

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ АНАЛИЗА ОСТАТКОВ ПЕСТИЦИДОВ

CAC/GL 40-1993

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ	1
1. ВВЕДЕНИЕ	2
2. ХИМИК-АНАЛИТИК	2
3. ОСНОВНЫЕ РЕСУРСЫ	2
3.1 ЛАБОРАТОРИЯ.....	2
3.2 ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ	3
4. АНАЛИЗ	4
4.1 ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ	4
4.2 ПРИЕМ И ХРАНЕНИЕ ПРОБ.....	5
4.3 СТАНДАРТНЫЕ РАБОЧИЕ ИНСТРУКЦИИ.....	5
4.4 ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДОВ.....	6
4.5 ПРОВЕРКА РАБОЧИХ ХАРАКТЕРИСТИК.....	8
4.6 ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ИСПЫТАНИЯ	9
4.7 МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ.....	10
4.8 ДЕРИВАТИЗАЦИЯ.....	11
4.9 КОНЦЕПЦИЯ НАИМЕНЬШЕГО КАЛИБРОВАННОГО УРОВНЯ (LCL).....	12
4.10 ВЫРАЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕНЕНИЙ	12
ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ	37
СОКРАЩЕНИЯ	42

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящие методические указания призваны обеспечить достоверность аналитических результатов при проверке соблюдения требований к максимальному остаточному уровню пестицидов в пищевых продуктах, являющихся предметом международной торговли. Достоверные аналитические результаты необходимы для защиты здоровья потребителей и развития международной торговли.

Наряду с настоящими методическими указаниями к данному вопросу относятся следующие рекомендации по соблюдению установленных Кодексом требований к максимальному содержанию остатков пестицидов, разработанные Комитетом Кодекса по остаткам пестицидов (Codex Committee on Pesticide Residues, CCPR):

1. Рекомендуемые методы отбора проб для определения содержания остатков пестицидов для проверки на соответствие значениям максимального остаточного уровня (MRL) (CAC/GL 33-1999).
2. Части продукции, подлежащие анализу на остаточное содержание пестицидов, к которым применяются установленные Кодексом значения максимального остаточного уровня (CAC/GL 41-1993).
3. Перечень установленных Кодексом значений максимального остаточного уровня пестицидов (утвержденные Комиссией Кодекса Алиментариус значения максимального остаточного уровня пестицидов приведены на веб-сайте <http://www.codexalimentarius.net>).
4. Рекомендуемые методы анализа остатков пестицидов (CODEX STAN 229-1993).
5. Классификация Кодекса для пищевых продуктов и кормов для животных (CAC/MISC 4-1993).

1. ВВЕДЕНИЕ

Считается, что достоверность аналитических результатов является одним из главных факторов добросовестной практики в международной торговле. Достоверность, в свою очередь и особенно при анализе остатков пестицидов, зависит не только от наличия достоверных аналитических методов, но также от опыта конкретного химика-аналитика и соблюдения «надлежащей практики при анализе пестицидов».

Изложенные в настоящих методических указаниях принципы определяют такую надлежащую аналитическую практику и могут рассматриваться в трех взаимосвязанных аспектах:

- химик-аналитик (раздел 2);
- основные ресурсы (раздел 3);
- анализ (раздел 4).

Требования к помещениям, руководству, персоналу, процессам обеспечения и контроля качества, документирования результатов и исходных данных и к соответствующим объектам, рассматриваемые в качестве необходимых условий получения достоверных и прослеживаемых результатов, в целом описаны в стандарте ISO/IEC 17025 (1999) и в серии методических документов ОЭСР по надлежащей лабораторной практике, в соответствующих национальных законах и нормативных актах. Настоящие методические указания Кодекса не могут регламентировать все возможные ситуации. В них изложены наиболее важные принципы и методы, которым необходимо следовать при анализе остатков пестицидов.

2. ХИМИК-АНАЛИТИК

2.1 Анализ остатков состоит из последовательно реализуемых методик, большинство из которых известны или понятны квалифицированным химикам, но поскольку концентрации аналитов могут различаться от мкг/кг до мг/кг, а сам анализ может быть сложным в реализации, внимание к деталям приобретает особенно важное значение. Главный химик-аналитик должен иметь соответствующую профессиональную квалификацию, опыт и компетентность в анализе остатков. Персонал должен иметь необходимую подготовку и опыт работы с оборудованием и обладать соответствующими лабораторными навыками. Кроме того, каждый химик-аналитик, использующий метод впервые, перед анализом проб должен провести испытания, указанные в строке 4.4.5 табл. 4, чтобы продемонстрировать свою способность применять метод в рамках ожидаемых рабочих параметров, установленных во время валидации метода. Химики-аналитики должны понимать принципы анализа остатков пестицидов и требования систем обеспечения качества анализа (AQA, Analytical Quality Assurance). Они должны понимать цель каждого этапа в методе, важность выполнения методов в строгом соответствии с описанием и необходимость отмечать любые неизбежные отклонения. Химики-аналитики также должны иметь подготовку по оценке и интерпретации получаемых данных. Для всего лабораторного персонала необходимо вести журнал профессиональной подготовки и приобретенного опыта.

2.2 Часть профессиональной подготовки персонала новых лабораторий, создаваемых для проведения анализа остатков пестицидов, должна проходить в другой зарекомендовавшей себя лаборатории, позволяющей получить профессиональные консультации и пройти обучение. Если лаборатория будет заниматься анализом самых разных групп остатков пестицидов, персоналу может потребоваться опыт работы в нескольких экспертных лабораториях.

3. ОСНОВНЫЕ РЕСУРСЫ

3.1 ЛАБОРАТОРИЯ

3.1.1. Лаборатория и ее оснащение должны обеспечивать возможность распределения задач по четко определенным зонам с обеспечением максимальной безопасности и минимальной вероятности загрязнения проб. При обустройстве лаборатории следует применять материалы, стойкие к используемым в лаборатории реактивам. В идеальном случае необходимы отдельные помещения для приема и

хранения проб, для приготовления проб, для экстракции и очистки, а также для приборов, используемых на этапе определения. Зона, используемая для экстракции и очистки, должна соответствовать техническим условиям лаборатории по работе с растворителями, а все системы вытяжных устройств для улавливания паров и газов должны быть высокого качества. Прием, хранение и подготовка проб должны производиться в зонах, предназначенных для работы с остаточными уровнями загрязнений. Приоритетными требованиями являются поддержание целостности проб и принятие адекватных мер по обеспечению индивидуальной техники безопасности.

3.1.2 Технику безопасности в лаборатории также следует рассматривать с точки зрения того, что является необходимым, а что предпочтительным; следует понимать, что строгие условия труда, обеспечиваемые в лабораториях по исследованию остаточных уровней в одних странах, могут оказаться совершенно нереалистичными в других. В рабочей зоне запрещается курить, принимать пищу, пить и наносить косметические средства. Хранение растворителей в рабочей зоне разрешается только в небольших объемах. Основной запас растворителей следует хранить отдельно, вне основной рабочей зоны. По возможности следует свести применение высокотоксичных растворителей и реагентов к минимуму. Все отработанные растворители следует хранить с соблюдением требований безопасности и утилизировать общезащитным и экологически безопасным способом с учетом конкретных национальных правил и норм, если таковые имеются.

3.1.3 Основная рабочая зона должна быть спроектирована и оборудована для использования соответствующего набора химико-аналитических растворителей. Все оборудование, такое как осветительные приборы, измельчители и холодильники, должно быть в искробезопасном или взрывозащищенном исполнении. Этапы экстракции, очистки и концентрации следует проводить в хорошо проветриваемой зоне, предпочтительно в вытяжных шкафах.

3.1.4 Если лабораторная посуда используется в вакууме или под давлением, следует применять защитные экраны. Необходимо иметь достаточный запас защитных очков, перчаток и другой защитной одежды. Следует предусмотреть системы для экстренной промывки и набор средств для нейтрализации протечек. Обязательно наличие соответствующего противопожарного оборудования. Персонал должен знать, что многие пестициды являются высокотоксичными или сохраняют свою токсичность в течение длительного времени, и что при обращении со стандартными эталонными веществами необходимо соблюдать предельную осторожность.

3.2 ОБОРУДОВАНИЕ И МАТЕРИАЛЫ

3.2.1 Для лаборатории необходимы достаточные и надежные источники воды и электроэнергии. Необходимо обеспечить надлежащее непрерывное снабжение реагентами, растворителями, газами, лабораторной посудой, хроматографическими материалами и т. п. соответствующего уровня качества.

3.2.2 Хроматографическое оборудование, весы, спектрофотометры и т. д. должны регулярно проходить техническое обслуживание и калибровку. Для каждой единицы такого оборудования следует вести журнал ремонтно-технических работ. Для измерительного оборудования принципиальное значение имеет калибровка, как минимум, с применением калибровочных кривых и путем сравнения со стандартами.

3.2.3 Регулярная калибровка и повторная калибровка измерительного оборудования должны выполняться там, где возможное изменение номинальной величины может значительно повысить неопределенность измерения. Весы, автоматические пипетки и (или) дозаторы и другое подобное оборудование следует подвергать калибровке на регулярной основе. Рабочие температуры холодильников и морозильников следует контролировать постоянно или проверять через определенные промежутки времени. Все записи подлежат актуализации и обязательному хранению.

3.2.4 Используемое оборудование должно соответствовать поставленной цели.

3.2.5 Все лаборатории должны быть оснащены контрольными эталонами пестицидов известной и достаточно высокой степени чистоты. Также в лаборатории должны быть аналитические стандарты для всех исходных соединений, в отношении которых лаборатория контролирует пробы, а также для тех метаболитов, для которых установлены значения максимального остаточного уровня (MRL).

3.2.6 Все аналитические стандарты, основные растворы и реагенты должны быть надлежащим образом маркированы с указанием даты приготовления, идентификационных данных химика-аналитика, используемого растворителя и условий хранения, а те соединения, на целостность которых могут влиять процессы разложения, должны быть четко маркированы с указанием срока годности и храниться при соответствующих условиях. Контрольные эталоны должны храниться в условиях, призванных свести к минимуму скорость ухудшения рабочих характеристик (например, при низкой температуре, при отсутствии влаги и света). В равной степени необходимо следить за тем, чтобы стандартные растворы пестицидов не разлагались под воздействием света или тепла во время хранения и не повышали свою концентрацию в результате испарения растворителя.

4. АНАЛИЗ

Методы, применяемые для определения остатков пестицидов, должны в целом удовлетворять критериям, приведенным в табл. 3.

4.1 ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ

4.1.1 Загрязнение и постороннее влияние являются одной из важных сфер, в которых анализ остатков пестицидов значительно отличается от макроскопического анализа. Следы загрязнений в конечных пробах, используемых на этапе определения в методе, могут привести к таким ошибкам, как ложноположительные или ложноотрицательные результаты, или к потере чувствительности, которая может препятствовать обнаружению остатка. Загрязнение может возникнуть практически из-за всего, что используется для отбора, транспортировки и хранения проб, проведения анализов, или из-за всего, что с этим связано. Всю лабораторную посуду, реагенты, органические растворители и воду следует проверять на предмет возможных интерферирующих загрязнений перед использованием путем анализа холостого реагента.

4.1.2 Лаки для ногтей, защитные кремы, бактерицидное мыло, спреи от насекомых, парфюмерия и косметика могут привести к проблемному влиянию и оказывают особенно существенное воздействие при использовании электрозахватных детекторов. Единственным способом решения этой проблемы является запрет на использование персоналом таких веществ в лаборатории.

4.1.3 Смазочные материалы, герметики, пластмассы, натуральный и синтетический каучуки, защитные перчатки, масло из обычных линий подачи сжатого воздуха и производственные примеси во втулках, фильтровальной бумаге и хлопковой вате также могут стать причиной загрязнения.

4.1.4 Химические реагенты, адсорбенты и обычные лабораторные растворители могут содержать, адсорбировать или абсорбировать соединения, влияющие на анализ. Может потребоваться очистка реагентов и адсорбентов, и, как правило, необходимо использовать растворители двойной перегонки. Часто причиной загрязнения является деионизированная вода, поэтому лучше использовать воду двойной дистилляции, хотя во многих случаях может быть достаточно водопроводной или колодезной воды.

4.1.5 Загрязнение лабораторной посуды, шприцев и газохроматографических колонок может возникнуть в результате контакта с предыдущими пробами или экстрактами. Всю лабораторную посуду следует очистить раствором моющего средства, тщательно промыть дистиллированной (или другой чистой) водой, а затем ополоснуть используемым растворителем. Лабораторная посуда, которая будет использоваться для следового анализа, должна храниться отдельно и не должна применяться для каких-либо других целей.

4.1.6 Контрольные эталоны пестицидов всегда следует хранить при подходящей температуре в помещении, отделенном от основной лаборатории по анализу остатков. Концентрированные аналитические стандартные растворы и экстракты не должны храниться в одном помещении.

4.1.7 Оборудование, содержащее поливинилхлорид (ПВХ), следует рассматривать как потенциальный источник загрязнения. В случае выявления загрязнения такое оборудование не допускается к использованию в лаборатории по анализу остатков. Другие материалы, содержащие пластификаторы, также следует рассматривать как потенциальные источники загрязнения, но ПТФЭ и силиконовые каучуки обычно допускаются к использованию, а применение иных материалов может быть допустимым при определенных обстоятельствах. Контейнеры для хранения проб могут стать причиной

загрязнения. Могут потребоваться стеклянные колбы с притертыми стеклянными пробками. Контрольно-измерительную аппаратуру желательно размещать в отдельном помещении. Характер и значение загрязнения могут зависеть от применяемого технического приема определения и от остаточного уровня пестицидов, который . Так, загрязнения, представляющие существенную проблему для методов, основанных на газовой хроматографии или высокоэффективной жидкостной хроматографии, могут оказаться не столь значимыми при определении спектрофотометрическим методом, и наоборот. Если содержание остатка сравнительно велико, фоновое влияние растворителей и других материалов может не играть особой роли. Ряд проблем можно решить путем применения альтернативных детекторов. Если загрязнитель не влияет на определение остатка, его присутствие может быть допустимым.

4.1.8 Анализ остатков и анализ составов следует выполнять в полностью изолированных друг от друга лабораторных установках. Во избежание перекрестного загрязнения, отбор и приготовление проб следует осуществлять отдельно от всех остальных лабораторных операций по анализу остатков.

