontsentratsioonide keskväärtus × 100/rikastamiskontsentratsioon

Meetodite puhul, mis on ette nähtud lubatud ainete analüüsimiseks ja mis on valideeritud enne käesoleva määruse kohaldamise alguskuupäeva, piisab meetodi tõesuse määramiseks kuuest rikastatud alikvoodist 0,5-, 1,0- ja 1,5-kordsele jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile vastavatel kontsentratsioonidel.

([2]) 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“ (punkt 3).

([3]) Kui lubamatu farmakoloogilise toimeaine puhul ei ole valideerimine 0,5-kordsele kõnealusele kontrollväärtusele vastaval kontsentratsioonil mõistlikult teostatav, võib selle kontsentratsiooni asemel kasutada vähimat mõistlikult saavutatavat kontsentratsiooni, mis jääb 0,5-kordsele kuni 1,0-kordsele kontrollväärtusele vastavasse vahemikku.

([4]) Kui mõne konkreetse farmakoloogilise toimeaine puhul ei ole valideerimine 0,1-kordsele jääkide piirnormile vastaval kontsentratsioonil mõistlikult teostatav, võib selle kontsentratsiooni asemel kasutada vähimat mõistlikult saavutatavat kontsentratsiooni, mis jääb 0,1-kordsele kuni 0,5-kordsele jääkide piirnormile vastavasse vahemikku.

2.2.1.3. Korduvus

1. Käesoleva määruse jõustumise kuupäeval või hiljem valideeritud meetodite puhul valmistatakse ette sama liigi identsete analüüdivabade maatriksite proovide kogum. Neid proove rikastatakse analüüdiga, et saavutada kontsentratsioonid, mis vastavad:

   a) 0,5 ([5])-, 1,0- ja 1,5-kordsele kontrollväärtusele meetmete võtmiseks või

   b) lubatud ainete puhul 0,1 ([6])-, 1,0- ja 1,5-kordsele jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile või

   c) loata või keelatud ainete puhul, mille suhtes ei kohaldata kontrollväärtust meetmete võtmiseks, 1,0-, 2,0- ja 3,0-kordsele vähimale kaliibrimiskontsentratsioonile.

2. Igal kontsentratsioonil analüüsitakse vähemalt kuut paralleelproovi.

3. Proove analüüsitakse.

4. Arvutatakse tuvastatud aine kontsentratsioon igas proovis.

5. Arvutatakse rikastatud proove iseloomustav keskmine kontsentratsioon, standardhälve ja variatsioonikordaja (%).

6. Neid etappe korratakse veel vähemalt kahel korral.

7. Arvutatakse rikastatud proove iseloomustavad üldised kontsentratsiooni keskväärtused, standardhälvete keskväärtused (leitakse igal korral saadud standardhälvete ruutude keskväärtus ja võetakse sellest ruutjuur) ja variatsioonikordajate keskväärtused.

Meetodite puhul, mis on ette nähtud lubatud ainete analüüsimiseks ja mis on valideeritud enne käesoleva määruse jõustumise kuupäeva, piisab korduvuse määramiseks rikastatud maatriksite analüüsimisest 0,5-, 1,0- ja 1,5-kordsele jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile vastavatel kontsentratsioonidel.

Teise võimalusena võib korduvuse arvutada vastavalt standardile ISO 5725-2:2019 ([7]).

2.2.1.4. Laborisisene korratavus

1. Pärast käesoleva määruse jõustumise kuupäeva läbi viidava valideerimise puhul valmistatakse ette kogum kindlaksmääratud katsematerjali (identsete või eri maatriksite) proove, mida on rikastatud analüüdiga/analüütidega, et saavutada kontsentratsioonid, mis vastavad:

   a) 0,5[5]-, 1,0- ja 1,5-kordsele kontrollväärtusele meetmete võtmiseks või

   b) lubatud ainete puhul 0,1[6]-, 1,0- ja 1,5-kordsele jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile või

   c) loata või keelatud ainete puhul, mille suhtes ei kohaldata kontrollväärtust meetmete võtmiseks, 1,0-, 2,0- ja 3,0-kordsele vähimale kaliibrimiskontsentratsioonile.

2. Igal kontsentratsioonil analüüsitakse vähemalt kuut paralleelproovi.

3. Proove analüüsitakse.

4. Arvutatakse tuvastatud aine kontsentratsioon igas proovis.

([5]) Kui lubamatu farmakoloogilise toimeaine puhul ei ole valideerimine 0,5-kordsele kõnealusele kontrollväärtusele vastaval kontsentratsioonil mõistlikult teostatav, võib selle kontsentratsiooni asemel kasutada vähimat mõistlikult saavutatavat kontsentratsiooni, mis jääb 0,5-kordsele kuni 1,0-kordsele kontrollväärtusele vastavasse vahemikku.

([6]) Kui mõne konkreetse farmakoloogilise toimeaine puhul ei ole valideerimine 0,1-kordsele jääkide piirnormile vastaval kontsentratsioonil mõistlikult teostatav, võib selle kontsentratsiooni asemel kasutada vähimat mõistlikult saavutatavat kontsentratsiooni, mis jääb 0,1-kordsele kuni 0,5-kordsele jääkide piirnormile vastavasse vahemikku.

([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“ (punkt 3).

5. Neid etappe korratakse veel vähemalt kahel korral eri teostajatega, analüüdivaba materjali eri partiidega ja võimalikult paljudes eri keskkonnatingimustes, näiteks eri partiidest reaktiivide ja lahustitega, eri temperatuuridel, eri seadmetega või muude varieeruvate parameetritega.

6. Leitakse rikastatud proove iseloomustav keskmine kontsentratsioon, standardhälve ja variatsioonikordaja (%).

Meetodite puhul, mis on ette nähtud lubatud ainete analüüsimiseks ja mis on valideeritud enne käesoleva määruse jõustumise kuupäeva, piisab laborisisese korratavuse määramiseks rikastatud maatriksite analüüsimisest 0,5-, 1,0- ja 1,5-kordsele jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile vastavatel kontsentratsioonidel.

Teise võimalusena võib laborisisese korratavuse/vahetäpsuse arvutada ka vastavalt standardile ISO 5725-2:2019, standardile ISO 11843-1:1997 ([8]) või juhenddokumendile CAC/GL 59-2006 ([9]).

