



2024/2052

31.7.2024

**REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) 2024/2052 DE LA COMISIÓN**

**de 30 de julio de 2024**

**por el que se modifica el Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 en lo que respecta a su ámbito de aplicación y a determinados criterios de funcionamiento de los métodos analíticos para los residuos de sustancias farmacológicamente activas utilizadas en animales productores de alimentos**

**(Texto pertinente a efectos del EEE)**

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (UE) 2017/625 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de marzo de 2017, relativo a los controles y otras actividades oficiales realizados para garantizar la aplicación de la legislación sobre alimentos y piensos, y de las normas sobre salud y bienestar de los animales, sanidad vegetal y productos fitosanitarios, y por el que se modifican los Reglamentos (CE) n.º 999/2001, (CE) n.º 396/2005, (CE) n.º 1069/2009, (CE) n.º 1107/2009, (UE) n.º 1151/2012, (UE) n.º 652/2014, (UE) 2016/429 y (UE) 2016/2031 del Parlamento Europeo y del Consejo, los Reglamentos (CE) n.º 1/2005 y (CE) n.º 1099/2009 del Consejo, y las Directivas 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE y 2008/120/CE del Consejo, y por el que se derogan los Reglamentos (CE) n.º 854/2004 y (CE) n.º 882/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/CE, 96/93/CE y 97/78/CE del Consejo y la Decisión 92/438/CEE del Consejo (Reglamento sobre controles oficiales) <sup>(1)</sup>, y en particular su artículo 34, apartado 6,

Considerando lo siguiente:

- (1) El Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 de la Comisión <sup>(2)</sup> establece normas sobre el funcionamiento de los métodos analíticos para los residuos de sustancias farmacológicamente activas utilizadas en animales productores de alimentos, sobre la interpretación de resultados y sobre los métodos que deben utilizarse para el muestreo.
- (2) El Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 se refiere, entre otras cosas, a los criterios de funcionamiento de los métodos analíticos en relación con los residuos de sustancias farmacológicamente activas en los piensos. No obstante, debe aclararse que el Reglamento de Ejecución se refiere únicamente a los métodos utilizados para verificar el cumplimiento de determinadas normas por las que se fijan los niveles reglamentarios en los piensos, cubiertos por los planes nacionales de control plurianuales en el ámbito de los residuos de sustancias farmacológicamente activas mencionados en el Reglamento de Ejecución (UE) 2022/1646 de la Comisión <sup>(3)</sup>, y no a los métodos utilizados para verificar el cumplimiento de las normas sobre contaminación cruzada de sustancias activas antimicrobianas en piensos no destinatarios, a que se hace referencia en el Reglamento Delegado (UE) 2024/1229 de la Comisión <sup>(4)</sup>. Procede modificar el ámbito de aplicación del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 en consecuencia.
- (3) Desde la adopción del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808, se han actualizado varias normas internacionales. A fin de garantizar que las referencias pertinentes siguen siendo exactas, deben actualizarse en consecuencia.

<sup>(1)</sup> DO L 95 de 7.4.2017, p. 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/625/oj>.

<sup>(2)</sup> Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 de la Comisión, de 22 de marzo de 2021, relativo al funcionamiento de los métodos analíticos para los residuos de sustancias farmacológicamente activas utilizadas en animales productores de alimentos y a la interpretación de resultados, así como a los métodos que deben utilizarse para el muestreo, y por el que se derogan las Decisiones 2002/657/CE y 98/179/CE (DO L 180 de 21.5.2021, p. 84, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2021/808/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/808/oj)).

<sup>(3)</sup> Reglamento de Ejecución (UE) 2022/1646 de la Comisión, de 23 de septiembre de 2022, relativo a disposiciones prácticas uniformes para la realización de controles oficiales en lo que respecta al uso de sustancias farmacológicamente activas autorizadas como medicamentos veterinarios o como aditivos de piensos, y de sustancias farmacológicamente activas prohibidas o no autorizadas y sus residuos, sobre el contenido específico de los planes nacionales de control plurianuales y disposiciones específicas para su preparación (DO L 248 de 26.9.2022, p. 32, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2022/1646/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj)).