4.2 ПРИЕМ И ХРАНЕНИЕ ПРОБ

4.2.1 Каждая проба, поступившая в лабораторию, должна сопровождаться полной информацией об источнике пробы, требуемом анализе и потенциальных опасностях, связанных с обращением с такой пробой.

4.2.2 При приеме пробе необходимо немедленно присвоить уникальное кодовое обозначение, которое должно сопровождать ее на всех этапах анализа вплоть до представления результатов. Пробы должны подпадать под действие соответствующей системы проверки процессов утилизации. Необходимо также хранить все выполненные записи.

4.2.3 Подготовку и отбор части пробы следует проводить с помощью методов, показавших возможность получить представительную аналитическую навеску и не влияющих на концентрацию присутствующих остатков.

4.2.4 Пробы, которые нужно проанализировать быстро, но нельзя проанализировать немедленно, следует хранить при температуре от 1 до 5°C в защищенном от прямых солнечных лучей месте и выполнить анализ в течение нескольких дней. При этом пробы, поступившие в глубоко замороженном виде, следует хранить при температуре $\leq -16^{\circ}\text{C}$ до момента выполнения анализа. В некоторых ситуациях может потребоваться более длительное хранение проб до момента проведения анализа. В этом случае температура хранения должна быть около -20°C ; при такой температуре ферментативное разложение остатков пестицидов обычно происходит очень медленно. Если избежать длительного хранения не удастся, следует контролировать его последствия путем анализа обогащенных проб, хранящихся в тех же условиях в течение аналогичного периода. Полезную информацию о стабильности остатков пестицидов при хранении можно найти в ежегодных публикациях ФАО: «Остатки пестицидов — оценки, подготовленные объединенным комитетом экспертов ФАО/ВОЗ по остаткам пестицидов», и в информации, предоставленной производителями при регистрации этих пестицидов.

4.2.5 Если пробы подлежат замораживанию, рекомендуется отобрать аналитические испытательные порции до замораживания, чтобы свести к минимуму возможное влияние отделения воды в виде кристаллов льда, образовавшихся во время хранения. По-прежнему необходимо следить за тем, чтобы в анализе использовалась вся испытательная порция.

4.2.6 Протечка контейнеров не допускается. Используемые для хранения контейнеры и их крышки или пробки не должны допускать попадания аналитов в среду отсека для хранения.

4.3 СТАНДАРТНЫЕ РАБОЧИЕ ИНСТРУКЦИИ

4.3.1 Стандартные рабочие инструкции должны использоваться для всех операций. Стандартные рабочие инструкции должны содержать полные указания по выполнению всех операций, а также информацию о применимости, ожидаемых рабочих характеристиках, требованиях к внутреннему контролю качества (проверка рабочих характеристик) и расчету результатов. Они также должны содержать информацию обо всех опасностях, связанных с методом, стандартами или реагентами.

4.3.2 Все отклонения от стандартной рабочей инструкции должны быть записаны и утверждены главным химиком-аналитиком.

4.4 ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДОВ¹

4.4.1 Правила валидации методик анализа для различных целей описаны в соответствующих методических указаниях. Принципы, описанные в этом разделе, считаются практически применимыми и пригодными для валидации аналитических методов анализа остатков пестицидов. Настоящие методические указания не являются нормативным документом. Химик-аналитик должен принять решение о степени валидации, необходимой для демонстрации соответствия метода намеченной цели, и предоставить необходимые для валидации данные. Например, заявляемые условия испытаний на соответствие значениям MRL и предоставления данных для оценки потребления могут существенно отличаться.

4.4.2 Аналитический метод — это набор методик, начиная от приема пробы и до получения конечного результата. Валидация — это процесс проверки метода на соответствие предусмотренной цели. Метод может быть разработан непосредственно в лаборатории, взят из литературы или получен из другой организации иным образом. Затем метод может быть адаптирован или изменен с учетом требований и возможностей лаборатории и (или) с иной целью, отвечающей его применению. Обычно валидация следует за завершением разработки метода и предполагается, что такие необходимые условия, как калибровка, соответствие системы требованиям, стабильность аналита и т. д., были установлены в надлежащих пределах. При валидации и использовании метода анализа, измерения следует производить в откалиброванном диапазоне используемой системы обнаружения. Как правило, валидация предшествует практическому применению метода анализа проб, но последующая проверка рабочих характеристик является важным постоянно действующим аспектом процесса. Требования к данным проверки рабочих характеристик — это часть требований, необходимых для валидации метода.

Аттестация (или другие методики межлабораторных испытаний), при наличии такой возможности, является важным средством проверки общей точности полученных с помощью метода результатов и позволяет получить информацию об их межлабораторной изменчивости. Однако аттестация, как правило, не касается стабильности аналитов или гомогенности и экстрагируемости аналитов в подготовленной пробе.

Там, где необходимо получить данные о неопределенности, эта информация должна включать в себя данные проверки рабочих характеристик, а не полагаться исключительно на данные валидации метода.

4.4.3 Во всех случаях, когда лаборатория занимается разработкой и (или) модификацией метода, следует установить влияние аналитических переменных, например, с помощью испытаний на устойчивость результатов, до валидации. Необходимо проводить строгие проверки в отношении всех характеристик метода, способных повлиять на результат: размер пробы, объемы разделения, разброс рабочих параметров используемых систем очистки, стабильность реагентов или приготовленных из них производных соединений; влияние света, температуры, растворителя и хранения на аналиты в экстрактах; влияние растворителя, дозатора, разделительной колонки, характеристик подвижной фазы (состав и поток-скорость), температуры, системы обнаружения, соэкстрактивных веществ и т. д. на систему определения. Очень важно, чтобы качественная и количественная взаимосвязь между измеряемым сигналом и искомым аналитом была установлена однозначно.

4.4.4 Предпочтение следует отдавать мультиостаточным и (или) многоматричным методам. Использование представительных аналитов или матриц важно для валидации методов. Для этой цели сельскохозяйственное сырье следует дифференцировать в необходимой и достаточной степени. Например, некоторые продукты доступны в широком диапазоне незначительно отличающихся вариантов производства, культивируемых сортов, пород и т. п. Как правило, хотя и не всегда, одна разновидность определенного сельскохозяйственного сырья может рассматриваться как представитель другого того же сырья, но, к примеру, один вид фруктов или овощей не должен рассматриваться как представляющий все фрукты или овощи (табл. 5). Каждый случай следует рассматривать по суще-

¹ Этот раздел составлен на основе рекомендаций, разработанных в ходе консультации представителей ассоциации химиков-аналитиков (АОАС), ФАО и МАГАТЭ, проведенной в Мишкольце, Венгрия, в 1999 году. Полный текст документа доступен на веб-сайте www.iaea.org/trc и в книге A. Fajgelj & A. Ambrus Principles and Practices of Method Validation, Royal Society of Chemistry, 2000.

ству, но, если известно, что определенные разновидности одного сельскохозяйственного сырья отличаются друг от друга по своему влиянию на рабочие характеристики метода, требуется анализ этих разновидностей. От вида к виду могут возникнуть значительные различия в точности и прецизионности методов, особенно на этапе определения.

4.4.4.1 Если опытным путем определены схожие характеристики экстракции и очистки в целом схожих образцов сырья и (или) матриц проб, для валидации рабочих характеристик можно принять упрощенный подход. Представительный образец сырья может быть выбран из таблицы 5 для представления каждой сырьевой группы, имеющей общие характеристики, и использован для валидации методики или метода. Классификация сельскохозяйственного сырья в таблице 5 выполнена в соответствии с Классификацией Кодекса².

Вот некоторые примеры допустимого распространения данных валидации на другие виды продуктов:

- **злаки** — валидация для цельного зерна неприменима к отрубям или хлебу, но валидация для пшеничного зерна может применяться к ячменному зерну или пшеничной муке;
- **продукты животного происхождения** — валидацию для мышечной ткани нельзя применять к жиру или субпродуктам, но валидацию для куриного жира можно применять к жиру крупного рогатого скота;
- **фрукты и овощи** — валидация целого свежего продукта не может применяться к сушеному продукту, но валидация для кочанной капусты может применяться к брюссельской капусте.

4.4.4.2 Аналогичные представительные аналиты можно использовать для оценки рабочих характеристик метода. Соединения могут быть выбраны таким образом, чтобы охватить физические и химические свойства аналитов, которые должны определяться данным методом. Выбор представительных аналитов должен производиться в зависимости от цели и области анализа, принимая во внимание нижеследующее.

- (a) Отобранные представительные аналиты должны:
 - (i) обладать достаточно широким спектром физико-химических свойств, включая свойства представленных аналитов;
 - (ii) быть таким веществами, которые, скорее всего, будут выявляться регулярно или по результатам которых будут приниматься крайне важные решения.
- (b) Насколько это практически возможно, все аналиты, включенные в процесс первоначальной валидации, должны быть теми, которые необходимо будет регулярно испытывать и которые могут быть определены одновременно с помощью используемой системы определения.
- (c) Концентрация аналитов, используемых для выявления отличительных признаков метода, должна быть выбрана так, чтобы охватить принятые пределы (AL, accepted limits, см. глоссарий) всех аналитов, которые планируется искать во всех образцах сельскохозяйственного сырья. Поэтому выбранные представительные аналиты должны включать, среди прочего, те, которые имеют высокие и низкие AL. Следовательно, уровни обогащения, используемые при проверке рабочих характеристик с представительными аналитами и (или) представительными образцами сырья, могут не соответствовать фактическим AL.

4.4.5 Если соответствующие данные уже доступны, химику-аналитику может не потребоваться выполнение всех испытаний. Однако вся необходимая информация должна быть включена в записи о валидации или упоминаться в них. В табл. 1 представлен обзор параметров, которые необходимо оценить для валидации метода в соответствии со статусом метода, подлежащего валидации. Конкретные параметры и критерии, подлежащие оценке, перечислены в табл. 2. Параметры, подлежащие оценке, должны быть ограничены теми, которые подходят как для метода, так и для цели, для которой данный метод должен применяться. Во многих случаях рабочие характеристики по нескольким параметрам могут быть получены одновременно с помощью одного эксперимента. Разработка испы-

² Классификация Кодекса для пищевых продуктов и кормов для животных (CAC/MISC 4-1993).

таний, в которых одновременно изменяются разные факторы (планирование факторных экспериментов), может помочь свести к минимуму требуемые ресурсы. Рабочие характеристики аналитического метода следует проверять как во время его разработки, так и в процессе его дальнейшего применения, как указано в п. 4.5, в соответствии с критериями, приведенными в табл. 3.

4.4.6 Индивидуальные методы (для одного остатка) должны быть полностью валидированы со всеми аналитами и материалами проб, указанными для этой цели, или с использованием матриц проб, представительных для тех, которые должны быть испытаны лабораторией.

4.4.7 Группоспецифические методы (GSM, Group specific method), должны быть сначала валидированы с использованием одного или нескольких представительных образцов сырья и как минимум двух представительных аналитов, выбранных из группы.

4.4.8 Мультиостаточные методы (MRM, Multi residue Method) могут быть валидированы с представительными образцами сырья и представительными аналитами.

4.5 ПРОВЕРКА РАБОЧИХ ХАРАКТЕРИСТИК

4.5.1 Основными целями проверки рабочих характеристик являются:

- *контроль рабочих характеристик метода в реальных условиях, преобладающих во время его использования;*
- *учет влияния неизбежных отклонений, вызванных, например, составом проб, эксплуатационными характеристиками приборов, качеством химикатов, погрешностями в работе химиков-аналитиков и условиями окружающей среды в лаборатории;*
- *демонстрация того, что рабочие характеристики метода в целом аналогичны характеристикам, установленным при валидации метода, подтверждая, что метод находится в «статистически управляемом состоянии», а точность и неопределенность результатов сопоставимы с ожидаемыми от данного метода. С этой целью данные, полученные во время валидации метода, могут быть обновлены данными, полученными в результате проверки рабочих характеристик во время регулярного использования метода.*

Результаты внутреннего контроля качества позволяют получить необходимые сведения о долгосрочной воспроизводимости и других рабочих характеристиках метода, включая аналиты и сырье, которые были включены во время расширения области применения метода.

Основные проверяемые рабочие характеристики и соответствующие методики испытаний описаны в табл. 2.

Для эффективной проверки рабочих характеристик следует выполнять анализ пробы одновременно с соответствующими анализами контроля качества (холостое определение и определение выхода, эталонные материалы и т. п.). Для проверки тенденций в рабочих характеристиках метода и обеспечения статистически управляемого состояния могут применяться контрольные карты.

4.5.2 Создание и применение контрольных карт

4.5.2.1 Контрольные карты могут быть полезным инструментом для демонстрации рабочих характеристик метода и воспроизводимости выбранного параметра. Одним из примеров является контрольная карта для выходов. Ее применение зависит от задач лаборатории. Когда большое количество проб одного и того же типа анализируется на одни и те же активные ингредиенты, контрольная карта основана на среднем выходе и его среднеквадратичном отклонении, полученных при регулярном использовании метода. Когда небольшое количество каждой из большого разнообразия проб анализируется на большое количество аналитов мультиостаточным методом, контрольные карты нельзя применить обычным способом. В таких случаях сначала строится контрольная карта со средним выходом (Q) представительных аналитов в представительных матрицах и типичным внутрилабораторным коэффициентом вариации воспроизводимости результатов ($CV_{\text{Атип}}$), полученным, как описано ниже. Когда средние данные выхода и их коэффициент вариации, полученные во время валидации метода для отдельных аналитов/матриц проб, не различаются статистически, каждый набор данных может рассматриваться как оценка истинного выхода и прецизионности метода, а их соответствующая комбинация позволяет установить типичный выход ($Q_{\text{тип}}$) и коэффициент вариации ($CV_{\text{Атип}}$) метода, ис-

пользуемый для построения начальной контрольной карты. Предупреждающие границы и границы регулирования: $Q_{\text{тип}} \pm 2 \cdot CV_{\text{Атип}} \cdot Q$ и $Q_{\text{тип}} \pm 3 \cdot CV_{\text{Атип}} \cdot Q$, соответственно.

