2024/2052

2024 7 31

KOMISIJOS ĮGYVENDINIMO REGLAMENTAS (ES) 2024/2052

2024 m. liepos 30 d.

kuriuo dėl maistiniams gyvūnams skiriamų farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų analizės metodų taikymo srities ir tam tikrų veiksmingumo kriterijų iš dalies keičiamas Įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/808

(Tekstas svarbus EEE)

EUROPOS KOMISIJA,

atsižvelgdama į Sutartį dėl Europos Sąjungos veikimo,

atsižvelgdama į 2017 m. kovo 15 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) 2017/625 dėl oficialios kontrolės ir kitos oficialios veiklos, kuri vykdoma siekiant užtikrinti maisto ir pašarų srities teisės aktų bei gyvūnų sveikatos ir gerovės, augalų sveikatos ir augalų apsaugos produktų taisyklių taikymą, kuriuo iš dalies keičiami Europos Parlamento ir Tarybos reglamentai (EB) Nr. 999/2001, (EB) Nr. 396/2005, (EB) Nr. 1069/2009, (EB) Nr. 1107/2009, (ES) Nr. 1151/2012, (ES) Nr. 652/2014, (ES) 2016/429 ir (ES) 2016/2031, Tarybos reglamentai (EB) Nr. 1/2005 ir (EB) Nr. 1099/2009 bei Tarybos direktyvos 98/58/EB, 1999/74/EB, 2007/43/EB, 2008/119/EB ir 2008/120/EB, ir kuriuo panaikinami Europos Parlamento ir Tarybos reglamentai (EB) Nr. 854/2004 ir (EB) Nr. 882/2004, Tarybos direktyvos 89/608/EEB, 89/662/EEB, 90/425/EEB, 91/496/EEB, 96/23/EB, 96/93/EB ir 97/78/EB bei Tarybos sprendimas 92/438/EEB (Oficialios kontrolės reglamentas) ([1]), ypač į jo 34 straipsnio 6 dalį,

kadangi:

(1) Komisijos įgyvendinimo reglamentu (ES) 2021/808 ([2]) nustatomos taisyklės dėl maistiniams gyvūnams skiriamų farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų analizės metodų veiksmingumo bei rezultatų aiškinimo ir dėl mėginių ėmimo metodų;

(2) Įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/808 taip pat apima analizės metodų veiksmingumo kriterijus, susijusius su farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanomis pašaruose. Tačiau reikėtų paaiškinti, kad įgyvendinimo reglamentas apima tik metodus, taikomus tikrinant atitiktį tam tikroms taisyklėms, kuriomis nustatomi reguliuojamieji kiekiai pašaruose, kuriems taikomi Komisijos įgyvendinimo reglamente (ES) 2022/1646 ([3]) nurodyti daugiamečiai nacionaliniai farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų kontrolės planai, ir neapima metodų, taikomų tikrinant, ar laikomasi taisyklių dėl netikslinių pašarų kryžminės taršos antimikrobinėmis veikliosiomis medžiagomis, nurodytų Komisijos deleguotajame reglamente (ES) 2024/1229 ([4]). Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/808 taikymo sritis turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeista;

(3) nuo Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/808 priėmimo buvo atnaujinti keli tarptautiniai standartai. Siekiant užtikrinti, kad atitinkamos nuorodos išliktų tikslios, jos turėtų būti atitinkamai atnaujintos;

([1]) OL L 95, 2017 4 7, p. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2017/625/oj.

([2]) 2021 m. kovo 22 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/808 dėl maistiniams gyvūnams skiriamų farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų analizės metodų veiksmingumo bei rezultatų aiškinimo ir dėl mėginių ėmimo metodų, kuriuo panaikinami sprendimai 2002/657/EB ir 98/179/EB (OL L 180, 2021 5 21, p. 84, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj).