<sup>(4)</sup> Reglamento Delegado (UE) 2024/1229 de la Comisión, de 20 de febrero de 2024, por el que se completa el Reglamento (UE) 2019/4 del Parlamento Europeo y del Consejo mediante el establecimiento de niveles máximos específicos de contaminación cruzada de principios activos antimicrobianos en piensos no destinatarios y métodos de análisis de estos principios en piensos (DO L 2024/1229, 30.4.2024, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_del/2024/1229/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1229/oj)).

- (4) A fin de garantizar que los criterios de rendimiento se comprueban adecuadamente, debe mencionarse explícitamente en el Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 que cualquier desviación de los criterios técnicos establecidos debe documentarse y analizarse con las pruebas trazables de que se disponga. Por lo tanto, este requisito debe añadirse a los requisitos generales de los métodos analíticos.
- (5) El período transitorio para determinadas disposiciones establecidas en el artículo 7 del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 ha finalizado. Por tanto, es necesario modificar dicho artículo en consecuencia.
- (6) Para mejorar la legibilidad de los requisitos generales de los métodos de confirmación, determinadas partes de las disposiciones pertinentes deben incluirse en un subcapítulo específico relativo al uso específico de la cromatografía.
- (7) Sobre la base de la experiencia adquirida durante la aplicación del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808, el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad en determinados casos no puede cumplir los requisitos establecidos en lo que respecta a su precisión, por lo que este requisito debe modificarse para tener en cuenta las condiciones de reproducibilidad.
- (8) Según las características de funcionamiento, los métodos de cribado pueden ser de tres tipos diferentes. Aunque los métodos cualitativos y cuantitativos se definen en el Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808, falta una explicación del método de cribado semicuantitativo. Por lo tanto, debe añadirse una explicación de este tipo de método en la clasificación de los métodos analíticos.
- (9) Los requisitos para realizar varios experimentos individuales para cada cambio importante se refieren actualmente a la robustez. Dado que también las demás características de funcionamiento deben comprobarse para cada cambio importante, ha de mencionarse una referencia a todas las características de funcionamiento necesarias y, por tanto, las disposiciones pertinentes deben modificarse en consecuencia.
- (10) En el caso de una sustancia farmacológicamente activa no autorizada, se solicita la validación de una concentración de 0,5 veces los valores de referencia a efectos de intervención (VRI). No obstante, a veces no es razonablemente posible, ya que la concentración es demasiado baja desde el punto de vista analítico y, por lo tanto, la concentración de 0,5 veces el VRI puede sustituirse por la concentración más baja que pueda alcanzarse razonablemente entre 0,5 veces y 1,0 veces el VRI. En algunos casos, el nivel calibrado más bajo puede ser inferior a 0,5 veces el VRI, por lo que la posibilidad de validación a este nivel de concentración debe añadirse a las notas a pie de página pertinentes.
- (11) Para aclarar el número total de muestras idénticas necesarias para determinar la repetibilidad y la reproducibilidad intralaboratorio, este número debe mencionarse explícitamente en las subcategorías pertinentes.
- (12) La validación de los métodos analíticos puede llevarse a cabo con arreglo a modelos alternativos utilizando un plan experimental. En la actualidad, existe una norma internacional ISO/TS 23471:2022, por lo que la referencia a ella debe añadirse como otra posibilidad para el cálculo de las características del método.
- (13) Al determinar la estabilidad de un analito, un enfoque isócrono permite determinar mejor las posibles inestabilidades del analito, así como estimar los períodos de almacenamiento adecuados. Por lo tanto, este enfoque debe añadirse a las opciones para determinar la estabilidad del analito.
- (14) Durante la aplicación del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808, el procedimiento que describe la determinación de la estabilidad del analito en la matriz dio lugar a diferentes interpretaciones. Procede, por tanto, aclarar este procedimiento, en particular en las fases de enriquecimiento del analito y en el uso de términos adecuados de alícuotas y porciones.
- (15) El cálculo de la capacidad de detección del cribado ( $CC\beta$ ) del método 2 para sustancias farmacológicamente activas no autorizadas o prohibidas incluye únicamente los casos en los que la concentración de cribado establecida elegida proporciona resultados falsos conformes inferiores o iguales al 5 %. Por lo tanto, debe añadirse una disposición para el caso en que el porcentaje de resultados falsos conformes sea superior a 5.