4.5.2.2 Когда метод применяется для регулярного анализа различных комбинаций аналита/матрицы, представленных во время валидации метода, на карту наносятся конкретные значения выхода. Воспроизводимость метода при его нормальном применении может быть несколько выше, чем полученная при валидации метода. Следовательно, если некоторые из значений выхода выходят за предупреждающие границы, а иногда за границы регулирования, оставаясь в пределах диапазонов, рассчитанных на основе значений CV_A , указанных в табл. 3, никаких специальных действий не требуется.

4.5.2.3 Среднее или типичное извлечение и CV_A пересчитывают по результатам еще 15–20 испытаний выхода, выполненных во время регулярного применения метода в рамках проверки рабочих характеристик, и строят новую контрольную карту, отражающую долгосрочную воспроизводимость применения метода. Новые определенные параметры должны находиться в допустимых пределах, указанных в табл. 3.

4.5.2.4 Если это недостижимо, например, в случае особенно проблемных аналитов, результаты по пробам следует указывать в отчете как имеющие более низкую точность или прецизионность по сравнению с обычными для определения остатков пестицидов значениями.

4.5.2.5 Если при регулярном применении метода среднее значение первых ≥ 10 испытаний выхода для конкретного аналита/матрицы проб значительно отличается ($P=0,05$) от среднего извлечения, полученного для представительных аналитов/матриц проб, $Q_{\text{тип}}$ и $CV_{\text{тип}}$ неприменимы. Рассчитайте новые предупреждающие границы и границы регулирования для конкретного аналита/матрицы проб по новому среднему значению выхода и измеренному значению CV .

4.5.2.6 Если данные проверки рабочих характеристик неоднократно выходят за предупреждающие границы (допускается выход за границы для 1 из 20 измерений), необходимо проверить условия применения метода, выявить источники ошибок и предпринять необходимые корректирующие действия, прежде чем пользоваться методом дальше.

4.5.2.7 Если данные проверки рабочих характеристик выходят за пределы уточненных границ регулирования, установленных в соответствии с п. п. 4.5.2.1–4.5.2.3, задействованная аналитическая партия (или, по крайней мере, пробы, в которых обнаружены остатки $\geq 0,7$ от AL или 0,5 от AL для регулярно и периодически обнаруживаемых аналитов соответственно) подлежит повторному анализу.

4.5.2.8 Повторный анализ аналитических навесок положительных проб — еще один эффективный способ проверки рабочих характеристик. Его результаты можно использовать для расчета общей внутрилабораторной воспроизводимости метода ($CV_{L\text{тип}}$) в целом или для конкретного аналита/матрицы проб. В этом случае $CV_{L\text{тип}}$ также будет включать неопределенность подготовки пробы, но не будет указывать, потерян ли аналит в ходе процесса.

4.6 ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ИСПЫТАНИЯ

4.6.1 Когда анализы выполняются в целях контроля или соблюдения требований, особенно важно, чтобы подтверждающие данные были получены перед учетом данных о пробах, содержащих остатки пестицидов, которые обычно не связаны с анализируемым сырьем, или в которых MRL, по всей видимости, были превышены. Пробы могут содержать интерферирующие химические вещества, которые могут быть ошибочно идентифицированы как пестициды. К таким примерам в газовой хроматографии относятся отклики электронно-захватных детекторов на эфиры фталевой кислоты и фосфор-селективных детекторов на соединения, содержащие серу и азот. В качестве первого шага следует повторить анализ с использованием того же метода, если первоначально анализировалась только часть пробы. Это обеспечит доказательство повторяемости результата, если остаток будет подтвержден. Следует отметить, что единственным основанием, подтверждающим отсутствие обнаруживаемых остатков, являются данные проверки рабочих характеристик.

4.6.2 Подтверждающие испытания могут быть количественными и (или) качественными, но в большинстве случаев потребуются результаты обоих типов. Особые проблемы возникают, когда остатки должны быть подтверждены на уровне или около предела определения, но, хотя количе-

ственно определить остатки на этом уровне сложно, важно обеспечить адекватное подтверждение как уровня, так и идентификации.

4.6.3 Необходимость подтверждающих испытаний может зависеть от типа пробы или ее известной предыстории. В некоторых культурах или сельскохозяйственном сырье часто встречаются определенные остатки. Для серии проб аналогичного происхождения, содержащих остатки одного и того же пестицида, может быть достаточно подтверждения идентификации остатков в небольшой пропорциональной части проб, выбранной случайным образом. Точно так же, когда известно, что конкретный пестицид был применен к материалу пробы, может не потребоваться подтверждение идентификации, хотя результаты, выбранные случайным образом, следует подтверждать. Если доступны «холостые» пробы, их следует использовать для проверки наличия интерферирующих веществ.

4.6.4 В зависимости от исходного технического приема определения, для проверки количественного значения может потребоваться альтернативная методика, которая может предусматривать использование другого технического приема обнаружения. Для качественного подтверждения (идентификации) желательным использованием масс-спектральных данных или комбинации технических приемов, основанных на различных физико-химических свойствах (см. табл. 6).

4.6.5 Необходимые шаги для положительной идентификации оставляются на усмотрение химика-аналитика. Особое внимание следует уделять выбору метода, способного свести к минимуму влияние интерферирующих соединений. Выбранные технические приемы зависят от наличия подходящего оборудования и опыта в испытательной лаборатории. Некоторые альтернативные методики подтверждения приведены в табл. 6.

4.7 МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ

4.7.1 Данные об остатках, полученные с помощью масс-спектрометрии, могут представлять собой наиболее достаточное основание и, если доступно подходящее оборудование, такая технология подтверждения является предпочтительной. Эта же технология может использоваться в целях отборочного анализа остатков. Масс-спектрометрическое определение остатков обычно проводят в сочетании с процедурой хроматографического разделения, чтобы одновременно получить данные о времени удерживания, соотношении массы и заряда и содержании ионов. Конкретная технология разделения, масс-спектрометр, граница раздела между фазами и диапазон анализируемых пестицидов обычно взаимозависимы; единой комбинации, которая подходила бы для анализа всех соединений, не существует. Количественная передача лабильных аналитов через хроматографическую систему и границы раздела сопряжена с проблемами, аналогичными тем, которые возникают с другими детекторами. Самым достаточным подтверждением присутствия остатка является получение его «полной» масс-спектрометрии с ионизацией электронным ударом (на практике обычно от m/z 50 до зоны за пределами области молекулярных ионов). Относительное содержание ионов в спектре и отсутствие интерферирующих ионов являются важными факторами для подтверждения идентификации. Этот режим анализа является одним из наименее селективных, и в этой связи следует крайне тщательно избегать влияния со стороны загрязняющих веществ, вносимых во время производства или хранения экстрактов. Системы данных масс-спектрометра позволяют удалять сигналы, полученные из-за влияния помех (например, утечку из колонки) с помощью «вычитания фона», но этот технический прием следует использовать с осторожностью. Повышенная чувствительность обычно может быть достигнута посредством сканирования в ограниченном диапазоне масс или путем мониторинга выбранных ионов, но чем меньше количество отслеживаемых ионов (особенно если они имеют малую массу), тем менее точными будут полученные данные. Дополнительное подтверждение идентификации может быть получено: (i) с помощью альтернативной хроматографической колонки; (ii) с помощью альтернативного технического приема ионизации (например, химической ионизации); (iii) путем отслеживания продуктов дальнейшей реакции выбранных ионов с помощью тандемной масс-спектрометрии (MS/MS или MSⁿ); (iv) путем мониторинга выбранных ионов с увеличенным разрешением по массе. Для количественной оценки контролируемые ионы должны быть наиболее специфичны для аналита, подвержены наименьшему влиянию и обеспечивать хорошее отношение сигнал-шум. Масс-спектрометрические определения должны удовлетворять критериям аналитического контроля качества, аналогичным критериям, применяемым к другим системам.

4.7.2 Подтверждение остатков, обнаруженных после разделения с помощью ВЭЖХ, обычно более проблематично, чем при использовании газовой хроматографии. Если обнаружение осуществляется путем поглощения УФ-излучения, получение полного спектра может обеспечить достаточное основание для доказательства идентификации. Однако УФ-спектры некоторых пестицидов плохо подходят для диагностики, поскольку они аналогичны спектрам, производимым многими другими соединениями, имеющими аналогичные функциональные группы или структуры, а совместная элюция интерферирующих соединений может создать дополнительные проблемы. Данные об УФ-поглощении, полученные на нескольких длинах волн, могут подтвердить или опровергнуть идентификацию, но, как правило, сами по себе они недостаточно характерны. Данные флуоресценции могут использоваться для подтверждения результатов, полученных с помощью УФ-поглощения. ЖХ-МС может служить хорошим основанием для доказательства подтверждения, но, поскольку полученные спектры, как правило, очень просты и демонстрируют небольшое характерное разделение, результаты, полученные с помощью ЖХ-МС, редко могут считаться решающими. ЖХ-МС/МС — это более эффективный технический прием, сочетающий избирательность и специфичность и часто обеспечивающий достаточное основание для доказательства идентификации. Технические приемы ЖХ-МС, как правило, подвержены влиянию матрицы, особенно подавлению, и поэтому для количественного подтверждения может потребоваться применение стандартных добавок или изотопно-меченых стандартов. Дериватизация также может использоваться для подтверждения остатков, обнаруженных с помощью ВЭЖХ (п. 4.6.5.4).

4.7.3 В некоторых случаях подтверждение результатов газохроматографии удобнее всего осуществлять с помощью ТСХ. Идентификация основана на двух критериях: значении R_f и реакции визуализации. Методы обнаружения, основанные на биопробах (например, ингибирование ферментов, грибкового роста или хлоропластов), особенно подходят для качественного подтверждения, поскольку они специфичны для определенного типа соединений, чувствительны и обычно очень мало подвержены влиянию соэкстрактов. В научной литературе есть большое число ссылок на этот технический прием, например источник IUPAC Report on Pesticides (13) (Bátora, V., Vitorovic, S.Y., Thier, H.-P. and Klisenko, M.A.; Pure & Appl. Chem., 53, 1039-1049 (1981)) содержит описание технического приема и является хорошим пособием для ознакомления с данной методикой. Количественные подходы тонкослойной хроматография, однако, ограничены. Дальнейшее расширение области применения этого технического приема включает удаление области на пластине, соответствующей R_f интересующего соединения, с последующим элюированием из материала слоя и дальнейшим химическим или физическим подтверждающим анализом. Раствор стандартного пестицида всегда следует наносить на чашку вместе с экстрактом пробы, чтобы избежать каких-либо проблем, связанных с неповторяемостью R_f . Чрезмерное покрытие экстракта стандартным пестицидом также может дать полезную информацию. Преимущества тонкослойной хроматографии — скорость, низкая стоимость и применимость к термочувствительным материалам. К недостаткам относятся (как правило) более низкие чувствительность и разделительная способность, чем у приборных хроматографических технических приемов обнаружения, и необходимость в более эффективной очистке в случае обнаружения, основанного на цветных реакциях химических веществ.

4.8 ДЕРИВАТИЗАЦИЯ

Это направление в технологиях подтверждения можно рассматривать в виде трех общих подходов.

(а) Химические реакции

Часто используются мелкомасштабные химические реакции, приводящие к разложению, добавке или конденсации продуктов реакции с пестицидами, с последующим повторным исследованием этих продуктов хроматографическими техническими приемами. Реакции приводят к образованию продуктов, имеющих другое время удерживания и (или) другой отклик детектора, чем у исходного соединения. Пробу стандартного пестицида следует обрабатывать вместе с предполагаемым остатком, чтобы можно было напрямую сравнить результаты каждого из них. Также в анализ должен быть включен обогащенный экстракт для доказательства того, что реакция протекает в присутствии материала пробы. Влияние помех может возникать, когда производные соединения обнаруживаются ввиду свойств дериватирующего реагента. Обзор химических реакций, которые использовались в целях подтверждения, был опубликован Cochrane, W.P. (Chemical derivatisation in pesticide analysis, Plenum Press, NY

(1981)). Преимущество химических реакций состоит в том, что они проводятся легко и быстро, но может потребоваться приобретение и (или) очистка специализированных реагентов.

(b) Физические реакции

Полезным техническим приемом является фотохимическое изменение остатка пестицида для получения одного или нескольких продуктов с воспроизводимой хроматографической картиной. Пробу стандартного пестицида и обогащенный экстракт всегда следует обрабатывать одним и тем же образом. Пробы, содержащие остатки нескольких пестицидов, могут вызвать проблемы при интерпретации результатов. В таких случаях предварительное разделение конкретных остатков можно проводить с использованием ТСХ, ВЭЖХ или фракционирования на колонке перед реакцией.

(c) Другие методы

Многие пестициды подвержены разложению и (или) трансформации ферментами. В отличие от обычных химических реакций, эти процессы очень специфичны и обычно состоят из окисления, гидролиза или деалкилирования. Продукты конверсии обладают хроматографическими характеристиками, отличными от характеристик исходного пестицида, и могут использоваться в целях подтверждения при сравнении с продуктами реакции с использованием стандартных пестицидов.

4.9 КОНЦЕПЦИЯ НАИМЕНЬШЕГО КАЛИБРОВАННОГО УРОВНЯ (LCL)

4.9.1 Когда целью анализа является мониторинг и проверка на соответствие значениям максимального остаточного уровня (MRL) или другим принятым пределам (AL), чувствительность метода анализа остатков должна обеспечивать возможность достоверного определения веществ, которые с большой долей вероятности могут присутствовать в сельскохозяйственной культуре или пробе окружающей среды в количестве, близком к MRL или AL. Однако для этого нет необходимости использовать методы, чувствительность которых позволяет определять вещества с концентрацией на несколько порядков ниже. Методы, разработанные для измерения крайне низкого содержания остатка, обычно очень затратны и сложны в применении. Преимущество использования наименьшего калиброванного уровня (LCL, см. глоссарий) заключается в том, что он позволяет снизить техническую сложность получения данных, а также затраты. Следующие ниже предложения по LCL в различных пробах призваны помочь химикам, занятым определением остаточных значений, разработать подходящие методы.

4.9.2 Для активных ингредиентов с согласованными значениями максимального остаточного уровня (MRL) наименьший калиброванный уровень (LCL) можно указать как долю от MRL. Для удобства анализа эта доля будет варьироваться и может быть следующей:

MRL (мг/кг)	LCL (мг/кг)
5 или выше	0,5
от 0,5 до 5	0,1; с увеличением до 0,5 для более высоких MRL
от 0,05 до 0,5	0,02; с увеличением до 0,1 для других MRL
менее 0,05	0,5 x MRL

Когда максимальный остаточный уровень (MRL) установлен на пределе определения аналитического метода, наименьший калиброванный уровень (LCL) также будет соответствовать этому значению.