([3]) 2022 m. rugsėjo 23 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2022/1646 dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, kurias leidžiama naudoti kaip veterinarinius vaistus arba kaip pašarų priedus, ir draudžiamų arba neleidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų naudojimo ir jų liekanų oficialios kontrolės vienodos praktinės tvarkos, konkretaus daugiamečių nacionalinių kontrolės planų turinio ir konkrečios jų rengimo tvarkos (OL L 248, 2022 9 26, p. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).

([4]) 2024 m. vasario 20 d. Komisijos deleguotasis reglamentas (ES) 2024/1229, kuriuo Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2019/4 papildomas nustatant konkrečius didžiausius netikslinių pašarų kryžminės taršos antimikrobinėmis veikliosiomis medžiagomis lygius ir šių veikliųjų medžiagų pašaruose analizės metodus (OL L, 2024/1229, 2024 4 30, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj).

(4) siekiant užtikrinti, kad veiksmingumo kriterijai būtų tinkamai tikrinami, Įgyvendinimo reglamente (ES) 2021/808 turėtų būti aiškiai nurodyta, kad bet kokie nukrypimai nuo nustatytų techninių kriterijų turėtų būti dokumentuojami ir analizuojami išlaikant atsekamus įrodymus. Todėl šis reikalavimas turėtų būti įtrauktas į bendruosius analizės metodų reikalavimus;

(5) tam tikrų Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/808 7 straipsnio nuostatų taikymo pereinamasis laikotarpis baigėsi. Todėl tą straipsnį reikia atitinkamai iš dalies pakeisti;

(6) siekiant didesnio patvirtinamųjų metodų bendrųjų reikalavimų aiškumo, tam tikros atitinkamų nuostatų dalys turėtų būti įtrauktos į specialų poskyrį, kuriame nurodomas konkretus kochromatografijos taikymas;

(7) remiantis patirtimi, įgyta įgyvendinant Įgyvendinimo reglamentą (ES) 2021/808, variacijos koeficientas pakartojamumo sąlygomis tam tikrais atvejais negali atitikti nustatytų glaudumo reikalavimų, todėl šis reikalavimas turėtų būti iš dalies pakeistas, kad būtų atsižvelgta į atkuriamumo sąlygas;

(8) pagal veiksmingumo charakteristikas atrankiniai metodai gali būti trijų skirtingų tipų. Nors kokybiniai ir kiekybiniai metodai yra apibrėžti Įgyvendinimo reglamente (ES) 2021/808, trūksta pusiau kiekybinio atrankinio metodo paaiškinimo. Todėl tokio tipo metodo paaiškinimas turėtų būti pridėtas prie analizės metodų klasifikavimo;

(9) reikalavimai atlikti kelis atskirus eksperimentus dėl kiekvieno žymaus pokyčio šiuo metu yra susiję su atsparumu. Kadangi žymaus pokyčio atveju taip pat turi būti tikrinami kiti veiksmingumo požymiai, turėtų būti nurodomi visi būtini veiksmingumo požymiai ir todėl atitinkamos nuostatos turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeistos;

(10) neleidžiamos farmakologiškai aktyvios medžiagos atveju reikalingas validavimas, kai koncentracija yra 0,5 karto didesnė už kontrolės atskaitos tašką (KAT). Vis dėlto kartais tai nėra praktiškai įmanoma, kadangi analitiniu požiūriu koncentracija yra per maža, 0,5 karto didesnę už KAT koncentraciją galima pakeisti mažiausia praktiškai pasiekiama koncentracija, nuo 0,5 iki 1,0 karto viršijančia KAT. Kai kuriais atvejais žemiausiasis kalibruotas lygis gali būti 0,5 karto mažesnis už KAT, todėl į atitinkamas išnašas turėtų būti įtraukta galimybė patvirtinti šį koncentracijos lygį;

(11) siekiant paaiškinti bendrą kopijų skaičių, reikalingą pakartojamumui ir atkuriamumui laboratorijoje nustatyti, šis skaičius turėtų būti aiškiai nurodytas atitinkamose pakategorėse;