- (16) En el caso de los métodos de cribado, solo se notifica el CC $\beta$  para cada sustancia. Por lo tanto, la disposición adicional para la suma de la CC $\beta$ , incluida en las disposiciones para el cálculo de la CC $\beta$ , es redundante y debe suprimirse.
- (17) La necesidad de determinar la recuperación absoluta del método depende de la indisponibilidad del patrón interno o de si se utiliza o no una calibración de matriz enriquecida. La redacción actual según la cual la recuperación absoluta del método debe determinarse cuando no se utilice ningún patrón interno o ninguna calibración de matriz enriquecida puede ser confusa, ya que podría entenderse que ambos casos se dan conjuntamente, cuando solo una de las dos condiciones es suficiente para determinar la recuperación absoluta.
- (18) En cuanto a los efectos matriz relativos, actualmente el valor del coeficiente de variación se refiere a un porcentaje numérico máximo sin diferenciación de las fracciones de masa. Dado que el cuadro 2 del anexo I del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 presenta diversos coeficientes de variación aceptables en función de las diferentes fracciones de masa, el coeficiente de variación aceptable debe referirse a los valores que figuran en dicho cuadro.
- (19) Procede, por tanto, modificar el Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 en consecuencia.
- (20) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité Permanente de Vegetales, Animales, Alimentos y Piensos.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

#### Artículo 1

El Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 se modifica como sigue:

- 1) El artículo 1 se sustituye por el texto siguiente:

«Artículo 1

#### **Objeto y ámbito de aplicación**

El presente Reglamento establece las normas sobre los métodos analíticos utilizados para el muestreo y los análisis de laboratorio relativos a residuos de sustancias farmacológicamente activas en el marco de los planes nacionales tal como se definen el artículo 3 del Reglamento de Ejecución (UE) 2022/1646 de la Comisión (\*). Establece asimismo las normas para la interpretación de los resultados de dichos análisis de laboratorio.

El presente Reglamento se aplica a los controles oficiales destinados a verificar el cumplimiento de los requisitos relativos a la presencia de residuos de sustancias farmacológicamente activas.

(\*) Reglamento de Ejecución (UE) 2022/1646 de la Comisión, de 23 de septiembre de 2022, relativo a disposiciones prácticas uniformes para la realización de controles oficiales en lo que respecta al uso de sustancias farmacológicamente activas autorizadas como medicamentos veterinarios o como aditivos de piensos, y de sustancias farmacológicamente activas prohibidas o no autorizadas y sus residuos, sobre el contenido específico de los planes nacionales de control plurianuales y disposiciones específicas para su preparación (DO L 248 de 26.9.2022, p. 32, ELI: [http://data.europa.eu/eli/reg\\_impl/2022/1646/oj](http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2022/1646/oj)).».

- 2) En el artículo 2, el párrafo segundo se modifica como sigue:

- a) el punto 36 se sustituye por el texto siguiente:

«36) “reproducibilidad”: precisión bajo condiciones en las que los resultados se obtienen con el mismo método, sobre muestras idénticas, en laboratorios diferentes, con operadores distintos y utilizando equipos diferentes (\*);

(\*) ISO 5725-1:2023. Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de medición. Parte 1: Principios generales y definiciones (capítulo 3).»;

b) el punto 47 se sustituye por el texto siguiente:

«47) “unidades”: unidades descritas en la norma ISO 80000-1:2022 (\*) y la Directiva 80/181/CEE del Consejo (\*\*);

(\*) ISO 80000-1:2022. Magnitudes y unidades. Parte 1: Generalidades.