2.2.2. *Alternatiivsete mudelite kohane valideerimine*

Alternatiivsete mudelite kohaseks näitajate arvutamiseks on vaja katseplaani. Katseplaan kavandatakse sõltuvalt uuritavate liikide ja tegurite arvust. Seega tuleb kogu valideerimisprotsessi esimese sammuna kaaluda, milliseid proove laboris edaspidi analüüsima hakatakse, et määrata kindlaks kõige olulisemad liigid ja mõõtmistulemusi mõjutada võivad tegurid. Teguripõhine lähenemisviis võimaldab hinnata mõõtemääramatust katsetulemuste puhul, mis on saadud asjaomases laboris eri katsetingimuste juures, näiteks eri analüüsijate, eri seadmete, eri reaktiivipartiide ja eri maatriksitega ning eri katsekestuste ja -temperatuuride puhul. Seejärel tuleb otstarbekohasel viisil valida kontsentratsioonivahemik: lubatud ainete puhul lähtuvalt jääkide piirnormist või sisalduse piirnormist ning keelatud või loata ainete puhul lähtuvalt kontrollväärtusest meetmete võtmiseks või vähimast kaliibrimis-kontsentratsioonist.

Teguripõhise lähenemisviisi eesmärk on tagada valitud tegurite üheaegse kontrollitud varieerimise teel usaldusväärsete kordustäpsuse andmete ja mõõteandmete saamine. See võimaldab hinnata sellistest teguritest tuleneva mõju ja juhusliku mõju koostoimet. Ühtlasi võimaldab katseplaan hinnata analüüsimeetodi töökindlust ([10]) ja määrata laborisisese korratavuse standardhälbe eri maatriksite lõikes.

Allpool on esitatud näide alternatiivse lähenemisviisi kohta, mille puhul kasutatakse ortogonaalset katseplaani.

On võimalik uurida kuni seitset tegurit (mürategurit). Uuring on kavandatud nii, et katseplaani rakendamisel saab korraga määrata nii kordustäpsuse, tõesuse (rikastatud proovide alusel), tundlikkuse, mõõtemääramatuse kui ka kriitilised kontsentratsioonid.

Tabel 6

Näide kaheksa katsega valideerimisuuringus rakendatavast ortogonaalsest katseplaanist, mis hõlmab seitset tegurit (I–VII), mille varieerimiseks kasutatakse kahte taset (A/B) (tegurite tasemete kombineerimine)

Tegur	I	II	III	IV	V	VI	VII
Katse 01	A	A	A	A	A	A	A
Katse 02	A	A	B	A	B	B	B
Katse 03	A	B	A	B	A	B	B
Katse 04	A	B	B	B	B	A	A

([8]) ISO 11843-1:1997 „Capability of detection – Part 1: Terms and definitions“.

([9]) ÜRO Toidu- ja Põllumajandusorganisatsiooni ja Maailma Terviseorganisatsiooni *codex alimentarius*'e komisjon. „Guidelines on estimation of uncertainty of results“ (CAC/GL 59-2006).

([10]) Sellega seotud katsetingimuste muutmine võib hõlmata proovide materjali, analüüte, säilitustingimusi, keskkonnatingimusi ja/või proovide ettevalmistamise tingimusi. Kõikide katsetingimuste puhul, mis võivad tegelikkuses varieeruda (näiteks reaktiivide püsivus, proovi koostis, pH, temperatuur), tuuakse välja kõik analüüsitulemust mõjutada võivad muutused.

Katse 05	B	A	A	B	B	A	B
Katse 06	B	A	B	B	A	B	A
Katse 07	B	B	A	A	B	B	A
Katse 08	B	B	B	A	A	A	B

Meetodit iseloomustavad näitajad arvutatakse nii, nagu on kirjeldanud Jülicher *et al* ([11]).

2.2.3. *Muud valideerimiseks kasutatavad lähenemisviisid*

Selle tõendamiseks, et asjaomane meetod vastab tulemuslikkuse näitajate suhtes kohaldatavatele tulemuslikkuse kriteeriumidele, võib kasutada ka muid lähenemisviise, kui nendega saadakse samal tasemel ja sama kvaliteediga andmed. Valideerimiseks võib läbi viia ka laboritevahelise uuringu, näiteks *codex alimentarius*'e, ISO või IUPACi ([12]) eeskirjade järgi, või kasutada selliseid alternatiivseid meetodeid nagu ühte laborit hõlmavat uuringut või laborisisest valideerimist ([13]). Alternatiivse valideerimiskorra kohaldamisel esitatakse valideerimiseeskirjades sellise korra aluseks olev mudel ja strateegia koos vastavate eeltingimuste, eelduste ja valemitega või vähemalt viited selle kohta, kus need on kättesaadavad.

2.3. **Selektiivsus/spetsiifilisus**

Võime eristada analüüti sellega väga sarnastest ainetest tehakse kindlaks nii suures ulatuses kui võimalik. Tehakse kindaks huvipakkuva jäägi homoloogide, isomeeride, lagunemissaaduste, analoogide ja metaboliitide, samuti endogeensete ainete, maatriksi ühendite ja mis tahes muude võimaliku häiriva mõjuga ainete segav mõju ning vajaduse korral meetodit muudetakse, et kindlaks tehtud segavat mõju ära hoida. Meetodi spetsiifilisuse määramiseks kasutatakse järgmist lähenemisviisi.

1. Valitakse kogum keemiliselt sarnaseid ühendeid või muid aineid, mille esinemine koos proovides leiduda võiva huvipakkuva ühendiga on tõenäoline, ning kontrollitakse, kas need võivad segada analüüdi/analüütide tuvastamist.

2. Viiakse läbi analüüs sobiva arvu representatiivsete analüüdivabade proovidega, mis pärinevad näiteks eri partiidest või eri loomaliikide partiidest ($n \geq 20$), ning kontrollitakse, kas analüüdi eeldatavas elueerumispiirkonnas esineb segavaid signaale, piike või ioonide massijälgi.

3. Representatiivseid analüüdivabu proove rikastatakse sobiva koguse ainetega, mis võivad segada analüüdi identifitseerimist ja/või selle sisalduse määramist, ning tehakse kindlaks, kas lisatud aine:

   a) võib põhjustada valesti identifitseerimist;

   b) takistab huvipakkuva analüüdi identifitseerimist;

   c) mõjutab märkimisväärselt selle sisalduse määramist.

2.4. **Töökindlus**

Analüüsimeetodi puhul tuleb kontrollida selle püsivat tulemuslikkust eri katsetingimustes, mis hõlmavad näiteks eri proovivõtutingimusi ja tavapärase analüüsimise käigus esineda võivaid väikesi muutusi. Meetodi töökindluse määramisel peaksid katsetingimustes tehtavad muudatused olema väikesed. Hinnatakse nende muudatuste olulisust. Iga väikese muudatuste puhul, millel on tõendatult oluline mõju meetodi tulemuslikkusele, tehakse kindlaks kõik tulemuslikkuse näitajad.