4.10 ВЫРАЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕНЕНИЙ

В целях соблюдения нормативных требований следует учитывать только подтвержденные данные, выраженные в соответствии с максимальным остаточным уровнем (MRL). Нулевые значения должны учитываться как значения ниже наименьшего калиброванного уровня (не уровня, рассчитанного путем экстраполяции). Как правило, поправку на выход делают только в том случае, если выход существенно отличается от 100%. Если результаты учитываются с поправкой на выход, следует указать как измеренные, так и скорректированные значения. Также следует указать обоснование для внесения поправки. Если положительные результаты, полученные путем повторных определений (например, на разных колонках ГХ, с разными детекторами или на основе разных ионов масс-спектра) одной испытательной порции (части пробы), следует учитывать наименьшее полученное допустимое значение. Если положительные результаты получены в результате анализа нескольких испытатель-

ных порций, следует учесть среднее арифметическое наименьших допустимых значений, полученных для каждой испытательной порции. С учетом относительной прецизионности в 20–30% (в общем случае), результаты должны быть выражены только двумя значимыми цифрами (например: 0,11; 1,1; 11 или $1,1 \times 10^2$). Поскольку при низких концентрациях прецизионность может составлять порядка 50%, значения остатка ниже 0,1 следует выражать только одной значащей цифрой.

Рис. II.1. Обзор процесса валидации метода

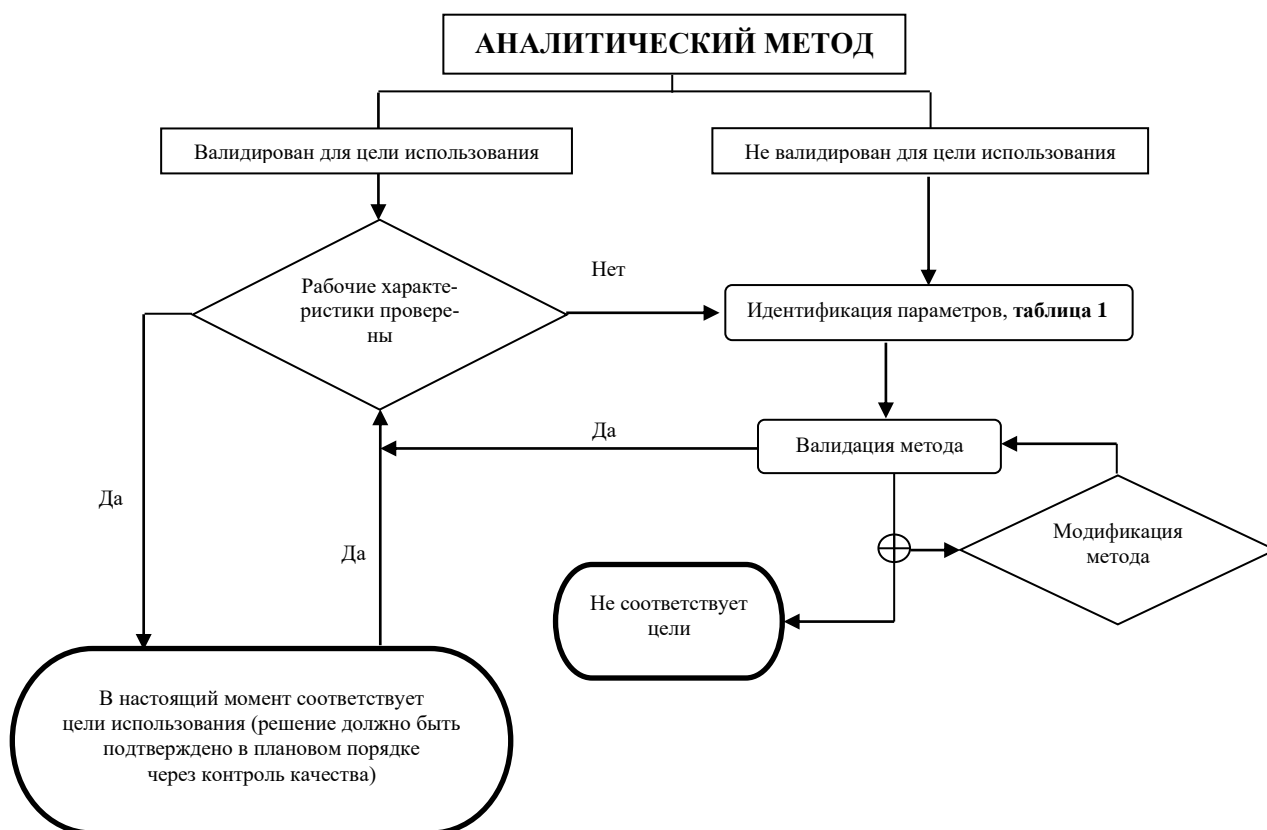


Рис. П.2. Проверка стабильности аналита

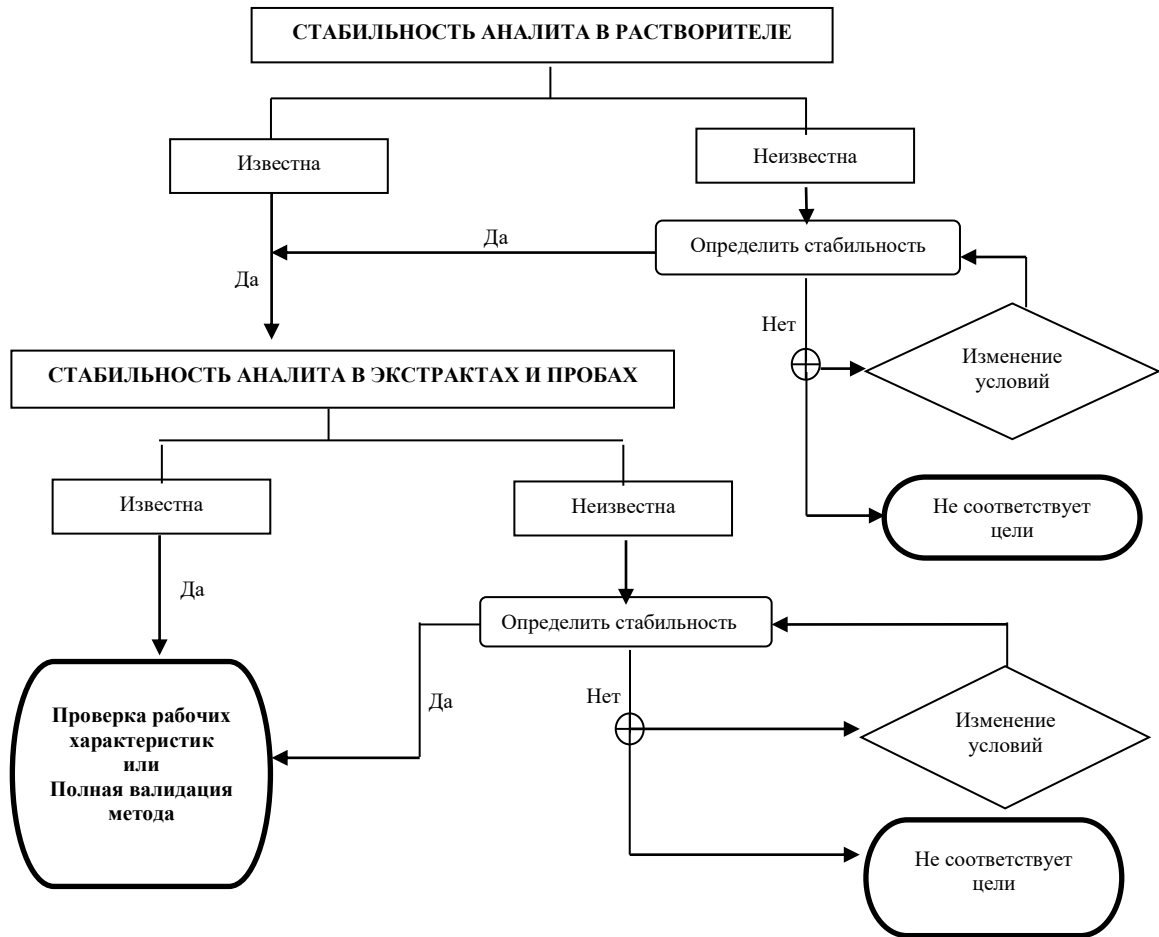


Таблица 1. Перечень параметров, подлежащих оценке для валидации метода

Испытуемые параметры	Существующий аналитический метод, для которого ранее выполненные испытания параметра показали допустимость применения для одной или нескольких комбинаций аналита/матрицы					Модификация существующего метода	Новый невалидированный метод	Типы экспериментов, которые можно сочетать
	Проверка рабочих характеристик*	Дополнительная матрица	Дополнительный аналит	Значительно более низкая концентрация аналита	Другая лаборатория			
Специфичность (демонстрации связи обнаруженного сигнала с аналитом, а не с другим соединением)	Нет (предоставленные критерии для холостых матриц и подтверждения аналита соблюдены)	Да, если влияние помех от матрицы выявлено при контроле качества	Да	Да, если влияние помех от матрицы выявлено при контроле качества	Строгие проверки не требуются, если рабочие характеристики используемой системы определения аналогичны или лучше	Да или нет. Могут потребоваться строгие проверки, если используемая система определения принципиально отличается или если степень влияния помех от матрицы не определена	Да. Могут потребоваться строгие проверки, если используемая система определения отличается или если степень влияния помех от матриц не определена по сравнению с существующими методами	
Аналитический диапазон, выход при экстракции, очистке, дериватизации и измерении	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Диапазон калибровки Аналитический диапазон Предел обнаружения/ предел количественного определения (LOD/LOQ) Влияние матрицы
Диапазон калибровки для определения аналита	Нет	Нет	Да	Да	Да, для представительных аналитов	Да, для представительных аналитов	Да, для представительных аналитов	Линейность, воспроизводимость и сигнал/шум

Испытуемые параметры	Существующий аналитический метод, для которого ранее выполненные испытания параметра показали допустимость применения для одной или нескольких комбинаций аналита/матрицы					Модификация существующего метода	Новый невалидированный метод	Типы экспериментов, которые можно сочетать
	Проверка рабочих характеристик*	Дополнительная матрица	Дополнительный аналит	Значительно более низкая концентрация аналита	Другая лаборатория			
Предел обнаружения и предел количественного определения (LOD и LOQ)	Нет	Да (частично, если матрица из представленного класса)	Да, частично, для представленных аналитов	Да	Да	Да	Да	Наименьший калиброванный уровень и данные степени выхода добавки низкого уровня
Предел отчетности, наименьший калиброванный уровень (LCL)	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	
Стабильность аналита в экстрактах проб ²² =	Нет	Да, за исключением случаев, когда матрица из представленного класса	Да, за исключением случаев, когда представлен аналит	Да	Нет	Нет, за исключением случаев, когда экстракция/конечный растворитель отличаются или очистка менее строгая.	Да, если экстракция/конечный растворитель отличается от применяемого в существующем методе, или если очистка менее строгая по сравнению с используемыми существующими методами.	
Стабильность аналита при хранении проб ²³	Да	Да	Да,	Предпочтительно	Нет	Нет	Нет	
Эффективность экстракции ²⁴	Нет	Предпочтительно	Предпочтительно	Предпочтительно	Нет	Нет, за исключением случаев, когда используются другие условия экстракции	Да, за исключением случаев, когда используется ранее испытанная методика экстракции.	

Испытуемые параметры	Существующий аналитический метод, для которого ранее выполненные испытания параметра показали допустимость применения для одной или нескольких комбинаций аналита/матрицы					Модификация существующего метода	Новый невалидированный метод	Типы экспериментов, которые можно сочетать
	Проверка рабочих характеристик*	Дополнительная матрица	Дополнительный аналит	Значительно более низкая концентрация аналита	Другая лаборатория			
Гомогенность [≡] аналитических проб	Да [≡]	Нет, за исключением случаев существенного отличия матрицы	Нет	Нет	Нет, за исключением случаев смены оборудования	Нет, за исключением случаев смены оборудования	Да, за исключением случаев, когда используется методика подготовки, примененная для ранее испытанной пробы	См. ниже
Стабильность аналита при подготовке пробы [≡]	Нет	Да, за исключением случаев представленной матрицы	Да, за исключением случаев представленного аналита	Предпочтительно	Нет	Нет, за исключением случаев, когда методика предусматривает более высокую температуру, более длительное время, более грубое измельчение и т. д.	Нет, за исключением случаев, когда методика предусматривает более высокую температуру, более длительное время, более тонкое измельчение и т. д., чем в валидированных методиках.	Повторяемость, воспроизводимость

* Непрерывный контроль качества

[≡] Если необходимая информация недоступна

⁼ Представительные аналиты могут быть выбраны на основе характеристик гидролиза, окисления и фотоллиза.

⁹ Данные о стабильности в/на представительных образцах сырья должны обеспечивать достаточную информацию. Требуются дополнительные испытания, например, если:

- a пробы хранятся дольше испытанного периода времени (например, испытана стабильность для срока до 4 недель, и в течение этого периода происходит измеримая потеря аналита, а пробы не подвергались анализу уже 6 недель);
- b испытания на стабильность проводились при температуре $\leq -18^{\circ}\text{C}$, но пробы хранятся в лаборатории при температуре $\leq 5^{\circ}\text{C}$;
- c пробы обычно хранятся при температуре $\leq -15^{\circ}\text{C}$, но температура хранения поднялась до $+5^{\circ}\text{C}$).

^v Информацию об эффективности экстракции можно получить у производителя или компании, регистрирующей соединение.

[≡] Иногда при повторном анализе испытательных порций положительно определенной пробы.