(\*\*) Directiva 80/181/CEE del Consejo, de 20 de diciembre de 1979, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre las unidades de medida y por la que se deroga la Directiva 71/354/CEE (DO L 39 de 15.2.1980, p. 40, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/1980/181/oj>).».

3) En el artículo 3, en el punto 4), después del párrafo primero, se añade el párrafo segundo siguiente:

«Cuando durante la validación se hayan observado desviaciones de los criterios establecidos en los cuadros 1 y 2 del anexo I, el impacto de dichas desviaciones en el resultado de la validación se analizará de manera documentada.».

4) En el artículo 7 se suprime el párrafo tercero.

5) El anexo I del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 se modifica de conformidad con el anexo del presente Reglamento.

#### Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor a los veinte días de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 30 de julio de 2024.

Por la Comisión  
La Presidenta  
Ursula VON DER LEYEN

## ANEXO

El anexo I del Reglamento de Ejecución (UE) 2021/808 se modifica como sigue:

- 1) El punto 1.2.1 se sustituye por el texto siguiente:

«1.2.1. *Requisitos generales para métodos de confirmación*

El CCa de las sustancias prohibidas o no autorizadas será el más bajo posible de alcanzar razonablemente. El CCa de las sustancias prohibidas o no autorizadas para las que se haya establecido un VRI en virtud del Reglamento (UE) 2019/1871 será igual o inferior al VRI.

El CCa de las sustancias autorizadas será superior, pero lo más cercano posible, al LMR o al CM.

Para la confirmación, solo se utilizarán aquellos métodos analíticos de los que se pueda demostrar de manera documentada que están validados y que tienen un porcentaje de falsos no conformes (error  $\alpha$ ) igual o inferior al 1 % para las sustancias prohibidas o no autorizadas, o igual o inferior al 5 % para las sustancias autorizadas.

Los métodos de confirmación proporcionarán información sobre la composición química estructural del analito. En consecuencia, los métodos de confirmación basados exclusivamente en análisis cromatográficos sin recurrir a la detección por espectrometría de masas no son adecuados por sí solos como métodos de confirmación para sustancias farmacológicamente activas prohibidas o no autorizadas. En caso de que la espectrometría de masas no sea adecuada para sustancias autorizadas, pueden utilizarse otros métodos, como la HPLC-DAD y la HPLC-FLD o una combinación de ambas.

Cuando el método de confirmación así lo requiera, al comenzar el procedimiento de extracción se añadirá un patrón interno adecuado a la porción de ensayo. Se emplearán, según su disponibilidad, formas del analito marcadas por isótopos estables, especialmente adecuadas para la detección por espectrometría de masas, o compuestos análogos cuya estructura esté estrechamente relacionada con el analito.»

- 2) Se inserta el punto 1.2.1 bis entre los puntos 1.2.1 y 1.2.2:

«1.2.1. bis **Uso específico de cocromatografía cuando no se disponga de patrón interno**

Cuando no pueda utilizarse un patrón interno adecuado, la determinación cualitativa del analito se confirmará, de preferencia, mediante cocromatografía (\*). En este caso, solo se obtendrá un pico, en el cual el incremento de la altura (o superficie) será equivalente a la cantidad de analito añadida. Si esto no es posible, se utilizarán patrones similares a la matriz o de matriz enriquecida.

---

(\*) La cocromatografía es un procedimiento en el que se divide el extracto de muestra en dos partes antes de las etapas cromatográficas. Una parte se cromatografía tal cual. La otra parte se mezcla con el analito patrón que debe medirse y se cromatografía también esta mezcla. La cantidad de analito patrón añadido debe ser similar a la cantidad de analito estimada en el extracto. La cocromatografía se usa para mejorar la determinación cualitativa de un analito por métodos cromatográficos, especialmente cuando no puede utilizarse un patrón interno adecuado.»

- 3) En el punto 1.2.2.2, la frase tras el cuadro 2 se sustituye por el texto siguiente:

«En el caso de los análisis efectuados en condiciones de repetibilidad, el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad suele ser inferior a dos tercios de los valores enumerados en el cuadro 2 y deberá ser inferior o igual al coeficiente de variación en condiciones de reproducibilidad.»

