

C O D E X A L I M E N T A R I U S

Международные стандарты на пищевые продукты



Продовольственная и
сельскохозяйственная
организация
Объединенных Наций



Всемирная
организация
здравоохранения

E-mail: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ И ВНЕДРЕНИЮ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ НОРМАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

CAC/GL 71-2009

Приняты в 2009 г. Пересмотрены в 2012, 2014 гг.

Содержание

- 1. ВВЕДЕНИЕ**
- 2. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ**
- 3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**
- 4. ПОДХОД НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ РИСКА**
- 5. ОПРЕДЕЛЕНИЯ (В КОНТЕКСТЕ НАСТОЯЩИХ МЕТОДИЧЕСКИХ УКАЗАНИЙ)**
- 6. НОРМАТИВНАЯ БАЗА**
 - 6.1 Обязанности
 - 6.2 Одобрение компетентным органом
 - 6.3 Информация о ветеринарных препаратах
 - 6.4 Продажа и применение
 - 6.5 Ответственность предприятий (практические рекомендации)
- 7. ПРОГРАММЫ ВЕРИФИКАЦИИ**
 - 7.1 Цель
 - 7.2 Общие принципы разработки
 - 7.3 Разработка комплексных и специализированных программ верификации
 - 7.4 Профили рисков
- 8. ВЫБОР ПРОГРАММЫ ВЕРИФИКАЦИИ**
 - 8.1 Комплексные программы верификации
 - 8.2 Риск-ориентированные программы верификации
 - 8.3 Опросы
 - 8.4 Пересмотр
- 9. ОТБОР ПРОБ**
 - 9.1 Общие положения
 - 9.2 Прослеживаемость/отслеживание продукта
- 10. СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**
 - 10.1 Общие положения
 - 10.2 Удержание партий товара на время проведения лабораторных анализов
 - 10.3 Интерпретация результатов
 - 10.4 Программы анализа в пунктах ввоза (специальные требования)
- 11. МЕРЫ СО СТОРОНЫ КОНТРОЛИРУЮЩИХ ОРГАНОВ**
 - 11.1 Расследование случаев несоответствия нормам
 - 11.2 Меры при обнаружении несоответствия нормам: поведение сотрудников
 - 11.3 Меры при обнаружении несоответствия нормам: продукция
 - 11.4 Корректирующие меры при обнаружении несоответствия нормам
- 12. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В РАМКАХ ПРОГРАММ КОНТРОЛЯ ДВУХ КОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ**

Аналитические методы контроля остатков

Общие положения об аналитических методах контроля остатков
- 13. ВВЕДЕНИЕ**
- 14. ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ ОСТАТКОВ**
- 15. ПОЛОЖЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ОТБОРА И ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**
 - 15.1 Определение требований к методам
 - 15.2 Применение других методических указаний Комиссии Кодекса Алиментариус
 - 15.3 Валидация метода и соответствие цели
 - 15.4 Валидация в рамках одной лаборатории: критериальный подход

Особенности аналитических методов для определения остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах
- 16. ВВЕДЕНИЕ**
- 17. ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ**

18. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

- 18.1 Показатели эффективности отборочных методов
- 18.2 Показатели эффективности количественных методов
- 18.3 Показатели эффективности подтверждающих методов
- 18.4 Общие показатели эффективности методов, применяемых в программе нормативного контроля

19. ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ И ВАЛИДАЦИИ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ ОСТАТКОВ

- 19.1 Отбор материала проб для валидации
- 19.2 Неопределенность измерений
- 19.3 Применение внутренних стандартов
- 19.4 Факторы внешней среды
- 19.5 Выбор модели валидации
- 19.6 Контроль и обеспечение качества

Приложение А. Стратегии отбора проб**A1. ОБЪЕКТИВНЫЙ ОТБОР ПРОБ**

- A1.1 Цель
- A1.2 Статистические аспекты, касающиеся размера совокупности, из которой производится отбор проб
- A1.3 Сообщение о степени достоверности отбора проб

A2. НАПРАВЛЕННЫЙ (ЦЕЛЕВОЙ) ОТБОР ПРОБ

- A2.1 Цель

Приложение В. Отбор продукции**V1. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ****V2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ****V3. ПРОЦЕДУРЫ ОТБОРА****V4. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПРОБ МЕДА****V5. СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

- V5.1 Стратифицированный случайный отбор проб
- V5.2 Систематический отбор проб
- V5.3 Отбор со смещением или отбор на основе вероятных наихудших случаев

V6. ПОДГОТОВКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОБ**V7. ОТГРУЗКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОБ****V8. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В ЛАБОРАТОРИИ****V9. ДОКУМЕНТЫ ДЛЯ ПРОБ**

Требования к типу и объему проб для различных продуктов

Таблица А. Продукты из мяса сельскохозяйственных животных и птиц

Таблица В. Молоко, яйца и молочные продукты

Таблица С. Продукты аквакультуры

Приложение С. Показатели эффективности мультиостаточных методов для ветеринарных препаратов**C1. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ****C2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ****C3. КРАТКИЙ ОБЗОР ПАРАМЕТРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ И ОПРЕДЕЛИТЬ ДЛЯ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА****C4. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ****C5. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОТБОРОЧНОГО АНАЛИЗА****C6. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА****C7. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ МЕТОДОВ****C8. ВАЛИДАЦИЯ ПОЛНОСТЬЮ ОХАРАКТЕРИЗОВАННЫХ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ**

1. ВВЕДЕНИЕ

При разработке и организации работы современных систем производства пищевых продуктов необходимо гарантировать, что применение ветеринарных препаратов для сельскохозяйственных животных не будет представлять опасности для здоровья человека.

Основную ответственность за обеспечение безопасности пищевых продуктов несут коммерческие организации, участвующие в производстве и реализации пищевых продуктов. Задача компетентных органов — контролировать использование ветеринарных препаратов и гарантировать применение надлежащих методик и эффективных мер в рамках систем распределения ветеринарных препаратов и производства пищевых продуктов, чтобы обеспечить надежную защиту здоровья потребителей и соблюдение принципов добросовестной торговли, что также согласуется с целями Кодекса Алиментариус. Все стороны также несут ответственность за информирование и просвещение потребителей, чтобы помочь им в правильном выборе пищевых продуктов животного происхождения.

Внедрение программы обеспечения безопасности на основе оценки риска для всех категорий пищевых продуктов подразумевает применение соответствующих средств контроля и методов верификации в зависимости от того, с каким риском может быть связано употребление определенной категории пищевых продуктов. Применение подхода на основе оценки риска для всех категорий пищевых продуктов и классов угроз позволит направлять ресурсы в те области, где с наибольшей долей вероятности удастся обеспечить реальную защиту здоровья людей.

Профили рисков для различных угроз могут различаться в зависимости от страны, региона, вида и (или) системы производства. Внедрение программы обеспечения контроля и верификации на основе оценки риска позволит странам-экспортерам подтверждать безопасность экспортируемых пищевых продуктов, а странам-импортерам — с уверенностью принимать такие партии товара.

В то же время признается, что развивающимся странам может потребоваться переходный период и (или) техническое содействие, чтобы в полной мере внедрить настоящие методические указания.

2. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

Цель настоящего руководства — предоставить правительствам общие принципы и указания по разработке и внедрению национальных программ обеспечения безопасности пищевых продуктов в сфере торговли в отношении остатков ветеринарных препаратов. Действующие и последующие приложения к настоящему руководству могут уточнять вопросы, которые могут быть актуальны для программ контроля и верификации продуктов, полученных от животных определенных видов. Такие приложения следует рассматривать совместно с принципами, изложенными в настоящем руководстве.

3. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Программы контроля остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах должны:

- i. Основываться на оценке рисков — при этом профили рисков должны быть реалистичными, а сами риски должны оцениваться как с достаточно высокой степенью вероятности связанные с пищевыми продуктами, полученными с помощью соответствующих систем производства;
- ii. Делать упор на профилактику на основе реалистичных профилей рисков, связанных с вероятным или известным использованием одобренных, не одобренных и запрещенных ветеринарных препаратов в системе производства;
- iii. Включать регуляторные меры, соразмерные риску для здоровья человека, связанному с определенной угрозой, в сравнении с другими связанными с пищевыми продуктами угрозами;
- iv. Гарантировать ответственность всех лиц, вовлеченных в системы производства, реализации и обработки животных и (или) полученных от них пищевых продуктов, чтобы в результате действий или бездействия указанных лиц небезопасные продукты животного происхождения не поступили в продажу;
- v. Признавать, что основным средством обеспечения безопасности пищевых продуктов является применение средств и мер контроля до заготовки продукции;
- vi. Признавать, что основной задачей аудитов и программ отбора проб является проверка внедрения и эффективности средств и мер контроля, применявшихся до заготовки продукции;
- vii. Ориентироваться на предоставление гарантий на уровне системы и населения;

viii. Быть экономически эффективными и пользоваться поддержкой заинтересованных сторон.

В реальности применение ветеринарных препаратов регулируется во многих странах по целому ряду причин, в числе которых здоровье и благополучие животных и защита окружающей среды. Если такие случаи применения и связанные с ними стандарты не входят в сферу компетенции Комиссии Кодекса Алиментариус, но в целях эффективности включены в принятую компетентным органом программу контроля остатков, они должны быть четко определены и обоснованы.

Рекомендованные Комиссией Кодекса Алиментариус процедуры отбора проб для оценки остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах не включены в общие процедуры отбора проб пищевых продуктов, разработанные *Комитетом Кодекса по методам анализа и отбора проб*. Соответственно, в настоящих указаниях изложены процедуры отбора проб, применяемые на всех этапах программы контроля.

Безопасность пищевых продуктов достигается за счет внедрения соответствующих правил на всех этапах: от первичного производства или импорта до розничной продажи или экспорта — и требует привлечения всех участвующих сторон. Компетентные органы должны проверять надлежащее внедрение программ и применение соответствующих мер, если в них есть необходимость.

Для принятия решений компетентными органами важна надежность лабораторных результатов. Поэтому официальные лаборатории должны использовать методы, утвержденные в качестве соответствующих целевому назначению, и работать согласно принципам управления качеством, принятым на международном уровне (например, стандарт ISO 17025).

Программа контроля, разработанная и внедряемая в соответствии с настоящими указаниями, дает странам-импортерам гарантию, что принимаемые ими партии товаров признаны безопасными в стране-экспортере.

4. ПОДХОД НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ РИСКА

Применение подхода на основе оценки риска на всех этапах производственной цепочки, для всех категорий пищевых продуктов и в отношении любых потенциальных угроз позволит компетентным органам направить в зоны повышенного риска ресурсы, которые могут в значительной степени повлиять на защиту здоровья потребителей.

Постоянное соблюдение принятых норм и регулярный контроль в большей степени способствуют достижению безопасности пищевых продуктов, чем проверка конечного продукта.

Остатки могут оказывать негативное воздействие на потребителей, в том числе:

- (a) хроническое неблагоприятное токсическое воздействие;
- (b) острое фармакологическое воздействие на потребителей и на микрофлору желудочно-кишечного тракта;
- (c) аллергические реакции.

Если по результатам оценки риска одна или несколько таких конечных точек признаны существенными для здоровья человека, допускается использование разных средств контроля и программ мониторинга. Обнаружение не соответствующих нормам остатков (например, превышающих применимые значения МДУ) является достаточным основанием для контроля со стороны регулирующих органов.

У животных и (или) в рамках систем производства могут применяться различные ветеринарные препараты и другие химические вещества, которые в итоге могут оказаться в полученных от них продуктах. Однако их важность с точки зрения защиты здоровья потребителей зависит от типа и источника.

Четкое понимание того, при каких обстоятельствах каждый применяемый ветеринарный препарат действительно может представлять риск для потребителей продуктов животного происхождения, наряду с оценкой вероятности наступления такого риска позволят определить, какие средства контроля и программы верификации следует включить при разработке национальных программ контроля остатков и верификации.

Внедрение программы контроля и верификации на основе оценки риска позволит странам-экспортерам при необходимости подтверждать безопасность экспортируемых пищевых продуктов, а странам-импортерам — с уверенностью принимать такие партии товара с учетом любых иных дополнительных оценок, которые они сочтут необходимыми.

К программам обеспечения безопасности экспортируемых продуктов должны применяться те же принципы, что и к разработке и внедрению национальных программ обеспечения безопасности.

5. ОПРЕДЕЛЕНИЯ (В КОНТЕКСТЕ НАСТОЯЩИХ МЕТОДИЧЕСКИХ УКАЗАНИЙ)

Компетентные органы. Официальные государственные организации/ведомства, наделенные соответствующими полномочиями¹.

Утвержденный. Официально уполномоченный или признанный компетентным органом.

На основе оценки риска. Ориентированный и соразмерный оценке вероятности и серьезности неблагоприятного воздействия на потребителей.

Профили рисков. Определение приведено в Руководстве по процедурам Кодекса. В отношении ветеринарных препаратов профили рисков связывают систему производства с потенциальным риском для здоровья потребителя. Они служат основой для разрешений и ограничений использования.

Верификация системы. Получение общей информации о степени применения мер и средств контроля.

Риск-ориентированные программы верификации. Проверка/аудит и (или) отбор проб/лабораторный анализ конкретных поставщиков или продуктов с целью выявить отклонения от норм.

Объективный отбор проб. Отбор проб случайным образом из определенной совокупности с целью получить информацию о наличии отклонений от норм в отношении остатков. Как правило, проводится ежегодно на национальном уровне. Выбор соединений, проверяемых в рамках объективного отбора проб, как правило, основывается на профилях рисков и доступности лабораторных методов, которые можно использовать для проверки соблюдения нормативных требования. Результаты объективного отбора проб представляют собой меру эффективности и целесообразности мер и средств контроля в рамках более широкого сегмента системы производства.

Опрос. Сбор дополнительных данных с целью исследования остатков, связанных с применением конкретного ветеринарного препарата или с типом производства.

Период выведения / период ожидания (ограничение на заготовку пищевых продуктов). Определение приведено в принятом Кодексом «Глоссарии терминов и определений: остатки ветеринарных препаратов в пищевых продуктах» (CAC/MISC 5-1993). Период также может быть представлен в формате последовательности событий или иных факторов.

Система производства. Методы или виды деятельности, используемые в производстве пищевых продуктов, предназначенных для употребления человеком.

Контроль качества (в лабораториях по исследованию остаточных уровней). Мониторинг факторов, связанных с анализом пробы, лицом, проводящим испытания.

Обеспечение качества (в лабораториях по исследованию остаточных уровней). Независимая проверка с целью гарантировать надлежащее выполнение аналитической программы.

Система управления качеством. Система, гарантирующая, что управление лабораторией и ее деятельность осуществляются в соответствии с требованиями признанных на международном уровне стандартов качества по производству данных по качеству и результатов проверки качества (например, ISO 17025: 2005).

6. НОРМАТИВНАЯ БАЗА

6.1 Обязанности

Основную ответственность за обеспечение безопасности пищевых продуктов несут предприятия / коммерческие организации, участвующие в производстве, обработке и реализации пищевых продуктов.

Компетентные органы регулируют использование ветеринарных препаратов и проверяют применение надлежащих методик и эффективных мер в рамках систем распределения ветеринарных препаратов и производства пищевых продуктов, чтобы обеспечить защиту потребителей и оказывать содействие торговле, что также согласуется с целями Кодекса Алиментариус.

Компетентный орган, ответственный за предоставление потребителям гарантий в отношении пищевых продуктов, должен обладать достаточными знаниями и полномочиями, чтобы осуществлять контроль за ветеринарными препаратами, реализуемыми и применяемыми в системах производства, а также обладать достаточными знаниями о безопасности пищевых продуктов.

¹ Определение из «Методических указаний по производству, переработке, маркировке и сбыту органических пищевых продуктов» (CAC/GL 32-1999).

6.2 Одобрение компетентным органом

6.2.1 Критерии

Необходимо установить соответствующие официальные критерии одобрения. Такие критерии могут включать принятие оценок других признанных компетентных органов в тех случаях, когда используются аналогичные схемы применения.

Системы одобрения должны:

- (a) предусматривать оценку безопасности остатков ветеринарного препарата для человека на основе анализа риска и при необходимости устанавливать максимально допустимые уровни;
- (b) учитывать потребности производителей, чтобы уменьшить стремление использовать неодобренные ветеринарные препараты или запрещенные вещества.

Системы одобрения должны учитывать тот факт, что профили рисков и способы управления рисками могут существенно различаться в разных системах производства и регионах.

6.2.2 Ограничения на одобрение

Условия одобрения ветеринарных препаратов должны быть прописаны в соответствующих национальных нормативных актах.

Чтобы снизить потенциальный риск, ограничения могут быть наложены на:

- (a) составы;
- (b) критерии применения (например, время, вид) и способ введения;
- (c) показания к применению; и
- (d) период выведения / период ожидания / ограничение на заготовку пищевых продуктов.

6.2.3 Национальный реестр

Все составы одобренных в стране ветеринарных препаратов должны быть включены в национальный реестр.

6.3 Информация о ветеринарных препаратах

Для каждого одобренного состава ветеринарного препарата должны быть предусмотрены информационные и (или) образовательные программы по надлежащему применению, чтобы гарантировать эффективное лечение и одновременно защиту потребителей.

6.4 Продажа и применение

Национальные/региональные нормативные акты должны устанавливать, какие ветеринарные препараты можно продавать на внутреннем рынке и как их следует применять. Не допускается применение составов, не зарегистрированных в национальном реестре. Чтобы не допустить такого применения, необходимо предусмотреть штрафные санкции.

Если это оправдано соответствующими профилями рисков, компетентные органы могут ввести дополнительные условия продажи и применения определенных ветеринарных препаратов, чтобы гарантировать их надлежащее применение и предотвратить неправильное применение или злоупотребление.

Такие условия продажи и применения могут включать следующее:

- (a) требование, чтобы все продажи осуществлялись по рецепту ветеринара или иного специалиста, обладающего надлежащей компетенцией;
- (b) ограничение возможности введения препарата только определенными лицами или специалистами, обладающими надлежащей компетенцией;
- (c) требование использовать определенные отметки, которые позволят определить, какие животные, получали препарат / в рамках каких систем производства использовался препарат;
- (d) требование регистрировать и (или) вносить в единую базу данных всех способы применения.

Эффективность и необходимость дополнительных условий применения следует регулярно пересматривать с учетом местного профиля рисков. При этом необходимо учитывать, что

невозможность получить необходимое лечение может способствовать применению не одобренных ветеринарных препаратов или запрещенных веществ.

Компетентные органы вправе принимать законы/нормативные акты, которые в качестве исключения допускают применение не одобренных ветеринарных препаратов по не одобренным/ незарегистрированным показаниям в соответствии с письменными инструкциями ветеринара и под его надзором. Такие законы должны соответствовать национальным и (или) международным руководствам и технической информации по данному вопросу.