([11]) Jülicher, B., Gowik, P., ja Uhlig, S. (1998). Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept. *Analyst* 120: 173.

([12]) IUPAC (1995). Protocol for the design, conduct and interpretation of method-performance studies. *Pure Appl. Chem.* 67: 331.

([13]) Gowik, P., Jülicher, B., ja 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.

2.5. **Püsivus**

Määratakse kaliibrimisstandardi, maatriksile lisatud standardaine ja/või rikastatud maatriksis sisalduva standardaine ning proovis esinevate maatriksi koostisosade ja analüüdi püsivus säilitamisel ja analüüsimisel, kuna nende ebapüsivus võib mõjutada katsetulemust.

Analüüdi püsivus eri säilitustingimustes on tavaliselt hästi teada. Nõutava teabe saamiseks võib viia läbi standardainete ja proovide säilitustingimuste seiret võimaldavad katsed, mis on osa tavapärasest labori akrediteerimise ja kvaliteedikontrolli süsteemist. Andmeid analüüdi püsivuse kohta maatriksis ei ole vaja igas laboris eraldi kindlaks teha, kui sellised andmed on juba kättesaadavad (näiteks ELi referentlaboritest saadava teabe, avaldatud andmete vms kujul). Lahuses või maatriksis olevat analüüti käsitlevatele olemasolevatele püsivusandmetele viitamine on aga vastuvõetav üksnes juhul, kui kasutatakse identseid analüüsitingimusi.

Kui nõutavad püsivusandmed ei ole kättesaadavad, tuleks kasutada järgmisi lähenemisviise.

2.5.1. *Analüüdi püsivuse määramine lahuses*

1. Valmistatakse värsked analüüdi/analüütide põhilahused ja lahjendatakse neid katsejuhendi kohaselt, et saada igal valitud kontsentratsioonil piisav arv alikvoote (näiteks 40). Valmistatakse proovid:

   a) rikastamiseks kasutatavatest analüüdilahustest;

   b) lõppanalüüsis kasutatavatest analüüdilahustest;

   c) mis tahes muust huvipakkuvast lahusest (näiteks derivaaditud standardainete lahustest).

2. Mõõdetakse analüüdi sisaldus värskelt valmistatud lahuses vastavalt katsejuhendile.

3. Sobiv kogus lahust viiakse sobivatesse mahutitesse, mis märgistatakse ja mida säilitatakse vastavalt tabelis 7 esitatud kava kohastele valgus- ja temperatuuritingimustele. Säilitusaja valimisel võetakse arvesse järgitavat analüüsitava; ideaaljuhul säilitatakse proove seni, kuni identifitseerimisel ja/või sisalduse määramisel täheldatakse esimesi lagunemisilminguid. Kui püsivusuuringu vältel ei täheldata lagunemist, loetakse lahuse maksimaalseks säilitusajaks püsivusuuringus kasutatud säilitusaega.

4. Arvutatakse analüüdi/analüütide kontsentratsioon igas alikvoodis ja võrreldakse seda analüüdi kontsentratsiooniga värskelt valmistatud lahuses vastavalt järgmisele valemile:

$$\text{säilinud analüüdi osakaal (\%)} = C_i \times 100/C_{\text{värske}}$$

(C_i = kontsentratsioon ajahetkel i;

$C_{\text{värske}}$ = kontsentratsioon värskelt valmistatud lahuses).

Viie säilitatud paralleelproovi alusel leitud keskväärtus ei tohi erineda viie värskelt valmistatud paralleelproovi alusel leitud keskväärtusest rohkem kui 15 %. Protsentuaalse erinevuse arvutamisel lähtutakse värskelt valmistatud lahuse viie proovi alusel leitud keskväärtusest.

Tabel 7

Lahuses oleva analüüdi püsivuse määramise kava

	–20 °C	+4 °C	+20 °C
Pimedas	10 alikvooti	10 alikvooti	10 alikvooti
Valguse käes			10 alikvooti

2.5.2. *Analüüdi/analüütide püsivuse määramine maatriksis*

1. Võimaluse korral kasutatakse loomulikul teel saastunud proove. Kui loomulikul teel saastunud maatriks ei ole kättesaadav, kasutatakse analüüdiga rikastatud maatriksit.

2. Kui loomulikul teel saastunud maatriks on olemas, määratakse aine kontsentratsioon maatriksis ajal, mil maatriks on veel värske. Loomulikul teel saastunud homogeniseeritud maatriksi täiendavaid alikvoote säilitatakse −20 °C juures või vajaduse korral madalamal temperatuuril ning analüüdi kontsentratsiooni määratakse seni, kuni proovi laboris säilitatakse.

3. Kui loomulikul teel saastunud maatriks ei ole kättesaadav, võetakse mõni analüüdivaba maatriks ja homogeniseeritakse see. Maatriks jagatakse viieks alikvoodiks. Iga alikvooti rikastatakse analüüdiga, millest tuleks enne soovitatavalt valmistada väike kogus vesilahust. Ühte alikvooti analüüsitakse kohe. Ülejäänud alikvoote säilitatakse −20 °C juures või vajaduse korral madalamal temperatuuril ning neid analüüsitakse pärast lühiajalist, keskpikaajalist ja pikaajalist säilitamist; seejuures võetakse arvesse kasutatavaid analüüsimeetodeid.

4. Registreeritakse maksimaalne vastuvõetav säilitusaeg ja optimaalsed säilitustingimused.

Viie säilitatud paralleelproovi alusel leitud keskväärtus ei tohi erineda viie värskelt valmistatud paralleelproovi alusel leitud keskväärtusest rohkem kui asjaomase meetodiga saavutatavat laborisisest korratavust iseloomustava näitaja võrra. Protsentuaalse erinevuse arvutamisel lähtutakse värskelt valmistatud lahuse viie proovi alusel leitud keskväärtusest.

2.6. **Kinnitamist võimaldav otsustuspiir (CCα)**

CCα määratakse kinnitamismeetodite puhul. CCα tehakse kindlaks tingimustes, mis vastavad identifitseerimist või identifitseerimist ja sisalduse määramist käsitlevatele nõuetele, nagu on määratletud 1. peatükis „Analüüsimeetodite tulemuslikkuse kriteeriumid ja muud nõuded“.