(12) analizės metodų validavimas gali būti atliekamas alternatyviais būdais, naudojant eksperimento planą. Šiuo metu yra tarptautinis standartas ISO/TS 23471:2022, todėl nuoroda į jį turėtų būti įtraukta kaip dar viena metodo požymių apskaičiavimo galimybė;

(13) nustatant analitės stabilumą, izochroniškas metodas leidžia geriau nustatyti galimą analitės nestabilumą ir įvertinti atitinkamus laikymo laikotarpius. Todėl šis metodas turėtų būti įtrauktas kaip papildoma analitės stabilumo nustatymo galimybė;

(14) įgyvendinant Įgyvendinimo reglamentą (ES) 2021/808 analitės stabilumo matricoje nustatymo procedūra buvo aiškinama skirtingai. Todėl tikslinga išsamiau paaiškinti tą procedūrą, visų pirma analitės sodrinimo etapuose ir vartojant tinkamas mėginių ir dalių sąvokas;

(15) šiuo metu apskaičiuojant 2 metodo neleidžiamų arba draudžiamų farmakologiškai aktyvių medžiagų atrankinės patikros aptikimo gebą (CCβ) įtraukiami tik tie atvejai, kai pasirinkta atrankinės patikros tikslinė koncentracija yra 5 % arba mažiau neteisingų sprendimų dėl neigiamo rezultato. Todėl reikėtų įtraukti nuostatą dėl atvejo, kai neteisingų sprendimų dėl neigiamo rezultato procentinė dalis yra didesnė nei 5;

(16) taikant atrankinius metodus, nurodoma tik atskiros medžiagos CCβ. Todėl papildoma nuostata dėl CCβ sumos, įtraukta į CCβ apskaičiavimo nuostatas, yra nereikalinga ir turėtų būti išbraukta;

(17) būtinybė nustatyti absoliučiąją metodo išgavą priklauso nuo to, ar yra vidinis etalonas ir ar naudojamas matrica sodrintas kalibravimas. Dabartinė formuluotė, kad absoliučioji metodo išgava turi būti nustatoma tada, kai nenaudojamas vidinis etalonas arba nenaudojamas matrica sodrintas kalibravimas, gali būti klaidinanti, nes galima suprasti, kad abu atvejai pasitaiko kartu, tuo tarpu absoliučiajai išgavai nustatyti pakanka tik vienos iš dviejų sąlygų;

(18) kalbant apie santykinį matricos poveikį, šiuo metu variacijos koeficiento vertė reiškia didžiausią skaitinę procentinę dalį, nediferencijuojant masės dalių. Kadangi Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/808 I priedo 2 lentelėje pateikti įvairūs priimtini variacijos koeficientai, priklausomai nuo skirtingų masės dalių, priimtinas variacijos koeficientas turėtų būti grindžiamas toje lentelėje nurodytomis vertėmis;

(19) todėl Įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/808 turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeistas;

(20) šiame reglamente nustatytos priemonės atitinka Augalų, gyvūnų, maisto ir pašarų nuolatinio komiteto nuomonę,

PRIĖMĖ ŠĮ REGLAMENTĄ:

1 straipsnis

Įgyvendinimo reglamentas (ES) 2021/808 iš dalies keičiamas taip:

1) 1 straipsnis pakeičiamas taip:

„*1 straipsnis*

Dalykas ir taikymo sritis

Šiuo reglamentu nustatomos taisyklės dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, įtrauktų į Komisijos įgyvendinimo reglamento (ES) 2022/1646 (*) 3 straipsnyje nurodytus nacionalinius planus, analizės metodų, naudojamų mėginiams imti ir laboratoriniams tyrimams atlikti. Jame taip pat nustatomos šių laboratorinių tyrimų analitinių rezultatų aiškinimo taisyklės.

Šis reglamentas taikomas oficialiai kontrolei, kuria siekiama patikrinti, ar laikomasi reikalavimų dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų liekanų buvimo.