Для лечения животных, которые дают молоко, яйца или мед для употребления в пищу, следует применять только ветеринарные препараты, специально утвержденные для применения у лактирующих животных, птиц-несушек и медоносных пчел. Специальные исключения могут быть предусмотрены для применения по не одобренным/ незарегистрированным показаниям.

6.5 Ответственность предприятий (практические рекомендации)

Производители должны использовать только те ветеринарные препараты, которые были одобрены для применения у сельскохозяйственных животных. Не допускается применение не одобренных ветеринарных препаратов. Ветеринарные препараты следует применять строго в соответствии с официально утвержденными/признанными инструкциями. Применение вне инструкции допускается только на основании прямых письменных указаний ветеринара в соответствии с законами и нормативными актами органов государственной власти. Такие указания должны соответствовать национальным и (или) международным руководствам и технической информации по данному вопросу.

Если размещаемые на этикетке инструкции по применению отсутствуют или вызывают сомнения, следует рекомендовать производителям обращаться к ветеринарам или к другим компетентным специалистам за консультацией по определению надлежащего периода выведения.

Следует вести документацию с подробной информацией о лечении и о периоде выведения/ожидания, который требуется перед тем, как животное или продукт, полученный от такого животного, могут пройти заготовку для употребления в пищу.

Предприятия (как производители сырья, так и другие) обязаны сообщать об ограничениях на заготовку пищевых продуктов (периодах выведения/ожидания), которые действуют в отношении животного или продукта животного происхождения, в момент продажи последующим покупателям.

Предприятия пищевой промышленности обязаны гарантировать, что они закупают и (или) перерабатывают животных и (или) продукты животного происхождения только у поставщиков (производителей сырья или иных), которые могут достоверно подтвердить пригодность/безопасность животного или продукта животного происхождения для целевого назначения.

Производители должны внедрить соответствующие меры по обеспечению безопасности пищевых продуктов на фермах в вопросах применения и (или) воздействия ветеринарных препаратов на сельскохозяйственных животных. Все работники, непосредственно участвующие в работе с животными, должны быть знакомы с такими мерами.

Производители должны быть способны идентифицировать всех сельскохозяйственных животных или все партии животных, которые подвергались лечению ветеринарными препаратами или воздействию ветеринарных препаратов, чтобы гарантировать соблюдение периодов выведения/ожидания.

Постоянное применение мер по обеспечению безопасности пищевых продуктов, в частности ведение документации, должно гарантировать, что продукты (например, молоко, яйца, мед) проходят заготовку только после соответствующего периода выведения/ожидания.

Подвергавшиеся лечению или воздействию препаратов животные, для которых еще не истек период выведения/ожидания, должны содержаться отдельно от животных, которые не подвергались лечению, или иметь четкие опознавательные знаки, что позволит снизить вероятность ошибок.

С продуктами, полученными от животных, в отношении которых действуют ограничения на заготовку, следует обращаться таким образом, чтобы такие продукты не смешивались с продуктами, заготавливаемыми для употребления в пищу. Любое оборудование, которое может быть загрязнено, должно быть надлежащим образом очищено перед использованием на других животных.

7. ПРОГРАММЫ ВЕРИФИКАЦИИ

7.1 Цель

Необходимо внедрить программу верификации, которая будет совмещать аудит/проверку различных точек контроля и этапов проверки заготовки продукции. Такой подход позволит не полагаться полностью на химический анализ и получить более высокую степень гарантий.

Главной целью программы верификации является достижение высокой степени уверенности в том, что имеющиеся в распоряжении меры и средства выбраны правильно и применяются в объеме, необходимом для обеспечения здоровья потребителей продуктов животного происхождения. Таким образом, задача такой программы — попытаться гарантировать, что воздействие остатков, превышающих нормы суточного потребления (НСП), происходит только в редких случаях.

Благодаря программам верификации возможны:

- (a) верификация допущений, сделанных в процессе регистрации;
- (b) выявление неприемлемых способов производства или продажи и (или) рекомендаций;
- (c) оценка эффективности информации на этикетке ветеринарного препарата в том, что касается безопасности пищевых продуктов;
- (d) оценка эффективности образовательных программ и программ снижения риска;
- (e) оценке систем управления качеством;
- (f) проверка выполнения и эффективности корректирующих мер.

7.2 Общие принципы разработки

При необходимости программы верификации должны охватывать всю цепочку продовольственного снабжения. Следует внедрить комплексную систему проверок/аудитов и отбора проб/лабораторного анализа. Выбор частоты, времени проведения и вида проводимых мероприятий должен основываться на оценке риска, чтобы обеспечить максимально эффективный контроль.

В зависимости от цели и критериев, применяемых при отборе проб, программы верификации можно классифицировать следующим образом:

- (a) комплексные программы верификации;
- (b) риск-ориентированные программы верификации;
- (c) опросы;
- (d) программы анализа в пунктах ввоза.

Программы верификации могут строиться вокруг оценки

- (a) эффективности системы контроля; и (или)
- (b) соблюдения требований отдельными лицами или группами.

7.3 Разработка комплексных и специализированных программ верификации

В рамках программы верификации необходимо:

- (a) поставить определенную цель;
- (b) определить выборку, из которой будет проводиться отбор проб;
- (c) указать, является ли отбор проб объективным или целевым (направленным):
 - на основе статистических данных определить количество проб для протоколов объективного отбора проб,
 - для направленного отбора проб заранее установить критерии отбора,
- (d) предварительно определять критерии, применяемые к анализу результатов;
- (e) определить процедуры отбора проб и идентификации, которые позволят отследить происхождение каждого образца и получить независимое подтверждение результата в спорной ситуации.

7.4 Профили рисков

Компетентные органы несут ответственность за определение профилей рисков для своей страны и (или) системы производства.

Частота и строгость верификации или проверок/аудита для каждого остатка препарата, выбранного в целях мониторинга в рамках программы верификации системы, зависят от ветеринарного препарата и способов его применения.

К связанным с профилем риска ветеринарных препаратов факторам относят:

- (a) тип существующей угрозы;
- (b) класс и степень тяжести неблагоприятного воздействия на здоровье человека, связанного с остатком (например, хроническое токсическое воздействие, острое фармакологическое воздействие, аллергическая реакция или микробиологическое нарушение);
- (c) обстоятельства применения и (или) производства, при которых образуется остаток, и вероятность его наличия в пищевых продуктах, полученных посредством системы производства, в концентрациях и с периодичностью, которые представляют риск для здоровья потребителей;
- (d) рацион, при котором остаток может представлять реальную угрозу здоровью человека.

Компетентные органы должны попытаться дать реалистичную оценку, какие виды ветеринарных препаратов, в каком количестве и по какой схеме применяются в их юрисдикции.

Также следует принять во внимание:

- (a) обстоятельства, при которых каждый ветеринарный препарат начинает оказывать неблагоприятное воздействие на здоровье потребителей;
- (b) вероятность возникновения таких обстоятельств.

При рассмотрении и ранжировании остатков ветеринарных препаратов, которые могут присутствовать на некоторых этапах системы производства, следует описывать потенциальные источники и пути попадания.

Следует обратить внимание на следующие источники остатков ветеринарных препаратов:

- (a) ветеринарные препараты, разрешенные в юрисдикции компетентного органа;
- (b) ветеринарные препараты, о ненадлежащем применении которых возникают подозрения или уже известно доподлинно.

Следует обратить внимание на следующие пути попадания остатков ветеринарных препаратов:

- (a) целенаправленное введение препарата животным напрямую;
- (b) добавление препарата в корм или воду;
- (c) непреднамеренное заражение, например, через корм, воду или окружающую среду.

С учетом профилей рисков в стране и (или) системе производства компетентные органы должны рассмотреть необходимость аудита/проверки в рамках программы верификации следующих контрольных точек до этапа заготовки:

- (a) продавцы и покупатели ветеринарных препаратов с целью удостовериться, какие препараты поступают в продажу и как осуществляется их продажа;
- (b) те, кто применяет ветеринарные препараты (включая фермеров, ветеринаров и производителей кормов), с целью узнать, как на самом деле используются препараты в системах производства (например, в соответствии с показаниями), какие документы при этом ведутся и как определяется статус лечения животных;
- (c) дистрибьюторы животных и продуктов животного происхождения с целью удостовериться в эффективной передаче информации о любых ограничениях на заготовку пищевых продуктов, связанных с животным или продуктом;
- (d) системы гарантий, используемые переработчиками и (или) производителями, с целью гарантировать соответствие поставляемых животных или продуктов их целевому назначению.

8. ВЫБОР ПРОГРАММЫ ВЕРИФИКАЦИИ

8.1 Комплексные программы верификации

При разработке комплексных программ верификации необходимо учитывать следующие аспекты:

- (a) проверка соответствующих контрольных точек системы контроля;
- (b) объективный отбор проб из определенной совокупности со схожими во многом признаками, чтобы результаты можно было использовать для получения статистической достоверности в отношении степени контроля, присутствующего в такой совокупности в целом.

Основное внимание в комплексных программах верификации может уделяться как степени применения специальных мер контроля в рамках процесса, так и мониторингу остатков препаратов в животных/продуктах на этапе заготовки или непосредственно перед ним.

Программы с объективным отбором проб следует использовать только для того, чтобы выяснить, нуждаются ли используемые в системе средства контроля в корректировке. Такие программы не следует применять для оценки продуктов.

Если компетентный орган допускает одобрение ветеринарного препарата только при определенных условиях/ограничениях использования во избежание неправильного использования или злоупотребления, необходимо регулярно в рамках риск-ориентированных программ верификации оценивать целесообразность условий/ограничений с точки зрения их эффективности и роли в управлении рисками, связанными с применением ветеринарных препаратов.

Как правило, протоколы объективного отбора проб неэффективны в выявлении редких случаев отклонения от норм. Если такие случаи представляют потенциально серьезный риск для здоровья человека, следует использовать другие программы обеспечения безопасности.

8.2 Риск-ориентированные программы верификации

При разработке риск-ориентированных программ верификации необходимо учитывать следующие аспекты:

- (a) предыдущие показатели эффективности и случаи несоблюдения требований в прошлом;
- (b) часто используемые элементы управления качеством;
- (c) потенциальные факторы риска, которые могут быть связаны с более широким применением ветеринарных препаратов, такие как:
 - высокое количество соматических клеток в молоке,
 - значимые результаты предубойной и послеубойной диагностики (например, поражения в месте инъекции или патология в стадии разрешения),
- (d) любая другая информация, связанная с несоблюдением требований и применением препарата.

Компетентные органы могут дополнять риск-ориентированные программы верификации до заготовки риск-ориентированными программами верификации после заготовки.

8.3 Опросы

Опросы могут проводиться с целью:

- (a) оценки первоначальной ситуации до начала программы верификации;
- (b) оценки эффективности и целесообразности отдельных аспектов программ контроля;
- (c) мониторинга влияния, которое оказывают переменные данные, такие как местоположение, сезон или возраст, на наличие, отсутствие или концентрацию остатков.

8.4 Пересмотр

Программы контроля и верификации необходимо регулярно пересматривать, чтобы поддерживать их эффективность и (или) целесообразность, а также чтобы оценить потенциальное влияние изменений на профили рисков.

Если в течение года выявлены значительные нарушения, после чего в программу контроля были внесены изменения, следует рассмотреть необходимости применения более высоких стандартов при проверке до тех пор, пока не подтвердится эффективность корректирующих мер. Следует рассмотреть возможность включения или исключения из программы некоторых ветеринарных препаратов с более низким профилем риска с учетом информации о соблюдении требований в прошлом, чтобы обеспечить как можно более широкий охват.

9. ОТБОР ПРОБ

9.1 Общие положения

Следует внедрить соответствующие механизмы, которые позволят предотвратить возможные ошибки как при селекции, так и при отборе проб.

В идеале отбор проб должен осуществляться до того, как животные и (или) продукты будут объединены с животными или продуктами других поставщиков.

9.2 Прослеживаемость/отслеживание продукта

Компетентные органы должны обеспечить возможность отследить происхождение всех проб на этапах отбора, хранения, отгрузки, анализа и предоставления отчетности.

Любая проба должна легко идентифицироваться, чтобы при обнаружении отклонений можно было принять соответствующие меры.

Если проводится отбор подъединиц партии, такие подъединицы должны быть четко идентифицированы. Необходимо отбирать пробы в количестве достаточном для того, чтобы обеспечить изъятие необработанных подъединиц и таким образом сделать возможным независимое подтверждение результатов.

10. СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

10.1 Общие положения

Количество выборок для комплексных программ верификации системы может быть определено заранее на основе имеющихся статистических данных (более подробное руководство см. в приложении А).

При разработке протокола отбора проб важно определить как цель программы, так и представляющую интерес популяцию. Также важно определить критерии, которые будут применяться при анализе результатов с точки зрения необходимости/целесообразности принятия дальнейших мер, в частности, как такие критерии и меры непосредственно относятся к охране здоровья людей.

В конечном счете «совокупность», состоящая из «единиц потребляемых пищевых продуктов», имеет наибольшее значение для здоровья людей. Однако поскольку именно применение надлежащих мер и средств контроля перед заготовкой обеспечивает безопасность пищевых продуктов, стратегию отбора проб для проверки целесообразности и степени соответствия требованиям таких мер и средств контроля перед заготовкой также можно использовать для предоставления гарантий отсутствия неблагоприятного воздействия на здоровье потребителей. Как правило, совокупность, исследуемая для сбора информации с целью подтвердить соответствие требованиям / целесообразность мер и средств контроля перед заготовкой, включает единицы производства, к которым применяются общие меры и средства контроля. В частности в такую совокупность входят:

- (a) продавец ветеринарного препарата, вводимого в систему производства;
- (b) производитель;
- (c) поставщик животных или продуктов животного происхождения, сотрудничающий с переработчиком;
- (d) переработчик.

Однако поскольку возможные последствия для здоровья человека намного серьезнее, когда контроль не охватывает крупные единицы производства (фермы), совокупность, из которой производится случайный отбор проб, как правило, включает стандартизированные единицы продукции, реализуемые одновременно (например, отдельное животное, цистерна молока, бочка меда или определенная единица массы для продуктов аквакультуры). Таким образом, вероятность отбора проб у крупных производителей / поставщиков становится выше, при этом отбор проб в соответствии с протоколом остается случайным.

Как правило, выводы основываются на преобладании или отсутствии отклоняющихся от нормы результатов в единицах производства, отобранных в течение производственного сезона или календарного года. Однако если проблемы обнаруживаются в середине производственного сезона, корректирующие меры, возможно, уже были применены и начали оказывать положительное влияние задолго до окончания производственного сезона или календарного года. Для небольших совокупностей или для сценариев воздействия, подразумевающих низкий риск или относительное воздействие, может потребоваться несколько сезонов производства или календарных лет для отбора такого количества проб, которое статистически обеспечит надлежащую степень достоверности.

Если есть возможность уточнить и описать изучаемую совокупность с учетом определенных факторов риска, таких как сезон, регион или определенный вид продукции, протокол отбора проб может учитывать такие переменные.

Место отбора проб определяется в зависимости от целей конкретной программы. Если цель состоит в проверке эффективности средств контроля на этапе поставки, как правило, отбор проб производится в месте продажи/заготовки, чтобы соотнести отобранную единицу с поставщиком или производителем.

Отбор проб также может производиться на ферме в рамках программы обеспечения качества перед заготовкой или при возникновении подозрений в применении средств, запрещенных компетентным органом.

Если же цель — проверить, позволяет ли система гарантировать, что уровень поступления в генеральной совокупности не превышает нормы суточного потребления, допускается объединить пробы из разных выборок до анализа или взять пробы на анализ из продуктов от разных поставщиков.

Если цель состоит в проверке достоверности и эффективности программ контроля и верификации, действующих в стране-экспортере, отбор проб может производиться из стандартизированных единиц экспорта в пункте ввоза. Принципы разработки таких программ вторичной верификации, включая постановку цели и выбор исследуемой совокупности и мер реагирования на любые отклонения от норм, разительно отличаются. Статистические таблицы, приведенные в приложении А, не относятся к таким программам, и количество проб должно отражать уверенность страны-импортера в результатах деятельности страны-экспортера.

10.2 Удержание партий товара на время проведения лабораторных анализов

Компетентные органы не должны в плановом порядке удерживать партии товара, из которых производится случайный отбор проб, до получения аналитических результатов. Компетентные органы вправе в установленном порядке удерживать партии товара, если существует вероятность, что риск-ориентированные испытания покажут отклоняющиеся от нормы результаты, которые могут представлять опасность для здоровья потребителей.

10.3 Интерпретация результатов

Чтобы достичь более высокой степени уверенности, основанные на статистических принципах комплексные программы верификации с объективным отбором проб следует внедрять одновременно с риск-ориентированными (например, в отношении конкретных поставщиков или продуктов) программами верификации.

Результаты только риск-ориентированных программ верификации не позволяют сделать выводы о воздействии остатков ветеринарных препаратов на генеральную совокупность.

Выводы о воздействии на генеральную совокупность можно сделать на основании объединенных результатов:

- (a) основанных на статистических принципах комплексные программ верификации с объективным отбором проб;
- (b) риск-ориентированных программ .

10.4 Программы анализа в пунктах ввоза (специальные требования)

Компетентным органам следует рассматривать программы анализа в пунктах ввоза только в качестве дополнительного инструмента верификации системы.

Матрицы, используемые в рамках программы анализа в пунктах ввоза, могут отличаться от тех, что используются в рамках национальных программ верификации.

За исключением случаев, когда возникают подозрения или становится известно о риске для здоровья, к сертифицированной продукции применяются программы объективного отбора проб и программы выпуска. При этом частоту проверок устанавливает страна-импортер на основе документов страны-экспортера о соблюдении требований. Партии продуктов животного происхождения, как правило, неоднородны по своей природе и часто включают продукты от разных животных, с разных ферм и с разными датами переработки. Результаты отражают эффективность национальной системы контроля и верификации в целом и не должны влиять на оценку других единиц в партии, за исключением случаев, когда на все продукты до заготовки влияет общий фактор риска или когда выявлена непосредственная угроза здоровью.

Применение направленного или целевого отбора проб в программах отбора проб в пункте ввоза целесообразно только в тех случаях, когда известно или предполагается, что у продуктов одинаковый профиль риска.

Если в рамках программы анализа в пунктах ввоза обнаружены отклоняющиеся от нормы результаты, страны-импортеры могут увеличить частоту проведения анализа пищевых продуктов животного происхождения из стран-экспортеров на определенный период в качестве более строгого метода верификации эффективности дополнительных мер контроля, принимаемых страной-экспортером.

При интерпретации лабораторных результатов партий продуктов животного происхождения следует учитывать, что в их составе смешанные продукты, полученные от разных животных, с разных ферм и

с различными датами переработки т. е. такие партии являются неоднородными. Поэтому результаты не должны учитываться при оценке других единиц в партии, за исключением случаев, когда на все продукты до заготовки влияет общий фактор риска или когда выявлена непосредственная угроза здоровью.

Результаты программ анализа в пунктах ввоза следует обнародовать только в том случае, если они подтверждены с помощью методов, утвержденных в полном объеме для конкретных матриц и аналитов.