Proovide nõuetele vastavuse kontrollimiseks kasutatava CCα väärtuse (kinnitamist võimaldava otsustuspiiri) juures on juba arvesse võetud liitstandardmõõtemääramatust.

1. Loata või keelatud farmakoloogiliste toimeainete puhul arvutatakse CCα järgmiselt.

   a) Meetod nr 1: kaliibrimiskõvera põhjal vastavalt standardile ISO 11843-1:1997 ([14]) (standardis osutatakse sellele näitajale kui netoolekumuutuja kriitilisele väärtusele). Sel juhul kasutatakse analüüdivaba materjali, mida rikastatakse nii, et saavutatakse üksteisest võrdse vahemikuga eraldatud kontsentratsioonid, millest üks vastab kontrollväärtusele meetmete võtmiseks või vähimale kaliibrimiskontsentratsioonile ja teised on sellest suuremad. Proove analüüsitakse. Pärast tuvastamist koostatakse graafik, mis väljendab sõltuvust lisatud aine kontsentratsiooni ja võimaluse korral signaali või muul juhul ümberarvutatud kontsentratsiooni vahel. Otsustuspiir on võrdne y-telje telglõigule vastava kontsentratsiooniga, millele on liidetud 2,33-kordne sellel kontsentratsioonil määratud laborisisese korratavuse standardhälve. See meetod on kohaldatav üksnes kvantitatiivse analüüsi puhul. Selle lähenemisviisiga kindlaks tehtud otsustuspiiri kontrollimiseks tehakse uuring analüüdivaba maatriksiga, mida on rikastatud arvutatud otsustuspiirile vastava ainekogusega.

   b) Meetod nr 2: iga maatriksi kohta analüüsitakse vähemalt 20 analüüdivaba materjali, et võimaldada arvutada signaali ja müra suhe analüüdile vastava eeldatava ajavahemiku jaoks. Otsustuspiirina võib kasutada kolmekordset signaali ja müra suhet. See on kohaldatav nii kvantitatiivsete kui ka kvalitatiivsete meetodite puhul. Selle lähenemisviisiga kindlaks tehtud otsustuspiiri kontrollimiseks tehakse uuring analüüdivaba maatriksiga, mida on rikastatud arvutatud otsustuspiirile vastava ainekogusega.

   c) Meetod nr 3: CCα = vähim kaliibrimiskontsentratsioon + k (ühepoolne, 99 %) × (liit)standardmõõtemääramatus vähimal kaliibrimiskontsentratsioonil.

      Loata või keelatud farmakoloogiliste toimeainete puhul võib valideerimiskatsest (ja vastavast vabadusastmete arvust) sõltuvalt olla mõistlik kasutada t-jaotust; kui lähtutakse Gaussi jaotusest (ühepoolne, n = ∞), kasutatakse teguri k väärtust 2,33.

      (Liit)standardmõõtemääramatuse kindlakstegemiseks saab kasutada laborisisest korratavust ja tõesust, kui nende leidmisel on arvesse võetud kõiki asjakohaseid mõjutegureid.

   Meetodit nr 2 võib CCα arvutamiseks kasutada ainult 1. jaanuarini 2026 üksnes selliste meetodite puhul, mis on valideeritud enne käesoleva määruse jõustumise kuupäeva. Pärast käesoleva määruse jõustumise kuupäeva valideeritud meetodite puhul kasutatakse üksnes meetodit nr 1 või 3.

([14]) ISO 11843-1:1997 „Capability of detection – Part 1: Terms and definitions“.

2. Lubatud ainete puhul arvutatakse CCα järgmiselt.

a) Lubatud ainete puhul, mis võivad esineda maatriksi/liigi sellise kombinatsiooni juures, mille jaoks on kehtestatud jääkide piirnorm või sisalduse piirnorm, toimub arvutamine järgmiselt.

i) Meetod nr 1: kaliibrimiskõvera põhjal vastavalt standardile ISO 11843-1:1997 (standardis osutatakse sellele näitajale kui netoolekumuutuja kriitilisele väärtusele). Sel juhul kasutatakse analüüdivaba materjali, mida rikastatakse nii, et saavutatakse üksteisest võrdse vahemikuga eraldatud kontsentratsioonid, millest üks vastab jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile ja teised on sellest suuremad. Proove analüüsitakse. Pärast tuvastamist koostatakse graafik, mis väljendab sõltuvust lisatud aine kontsentratsiooni ja võimaluse korral signaali või muul juhul ümberarvutatud kontsentratsiooni vahel. Otsustuspiir (α = 5 %) on võrdne jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile vastava kontsentratsiooniga, millele on liidetud 1,64-kordne sellel kontsentratsioonil määratud laborisisese korratavuse standardhälve.

ii) Meetod nr 2: CCα = jääkide (või sisalduse) piirnorm + k (ühepoolne, 95 %) × (liit)standardmõõtemääramatus jääkide (või sisalduse) piirnormile vastaval kontsentratsioonil.

Lubatud ainete puhul võib valideerimiskatsest (ja vastavast vabadusastmete arvust) sõltuvalt olla mõistlik kasutada t-jaotust; kui lähtutakse Gaussi jaotusest (ühepoolne, n = ∞), kasutatakse teguri k väärtust 1,64.

(Liit)standardmõõtemääramatuse kindlakstegemiseks saab kasutada laborisisest korratavust ja tõesust, kui nende leidmisel on arvesse võetud kõiki asjakohaseid mõjutegureid.

Farmakoloogiliste toimeainete puhul, mille jaoks jääkide piirnormi kehtestamisel on lähtutud eri ainete summaarsest sisaldusest, kasutatakse uuritavas proovis ainete summaarse sisalduse hindamist võimaldava CCα väärtusena selle aine CCα väärtust, mille kontsentratsioon proovis on kõige suurem.

b) Lubatud ainete puhul, mis võivad esineda maatriksi/liigi sellise kombinatsiooni juures, mille jaoks ei ole kehtestatud jääkide piirnormi, ei ole jääkide esinemine lubatud, välja arvatud juhul, kui on läbi viidud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 11 kohane lubatud ravi. Lubatud ainete puhul, mille jaoks ei ole kehtestatud jääkide piirnormi, kasutatakse CCα arvutamiseks komisjoni rakendusmääruse (EL) 2018/470 ([15]) alusel kehtestatud astmeliselt valitud jääkide piirnormi. Sel juhul kasutatakse eelmises alapunktis kirjeldatud meetodit nr 1 või 2, ent jääkide piirnormiks võetakse 0,5-kordne astmeliselt valitud jääkide piirnorm, kusjuures sihtväärtusena käsitatakse 0,1-kordset astmeliselt valitud jääkide piirnormi, kui see on mõistlikult saavutatav.