(*) 2022 m. rugsėjo 23 d. Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) 2022/1646 dėl farmakologiškai aktyvių medžiagų, kurias leidžiama naudoti kaip veterinarinius vaistus arba kaip pašarų priedus, ir draudžiamų arba neleidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų naudojimo ir jų liekanų oficialios kontrolės vienodos praktinės tvarkos, konkretaus daugiamečių nacionalinių kontrolės planų turinio ir konkrečios jų rengimo tvarkos (OL L 248, 2022 9 26, p. 32, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj).“;

2) 2 straipsnio antra pastraipa iš dalies keičiama taip:

a) 36 punktas pakeičiamas taip:

„36) atkuriamumas – glaudumas sąlygomis, kuriomis tyrimų rezultatai gaunami skirtingose laboratorijose, dirbant skirtingiems operatoriams, naudojant skirtingą įrangą, taikant tą patį metodą ir tiriant tapačius mėginius (*);

(*) ISO 5725-1:2023 „Matavimo metodų tikslumas (teisingumas ir glaudumas) ir įvertinimo rezultatai. 1 dalis. Bendrieji principai ir apibrėžimai“ (3 skyrius).“;

b) 47 punktas pakeičiamas taip:

„47) vienetai – standarte ISO 80000-1:2022 (*) ir Tarybos direktyvoje 80/181/EEB (**) aprašyti vienetai;

_____

(*) ISO 80000-1:2022 „Dydžiai ir vienetai. 1 dalis. Bendrieji dalykai“ (Įvadas).

(**) 1979 m. gruodžio 20 d. Tarybos direktyva 80/181/EEB dėl valstybių narių įstatymų, susijusių su matavimo vienetais, suderinimo ir Direktyvos 71/354/EEB panaikinimo (OL L 39, 1980 2 15, p. 40, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj).“;

3) 3 straipsnio 4 punkte po pirmos pastraipos pridedama antra pastraipa:

„Kai atliekant validavimą pastebimi nukrypimai nuo I priedo 1 ir 2 lentelėse nustatytų kriterijų, tų nuokrypių poveikis validavimo rezultatui analizuojamas dokumentais atsekamu būdu.“;

4) 7 straipsnio trečia pastraipa išbraukiama;

5) Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/808 I priedas iš dalies keičiamas pagal šio reglamento priedą.

2 straipsnis

Šis reglamentas įsigalioja dvidešimtą dieną po jo paskelbimo *Europos Sąjungos oficialiajame leidinyje*.

Šis reglamentas privalomas visas ir tiesiogiai taikomas visose valstybėse narėse.

Priimta Briuselyje 2024 m. liepos 30 d.

Komisijos vardu
Pirmininkė
Ursula VON DER LEYEN

PRIEDAS

Įgyvendinimo reglamento (ES) 2021/808 I priedas iš dalies keičiamas taip:

1) 1.2.1 punktas pakeičiamas taip:

„1.2.1. *Specialieji patvirtinamųjų metodų reikalavimai*

Draudžiamų arba neleidžiamų naudoti medžiagų CCα yra mažesnė kiek praktiškai įmanoma. Draudžiamų arba neleidžiamų naudoti medžiagų, kurių KAT nustatytas pagal Reglamentą (ES) 2019/1871, CCα yra mažesnė už kontrolės atskaitos tašką arba jam lygi.

Leidžiamų naudoti medžiagų CCα yra didesnė nei DLLK arba DLK, bet kuo artimesnė.

Patvirtinimui galima naudoti tik tokius analizės metodus, kurie yra validuoti ir kurių neteisingų sprendimų dėl teigiamo rezultato koeficientas (pirmosios rūšies klaida) yra ne didesnis kaip 1 % draudžiamų ar neleidžiamų naudoti medžiagų arba ne didesnis kaip 5 % leidžiamų naudoti medžiagų atveju.