Лабораторные отчеты об отклоняющихся о нормы результатах должны содержать:

- (a) описание используемого метода;
- (b) показатели эффективности метода анализа (включая доверительный интервал результата).

Лабораторные отчеты об отклоняющихся от нормы результатах следует разослать всем заинтересованным сторонам (например, собственнику партии продукции и сертификационному компетентному органу страны-экспортера).

Компетентные органы страны-импортера должны регулярно предоставлять странам-экспортерам результаты своих программ верификации, в том числе информацию в целях прослеживаемости/отслеживания продукта.

В случае отклонения показателей от значений, свидетельствующих о безопасности пищевых продуктов, компетентные органы страны-экспортера должны отследить продукт, принять надлежащие корректирующие меры и предоставить краткий отчет стране-импортеру.

Если вид, количество и (или) частота выявленных отклонений вызывают сомнения в соответствии импортируемых продуктов стандартам защиты здоровья людей, установленным страной-импортером, необходимы дополнительные гарантии.

Страна-импортер также вправе увеличить частоту верификации в пунктах ввоза с целью убедиться, что такие гарантии действительно свидетельствуют об устранении проблемы.

Если остатки веществ, которые не должны применяться в отношении сельскохозяйственных животных ни в стране-экспортере, ни в стране-импортере, обнаружены в рамках программы анализа в пункте ввоза, компетентные органы обеих стран должны начать сотрудничество, чтобы идентифицировать пищевые продукты животного происхождения, которые могли быть заражены аналогичным образом, и устранить любые потенциально более существенные проблемы контроля.

Решение таких проблем потребует от страны происхождения провести анализ для определения возможного источника таких остатков, выявления недостатков в рамках собственной системы контроля и мониторинга и последующего применения соответствующих дополнительных мер контроля и мер для урегулирования ситуации.

Если страной-экспортером является менее развитая страна, страна-импортер должна рассмотреть возможность оказания технической помощи в разрешении вопроса.

Применение новых методов отбора проб и анализа может выявить такие виды остатков и в такой концентрации, о которых ранее не было известной одной или обеим сторонам. Определение источника таких остатков и оценка их значения может занять некоторое время.

Если наличие таких остатков связано с ранее утвержденными практиками производства, внесение изменений, если таковые будут признаны необходимыми, может потребовать больше времени для развития компетенций.

11. МЕРЫ СО СТОРОНЫ КОНТРОЛИРУЮЩИХ ОРГАНОВ

11.1 Расследование случаев несоответствия нормам

Компетентные органы должны расследовать каждый отклоняющийся от нормы результат, чтобы определить, какие факторы привели к его появлению и оценить системную значимость выявленного случая.

Следует попытаться определить вещества и оценить значение их присутствия в пищевых продуктах для здоровья потребителей.

Если ткань/пища животного происхождения на этапе заготовки содержит остатки, превышающие соответствующий МДУ, следует рассмотреть следующие возможные варианты:

- (a) ветеринарный препарат не использовался в соответствии с инструкциями на этикетке или в рецепте;
- (b) применялся неодобренный ветеринарный препарат или состав;
- (c) не соблюдался рекомендуемый период ожидания или такой период определен неверно;
- (d) подвергавшиеся и не подвергавшиеся лечению животные были объединены;
- (e) препарат случайным образом попал с кормом, водой или через окружающую среду;
- (f) пищевой продукт получен от животных, которые входят в статистически прогнозируемый небольшой процент особей, у которых обнаруживаются остатки в количестве, превышающем МДУ, даже по истечении установленного периода выведения;
- (g) загрязнение образца, проблемы, связанные с аналитическим методом, или аналитическая ошибка.

Лаборатории должны сообщать обо всех вызывающих подозрения положительных пробах, в отношении которых они не смогли получить положительное подтверждение с использованием установленных критериев подтверждения. Это позволит компетентному органу определить возможные сценарии несоблюдения требований.

11.2 Меры при обнаружении несоответствия нормам: поведение сотрудников

Компетентные органы должны корректировать масштаб и вид применяемых мер в ответ на выявленные несоблюдения требований в зависимости от того, насколько сильной представляется угроза здоровью потребителей.

Принимаемые компетентными органами меры зависят от того, является ли несоблюдение требований результатом небрежности или умысла.

В случае единичных ошибок вследствие недостатка знаний или халатности компетентные органы должны потребовать организовать соответствующие консультации и обучение.

В случае доказанной халатности или умысла в качестве средства предупреждения следует рассмотреть возможность применения штрафных санкций в соответствии с действующей в стране — члене Кодекса системой наказаний (например, например, наложение ареста, штрафы, контроль передвижения и т. д.).

В случае повсеместного несоблюдения требований компетентные органы должны проконсультировать заинтересованные стороны и призвать представителей соответствующей отрасли принять меры, которые позволят изменить ситуацию.

Компетентные органы должны удостовериться, что приняты соответствующие корректирующие меры, и следить за их эффективностью посредством проверок/аудита и (или) отбора проб/лабораторных анализов.

11.3 Меры при обнаружении несоответствия нормам: продукция

Небезопасный продукт не должен признаваться пригодными для употребления в пищу и подлежит утилизации в соответствии с правилами.

Если результаты проб, взятых на ферме в рамках риск-ориентированной программы верификации, не дают необходимой уверенности в том, что при производстве остальной партии использовались надлежащие методы и средства контроля, партию не следует считать пригодной для употребления в пищу до тех пор, пока не будет собрано достаточно информации, необходимой для уверенности в безопасности продукции.

Если результаты указывают на прямой риск для здоровья потребителей, следует попытаться отследить и изъять все продукты, подвергшиеся аналогичному воздействию.

При использовании программ с объективным отбором проб невыявленная доля несоответствующей нормам продукции может представлять более серьезную угрозу для потребителей, чем выявленная. Поэтому любые меры, принятые в отношении несоответствующих нормам позиций, которые удалось обнаружить, менее значимы, чем меры в отношении системы в целом.

Если до заготовки средства контроля не используются совсем или их нельзя считать надежными из-за частого злоупотребления ветеринарными препаратами, более частая верификация после заготовки позволит обеспечить необходимую степень доверия потребителей. Однако такой подход следует рассматривать только как временную меру до тех пор, пока не будут приняты соответствующие корректирующие меры в рамках программы контроля, которые докажут свою эффективность.

11.4 **Корректирующие меры при обнаружении несоответствия нормам**

В зависимости от результатов таких расследований локальные и (или) системные корректирующие меры могут быть признаны целесообразными для предотвращения повторных нарушений.

Если расследование обнаруженных несоответствий нормам демонстрирует неэффективность правил применения и распространения препаратов, компетентные органы должны принять соответствующие корректирующие меры, изменив правила одобрения и распространения препаратов.

Если расследование обнаруженных несоответствий нормам свидетельствует о локальных или комплексных проблемах в системе контроля, компетентные органы должны проследить, чтобы на соответствующих этапах были приняты необходимые корректирующие меры.

Компетентный орган должен удостовериться, что необходимые меры были приняты. Продолжительность и строгость принимаемых мер напрямую зависят от степени угрозы здоровью потребителей, масштаба и частоты случаев несоответствия нормам.

Если обнаруженные проблемы не входят в зону ответственности предприятий, компетентный орган должен предотвратить их повторное появление, применив необходимые меры на соответствующих этапах.

12. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В РАМКАХ ПРОГРАММ КОНТРОЛЯ ДВУХ КОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ**

Компетентные органы должны сотрудничать друг с другом во имя защиты здоровья потребителей по всему миру.

Такое сотрудничество позволяет получить более надежные гарантии, чем это возможно только с помощью программ контроля в пунктах ввоза.

Ведущие торговлю страны должны регулярно обмениваться копиями своих программ контроля и верификации, а также результатами таких программ за прошлые годы.

В целях содействия торговле с развивающимися странами следует рассмотреть вопрос о более длительных переходных периодах и технической помощи по всем аспектам программы контроля остатков.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ОСТАТКОВ

Общие положения об аналитических методах контроля остатков

13. **ВВЕДЕНИЕ**

Аналитические методы, используемые с целью определить, не превышен ли максимально допустимый уровень (МДУ) остатков ветеринарных препаратов, должны быть пригодны для регулярного использования компетентными органами стран-членов в рамках принятых в них программ анализа для всех остатков ветеринарных препаратов и веществ, которые могут использоваться в качестве ветеринарных препаратов. К ним относятся некоторые пестициды, которые предназначены для ветеринарного применения и могут присутствовать в качестве остатков в продуктах. Такие методы могут использоваться для анализа отобранных случайным образом проб в рамках национальной программы нормативного контроля с целью определить, не превышен ли установленный МДУ остатков ветеринарных препаратов, для анализа целевых проб, когда есть основания подозревать превышение МДУ остатков ветеринарных препаратов, или для сбора данных для оценки уровня потребления.

Кроме того, такие методы также могут использоваться в программах нормативного контроля для обнаружения остатков веществ, для которых Комиссией Кодекса Алиментариус. еще не установлены МДУ и НСП. Для некоторых веществ результаты токсикологической оценки показывают отсутствие необходимости в определении НСП и МДУ. Для таких веществ первоочередной задачей при валидации метода является определение наименьших концентраций, при которых могут быть обнаружены и идентифицированы их остатки в пищевых продуктах. Показатели эффективности, относящиеся к количественному анализу, менее важны для таких веществ, поскольку в этом случае основной задачей является обнаружение и подтверждение наличия вещества в качестве остатка. Подтверждение идентификации остатка, как правило, основывается на сравнении набора характеристик обнаруженного вещества с известными стандартными характеристиками исследуемого остатка.

Утвержденные надлежащим образом методы не всегда доступны для всех возможных комбинаций остатков ветеринарных препаратов и пищевых продуктов. Компетентные органы, ответственные за разработку национальных программ контроля остатков, должны гарантировать, что для того чтобы определить, не превышены ли установленные Кодексом МДУ остатков ветеринарных препаратов,

используются надлежащие методы анализа остатков. Иногда для этого может потребоваться разработка и валидация нового аналитического метода или расширение объема валидации существующего аналитического метода, чтобы включить новую комбинацию аналита и матрицу. В отношении фальсифицированной продукции могут быть приняты надлежащие регуляторные меры с учетом надежности аналитических данных.

14. ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ ОСТАТКОВ

Методы анализа остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах должны надежно выявлять исследуемый аналит, определять его концентрацию и правильно идентифицировать аналит. Если остатки, образовавшиеся в результате применения одобренных ветеринарных препаратов, выявлены в концентрациях, превышающих установленные МДУ остатков ветеринарных препаратов, до принятия каких-либо регуляторных правоприменительных мер необходимо получить подтверждение результатов. Что касается веществ, которые запрещены компетентным органом для применения у сельскохозяйственных животных или для которых по результатам токсикологического анализа не установлены НСП и МДУ остатков ветеринарных препаратов, подтвержденное наличие остатков в пищевых продуктах в любой концентрации может привести к применению регуляторных мер.

Основные характеристики эффективности аналитических методов, используемых в программах контроля остатков, зависят от того, предназначен ли метод для простого обнаружения, количественной оценки или подтверждения наличия целевого остатка. Завершение полного совместного испытания² не является обязательным условием для одобрения метода, который нужно отнести к одной из трех категорий.

Отборочные методы являются качественными или приближенно-количественными по своей природе и используются в качестве методов скрининга с целью определить наличие (или отсутствие) проб из стада или партии, в которых могут содержаться остатки, превышающие МДУ остатков ветеринарных препаратов или другие нормативные пределы. Такие методы не предоставляют достаточно информации, которая позволила бы точно определить концентрацию присутствующего остатка или подтвердить его состав, однако с их помощью можно быстро определить, какие продукты требуют дальнейшего анализа, а какие уже можно выпустить. Такие методы можно использовать для анализа проб на этапах включения в цепочку продовольственного снабжения, в пунктах проверки или при получении проб в лаборатории, чтобы определить, содержатся ли в них остатки в количестве, превышающем установленные нормативные пределы. Эффективность анализа при использовании таких методов, как правило, выше. Кроме того, такие методы можно применять не только в лабораторных условиях, а их использование в программах нормативного контроля сопряжено с меньшими расходами, чем выполнение тестов в лаборатории. Использование отборочных методов позволяет сосредоточить ресурсы лаборатории на анализе условно положительных (сомнительных) проб, выявленных с помощью этого испытания. Такие методы, которые должно отличать определенное низкое число ложноотрицательных результатов, не следует использовать отдельно непосредственно для контроля остатков в арбитражных пробах без надлежащим образом утвержденных количественных и (или) подтверждающих методов, применяемых к любым пробам, в которых потенциально превышен МДУ остатков ветеринарных препаратов.

Количественные данные, полученные с помощью количественных методов, помогают определить, превышают ли остатки в конкретной пробе МДУ остатков ветеринарных препаратов или другие нормативные пределы, но не позволяют однозначно подтвердить результаты идентификации остатка. Методы, которые позволяют получить количественные результаты, должны применяться при надлежащем статистическом контроле в рамках аналитического диапазона, который охватывает МДУ остатков ветеринарных препаратов или другие нормативные пределы.

Подтверждающие методы однозначно подтверждают результаты идентификации остатка и также могут подтвердить его количество. Подтверждающие методы являются наиболее точными и часто основаны на комбинированных хроматографических и масс-спектрометрических методах, таких как жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ЖХ/МС). При использовании для подтверждения результатов идентификации остатка такие методы должны обеспечивать достоверные структурные данные в установленных вероятностных пределах. Если подтверждающий метод не предоставляет количественных данных, результат количественного анализа, выполненного с помощью первоначального метода, необходимо подтвердить, выполнив анализ параллельных определений испытательных порций с применением первоначального количественного метода или утвержденного надлежащим образом альтернативного количественного метода.

² Horwitz, W. 1995. Protocol for the design, conduct and interpretation of method performance studies. *Pure and Applied Chemistry*, **67**:331-343.

Упомянутые три категории методов: отборочный, количественный и подтверждающие методы — часто имеют некоторые общие показатели эффективности. Однако у каждой категории есть свои специфичные показатели. Понимание взаимосвязи между этими тремя категориями методов — залог успешной разработки и функционирования сбалансированной программы контроля остатков. Все три категории методов могут применяться последовательно в рамках программы контроля остатков.

Пробы, признаваемые по результатам анализа с помощью отборочного метода «положительными», считаются вызывающими подозрение и обычно направляются на дальнейшие лабораторные испытания с применением более точных методов. К таким методам можно отнести повторный анализ параллельных определений испытательных порций с применением отборочного метода. Однако чтобы установить, что образец действительно содержит остатки в количестве, превышающем установленные нормативные пределы, в лаборатории, как правило, используются количественный и (или) подтверждающий методы. Такие анализы следует проводить на новых испытательных порциях, отбираемых из материала проб, который использовался в первоначальном испытании с применением отборочного метода. Это позволит подтвердить, что аналит, выявленный в ходе первоначального анализа, однозначно вызывает подозрения, а МДУ остатка ветеринарного препарата (или другой установленный компетентным органом нормативный предел) — превышен. Показатели, или характеристики, эффективности, определяемые в ходе валидации для каждого метода (отборочного, количественного и подтверждающего), подробно описаны в разделе «*Особенности аналитических методов для определения остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах*» ниже.

15. ПОЛОЖЕНИЯ, КАСАЮЩИЕСЯ ОТБОРА И ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

15.1 Определение требований к методам

15.1.1 Сфера применения метода

Предполагаемая цель метода, как правило, определяется в заявлении о *сфере применения*, где также указываются аналиты (остатки), матрицы (ткани, молоко, мед и т. д.) и диапазон концентраций, к которым применяется метод. Кроме того в заявлении указывается, в каких целях: отбора, определения количества и подтверждения — будет использоваться метод. Компетентный орган должен определить соответствующий *маркерный остаток* для каждого препарата с установленным МДУ остатков ветеринарного препарата, а также указать предпочтительную *целевую ткань*, из которой будет проводиться отбор проб для анализа.

15.1.2 Маркерный остаток

МДУ остатков ветеринарного препарата выражается в форме маркерного остатка, который может представлять собой исходное лекарственное вещество, основной метаболит, совокупность исходного лекарственного вещества и (или) метаболитов или продукт реакции, образованный из остатков лекарственного препарата во время анализа. В некоторых случаях исходное лекарственное вещество или метаболит могут присутствовать в форме связанного остатка, который требует химической или ферментативной обработки или инкубации для высвобождения для анализа. Важно, чтобы маркерный остаток, по возможности, давал неоспоримые доказательства воздействия препарата. В редких случаях в качестве маркерных остатков следует использовать соединения, которые могут образовываться из иных источников, помимо воздействия ветеринарного препарата. Чтобы подтвердить, что именно применение ветеринарного препарата является вероятным источником остатка, требуется дополнительная информация. В качестве примера можно назвать семикарбазид как маркерный остаток для нитрофуразона, поскольку семикарбазид также может поступать из других источников.

15.1.3 Целевая ткань

Как правило, компетентный орган выбирает в качестве целевой ткани для анализа на наличие остатков ветеринарных препаратов в рамках программы контроля остатков съедобную ткань, в которой маркерный остаток присутствует в самых высоких концентрациях и наиболее устойчив. Для липофильных веществ целевой тканью обычно является жир. Для большинства других веществ целевой тканью являются печень или почки в зависимости от основного пути выведения. Одна из этих тканей, как правило, является целевой тканью для анализа местных пищевых продуктов животного происхождения. Ткани органов импортируемых продуктов не всегда доступны для анализа, поэтому при проведении анализа таких продуктов в качестве целевой ткани может быть выбрана мышечная ткань. В некоторых случаях, например, если препарат выпускается в форме инъекционного состава, может потребоваться анализ мышечной ткани из предполагаемого места инъекции. Чтобы выбрать правильные методы, которые следует использовать в рамках программы нормативного контроля, руководителю программы совместно с руководителями лабораторий необходимо четко определить цели анализа и требования к целевым тканям, маркерным остаткам и диапазонам концентраций. В

некоторых случаях для определения наличия или отсутствия исследуемых остатков компетентные органы также могут использовать биологические жидкости, такие как моча или сыворотка.

15.2 Применение других методических указаний Комиссии Кодекса Алиментариус

Комиссия Кодекса Алиментариус подготовила методические указания для лабораторий, выполняющих анализ импортируемых/экспортируемых пищевых продуктов³, в которых таким лабораториям рекомендуется:

- (a) применять внутренние процедуры контроля качества, в частности описанные в «Единых рекомендациях по внутреннему контролю качества в аналитических химических лабораториях»⁴;
- (b) участвовать в программах проверки квалификации для анализа пищевых продуктов, которые соответствуют требованиям, изложенным в «Единых международных правилах оценки компетентности испытательных (химических) аналитических лабораторий»⁵;
- (c) соответствовать общим критериям для испытательных лабораторий, изложенным в руководстве ISO/IEC Guide 17025:2005 “General requirements for the competence of calibration and testing laboratories” (ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности калибровочных и испытательных лабораторий»);
- (d) по возможности использовать методы анализа, прошедшие валидацию в соответствии с установленными Комиссией Кодекса Алиментариус принципами (если такие методы существуют).

