



## PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

### COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

Quincuagésima segunda reunión  
(Virtual)

26-30 de julio y 3 de agosto de 2021

#### DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE EL SEGUIMIENTO DE LA PUREZA Y LA ESTABILIDAD DEL MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO DE PLAGUICIDAS DE MÚLTIPLES CLASES DURANTE EL ALMACENAMIENTO PROLONGADO

(Preparado por la Argentina y la India)

##### Antecedentes

1. El Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR), en su 51.<sup>a</sup> reunión (2019), examinó una solicitud relacionada con la vida útil de los materiales de referencia formulada por algunas delegaciones porque el material de referencia certificado (MRC) se utilizaba para muchos fines, como, por ejemplo, datos de ensayos de campo supervisados de buenas prácticas agrícolas (BPA), el seguimiento de muestras de importación/exportación etc. Teniendo en cuenta la restricción del uso del MRC después de la fecha de caducidad, lo cual se traducía en altos costos recurrentes para los laboratorios, debía examinarse la posibilidad de incluir orientación sobre el seguimiento de la pureza y la estabilidad del MRC de plaguicidas de múltiples clases durante el almacenamiento prolongado. El CCPR, en su 51.<sup>a</sup> reunión, señaló que la cuestión del MRC era importante y debía someterse a consideración en su próxima reunión.
2. En la 51.<sup>a</sup> reunión, el CCPR acordó además solicitar a la Argentina y la India que preparasen un documento de debate sobre el seguimiento de la pureza y la estabilidad del MRC de plaguicidas de múltiples clases durante el almacenamiento prolongado, con el fin de examinarlo en la 52.<sup>a</sup> reunión del CCPR.<sup>1</sup>
3. La Argentina y la India han preparado un documento de debate que se presenta en el Anexo del presente documento, con conclusiones y recomendaciones para su examen por el CCPR.

##### Recomendaciones

4. Se invita al CCPR a examinar las conclusiones y recomendaciones del documento de debate que se presenta en el Apéndice de este documento.

<sup>1</sup> REP19/PR, párrs. 182-184, 186

**APÉNDICE****DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE DIRECTRICES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA PUREZA Y LA ESTABILIDAD DE LOS MATERIALES DE REFERENCIA CERTIFICADOS DE PLAGUICIDAS DURANTE EL ALMACENAMIENTO PROLONGADO****Antecedentes**

0. Tras el debate mantenido en la 51.<sup>a</sup> reunión del Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR - abril de 2019), el Comité acordó preparar un documento de debate sobre el seguimiento de la pureza y la estabilidad de los materiales de referencia certificados (MRC) de plaguicidas de múltiples clases durante el almacenamiento prolongado, con el fin de someterlo a examen en la 52.<sup>a</sup> reunión del CCPR en 2020.
1. El Comité observó que 'la pureza y la estabilidad del MRC de plaguicidas de múltiples clases' podían ser o no las mismas durante el almacenamiento prolongado y después, hasta 10 y 15 años. Dado que en esta nueva área no existían directrices armonizadas a nivel internacional y en vista del uso a nivel mundial cada vez mayor en los laboratorios de análisis, merecía la pena que las partes interesadas deliberaran ampliamente sobre el uso efectivo y sostenible de los MRC para el análisis fiable de los residuos de plaguicidas en los alimentos y matrices afines, y garantizar la seguridad alimentaria y del medio ambiente.
2. Sobre la base de la información recibida de diferentes expertos y partes interesadas, la Argentina y la India prepararon este documento de debate para su examen en la 52.<sup>a</sup> reunión del CCPR.
3. El documento de debate ha sido elaborado en base a varias Guías ISO/la Guía EURACHEM.CITAC/documentos de directrices SANTE y otros informes de publicaciones bibliográficas sobre los MRC.

**Objetivo**

4. Elaborar un documento de debate sobre el 'Seguimiento de la pureza y la estabilidad de los MRC de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado' con miras a armonizar los conceptos y los criterios para el reconocimiento de los MRC que han caducado/caducan con pureza y estabilidad válidas para seguir utilizándolos en el análisis de plaguicidas de múltiples clases, y de residuos de plaguicidas en distintos productos alimenticios y las muestras del medio ambiente (suelo, aire, agua). Por lo tanto, el uso en los sistemas de medición de MR/MRC caducados con los valores debidamente certificados de la pureza y la estabilidad que se indican en el certificado de análisis (CdA) no solo garantizará la continuidad de su uso en los laboratorios, sino que tendrá también un efecto económico por el ahorro de costes de adquisición de nuevos MRC.