Taikant patvirtinamuosius metodus gaunama informacijos apie struktūrinę cheminę analitės sandarą. Todėl vien chromatografine analize pagrįstų patvirtinamųjų metodų, nenaudojant spektrografinės masės detekcijos, netinka taikyti kaip draudžiamų ar neleidžiamų naudoti farmakologiškai aktyvių medžiagų patvirtinamųjų metodų. Jeigu masių spektrometrija netinkama leidžiamoms naudoti medžiagoms, galima taikyti kitus metodus, pvz., HPLC-DAD ir HPLC-FLD arba jų derinį.

Kai reikalaujama pagal patvirtinamąjį metodą, tinkamo vidinio etalono pridedama į tiriamąją dalį pradedant išskyrimo procedūrą. Naudojamos stabiliais izotopais žymėtos analitės formos, kurios ypač tinka spektrometrinei masės detekcijai, arba labai panašios į analitę sandaros analoginiai junginiai (atsižvelgiant į tai, kuriuos lengviau gauti).“;

2) tarp 1.2.1 ir 1.2.2 punkto įterpiamas 1.2.1a punktas:

„1.2.1a. *Konkretus kochromatografijos naudojimas nesant vidinio etalono*

Kai tinkamu vidiniu etalonu naudotis negalima, pageidautina, kad analitės identifikacija būtų patvirtinta kochromatografija (*). Tokiu atveju gaunama tik viena smailė, o padidintas smailės aukštis (arba plotas) atitinka pridėtos analitės kiekį. Jei tai neįmanoma, naudojami matricą atitinkantys etalonai arba matrica sodrinti etalonai.

(*) Kochromatografija – procedūra, kurią taikant mėginio ekstraktas prieš chromatografavimo etapus padalijamas į dvi dalis. Viena dalis ekstrakto chromatografuojama. Antra dalis sumaišoma su etalonine analite, kurios kiekį ir reikia išmatuoti. Tuomet šis mišinys taip pat chromatografuojamas. Etaloninės analitės pridedama maždaug tiek, kiek jo turėtų būti ekstrakte. Kochromatografija naudojama norint geriau identifikuoti analitę taikant chromatografijos metodiką, ypač tuomet, kai negalima naudotis jokiu tinkamu vidiniu etalonu.“;

3) 1.2.2.2 punkte sakinys po 2 lentele pakeičiamas taip:

„Kai analizė atliekama pakartojamumo sąlygomis, variacijos koeficientas pakartojamumo sąlygomis paprastai yra ne didesnis nei du trečdaliai 2 lentelėje išvardytų verčių ir turi būti mažesnis nei variacijos koeficientas atkuriamumo sąlygomis arba jam lygus.“;

4) 1.2.3 punktas pakeičiamas taip:

„1.2.3. *Chromatografinio atskyrimo reikalavimai*

1.2.3.1. Trumpiausia priimtina sulaikymo trukmė

Skysčių arba dujų chromatografijos atveju trumpiausia priimtina tiriamos (-ų) analitės (-ių) sulaikymo trukmė turi būti dvigubai trumpesnė už tą sulaikymo trukmę, kuri atitinka tuščio kapiliarinio vamzdelio tūrį.

1.2.3.2. Analitės sulaikymo trukmė ekstrakte

Analitės sulaikymo trukmė ekstrakte turi atitikti kalibravimo etalono, matricą atitinkančio etalono arba matrica sodrinto etalono sulaikymo trukmę su ± 0,1 minutės leidžiamu nuokrypiu. Jei taikoma greitoji chromatografija, kai sulaikymo trukmė yra trumpesnė nei 2 minutės, priimtinas mažesnis nei 5 % sulaikymo trukmės nuokrypis.