С помощью методов, используемых для анализа остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах, должно быть возможно обнаружение соединений, включенных в программу контроля остатков. Степень извлечения и прецизионность для целевых пищевых продуктов должны соответствовать критериям, установленным в других разделах настоящего документа. Методы должны применяться в соответствии с принятой в лаборатории системой управления качеством, которая согласуется с принципами, изложенными в указанном выше документе о внутреннем контроле качества. Если в рамках программы нормативного контроля остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах используются методы, для которых не проводились межлабораторные испытания по оценке эффективности, определение, внедрение и мониторинг процедур контроля и обеспечения качества должны проводиться особенно тщательно. Для методов, прошедших межлабораторные испытания, такие показатели эффективности, как степень извлечения и прецизионность, определяются на основании результатов, полученных в ходе испытания. Для метода, валидация которого проводилась только в одной лаборатории, необходимо собрать данные, которые позволят определить ожидаемые показатели эффективности метода при его использовании специалистами лаборатории. Необходимо проводить постоянный мониторинг эффективности в рамках установленной в лаборатории системы управления качеством.

15.3 Валидация метода и соответствие цели

Валидация метода позволяет продемонстрировать, что метод *соответствует поставленной цели*. Это означает, что квалифицированный химик-аналитик, используя специальное оборудование и материалы и следуя описанным в методе процедурам, сможет получить надежные и достоверные результаты в рамках установленных для анализа пробы вероятностных пределов. В ходе валидации изучаются маркерный остаток, целевая ткань и диапазон концентраций, определенный лабораторией совместно с руководителем программы контроля остатков. При соблюдении протокола метода с использованием соответствующих аналитических стандартов квалифицированный химик-аналитик на том же или эквивалентном материале образца должен получить результаты в установленных пределах эффективности в любой лаборатории, специализирующейся на контроле остатков.

Межлабораторные исследования эффективности метода, как правило, удовлетворяют аналитическим требованиям для применения в рамках программы нормативного контроля. Для таких методов специалисты проводят надлежащим образом разработанные межлабораторные испытания в независимых лабораториях, что позволяет использовать разные реагенты, материалы и оборудование.

В соответствии с пересмотренным единым протоколом, принятым в 1995 г. Международной ассоциацией химиков-аналитиков (AOAC International), Международным союзом теоретической и

³ CAC/GL 27-1997. «Методические указания по оценке компетентности испытательных лабораторий, работающих в области контроля импорта и экспорта пищевых продуктов».

⁴ *Pure and Applied Chemistry*, **67** (1995): 649-666.

⁵ *Pure and Applied Chemistry*, **78** (2006) 145-196.

прикладной химии (IUPAC) и Международной организацией по стандартизации (ISO), в рамках совместного исследования количественные методы должны пройти оценку не менее чем в 8 лабораториях. Если требуется сложное оборудование или установлены нестандартные требования, достаточно пройти оценку не менее чем в 5 лабораториях⁵. В настоящее время в совместных испытаниях количественных методов должны участвовать не менее 10 лабораторий. В совместных испытаниях до 1995 г. оценка метода проводилась не менее чем в шести лабораториях в рамках соответствующего исследования с дизайном на основе статистических данных. Такие межлабораторные испытания эффективности методов, как правило, удовлетворяют аналитическим требованиям для применения в программе нормативного контроля, поскольку они позволяют получить информацию о показателях эффективности метода, применяемого разными химиками-аналитиками в разных лабораториях. Однако сравнительно немного аналитических методов, которые в настоящее время используются в программах контроля остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах, прошли валидацию с помощью таких межлабораторных испытаний. Дизайн совместных испытаний основан на анализе закодированного резервного исследуемого материала: аналитов, матриц и концентраций, включенных в сферу применения метода, и предполагает независимую экспертную оценку дизайна и результатов исследования. В некоторых случаях допускается проведение межлабораторных испытаний, даже если не удастся привлечь минимальное количество лабораторий, необходимое, чтобы квалифицировать исследование как совместное. Такие испытания, если они проводятся с использованием тех же научных принципов разработки дизайна, оценки и пересмотра, что и совместные испытания, могут дать полезную информацию об эффективности метода многим аналитикам в разных лабораториях, однако они не гарантируют ту же степень статистической достоверности, которая достигается по результатам совместных исследований.

Межлабораторные и совместные испытания методов, как правило, не охватывают все возможные комбинации остатков, тканей и видов животных, к которым метод может впоследствии применяться. Сфера применения методов может быть расширена, чтобы охватить родственные аналиты, дополнительные ткани, виды животных или продукты (или их комбинацию, не включенную в изначальное межлабораторное исследование), за счет проведения дополнительных внутрилабораторных исследований. Аналитические результаты исследований расширения сферы применения метода могут требовать дополнительной проверки перед их использованием в программе нормативного контроля. По возможности, аналитические результаты, полученные с использованием методов, которые не были утверждены с помощью традиционного межлабораторного испытания, необходимо сравнить с результатами, полученными с использованием методов, утвержденных в рамках совместных или межлабораторных исследований или испытанных с использованием пробных материалов из признанных квалификационных программ. Сравнение должно основываться на статистически приемлемом дизайне испытания с использованием частей одних и тех же (однородных) проб. Данные таких испытаний должны пройти независимую экспертизу третьей квалифицированной стороной (например, отделом по обеспечению качества, группой специалистов по стандартизации, аудиторами национального аттестационного органа), чтобы сопоставить эффективность методов.

Некоторые методы контроля остатков, позволяющие определить, не превышен ли МДУ остатков ветеринарных препаратов, могли применяться в одной или нескольких экспертных лабораториях, но не изучались в официальном межлабораторном испытании. Пригодность таких методов была доказана при первоначальном использовании с целью нормативного контроля, после чего их продолжали использовать в течение длительного периода времени либо по причине отсутствия альтернативных проверенных методов, либо потому что они оставались предпочтительным выбором по целому ряду причин, среди которых могут быть использование имеющихся технологий, стоимость, надежность и пригодность для использования в рамках ограничений национальной программы. Несмотря на отсутствие доказательств, полученных в рамках официального совместного или межлабораторного испытания метода, его эффективность подтверждается успешным опытом применения и данными контроля качества в одной или нескольких лабораториях в течение определенного периода времени.

Многие участвующие в программе нормативного контроля лаборатории используют методы контроля остатков ветеринарных препаратов, для которых не проводилось межлабораторное испытание. Такая ситуация сложилась по целому ряду причин, среди которых необходимость специальной подготовки или оборудования, стоимость таких исследований, нехватка соответствующих лабораторий-партнеров, неустойчивость аналита и (или) пробы и быстро меняющиеся технологии. Если ранее такое внимание к эквивалентности результатов анализа объяснялось использованием стандартизированных методов, показатели эффективности которых были определены в ходе совместного испытания, сегодня аккредитованные лаборатории работают в условиях, когда каждой отдельной лаборатории приходится самостоятельно доказывать, что используемые методы и полученные с их помощью результаты анализа соответствуют критериям эффективности, установленным совместно с клиентом. В отсутствие методов, утвержденных по результатам межлабораторных испытаний, лабораториям, участвующим в программе нормативного контроля, часто приходится применять аналитические методы,

эффективность которых проверялась в ходе исследований, проводимых непосредственно в лаборатории.

15.4 Валидация в рамках одной лаборатории: критериальный подход

Руководством по валидации методов в рамках одной лаборатории считаются опубликованные союзом IUPAC в форме технического отчета «Единые методические рекомендации по валидации методов анализа в рамках одной лаборатории»⁶. В Руководстве по процедуре⁷ признается, что методы, утвержденные по результатам межлабораторного испытания, не всегда доступны или применимы. В частности это справедливо для методов многоаналитного/мультисубстратного анализа и новых аналитов. В таких случаях допускается валидация методов в рамках одной лаборатории с целью убедиться, что они соответствуют общим критериям отбора методов анализа, а также следующим дополнительным критериям:

- (a) валидация метода проводится в соответствии с протоколом, признанным на международном уровне (например, разработанные союзом IUPAC «Методические рекомендации по валидации методов анализа в рамках одной лаборатории», упомянутые выше);
- (b) применение метода отражено в системе управления качеством в соответствии со стандартом ISO/IEC 17025 (2005) или принципами надлежащей лабораторной практики;
- (c) метод должен быть дополнен информацией, подтверждающей его точность, которая может быть достигнута за счет:
 - регулярного участия в программах проверки квалификации, если это возможно;
 - калибровки с использованием сертифицированных стандартных образцов, если применимо;
 - исследований степени извлечения, проводимых при ожидаемых концентрациях аналита;
 - верификации результата с помощью иных утвержденных методов, при наличии.

Критериальный подход, объединяющий модель валидации в рамках одной лаборатории с требованием, чтобы методы соответствовали конкретным техническим характеристикам, был принят рядом регулирующих органов.

Качественные признаки аналитических методов, используемых для определения остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах

16. ВВЕДЕНИЕ

Необходимо определить показатели эффективности аналитических методов, позволяющих установить превышение МДУ остатков ветеринарных препаратов и соответствующим образом оценить предлагаемые методы. Это гарантирует достоверность результатов анализа и создаст надежную основу для определения остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах, предназначенных для международной торговли. В главе «Общие положения об аналитических методах контроля остатков» выше рассматриваются общие виды, или категории, методов нормативного контроля и описывается схема применения таких аналитических методов с учетом их предполагаемого назначения в программе нормативного контроля. Ниже описываются качественные признаки, характерные для всех трех категорий методов (подтверждающих, количественных и отборочных), позволяющих определить превышение установленных Кодексом МДУ остатков ветеринарных препаратов. Также описываются дополнительные качественные признаки, характерные только для одной или двух категорий.

17. ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ

Для разработки метода анализа требуются химики-аналитики с опытом работы с используемыми аналитическими методами, а также соответствующие лабораторные помещения, оборудование и финансирование. До начала разработки метода следует определить его предполагаемое назначение и оценить необходимость в нем в рамках программы контроля остатков, включая требуемые параметры эффективности. Также необходимо учесть такие факторы, как требуемая сфера

⁶ Thompson, M., Ellison, S.L.R. & Wood, R. (2002) Harmonized Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis. *Pure and Applied Chemistry* **74**: 835-855.

⁷ Руководство по процедуре Комиссии Кодекса Алиментариус ФАО/ВОЗ.

применения (исследуемые соединения или класс соединений и виды пробных материалов), потенциальные интерферирующие вещества, требуемые показатели эффективности системы измерений, соответствующие физико-химические свойства, которые могут влиять на эффективность метода, специфика выбранной системы анализа и то, каким образом ее следует определять, данные об устойчивости аналита и реагента, а также чистота реагента, приемлемые условия работы, позволяющие провести оценку эффективности метода, руководства по подготовке проб, факторы окружающей среды, которые могут влиять на эффективность метода, вопросы безопасности и любая специальная информация, которая может быть актуальна для программы. В частности, необходимо оценить стабильность стандартных образцов, как при нормальных условиях хранения и использования, так и во время обработки образцов. Также следует определить стабильность аналита в пробах при нормальных условиях хранения до анализа, включая возможный период хранения до повторного анализа с целью подтверждения результатов.

Определение показателей эффективности метода имеет очень важное значение, поскольку с их помощью агентства по безопасности пищевых продуктов могут получить информацию, необходимую для разработки и организации программ в сфере здравоохранения. Кроме того, именно показатели эффективности аналитических методов помогают принять правильные управленческие решения на этапах планирования, оценки и утилизации продукции. В ветеринарной отрасли с их помощью можно точно определить, на какой уровень эффективности следует ориентироваться при разработке процедур анализа. От наличия четко определенных коэффициентов эффективности аналитических методов выиграют все. Требования к эффективности могут различаться в зависимости от того, используются ли отборочные, количественные или подтверждающие методы для оценки остатков с уже установленным МДУ или для оценки остатков препаратов, для которых НСП и МДУ остатков ветеринарных препаратов еще не установлены. В последнем случае компетентный орган вправе установить минимальный стандарт эффективности, которому должны соответствовать аналитические методы, используемые в целях нормативного контроля. Однако, если для таких соединений безопасная концентрация в пищевых продуктах не установлена в принципе, компетентный орган может время от времени пересматривать установленные уровни с учетом развития технологий и возможностей анализа. Если такие уровни не установлены официально компетентным органом, они, как правило, устанавливаются *де-факто* путем определения чувствительности методов, используемых в лабораториях, участвующих в программе нормативного контроля.

18. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

18.1 Показатели эффективности отборочных методов

Отборочные методы являются качественными или приближенно-количественными по своей природе. Их используют, чтобы отделить пробы, которые не содержат определяемые остатки, превышающие пороговые значения («отрицательные пробы»), от проб, которые содержат остатки, превышающие такие значения («положительные пробы»). Поэтому стратегия валидации включает определение пороговой концентрации, выше которой результаты являются «положительными», определение на основе статистических данных доли «ложноположительных» и «ложноотрицательных» результатов, проведение испытаний на интерференцию и определение надлежащих условий использования.

В контексте отборочных испытаний, в частности тех, где используются тест-комплекты, термин *чувствительность* относится к самым низким концентрациям, при которых целевой аналит может быть с достоверностью обнаружен в установленных вероятностных пределах. В соответствии с разработанной ассоциацией АОАС программой оценки эффективности (Performance Tested Program™) для тест-комплектов она определяется экспериментально: испытания проводятся не менее чем на 30 параллельных определениях, не содержащих остаток и обогащенных аналитом в целевой концентрации. Материалы проб должны быть взяты не менее чем из 6 разных источников (т. е. не менее 5 параллельных определений от каждого из не менее чем 6 источников). При этом все образцы должны давать положительный результат при обогащении аналитом в целевой концентрации. Три и более отрицательных результата свидетельствуют о неудачных испытаниях на чувствительность. При одном или двух отрицательных результатах эксперимент следует повторить. При повторном проведении эксперимента два отрицательных результата свидетельствуют о неудаче. Эксперимент следует повторить с известным исследуемым материалом в целевой концентрации, если такой материал доступен.

Селективность отборочного метода означает возможность испытания определить, что пробы, демонстрирующие отрицательный результат, действительно являются отрицательными. Кроме того, испытания должны быть способны отличить наличие целевых соединений или групп соединений от иных веществ, которые могут присутствовать в образце. Как правило, у отборочных методов эта способность ниже, чем у количественных, поскольку в отборочных методах часто используются структурные характеристики, общие для группы или класса соединений. Методы, которые обычно

относят к категории отборочных, как правило, основаны на подавлении роста микроорганизмов, иммунологическом анализе или хромогенных реакциях, которые могут неоднозначно идентифицировать соединение. Селективность отборочных методов можно повысить, если использовать их для обнаружения после применения хроматографических или иных методов разделения. Чтобы продемонстрировать коэффициент селективности не менее 90 % с 95% достоверностью, рекомендованной для отборочных испытаний, проводится анализ 30 параллельных определений на материале репрезентативных холостых матриц не менее чем из шести разных источников. Все результаты должны быть отрицательными. После этого могут проводиться дополнительные испытания на потенциальную интерференцию и перекрестную реактивность на материале холостых матриц, обогащенных потенциально интерферирующими веществами, в частности другими препаратами, которые могут применяться при лечении животных, потенциальными загрязнителями окружающей среды, метаболитами препаратов или иными родственными по химическому составу соединениями. В этих случаях реакции также должны быть отрицательными, если указанные соединения присутствуют в концентрациях, которые разумно ожидать в пробах.

«Пограничное», или пороговое, значение для испытаний определенного соединения устанавливается с помощью экспериментов по определению зависимости реакции от концентрации, как правило, с помощью 30 параллельных определений образцов (не менее чем из 6 разных источников), обогащаемых при каждом повышении концентрации. Как только удастся найти концентрации, при которых все 30 параллельных определений демонстрируют отрицательный результат и все 30 параллельных определений демонстрируют положительный результат, эксперимент повторяют с использованием холостых образцов матрицы, которые обогащают в четырех концентрациях, равномерно расположенных в диапазоне от концентрации, при которой все результаты отрицательные, до концентрации, при которой все результаты положительные. Испытания дополнительного набора проводятся при концентрации, на 20% превышающей концентрацию, при которой все пробы положительные. Статистический анализ результатов позволяет установить надежную концентрацию обнаружения при требуемом уровне достоверности (обычно 95%)⁸.

18.2 Показатели эффективности количественных методов

Селективность, то есть способность аналитического метода обнаруживать и отличать ответный сигнал определенного соединения при наличии других соединений, которые могут присутствовать в образце, особенно важна при определении показателей эффективности методов, используемых в рамках программ нормативного контроля остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах. Необходимо учитывать два аспекта: способность метода давать ответный сигнал, свободный от интерферирующих соединений, которые могут присутствовать в пробе или экстракте пробы, а также способность метода однозначно идентифицировать ответный сигнал как относящийся исключительно к конкретному соединению. Для количественного метода необходимо, чтобы сигнал, используемый для количественной оценки, относился только к целевому аналиту и не содержал доли совместно экстрагированных материалов. Хроматографический анализ при не полностью разрешенных пиках дает менее надежные количественные результаты. Использование детекторов конкретных элементов, длины волн детектирования или масс-селективных детекторов, настроенные на детектирование конкретных соединений или структур, в сочетании с хроматографическим разделением позволяет повысить селективность количественных методов для остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах.

Помимо селективности метода необходимо доказать его способность давать надежный количественный результат. Доказательство строится на двух аспектах:

- (a) приближенность результата к истинному или принятому значению концентрации аналита, присутствующего в пробе, выражаемая терминами *точность*, *правильность* или *смещение*;
- (b) способность метода давать непротиворечивые результаты в серии параллельных измерений, выражаемая в терминах *прецизионность* (*повторяемость* и *воспроизводимость*).

Желательно, чтобы методы, используемые для подтверждения соблюдения установленных Кодексом МДУ остатков ветеринарных препаратов, соответствовали стандартам эффективности в отношении правильности и прецизионности, перечисленным в таблице 1, где KV_A — коэффициент вариации, определяемый с помощью испытательных порций холостых матриц, обогащенных до экстракции, а

⁸ Finney, D.J. (1978) *Statistical Method in Biological Assay*, 3rd edition. MacMillan Publishing Co., New York.

КВ_л — общий коэффициент вариации лаборатории с вариативностью пробоподготовки⁹, оцениваемой на уровне 10%.