- 4) El punto 1.2.3 se sustituye por el texto siguiente:

«1.2.3. **Requisitos aplicables a la separación cromatográfica**

1.2.3.1. Tiempo de retención mínimo aceptable

Para la cromatografía líquida (LC) o la cromatografía de gases (GC), el tiempo de retención mínimo aceptable para los analitos examinados será el doble del tiempo de retención correspondiente al volumen vacío de la columna.

1.2.3.2. Tiempo de retención del analito en el extracto

El tiempo de retención del analito en el extracto se corresponderá con el del patrón de calibración, el de un patrón similar a la matriz o el de un patrón de matriz enriquecida, con una tolerancia de  $\pm 0,1$  minuto. Para la cromatografía rápida, en la que el tiempo de retención es inferior a 2 minutos, se aceptará una desviación inferior al 5 % del tiempo de retención.

1.2.3.3. Tiempo de retención en caso de utilizar un patrón interno

En caso de que se utilice un patrón interno, la relación entre el tiempo de retención cromatográfica del analito y el del patrón interno, es decir, el tiempo relativo de retención del analito, se corresponderá con el del patrón de calibración, el patrón similar a la matriz o el patrón de matriz enriquecida, con una desviación máxima del 0,5 % para la cromatografía de gases y del 1 % para la cromatografía líquida, en el caso de métodos validados a partir de la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento.»

- 5) En el punto 2.1, el cuadro 5 se sustituye por el cuadro siguiente:

«Cuadro 5

**Clasificación de los métodos analíticos en función de las características de funcionamiento que deben determinarse**

Método	Confirmación		Cribado			
	Cualitativo	Cuantitativo	Cualitativo	Semicuantitativo (*)	Cuantitativo	
Sustancias	A	A, B	A, B	A, B	A, B	
Determinación con arreglo a 1.2	x	x				
CC $\alpha$	x	x				
CC $\beta$	-		x	x	x	
Veracidad			x		x	
Precisión			x		(x)	x
Efecto matriz relativo/recuperación absoluta (*)			x			x
Selectividad/especificidad			x	x	x	x
Estabilidad (#)			x	x	x	x
Robustez			x	x	x	x

- 
- x: Deberá demostrarse mediante la validación que se cumplen los requisitos de la característica de funcionamiento.
- x) Los métodos de cribado semicuantitativo no necesitan cumplir los requisitos de precisión del capítulo 1.2.2.2. No obstante, se determinará la precisión con el fin de demostrar la idoneidad del método para evitar resultados analíticos que den falsos conformes.
- A: sustancias prohibidas o no autorizadas.
- B: sustancias autorizadas.
- (<sup>†</sup>) Un método de cribado semicuantitativo es un método de cribado que ofrece resultados cuantitativos pero que no cumple los requisitos de precisión que figuran en el cuadro 2 del anexo I del presente Reglamento.
- (<sup>\*</sup>) Pertinentes para que los métodos de MS demuestren mediante la validación que cumplen los requisitos aplicables a las características de funcionamiento. El efecto matriz relativo del método se determinará cuando dicho efecto no se haya evaluado durante el proceso de validación. La recuperación absoluta del método se determinará cuando no se utilice ningún patrón interno o ninguna calibración de matriz enriquecida.
- (<sup>‡</sup>) Si se dispone de datos de estabilidad de los analitos de una matriz procedentes de publicaciones científicas o de otro laboratorio, no es necesario que el laboratorio determine de nuevo estos datos. Sin embargo, las referencias a los datos disponibles sobre la estabilidad de los analitos en disolución solo son aceptables si se aplican condiciones idénticas.».
- 

- 6) El punto 2.2.1 se sustituye por el texto siguiente:

#### «2.2.1. **Validación convencional**

El cálculo de los parámetros por métodos convencionales exige la realización de diversos experimentos aislados (véase el cuadro 5 del presente anexo). En el caso de los cambios importantes, debe verificarse la validez permanente de las características de funcionamiento. Con los métodos multianalito pueden analizarse varios analitos simultáneamente, siempre que se hayan descartado posibles interferencias de importancia. De modo similar pueden determinarse varias características de funcionamiento. Así pues, para minimizar la carga de trabajo es conveniente combinar los experimentos tanto como sea posible (por ejemplo, la repetibilidad y la reproducibilidad intralaboratorio con la especificidad, el análisis de muestras en blanco para determinar el límite de decisión para la confirmación y las pruebas de especificidad).».

