

# codex alimentarius commission



FOOD AND AGRICULTURE  
ORGANIZATION  
OF THE UNITED NATIONS

WORLD  
HEALTH  
ORGANIZATION



JOINT OFFICE: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Agenda Item 3a)

CX/MAS 05/26/3

JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME  
CODEX COMMITTEE ON METHODS OF ANALYSIS AND SAMPLING  
Twenty-sixth Session  
Budapest, Hungary, 4 – 8 April 2005

CRITERIA FOR EVALUATING ACCEPTABLE METHODS OF ANALYSIS  
DRAFT GUIDELINES FOR EVALUATING ACCEPTABLE METHODS OF ANALYSIS

GOVERNMENT COMMENTS AT STEP 6  
(European Community, New Zealand, United States of America)

**EUROPEAN COMMUNITY (English)**

**The wording of definitions cited in this document should be consistent with the definitions agreed upon or to be agreed upon in the framework of the Analytical Terminology for Codex Use**

**On page 95-Requirements**

The term ,*'within-laboratory reproducibility'* should be added.

Therefore, to make clear the significance of and the relation between the terms, the text should read as follows:

[ • *precision – repeatability; reproducibility (inter-laboratory); within-laboratory reproducibility* ]

**On page 95-Accuracy Estimation**

What kind of procedure to estimate the accuracy is foreseen in case no certified reference material is available?

**On page 96** the two formulae are not consistent. CI (95%) comprises four standard deviations of the mean. Consequently, in the denominator of the second formula it should read " $(CI/4)^2$ " instead of " $(CI/2)^2$ ".

**On page 98- box 'Determination Limit-Quick Reference'- line 8**

The word 'put' is to be deleted.

**On page 98 - Linearity:**

Proportional means  $y = bx$ , linear means  $y = a + bx$ . If "linearity" is to be defined, the word "proportional to" must be changed to "linearly dependent on". The following clause "This proportionality ..." is superfluous, because each linearity is defined by a mathematical expression, a priori or not a priori. The third clause "The linearity limits ..." is statistical nonsense: no statistician could tell what an *application* of a model with a *known* confidence level is ( and 1% is not a usual value for the confidence level).

In addition, in the first clause the full stop should come after the word "analyte" to be in line with the other definitions, and instead of "quantity" it should read "concentration or amount".

The European Community would favour the following definition for linearity:

**Proposed definition:**

*The ability of a method of analysis, within a certain range, to provide an instrumental response or results linearly dependent on the concentration or amount of the analyte.*

**On page 101-Precision Characteristics**

The text should read:

[Repeatability / reproducibility: Precision under repeatability/reproducibility conditions.

Repeatability conditions: ....

Reproducibility conditions: ...

Note: ... the conditions must be explicitly stated.

Within-laboratory reproducibility (wR): Precision under within-laboratory reproducibility conditions.

Within-laboratory reproducibility conditions: Conditions where test results are obtained with the same method, on different test items in the same laboratory by different operators using different or the same equipment.

Repeatability/reproducibility standard deviation: The standard deviation of test results obtained under repeatability / reproducibility conditions.

Within-laboratory reproducibility standard deviation: The standard deviation of test results obtained under within-laboratory reproducibility conditions.

Notes:

1. It is the measure of the dispersion of the distribution of test results under repeatability / reproducibility / within-laboratory reproducibility conditions.
2. Similarly, 'repeatability / reproducibility / within-laboratory reproducibility variance' and 'repeatability / reproducibility / within-laboratory reproducibility coefficient of variation' could be defined... under repeatability / reproducibility / within-laboratory reproducibility conditions.

Repeatability / reproducibility limit: ... ]

**On page 101 - Section "Estimation":** The word "*satisfactory*" should be defined in a way which allows to draw conclusions from a comparison with existing methods and values obtained from the Horwitz equation, respectively. Formulae for the calculation of a theoretical value for the repeatability and reproducibility according to Horwitz are given. The given details (three concentration ranges and modified formulae) are not clear and therefore need further clarification.