**Pertinencia para los objetivos estratégicos del Codex**

5. El documento de debate concuerda con el alcance del mandato del CCPR de someter a consideración nuevas propuestas y documentos de debate que justifiquen la importancia de los nuevos documentos de debate.

**Introducción**

6. Los residuos de plaguicidas en los productos alimenticios se han convertido en una preocupación para el comercio agrícola mundial que ha dado lugar a la aplicación de estrictas normas en materia de plaguicidas. Los análisis de plaguicidas de múltiples clases en la cadena alimentaria con medición y precisión fiables requieren MRC de pureza y estabilidad química conocidas para garantizar la seguridad alimentaria, la calidad de los alimentos y el entorno seguro (Reenie, 2015). Los materiales de referencia (MR) se preparan por síntesis química y se purifican a través de diversos procedimientos cromatográficos y espectroscópicos, análisis elemental y análisis de estructura de rayos X, entre otros.
7. Un MRC es una clase específica de MR, en el que los valores de sus propiedades (pureza, concentración, etc.) se determinan y certifican de acuerdo con principios metrológicos utilizando protocolos internacionales de mejores prácticas establecidos según las Directrices de la ISO.
8. Los MRC se certifican antes del embotellado y envasado mediante un procedimiento metrológico válido para una o más propiedades especificadas, la incertidumbre asociada y una declaración de la trazabilidad metrológica. Después de la certificación, el MR se conoce como MRC.
9. A diferencia del MR, el MRC tiene trazabilidad metrológica y se acompaña de un certificado, que documenta los valores de sus propiedades y la incertidumbre, emitido por el productor del material de referencia (PMR) con arreglo a las normas y los protocolos de mejores prácticas internacionales (ISO 17034 (2016) y las Guías ISO 30 (2015), 31 (2015), 33 (2015) y 35 (2017). La Guía ISO 17034 (2016) describe los requisitos generales que debe cumplir un PMR para demostrar su aptitud. La certificación se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de las Guías ISO que publica ISO REMCO (Comité de la Organización Internacional de Normalización para Materiales de

Referencia) para producir y certificar el MR. La Guía ISO 34:2009 define el MR como material que es suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más propiedades especificadas, y que se ha demostrado que es apto para su uso previsto en un proceso de medición [Guía ISO 35:2017; Guía ISO 30:2015].

10. Los MRC se necesitan para evaluar la pureza y para el análisis cualitativo y cuantitativo exacto (veracidad y/o precisión) de (los) ingrediente(s) activo(s) del plaguicida en materiales y formulaciones técnicas, soluciones madre, soluciones de trabajo, y para el análisis de residuos de plaguicidas en productos alimenticios y las muestras ambientales.
11. Los proveedores comerciales de patrones de plaguicidas venden patrones de MRC con fechas de caducidad de corto plazo de 2, 3 y 5 años, pese a que no es necesario encontrar la vida útil máxima. Esto obliga a los laboratorios a comprar nuevos patrones y preparar nuevas soluciones madre con mayor frecuencia de lo estrictamente necesario. Lo cual se traduce en trabajo adicional insuperable, especialmente para los compuestos en que la estabilidad no es normalmente cuestionable; aumento de los costos del laboratorio; e imposibilidad de aplicar las normas y directrices del Codex.
12. Se ha observado que varios MRC estables siguen conservando la validez de su pureza según el certificado de análisis (CdA), incluso después de caducar, y, por lo tanto, pueden utilizarse de forma continua como MRC hasta 3 años después de haber caducado.
13. Además, el envío por parte de los proveedores (la mayoría de ellos, por ejemplo, TRC, NMI, Sigma, LGC, UPS son de Europa, Canadá, Australia y EE. UU.) a laboratorios en países en desarrollo aumenta demasiado la adquisición (el costo y el tiempo) de los materiales de referencia necesarios para llevar a cabo un programa sostenible del control de los residuos de plaguicidas. Muchas veces, los laboratorios obtienen material que está casi en la fecha de caducidad. A veces, la disponibilidad de materiales de referencia de los proveedores es limitada.