Таблица 2. Параметры, подлежащие оценке для валидации метода в различных обстоятельствах

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
1. Внутрилабораторные (одна лаборатория) рабочие характеристики оптимизированного метода					
1.1 Стабильность аналита в экстрактах и стандартных растворах	При $\leq AL$, или с хорошо определяемыми остатками	≥ 5 повторов в каждый соответствующий момент времени (включая ноль) и для каждого представительного аналита/сырья. Выполнить обогащение экстрактов холостых проб для испытания стабильности остатков. Сравнить концентрацию аналита в хранящихся и свежеприготовленных стандартных растворах.	Отсутствие значительного изменения концентрации аналита в хранящихся экстрактах и аналитических стандартах ($P = 0,05$)	В конце периода хранения обнаруживаются остатки, добавленные на LCL	Испытание на стабильность экстрактов требуется, если аналитический метод был временно приостановлен во время процесса определения, и материал, скорее всего, будет храниться дольше, чем при определении прецизионности, или если во время оптимизации метода были получены низкие выходы. Во время оптимизации метода выход следует измерять как по «старым», так и по «свежеприготовленным» калибровочным эталонам, в случае хранения выходов экстрактов. Время хранения должно охватывать самый длительный период, который может потребоваться для выполнения процедуры анализа.
1.2 Калибровочная характеристика, влияние матрицы	От LCL до 2 (3) - кратного AL	Испытать функции отклика всех аналитов, включенных в метод, с ≥ 2 повторами для ≥ 3 уровней аналитов плюс холостая проба. Для нелинейного отклика построить кривую отклика для ≥ 7 уровней с ≥ 3 повторами. Проверить влияние матрицы со всеми представительными аналитами и матрицами. Применить стандарты, приготовленные в растворителе, и экстракты проб случайным образом.	Для линейной калибровки: коэффициент регрессии для аналитических стандартных растворов ($r \geq 0,99$, SD остатков ($S_{y/x}$) $\leq 0,1$ Для полиномиальной функции ($r \geq 0,98$. Влияние матрицы подтверждается, если при $P = 0,05$ разница значительна.	Для линейной калибровки: коэффициент регрессии ($r \geq 0,98$. SD остатков $\leq 0,2$ Для полиномиальной функции ($r \geq 0,95$	Параметры калибровки могут быть установлены во время оптимизации методики, определения прецизионности или способности к обнаружению. Приготовить калибровочные растворы разной концентрации. Для MRM выполнить калибровку со смесями аналитов («стандартная смесь»), которые могут быть должным образом разделены хроматографической системой. Если влияние матрицы значительно, для дальнейших испытаний следует использовать аналитические стандарты с согласованной матрицей. Валидация метода может не дать определенной информации о влиянии матрицы, потому что влияние матрицы меняется со временем, в зависимости от пробы (иногда), колонки и т. д.

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
1.3 Аналитический диапазон, точность, правильность, прецизионность, предел обнаружения (LD), предел количественного определения (LOQ)	От LCL до 2 (3) - кратного AL*	Проанализировать комбинации матриц представительных анализов: ≥ 5 аналитических навесок с добавкой на нулевом уровне, LCL, AL и с ≥ 3 повторами на уровне в 2–3 раза выше AL. Испытания выхода следует распределить между химиками-аналитиками, которые будут использовать данный метод, и приборами, которые будут задействованы в анализе.	LOQ должен соответствовать цели. Средний выход и CV_A см. в табл. 3. Средний остаток,* измеренный в эталонном материале, существенно не отличается от согласованного значения ($P = 0,05$).	Все выходы детектируются на LCL	<p>Химики-аналитики должны продемонстрировать, что применяемый метод подходит для определения присутствия аналита на соответствующем AL с указанием максимальных ошибок (ложноотрицательных и ложноположительных).</p> <p>Для MRM уровень обогащения холостых проб должен охватывать AL представленных аналитов. Следовательно, они могут не соответствовать фактическому AL для представительных аналитов.</p> <p>Обогащайте аналитические навески стандартными смесями.</p> <p>Диапазоны точности и прецизионности, определенные для комбинаций представительных аналитов и матриц, можно считать типичными для данного метода и использовать в качестве критериев применимости для расширения области использования на новые аналиты и сырье, а также в качестве начальных данных для внутреннего контроля качества метода.</p> <p>Занесите в отчет нескорректированные результаты, средний выход и CV_A повторов. CV_A эквивалентен внутрилабораторной воспроизводимости анализа проб.</p> <p>* Скорректируйте результаты для среднего выхода, если он значительно отличается от 100%.</p> <p>Если метод не позволяет оценить выход, точность и прецизионность аналогичны значениям при калибровке.</p>

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
1.4 Специфичность и избирательность обнаружения аналитов	На наименьшем калиброванном уровне (LCL)	<p>Идентифицировать с помощью масс-спектрометрии, аналогичным специальным техническим приемом или соответствующей комбинацией доступных технических приемов разделения и обнаружения.</p> <p>Анализировать ≥ 5 холостых проб каждого представительного образца сырья, полученных предпочтительно из разных источников. Занести в отчет аналит, эквивалентный холостому отклику.</p> <p>Определить и учесть значения избирательности (δ) детектора и относительных коэффициентов отклика (RRF) представительных аналитов с конкретными использованными детекторами.</p>	<p>Измеренный отклик обусловлен исключительно аналитом.</p> <p>Остатки, измеренные на двух разных колонках, должны находиться в пределах критического диапазона повторных хроматографических определений.</p>	<p>Частота ложноотрицательных проб (β-ошибка) на AL обычно должна быть $< 5\%$.</p>	<p>Применимо только к определенным комбинациям технических приемов разделения и обнаружения. Пробы с известной предысторией обработки могут использоваться вместо необработанных проб для аналитов, отличных от тех, которые использовались во время обработки.</p> <p>Зрелость матриц проб может существенно повлиять на отклик для холостой пробы.</p> <p>Значения для холостых проб также должны регулярно проверяться во время проверки рабочих характеристик (см. раздел 4 ниже).</p> <p>Следует учесть типичные пики, присутствующие в экстрактах холостых проб.</p> <p>LCL предпочтительно должен составлять $\leq 0,3$ от AL, за исключением случаев, когда AL установлен на уровне предела количественного определения или около него.</p> <p>Испытание может быть выполнено в сочетании с определением предела принятия решения и способности к обнаружению, а также предоставит информацию для относительных значений RRt и RRF для соединений.</p> <p>Измените хроматографические условия, если отклик для холостой пробы негативно влияет на определение аналита, или используйте альтернативную систему обнаружения. Подходящая комбинация селективных детекторов увеличивает специфичность, поскольку увеличивается количество информации об аналите.</p>

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
1.5 Избирательность разделения	На AL	Определить значения RRt для всех аналитов, испытываемых данным методом (не только для эталонных соединений). Когда хроматографические технические приемы используются без спектрометрического детектирования, следует применить другие принципы разделения и (или) определить значения RRt на колонках разной полярности. Определить и занести в отчет разрешение (R_s) и коэффициенты асимметрии пика (T_f) для критических пиков.	Максимум ближайшего пика должен быть отделен от пика назначенного аналита по крайней мере на одну полную ширину при 10% от высоты пика, в противном случае требуется более избирательное обнаружение всех аналитов.	Предварительная идентификация всех испытанных аналитов. (Не все аналиты подлежат разделению)	Если хроматографическое разделение и спектрометрическое детектирование не используются в комбинации, заносите в отчет значения RRt на колонках разной полярности, которые допускают разделение (минимальное $R \geq 1.2$) всех испытываемых аналитов. Испытание может быть совмещено с определением калибровочной характеристики и влияния матрицы (см. 1.7)
1.6 Гомогенность аналита в аналитической пробе	Около AL или с хорошо определяемыми остатками	Выполнить анализ с ≥ 5 повторами для частей испытательной пробы одного представительного образца сырья из каждой группы (табл. 5), постпроцессинг. Определить CV_{Sp} с дисперсионным анализом. Гомогенность аналита следует проверять с помощью аналитов, которые считаются стабильными.	$CV_{Sp} \leq 10\%$.	$CV_{Sp} \leq 15\%$ Как правило, для отборочных методов желательно взять часть, в которой ожидается наибольшее содержание остатков (например, кожура цитрусовых), и достижение гомогенности может быть ненужным.	Предпочтительно использовать сырье с внесенными на поверхность <u>стабильными</u> остатками или обработать аналитом небольшую часть поверхности (<20%) естественной единицы лабораторной пробы перед разрезанием или рубкой, чтобы реализовать наихудший вариант подготовки пробы. Подготовка валидирована для использования с любой последующей процедурой. Валидация применима к другому сырью с аналогичными физическими свойствами и не зависит от аналита. Испытание может быть совмещено с испытанием стабильности аналита (см. раздел 1.7 в данной таблице). Определите константу выборки ^{3,4} для расчета размера аналитической навески, необходимой для удовлетворения указанному критерию качества $CV_{Sp} \leq 10\%$.

³ Wallace, D. and Kratochvil, B., Analytical Chemistry, **59**, 1987, 226.

⁴ Ambrus, A., Solymosné, E.M. and Korsós, I., J. Environ. Sci. and Health, **B31**, 1996, 443.

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
					Может не потребоваться отдельное определение CV_{Sp} , если значения CV_L внесенных остатков находятся в пределах, указанных в табл. 2.
1.7 Стабильность анализа при подготовке пробы	Около AL	Перед подготовкой пробы выполнить обогащение сырья известным количеством аналитов. Выполнить анализ с ≥ 5 повторами для каждого сырья, пост-процессинг, Нанести стабильное маркерное соединение вместе с испытываемыми аналитами. Для MRM и группоспецифических методов (GSM) возможно совместное испытание нескольких аналитов, которые допускают разделение в достаточной степени.	Стабильность аналита указывать не нужно, если среднее общее значение выхода аналита, добавленного перед подготовкой пробы (включая методологический выход), и CV_A находятся в пределах диапазонов, указанных в табл. 3. Если общий выход и методологический выход значительно различаются ($P=0,05$), определите стабильность количественно.	Добавленный на LCL аналит остается обнаруживаемым после подготовки пробы.	Температура пробы во время подготовки может иметь решающее значение. Подготовка валидирована для использования с любой последующей процедурой. Валидация может относиться к конкретному аналиту и (или) матрице проб. Для испытания стабильности определите средний выход и CV_L лабильных и стабильных маркерных соединений. Используйте эти соединения для внутренних испытаний по обеспечению качества (см. раздел 4). Выразите соотношение средней концентрации лабильных и стабильных соединений, чтобы указать стабильность остатков. CV стабильных соединений также укажут на внутрилабораторную повторяемость.
1.8 Эффективность экстракции	Около AL или с легко измеряемыми остатками	Выполнить анализ с ≥ 5 повторами для частей проб или эталонного материала с внесенными остатками. Сравнить эталонную (или другую) методику с испытываемой. Для MRM испытываемые аналиты предпочтительно должны иметь широкий диапазон значений коэффициента распределения (Pow). Подлежит определению только с использованием внесенных остатков.	Для проб с внесенными остатками средний результат, полученный с помощью эталонной методики и испытанной методики, не должен значительно различаться при уровне $P=0,05$ с применением CV_L в расчете. Либо согласованное значение эталонного материала и средний остаток не должны существенно различаться на уровне $P=0,05$ при расчете с по-	Средние внесенные остатки, о которых известно, что они присутствуют на уровне LOQ или LCL или около, фактически обнаруживаются в пробах.	Температура экстракта, скорость вращения смесителя или аппарата Ultra Turrax, время экстракции и соотношение растворитель/вода/матрица могут существенно повлиять на эффективность экстракции. Влияние этих параметров можно проверить с помощью испытания на устойчивость результатов. Оптимальные условия должны поддерживаться, по возможности, постоянно. Валидация обычно применима к сырью внутри одной группы и представленным аналитам с аналогичными физическими и химическими свойствами. Валидация не зависит от дальнейших методик в рамках метода.

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
			<p>мощью CV_A испытываемого метода. Когда CV_A метода больше 10%, количество повторных анализов должно быть увеличено, чтобы относительная стандартная ошибка среднего значения была меньше 5%. В противном случае следует количественно определить и учесть эффективность экстракции (за исключением выхода аналитической фазы после экстракции).</p>		<p>Средний выход для каждого метода должен определяться из аналитических навесок с внесенными добавками. Скорректируйте результаты со средним выходом для анализа, если он значительно отличается от 100%. Согласно некоторым нормативным требованиям, способность комплектов для отборочного анализа должна быть испытана для выявления положительного результата с доверительным уровнем 95%.</p>
1.9 Стабильность аналита при хранении проб	Около AL	<p>Выполнить анализ свежеприготовленных гомогенизированных проб, содержащих внесенные остатки, или гомогенизировать и выполнить добавку в холостые пробы (время 0), а затем проанализировать пробы, хранящиеся в соответствии с общепринятой лабораторной практикой (обычно при $-18^{\circ}C$ или ниже). Срок хранения должен быть больше или равен самому длинному интервалу, возможному между отбором проб и анализом. ≥ 5 повторов в каждый момент времени. Когда хранящиеся</p>	Отсутствие значительной потери аналита при хранении ($P=0,05$)	Аналит, добавленный на наименьшем калиброванном уровне (LCL), остается обнаруживаемым после хранения	<p>Хранение валидировано для всех последующих процедур. Валидация относится к конкретному аналиту. Однако общие данные о стабильности при хранении, полученные с представительными матрицами проб, можно считать имеющими силу для аналогичных матриц. Матрицы должны быть выбраны с учетом химической стабильности (например, гидролиза) аналита и предполагаемого назначения вещества. Полезную информацию о стабильности при хранении можно получить из оценок, подготовленных объединенным комитетом экспертов ФАО/ВОЗ по остаткам пестицидов,⁵ или из досье препаратов, поданных на регистрацию. Занесите в отчет начальную концентрацию остатка, остаточную концентрацию остатка и</p>

⁵ FAO, Pesticide Residues in Food – Evaluations («ФАО, Остатки пестицидов в продуктах питания — оценки»); ежегодно публикуется в серии документов ФАО по растениеводству и защите растений.