### **On page 102-Selectivity**

For the definition of '*Selectivity*', the same wording as in its definition in 'Analytical Terminology for Codex Use' should be used. Therefore the definition of '*Selectivity*' is to be amended and the term '*Specificity*' is to be deleted.

The text should read:

[Definition

Selectivity is the extent ... interferences from other components of similar behaviour.

...

Estimation

Selectivity is a measure that...]

### **On page 104 Note**

A reference must be made to Appendix V instead of Appendix VII.

## **COMMUNAUTE EUROPEENNE (français)**

**Le libellé des définitions citées dans le présent document devrait être conforme à celui des définitions établies ou à établir dans le cadre de la Terminologie analytique utilisée par le Codex**

### **Page 112 - Critères**

Il convient d'ajouter les termes «*reproductibilité intralaboratoire*».

Afin de clarifier le sens des termes et leur relation, il convient de libeller le texte de la manière suivante:

[● *fidélité – répétabilité; reproductibilité (interlaboratoire); reproductibilité intralaboratoire*]

### **Page 112 - Exactitude**

Quel type de procédure est-il prévu pour évaluer l'exactitude dans le cas où aucun document de référence certifié n'est disponible?

**Page 113**, les deux formules ne sont pas cohérentes. CI (95 %) comprend quatre écarts-type de la moyenne. Par conséquent, le dénominateur de la seconde formule devrait être « $(CI/4)^2$ » au lieu de « $(CI/2)^2$ ».

#### **Page 114 – encadré «Seuil de détection - Aide-mémoire» - ligne 8**

Le terme «*put*» doit être supprimé dans la version anglaise du document.

#### **Page 115 - Linéarité**

Proportionnel signifie  $y = bx$ , linéaire signifie  $y = a + bx$ . Si l'on veut définir le terme «*linéarité*», il convient de remplacer les termes «*proportionnels à*» par les termes «*linéairement dépendants de*». La phrase suivante, qui commence par «*Cette proportionnalité...*», est superflue, car toute linéarité est définie par une formule mathématique, que ce soit a priori ou non. La troisième phrase, qui débute par «*Les limites de la linéarité...*», est absurde du point de vue statistique: aucun statisticien ne pourrait dire ce que signifie *appliquer* un modèle avec un niveau de confiance *connu* (en outre, le niveau de confiance ne s'établit pas à 1 % généralement).

De plus, pour des raisons d'homogénéité avec les autres définitions, le point de ponctuation de la première phrase devrait être placé après le terme «*analyte*», et le terme «*quantité*» («*quantity*» dans la version anglaise) devrait être remplacé par les termes «*concentration ou quantité*» («*concentration or amount*» dans la version anglaise).

La Communauté européenne pencherait pour la définition suivante de la linéarité:

#### **Définition proposée:**

*Par linéarité, on entend l'aptitude d'une méthode d'analyse, sur une étendue donnée, à provoquer une réaction ou des résultats instrumentaux linéairement dépendants de la concentration ou de la quantité d'analyte.*

#### **Page 101 – Fidélité**

Le texte devrait être libellé comme suit:

[«Répétabilité/reproductibilité: fidélité dans des conditions de répétabilité/reproductibilité.

Conditions de répétabilité: ...

Conditions de reproductibilité: ...

Remarque: ... Les conditions doivent être indiquées de façon explicite.

Reproductibilité intralaboratoire(wR): fidélité dans des conditions de reproductibilité intralaboratoire.

Conditions de reproductibilité intralaboratoire: conditions dans lesquelles des résultats d'essais indépendants sont obtenus par la même méthode sur des individus d'essai différents dans le même laboratoire, avec des opérateurs différents utilisant le même équipement ou des équipements différents.

Écart-type de répétabilité/reproductibilité: écart type des résultats d'essais obtenus dans des conditions de répétabilité/reproductibilité.

Écart-type de reproductibilité intralaboratoire: écart type des résultats d'essais obtenus dans des conditions de reproductibilité intralaboratoire.