#### **La pureza y la estabilidad de los MRC durante el almacenamiento prolongado**

14. Para la exactitud y fiabilidad del análisis son indispensables MRC de alta pureza (Guimarães *et al.*, 2014). La exactitud de los datos depende de la exactitud en la preparación de la muestra, de los calibradores utilizados, así como del método de análisis (Rettinger *et al.*, 2010). Las deficiencias durante la preparación, el embalaje, el almacenamiento, así como la contaminación cruzada durante el manejo inadecuado del MR/MRC pueden afectar a la exactitud de la concentración, la estabilidad y la incertidumbre en el proceso general de determinación de la pureza del MRC durante el almacenamiento a corto y largo plazo (Rettinger *et al.*, 2010).
15. Los MRC se utilizan en la calibración y evaluación de un sistema y procedimiento de medición, que comprende el desarrollo de métodos, la validación, el control y la garantía de calidad, el análisis de la causa fundamental, la asignación de valores a propiedades especificadas, ensayos de aptitud (EA), comparación entre laboratorios y trazabilidad metrológica (Guía ISO 35, 2017).
16. Debido al efecto de la temperatura, la luz, el oxígeno, la humedad, etc., los MRC pueden degradarse durante el transporte y el almacenamiento prolongados durante el tránsito. Por lo tanto, se necesitan métodos de almacenamiento eficaces para garantizar la estabilidad y la pureza de los MRC dentro y después de su fecha de caducidad.
17. Al ser susceptibles a la degradación por la temperatura, la luz, el oxígeno, la humedad, etc., es necesario investigar la estabilidad y pureza a corto y largo plazo de los MRC en condiciones de almacenamiento controladas (Lamberty *et al.*, 1998). En particular en el caso de los MRC caducados, un requisito previo es volver a certificar/volver a verificar su pureza y estabilidad para su uso posterior a fin de obtener resultados analíticos fiables.
18. Los estudios de estabilidad a corto y largo plazo del MRC incluyen diferentes condiciones de almacenamiento de temperatura y tiempo (Guía ISO 35, 2017). Para los estudios de estabilidad a largo plazo (isócronos), los MRC se almacenan en un congelador a temperatura bajo cero ( $\leq -20$  °C) durante un período de 2 años o más (OMS, 2006 a,b; Tahlan *et al.*, 2005) e inicialmente se analizan en el momento de la adquisición y en el seguimiento posterior propuesto a intervalos regulares hasta su caducidad y entre 3 a 5 años después de su caducidad.
19. De estudios realizados en diferentes laboratorios se desprende que cuando los MRC se almacenaban a temperatura bajo cero durante un período más largo, la mayoría de ellos se mantenía óptimamente estable hasta 15 años con respecto a su pureza observada (OMS, 2006 a,b; Tahlan *et al.*, 2005). Esto se debe a que, a temperatura bajo cero, los efectos adversos de la degradación térmica, la fotodegradación, el oxígeno, la humedad, la transpiración, etc. se reducen al mínimo, prolongando así la vida útil de los MRC.
20. La pureza de los MRC cuya validez según el CdA había caducado debe compararse con la pureza de los MRC válidos recién adquiridos, por HPLC/GC/LC-MS/GC-MS en cuanto a tiempo de retención (TR en minutos), área de pico en los máximos UV respectivos y los picos de iones de fragmentos de masa característicos. Si el nivel de pureza después

de la nueva verificación en el laboratorio acreditado ISO está dentro de los límites prescritos en el certificado de análisis, implica que el nivel de analito(s) en el MRC no ha cambiado y, por lo tanto, deben considerarse para su uso continuado como MRC.