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
		части анализируются ≥ 4 раз, испытать ≥ 2 частей с введенной добавкой и ≥ 1 холостой части с добавкой, введенной во время анализа. Аналитические навески следует размораживать только непосредственно перед экстракцией или во время экстракции.			методологический выход аналита. Ненужного хранения проб можно избежать путем тщательного планирования процесса отбора проб и последующего анализа с помощью административных мер, которые не являются частью аналитического метода.
2. Расширение области применения валидированного метода					
2.1 Стабильность аналита при хранении и подготовке проб, а также в экстрактах и стандартных растворах.	См. 1.1, 1.2 и 1.9				Только если информация о стабильности в условиях подготовки и о представительной матрице еще не доступна
2.2 Калибровочная характеристика, влияние матрицы	От LCL до 2 (3) - кратного AL:	Калибровка по трем точкам с охватом AL с аналитическими стандартами с согласованной матрицей, и без них	Для линейной калибровки: коэффициент регрессии для аналитических стандартных растворов $(r) \geq 0,99$. SD относительных остатков $(S_{y/x}) \leq 0,1$ Для полиномиальной функции $(r) \geq 0,98$.	Для линейной калибровки: коэффициент регрессии $(r) \geq 0,98$. SD относительных остатков $\leq 0,2$ Для полиномиальной функции $(r) \geq 0,95$.	Валидация метода может не дать определенной информации о влиянии матрицы, потому что влияние матрицы меняется со временем, в зависимости от пробы (иногда), колонки и т. д.
2.3 Точность, прецизионность, LD, LOQ	На AL	Планируется заранее: (а) Анализ 3 аналитических навесок представительных матриц проб, представляющих интерес, обогащенных на AL При внезапном обнаружении:	Извлеченные остатки должны находиться в пределах повторяемости метода: Три части: $C_{\max} - C_{\min} \leq 3,3CV_{\text{тип}}Q$	Аналиты, добавленные к холостым пробам на целевом уровне порога регистрации, должны подаваться измерению во всех испытаниях.	Использовать $CV_{\text{тип}}$, установленный во время валидации метода. Метод должен быть испытан только с сырьем, отражающим предполагаемое назначение (с возможным использованием не по назначению) аналита.

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
		Обогатить еще 2, а лучше 3 части аналитической пробы примерно до уровня нового аналита. Рассчитать выход добавленного аналита. Если подходящее количество аналитической пробы недоступно, для проверки выхода используйте аналогичную матрицу проб.	<p>Две части:</p> $C_{\max} - C_{\min} \leq 2,8 * CV_{\text{Атип}} Q$ <p>$CV_{\text{Атип}}$ — типичный коэффициент вариации повторяемости адаптируемого метода.</p> <p>Q = средний выход нового аналита, должен соответствовать табл. 3.</p>		
2.4 Специфичность и избирательность обнаружения аналитов	При LCL	<p>Идентифицировать с помощью масс-спектрометрии или соответствующей комбинацией доступных технических приемов разделения и обнаружения.</p> <p>Планируется заранее:</p> <p>(а) Анализ одной представительной холостой пробы из каждой интересующей сырьевой группы (в которой вероятно присутствие нового аналита).</p> <p>Анализ новой матрицы с представительными соединениями.</p> <p>При внезапном обнаружении:</p> <p>(б) Проверить отклик холостой пробы (если имеется) или показать, что измеренный отклик соответствует исключительно определяемому аналиту, используя наилучший технический прием, доступный для лаборатории.</p> <p>Проверить δ и RRF обнаружения и значения RRt представи-</p>	<p>Измеренный отклик обусловлен исключительно аналитом.</p> <p>Используемая система обнаружения должна иметь такие же или лучшие рабочие характеристики детектора, чем те, что применяются при валидации метода.</p> <p>Остатки, измеренные на двух разных колонках, должны находиться в пределах критического диапазона повторных хроматографических определений. Относительное удерживание представительных аналитов, полученное и измеренное во время валидации метода, должно быть в пределах 2% при определении методом ГЖХ и 5% при определении методом ВЭЖХ.</p>	Частота ложноотрицательных проб (β -ошибка) на AL должна быть менее 5%.	<p>Когда планируется расширение области применения нового аналита, применимость метода следует проверять для всех представительных матриц проб, в которых может встречаться аналит.</p> <p>При внезапном обнаружении аналита проверка рабочих характеристик может выполняться только для фактической матрицы. См. также 1.4.</p> <p>Отклики холостой пробы (или проб) не должны влиять на определение аналитов, которые могут быть найдены в пробе. Следует учесть типичные пики, присутствующие в холостых экстрактах.</p> <p>Фоновый шум нового матричного экстракта не должен выходить за пределы диапазона, полученного для представительных образцов сырья или (или) матриц проб.</p> <p>Если избирательность обнаружения не устраняет отклик матрицы, используйте соответствующую комбинацию хроматографических колонок, которая допускает отделение аналитов от пиков матрицы. См. другие варианты в табл. 6.</p>

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
		тельных аналитов. Сравнить RRt и отклик нового аналита с другими аналитами, испытанными во время валидации метода, и с холостыми откликами, полученными во время расширения области применения метода и предыдущей валидации метода.			
2.5 Избирательность разделения	См. п. 1.5	См. п. 1.5	См. п. 1.5	См. п. 1.5	См. п. 1.5 только если информация недоступна
2.6 Эффективность экстракции	См. п. 1.8	См. п. 1.8	См. п. 1.8	См. п. 1.8	См. п. 1.8 только если информация недоступна
3. Адаптация валидированного метода в другой лаборатории					
3.1 Чистота и соответствие требованиям химикатов, реагентов и адсорбентов (адсорбентов)		Испытать холостой реагент, применимость адсорбентов (адсорбентов) и реагентов. Выполнить дериватизацию без пробы и с пробой.	Отсутствие интерферирующего отклика сверх 0,3 от LCL.	Отсутствие интерферирующего отклика сверх 0,5 от AL.	Одни из наиболее распространенных проблем при переносе методов связаны с различиями в выборе реагентов, растворителей и хроматографических сред или в функциональных возможностях оборудования. По возможности постарайтесь узнать, какие именно материалы и оборудование использовал разработчик метода, если эта информация не предоставляется вместе с методом или публикацией. После внедрения метода в вашей лаборатории можно попробовать заменить оборудование или материалы.
3.2 Стабильность аналита в экстрактах и стандартных растворах	См. п. 1.10	См. п. 1.1	См. п. 1.1	См. п. 1.1	Это испытание можно пропустить, если полная информация о стабильности аналита предоставляется вместе с методом или если метод заменяет прежний метод определения аналита, для которого была получена информация о стабильности.

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
3.3 Калибровочная характеристика Влияние матрицы	От LCL до 2 (3) - кратного AL	Испытать функции отклика представительных аналитов, включенных в метод, для ≥ 3 уровней аналитов и холостой пробы. Для нелинейного отклика построить кривую отклика для ≥ 7 уровней с ≥ 3 повторами. Испытать влияние матрицы с представительными аналитами и матрицами.	Для линейной калибровки: коэффициент регрессии для аналитических стандартных растворов (r) $\geq 0,99$. SD относительных остатков ($S_{y/x}$) $\leq 0,1$ Для полиномиальной функции (r) $\geq 0,98$.	Для линейной калибровки: коэффициент регрессии (r) $\geq 0,98$. SD относительных остатков $\leq 0,2$ Для полиномиальной функции (r) $\geq 0,95$.	См.: 1.2
3.4 Точность и прецизионность аналитического диапазона, предел обнаружения, предел количественного определения	Холостой экстракт и (или) AL	Анализировать комбинации представительных аналитов и матрицы: ≥ 5 аналитических навесок каждой из холостых проб с введением добавки на 0 и AL, и 3 навесок с введением добавки на 2-кратном AL. Испытания выхода следует распределить между химиками-аналитиками, которые будут использовать данный метод, и приборами, которые будут задействованы в анализе.	Средний выход и CV_A должны находиться в пределах, указанных в табл. 3.	Все выходы детектируются на LCL. Эталонные материалы на AL: аналит обнаружен.	См. комментарии в п. 1.3.
3.5 Специфичность и избирательность обнаружения аналитов	На AL	Проверить рабочие характеристики используемых детекторов и сравнить их с указанными в методе. Проверить отклик одной холостой пробы каждого представительного образца сырья, в противном случае выполнить испытание, как описано в разделе 1.4.	Измеренный отклик обусловлен исключительно аналитом. Рабочие характеристики детектора (чувствительность и избирательность) должны быть равны или лучше указанных в методе. См. п. 1.4	Частота ложноположительных проб (β -ошибка) на AL обычно должна быть $< 5\%$.	Относительный отклик конкретных детекторов может существенно отличаться в зависимости от модели. Надлежащая проверка специфичности обнаружения имеет решающее значение для получения достоверных результатов. Сравните холостой отклик, наблюдаемый с типичными пиками, указанными в холостых экстрактах. См. другие комментарии в разделе 1.4.

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
3.6 «Гомогенность» аналита	Около AL или с хорошо определяемыми остатками	Испытать два представительных образца сырья разной природы	$CV_{Sp} < 10\%$	$CV_{Sp} < 15\%$ Как правило, для отборочных методов желательно взять часть, в которой ожидается наибольшее содержание остатков (например, кожура цитрусовых), и достижение гомогенности может быть ненужным.	Испытания проводятся для подтверждения схожести условий применения и применимости параметров, полученных валидирующей метод лабораторией. Когда результаты испытания аналогичны CV_{Sp} как показано в отчетности, условия подготовки пробы можно считать аналогичными и дальнейшие испытания для валидации метода не требуются.
3.7 Стабильность аналита в экстрактах и стандартных растворах	См. п. 1.1	См. п. 1.1	См. п. 1.1	См. п. 1.1	Это испытание можно пропустить, если полная информация о стабильности аналита предоставляется вместе с методом или если метод заменяет прежний метод определения аналита, для которого была получена информация о стабильности.

Таблица 3. Внутрिलाбораторные критерии валидации методов для анализа остатков пестицидов

Концентрация	Повторяемость		Воспроизводимость		Правильность ² , Диапазон среднего % выхода
	CV _A % ³	CV _L % ⁴	CV _A % ³	CV _L % ⁴	
≤1 μг/кг	35	36	53	54	50–120
> 1 μг/кг ≤ 0,01 мг/кг	30	32	45	46	60–120
> 0,01 мг/кг ≤ 0,1 мг/кг	20	22	32	34	70–120
> 0,1 мг/кг ≤ 1 мг/кг	15	18	23	25	70–110
> 1 мг/кг	10	14	16	19	70–110

1. При использовании мультиостаточных методов могут существовать определенные аналиты, для которых эти количественные критерии эффективности не могут быть строго соблюдены. Приемлемость данных, полученных в этих условиях, будет зависеть от цели анализа. Например, при проверке соблюдения требований к максимальному остаточному уровню (MRL) указанные критерии должны выполняться настолько, насколько это технически возможно, тогда как любые данные значительно ниже MRL могут быть приемлемыми с более высокой неопределенностью.
2. Эти диапазоны выхода подходят для мультиостаточных методов. Для некоторых целей могут потребоваться более строгие критерии, например, методы для отдельных аналитов или остатков ветеринарных препаратов (см. Кодекс V3, 1996).
3. CV_A: коэффициент вариации для анализа без подготовки пробы. Этот параметр можно оценить на основе испытаний, проведенных с эталонными материалами или аналитическими навесками, с известной добавкой, введенной перед экстракцией. Эталонный материал, приготовленный в лаборатории, может использоваться при отсутствии сертифицированного эталонного материала.
4. CV_L: Общий коэффициент вариации лабораторных результатов, включая до 10% изменчивости остатков между аналитическими навесками (CV_{Sp}). Примечание: изменчивость остатков между аналитическими навесками может быть рассчитана на основе неопределенности измерения повторных частей проб (CV_L), содержащих остатки; $CV_L^2 = CV_{Sp}^2 + CV_A^2$.

Таблица 4. Требования к проверке рабочих характеристик

Параметр	Уровни	Количество требуемых анализов или типов испытаний	Критерии		Комментарии
			Количественный метод	Отборочный метод	
4. Контроль качества (проверка рабочих характеристик)					
4.1 Регулярно используемые методы					
4.1.1 Соответствие требованиям химикатов, адсорбентов и реагентов		Для каждой новой партии: испытать холостой реагент, применимость адсорбентов и реагентов. Выполнить дериватизацию без пробы.	Отсутствие интерферирующего отклика $\geq 0,3$ от LCL.	Отсутствие интерферирующего отклика $\geq 0,5$ от AL.	С другой стороны, соответствие требованиям реагентов и т. д. подтверждается, если холостая проба, калибровка и выход находятся в надлежащих пределах.
4.1.2 Калибровочный и аналитический диапазон		Калибровка по одной точке может использоваться со стандартными смесями, если точка пересечения калибровочной характеристики близка к 0. Применить калибровку по нескольким точкам (3x2) для количественного подтверждения.	Аналитическая партия может считаться находящейся в статистически управляемом состоянии, если аналитические стандарты и экстракты проб вводятся поочередно, а рассчитанная SD относительных остатков равна $\leq 0,1$.	Аналит обнаруживается на LCL.	Стандартный раствор и пробы следует вводить поочередно. Обрамление (брекетинг) введением соответствующих стандартов может обеспечить дающую экономию времени альтернативу калибровке по нескольким точкам, особенно если автодозатор недоступен. Поскольку отклик системы часто меняется, калибровку по нескольким точкам необходимо выполнять регулярно, чтобы подтвердить близость точки пересечения к нулю. Калибровка по нескольким точкам не требуется для количественного подтверждения, если калибрующее вещество по концентрации очень близко к концентрации пробы.
4.1.3 Точность и прецизионность	В пределах аналитического диапазона	Включить в каждую аналитическую партию ≥ 1 пробы, обогащенной стандартной смесью, либо повторный анализ дублирующей части положительной пробы.	Рабочие характеристики детектора и хроматографической колонки должны быть равны или лучше указанных в методе. Желательно, чтобы все выходы были в пределах предупреждающей границы контрольной карты, построенной в соответствии с разделом 4.5.2. В больших сериях допускается выпадение одной из каждых 20		Обогащайте аналитическую навеску стандартными смесями. Изменяйте стандартные смеси в разных партиях, чтобы через регулярные промежутки времени получать значения выходов всех исследуемых аналитов. Поочередно выполняйте исследования выхода на AL, а также на LCL и на 2-кратном AL,