Remarques:

3. Il s'agit de la mesure de la dispersion de la distribution des résultats d'essais dans des conditions de répétabilité/reproductibilité/reproductibilité intralaboratoire.
4. De même, on pourrait définir la «variance de répétabilité/reproductibilité/reproductibilité intralaboratoire» et le «coefficient de variation de répétabilité/reproductibilité/reproductibilité intralaboratoire» ... dans des conditions de répétabilité/reproductibilité/reproductibilité intralaboratoire.

Limite de répétabilité/reproductibilité: ... ]

**Page 101 – Estimation:** le terme «satisfaisant» devrait être défini de telle manière que l'on puisse tirer des conclusions de la comparaison avec, d'une part, les méthodes existantes et, d'autre part, les valeurs obtenues à partir de l'équation d'Horwitz. Des formules de calcul des valeurs de répétabilité et de reproductibilité

théoriques selon Horwitz sont présentées. Les données indiquées (trois plages de concentration et des formules modifiées) sont confuses et demandent des éclaircissements.

### **Page 119 - Sélectivité**

Pour la définition du terme «sélectivité», il convient d'employer la même définition que celle qui figure dans la *Terminologie analytique utilisée par le Codex*. Il convient, par conséquent, de modifier la définition du terme «sélectivité» et de supprimer le terme «spécificité».

Le texte devrait être libellé comme suit:

[Définition

La sélectivité est la capacité ... interférences d'autres composants ayant le même comportement.

...

Estimation

La sélectivité évalue... ]

### **Page 121 - Remarque**

Il doit être fait référence à l'annexe V au lieu de l'annexe VII.

### **COMUNIDAD EUROPEA (Español)**

**La redacción de las definiciones citadas en el presente documento debería ser coherente con las definiciones que han sido o van a ser acordadas en el marco de la Terminología Analítica para Uso del Codex.**

### **Página 106. Requisitos**

Debería añadirse el término «*reproducibilidad intralaboratorios*».

Así pues, para aclarar el significado de los términos y la relación existente entre ellos, el texto debería rezar como sigue:

«● *precisión — repetibilidad; reproducibilidad (interlaboratorios); reproducibilidad intralaboratorios*».

### **Página 107. Estimación de la exactitud**

¿Qué tipo de procedimiento está previsto para hacer una estimación de la exactitud en caso de que no se disponga de material de referencia certificado?

**Página 107.** No hay coherencia entre las dos fórmulas. CI (95 %) comprende cuatro desviaciones típicas de la media; por consiguiente, el denominador de la segunda fórmula debería decir « $(CI/4)^2$ » en lugar de « $(CI/2)^2$ ».

### **Página 109. Cuadro «Límite de detección – Referencia rápida», línea 8**

En la versión en inglés debe suprimirse la palabra «*put*».

### **Página 110. Linealidad**

Proporcional significa  $y = bx$ ; lineal significa  $y = a + bx$ . Si ha de definirse la «*linealidad*», el texto «*proporcionales a*» debe sustituirse por «*linealmente dependientes de la*». La frase siguiente, que empieza con «*Esta proporcionalidad ...*», es superflua, ya que toda linealidad viene definida por una expresión matemática, *a priori* o no. La tercera frase, que comienza por «*Los límites de la linealidad ...*», no tiene sentido desde el punto de vista estadístico: ningún estadístico podría decir qué es la *aplicación* de un modelo con un nivel de confianza *conocido* (además, el nivel de confianza no suele situarse en el 1 %).

Por otro lado, en la primera frase, el punto y seguido debería ir detrás de «*analito*» para estar en consonancia con las demás definiciones; la palabra «*calidad*» («*quantity*» en la versión en inglés) debería sustituirse por «*la concentración o la cantidad*» («*concentration or amount*» en la versión en inglés).

La Comunidad Europea estaría a favor de la siguiente definición de linealidad:

### **Definición propuesta:**

*La capacidad de un método de análisis, dentro de un determinado intervalo, de dar una respuesta o resultados instrumentales que sean linealmente dependientes de la concentración o la cantidad de analito.*

### **Página 113. Características de precisión**

El texto debería rezar como sigue:

«Repetibilidad/reproducibilidad: Precisión en condiciones de repetibilidad/reproducibilidad.