21. De acuerdo con las directrices internacionales, si un laboratorio mantiene el MRC en mejores condiciones de almacenamiento que las recomendadas por el fabricante (es decir, temperatura más baja de lo recomendado sin exposición a la luz y la humedad), el grado de degradación del MRC se reduce al mínimo considerablemente. En tales condiciones, la fecha de caducidad recomendada por los PMR puede ampliarse según corresponda para un MRC a una fecha que permita el almacenamiento hasta 10 años o mientras los valores certificados de sus propiedades que se mencionan en el CdA se mantengan ( $\leq \pm 10\%$ ) (SANTE, 2017).

#### **Comparación entre laboratorios y verificación de la pureza por participación en el programa de EA**

22. Una comparación entre laboratorios y una nueva verificación de la pureza pueden realizarse en diferentes laboratorios acreditados ISO/IEC 17025 en distintos lugares, en momentos diferentes, por diferentes personas, y utilizando diferentes equipos (Armishaw, 2016) para verificar el porcentaje de pureza de los MRC caducados y válidos en diferentes laboratorios.
23. Los programas de EA nacionales e internacionales pueden ser realizados por los proveedores de muestras de EA internacionales que estén acreditados con el sistema de calidad de la norma ISO/IEC 17025 (2005) y sean competentes conforme a lo establecido en la norma ISO/IEC 17043 (2010) para llevar a cabo programas de EA en diferentes productos alimenticios.
24. La pureza y la estabilidad de los MRC válidos y caducados pueden verificarse a través de las puntuaciones  $z$  adquiridas en los programas de EA nacionales e internacionales realizados por los proveedores de muestras de EA internacionales en laboratorios acreditados según la norma ISO/IEC 17025 competentes en virtud de los términos de la norma ISO/IEC 17043 (2010). El uso de las puntuaciones  $z$  obtenidas a través del programa de EA es un procedimiento aceptado mundialmente para verificar el porcentaje de pureza y la validez de los MRC caducados, y para demostrar la calidad de los resultados (Thompson, 2016; ISO 13528, 2015).
25. Los criterios de la puntuación  $z$  han sido utilizados con éxito por la FDA de EE. UU. en una de sus labores para volver a verificar los MR no certificados incluyendo MR/MRC de elementos caducados. De acuerdo con la FDA de EE. UU., si la puntuación  $z$  obtenida en un programa de EA con respecto al analito específico está en un intervalo aceptable, entonces tanto el MR no certificado como el MR/MRC caducado de ese analito es apto todavía para la finalidad prevista (Cunningham y Capar, 2014). Una puntuación  $z$  de 2 o menos se considera aceptable, una puntuación  $z$  entre 2 y 3 es cuestionable, y si es de más de 3 es inaceptable (Instituto Nacional de Medición, 2016, Thompson, 2016).

#### **Experimentos de validación a largo plazo intralaboratorio y entre laboratorios realizados en ICAR-IARI, Nueva Delhi (India)**

26. Los experimentos de validación a largo plazo intralaboratorio y entre laboratorios se realizaron para evaluar la estabilidad del almacenamiento de los patrones y las soluciones madre de plaguicidas-LC. Del estudio de estabilidad isócrono de 89 MRC de plaguicidas de múltiples clases, almacenados a  $\leq -25^\circ \text{C}$ , llevado a cabo en el Laboratorio de Residuos de Plaguicidas (PRL) en ICAR-IARI, Nueva Delhi (India), para evaluar su pureza después de su fecha de caducidad se desprende que cuando los MRC se almacenaron durante un período superior a 3 años en mejores condiciones que las recomendadas por los PMR, la pureza y la estabilidad observadas de la mayoría de los MRC se mantuvieron óptimamente estables (Sharma *et. al.*, 2019).
27. El rendimiento de los MRC válidos y caducados se evaluó a través de 44 puntuaciones  $z$  para 15 MRC caducados y 29 MRC válidos obtenidas en 14 programas de EA internacionales y nacionales realizados por los proveedores internacionales de muestras de EA como EUPT- Laboratorio de Referencia de la Unión Europea, España; FAPAS- Sistema de Evaluación del Rendimiento del Análisis de Alimentos, Reino Unido; APLAC- Cooperación de Acreditación de Laboratorios de Asia y el Pacífico, Australia. La comparación entre laboratorios de 6 MRC seleccionados aleatoriamente caducados y válidos fue analizada mediante cromatografía líquida-espectroscopia de masas (LC-MS/MS) en tres laboratorios diferentes con la acreditación ISO 17025 y la desviación porcentual media entre el porcentaje de pureza fue de -2,35 a +0,95%.
28. Desde 2013 a 2017, más del 96% de los MRC se mantuvieron óptimamente estables con respecto a su pureza observada incluso después de su fecha de caducidad de acuerdo con el certificado de análisis (CdA). Las desviaciones porcentuales en pureza de los MRC caducados y válidos estuvieron muy por debajo del 7% y estaban en un rango aceptable ( $\leq \pm 10\%$ ), tal como recomienda SANTE.
29. Se concluyó que mediante la armonización y el mantenimiento de condiciones adecuadas de almacenamiento y el seguimiento regular del porcentaje de pureza antes y después de su caducidad, los MRC caducados conservan sus