Таблица 1. Критерии эффективности, которым должны соответствовать методы, используемые в качестве количественных аналитических методов для подтверждения соблюдения МДУ остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах¹⁰

Концентрация, (мкг/кг)	Коэффициент вариации (КВ)				Правильность Диапазон среднего % извлечения
	Повторяемость (внутри лаборатории, КВ _л), %	Повторяемость (между лабораториями, КВ _м), %	Воспроизводимость (внутри лаборатории, КВ _л), %	Воспроизводимость (между лабораториями, КВ _м), %	
≤1	35	36	53	54	50–120
1–10	30	32	45	46	60–120
10–100	20	22	32	34	70–120
100–1000	15	18	23	25	70–110
≥1000	10	14	16	19	70–110

Точность метода может быть определена с помощью анализа сертифицированных стандартных образцов посредством сравнения результатов с теми, что были получены с использованием другого метода, для которого ранее точно установлены параметры эффективности (как правило, это метод утвержденный в ходе совместного испытания), а в отсутствие стандартных материалов или утвержденных в ходе межлабораторного исследования методов — посредством определения *степени извлечения* аналита, которым были обогащены холостые образцы матрицы. Определение точности по степени извлечения часто используется для валидации методов определения остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах, поскольку сертифицированные стандартные образцы и методы, утвержденные в ходе межлабораторного испытания, нередко бывают недоступны. Точность измерения тесно связана с такими понятиями, как *систематическая ошибка* (смещение аналитического метода) и со степенью извлечения аналита (измеряется как процент извлечения). Требования к точности методов могут различаться в зависимости от того, как планируется использовать результаты в рамках программы нормативного контроля. Точность подробно характеризуют при концентрациях, близких к МДУ остатков ветеринарных препаратов или к целевым концентрациям, требующим принятия мер со стороны контролирующих органов (как правило, это концентрации, превышающие целевую концентрацию в 0,5–2,0 раза), чтобы гарантировать, что меры со стороны контролирующих органов принимаются только в отношении образцов, содержащих остатки в концентрациях, превышающих установленные контролирующими органами уровни, что может быть подтверждено с определенным уровнем статистической достоверности.

Степень извлечения обычно выражается в процентах аналита, определенного экспериментальным путем после обогащения материала проб в известной концентрации, и должна оцениваться для концентраций, охватывающих аналитический диапазон метода. При интерпретации значений степени извлечения необходимо учитывать, что добавленный в пробу аналит может демонстрировать иное поведение по сравнению с тем же аналитом, образующимся в естественных условиях (остатком лекарственного препарата). В ряде случаев количество экстрагированного внесенного остатка (выход или извлеченная фракция) меньше, чем общее количество содержащихся остатков. Это может быть связано с потерями в ходе экстракции, внутриклеточным связыванием остатков, наличием конъюгатов или другими факторами, которые не в полной мере представлены в экспериментах по извлечению, проводимых с использованием холостых образцов ткани, обогащенных аналитом. Считают, что при сравнительно высоких концентрациях извлечение аналита приближается к 100%. При более низких концентрациях, особенно при использовании методов, включающих этапы экстенсивной экстракции, изоляции и концентрации, степень извлечения может быть ниже. Независимо от наблюдаемых средних показателей степени извлечения, их вариабельность должна быть низкой, что позволит при необходимости правильно скорректировать степень извлечения при получении конечного результата.

⁹ Fajgelj A., Ambrus A., eds. (2000) Principles of Method Validation, Royal Society of Chemistry, Cambridge UK.

¹⁰ CAC/GL 37-2001 «Гармонизированные рекомендации ИЮПАК для использования информации о данных по «извлечению» при аналитических измерениях»; см. также Thompson, M., Ellison, S., Fajgelj, A., Willetts, P., & Wood, R. (1999) Harmonised Guidelines for the Use of Recovery Information in Analytical Measurement, *Pure Applied Chemistry*, **71**: 337-348.

Поправки на степень извлечения вводятся в соответствии с руководством Комиссии Кодекса Алиментарии¹⁰.

Прецизионность, которая количественно определяет различия между повторными измерениями на испытательных порциях из одной пробы, также является важным фактором, который следует учитывать, определяя, превышает ли остаток в образце МДУ остатка ветеринарного препарата или другой нормативный предел. Прецизионность обычно выражается через понятия внутрилабораторной вариабельности (*повторяемость*) или межлабораторной вариабельности (*воспроизводимость*), после того как метод проходил межлабораторное испытание. При валидации метода в рамках одной лаборатории прецизионность определяется на основании экспериментов, проводимых в разные дни с использованием не менее 6 различных тканевых пулов, реагентов из разных партий, по возможности, различного оборудования и т. д., а также проводимых, по возможности, разными аналитиками. Прецизионность метода обычно выражается в форме стандартного отклонения. Другим используемым термином является относительное стандартное отклонение, или коэффициент вариации (стандартное отклонение, деленное на абсолютное значение среднего арифметического). Он может быть выражен в процентах (для этого значение необходимо умножить на 100).

Показатели вариабельности метода в лаборатории, которая занимается разработкой этого метода, обычно ниже, чем показатели вариабельности, демонстрируемые в другой лаборатории, которая позже может начать использовать этот метод. Если метод не соответствует определенному стандарту эффективности в той лаборатории, где он был разработан, нельзя ожидать, что он окажется более эффективным в других лабораториях.

Количественные методы обычно основаны на сравнении реакции аналита в пробе с реакцией стандартов аналита в растворе при известных концентрациях. При разработке и валидации метода сначала следует построить калибровочную кривую, чтобы оценить реакцию детектора на стандарты в диапазоне концентраций. Эти концентрации (не менее 5 и холостая проба) должны охватывать весь спектр аналитических интересов, и результирующая кривая должна выражаться статистически. При этом рекомендации включать соответствующую холостую пробу в калибровочные пробы не означают, что для получения количественного результата допускается экстраполяция кривой в область ниже нижнего стандарта. Аналитическая функция описывает связь сигнала аналита, извлеченного из материала проб, с его концентрациями в пределах спектра аналитического интереса. Для аналитов с установленным МДУ остатка ветеринарного препарата или нормативным пределом в конкретном материале пробы (матрицы) сигнал обычно определяется для материала известной холостой пробы и для материалов холостой пробы, обогащенных в концентрациях выше и ниже МДУ остатка ветеринарного препарата (рекомендуется использовать материалы холостых проб из 6 разных источников).

Данные испытаний с аналитической функцией могут использоваться для расчета аналитической степени извлечения при каждой концентрации. Такие данные особенно важны, если присутствующие в матрице коэкстрактивные вещества меняют сигнал аналита по сравнению с аналитическими стандартами. *Линейность* определяется на основании испытаний с аналитической функцией и является статистическим выражением кривой, полученной для анализа материалов проб, обогащенных в целевых концентрациях. Обычно она определяется на основе линейного регрессионного анализа данных, предполагающего наличие линейной реакции. При разработке методов определения остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах все чаще используется количественное определение на основе стандартной кривой, полученной путем добавления стандарта к материалу репрезентативной известной холостой матрицы в диапазоне концентраций, который охватывает целевую величину (аналитическую функцию). Использование такой калибровочной кривой для анализа в тканях подразумевает поправку полученных аналитических результатов на степень извлечения.

Кроме того, необходимо установить нижние пределы, при которых, используя определенный аналитический метод, можно достоверно установить или подтвердить наличие или дать количественную оценку аналита. На практике *предел обнаружения* — самая низкая концентрация, при которой удается идентифицировать аналит в пробе. Его можно оценить с использованием стандартного отклонения ($s_{y/x}$) линейной регрессии стандартной кривой, полученной в рамках описанного выше испытания с аналитической функцией¹¹. При таком подходе для расчета предела обнаружения используется точка пересечения кривой с осью Y (предполагается, что это положительное значение), к которой прибавляется стандартное отклонение ($s_{y/x}$), умноженное на 3. Такой подход позволяет получить консервативную оценку предела обнаружения. Предел обнаружения также можно оценить, используя измерения, полученные на репрезентативных материалах проб, прибавив к самому слабому соответствующему сигналу аналита в холостой пробе его трехкратное

¹¹ Miller, J.C., & Miller, J.N. (1993) Statistics for Analytical Chemistry, 3rd Edition, Ellis Horwood Ltd., Chichester.

стандартное отклонение. При использовании такого метода, чтобы получить приблизительное значение стандартного отклонения в холостой пробе, нередко приходится обогащать материалы проб в концентрациях, приводящих к едва различимой реакции.

Предел количественного определения (LOQ), также называемый пределом квантификации, можно определить с помощью тех же испытаний, используя точку пересечения кривой с осью Y, к которой прибавляется десятикратное стандартное отклонение (s_{yx}). Для методов, используемых для подтверждения соблюдения установленных Комиссией Кодекса МДУ остатков ветеринарных препаратов, предел количественного определения должен соответствовать критериям прецизионности и точности (степени извлечения) из таблицы 1 и должен быть равен или меньше половины МДУ остатка ветеринарного препарата. Если предел количественного определения метода ниже фактических концентраций, в отношении которых проводится мониторинг на их соответствие МДУ остатка ветеринарного препарата, валидация и последующее применение метода должны основываться на *наименьшем калиброванном уровне (LCL)*, который обычно равен 0,5 x МДУ остатка ветеринарного препарата. Пределы обнаружения и количественного определения являются важными параметрами в программе нормативного контроля, если метод будет применяться для оценки воздействия остатков, когда может потребоваться мониторинг остатков в концентрациях ниже МДУ остатков ветеринарных препаратов, или при проведении анализов остатков веществ, для которых не установлены НСП и МДУ остатков ветеринарных препаратов. Для контроля соблюдения МДУ остатков ветеринарных препаратов в анализ необходимо включить наименьший калиброванный уровень, чтобы наглядно продемонстрировать возможность достоверно определить МДУ. Наименьший калиброванный уровень метода, используемого для подтверждения соблюдения МДУ остатка ветеринарного препарата, не должен быть ниже предела количественного определения. В разделе «Термины, используемые в рамках критериального подхода»⁷ Руководства по процедуре Кодекса рекомендуется использовать термин *предел определения*.

18.3 Показатели эффективности подтверждающих методов

Селективность — способность метода однозначно идентифицировать ответный сигнал как относящийся исключительно к конкретному соединению — является важнейшим показателем для подтверждающих методов. Некоторые инструментальные технологии, такие как инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье или масс-спектрометрия, обладают достаточной селективностью, чтобы однозначно идентифицировать сигнал. Подтверждающие методы зачастую используют именно такие технологии.

Как правило, для соответствия принятым критериям эффективности методов нормативного контроля требуется не менее четырех точек идентификации. Считается, что методы, использующие масс-спектрометрию высокого разрешения, более надежны за счет более точного измерения массы по сравнению с масс-спектрометрией низкого разрешения. Недавно опубликованные международным экспертным органом¹² требования к эффективности для подтверждающих методов на основе ГХ-МС и ЖХ-МС низкого разрешения приведены в таблице 2.

Таблица 2. Требования к эффективности для относительной интенсивности ионов (пробы в сравнении со стандартом) с использованием различных аналитических методик масс-спектрометрии⁹

Относительная интенсивность ионов, % от основного пика	ГХ-МС (ЭИ) (относительная)	ГХ-МС (ХИ), ГХ-МС/МС ЖХ-МС, ЖХ-МС/МС (относительная)
>50%	≤10%	≤20%
20–50%	≤15%	≤25%
10–20%	≤20%	≤30%

Считается, что каждому структурно значимому ионному осколку, обнаруженному с использованием метода масс-спектрометрии низкого разрешения, должна быть присвоена одна точка идентификации. При использовании тандемных приборов низкого разрешения, таких как тройной квадрупольный масс-спектрометр, вторичные осколки выявляются из первичных осколков, которые выделяются на первой стадии анализа. Тот факт, что такие структурно значимые осколки образованы в результате фрагментации крупного осколка (родительского, или исходного, иона), связанного с молекулой, повышает достоверность, и каждый такой дочерний ион (ион-продукт) считается за 1,5 точки идентификации. Комбинация исходного иона и двух ион-продуктов дает 4 необходимые точки

¹² Bethem, R., Boison, J.O., Gale, J., Heller, D., Lehotay, S., Loo, J., Musser, S., Price, P., and Stein, S. (2003) Establishing the Fitness for Purpose of Mass Spectrometric methods. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 14: 528-541.

идентификации при использовании МС/МС-инструментов низкого разрешения в рамках подтверждающего метода.

Дополнительная достоверность обеспечивается при использовании в рамках подтверждающего метода масс-спектрометров высокого разрешения, поскольку высокое разрешение позволяет точнее идентифицировать массу и может использоваться для предварительной оценки элементного состава каждого фрагмента. При использовании одинарного масс-спектрометра высокого разрешения каждый обнаруженный структурно значимый осколок считается за 2 точки идентификации, а каждый ион-продукт, полученный в экспериментах с МС/МС высокого разрешения, считается за 2,5 идентификации. Также необходимо измерить по меньшей мере одно соотношение ионов, чтобы исключить возможность образования осколков одинаковой массы из изобарных соединений аналогичной структуры.

Другие технологии, используемые в комбинации, могут демонстрировать сопоставимый с технологиями подтверждения уровень селективности. Например, для подтверждения идентификации может использоваться комбинация следующих методов:

- (a) тонкослойная хроматография;
- (b) газожидкостная хроматография конкретных элементов и сопутствующие системы обнаружения;
- (c) образование характеристических производных с последующим применением дополнительной хроматографии;
- (d) определение относительного времени удерживания для конкретных соединений, с использованием нескольких хроматографических систем различной полярности.

Такие процедуры применяются в том случае, если для аналита установлен МДУ остатка ветеринарного препарата. Если такой подтверждающий метод, как масс-спектрометрия, недоступен, информация о селективности в рамках анализа конкретного остатка ветеринарного препарата в образце может быть получена из разных источников¹³. Такая информация может быть зафиксирована в структурированном журнале регистрации, содержащем всю необходимую информацию, которая позволяет сделать вывод о том, что с помощью данного метода в образце удалось обнаружить конкретное соединение при измеряемых концентрациях, указанных в отчете. Несмотря на то, что никакое однократное измерение или однократный анализ не могут дать желаемое однозначное подтверждение идентификации соединения и (или) его количества, составленная объединенная информация свидетельствует о том, что химик-аналитик предпринял все усилия, чтобы прийти к логичному результату, согласующиеся с доступными данными и иной имеющейся информацией. Примеры аналитических технологий, которые могут соответствовать критериям, предъявляемым к подтверждающим аналитическим методам, приведены в таблице 3.

Таблица 3. Примеры методов обнаружения, подходящих для подтверждающего анализа веществ, рекомендованных в рамках консультации в Мишкольце⁹

Метод обнаружения	Критерий
ЖХ или ГХ и масс-спектрометрия	Если контролируется достаточное количество фрагментарных ионов
ЖХ-ДМД	Если УФ-спектр характерен
ЖХ с детектором флуоресценции	В сочетании с другими инструментами
Двумерная ТСХ (спектрофотометрия)	В сочетании с другими инструментами
ГХ-ЭЗД, АФД, ПФД	Только в сочетании с двумя инструментами разделения или более ^a
Дериватизация	Если не являлась предпочтительным методом
ЖХ-иммунограмма	В сочетании с другими инструментами
ЖХ-УФ/ВИС (одна длина волны)	В сочетании с другими инструментами

^aДругие хроматографические системы (с применением неподвижных и (или) подвижных фаз различной избирательности) или другие инструменты.

Несмотря на то, что подтверждающие методы, как правило, являются инструментальными процедурами, наблюдение за патологическими или другими морфологическими изменениями, которые непосредственно определяют воздействие того или иного класса ветеринарных препаратов,

¹³ Stephany, R.W. (2003). SPECLOG – The Specificity Log. CRD-9, Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods, 14th Session, Arlington, VA., U.S.A., March 4-7.

потенциально может быть подтверждающим методом, если его отличают достаточная чувствительность и точность.

18.4 Общие показатели эффективности методов, применяемых в программе нормативного контроля

Существует ряд дополнительных факторов, которые необходимо учитывать при выборе подходящих методов, которые будут использоваться в программе нормативного контроля остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах. Их должны отличать устойчивость (робастность), экономическая эффективность, относительная несложность, переносимость и способность одновременно обрабатывать несколько образцов с минимальными временными затратами. Также необходимо установить стабильность аналита.

Испытания на *устойчивость* проводятся с помощью стандартного факторного эксперимента с целью определить критические контрольные точки¹⁴. Как правило, в анализ включают такие факторы, как изменение объемов или концентраций реагентов, pH, время и температура инкубации или реакции, качество реагента и даже разные партии и источники реагента или материалов для хроматографии. Испытание на *устойчивость* подтверждающего метода может потребоваться, если метод значительно отличается от ранее утвержденного количественного метода (если метод использует процедуры экстракции или дериватизации, отличные от тех, что используются в количественном методе).

Под *экономической эффективностью* понимают использование реагентов и расходных материалов, доступных в надлежащем качестве у местных поставщиков, и оборудования, для которого доступны запасные детали и сервисное обслуживание. *Эффективность метода* повышается, когда одновременно можно анализировать несколько образцов. Это сокращает время анализа каждого образца и, как правило, уменьшает расходы на образец, поскольку анализ образцов предполагает определенные фиксированные издержки независимо от того, исследуются ли образцы по отдельности или более крупными партиями. Способность метода объединить несколько образцов в партию важна, если приходится проводить анализ большого количества проб в короткие или фиксированные сроки. *Портативность* — это свойство аналитического метода, которое позволяет переносить его из одного места в другое без потери установленных характеристик эффективности.

Стабильность аналита во время анализа должна быть установлена как для стандартов, так и для аналита в материале пробы, на всех этапах анализа для всех методов, используемых в программе нормативного контроля, и для типичных условий хранения, пока образец ожидает анализа. Период, выбранный для определения устойчивости при хранении, должен охватывать предполагаемый период, на протяжении которого образец может храниться в ожидании всех требуемых видов анализа, в том числе с использованием отборочных, количественных и подтверждающих методов. Целесообразно провести исследование хранения для периода, превышающего предполагаемый период отборочного, количественного и подтверждающего анализа и представления результатов не менее чем на 90 дней на случай возникновения проблем или необходимости в повторном анализе.

19. ПРИНЦИПЫ РАЗРАБОТКИ И ВАЛИДАЦИИ МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ ОСТАТКОВ

19.1 Отбор материала проб для валидации

Лаборатории должны подтвердить надлежащую валидацию методов, используемых для анализа проб в рамках программы нормативного контроля. Долгое время аналитические данные для определения показателей эффективности метода получали посредством межлабораторного валидационного исследования. Однако недавно были разработаны и другие способы, в том числе межлабораторные испытания с привлечением меньшего числа лабораторий по сравнению с тем, которое требуется для проведения полного совместного испытания, и валидация в рамках одной лаборатории на основе строгой внутренней оценки эффективности метода, надежность которой подтверждается системой управления качеством, независимыми аудитами и, при необходимости, оценкой квалификации сотрудников или исходных материалов.