Condiciones de repetibilidad: ...

Condiciones de reproducibilidad: ...

Nota: ... Las condiciones deben indicarse expresamente.

Reproducibilidad intralaboratorios (wR): Precisión en condiciones de reproducibilidad intralaboratorios.

Condiciones de reproducibilidad intralaboratorios: Condiciones en que los resultados de un ensayo se obtienen aplicando el mismo método a elementos de ensayo diferentes, en el mismo laboratorio, con distintos operadores y utilizando los mismos equipos o equipos diferentes.

Desviación típica de la repetibilidad/reproducibilidad: La desviación típica de los resultados de un ensayo en condiciones de repetibilidad/reproducibilidad.

Desviación típica de la reproducibilidad intralaboratorios: La desviación típica de los resultados de un ensayo en condiciones de reproducibilidad intralaboratorios.

Notas:

5. Es el grado de dispersión de la distribución de los resultados del ensayo en condiciones de repetibilidad/reproducibilidad/ reproducibilidad intralaboratorios.
6. De manera análoga, la “varianza de la repetibilidad/reproducibilidad/ reproducibilidad intralaboratorios” y el “coeficiente de variación de la repetibilidad/reproducibilidad/ reproducibilidad intralaboratorios” podrían definirse ... en condiciones de repetibilidad/reproducibilidad/ reproducibilidad intralaboratorios.

Límite de repetibilidad/reproducibilidad: ... ».

**Página 114. Estimación:** El término «*satisfactorios*» debería definirse de manera que pudieran extraerse conclusiones de la comparación con los métodos existentes y con los valores obtenidos con la ecuación de Horwitz, respectivamente. Se ofrecen fórmulas para calcular un valor teórico de la repetibilidad y la reproducibilidad conforme a Horwitz. Los datos indicados (tres márgenes de concentración y fórmulas modificadas) son confusos y precisan, por tanto, aclaración.

#### **Página 115. Selectividad**

Para el término «*selectividad*» debería emplearse la misma definición que en la Terminología Analítica para Uso del Codex. Así pues, debe modificarse la definición de «*selectividad*» y suprimirse el término «*especificidad*».

El texto debería rezar así:

«Definición

La selectividad es el grado ... interferencias de otros componentes de comportamiento similar...

...

Estimación

La selectividad es una medida que ...»

#### **Página 117. Nota**

Debe hacerse referencia al Apéndice V en lugar del Apéndice VII.

#### **NEW ZEALAND**

##### **General comment**

The paper describes the stages that should be used in any method development – establishing the performance criteria for a method. However, it is unclear from reading this document when a candidate method is deemed to meet the criteria.

## Specific comments

### Page 96

Line 11. The statement “A z-value outside the range  $|z| \leq 2$  indicates a significant bias and a bias correction should be made” is correct, but leaves open the questions:

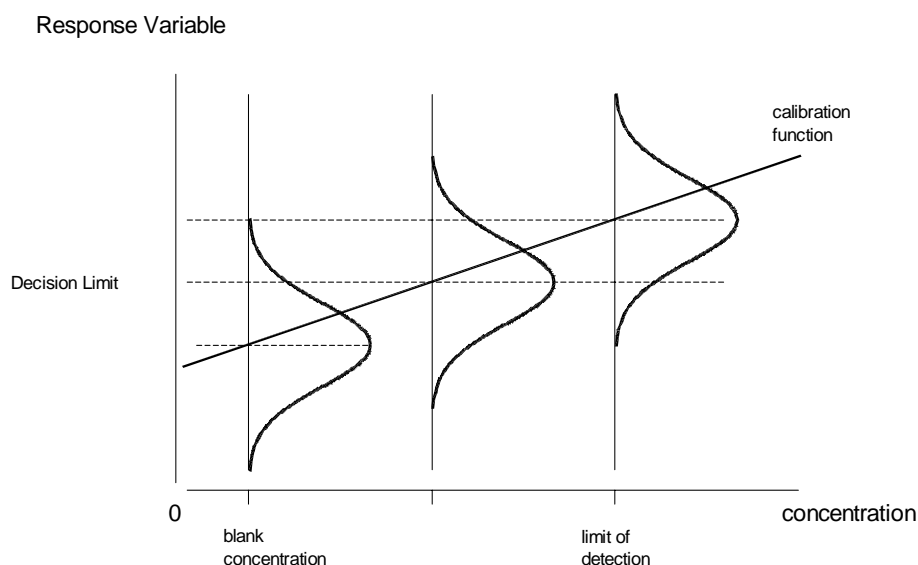
- Is the bias correction a constant or does it vary over the range of the method?
- What bias correction should be applied? The formulae given show that there is a significant bias, and by inference an estimate of the bias can be obtained, but this estimate is subject to uncertainty (approximately twice the magnitude of the denominator of the relevant formula).