niveles de pureza prescritos en su CdA. Los laboratorios pueden seguir utilizando esos MRC caducados como MRC válidos como materiales de referencia estándar para ensayo, calibración, validación del método, control de calidad, garantía de calidad y otras aplicaciones de mediciones.

#### **Experimentos de validación a largo plazo intralaboratorio y entre laboratorios realizados en el laboratorio de NVWA, Ámsterdam (Países Bajos)**

30. Dorweiler *et al.* (2016) llevaron a cabo un estudio de envejecimiento acelerado simulado de mezclas de MRC multicomponentes de 528 plaguicidas y sus metabolitos/productos de degradación en fase de solución a temperatura estresada de 50° C, y las muestras analizadas al período de tiempo del día 0, 1,5, 3 y 6 que simulaba el tiempo de almacenamiento de 0, 6, 12 y 24 meses. Del estudio se desprendió que el 65% de los MRC se mantuvo estable hasta 24 meses, el 19% mostró una estabilidad en el límite, y alrededor del 16% fue significativamente inestable. Así, incluso en la fase de solución, la mayoría de los MRC mantuvieron su estabilidad hasta 24 meses.
31. En el laboratorio de la NVWA en Ámsterdam (Países Bajos), se realizaron experimentos de validación a largo plazo intralaboratorio y entre laboratorios para evaluar la estabilidad de almacenamiento de los patrones y las soluciones madre de plaguicidas-LC (André de Kok *et al.* PO 006 pdf). La estabilidad de los patrones de los MRC se evaluó mediante la medición continua de las soluciones madre viejas y nuevas, y las soluciones de la mezcla de calibración, sobre una base a largo plazo.
32. Del estudio se desprendió que la estabilidad de los patrones de referencia de plaguicidas llega hasta 15 años, y en soluciones madre (en tolueno o MeOH), a -18° C, hasta 10 años. Sobre la base de estos experimentos, es razonable suponer que los patrones de referencia de plaguicidas en soluciones madre, que han demostrado que son estables durante al menos 2 años, también son estables durante al menos 10 años si se almacenan en condiciones apropiadas.

#### **Conclusiones**

33. En los citados estudios llevados a cabo en la India y los Países Bajos se concluye que los laboratorios de residuos de plaguicidas pueden seguir utilizando los MR/MRC caducados como MR/MRC de apoyo válidos incluso después de su fecha de caducidad, a condición de que después de la nueva verificación o nueva certificación, el nivel de pureza se encuentre dentro de los límites prescritos en el CdA, o dentro de los valores recomendados por el fabricante de MRC. Se recomendó además que los organismos de acreditación de diferentes países acepten la transferencia de los datos de estabilidad de un laboratorio a otro, a condición de que cada laboratorio garantice las condiciones de almacenamiento exacto a través del registro de la temperatura y la trazabilidad.

#### **Recomendaciones para consideración por el CCPR**

34. El CCPR, en su 52.<sup>a</sup> reunión, puede someter a consideración la siguiente recomendación:
  1. Establecer un grupo de trabajo por medios electrónicos para seguir desarrollando el documento de debate sobre el uso de material de referencia, como la armonización de los conceptos y los criterios, para su consideración en la siguiente reunión del CCPR.
  2. Fomentar el intercambio de información técnica entre los países, especialmente los países en desarrollo, a través del trabajo en este GTE.