			<p>или 100 проб за предупреждающие границы или границы регулирования, соответственно. Аналитическую партию следует подвергнуть повторному исследованию, если какой-либо из выходов выпадает за границы регулирования или результаты повторных анализов положительной пробы превышают критический диапазон.</p> $C_{\max} - C_{\min} > 2,8 * CV_{L_{\text{тип}}} Q$ <p>Q — среднее значение остатка, полученное при повторных измерениях, $CV_{L_{\text{тип}}}$ является мерой внутрилабораторной воспроизводимости, которая включает совокупную неопределенность подготовки и анализа пробы.</p>		<p>в зависимости от ситуации, чтобы подтвердить применимость метода в пределах аналитического диапазона. Частота исследований выхода на AL должна быть в 2–3 раза выше, чем на других уровнях.</p> <p>Повторный анализ положительных проб может заменить испытание выхода в конкретной партии.</p> <p>Для MRM приготовьте стандартные смеси для конкретного образца сырья/проб и аналитов, которые могут присутствовать в конкретной пробе. Выбор аналитов для одной смеси должен гарантировать бесперебойное селективное разделение/обнаружение.</p> <p>Для предварительной идентификации: подготовьте аналитические партии, содержащие соответствующую контрольную смесь для анализа, и пробы.</p> <p>Для количественного определения/ подтверждения включите в аналитическую партию контрольную смесь для анализа, соответствующее количество калибровочных смесей, обогащенную холостую пробу (или пробы), либо одну повторную положительную пробу и новые положительные пробы.</p> <p>Вводите стандарты и пробы поочередно.</p>
<p>4.1.4 Избирательность разделения</p> <p>Специфичность обнаружения</p> <p>Рабочие характеристики детекторов</p>		<p>Включить соответствующую контрольную смесь для анализа в каждую партию хроматографии. Включить необработанное сырье (при наличии) в аналитическую партию. Использовать стандартную добавку при отсутствии необработанной пробы (аналогичную тем, которые проанализированы в партии).</p>	<p>R_s, T_f исследуемых соединений, а также RRF и δ обнаружения должны быть в пределах указанного диапазона. Относительное удерживание должно быть в пределах 2% для определения методом ГЖХ и 5% для определения методом ВЭЖХ. Рабочие характе-</p>	<p>Рабочие характеристики детектора должны быть в пределах указанного диапазона. Для запрещенных соединений аналит должен обнаруживаться выше LCL или ССα.</p>	<p>Это также иногда называют испытанием системы на соответствие требованиям. Подготовьте контрольную смесь для анализа для каждого метода обнаружения. Выберите компоненты смеси, чтобы указать характерные параметры хроматографического разделения и детектирования.</p> <p>Скорректируйте базу данных значений RRt для соединений контрольной смеси для анализа и аналитов, используемых для калиб-</p>

		Подтвердить идентификацию и количество каждого присутствующего аналита с уровнем $\geq 0,7$ от AL.	ристики детектора должны быть в пределах указанного диапазона. Соэкстракты пробы, интерферирующие с аналитом, не должны присутствовать в объеме $\geq 0,3$ от LCL. Выход добавленного стандарта должен быть в пределах приемлемого диапазона извлечения аналита.		ровки. Определите RRF для конкретной системы обнаружения. Выполните количественное подтверждение с аналитическими стандартами, приготовленными в холостом матричном экстракте, если влияние матрицы является значительным.
4.1.5 Гомогенность аналита в подготовленной пробе	При хорошо определяемой концентрации аналита.	Выбрать положительную пробу случайным образом. Повторить анализ еще одной или двух аналитических навесок.	Остатки, измеренные в два разных дня, должны находиться в пределах воспроизводимости повторных аналитических навесок: $C_{\max} - C_{\min} \leq 2,8 * CV_{\text{тип}} Q$ Q — среднее значение остатка, полученное при повторных измерениях, $CV_{\text{тип}}$ — совокупная неопределенность подготовки и анализа пробы, полученная во время валидации метода.		Выполняйте испытание поочередно, чтобы охватить каждый анализируемый образец сырья. Выполняйте проверку гомогенности в начале вегетационного периода или в начале анализа проб данного типа. Приемлемые результаты испытания также подтверждают, что воспроизводимость анализов (CV_A) соответствует требуемой.
4.1.6 Эффективность экстракции					Эффективность экстракции не поддается контролю во время анализа. Для обеспечения надлежащей эффективности валидированная методика экстракции должна реализовываться без каких-либо изменений.
4.1.7 Продолжительность анализа			Пробы, экстракты и т. п. не следует хранить дольше периода, в течение которого испытывалась стабильность при хранении во время валидации метода. Следует вести регулярный мониторинг и запись условий хранения.		Примеры необходимости в дополнительных испытаниях стабильности при хранении приведены в табл. 1.
4.2 Периодически обнаруживаемые аналиты					
СЛЕДУЙТЕ ПРОЦЕДУРАМ ИСПЫТАНИЙ ПО П. 4.1 СО СЛЕДУЮЩИМИ ИСКЛЮЧЕНИЯМИ.					
4.2.1 Точность и прецизионность	Около AL	Провести повторный анализ другой аналитической навески; использовать стандартную до-	Остатки, измеренные в два разных дня, должны находиться в пределах критического диапазона:		Проверьте точность, если остатки обнаружены при $\geq 0,5$ от AL.

		бавку на измеренном уровне аналита.	$C_{\max} - C_{\min} \leq 2,8 * CV_{L_{\text{тип}}} Q$ Q — среднее значение остатка, полученное при повторных измерениях, значение $CV_{L_{\text{тип}}}$ — полученное во время валидации метода. Выход после стандартной добавки должен быть в пределах границ регулирования.	
4.3 Методы, применяемые через нерегулярные промежутки времени				
Следуйте процедурам испытаний по п. 4.1 со следующими исключениями.				
4.3.1 Точность и прецизионность (повторяемость)	На AL и LCL	Включить одну обогащенную пробу на LCL и две пробы на AL в каждую аналитическую партию. Использовать стандартную добавку при отсутствии необработанной пробы (аналогичную таким, которые проанализированы в партии). Выполнить анализ с ≥ 2 аналитическими навесками.	Минимум два выхода должны быть в пределах предупредительной границы, один может быть в пределах границы регулирования. Остатки, измеренные в дублирующих частях, должны находиться в пределах критического диапазона: $C_{\max} - C_{\min} \leq 2,8 * CV_{L_{\text{тип}}} Q$ или $C_{\max} - C_{\min} \leq f_{(n)} * CV_{L_{\text{тип}}} Q$ Q — средний остаток, полученный при повторных измерениях, значение $CV_{L_{\text{тип}}}$ получено при валидации метода, $f_{(n)}$ — коэффициент для расчета предельного диапазона в зависимости от количества повторных проб.	Приемлемые результаты также подтверждают соответствие используемых химикатов, адсорбентов и реагентов требованиям. Подтвердите остатки выше 0,5 от AL. Если критерии эффективности не были выполнены, метод должен быть отработан и его рабочие характеристики (Q , $CV_{A_{\text{тип}}}$, $CV_{L_{\text{тип}}}$) должны быть повторно установлены во время частичной повторной валидации метода.
4.4. Изменения в реализации метода				
Изменение	Испытуемые параметры	Методы испытаний и критерии приемлемости см. в соответствующих разделах приложения 1.		
4.4.1 Хроматографическая колонка	Проверка избирательности разделения, разрешения, инертности, значений RRt.	Не должно быть влияния на рабочие характеристики.	Используйте соответствующие испытательные смеси, чтобы получить информацию о рабочих характеристиках колонки.	
4.4.2 Оборудование для подготовки проб	Гомогенность подготовленной пробы; Стабильность аналитов.	Должны быть выполнены испытания, описанные в 1.6 и 1.7, результаты должны соответствовать необходимым критериям.	Проверка гомогенности необходима только в том случае, если степень измельчения и (или) смешивания ниже, чем у исходного оборудования. При значительном увеличении времени подготовки и температуры необходимо испытать стабильность аналитов.	

4.4.3 Оборудование для экстракции	Сравнить уровни внесенных остатков, обнаруженных на старом и новом оборудовании, при ≥ 5 повторях.	Средние остатки не должны существенно отличаться при уровне $p=0,05$.	Испытание необходимо в случае использования нового типа оборудования.
4.4.4 Обнаружение	Проверка избирательности разделения и избирательности и чувствительности обнаружения	Рабочие характеристики должны быть такими же или превосходить указанные в описании метода.	Также отдельно испытайте способность к обнаружению, используя новые реагенты.
4.4.5 Химик-аналитик	≥ 5 проверок выхода на каждом уровне (LCL, AL и 2 (3) -кратном от AL), повторный анализ одной холостой пробы и двух положительных проб (неизвестных химик-аналитику)	Все результаты должны быть в пределах предупреждающих границ, установленных для метода в лаборатории. Анализ повторной пробы должен находиться в пределах критического диапазона.	Это является минимальным требованием. Для некоторого ряда задач по работе с остатками лаборатории используют более подробный протокол, который включает: (1) построение стандартной кривой в рамках критериев приемлемости; (2) не менее 2 аналитических серий для каждой матрицы, содержащей представительные аналиты, обогащенные химиком-аналитиком минимум с 3 уровнями в двух параллельных анализах; (3) не менее 1 аналитической серии, содержащей обогащенные пробы или пробы с внесением, 3 уровня в двух параллельных анализах, предоставленные химик-аналитику как неизвестные. Все результаты должны соответствовать критериям приемлемости или быть повторяемыми.
4.4.6 Лаборатория	Точность и прецизионность ≥ 3 испытаний выхода на каждом уровне (LCL, AL и 2 (3) -кратном AL), выполненных в разные дни одним или разными химиками-аналитиками.	Все результаты должны быть в пределах предупреждающих границ, установленных для метода в лаборатории.	Воспроизводимость метода в новых условиях должна быть установлена, и это должно быть сделано более чем одним химиком-аналитиком, если таковые имеются.

Таблица 5. Представительные образцы сырья/проб для валидации методик анализа остатков пестицидов

Сырьевая группа	Общие свойства	Товарная классификация ⁶	Типичный представитель
Продукты растительного происхождения			
I.	Высокое содержание воды и хлорофилла	Овощи листовые Капустные листовые овощи Овощи семейства бобовых	Шпинат или салат Брокколи, капуста кочанная, капуста листовая Фасоль стручковая зеленых сортов
II.	Высокое содержание воды и низкое содержание хлорофилла или его отсутствие	Фрукты семечковые Фрукты косточковые Ягоды Фрукты мелкие Овощи плодоносящие Корнеплоды	Яблоко, груша Персик, вишня Земляника Виноград Помидор, перец болгарский, дыня Грибы Картофель, морковь, петрушка
III.	Высокое содержание кислот	Цитрусовые культуры	Апельсин, лимон
IV.	Высокое содержание сахаров		Изюм, финики
V.	Высокое содержание масел или жиров	Семена масличных культур Орехи	Авокадо, семена подсолнечника Грецкий орех, пекан, фисташка
VI.	Сухие материалы	Злаки	Зерно пшеницы, риса или кукурузы
		Зерновые продукты	Пшеничные отруби, пшеничная мука
	Сырье, требующие индивидуальной проверки		Например: чеснок, хмель, чай, специи, клюква
Продукты животного происхождения			
		Мясо	Мясо крупного рогатого скота, мясо кур
		Пищевые субпродукты	Печень, почки
		Жиры	Мясной жир
		Молоко	Молоко коровье
		Яйца	Яйцо куриное

Примечание. Метод должен быть валидирован с представительными пестицидами для каждой сырьевой группы. Для сырья, которое сложно анализировать, требуются индивидуальные проверки.

⁶ Классификация Кодекса для пищевых продуктов и кормов для животных (CAC/MISC 4-1993).

Таблица 6. Примеры методов обнаружения, подходящих для подтверждающего анализа веществ

Метод обнаружения	Критерий
ЖХ или ГХ и масс-спектрометрия	если контролируется достаточное количество диагностических ионов
ЖХ-ДМД или УФ-сканирование	если УФ-спектр характерен
ЖХ с детектором флуоресценции	в сочетании с другими техническими приемами
2-D ТСХ (спектрофотометрия)	в сочетании с другими техническими приемами
ГХ-ЭЗД, АФД, ПФД	только в сочетании с двумя или большим числом технических приемов разделения ¹
Дериватизация	если этот метод не был выбран в качестве первоначального
ЖХ-иммунограмма	в сочетании с другими техническими приемами
ЖХ-УФ/ВИС (одна длина волны)	в сочетании с другими техническими приемами

1. Другие хроматографические системы (с применением неподвижных и (или) подвижных фаз различной избирательности) или другие технические приемы.

ГЛОССАРИЙ ТЕРМИНОВ

Принятый уровень (AL, Accepted Limit)	Значение концентрации аналита, соответствующее нормативному пределу или нормативной величине, которое формирует цель анализа, например максимальный остаточный уровень (MRL), максимальный допустимый уровень (MPL); торговый стандарт, предел по целевой концентрации (оценка потребления с пищей), приемлемый уровень (окружающая среда) и т. д. Для вещества без максимального остаточного уровня или для запрещенного вещества может не существовать допустимой концентрации (фактически она может равняться нулю или предел может отсутствовать) или это может быть целевой концентрацией, выше которой обнаруженные остатки подлежат подтверждению (граница регулирования или административный предел).
Точность	Степень соответствия результата испытания принятому эталонному значению.
Альфа (α)-ошибка	Вероятность того, что истинная концентрация аналита в лабораторной пробе меньше определенной величины (например, принятого уровня (AL)), когда измерения, проведенные на одной или нескольких аналитических навесках (испытательных порциях), показывают, что концентрация превышает это значение (ложноположительный результат). Принятые значения этой вероятности обычно находятся в диапазоне от 1 до 5%.
Аналит	Химическое вещество, искомое или подлежащее определению в пробе.
Гомогенность аналита (в пробе)	Равномерность распределения аналита в матрице. Изменчивость в аналитических результатах, возникающая при подготовке проб, зависит от размера аналитической навески. Константа выборки ⁷ описывает взаимосвязь между размером аналитической навески и ожидаемой вариацией в хорошо перемешанной аналитической пробе: $K_s = w (CV_{sp})^8$, где w — масса аналитической навески, CV_{sp} — коэффициент вариации концентрации аналита в повторных аналитических навесках w [g], которые отбираются из аналитической пробы.
Аналитическая навеска	Представительное количество материала, взятое из аналитической пробы, надлежащего объема для измерения концентрации остатка.
Аналитическая проба	Материал, приготовленный для анализа из лабораторной пробы путем отделения части анализируемого продукта, а затем путем смешивания, измельчения, тонкого измельчения и т. д. для отбора аналитических навесок с минимальной погрешностью отбора пробы.
Применимость	Аналиты, матрицы и концентрации, для которых метод анализа признан соответствующим требованиям.
Бета (β)-ошибка	Вероятность того, что истинная концентрация аналита в лабораторной пробе больше определенной величины (например, принятого уровня (AL)), когда измерения, проведенные на одной или нескольких аналитических навесках, показывают, что концентрация не превышает этого значения (ложноотрицательный результат). Принятые значения этой вероятности обычно находятся в диапазоне от 1 до 5%.