Line 23 the Youden approach (suggested) is one approach that can be used. However, it must be remembered that this is a classical example of a factorial experiment and that there are any number of other factorials (both full and fractional), as well as other types of experimental design, that might better suit the particular method development.

Line 24 Ruggedness is not defined

Lines 29-33

This alternative ‘definition’ is unclear, but could be clarified using a diagram similar to that below, based on Taylor, Taylor J K, *Quality Assurance of Chemical Measurements*. Lewis Publishers, Chelsea, Michigan, 1987:



### Page 97

Lines 12-14. It is unclear to the reader what methods should be used. Given that the audience is Codex (i.e. regulatory) perhaps only the exact method of IUPAC should be discussed.

Quick-reference box. Given that the sample standard deviation,  $s$ , is an estimate and therefore subject to uncertainty there is obviously uncertainty in the estimate of the detection limit that is obtained using this method. With  $n=10$  samples the confidence interval for the true standard deviation ( $\sigma$ ) is 68% to 182% of the sample standard deviation ( $s$ ). The same uncertainty follows through to the detection limit

Final lines: ‘6 or 10 standard deviations’ are routinely recommended. New Zealand suggests that in a document such as this a more exact recommendation be made.

### Page 98

Final paragraph: we suggest that a diagram would facilitate reading.

### Page 100

Working and linear range – quick reference box

The number of repeats depends on the degree of confidence required by the researcher.

The statement ‘random distribution about the straight line confirms linearity’ is factually incorrect. A random distribution only implies there is insufficient evidence to reject the hypothesis of linearity – especially when there are only 6 data points.

The fitting of a non-linear curve recommended in the comments column would seem inconsistent with the concept of linearity.

#### Precision Characteristics

Although no specific details are given, we are not convinced of the need to apply acceptance criteria to the precision characteristics of a method. This would suggest that a method meeting the criteria could be used ‘as-is’, when in fact elsewhere in Codex there is acknowledgement that the uncertainty must be taken into account when test results are used to assess compliance. We would argue that this is the case, regardless of whether the candidate method is more or less precise than some criterion levels.

#### **Page 103**

Quick reference box . The number of repeats depends on the degree of confidence required by the researcher.

#### **UNITED STATES**

The United States fully supports the need for clear guidelines that enable consistent interpretation of the criteria approach across the Codex Community. We believe that if the guidelines recommended in this document were used by the Codex Community there would be a better chance of selecting appropriately validated analytical methods for monitoring compliance with Codex Standards.

Our major concern is that the Draft Guidelines for Evaluating Acceptable Methods of Analysis may not be sufficiently clear to the Codex Community especially in regards to determining when a candidate method is deemed to meet the criteria. In order to assist the users in their implementation of the CCMAS guidelines, we suggest that the document should have an example or two that apply the guidelines in a step by step manner for evaluating the acceptability of a specific analytical method. We also suggest that CCMAS continue work on refining this version, revise the terminology definitions to be consistent with changes adopted by CCMAS during discussions at the upcoming meeting and incorporate comments from the Codex Community in response to this CL.