1.2.3.3. Sulaikymo trukmė naudojant vidinį etaloną

Jeigu naudojamas vidinis etalonas, analitės chromatografinio sulaikymo trukmės santykis su vidinio etalono sulaikymo trukme, t. y. analitės santykinė sulaikymo trukmė, turi atitikti kalibravimo etalono, matricą atitinkančio etalono arba matrica sodrinto etalono santykinę trukmę taikant 0,5 % didžiausią leidžiamą nuokrypį dujų chromatografijos atveju ir 1 % – skysčių chromatografijos atveju, taikant metodus, validuotus nuo šio reglamento įsigaliojimo dienos.“;

5) 2.1 punkto 5 lentelė pakeičiama taip:

„5 lentelė

Analizės metodų klasifikacija pagal tuos veiksmingumo požymius, kuriuos reikia nustatyti

Metodas	Patvirtinimas		Atrankinė patikra		
	Kokybinis	Kiekybinis	Kokybinis	Pusiau kiekybinis (†)	Kiekybinis
Medžiagos	A	A, B	A, B	A, B	A, B
Identifikavimas pagal 1.2 skirsnį	x	x			
CCα	x	x			
CCβ	—		x	x	x
Teisingumas		x			x
Glaudumas		x		(x)	x
Santykinis matricos poveikis / absoliučioji išgava (*)		x			x
Atrankumas (specifiškumas)		x	x	x	x
Stabilumas (#)		x	x	x	x
Atsparumas		x	x	x	x

x: Validavimu turi būti įrodyta, kad veiksmingumo požymiams keliami reikalavimai yra įvykdyti.
x) Taikant pusiau kiekybinius atrankinės patikros metodus, 1.2.2.2 skirsnyje nustatytų glaudumo reikalavimų įvykdyti nebūtina. Tačiau glaudumas nustatomas siekiant įrodyti metodo tinkamumą, kad būtų išvengta klaidingų sprendimų dėl neigiamų analizės rezultatų.
A: draudžiamos arba neleidžiamos naudoti medžiagos
B: leidžiamos naudoti medžiagos
(†) Pusiau kiekybinis atrankinis metodas yra atrankinis metodas, kurį taikant gaunami kiekybiniai rezultatai, tačiau jis neatitinka šio reglamento I priedo 2 lentelėje pateiktų glaudumo reikalavimų.
(*) Svarbu taikant MS metodus, siekiant validavimu įrodyti, kad laikomasi veiksmingumo požymių reikalavimų. Santykinis metodo matricos poveikis nustatomas tada, kai šis poveikis nebuvo įvertintas atliekant validavimo procedūrą. Absoliučioji metodo išgava nustatoma, kai nenaudojamas vidinis etalonas arba matrica sodrintas kalibravimas.
(#) Jei matricoje esančių analičių stabilumo duomenys yra prieinami mokslinėje literatūroje arba kitoje laboratorijoje, atitinkama laboratorija šių duomenų neturi nustatyti iš naujo. Tačiau turimais tirpale esančių analičių stabilumo duomenimis galima remtis tik tuo atveju, jeigu taikomos vienodos sąlygos.“;

6) 2.2.1 punktas pakeičiamas taip:

„2.2.1. *Įprastinis validavimas*

Skaičiuojant parametrus įprastiniais metodais, reikia atlikti keletą atskirų eksperimentų (žr. šio priedo 5 lentelę). Didelių pakeitimų atveju reikia patikrinti, ar veiksmingumo požymiai tebėra pagrįsti. Daugiaanalitiniais analizės metodais vienu metu galima analizuoti keletą analičių, jeigu panaikinta galinčios trukdyti interferencijos galimybė. Panašiu būdu galima nustatyti keletą veiksmingumo požymių. Todėl tam, kad būtų kuo mažiau darbo, patartina kuo labiau sujungti eksperimentus (pvz., pakartojamumo ir atkuriamumo vienoje laboratorijoje su specifiškumu, tuščiųjų mėginių analizės patvirtinimo sprendimo ribai nustatyti ir specifiškumo tyrimo).“;

7) 2.2.1.2. skirsnio 1 punkto a papunktis pakeičiamas taip:

„a) 0,5 (**), 1,0 ir 1,5 karto didesnė už KAT; arba

_____

(**) Jeigu neleidžiamos farmakologiškai aktyvios medžiagos validavimas, kai koncentracija yra 0,5 karto didesnė už KAT, yra neįmanomas, 0,5 karto didesnę už KAT koncentraciją galima pakeisti mažiausia praktiškai pasiekiama koncentracija, nuo 0,5 iki 1,0 karto viršijančia KAT, arba ŽKL, jei jis yra žemesnis nei 0,5 karto didesnė už KAT koncentracija.“;

8) 2.2.1.3 punktas iš dalies keičiamas taip:

a) 1 punkto a papunktis pakeičiamas taip:

„a) 0, (***), 1,0 ir 1,5 karto didesnė už KAT; arba

_____

(***) Jeigu neleidžiamos farmakologiškai aktyvios medžiagos validavimas, kai koncentracija yra 0,5 karto didesnė už KAT, yra neįmanomas, 0,5 karto didesnę už KAT koncentraciją galima pakeisti mažiausia praktiškai pasiekiama koncentracija, nuo 0,5 iki 1,0 karto viršijančia KAT, arba ŽKL, jei jis yra žemesnis nei 0,5 karto didesnė už KAT koncentracija.“;

b) 6 punktas pakeičiamas taip:

„6. Ši procedūra pakartojama mažiausiai du kartus (iš viso ne mažiau kaip 18 kopijų kiekviename lygyje).“;

9) 2.2.1.4 punktas iš dalies keičiamas taip:

a) 1 punkto a papunktis pakeičiamas taip:

„a) 0,5 (****), 1,0 ir 1,5 karto didesnė už KAT; arba

_____

(****) Jeigu neleidžiamos farmakologiškai aktyvios medžiagos validavimas, kai koncentracija yra 0,5 karto didesnė už KAT, yra neįmanomas, 0,5 karto didesnę už KAT koncentraciją galima pakeisti mažiausia praktiškai pasiekiama koncentracija, nuo 0,5 iki 1,0 karto viršijančia KAT, arba ŽKL, jei jis yra žemesnis nei 0,5 karto didesnė už KAT koncentracija.“;

b) 5 punktas pakeičiamas taip:

„5. Ši procedūra pakartojama mažiausiai du kartus (iš viso ne mažiau kaip 18 kopijų kiekviename lygyje), naudojant skirtingas tuščiosios medžiagos partijas, dirbant skirtingiems operatoriams ir esant kuo daugiau skirtingų aplinkos sąlygų, pvz., skirtingoms reagentų, tirpiklių partijoms, skirtingai patalpos temperatūrai, skirtingiems prietaisams ar kitų parametrų įvairovei.“;

10) 2.2.2 punkte sakinys po 6 lentele pakeičiamas taip:

Metodo požymiai apskaičiuojami taip, kaip aprašo Jülicher et al. (*****) arba kaip aprašoma standarte ISO/TS 23471:2022 (******).

_____

(*****) Jülicher, B., Gowik, P. & Uhlig, S. (1998) „Assessment of detection methods in trace analysis by means of a statistically based in-house validation concept“. Analyst, 123, 173.

(******) ISO/TS 23471:2022 „Experimental designs for evaluation of uncertainty – Use of factorial designs for determining uncertainty functions.“;

11) 2.5 punkto trečia pastraipa pakeičiama taip:

„Jei reikiamų stabilumo duomenų nėra, turėtų būti taikomi toliau nurodyti metodai. Be to, taip pat taikant izochronišką metodą (*******), laikymo temperatūros schemai esant panašiai į nurodytąją šio priedo 7 lentelėje, galima nustatyti galimą analitės nestabilumą ir apskaičiuoti tinkamus laikymo laikotarpius, ir toks metodas taip pat gali būti naudojamas.

_____

(*******) Lamberty, A., Schimmel, H. & Pauwels, J. (1998) „The study of the stability of reference materials by isochronous measurements“. Fres. J. Anal. Chem. 360, 359.“;

12) Punktas 2.5.2 pakeičiamas taip:

„2.5.2. *Analitės (-ių) stabilumo matricoje nustatymas*

1. Jeigu įmanoma, naudojami natūralūs mėginiai. Jeigu natūralios matricos nėra, turi būti naudojama tuščioji matrica, sodrinta analite.