Используемые при разработке и валидации метода контроля остатков данные должны быть получены на основе анализа материала проб трех видов. Контрольный материал пробы, взятый у не подвергавшихся лечению животных, дает информацию об аналитических исходных данных и матричных помехах. Обогащенный материал пробы, содержащий известное количество аналита, добавленного к контрольному материалу, позволяет получить информацию о способности метода извлекать исследуемый аналит в заданных условиях. Чтобы учесть все обуславливающие различия факторы, включая рацион, животноводческие практики, пол и породу, ткани должны быть получены из нескольких источников. Рекомендуется использовать не менее 6 разных источников материала.

¹⁴ Youden, W.J., & Steiner, E.H. (1975) *Statistical Manual of the Association of Official Analytical Chemists*, AOAC International, Gaithersburg, VA.

В некоторых случаях материалы проб, о которых доподлинно известно, что они не содержат ветеринарных препаратов, могут быть недоступны для использования в лабораториях, специализирующихся на контроле остатков. В таких случаях допускается использование эквивалентного материала пробы. Эквивалентные материалы пробы могут состоять либо из той же матрицы, что и матрица испытательной пробы из неизвестного источника, либо из другой матрицы из известного источника, не содержащего ветеринарных препаратов, который точно соответствует пробной матрице. Во всех случаях лаборатория, специализирующаяся на контроле остатков, должна доказательно подтвердить, что эквивалентный материал не подвержен интерференциям и демонстрирует удовлетворительную степень извлечения в обогащенных пробах. Кроме того, если материал из неизвестного источника используется для анализа с помощью количественных или отборочных методов, рекомендуется использовать второй метод, чтобы подтвердить, что матрица не содержит остатков лекарственного препарата. Доказать пригодность эквивалентного материала должна лаборатория, специализирующаяся на контроле остатков.

Наконец, анализ зараженных тканей сельскохозяйственных животных, которым вводили препарат, позволяет получить информацию о возможных биологических или иных процессах взаимодействия в ходе анализа образцов в целях контроля остатков.

19.2 Неопределенность измерений

Лаборатории должны предоставлять своим заказчикам по запросу информацию о неопределенности измерений или заявление о достоверности количественных результатов, полученных с помощью каждого количественного метода. Руководство по оценке неопределенности измерений разрабатывается ИЮПАК и опубликовано другими независимыми научными организациями¹⁵.

19.3 Применение внутренних стандартов

Иногда при разработке методов контроля остатков используются внутренние стандарты аналитического контроля. Применяемый надлежащим образом внутренний стандарт отчасти компенсирует аналитическую изменчивость анализа, повышая прецизионность. Однако неправильное применение внутреннего стандарта может скрыть переменные значения, которые составляют важную часть аналитических измерений. Внутренний стандарт следует применять к пробе на самых ранних этапах, допустимых процедурой. Предпочтительным вариантом считается применение стандарта к материалу пробы еще до начала анализа. Внутренний стандарт должен единообразно и предсказуемо отражать извлечение целевого аналита. Внутренний стандарт, который не отражает поведение целевого аналита в методе, приведет к серьезным ошибкам в расчетах окончательного результата. К выбору внутренних стандартов следует подходить с осторожностью: они не должны менять процент извлечения исследуемого аналита или мешать процессу измерения. Важно знать степень и предсказуемость влияния внутреннего стандарта на аналитический метод. При правильном использовании внутренние стандарты могут значительно повысить эффективность метода.

19.4 Факторы внешней среды

При разработке и валидации методов контроля остатков необходимо учитывать, что испытания могут проводиться при разных условиях окружающей среды. Решение этой проблемы может помочь повысить устойчивость метода. В более теплых средах могут потребоваться более термостабильные реагенты, в то время как используемые для анализа растворители должны быть менее летучими, а требования к пробам — менее строгими. В более холодных средах реагенты и растворители должны обладать другими физическими свойствами. В частности, их температура замерзания должна быть ниже, а сольватирующая способность — выше для более эффективной экстракции аналита. Температура окружающей среды может влиять на время, необходимое для проведения анализа, а также на скорость реакции, гравитационное разделение и цветные проявления. Это и, как следствие, необходимость адаптировать методы, чтобы уравновесить данные факторы, может затруднить стандартизацию методов, что позволило бы использовать их при разных условиях окружающей среды. Принимая во внимание условия окружающей среды, в которой будет использоваться метод, важно помнить, что мерная стеклянная посуда и многие аналитические приборы откалиброваны для использования при определенных температурах или в контролируемом диапазоне температур. Их использование вне этих температур может поставить под сомнение результаты испытаний.

¹⁵Руководство Европейского общества по аналитической химии (EURACHEM) / Международного сотрудничества по прослеживаемости в аналитической химии (CITAC) по неопределенности количественных измерений в аналитических измерениях, <http://www.measurementuncertainty.org/mu/guide/index.html>, дата обращения: 18 сентября 2007 г.

19.5 Выбор модели валидации

Аналитический метод, разработанный и используемый только в одной лаборатории, может иметь ограниченное применение в программе контроля остатков. Исключение составляют случаи, когда выполнены все строжайшие требования к валидации метода в рамках одной лаборатории, связанные с аккредитацией в соответствии со стандартом ISO/IEC-17025 или эквивалентными процедурами аккредитации для испытательных лабораторий. Надежность представленных значений может вызывать сомнения даже при усиленных процедурах контроля качества, если они не подкреплены актуальными данными квалификационной программы, сравнением с надлежащим методом, утвержденным по результатам межлабораторного испытания, или другими формами межлабораторного сравнения результатов. В идеале метод должен успешно пройти валидацию не менее чем в трех лабораториях. Методы, которые прошли тщательную валидацию в рамках одной лаборатории с применением надлежащим образом разработанных испытаний на устойчивость, должны успешно проходить совместные испытания с участием не менее 8 разных лабораторий.

Принципы проведения валидации методов контроля остатков одинаковы как для валидации в рамках одной лаборатории, так и для межлабораторных и совместных испытаний. Лаборант не должен знать, какие именно пробы используются для оценки эффективности метода. Отобранные случайным образом для параллельных определений пробы должны содержать остаток в концентрации, близкой к МДУ остатка ветеринарного препарата, или другой целевой концентрации. Также в наличии должны быть пробы, содержащие аналит в концентрации выше или ниже исследуемой концентрации, и холостые пробы. Необходимо получить как минимум три отдельных набора данных за три периода анализа как минимум в трех отдельных случаях (с перерывом как минимум в один день), предпочтительно с помощью анализа параллельных определений, поскольку это позволит улучшить статистическую оценку эффективности метода и оценить межсуточную вариабельность. Следует отметить, что это лишь минимальные требования. Установить стандарты эффективности методов на основе статистических данных помогает увеличение числа независимых лаборантов и лабораторий, испытывающих метод, и увеличение числа исследуемых образцов. При валидации метода в рамках одной лаборатории желательно, чтобы метод испытывали несколько лаборантов — это позволит принять надлежащие меры по обеспечению внутрилабораторной эффективности. Рекомендуется расширить валидацию, включив другие лаборатории, желательно до количества, необходимого для совместного испытания. Анализ слепых дубликатов, как требуется в протоколе совместного испытания⁷, только в восьми лабораториях с использованием одного или двух видов животных и тканей дает ограниченную оценку качества с точки зрения общей повторяемости и воспроизводимости. Валидация метода, проверяемого в рамках совместного испытания, может быть расширена за счет включения дополнительных тканей и видов в последующее исследование, проводимое, по мере необходимости, одной экспертной лабораторией.

19.6 Системы управления качеством

Система управления качеством является важным компонентом анализа остатков. С одной стороны, она позволяет отслеживать факторы, связанные с анализом выборки лаборантом, а с другой — с ее помощью независимые эксперты следят, чтобы реализация аналитической программы осуществлялась надлежащим образом. Значение аккредитованной системы управления качеством неопределимо как при обосновании решений, принимаемых ответственными за контроль остатков органами, так и в таких аспектах, как повышение надежности аналитических результатов и предоставления данных о качестве в рамках программы контроля остатков, чтобы убедить потребителей, производителей и законодательные органы в безопасности пищевого продукта в отношении остатков ветеринарных препаратов. Лабораториям, участвующим в программе нормативного контроля, рекомендуется принимать меры по обеспечению качества, согласующиеся с опубликованными ИЮПАК принципами.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

СТРАТЕГИИ ОТБОРА ПРОБ

А1. ОБЪЕКТИВНЫЙ ОТБОР ПРОБ

А1.1 Цель

Объективный отбор проб позволяет получить конкретную информацию, в частности о степени применения или об эффективности системы контроля или гарантий для конкретной группы животных / пищевых продуктов в течение определенного периода времени.

А1.2 Статистические аспекты, касающиеся размера совокупности, из которой производится отбор проб

Количество проб для протоколов объективного отбора должно быть статистически обоснованным и может зависеть от размера совокупности (если она насчитывает менее 5 000 единиц), распространенности случаев несоблюдения требований, признанных значительными, степени достоверности, которую должны демонстрировать результаты, а также экономических аспектов.

Количество проб на основе биномиального распределения всегда будет равно или больше требуемого количества проб на основе гипергеометрического распределения¹⁶.

Если размер совокупности небольшой, последствия выборки без возвращения будут существенными, и распределение выборки должно основываться на гипергеометрическом распределении.

В совокупностях, насчитывающих более 5 000 единиц, последствия выборки без возвращения незначительны. Поэтому для определения соответствующего количества проб может использоваться биномиальное распределение.

Таким образом, для совокупностей, насчитывающих более 5 000 единиц, количество проб, необходимое для достижения определенной достоверности, фактически будет постоянным.

А1.3 Сообщение о степени достоверности отбора проб

При обнаружении отклоняющихся от нормы результатов можно вывести приблизительную оценку их вероятной распространенности в генеральной совокупности.

Однако если отклоняющиеся от нормы результаты не обнаружены, то любое утверждение об их распространенности должно быть сделано с определенной степенью уверенности в том, что наличие отклоняющихся результатов не превышает установленной процентной доли.

Количество проб, необходимое для требуемой статистической достоверности, указано в таблице 4. Также могут применяться иные научно обоснованные статистические протоколы.

Таблица 4. Количество проб, необходимое для обнаружения как минимум одного отклоняющегося от нормы результата с заранее установленной вероятностью (90%, 95% и 99%) в генеральной совокупности с известной распространенностью отклоняющихся результатов.

Распространенность отклоняющихся результатов, % в совокупности	Минимальное количество образцов, необходимое для обнаружения отклонения от нормы с уровнем достоверности:		
	90%	95%	99%
35	6	7	11
30	7	9	13
25	9	11	17
20	11	14	21
15	15	19	29
10	22	29	44
5	45	59	90
1	230	299	459
0,5	460	598	919
0,1	2302	2995	4603

В таблице 5 приводится вероятность необнаружения всех отклоняющихся от нормы результатов с учетом их распространенности, связанная с определенными целевыми механизмами. Из-за низкой

¹⁶ В теории вероятностей и статистике *гипергеометрическое распределение* представляет собой дискретное (состоящее из несвязанных отдельных частей) распределение вероятностей, которое описывает количество удачных выборок из серии n попыток без возвращения из конечной совокупности.

эффективности протоколов отбора проб в выявлении отклоняющихся результатов при низкой распространенности значение других механизмов подтверждения достоверности растет там, где ожидается низкая распространенность отклонений.

Таблица 5. Вероятность необнаружения отклоняющихся результатов

Распространенность, %	Количество животных/единиц продукта в исследуемой выборке									
	5	10	25	50	75	100	200	250	500	1000
1	0,951	0,904	0,779	0,605	0,471	0,366	0,134	0,081	0,007	0,000
2	0,904	0,817	0,603	0,364	0,220	0,133	0,018	0,006	0,000	
3	0,859	0,737	0,467	0,218	0,102	0,048	0,002	0,000		
4	0,815	0,665	0,360	0,130	0,047	0,017	0,000			
5	0,774	0,599	0,277	0,077	0,021	0,006				
6	0,734	0,539	0,213	0,045	0,010	0,002				
7	0,696	0,484	0,163	0,027	0,004	0,001				
8	0,659	0,434	0,124	0,015	0,002	0,000				
9	0,590	0,389	0,095	0,009	0,001					
10	0,528	0,349	0,072	0,005	0,000					
12	0,470	0,279	0,041	0,002						
14	0,418	0,221	0,023	0,001						
16	0,371	0,175	0,013	0,000						
18	0,328	0,137	0,007							
20	0,254	0,107	0,004							
24	0,193	0,064	0,001							
28	0,193	0,037	0,000							
32	0,145	0,021								
36	0,107	0,012								
40	0,078	0,006								
50	0,031	0,001								
60	0,010	0,000								

A2. НАПРАВЛЕННЫЙ (ЦЕЛЕВОЙ) ОТБОР ПРОБ

A2.1 Цель

Протоколы направленного (целевого) отбора проб разработаны таким образом, чтобы повысить строгость проверок/аудита поставщиков или продуктов, где вероятность обнаружения отклоняющихся от нормы результатов, по общему мнению, выше, чем в генеральной совокупности.

При этом экстраполировать отклоняющиеся от нормы результаты, чтобы сделать выводы о генеральной совокупности, нельзя, поскольку отбор проб проводится в подсовкупности, где, как считается, вероятность отклонения от нормы выше (необъективный отбор проб).

Однако если соответствующие норме результаты подтверждают результаты программы объективного отбора проб, степень уверенности в эффективной работе системы выше.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ОТБОР ПРОДУКЦИИ

В1. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее приложение распространяется на следующие категории продукции: первичные пищевые продукты животного происхождения и продукты переработки животного происхождения, изготовленные из первичных пищевых продуктов, перечисленных в таблицах А, В и С настоящего приложения, и мед следующего происхождения и (или) способа переработки:

- (a) цветочный или нектарный мед, получаемый преимущественно из нектарников цветков;
- (b) падевый мед, получаемый преимущественно из выделений на листьях и стеблях растений;
- (c) сотовый мед, который пчелы хранят во вновь отстроенных сотах без расплода, продаваемый запечатанными целыми сотами или их частями;
- (d) центробежный мед, получаемый центрифугированием распечатанных сот без расплода;
- (e) прессованный мед, получаемый путем сминания сот без расплода с применением или без применения умеренного нагревания.

В2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Партия. Идентифицируемая группа животных или определенное количество продукции животного происхождения, предназначенные для употребления в пищу, для которых осуществляющий отбор сотрудник устанавливает наличие общих характеристик, таких как происхождение, вид, тип упаковки, упаковщик, грузоотправитель или маркировка. Несколько партий могут объединяться в груз.

Груз. Идентифицируемая группа животных или определенное количество продукции животного происхождения, предназначенные для употребления в пищу, о чем указано в отгрузочных документах конкретного подрядчика. Партии в составе груза могут иметь различное происхождение или доставляться в разное время.

Первичная проба. Количество репрезентативного биологического материала, отобранного от одного животного (или группы животных) или из одного места в партии. Если этого количества недостаточно для анализа остатков, для первичной пробы допускается объединить пробы от более чем одного животного (или группы животных) или более чем из одного места в партии (например, органы домашней птицы).

Объемная проба. Совокупность всех первичных проб, отобранных из одной партии.

Конечная лабораторная проба. Первичная или объемная проба или представительная порция первичной или объемной пробы, предназначенная для лабораторного анализа.

Испытательная порция. Представительная порция конечной лабораторной пробы, на которой проводится анализ. В некоторых случаях для анализа используется вся лабораторная проба, однако обычно ее делят на испытательные порции на которых проводят анализ. Их готовят, объединяя и тщательно смешивая первичные пробы.

Партия меда. Определенное количество меда, доставленное для единовременной дистрибуции, для которого осуществляющий отбор проб сотрудник, устанавливает наличие общих характеристик, таких как происхождение, вид, тип упаковки, упаковщик, грузоотправитель или маркировка.

Груз меда. Определенное количество меда, как описано в отгрузочных документах конкретного подрядчика. Груз может состоять из разных партий.

Первичная проба меда. Количество меда, отобранное из одного места в партии, за исключением случаев, когда этого количества недостаточно для анализа остатков. Если этого количества недостаточно, для первичной пробы допускается объединить пробы, отобранные более чем из одного места в партии.

В3. ПРОЦЕДУРЫ ОТБОРА

Отбор проб проводится лицами, официально уполномоченными для этой цели.

Из каждой проходящей испытания партии проводят отдельный отбор проб.

На этапах отбора и обработки необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы не допустить загрязнения или других изменений в пробах, которые могут изменить остаток, повлиять на

аналитическое определение или изменить навеску лабораторной пробы таким образом, что она сможет считаться представительной частью объемной или лабораторной пробы.

Требования к типу и объему проб для различных продуктов представлены в таблице А «Продукты из мяса сельскохозяйственных животных и птиц», в таблице В «Молоко, яйца и молочные продукты» и в таблице С «Продукты аквакультуры». Ниже перечислены общие требования:

- (a) Отбор каждой первичной пробы производится от одного животного (или группы животных) или из одной единицы в партии, выбранных, по возможности, случайным образом.
- (b) Если получить первичную пробу надлежащего объема можно только от нескольких животных (например, проба печени домашней птицы), отбор осуществляется последовательно, после того как животные будут выбраны случайным образом.
- (c) Замороженные продукты не следует размораживать перед отбором проб.
- (d) Консервированные или упакованные продукты не следует вскрывать для отбора проб, за исключением случаев, когда размер единицы как минимум в два раза превышает размер, требуемый для пробы. Проба также должна содержать достаточный объем жидкой части консервов.
- (e) Закрытые консервные банки или упаковки, которые составляют конечную лабораторную пробу, направляют в лабораторию на анализ в закрытом и неповрежденном виде.
- (f) Содержимое консервных банок или упаковок, вскрытых уполномоченным инспектором, должно быть заморожено, как описано в параграфе 170d, до отправки в лабораторию на анализ.
- (g) Выборка из крупных, содержащих кости частей продукта (например, вырезки высшей категории) производится только из пригодной в пищу части.
- (h) Если порции одной единицы меньше, чем описанная первичная проба, необходимо взять дополнительные единицы, чтобы выполнить требования к размеру объемной пробы.
- (i) Порции, оставшиеся от конечных лабораторных проб, необходимо заморозить и хранить в условиях, которые позволят сохранить целостность пробы.

Количество собранных первичных образцов зависит от того, вызывает ли партия подозрение.

Партия считается подозрительной, если:

- (a) ранее наблюдались случаи превышения МДУ остатка ветеринарного препарата;
- (b) обнаружены свидетельства загрязнения во время транспортировки;
- (c) в ходе предубойной или послеубойной диагностики обнаружены признаки токсикоза (системного отравления);
- (d) уполномоченному инспектору доступна другая актуальная информация.

Из подозрительной партии отбирают от 6 до 30 первичных образцов. При возникновении подозрений на наличие исследуемых остатков во всей партии, достаточно меньшего количества проб.

Партии продуктов, импортированных из стран, в которых не проводятся программы верификации соответствия МДУ остатков ветеринарных препаратов, считаются подозрительными.