2.7. **Sõeluuringumeetodi tuvastamissuutlikkus (CCβ)**

CCβ määratakse sõeluuringumeetodite puhul. CCβ tehakse kindlaks käesoleva lisa 1. peatükis „Analüüsimeetodite tulemuslikkuse kriteeriumid ja muud nõuded“ määratletud viisil kooskõlas tabelis 5 esitatud nõuetega. Sõeluuringumeetodite puhul ei ole siiski vaja kohaldada kõiki identifitseerimist käsitlevaid nõudeid (vt punktid 1.2.3, 1.2.4 ja 1.2.5).

1. Loata ja keelatud farmakoloogiliste toimeainete puhul tagatakse, et β-viga on maksimaalselt 5 %. CCβ arvutatakse järgmiselt.

a) Meetod nr 1: kaliibrimiskõvera põhjal vastavalt standardile ISO 11843-1:1997 (standardis osutatakse sellele näitajale kui netoolekumuutuja vähimale tuvastatavale väärtusele). Sel juhul kasutatakse analüüdivaba representatiivset materjali, mida rikastatakse nii, et saavutatakse üksteisest võrdse vahemikuga eraldatud kontsentratsioonid, millest üks vastab kontrollväärtusele meetmete võtmiseks ja teised on sellest väiksemad või mis jäävad sõeluuringu sihtkontsentratsiooni ümbrusse, kui kontrollväärtust meetmete võtmiseks ei ole kehtestatud. Proove analüüsitakse. Koostatakse graafik, mis väljendab sõltuvust lisatud aine kontsentratsiooni ja signaali vahel. Tuvastamissuutlikkus on võrdne sõeluuringu sihtkontsentratsiooniga, millele on liidetud 1,64-kordne sellele kontsentratsioonile vastava mõõdetud sisalduse keskväärtuse laborisisese korratavuse standardhälve. Vähimast rikastamiskontsentratsioonist oluliselt väiksema väärtuseni (< 50 % rikastamiskontsentratsioonist) ekstrapoleerimisel saadud väärtust kinnitatakse valideerimisetapis katseandmetega.

b) Meetod nr 2: analüüdivaba rikastatud materjali analüüsitakse sõeluuringu sihtkontsentratsioonil ja sellest suurematel kontsentratsioonidel. Määramise usaldusväärsuse tagamiseks analüüsitakse igal kontsentratsioonil 20 analüüdivaba rikastatud materjali proovi. Meetodi tuvastamissuutlikkus on võrdne kontsentratsiooniga, mille juures valenegatiivsete tulemuste osakaal langeb väärtuseni ≤ 5 %.

c) Meetod nr 3: CCβ = sõeluuringu sihtkontsentratsioon + k (ühepoolne, 95 %) × (liit)standardmõõtemääramatus sõeluuringu sihtkontsentratsioonil või sellest suuremal kontsentratsioonil.

([15]) Komisjoni 21. märtsi 2018. aasta rakendusmäärus (EL) 2018/470 selliseid jääkide piirnorme käsitlevate üksikasjalike eeskirjade kohta, mida võetakse arvesse direktiivi 2001/82/EÜ artikli 11 alusel ELis ravitud loomadest saadud toiduainete kontrollimisel (ELT L 79, 22.3.2018, lk 16).

Loata või keelatud farmakoloogiliste toimeainete puhul võib valideerimiskatsest (ja vastavast vabadusastmete arvust) sõltuvalt olla mõistlik kasutada t-jaotust; kui lähtutakse Gaussi jaotusest (ühepoolne, n = ∞), kasutatakse teguri k väärtust 1,64.

(Liit)standardmõõtemääramatuse kindlakstegemiseks saab kasutada laborisisest korratavust ja tõesust, kui nende leidmisel on arvesse võetud kõiki asjakohaseid mõjutegureid.

2. Lubatud ainete puhul tagatakse, et β-viga on maksimaalselt 5 %. CCβ arvutatakse järgmiselt.

a) Meetod nr 1: kaliibrimiskõvera põhjal vastavalt standardile ISO 11843-1:1997 (standardis osutatakse sellele näitajale kui netoolekumuutuja vähimale tuvastatavale väärtusele). Sel juhul kasutatakse analüüdivaba representatiivset materjali, mida rikastatakse nii, et saavutatakse üksteisest võrdse vahemikuga eraldatud kontsentratsioonid, millest üks vastab sõeluuringu sihtkontsentratsioonile ja teised on sellest väiksemad. Proove analüüsitakse ja analüüt/analüüdid identifitseeritakse. Arvutatakse sõeluuringu sihtkontsentratsioonile vastava mõõdetud sisalduse keskväärtuse standardhälve.

Tuvastamissuutlikkus on võrdne sõeluuringu sihtkontsentratsiooniga, millele on liidetud 1,64-kordne sellele kontsentratsioonile vastava mõõdetud sisalduse keskväärtuse laborisisese korratavuse standardhälve.

b) Meetod nr 2: analüüdivaba rikastatud materjali analüüsitakse lubatud piirnormist väiksematel kontsentratsioonidel. Määramise usaldusväärsuse tagamiseks analüüsitakse igal kontsentratsioonil 20 analüüdivaba rikastatud materjali proovi. Meetodi tuvastamissuutlikkus on võrdne kontsentratsiooniga, mille juures valenegatiivsete tulemuste osakaal langeb väärtuseni ≤ 5 %.

c) Meetod nr 3: CCβ = sõeluuringu sihtkontsentratsioon + k (ühepoolne, 95 %) × (liit)standardmõõtemääramatus sõeluuringu sihtkontsentratsioonil või sellest suuremal kontsentratsioonil.

Lubatud ainete puhul võib valideerimiskatsest (ja vastavast vabadusastmete arvust) sõltuvalt olla mõistlik kasutada t-jaotust; kui lähtutakse Gaussi jaotusest (ühepoolne, n = ∞), kasutatakse teguri k väärtust 1,64 (nii astmeliselt valitud jääkide piirnormi kasutamisel kui ka tavapärasel jääkide piirnormi kasutamisel).

(Liit)standardmõõtemääramatuse kindlakstegemiseks saab kasutada laborisisest korratavust ja tõesust, kui nende leidmisel on arvesse võetud kõiki asjakohaseid mõjutegureid.