2. Kai turima natūrali matrica, ji homogenizuojama, pageidautina, kol matrica dar šviežia. Matrica padalijama į penkias dalis ir analizuojama po vieną kiekvienos dalies mėginį.

3. Jei natūralios matricos neturima, imama tuščioji matrica ir homogenizuojama. Matrica padalijama į penkias dalis. Kiekviena dalis sodrinamas tokia dominančio lygio analite, kurią geriausia paruošti mažame kiekyje vandens tirpalo. Iškart analizuojama po vieną kiekvienos dalies mėginį.

4. Homogenizuotos natūralios matricos arba sodrintos tuščiosios matricos dalys (poėminiai) laikomos temperatūroje, kuri atitinka laboratorijoje nustatytas konkretaus analitės ir matricos derinio laikymo sąlygas, ir nustatomos analitės koncentracijos vertės po trumpalaikio saugojimo, vidutinės trukmės ir ilgalaikio laikymo (bent tol, kol mėginys paprastai laikomas laboratorijoje).
5. Penkių vienos saugomos dalies mėginių vidutinė vertė nuo penkių naujai paruoštų mėginių vidutinės vertės neturi skirtis daugiau nei metodo atkuriamumu laboratorijoje. Apskaičiuojant procentinį skirtumą turi būti remiamasi penkių naujai paruoštų mėginių vidutine verte.
6. Užregistruojama ilgiausioji laikymo trukmė ir optimalios saugojimo sąlygos.“;

13) 2.7. punktas iš dalies keičiamas taip:

a) 1 punkto b papunktis pakeičiamas taip:

„b) 2 metodas: sodrintos tuščiosios medžiagos tyrimas esant pirmiau pasirinktai STC. Siekiant užtikrinti patikimą šio nustatymo pagrindą, turi būti analizuojama 20 šio koncentracijos lygio sodrintų tuščiųjų mėginių. Jei esant tokiam koncentracijos lygiui lieka ≤ 5 % neteisingų sprendimų dėl neigiamo rezultato, metodo aptikimo geba yra koncentracijos lygis. Jei gaunami > 5 % neteisingų sprendimų dėl neigiamo rezultato, pasirinkta STC padidinama, o tyrimas kartojamas siekiant patikrinti, ar laikomasi ≤ 5 % neteisingų sprendimų dėl neigiamo rezultato reikalavimo.“;

b) 2 punkto antra pastraipa išbraukiama;

14) 2.9 punkto pirma pastraipa pakeičiama taip:

„Absoliučiosios metodo išgavos nustatyti nereikia, kai yra vidinis etalonas, matrica sodrintas kalibravimas arba jie abu. Visais kitais atvejais absoliučioji metodo išgava turi būti nustatoma.“;

15) 2.10 punkto paskutinė pastraipa pakeičiama taip:

„MF (normalizuoto VE etalono) variacijos koeficientas turi būti ne didesnis kaip šio priedo 2 lentelėje nustatytos vertės.“;

16) 3 skyriaus trečia pastraipa pakeičiama taip:

„Atliekant įprastinę analizę, siekiant įrodyti metodo veiksmingumą, pageidautina atlikti sertifikuotų pamatinių medžiagų (SPM) analizę. Kadangi SPM, kuriose yra atitinkamų reikiamo koncentracijos lygio analičių, retai būna prieinamos, kaip alternatyva gali būti naudojamos pamatinės medžiagos, kurias teikia ir apibūdina ES etaloninės laboratorijos arba laboratorijos, turinčios ISO/IEC 17043:2023 (********) akreditaciją. Kaip kita alternatyva gali būti naudojamos savos reguliariai kontroliuojamos pamatinės medžiagos.

_____

(********) ISO/IEC 17043:2023 „Atitikties vertinimas. Bendrieji tyrimų kokybės tikrinimo reikalavimai“.“