В4. СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПРОБ МЕДА

- (a) Необходимо 250 мл жидкого или самотечного меда. В некоторых случаях, чтобы собрать мед, может потребоваться предварительная подготовка.
- (b) Чтобы откачать мед из сот: срежьте верхушку сот, если они запечатаны, и полностью выдавите мед из сот через сито с квадратными ячейками 0,500 мм x 0,500 мм (ISO 565-1990)¹⁷.
- (c) Если присутствуют посторонние вещества, такие как воск, палочки, пчелы, частицы сот и т. д., перед отбором нагрейте пробу до 40°C на водяной бане и процедите через марлю, используя воронку для горячего фильтрования.

Если проба не кристаллизовалась, тщательно смешайте ее, помешивая или встряхивая. Если процесс кристаллизации уже начался, нагревайте пробу в закрытом контейнере на водяной бане, не погружая

¹⁷ При необходимости можно заменить на сито с сеткой №40 по стандарту США (размер отверстия 0,420 мм).

его в воду, в течение 30 минут при температуре 60°C. При необходимости повысьте температуру до 65°C и продолжайте нагревание до тех пор, пока проба не станет жидкой. Необходимо время от времени встряхивать контейнер. Как только проба станет жидкой, тщательно смешайте и быстро остудите.

В5. СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Для не вызывающих подозрений партий рекомендуется программа объективного отбора на основе статистических данных. Можно использовать любой из следующих типов отбора проб.

В5.1 Стратифицированный случайный отбор проб

Для смешанных грузов не следует применять простые критерии случайности. Вместо этого следует рассмотреть возможность стратифицированного случайного отбора проб.

При стратифицированном случайном отборе проб груз делится на непересекающиеся группы (страты) по таким признакам, как географическое происхождение, пол, время. Отбор проб производится из каждой страты.

Однородность внутри каждой страты выше, чем во всей совокупности. Страны или географические регионы считаются естественными стратами, основанными на единообразии сельскохозяйственной практики.

Временные страты (например, месяц, квартал) обычно используются для удобства, эффективности и выявления сезонной изменчивости. Чтобы обеспечить равные шансы на отбор для всех элементов совокупности, следует использовать таблицы случайных чисел¹⁸ или другие объективные методы.

В5.2 Систематический отбор проб

При систематическом отборе проб единицы отбирают из совокупности с регулярным интервалом (например, один раз в час, каждая вторая партия и т. д.).

Такой тип отбора применяется при наличии достоверной информации об объемах продукции, позволяющей определить интервал отбора, с помощью которого можно получить необходимое количество проб. При этом:

- (a) если система отбора проб слишком предсказуема, есть вероятность злоупотребления;
- (b) груз должен быть однородным, поскольку при систематическом отборе единицы распределены в совокупности равномерно.

В5.3 Отбор со смещением или отбор на основе вероятных наихудших случаев

При отборе со смещением или отборе на основе вероятных наихудших случаев исследователи опираются на свой опыт и свое профессиональное суждение относительно совокупности, партии или инструментария отбора, принимая решение о том, какие первичные пробы выбрать.

Можно определить часть совокупности, в отношении которой ожидается наибольший риск, однако не следует делать никаких общих выводов о совокупности, из которой производился отбор проб, на основе собранных данных (неслучайный отбор).

В6. ПОДГОТОВКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОБ

На анализ отправляют конечную лабораторную пробу.

Некоторые национальные/региональные законодательные/нормативные акты могут требовать разделить конечную лабораторную пробу на две или более частей для выполнения отдельных анализов. Каждая порция должна быть представительной в отношении конечной лабораторной пробы. Следует соблюдать меры предосторожности, указанные в разделе «Процедуры отбора проб».

Испытательную порцию готовят из конечной лабораторной пробы, используя соответствующий метод редукации.

¹⁸ Таблицы случайных чисел состоят из случайно сгенерированных последовательностей цифр (от 0 до 9). Для удобства предусмотрены пробелы (например после 4 цифр или после 10 рядов). Чтение можно начинать в любом месте с любого места (в произвольном порядке), но начав, необходимо продолжать вдоль строки или по столбцу, НЕ перескакивая. Пример извлечения из таблицы случайно отобранных чисел: 3680 2231 8846 5418 0498 5245 7071 2597.

В7. ОТГРУЗКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОБ

Конечные лабораторные пробы необходимо подготовить следующим образом:

- (a) Каждую пробу помещают в чистую тару из термоизоляционных, химически инертных материалов, чтобы не допустить загрязнения, оттаивания или повреждения пробы при отгрузке.
- (b) Тара должна быть опечатана таким образом, чтобы можно было обнаружить несанкционированное вскрытие.
- (c) Тару отправляют в лабораторию как можно скорее, приняв меры предосторожности против утечки и порчи.
- (d) При отгрузке все скоропортящиеся пробы необходимо заморозить до температуры -20°C сразу после отбора и упаковать в соответствующую тару, которая замедлит оттаивание. Для поддержания низких температур в ходе отгрузки следует использовать аккумуляторы холода или другие подходящие хладагенты. Перед отправкой пробы и аккумуляторы холода необходимо полностью заморозить до температуры -20°C .
- (e) Копии порций конечной лабораторной пробы, которые оставляют на хранение в соответствии с требованиями национального/регионального законодательства или административного регламента, помещают в чистую тару из химически инертных материалов, чтобы защитить их от возможного загрязнения. Тару опечатывают таким образом, чтобы можно было обнаружить несанкционированное вскрытие, и хранят в соответствующих условиях, чтобы не допустить изменения продукта или остатков, которые могут в нем содержаться, на случай, если потребуется провести еще один анализ с целью сравнить результаты анализа материала пробы, отправленного в лабораторию.

В8. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ В ЛАБОРАТОРИИ

В целях контроля остаток, обнаруженный в каждой лабораторной пробе, отобранной из партии, сравнивают с МДУ остатка ветеринарного препарата.

Считается, что партия соответствует требованиям в отношении МДУ остатка ветеринарного препарата, если средний результат анализа испытательных порций не указывает на наличие остатков, превышающих МДУ остатка ветеринарного препарата.

В9. ДОКУМЕНТЫ ДЛЯ ПРОБ

Каждая первичная или объемная проба и каждая конечная лабораторная проба должна сопровождаться уникальным документом, содержащим информацию о типе пробы, необходимых анализах, происхождении (страна, регион или город), месте сбора и дате отбора, а также дополнительную информацию, которая может потребоваться для принятия последующих мер.

При отступлении от рекомендованных практик отбора проб в сопровождающих пробы документах должны быть подробно описаны применяемые процедуры.

ТРЕБОВАНИЯ К ТИПУ И ОБЪЕМУ ПРОБ ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Таблица А. Продукты из мяса сельскохозяйственных животных и птиц

ПРОДУКТ	ИНСТРУКЦИИ ПО ОТБОРУ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРОБЫ
<p>I. Группа 030 (мясо млекопитающих)</p> <p>А. Туша или полутуша, масса единицы обычно не менее 10 кг</p> <p>В. Небольшие тушки (например, кролик)</p> <p>С. Свежие/охлажденные части</p> <p>1. Минимальная масса единицы — 0,5 кг без костей (например, четвертина, лопатки, мясо для жаркого)</p> <p>2. Единицы массой менее 0,5 кг (например, отбивные, филе)</p> <p>Д. Замороженные части навалом</p> <p>Е. Замороженные/охлажденные части в розничной упаковке или единицы в индивидуальной упаковке для оптовой продажи</p>	<p>Отбор мышц диафрагмы, при необходимости, дополненный мышцами шеи от одного животного.</p> <p>Отбор мышц от одной единицы.</p> <p>Отбор необходимого количества единиц из выбранной тары для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Отбор замороженной представительной части из выбранной тары или отбор мышечной ткани из одной крупной части.</p> <p>Для крупных кусков — отбор мышц из одной единицы или отбор проб из нескольких единиц для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p>	<p>500 г</p> <p>500 г после удаления шкуры и костей</p> <p>500 г</p> <p>500 г после удаления костей</p> <p>500 г</p> <p>500 г после удаления костей</p>
<p>Ia. Группа 030 (мясо млекопитающих, в котором МДУ зарегистрирован в жире туши)</p> <p>А. Животные, отбор проб от которых осуществляется при убое.</p> <p>В. Другие мясные части</p>	<p>См. инструкции к пункту II (группа 031).</p> <p>Отбор 500 г видимого жира или достаточного количества продукта для получения 50–100 г жира для анализа. (Для кусков без обрезного жира, как правило, требуется 1,5–2,0 кг продукта).</p>	<p>Достаточное для получения 50–100 г жира</p>
<p>II. Группа 031 (жиры млекопитающих)</p> <p>А. Крупные животные массой не менее 10 кг, отбор проб от которых осуществляется при убое</p> <p>В. Мелкие животные, отбор проб от которых осуществляется при убое^(а)</p>	<p>Отбор почечного, брюшного или подкожного жира от одного животного.</p> <p>Отбор брюшного или подкожного жира от одного или нескольких животных.</p>	<p>500 г</p> <p>500 г</p>

ПРОДУКТ	ИНСТРУКЦИИ ПО ОТБОРУ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРОБЫ
С. Жировая ткань навалом	Отбор порций равного размера из 3 мест в таре.	500 г
<p>III. Группа 032. (пищевые мясные субпродукты млекопитающих)</p> <p>А. Печень</p> <p>В. Почки</p> <p>С. Сердце</p> <p>Д. Другие свежие/охлажденные или замороженные пищевые мясные субпродукты</p>	<p>Отбор печени целиком или ее частей для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Отбор одной или обеих почек или почек нескольких животных для выполнения требований к размеру лабораторной пробы. Не следует производить отбор от нескольких животных, если размер соответствует нижним значениям диапазона размера пробы.</p> <p>Отбор сердца целиком или его частей для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Отбор части от одного животного, кроме случаев, когда для выполнения требований к размеру лабораторной пробы, требуются части от нескольких животных. Представительная часть может быть отобрана из замороженной продукции навалом.</p>	<p>400–500 г</p> <p>250–500 г</p> <p>400–500 г</p> <p>500 г</p>
<p>IV. Группа 036 (мясо домашней птицы)</p> <p>А. Цельные тушки крупных птиц массой не менее 2–3 кг (индейка, взрослая курица, гусь, утка)</p> <p>В. Цельные тушки крупных птиц массой 0,5–2 кг (молодая курица, молодая утка, цесарка)</p> <p>С. Цельные тушки очень мелких птиц массой менее 500 г (перепел, голубь)</p> <p>С. Свежие/охлажденные или замороженные части</p> <p>1. Оптовая упаковка</p> <p> а. Крупные части</p> <p> б. Мелкие части</p> <p>2. Розничная упаковка</p>	<p>Отбор бедер, ног и другого темного мяса от одной птицы.</p> <p>Отбор бедер, ног и другого темного мяса от 3–6 птиц в зависимости от размера.</p> <p>Отбор как минимум 6 цельных тушек.</p> <p>Отбор единицы из выбранной тары.</p> <p>Отбор достаточного количества из выбранного слоя в таре.</p> <p>Отбор необходимого количества единиц из выбранной тары для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p>	<p>500 г после удаления шкуры и костей</p> <p>500 г после удаления шкуры и костей</p> <p>250–500 г мышечной ткани</p> <p>500 г после удаления шкуры и костей</p> <p>500 г после удаления шкуры и костей</p> <p>500 г после удаления шкуры и костей</p>
<p>IVa. Группа 036 (мясо домашней птицы, в котором МДУ зарегистрирован в жире туши)</p>		

ПРОДУКТ	ИНСТРУКЦИИ ПО ОТБОРУ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРОБЫ
<p>А. Птицы, отбор проб от которых осуществляется при убое</p> <p>В. Мясо другой домашней птицы</p>	<p>См. инструкции к пункту V (группа 037).</p> <p>Отбор 500 г видимого жира или достаточного количества продукта для получения 50–100 г жира. (Обычно требуется 1,5–2,0 кг).</p>	<p>500 г жира или количество ткани, достаточное для получения 50–100 г жира</p>
<p>V. Группа 037 (жиры домашней птицы)</p> <p>А. Птицы, отбор проб от которых осуществляется при убое</p> <p>В. Жировая ткань навалом</p>	<p>Отбор брюшного жира от 3–6 птиц в зависимости от размера.</p> <p>Отбор порций равного размера из 3 мест в таре.</p>	<p>Достаточное для получения 50–100 г жира</p> <p>500 г</p>
<p>VI. Группа 038 (пищевые субпродукты домашней птицы)</p> <p>А. Печень</p> <p>В. Другие свежие/ охлажденные или замороженные пищевые субпродукты</p>	<p>Отбор печени 6 или иного количества птиц, достаточного для удовлетворения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Отбор соответствующих частей от 6 птиц. Если продукция заморожена навалом, отбор представительной части из тары.</p>	<p>250–500 г</p> <p>250–500 г</p>
<p>VII. Класс E — тип 16 (побочная мясная продукция и продукция птицеводства)</p> <p>А. Свежие/ охлажденные или замороженные измельченные продукты от животных одного вида</p> <p>В. Группа 080 (сухая мясная продукция)</p>	<p>Отбор представительной части свежих или замороженных продуктов из выбранной тары или упакованной единицы.</p> <p>Отбор необходимого количества упакованных единиц из выбранной тары для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p>	<p>500 г</p> <p>500 г, за исключением случаев, когда содержание жира не менее 5% и МДУ остатка ветеринарного препарата регистрируется в жире. В таком случае требуется 1,5–2,0 кг.</p>
<p>VIII. Класс E — тип 18 (продукция животного происхождения промышленного производства, состоящая из одного ингредиента)</p>		

ПРОДУКТ	ИНСТРУКЦИИ ПО ОТБОРУ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРОБЫ
<p>А. Консервированная продукция (ветчина, говядина, курица); единица продукции массой не менее 1 кг</p> <p>В. Вяленая, копченая или прошедшая кулинарную обработку продукция (например, бекон, ветчина, индейка, говядина, подвергнутая кулинарной обработке); масса единицы не менее 1 кг</p>	<p>Отбор одной банки из партии. Для единиц с большой массой (более 2 кг) допускается отбор представительной пробы с жидкой частью.</p> <p>Отбор части из крупной единицы (массой более 2 кг) или отбор единицы целиком в зависимости от размера.</p>	<p>500 г, за исключением случаев, когда содержание жира не менее 5% и МДУ остатка ветеринарного препарата регистрируется в жире. В таком случае требуется 1,5–2,0 кг.</p> <p>500 г, за исключением случаев, когда содержание жира не менее 5% и МДУ остатка ветеринарного препарата регистрируется в жире. В таком случае требуется 1,5–2,0 кг.</p>
<p>IX. Класс Е — тип 19 (продукция животного происхождения промышленного производства, состоящая из нескольких ингредиентов)</p> <p>А. Колбаса и мясные рулеты массой не менее 1 кг</p>	<p>Отбор представительной части из крупной единицы (массой более 2 кг) или отбор единицы целиком в зависимости от размера.</p>	<p>500 г</p>

(а) Если поверхностного жира недостаточно для получения подходящего образца, анализируется весь продукт без костей, и МДУ применяется ко всему продукту.

Таблица В. Молоко, яйца и молочные продукты

ПРОДУКТ	ИНСТРУКЦИИ ПО ОТБОРУ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРОБЫ
<p>I. Группа 033 (молоко)</p> <p>Молоко цельное жидкое (сырое, пастеризованное, ультрапастеризованное и стерилизованное)</p>	<p>Сборное.</p> <p>Отбор с помощью ковша сразу после перемешивания. В розничной упаковке.</p> <p>Отбор единиц в количестве, достаточном для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p>	<p>500 мл</p>
<p>II. Группа 082 (побочная молочная продукция)</p> <p>А. Обезжиренное молоко (обезжиренное и полуобезжиренное)</p> <p>В. Сгущенное молоко (сгущенное цельное и обезжиренное молоко)</p>	<p>Как и для цельного жидкого молока</p> <p>Емкости для сборного молока (цистерны, бидоны). Тщательно перемешать содержимое и соскоблить материал, приставший к стенкам и дну емкости. Отлить 2–3 литра, повторно перемешать и выполнить отбор пробы в 500 мл.</p> <p>В небольшой розничной упаковке.</p>	<p>500 мл</p> <p>500 мл</p>

ПРОДУКТ	ИНСТРУКЦИИ ПО ОТБОРУ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРОБЫ
<p>С. Сухое молоко</p> <p>1. Цельное</p> <p>2. С низким содержанием жира</p>	<p>Отбор единиц в количестве, достаточном для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Контейнер для насыпных продуктов. Погружать сухой пробоотборник в порошок с постоянной скоростью. Сделать достаточное количество погружений, чтобы получить пробу массой 500 г. В небольшой розничной упаковке. Отбор единиц в количестве, достаточном для выполнения требований к размеру лабораторной пробы. Такие же, как для цельного сухого молока.</p>	<p>500 г</p> <p>500 г</p>
<p>III. Группа 087 (производные молочные продукты)</p> <p>А. Сливки (свежие, замороженные и ультрапастеризованные, питьевые, средней жирности, взбитые, густые и сгущенные)</p> <p>В. Масло сливочное — включая подсырное масло и спреды с низким содержанием жира, содержащие сливочный жир</p> <p>С. Масло топленое — включая безводное топленое масло и безводный молочный жир)</p>	<p>Контейнер для насыпных продуктов. Тщательно перемешать с помощью плунжера, не допуская пенообразования, взбалтывания и сбивания в масло. Выполнить отбор пробы объемом 200 мл с помощью ковша. Небольшие контейнеры. Отбор единиц в количестве, достаточном для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Сборное. Отбор двух или более слоев сливочного масла, чтобы общая масса пробы составляла не менее 200 г. В пачках. Единицы продукции массой более 250 г разделить на четыре части и взять противоположные четверти. Для единиц массой менее 250 г — отбор одной единицы в качестве пробы.</p> <p>Тщательное перемешивание и отбор пробы массой 200 г.</p>	<p>200 мл</p> <p>200 г</p> <p>200 г</p>
<p>IV. Группа 090 (молочные продукты промышленного производства, состоящие из одного ингредиента)</p> <p>А. Йогурт — натуральный, от йогурта с низким содержанием жира до полножирного</p> <p>В. Сыры — все сорта</p>	<p>Выбор количества единиц, достаточного для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Сделать два надреза из центра, если головка круглой формы, или параллельно его сторонам, если головка прямоугольной формы. Отрезанный фрагмент должен соответствовать требованиям к размеру лабораторного образца. Для небольших головок и упакованных кусков — отбор достаточного количества единиц для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p>	<p>500 г</p> <p>200 г</p>