Farmakoloogiliste toimeainete puhul, mille jaoks jääkide piirnormi kehtestamisel on lähtutud eri ainete summaarsest sisaldusest, kasutatakse uuritavas proovis ainete summaarse sisalduse hindamist võimaldava CCβ väärtusena selle aine CCβ väärtust, mille kontsentratsioon proovis on kõige suurem.

2.8. **Kaliibrimiskõverad**

Kui kaliibrimiskõverat kasutatakse sisalduse määramiseks:

1. tuleks kõvera koostamisel kasutada vähemalt viit kontsentratsiooni, mis on soovitatavalt eraldatud üksteisest võrdse vahemikuga (sealhulgas nullkontsentratsiooni);

2. kirjeldatakse kõvera kasutuspiirkonda;

3. esitatakse kõvera matemaatiline võrrand ja andmete kõveraga sobivuse hinnang (determinatsioonikordaja r^2);

4. esitatakse kirjeldus kõvera parameetrivahemike kohta, mille ulatuses on tulemused vastuvõetavad.

Standardaine lahustel, maatriksile lisatud standardainel või rikastatud maatriksis sisalduval standardainel põhinevate kaliibrimiskõverate puhul esitatakse kõvera parameetrite vastuvõetavad vahemikud, mis võivad olla eri seeriate puhul erinevad.

2.9. **Absoluutne saagis**

Meetodiga saavutatav absoluutne saagis tehakse kindlaks juhul, kui ei kasutata sisestandardit ega rikastatud maatriksil põhinevat kaliibrimist.

Kui on täidetud tabelis 1 esitatud tõesusnõuded, võib kasutada kindlaksmääratud parandustegurit. Muul juhul kasutatakse asjaomase konkreetse partii jaoks kindlaks tehtud saagisetegurit. Teise võimalusena kasutatakse saagist iseloomustava parandusteguri asemel standardaine lisamist ([16]) või sisestandardit.

Absoluutne saagis arvutatakse vähemalt kuue representatiivse maatriksipartii puhul.

Analüüdivaba maatriksi ühte alikvooti rikastatakse sobiva kontsentratsiooni saavutamiseks analüüdiga enne ekstraheerimist ja teist alikvooti pärast proovi ettevalmistamist ning seejärel määratakse analüüdi kontsentratsioon.

Saagis arvutatakse järgmiselt:

saagis (analüüt) = (rikastatud maatriksis sisalduvale standardainele vastav pindala)/(maatriksile lisatud standardainele vastav pindala) × 100.

2.10. **Suhteline maatriksiefekt**

Suhteline maatriksiefekt tehakse kindlaks kõikidel juhtudel. Seda võib teha valideerimise osana või eraldi katsetega. Lähtuvalt asjaomase meetodi kasutusalast – näiteks eri liikidel kasutatavusest – arvutatakse iga maatriksi/liigi puhul suhteline maatriksiefekt analüüdivaba maatriksi vähemalt 20 eri partii jaoks.

Analüüdivaba maatriksit tuleks pärast ekstraheerimist rikastada analüüdiga nii, et saavutatakse kontsentratsioon, mis vastab kontrollväärtusele meetmete võtmiseks, jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile, ning sellist maatriksit tuleks analüüsida koos puhta analüüdilahusega.

Suhteline maatriksiefekt ehk maatriksitegur (MT) arvutatakse järgmiselt:

$$\text{MT (standardaine)} = \frac{\text{MLSi piigi pindala}}{\text{lahuses oleva standardaine piigi pindala}}$$

$$\text{MT (SS)} = \frac{\text{maatriksile lisatud SSi piigi pindala}}{\text{lahuses oleva SSi piigi pindala}}$$

$$\text{MT (standardaine, normaliseeritud SSi alusel)} = \frac{\text{MT (standardaine)}}{\text{MT (SS)}}$$

SS: sisestandard

MLS: maatriksile lisatud standardaine

Näitaja MT (standardaine, normaliseeritud SSi alusel) variatsioonikordaja ei tohi olla suurem kui 20 %.

3. PEATÜKK

KVALITEEDIKONTROLL TAVAPÄRASE ANALÜÜSIMISE KÄIGUS – MEETODI TULEMUSLIKKUSE PIDEV KONTROLLIMINE

Järgitakse analüüsitulemuste kvaliteedi tagamist käsitlevaid standardi ISO/IEC 17025:2017 ([17]) punktis 7.7 esitatud nõudeid.

Tavapärasel analüüsimisel on soovitatav meetodi tulemuslikkuse tõendamise viis sertifitseeritud etalonainete analüüsimine. Kuna asjakohaseid analüüte nõutavas kontsentratsioonis sisaldavad sertifitseeritud etalonained on harva kättesaadavad, võib nende asemel kasutada ka ELi referentlaborite või standardi ISO/IEC 17043:2010 ([18]) kohaselt akrediteeritud laborite pakutavaid ja sellistes laborites iseloomustatud etalonaineid. Veel ühe võimalusena võib kasutada laborisiseseid korrapäraselt kontrollitavaid etalonaineid.

Meetodi tulemuslikkust tuleks tavapärase analüüsimise käigus pidevalt kontrollida nii sõeluuringuetapis kui ka kinnitamisetapis.

([16]) Lisatav standardanalüüdi kogus võib olla proovis sisalduva analüüdi eeldatavast kogusest näiteks kaks kuni viis korda suurem. Kõnealune meetod on ette nähtud proovi analüüdisisalduse määramiseks viisil, mille puhul võetakse arvesse analüüsimeetodiga saavutatavat saagist.

([17]) ISO/IEC 17025:2017 „Üldnõuded katse- ja kalibreerimislaborite kompetentsusele“ (punkt 7.7).

([18]) ISO/IEC 17043:2010 „Vastavusnõuded. Üldnõuded pädevuskatsetele“.

1. Sõeluuringuetapi puhul:

   iga analüüsiseeria (partii) puhul analüüsitakse samaaegselt järgmisi kvaliteedikontrolli võimaldavaid proove:

   a) kontrollproov süsteemi ja seadme sobivuses veendumiseks, ideaaljuhul meetodispetsiifiline;

   b) kvaliteedikontrolliproovid, mida on rikastatud nii, et on saavutatud sõeluuringu sihtkontsentratsioonile lähedane kontsentratsioon, ideaaljuhul kontsentratsioon, mis vastab nii lubatud farmakoloogiliste toimeainete kui ka keelatud või loata ainete tuvastamise sõeluuringu CCβ-le;

   c) nõuetele vastav kontrollproov (analüüdivaba proov) ja vajaduse korral üksnes reaktiive sisaldavad proovid.