**Anexo****DEFINICIONES (Pueden añadirse más definiciones)****Plaguicida**

Se entiende por plaguicida cualquier sustancia destinada a prevenir, destruir, atraer, repeler o combatir cualquier plaga, incluidas las especies indeseadas de plantas o animales, durante la producción, almacenamiento, transporte, distribución y elaboración de alimentos, productos agrícolas o alimentos para animales, o que pueda administrarse a los animales para combatir ectoparásitos. El término incluye las sustancias destinadas a utilizarse como reguladores del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de fruta o inhibidores de la germinación, y las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra el deterioro durante el almacenamiento y transporte. Incluyen, entre otras cosas, insecticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas, reguladores del crecimiento, feromonas, productos semioquímicos y repelentes.

**Plaguicidas bioquímicos**

Los plaguicidas bioquímicos incluyen sustancias que interfieren con el apareamiento, como las feromonas sexuales de los insectos, así como semioquímicos que influyen en el comportamiento de los insectos, como atraer, repeler y la agregación. Además, los extractos de plantas, aceites y minerales también pueden controlar las plagas, y son sustancias naturales que controlan las plagas por mecanismos indirectos, o no tóxicos. Los plaguicidas convencionales, por el contrario, son generalmente sustancias sintéticas que matan directamente o inactivan la plaga.

**Ingrediente activo del plaguicida**

El componente bioactivo del producto plaguicida (material o formulación técnica) que proporciona la acción del plaguicida.

**Plaga**

Cualquier especie, cepa o biotipo vegetal, animal o agente patógeno nocivo para las plantas o los productos vegetales.

**Residuo de plaguicida**

Se entiende por residuo de plaguicida cualquier sustancia especificada presente en alimentos, productos agrícolas o alimentos para animales como consecuencia del uso de un plaguicida. El término incluye cualquier derivado de un plaguicida, tales como productos de conversión, metabolitos y productos de reacción, y las impurezas consideradas de importancia toxicológica.

**Material de referencia**

El material de referencia es un material primario que es suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más propiedades especificadas, y que se ha demostrado que es apto para su uso previsto en un proceso de medición.

**Material de referencia certificado**

Un material de referencia certificado (MRC) es una clase específica de MR cuyos valores de sus propiedades (pureza, concentración, etc.) se determinan y certifican de acuerdo con principios metrológicos utilizando protocolos internacionales de mejores prácticas establecidos según las directrices de la ISO.

**Productor de material de referencia (PMR)**

La compañía, organización o el organismo que produce materiales de referencia certificados según la Guía ISO 34: 2009, que especifica los requisitos generales de acuerdo con los cuales un productor de material de referencia debe demostrar que funciona.

**Ensayo de aptitud**

Los ensayos de aptitud son la comparación entre laboratorios que permite a los laboratorios controlar la calidad de sus resultados analíticos. Determinan el rendimiento de los laboratorios individuales en ensayos o mediciones específicas, y se utilizan para evaluar el rendimiento continuo de los laboratorios. El laboratorio recibe y analiza una muestra desconocida, los resultados del laboratorio se devuelven al proveedor del EA, se realiza un análisis estadístico de los resultados de todos los laboratorios, y el laboratorio individual recibe los datos sobre su rendimiento comparados con todos los demás laboratorios.