ПРОДУКТ	ИНСТРУКЦИИ ПО ОТБОРУ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРОБЫ
<p>Группа 092 (молочные продукты промышленного производства, состоящие из нескольких ингредиентов)</p> <p>А. Мороженое молочное — только мороженое, содержащее не менее 5% молочного жира</p> <p>В. Переработанные сырные продукты</p> <p>С. Йогурт с добавками</p> <p>Д. Молоко сгущенное подслащенное</p>	<p>Отбор брикетов или единиц, достаточных для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Отбор единиц, достаточных для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Такие же, как и для натурального йогурта.</p> <p>Такие же, как и для сгущенного молока.</p>	<p>500 мл</p> <p>200 г</p> <p>500 г</p> <p>500 мл</p>
<p>VI. Группа 039 (яйца и продукты яичные)</p> <p>А. Продукты яичные жидкие и замороженные</p> <p>В. Продукты яичные сухие</p> <p>С. Яйца в скорлупе</p> <p>1. Розничная упаковка</p> <p>2. Гофрокартонный короб</p>	<p>Придерживайтесь графика отбора проб. Размер испытательной порции составляет 250 мл для жидкостей или 500 мл для упакованных стружек, отобранных в асептических условиях с помощью устройства для отбора проб</p> <p>Придерживайтесь графика отбора проб. Для упаковок массой не более 500 г или 25 мл — не менее 2 единиц для каждой испытательной порции. Для упаковок массой от 500 г до 10 кг — по 1 единице на каждую испытательную порцию. Для упаковок массой 10 кг и более — по 1 кг с каждой единицы, от которой производится отбор проб. Отбор производится в асептических условиях.</p> <p>Придерживайтесь графика отбора проб. Размер испытательной порции — 12 яиц.</p> <p>Для 15 коробов и менее — отберите по 12 яиц из каждого короба (не менее 24 яиц). Для 16 и более коробов — отберите по 12 яиц из 15 коробов, выбранных случайным образом.</p>	<p>500 г</p> <p>500 г</p> <p>500 г или смесь белка и желтка 10 яиц</p> <p>500 г или смесь белка и желтка 10 яиц</p>

Таблица С. Продукты аквакультуры

ПРОДУКТ	ИНСТРУКЦИИ ПО ОТБОРУ	МИНИМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО, НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРОБЫ
<p>VII. Класс В — тип 08 (продукты водных животных)</p> <p>А. Упакованная рыба — свежая, замороженная, копченая, вяленая или моллюски (кроме устриц)</p> <p>1. Навалом</p> <p>2. Розничная упаковка</p> <p>В. Рыба навалом</p> <p>С. Моллюски навалом</p>	<p>Отбор достаточного количества единиц из выбранной тары для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Отбор достаточного количества единиц из выбранных упаковок для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Отбор пригодных в пищу тканей от достаточного количества рыбы в зависимости от размера.</p> <p>Отбор достаточного количества моллюсков в зависимости от размера.</p>	<p>500 г пригодных в пищу тканей</p> <p>500 г пригодных в пищу тканей</p> <p>500 г пригодных в пищу тканей</p> <p>500 г пригодных в пищу тканей</p>
<p>VII. Класс Е — тип 17 (пищевые продукты переработки водных животных)</p> <p>А. Консервы рыбные и продукты из моллюсков консервированные (кроме устриц)</p> <p>В. Другие продукты из рыбы и моллюсков</p>	<p>Отбор тканей в количестве, достаточном для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p> <p>Придерживайтесь графика отбора проб. Отбор первичных проб в количестве, достаточном для выполнения требований к размеру лабораторной пробы.</p>	<p>500 г пригодных в пищу тканей</p> <p>500 г</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ С

ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ
ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ

С1. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

В настоящем приложении описываются признаки/параметры эффективности, которым должны соответствовать мультиостаточные методы, чтобы гарантировать признаваемую на международном уровне степень достоверности предоставляемых результатов, пригодных для оценки остатков ветеринарных препаратов в рамках национальных программ и на международном рынке. Это могут быть отборочные, количественные и (подтверждающие) методы, для каждого из которых приняты свои показатели эффективности.

Настоящее приложение распространяется на мультиостаточные методы, используемые для анализа всех остатков ветеринарных препаратов и веществ, которые могут использоваться в качестве ветеринарных препаратов. К ним относятся некоторые пестициды, которые предназначены для ветеринарного применения и могут присутствовать в качестве остатков в продуктах. Руководство по валидации методов анализа множественных остатков пестицидов для неветеринарного применения представлено в «*Методических указаниях по надлежащей лабораторной практике анализа остатков пестицидов*» (CAC/GL 40-1993).

В настоящем приложении к мультиостаточным методам относят методы, в сферу применения которых включаются три или более анализа одного класса или более одного класса ветеринарных препаратов. Такие мультиостаточные методы могут использоваться для проверки проб на наличие ветеринарных препаратов или для количественного и (или) подтверждающего анализа. Настоящее руководство охватывает все три вида методов. Следует отметить, что в сферу применения валидированных мультиостаточных методов могут включаться как анализы, в отношении которых показатели эффективности количественного анализа уже подтверждены, так и анализы, в отношении которых еще не установлены критерии прецизионности и (или) степени извлечения для количественного анализа или не определены требования к данным для подтверждающего анализа. Тем не менее такие анализы должны четко идентифицироваться с помощью этого метода и не должны использоваться в указанных целях до тех пор, пока они не пройдут валидацию и (или) пока не будет продемонстрировано их соответствие целевому назначению.

С2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Соответствующий норме (отрицательный) результат. Результат, указывающий на то, что аналит отсутствует на наименьшем калиброванном уровне или выше него. См. также определение термина «предел обнаружения» в CAC/GL 72-2009.

Подтверждающий метод. Метод, которые предоставляет полную или дополнительную информацию, позволяющую идентифицировать аналит с приемлемой степенью достоверности на принятом или требуемом уровне.

Предел принятия решения (СС α). Предел, при котором можно принять, что концентрация аналита, присутствующего в пробе, действительно превышает этот предел с вероятностью α -ошибки (ложноположительный результат).

Способность к обнаружению (СС β). Наименьшая истинная концентрация аналита, которая может быть обнаружена, идентифицирована и количественно определена в пробе с вероятностью β -ошибки (ложноотрицательный результат).

Внесенный остаток. Повышения остаточного уровня аналита в матрице в результате его ожидаемого следового содержания при надлежащем применении препарата, в отличие от остатков от лабораторного обогащения проб.

Матрица. Материал или компонент, взятые для аналитических исследований, за исключением непосредственно аналита.

Холостая матрица. Материал пробы, не содержащий определяемых концентраций исследуемых аналитов.

Метод. Набор методик от приема пробы для анализа и до получения конечного результата.

Мультиостаточный метод. Метод, используемый для отбора, подтверждения и количественного определения целого ряда аналитов, как правило, в нескольких разных матрицах, в сфере применения

которого включаются три или более анализа одного класса или более одного класса ветеринарных препаратов.

Условно положительный (сомнительный) результат. Результат, указывающий на возможное присутствие анализа с концентрацией на наименьшем калиброванном уровне или выше него.

Положительный результат. Результат, указывающий на то, что анализ доподлинно отсутствует на наименьшем калиброванном уровне или выше него.

Количественный метод. Метод, позволяющий получать результаты, выраженные в виде числовых значений в соответствующих единицах, с точностью и прецизионностью, соответствующими для этой цели. Степень прецизионности и правильности должны соответствовать критериям, перечисленным в таблице 1 в основном тексте документа.

Подготовка проб. Методика, используемая, если требуется, для преобразования лабораторной пробы в аналитическую пробу путем удаления частей, не подлежащих включению в анализ.

Обработка пробы. Методика или методики (например, резка, измельчение, смешивание), используемые для получения аналитической пробы с приемлемой гомогенностью в отношении распределения анализа перед отбором аналитической навески.

Отборочный метод. Метод, используемый для обнаружения присутствия анализа или класса анализов при минимальной целевой концентрации или выше.

С3. КРАТКИЙ ОБЗОР ПАРАМЕТРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ И ОПРЕДЕЛИТЬ ДЛЯ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА

Для каждого анализа и для каждой исследуемой матрицы необходимо измерить следующие характерные параметры:

а) Селективность

- (i) Отсутствие интерферирующих соединений
- (ii) Влияние матрицы — при возникновении характеризуется и контролируется с помощью метода
- (iii) Установленные параметры реакции детектора для качественного, количественного и (или) подтверждающего анализа (и ССβ для отборочного анализа, если предусмотрен, для охвата пограничных или пороговых значений)

(b) Калибровка

- (i) Чувствительность
- (ii) Диапазон калибровки
- (iii) Калибровочная характеристика
- (iv) Предел обнаружения и предел количественного определения и (или) ССа и ССβ

(c) Достоверность результатов

- (i) Степень извлечения
- (ii) Точность (правильность и прецизионность)
- (iii) Неопределенность измерений
- (iv) Испытание на робастность (устойчивость), включая определение критических контрольных точек и возможных точек остановки

(d) Стабильность анализов

- (i) Стабильность в экстрактах проб и стандартных растворах
- (ii) Стабильность на этапах подготовки и анализа пробы
- (iii) Стабильность при хранении в замороженном состоянии и в рамках цикла замораживания и оттаивания

(e) Исследования внесенных остатков (при наличии подходящих материалов)

- (i) Верификация эффективности экстракции внесенных остатков (не должна быть ниже экстракции анализов для обогащения)

- (ii) Проверка выполнения всех этапов рамках метода, необходимых для высвобождения химически связанных остатков, где это необходимо
- (iii) Проверка согласованности данных о степени извлечения и прецизионности

C4. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ

Важно понимать, что перечисленные в п. 4 показатели эффективности необходимо определять и измерять для каждого анализа, указанного в сфере применения полностью оптимизированного мультиостаточного метода. Лучше всего сделать это после того, как будет установлено, что разработка и (или) модификация метода завершены и никаких дополнительных изменений или модификаций аналитического метода не планируется. Поэтому используемые понятия очень близки тем, что применяются для определения показателей эффективности одноаналитных методов, которые подробно описаны в основном тексте. Во избежание повторов в настоящем приложении описываются исключительно отличия от одноаналитных методов.

Можно ожидать, что предъявляемые к мультиостаточным методам требования эффективного обнаружения остатков различных ветеринарных препаратов в комплексной пищевой матрице приведут к повышенному риску интерференции других материалов от матрицы проб по сравнению с одноаналитными методами. Если мультиостаточный метод используется для анализа различных матриц или матриц от животных разных видов, риск возрастает. Поэтому, оценивая эффективность мультиостаточных методов, необходимо уделить особое внимание признакам эффективности в отношении способности к обнаружению и селективности.

C5. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОТБОРОЧНОГО АНАЛИЗА

Мультиостаточные методы для отборочного анализа, как правило, являются качественными по своей природе и охватывают широкий спектр анализируемых веществ, видов и матриц. Их используют, чтобы отделить пробы, которые не содержат определяемые остатки, превышающие пороговые значения («отрицательные пробы»), от проб, которые содержат остатки, превышающие такие значения («положительные пробы»).

Отборочные методы для одобренных ветеринарных препаратов должны демонстрировать коэффициент селективности не менее 90% с 95% достоверностью и чувствительностью при минимальной концентрации, при которых целевой аналит может быть с достоверностью обнаружен в установленных вероятностных пределах (как правило, это 95% доверительный интервал). Для проверки соблюдения нормативных требований такие отборочные методы могут допускать небольшое количество «ложноположительных» результатов, поскольку любые отобранные пробы с «положительным/условно положительным/сомнительно положительным результатом» должны быть направлены на дополнительный подтверждающий и (или) количественный анализ в целях идентификации, подтверждения и (или) количественного определения «сомнительного» остатка. Для всех других ветеринарных препаратов, которые НЕ одобрены к применению, это приложение может использоваться для принятия решений о критериях эффективности, которые, возможно, потребуются разработать.

Критерии определения пограничных, или пороговых, значений для отборочных методов приведены в основном тексте документа (см. раздел 18.1).

C6. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА

Требование извлекать различные остатки ветеринарных препаратов в одной экстракции увеличивает вероятность снижения селективности мультиостаточных методов по сравнению с одноаналитными методами. Использование менее селективных процедур экстракции и очистки может привести к увеличению совместно экстрагированных материалов матрицы в конечном экстракте. Характер и количество такого совместно экстрагированного материала могут существенно различаться в зависимости от истории отдельной пробы. Поэтому, устанавливая критерии прецизионности и правильности мультиостаточных методов, необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы гарантировать, что на количественную оценку не повлияет присутствие других соединений в матрице проб. По возможности мультиостаточные методы, используемые для подтверждения соблюдения установленных Комиссией Кодекса МДУ, соответствовали стандартам эффективности в отношении правильности и прецизионности, перечисленным в таблице 1 основного текста. Чтобы оценка эффективности в соответствии с этими критериями учитывала влияние других проб, определение этих параметров должно проводиться в соответствии с рекомендациями, приведенными в основном тексте (см. раздел 18.2). Для сравнения с критериями, перечисленными в таблице 1 в основном тексте,

следует использовать промежуточную прецизионность для степени извлечения аналитов, используемых для обогащения разных проб, а не прецизионность повторяемости.

В случае отсутствия рекомендаций по определению целевой концентрации для конкретного аналита следует использовать значение, основанное на оценке риска для общественного здравоохранения, а не на пределах обнаружения доступных приборов.

При разработке методов определения остатков ветеринарных препаратов в пищевых продуктах все чаще используется количественное определение на основе стандартной кривой, полученной путем добавления стандарта к материалу репрезентативной известной холостой матрицы до экстракции аналита в диапазоне концентраций, который охватывает целевую величину. Использование такой калибровочной кривой, построенной по стандарту, совместимому с матрицей, закладывает в полученные результаты анализа поправку на степень извлечения, но может ввести новую погрешность, связанную с поведением конкретной холостой матрицы, используемой для построения калибровочной кривой. При определении правильности методов, использующих калибровочную кривую, построенную по стандарту, совместимому с матрицей, необходимо следовать рекомендациям, приведенным в основном тексте (см. раздел 18.2).

Для валидации метода могут применять альтернативные подходы, использующие такие параметры, как предел принятия решения (СС α) и способность к обнаружению (СС β). В эти два параметра заложена неопределенность измерений.

С7. ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДАЮЩИХ МЕТОДОВ

Необходимые шаги для положительной идентификации — это предмет профессионального суждения химика-аналитика, и особое внимание следует уделять выбору метода, который минимизирует влияние интерферирующих соединений. В конечном счете именно химик-аналитик несет ответственность за принимаемые решения, предоставление подтверждающих данных и интерпретацию результатов, опираясь на научные принципы и свое профессиональное суждение, как это описано в основном тексте (см. раздел 18.3).

Перечисленные в таблице 2 в основном тексте требования к эффективности для подтверждающих методов, основанных на масс-спектрометрии с газовой хроматографией низкого разрешения (ГХ-МС) и масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией (ЖХ-МС), были расширены, чтобы включить случаи, когда относительная интенсивность ионов может не превышать 10%. В этих условиях приемлемой является 50% разница в относительной интенсивности ионов между стандартом и пробой.

В таблице 1 настоящего приложения указано, какое количество точек идентификации позволяет обнаружить совместное применение аналитических методик масс-спектрометрии, и перечислены обязательные и достаточные критерии для подтверждающего анализа. Как правило, для соответствия принятым критериям эффективности методов нормативного контроля требуется не менее четырех точек идентификации. Поэтому комбинация исходного иона и двух ион-продуктов дает 4 необходимые точки идентификации при использовании МС/МС-инструментов низкого разрешения в рамках подтверждающего метода. Примеры методов детектирования, не основанных на МС, приводятся в таблице 3 в основном тексте.

Независимо от разрешения масс-спектрометра необходимо измерить по меньшей мере одно соотношение ионов, чтобы исключить возможность образования осколков одинаковой массы из изобарных соединений аналогичной структуры. Чтобы исключить возможности ложной идентификации при детектировании с помощью масс-спектрометров, следует определить время удерживания или, что предпочтительнее, относительное время удерживания.

В настоящее время широкое распространение получают немагнитные секторные масс-спектрометры высокого разрешения (МСВР). При использовании такого оборудования подтверждение идентификации соединения должно основываться на высокой точности определения массы и разрешающей способности масс-спектрометра.

С8. ВАЛИДАЦИЯ ПОЛНОСТЬЮ ОХАРАКТЕРИЗОВАННЫХ МУЛЬТИОСТАТОЧНЫХ МЕТОДОВ

Определение перечисленных в п. 4 параметров для всех аналитов и матриц, включенных в сферу применения мультиостаточных методов, позволит провести объективную оценку пригодности аналитического метода для использования в программе нормативного контроля. Аналиты, в отношении которых параметры эффективности в серии экспериментов по валидации соответствовали требованиям в $\geq 90\%$ измерений, выполненных для каждой комбинации аналита/матрицы/концентрации, могут быть включены в сферу применения метода.

В разделе 19.1 рекомендуется по возможности использовать для описания и валидации методов анализы, образующиеся в естественных условиях, однако затраты, связанные с получением такого материала для валидации каждого анализа для мультиостаточных методов, могут оказаться чрезмерно большими. Если введение нескольких разных ветеринарных препаратов сельскохозяйственным животным экономически целесообразно и возможно, исследуемый материал может быть получен в отношении нескольких тщательно отобранных анализов, представляющих классы и (или) группы ветеринарных препаратов на основе распространенности их использования и потенциала по формированию остатков, превышающих МДУ. Целевая следовая концентрация должна быть близка к МДУ или ожидаемой концентрации.

Для валидации МДУ допускается использование альтернативных протоколов, скорректированных с учетом определенных обстоятельств.

Таблица 1. Примеры количества точек идентификации, полученных для ряда масс-спектрометрических методик детектирования и их комбинаций (n = целое число)

Метод	Источник идентификации	Количество точек идентификации
ГХ-МС (ЭИ ^a или ХИ ^b)	n характеристических ионов	N
ГХ-МС (ЭИ + ХИ)	2 (ЭИ) + 2 (ХИ)	4
ГХ-МС (ЭИ) или ГХ-МС (ХИ) (2 производных)	2 (производная А) + 2 (производная В)	4
ЖХ-МС	n характеристических ионов	N
ГХ-МС/МС ^c	1 исходный ион + 2 ион-продукта	4
ЖХ-МС/МС ^d	1 исходный ион + 2 ион-продукта	4
ГХ-МС/МС	2 исходных иона с 1 ион-продуктом у каждого	5
ЖХ-МС/МС	2 исходных иона с 1 ион-продуктом у каждого	5
ЖХ-МС/МС/МС	1 исходный ион, 1 ион-продукт и 2 ион-продукта 2-го поколения	5,5
МСВР	N	2n
ГХ-МС и ЖХ-МС	2 + 2	4
ГХ-МС и МСВР	2 + 1	4
ЖХ-МСВР и ГХ-МСВР/МС	1 исходный ион + 2 ион-продукта	6
^a Электронная ионизация (ЭИ) ^b Химическая ионизация (ХИ) ^c Тандемная масс-спектрометрия с газовой хроматографией (ГХ-МС/МС) ^d Тандемная масс-спектрометрия с жидкостной хроматографией (ЖХ-МС/МС)		