2. Kinnitamisetapi puhul:

   iga analüüsiseeria (partii) puhul analüüsitakse samaaegselt järgmisi kvaliteedikontrolli võimaldavaid proove:

   a) kontrollproov süsteemi ja seadme sobivuses veendumiseks, ideaaljuhul meetodispetsiifiline;

   b) kvaliteedikontrolliproovid, mida on rikastatud nii, et lubatud farmakoloogiliste toimeainete puhul on saavutatud jääkide piirnormile või sisalduse piirnormile lähedane kontsentratsioon, keelatud või loata ainete puhul aga kontsentratsioon, mis on lähedal kontrollväärtusele meetmete võtmiseks või vähimale kaliibrimiskontsentratsioonile (nõuetele mittevastavad proovid);

   c) nõuetele vastav kontrollproov (analüüdivaba proov) ja vajaduse korral üksnes reaktiive sisaldavad proovid.

Kvaliteedikontrolli võimaldavate proovide soovitatav järjekord on järgmine: kontrollproov süsteemi ja seadme sobivuses veendumiseks, nõuetele vastav kontrollproov, kinnitamist vajav(ad) proov(id), nõuetele vastav proov uuesti ning rikastatud kvaliteedikontrolliproov (nõuetele mittevastav proov).

Kvantitatiivsete meetodite puhul mõõdetakse ametlike proovide iga partii puhul enne või pärast eespool loetletud proove kaliibrimiskõvera koostamiseks vajalikud väärtused.

Kui see on teostatav, hinnatakse kõikide nõuetele mittevastavates kontrollproovides (rikastatud proovides) sisalduvate analüütide puhul tulemuse tõesust kvaliteedikontrolli kaartide alusel vastavalt standardi ISO/IEC 17025:2017 punktile 7.7. Kui selliseks tõesuse hindamiseks on vaja teha ebaproportsionaalselt palju mõõtmisi, võib määramisel piirduda teatava arvu representatiivsete analüütidega.

4. PEATÜKK:

EELNEVALT VALIDEERITUD MEETODI VALIDEERITUD KASUTUSALA LAIENDAMINE

Vahel on vaja mõne eelnevalt ammendavalt valideeritud meetodi kasutusala laiendada. Sellisel juhul peaks selle kasutusala laiendamine toimuma tõhusal ja analüütiliselt usaldusväärsel viisil. Selle saavutamiseks võib täieliku valideerimise asemel teha valideerimise väiksema (näiteks kaks korda väiksema) arvu proovidega.

Siiski peab iga vähendatud mahus valideerimise kava puhul lähtuma valideeritavate muudatuste liigi ja arvu kindlaksmääramisel eksperditeadmistest ja varasemast kogemusest; näiteks on tuvastamismeetodi muutmisel vaja igal juhul teha täielik valideerimine.

Üldjuhul hinnatakse meetodi tulemuslikkust selle jätkuva usaldusväärsuse tagamiseks pidevalt ning tulemusi võrreldakse algselt saadud valideerimisnäitajatega. Ideaaljuhul on meetodi tulemuslikkuse pidev kontroll kavandatud nii, et täielikuks valideerimiseks vajalikud andmed saab kokku koguda aegamööda (näiteks mõne andmepunkti kaupa, mis saadakse igas analüüsiseerias kvaliteedikontrolliproovide põhjal).

4.1. **Meetodite kasutusala laiendamine seoses kontsentratsioonide vahemikuga**

Kuna jääkide piirnormid, sisalduse piirnormid ja kontrollväärtused meetmete võtmiseks muutuvad, võib tekkida vajadus kohandada meetodi valideerimise aluseks võetud kontsentratsioonivahemikku. Sellisel juhul on vähendatud mahus valideerimise kava kohaldamine vastuvõetav.

Muudetud vahemikule vastavad kaliibrimiskõverad tuleks koostada vastavalt valideeritud korrale. Tuleks analüüsida eri partiisid, mille puhul on rikastamisel saavutatud eri kontsentratsioonid (vt punktid 2.2.1 ja 2.2.2). Tõesus, korduvus ja laborisisene korratavus/vahetäpsus peaksid jääma algselt valideeritud meetodi näitajatega võrreldes vastuvõetavasse vahemikku. Vajaduse korral tuleks CCβ (sõeluuringumeetodite puhul) ja CCα (kinnitamismeetodite puhul) ümber arvutada.

4.2. **Meetodite kasutusala laiendamine täiendavate ainete analüüsimiseks**

Üldjuhul on meetodi kasutusala laiendamine täiendavate ühendite analüüsimiseks võimalik ainult selliste analüütide jaoks, mis on asjaomase meetodiga juba analüüsitavate ainetega struktuurilt ja omadustelt sarnased. Sellisel juhul on vähendatud mahus valideerimise kava kohaldamine vastuvõetav. Meetodi kirjeldusest kõrvalekaldumine ei ole lubatud.

Täiendavate ainete jaoks sobivad kaliibrimiskõverad tuleks koostada vastavalt valideeritud korrale. Tuleks analüüsida maatriksimaterjali eri partiisid, mille puhul on rikastamisel saavutatud eri kontsentratsioonid (vt punktid 2.2.1 ja 2.2.2). Tõesus, korduvus ja laborisisene korratavus/vahetäpsus peaksid jääma algselt valideeritud meetodi kohaselt uuritud teiste analüütidega saadud näitajatega võrreldavasse vahemikku ning vastama punktis 1.2.2 esitatud nõuetele. Uute analüütide jaoks tuleb arvutada CCβ (sõeluuringumeetodite puhul) ja CCα (kinnitamismeetodite puhul).

4.3. **Meetodite kasutusala laiendamine täiendavate maatriksite/liikide analüüsimiseks**

Otsus laiendada juba valideeritud meetodi kasutusala uutele maatriksitele või liikidele tehakse alati juhtumipõhiselt teadmiste ja kogemuse alusel, mis on saadud meetodi kasutamise käigus ning võimaliku maatriksiefekti või segava mõju hindamiseks tehtud eelkatsetest. Üldjuhul on see võimalik üksnes sarnaste omadustega maatriksite puhul ja mittekriitiliste näitajate (püsivuse, tuvastatavuse) analüüsimisel.