- 7) En el punto 2.2.1.2, punto 1, la letra a) se sustituye por el texto siguiente:

«a) 0,5 (\*\*), 1,0 y 1,5 veces el VRI, o

(\*\*) Cuando, para una sustancia farmacológicamente activa no autorizada, la validación de una concentración de 0,5 veces el VRI no sea razonablemente posible, la concentración de 0,5 veces el VRI puede sustituirse por la concentración más baja que pueda alcanzarse razonablemente entre 0,5 veces y 1,0 veces el VRI o por el NMC en caso de que sea inferior a 0,5 veces el VRI.».

- 8) El punto 2.2.1.3 se modifica como sigue:

a) en el punto 1, la letra a) se sustituye por el texto siguiente:

«a) 0,5 (\*\*\*) , 1,0 y 1,5 veces el VRI, o

(\*\*\*) Cuando, para una sustancia farmacológicamente activa no autorizada, la validación de una concentración de 0,5 veces el VRI no sea razonablemente posible, la concentración de 0,5 veces el VRI puede sustituirse por la concentración más baja que pueda alcanzarse razonablemente entre 0,5 veces y 1,0 veces el VRI o por el NMC en caso de que sea inferior a 0,5 veces el VRI.»;

b) el punto 6 se sustituye por el texto siguiente:

«6. Repita estos pasos al menos otras dos veces para un total mínimo de 18 muestras idénticas por nivel.».

- 9) El punto 2.2.1.4 se modifica como sigue:

a) en el punto 1, la letra a) se sustituye por el texto siguiente:

«a) 0,5 (\*\*\*\*) 1,0 y 1,5 veces el VRI, o

(\*\*\*\*) Cuando, para una sustancia farmacológicamente activa no autorizada, la validación de una concentración de 0,5 veces el VRI no sea razonablemente posible, la concentración de 0,5 veces el VRI puede sustituirse por la concentración más baja que pueda alcanzarse razonablemente entre 0,5 veces y 1,0 veces el VRI o por el NMC en caso de que sea inferior a 0,5 veces el VRI.»;

b) el punto 5 se sustituye por el texto siguiente:

«5. Repita estos pasos al menos otras dos veces (para un total mínimo de 18 muestras idénticas por nivel) con diferentes lotes de material en blanco, diferentes operadores y tantas condiciones ambientales diferentes como sea posible, por ejemplo lotes diferentes de reactivos y disolventes, temperaturas ambiente diferentes, distintos instrumentos o una variación de otros parámetros.».

10) En el punto 2.2.2, la frase tras el cuadro 6 se sustituye por el texto siguiente:

«El cálculo de las características del método se efectuará según lo descrito por Jülicher *et al.* (\*\*\*\*) o por la norma ISO/TS 23471:2022 (\*\*\*\*\*).

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

(\*\*\*\*\*) ISO/TS 23471:2022 Diseños experimentales para la evaluación de la incertidumbre. Uso de diseños factoriales para determinar las funciones de incertidumbre.».

11) En el punto 2.5, el párrafo tercero se sustituye por el texto siguiente:

«En caso de que no se disponga de los datos de estabilidad requeridos, deberán utilizarse los métodos descritos a continuación. Además, la aplicación de un enfoque isócrono (\*\*\*\*\*) con un esquema de temperatura de almacenamiento similar al del cuadro 7 del presente anexo permite determinar las posibles inestabilidades del analito, así como estimar los períodos de almacenamiento adecuados, y también puede utilizarse.