**REFERENCIAS**

1. André de Kok, Marijke de Kroon, Jos Scholten (PO 005 pdf). Stability of pesticides reference standards and stock solutions Part 1. GC-pesticides NVWA - Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority, Laboratory of Food and Feed Safety - Chemistry Laboratory, National Reference Laboratory (NRL) for Pesticide Residues in Food and Feed, Wageningen, The Netherlands.  
<https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id>. (Accessed November 1, 2019)
2. André de Kok, Marijke de Kroon, Jos Scholten (PO 006 pdf). Stability of pesticides reference standards and stock solutions Part 2. LC-pesticides NVWA - Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority, Laboratory of Food and Feed Safety - Chemistry Laboratory, National Reference Laboratory (NRL) for Pesticide Residues in Food and Feed, Wageningen, The Netherlands.  
<https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id>. (Accessed November 1, 2019)
3. Armishaw P (2016) Certified reference materials –A path to traceable chemical measurements. Department of Industry, Innovation and Science, National Measurement Institute, 5 May 2016, 1–26. <https://www.easurement.gov.au> [Accessed 24 Oct 2018]
4. CCPR51-April2019, Report of the 51<sup>th</sup> Session of the Codex Committee on Pesticide Residues, Haikou, P.R. China, 8 - 13 April 2019.
5. Dorweiler KJ, Gurav JN, Walbridge JS, Ghatge VS, and Savant RH (2016) Determination of stability from multicomponent pesticide mixes. *J. Agric. Food Chem.* 64, 6108-6124. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b05681
6. ISO Guide 34:2009, *General Requirements for the Competence of Reference Material Producers*, International Organisation for Standardisation (ISO), Geneva, 2009.
7. ISO/IEC 17043:2010, *Conformity assessment – General requirements for proficiency testing*, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, 2010.
8. ISO Guide 31:2015, *Reference materials—contents of certificates, labels and accompanying documentation*, International Organisation for Standardisation (ISO), Geneva, Geneva, 2015.
9. ISO Guide 33:2015, *Reference materials - Good practice in using reference materials*, International Organisation for Standardisation (ISO), Geneva, 2015.
10. ISO 13528:2015, *Statistical methods for use in proficiency testing by inter-laboratory comparison*, International Organisation for Standardisation (ISO), Geneva, 2015, pp. 89
11. ISO Guide 30:2015, *Reference materials - Selected terms and definitions*, International Organisation for Standardisation (ISO), Geneva, 2015.
12. ISO Guide 17034:2016, *General requirements for the competence of reference material producers*, International Organisation for Standardisation (ISO), Geneva, 2016.
13. ISO Guide 35:2017, *Reference materials—guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability*, International Organisation for Standardisation (ISO), Geneva, 2017.
14. ISO/IEC 17025:2017, *General Requirements for the Competence of Calibration and Testing Laboratories*, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Geneva, 2017.
15. National Measurement Institute (NMI). (2016). Proficiency Test Report AQA 15–16 Cocaine. January 2016. National Measurement Institute (NMI), Department of Industry, Innovation and Science, Australian Government. 1–30.
16. Reenie M. (2015). Parris. Panel 11: Reference Materials and Proficiency Tests. Certified Reference Materials and Proficiency Tests: Provision, Production, and Value Assignment. National Institute of Standards and Technology (NIST) – USA. [www.nist.gov](http://www.nist.gov). 11 Dec 2015. 1–76.
17. Rettinger, M., Sreenivasan, U., Dilek, I., Pogue, S. (2010). What Makes a Good Reference Standard? Cerilliant Analytical Reference Standard, Cerilliant Corporation, USA. 1–32.
18. SANTE. (2017). Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues and analysis in food and feed. SANTE/11813/2017, 21–22 November 2017 rev.0, European Commission Directorate General for Health and Food Safety. 1–46.
19. Tahlan A, Barrowcliffe T, Das RG, Shin J, Wood D (2005) WHO technical workshop on stability of reference materials for biological medicines and in vitro diagnostics, Geneva, Switzerland, 28–29 November 2005. Biologicals 2007

20. Thompson, M. Analytical Methods Committee, AMCTB No. 74: z-Scores and other scores in chemical proficiency testing—their meanings, and some common misconceptions. *Anal. Methods*, 2016, 8, 5553–5555. <http://www.rsc.org/amc>
21. WHO. (2006a). WHO Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). WHO Technical Report Series 2006; No. 932.
22. WHO. (2006b). WHO Working Group on Stability of Reference Materials for Biological Medicines and In Vitro Diagnostics. Geneva, Switzerland. 27–28 November 2006. 1–15.
23. Sharma K K, Tripathy, V., Gautam R., Gupta, R., Tayade, A., Sharma, K., Rajbir Yadav, R., Shukla, P., Devi, S., Pandey, P., Singh, G., Kalra S., and Walia S. (2019) Monitoring of purity and stability of CRMs of multiclass pesticides during prolonged storage before and after expiration. *Accreditation and Quality Assurance* (ACQA) DOI: 10.1007/s00769-019-01411-w