Kaliibrimiskõverad (standardaine või maatriksi jaoks) tuleks koostada vastavalt valideeritud korrale. Tuleks analüüsida maatriksimaterjali eri partiisid, mille puhul on rikastamisel saavutatud eri kontsentratsioonid (vt punktid 2.2.1 ja 2.2.2). Tõesus, korduvus ja laborisisene korratavus/vahetäpsus peaksid jääma algselt valideeritud meetodi näitajatega võrreldes vastuvõetavasse vahemikku ning vastama punktis 1.2.2 esitatud nõuetele. Sõltuvalt valideerimiseks kasutatavast lähenemisviisist võib olla vaja arvutada ümber CCβ (sõeluuringumeetodite puhul) või CCα (kinnitamismeetodite puhul).

Kui saadud tulemused ei jää algselt kasutatud maatriksiga saadud tulemustega võrreldes vastuvõetavasse vahemikku, tuleb teha täiendav täielik valideerimine, et teha kindlaks asjaomased maatriksi- või liigispetsiifilised tulemuslikkuse näitajad.

Kui konkreetse aine jääkide piirnorm on eri maatriksite puhul erinev, on meetodi kasutusala laiendamine asjaomastele täiendavatele maatriksitele/liikidele tõenäoliselt raske, kuna sellisel juhul tuleb lähtuda kahest muudatusest. Sel juhul on soovitatav teha täielik valideerimine.

II LISA

PROOVIDE VÕTMISE KORD JA AMETLIKE PROOVIDE TÖÖTLEMINE

1. **Proovi kogus**

Vähim proovi kogus määratakse kindlaks riiklikus jääkide kontrollimise programmis. Vähim proovi kogus peab olema piisav, et võimaldada teha heakskiidetud laboris analüüse, mis on vajalikud sõeluuringu või kinnitava uuringu läbiviimiseks. Kodulindude, vesiviljelusloomade, küülikute, tehistingimustes peetavate ulukite, roomajate ja putukate puhul koosneb proov analüüsimeetodiga seotud nõuetest olenevalt ühest või mitmest loomast. Munade puhul on proovi suurus kasutatavast analüüsimeetodist sõltuvalt vähemalt 12 muna. Kui ühes proovis on vaja analüüsida eri meetodite abil mitut ainet, mis kuuluvad eri kategooriatesse, suurendatakse proovi kogust vastavalt.

2. **Osaproovideks jagamine**

Iga proov jagatakse vähemalt kaheks võrdseks osaprooviks, millest iga osaproov võimaldab viia läbi täiemahulise analüüsi; selline jagamine ei ole vajalik, kui see on tehniliselt võimatu või ei ole siseriiklike õigusaktide alusel nõutav. Proovi võib osadeks jagada proovivõtukohas või laboris.

3. **Jälgitavus**

Iga proov võetakse nii, et seda on alati võimalik seostada asjaomase päritolupõllumajandusettevõttega ja vajaduse korral asjaomase loomapartii või konkreetse loomaga. Eelkõige võib piima puhul võtta proove liikmesriigi valikust olenevalt ühes järgmistest kohtadest:

1. põllumajandusettevõttes kogumismahutist;
2. piimatöötlemisettevõttes enne piima mahalaadimist.

4. **Proovivõtumahutid**

Proovid kogutakse sobivatesse mahutitesse, et tagada proovide terviklikkus ja jälgitavus. Eelkõige takistavad mahutid proovide vahetamist, ristsaastumist ja lagunemist. Mahutid suletakse ametliku plommiga.

5. **Proovivõtuaruanne**

Proovivõtuaruanne koostatakse pärast iga proovivõttu.

Inspektor esitab proovivõtuaruandes vähemalt järgmised andmed:

1. pädeva asutuse aadress,
2. inspektori nimi või tunnuskood,
3. proovi ametlik koodnumber,
4. proovi võtmise kuupäev,
5. asjaomase looma või loomse saaduse omaniku või looma või loomse saaduse eest vastutava isiku nimi ja aadress,
6. looma päritolupõllumajandusettevõtte nimi ja aadress (kui proov on võetud põllumajandusettevõttes),
7. ettevõtte registreerimisnumber/tapamaja number,
8. looma või saaduse identifitseerimisandmed,
9. loomaliik,
10. proovi maatriks,
11. vajaduse korral proovivõtule eelnenud viimase nelja nädala jooksul manustatud ravimid (kui proov on võetud põllumajandusettevõttes),
12. uuritavad ained või ainerühmad,
13. erimärkused.

Proovivõtukorrast sõltuvalt esitatakse aruande paber- või elektroonilised koopiad. Proovivõtuaruanne ja selle koopiad koostatakse nii, et on tagatud nende autentsus ja õiguslik kehtivus; selleks võib inspektoril olla vaja need dokumendid allkirjastada. Põllumajandusettevõttes toimuva proovivõtu puhul võib paluda, et proovivõtuaruande originaali allkirjastaks asjaomane põllumajandustootja või tema esindaja.

Proovivõtuaruande originaal jääb pädevale asutusele, kes peab tagama, et see ei ole volitamata isikutele kättesaadav.

Vajaduse korral võib põllumajandustootjat või põllumajandusettevõtte omanikku läbi viidud proovivõtust teavitada.

6. **Laborile esitatav proovivõtuaruanne**

Pädeva asutuse koostatav, laborile esitatav proovivõtuaruanne vastab standardi ISO/IEC 17025:2017 ([1]) punktis 7 esitatud nõuetele ja sisaldab vähemalt järgmist teavet:

1. pädeva asutuse või määratud asutuse aadress,
2. inspektori nimi või tunnuskood,
3. proovi ametlik koodnumber,
4. proovi võtmise kuupäev,
5. loomaliik,
6. proovi maatriks,
7. uuritavad ained või ainerühmad,
8. erimärkused.

Laborile esitatav proovivõtuaruanne saadetakse laborisse koos asjaomase prooviga.

7. **Transport ja säilitamine**

Analüütide püsivuse ja proovide terviklikkuse tagamiseks täpsustatakse jääkide kontrollimise programmides iga analüüdi ja maatriksi kombinatsiooni jaoks sobivad säilitamis- ja veotingimused. Veoaeg peab olema võimalikult lühike ja veo ajal tuleb säilitada analüüdi püsivuse tagamiseks sobiv temperatuur.

Erilist tähelepanu pööratakse transpordikastidele, temperatuurile ja vastutavasse laborisse kohaletoimetamiseks kuluvale ajale.

Labor teavitab pädevat asutust viivitamata igast kontrollimisprogrammi nõuetele mittevastavusest.

([1]) ISO/IEC 17025:2017 „Üldnõuded katse- ja kalibreerimislaborite kompetentsusele“ (punkt 7.7).