⁷ Wallace, D. and Kratochvil, B., Analytical Chemistry, 59, 226-232, 1987

⁸ Ambrus, A., Solymosné, E., and Korsós, I. J. Environ. Sci. Health, B31, (3) 1996

Смещение	Разница между средним значением, измеренным для аналита, и принятым эталонным значением для пробы. Смещение — это общая систематическая ошибка, отличающаяся от случайной ошибки. Может существовать один или несколько компонентов систематической ошибки, способствующих смещению. Большее систематическое отклонение от принятого эталонного значения отражается в большем значении смещения.
Сырьевая группа	Группа пищевых продуктов или кормов для животных, обладающих общими химическими характеристиками, достаточными чтобы считать их похожими в целях используемого для анализа метода. Эти характеристики могут быть связаны с основными ингредиентами (например, содержаниями воды, жира, сахара и кислот) или с биологическим родством и могут определяться нормативными актами.
Подтверждающий метод	<p>Методы, которые предоставляют полную или дополнительную информацию, позволяющую идентифицировать аналит с приемлемой степенью достоверности [на принятом или требуемом уровне]. Насколько это возможно, подтверждающие методы предоставляют информацию о химическом характере аналита, преимущественно с использованием спектрометрических технических приемов. Если отдельному техническому приему не хватает специфичности, то подтверждение может быть получено с помощью дополнительных методик, состоящих из подходящих сочетаний процедур очистки, хроматографического разделения и селективного детектирования. Биопробы также могут предоставить некоторые подтверждающие данные.</p> <p>Помимо подтверждения идентификации аналита также должна быть подтверждена его концентрация. Это может быть выполнено путем анализа второй испытательной порции и (или) повторного анализа порции первоначального испытания подходящим альтернативным методом (например, на другой колонке и (или) детекторе). При необходимости, качественное и количественное подтверждение может быть выполнено тем же самым методом.</p>
Предел принятия решения (CCα, Decision Limit)	<p>Предел, при котором можно принять, что концентрация аналита, присутствующего в пробе, действительно превышает этот предел с вероятностью ошибки α (ложноположительный результат). В случае веществ с нулевым принятым уровнем (AL) CCα — это наименьший уровень концентрации, при котором метод способен обнаруживать присутствие анализируемого аналита со статистической вероятностью $1-\alpha$. CCα эквивалентен пределу обнаружения (LOD) по некоторым определениям (обычно для $\alpha=1\%$).</p> <p>В случае веществ с установленным принятым уровнем (AL) CCα — это измеренная концентрация, при превышении которой можно принять, что выявленное содержание аналита действительно превышает принятый уровень (AL) со статистической вероятностью $1-\alpha$.</p>
Способность к обнаружению (CCβ, Detection Capability)	<p>Наименьшая истинная концентрация аналита, которая может быть обнаружена, идентифицирована и количественно определена в пробе с бета-ошибкой (ложноотрицательный результат). В случае запрещенных веществ CCβ — это самая низкая концентрация, при которой метод способен определять аналит в загрязненных пробах со статистической вероятностью $1-\beta$. В случае веществ с установленным максимальным остаточным уровнем (MRL) CCβ — это концентрация, при которой метод может детектировать пробы, в которых превышен MRL со статистической вероятностью $1-\beta$.</p> <p>При самой низкой обнаруживаемой концентрации этот параметр может выступать в качестве предела количественного определения (LOQ), но CCβ всегда ассоциируется с определенной статистической вероятностью обнаружения и поэтому предпочтительнее, чем LOQ.</p>

Контрольная смесь для анализа	Смесь аналитических стандартов, подходящих для проверки условий хроматографического разделения и детектирования. Контрольная смесь для анализа должна содержать аналиты, которые предоставляют информацию о коэффициентах избирательности и отклика детекторов, инертности (например, характеризующейся коэффициентом асимметрии пика Tf) и разделительной способности (например, разрешение Rs) колонки, а также воспроизводимости значений RRt. Контрольная смесь для анализа может быть специфичной для колонки и детектора.
Ложноотрицательный результат	См. бета-ошибка
Ложноположительный результат	См. альфа-ошибка
Группоспецифический метод	Метод, предназначенный для обнаружения веществ, имеющих либо общий фрагмент, либо аналогичную химическую структуру. Например, феноксиуксусные кислоты, дитиокарбаматы, метилкарбаматы.
Внесенный остаток	Повышения остаточного уровня аналита в матрице в результате его ожидаемого следового содержания, в отличие от остатков от лабораторного обогащения проб. Также «выветренный остаток».
Индивидуальный метод	Метод, который подходит для определения одного или нескольких конкретных соединений. Может потребоваться отдельный индивидуальный метод, например, для определения некоторого метаболита, включенного в определение остатка отдельного пестицида или ветеринарного препарата.
Лабораторная проба	Проба в том виде, в котором она поступила в лаборатории (не включая упаковку).
Предел обнаружения (LD, Limit of Detection)	Наименьшая концентрация, при которой можно идентифицировать аналит. Обычно определяется как минимальная концентрация аналита в испытательной пробе, которая может быть измерена с заявленной вероятностью того, что аналит присутствует в концентрации, превышающей концентрацию в холостом пробе. Организации IUPAC и ISO рекомендуют использовать сокращение LD. См. также «Предел принятия решения».
Предел количественного определения (LOQ, Limit of Quantitation)	Наименьшая концентрация, при которой можно количественно определить аналит. Обычно определяется как минимальная концентрация аналита в испытательной пробе, которая может быть определена с приемлемой прецизионностью (повторяемостью) и точностью при установленных условиях исследования. См. также «Способность к обнаружению».
Наименьший калиброванный уровень (LCL, Lowest Calibrated Level)	Самая низкая концентрация аналита, обнаруженная и измеренная при калибровке системы обнаружения. Он может быть выражен как концентрация раствора в испытательной пробе или как масса и не должен включать вклад холостого исследования.
Матрица	Материал или компонент, взятые для аналитических исследований, за исключением непосредственно аналита.
Холостая матрица	Материал пробы, не содержащий определяемых уровней исследуемых аналитов.
Калибровка с согласованной матрицей	Калибровка с использованием стандартов, приготовленных в виде экстракта из анализируемого сырья (или представительного сырья). Цель состоит в том, чтобы компенсировать влияние соэкстрактивных веществ на систему определения. Такие эффекты часто непредсказуемы, но согласование матрицы может не требоваться, если влияние соэкстрактивов оказывается незначительным.

Метод	Набор методик от приема пробы для анализа и до получения конечного результата.
Валидация метода	Процесс проверки пригодности метода на соответствие цели.
Мультиостаточный метод (MRM, Multi residue Method)	Метод, который подходит для идентификации и количественного определения ряда аналитов, обычно в нескольких различных матрицах.
Отрицательный результат	Результат, указывающий на то, что аналит отсутствует на наименьшем калиброванном уровне или выше него. (См. также «Предел обнаружения»)
Проверка рабочих характеристик	Наборы данных контроля качества, созданные во время анализа партий проб для подтверждения достоверности выполняемых анализов. Данные могут быть использованы для уточнения рабочих параметров метода.
Положительный результат	Результат, указывающий на присутствие аналита с концентрацией на наименьшем калиброванном уровне или выше него.
Прецизионность	Степень совпадения результатов независимых испытаний, полученных при оговоренных условиях.
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, указанным в табл. 3.
Выход	Доля или процентное содержание аналита, извлеченного после экстракции и анализа холостой пробы, к которой был добавлен аналит в известной концентрации (проба с добавками или эталонный материал).
Холостой реагент	Полный анализ, выполненный без включения материалов проб в целях контроля качества.
Эталонный материал	Материал с достаточно однородной концентрацией одного или нескольких аналитов, общепринятый для использования в целях оценки метода измерения или для присвоения оценок другим материалам. В контексте этого документа термин «эталонный материал» не относится к материалам, используемым для калибровки оборудования.
Эталонный метод	Количественный аналитический метод с подтвержденной достоверностью, характеризующийся установившейся правильностью, специфичностью, прецизионностью и способностью к обнаружению. Такие методы, как правило, исследуются в комплексе и обычно основаны на молекулярной спектроскопии. Статус эталонного метода действителен только в том случае, если метод реализован в соответствующем режиме обеспечения качества.
Эталонная методика	Методика с подтвержденной эффективностью. Если такая методика отсутствует, эталонной может считаться методика, которая теоретически должна быть высокоэффективной и принципиально отличаться от проверяемой методики.
Повторяемость	Прецизионность в повторяющихся условиях, т. е. когда результаты независимых испытаний получены одним и тем же методом на повторных (дублирующих) аналитических навесках в той же самой лаборатории одним и тем же оператором с использованием того же оборудования в течение короткого промежутка времени. (ISO 3534-1)

Представительный аналит	Аналит, выбранный для представления группы аналитов, которые могут быть похожими по своему поведению с помощью мультистаточного аналитического метода, если судить по их физико-химическим свойствам, например, структуре, растворимости в воде, K_{ow} , полярность, летучесть, гидролитическая стабильность, рКа и т. д.
Представленный аналит	Аналит, имеющий физико-химические свойства, которые находятся в диапазоне свойств представительных аналитов.
Воспроизводимость	Тесное совпадение результатов, полученных одним и тем же методом на повторных аналитических навесках разными операторами и с использованием разного оборудования (в пределах лабораторной воспроизводимости). Аналогичным образом, когда исследования проводятся в разных лабораториях, достигается межлабораторная воспроизводимость.
Представительный образец сырья	Отдельный пищевой продукт или корм для животных, используемый для представления сырьевой группы в целях валидации метода. Образец сырья может считаться представительным на основе приблизительного состава пробы, такого как содержание воды, жиров или масел, кислот, сахаров и хлорофилла, или биологического сходства тканей и т. д.
Устойчивость результатов	Способность химического процесса измерения противостоять изменениям в результатах испытаний при незначительных изменениях параметров окружающей среды и процедурных переменных метода, лабораторий, персонала и т. д.
Приготовление пробы	Методика, используемая, если требуется, для преобразования лабораторной пробы в аналитическую пробу путем удаления частей (почвы, камней, костей и т. д.), не подлежащих включению в анализ.
Подготовка пробы	Методика или методики (например, резка, измельчение, смешивание), используемые для получения аналитической пробы с приемлемой гомогенностью в отношении распределения аналита перед отбором аналитической навески. Фаза подготовки в процессе приготовления пробы должна быть организована таким образом, чтобы не вызывать изменений в концентрации аналита.
Отборочный метод	Метод, используемый для обнаружения присутствия аналита или класса аналитов при минимальной целевой концентрации или выше. Он должен быть разработан таким образом, чтобы избежать ложноотрицательных результатов при заданном уровне вероятности (обычно $\beta = 5\%$). Качественные положительные результаты могут потребовать подтверждения подтверждающими или эталонными методами. См. «Предел принятия решения» и «Способность к обнаружению».
Избирательность	Мера степени, в которой аналит, вероятно, будет отличаться от других компонентов пробы, определенная либо путем разделения (например, хроматография), либо по относительному отклику системы обнаружения.
Специфичность	Степень, в которой метод обеспечивает отклики от системы обнаружения, которые можно рассматривать исключительно как характеристику аналита.

Стандартная добавка	Методика, при которой известные количества аналита добавляются к аликвотам экстракта пробы, содержащего аналит (его первоначально измеренная концентрация равна X), для получения новых условных концентраций (например, 1,5-кратная от X и 2-кратная от X). Измеряются отклики по аналитам, полученные от аликвот с введенной добавкой и исходного экстракта, а концентрация аналита в исходном экстракте (нулевое добавление аналита) определяется по наклону и пересечению кривой отклика. Если полученная кривая отклика не является линейной, значение X следует интерпретировать с осторожностью.
Коэффициент асимметрии пика	Измерение асимметрии хроматографических пиков; при максимальной высоте пика в пределах 10% — соотношение ширины фронта и задней части пика, когда они разделены вертикальной линией, проведенной через максимум пика.
Испытательная порция	См. «Аналитическая навеска»
Испытательная проба	См. «Аналитическая проба»
Правильность	Близость соответствия между средним значением, полученным из большой серии результатов испытаний, и принятым эталонным значением.
Неопределенность измерения	Одиночный параметр (обычно среднее квадратичное отклонение или доверительный интервал), выражающий возможный диапазон значений вокруг результата измерения, в пределах которого ожидается нахождение истинного значения с указанной степенью вероятности. Он должен учитывать все выявленные эффекты, влияющие на результат, включая: общую долгосрочную прецизионность (в пределах лабораторной воспроизводимости) всего метода; систематическую ошибку (смещение) метода; неопределенности взятия части из пробы и калибровки; и любые другие известные источники вариации результатов.

СОКРАЩЕНИЯ

C_{\max}	Наибольший остаток, обнаруженный в повторных аналитических навесках	MRM	Мультиостаточный метод (Multi-Residue Method)
C_{\min}	Наименьший остаток, обнаруженный в повторных аналитических навесках	RRF	Относительный коэффициент отклика (детектора) (Relative response factor)
CV_{Atyp}	Типичный коэффициент вариации остатков, определенных по одной аналитической навеске.	RRt	Относительная величина удерживания для пика (Relative retention value for a peak)
CV_{Ltyp}	Типовой коэффициент вариации анализов частей лабораторной пробы.	Rs	Разрешение двух хроматографических пиков
CV_{Sp}	Коэффициент вариации остатков в аналитических навесках.	SD	Среднее квадратичное отклонение (Standard Deviation)
GLP	Надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice)	$S_{y/x}$	Среднее квадратичное отклонение остатков, рассчитанных с помощью линейной калибровочной характеристики
GSM	Группоспецифический метод (Group Specific Method)	ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
MRL	Максимальный остаточный уровень (Maximum Residue Limit)		