(\*\*\*\*\*) Lamberty, A., Schimmel, H. y Pauwels, J. (1998). «The study of the stability of reference materials by isochronous measurement». *Fres. J. Anal. Chem.* 360, 359.».

12) El punto 2.5.2 se sustituye por el texto siguiente:

#### «2.5.2. **Determinación de la estabilidad del analito (o los analitos) en la matriz**

1. Utilice muestras reales siempre que sea posible. Cuando no disponga de una matriz real, utilice una matriz en blanco enriquecida con el analito.
2. Si se dispone de una matriz real de interés, homogenícela, preferiblemente mientras la matriz aún está fresca. Divida la matriz en cinco porciones y analice una alícuota de cada porción.
3. Si no dispone de matriz real, tome una matriz en blanco y homogenícela. Divida la matriz en cinco porciones. Enriquezca cada porción alrededor del nivel de interés con el analito, preparado de preferencia en una pequeña cantidad de solución acuosa. Analice inmediatamente una alícuota de cada porción.

4. Almacene las porciones (submuestras) de la matriz real homogeneizada o de la matriz en blanco enriquecida a una temperatura que refleje las condiciones de almacenamiento adoptadas en el laboratorio para una combinación determinada de analito/matriz y determine las concentraciones del analito tras un almacenamiento a corto plazo, un almacenamiento a medio plazo y un almacenamiento a largo plazo (al menos el tiempo que se suele conservar la muestra en el laboratorio).
  5. El valor medio de cinco alícuotas de una porción que se haya almacenado no diferirá del valor medio de las cinco alícuotas recién preparadas en más del valor de la reproducibilidad intralaboratorio del método. El valor medio de las cinco alícuotas recién preparadas se utilizará como base para calcular la diferencia porcentual.
  6. Registre el tiempo máximo aceptable y las condiciones óptimas de almacenamiento.».
- 13) El punto 2.7. se modifica como sigue:
- a) en el punto 1, la letra b) se sustituye por el texto siguiente:
    - «b) Método 2: Investigación del material en blanco enriquecido hasta el nivel de la concentración de cribado establecida inicialmente elegida. Para este nivel de concentración, se procederá al análisis de 20 materiales en blanco enriquecidos a fin de garantizar la fiabilidad de la determinación. Si a este nivel de concentración queda  $\leq 5\%$  de resultados falsos conformes, el nivel es igual a la capacidad de detección del método. Si se obtienen  $> 5\%$  de resultados falsos conformes, se aumentará la concentración de cribado establecida elegida y se repetirá la investigación para verificar el cumplimiento del requisito de resultados falsos conformes  $\leq 5\%$ .»;
  - b) en el punto 2, se suprime el párrafo segundo.
- 14) En el punto 2.9, el párrafo primero se sustituye por el texto siguiente:
- «No es necesario determinar la recuperación absoluta del método si se dispone de un patrón interno, una calibración de matriz enriquecida o ambas cosas. En todos los demás casos, se determinará la recuperación absoluta del método.».
- 15) En el punto 2.10, el último párrafo se sustituye por el texto siguiente:
- «El coeficiente de variación no superará los valores que figuran en el cuadro 2 del presente anexo para el FM (patrón normalizado para PI).».
- 16) En el capítulo 3, el párrafo tercero se sustituye por el texto siguiente:
- «Durante los análisis de rutina, el análisis de los materiales de referencia certificados (MRC) es la opción preferible para aportar pruebas del funcionamiento del método. Dado que rara vez se dispone de MRC que contengan los analitos pertinentes en los niveles de concentración requeridos, también pueden utilizarse como alternativa materiales de referencia suministrados y caracterizados por los laboratorios de referencia de la Unión Europea o por laboratorios que posean una acreditación ISO/IEC 17043: 2023 (\*\*\*\*\*) . Otra posibilidad es utilizar materiales de referencia internos que se controlen periódicamente.

---

(\*\*\*\*\*) ISO/IEC 17043:2023 Evaluación de la conformidad. Requisitos generales para los ensayos de aptitud.».