

CODEx ALIMENTARIUS COMMISSION



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italy - Tel: (+39) 06 57051 - E-mail: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Agenda item 7

CX/PR 24/55/6-Add.1

May 2024

ORIGINAL LANGUAGE ONLY

JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME

CODEX COMMITTEE ON PESTICIDE RESIDUES

Fifty-fifth Session

Chengdu, Sichuan province, People's Republic of China

3-8 June 2024

GUIDELINES FOR MONITORING THE PURITY AND STABILITY OF REFERENCE MATERIALS AND RELATED STOCK SOLUTIONS OF PESTICIDES DURING PROLONGED STORAGE (AT STEP 4)

Comments at Step 3 in reply to CL 2024/45-PR

submitted by

Argentina, Canada, Chile, Colombia, Egypt, Indonesia, Iraq, Peru, Saudi Arabia, United Arab Emirates (UAE)
United States of America (USA) and International Commission for Uniform Methods of Sugar Analysis (ICUMSA)

Background

1. This document compiles comments received through the Codex Online Commenting System (OCS) in response to CL 2024/45-PR¹ issued in April 2024. Under the OCS, comments are compiled in the following order: general comments are listed first, followed by comments on specific sections.

Explanatory notes on the appendix

2. The comments submitted through the OCS are hereby annexed and presented in tabulated format.

¹ <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/resources/circular-letters/en/>
<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-circular-letters/en/?committee=CCPR>

ANNEX**GENERAL COMMENTS**

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
Canada continues to support and participate in the development of the guidelines and recommends revising CX/PR 24/55/6 APPENDIX I as follows (see specific comments)	Canada
<p>Considerando que es relevante que el Codex avance en la elaboración de Directrices para realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia y soluciones madre de plaguicidas conexas durante el almacenamiento prolongado, Chile apoya el avance en la tramitación de este documento.</p> <p><u>En el documento en general:</u></p> <p>Se utiliza el concepto de “soluciones madre”, en ese caso debería ser “soluciones madres” cuando es plural o “soluciones estándares stock”.</p> <p>Modificar las unidades ppm por mgL-1.</p> <p><u>Apéndice I</u></p> <p>Se evidencia que cumple con el objetivo de entregar directrices para realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia y soluciones madre de plaguicidas conexas durante el almacenamiento prolongado.</p>	Chile
Egypt appreciates the work which done in the document & agrees on the proposed guidelines	Egypt
Indonesia would like to thank an electronic working group chaired by India and co-chaired by the Argentina and Singapore for development of guidance for monitoring the stability and purity of multi-class pesticide reference materials and their stock solutions during prolonged storage.	Indonesia
Agree	Iraq
<p>La Comisión Técnica Nacional de Residuos de Plaguicidas agradece al Comité del Codex sobre Residuos de plaguicidas por él envió de la carta circular CL 2024/45-PR Solicitud de observaciones en el trámite 3 sobre las Directrices para realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia y soluciones madre de plaguicidas conexas durante el almacenamiento prolongado.</p> <p>La Comisión NO tiene observaciones o comentarios sobre las Directrices para realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia y soluciones madre de plaguicidas conexas durante el almacenamiento prolongado.</p>	Peru
As outlined in Appendix I of draft number CX/PR 24/55/6, there are several significant challenges associated with optioning Pesticides Reference Material (PRM). These same challenges are currently faced by the Saudi FDA's pesticide laboratory, including the high cost of PRMs, short expiration dates, ensuring PRMs are received within their expiration dates, and difficulty in obtaining sufficient quantities, amounts, and types of PRMs from the reference material producer (RMP). Furthermore, Appendix I provides compelling evidence to support the assertion that the shelf life of PRMs can be extended. The pesticide laboratory at the SFDA conducted a stability study on pesticide mix stock solutions (PXSS) obtained from a well-known pesticide reseller. The study analyzed a total of 200 pesticides using LC-MS/MS and according to SANTE, and compared a newly purchased PXSS against an old one. As a result, the study found that 175 of the analyzed pesticides were stable, a difference of less than 10%. These findings align with those presented in Appendix I. As such, Saudi Arabia continues to support the recommendations for the development of guidance on monitoring the stability and purity of reference material pesticides during prolonged storage. This project was previously supported at the last meeting (CCPR54) in our response to CL 2023/38-PR.	Saudi Arabia

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
<p>United Arab Emirates acknowledges the work done by the EWG on the monitoring the purity and the stability of CRM since 2019. United Arab Emirates already implements the different requirements cited in the draft standard since it follows the international texts especially Document N° SANTE/11312/2021. Moreover, Unites Arab Emirates would like to recommend to also apply the current standard for the RM of the food contaminants as it helps laboratories to still using the RM for other purposes such as data monitoring of import/export.</p>	UAE
<p>The United States appreciates the hard work done by the co-chairs to prepare the draft guidance and incorporate the feedback from the Electronic Working Group members. The resulting guidance will be able to help countries wishing to extend the lifespan of their reference materials.</p> <p>The United States has provided some comments in response to the Circular Letter (CL) to improve the draft guidance, and generally supports its advancement in the step process.</p>	USA
<p>Content of documents are reasonable. There are changes in fonts that need to be corrected and the page numbers added or the markers for them removed.</p>	ICUMSA

SPECIFIC COMMENTS

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
PREFACE	
PREFACEINTRODUCTION This is the common wording used in other Codex texts.	USA
Para 4. Se sugiere cambiar redacción en: Mucho MR se mantiene estable incluso después de... Por: Existen MRs que se mantienen estables incluso después de... Evitar utilizar la palabra “mucho” ya que es subjetivo.	Chile

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
SCOPE AND OBJECTIVE	
<p><u>Cambio propuesto:</u> Se sugiere incluir dentro del campo de aplicación del documento las mezclas de patrones ya preparadas de fábrica (mix de plaguicidas) ya que estas son ampliamente usadas por muchos laboratorios como remplazo a los estándares individuales y sufren de los mismos problemas en cuanto a tiempo de vigencia limitado.</p> <p><u>Comentario:</u> Se debe ampliar el campo de aplicación del documento a materiales de referencia tales como las soluciones de plaguicidas preparadas y certificadas bajo la ISO 17034, ya que muchos laboratorios han optado por el uso de estas mezclas en reemplazo a los estándares individuales por temas de comodidad, facilidad y rápides en la implementación de métodos multi-residuo.</p>	Colombia
<p>Para 6. Se sugiere agregar la frase destacada: La finalidad de este documento es proporcionar un marco que pueda ayudar a los laboratorios a realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia (MR) individual de los plaguicidas (NO APLICABLE PARA MR MATRICIALES) durante el almacenamiento prolongado...</p>	Chile
<p>Para 6. La finalidad de este documento es proporcionar un marco que pueda ayudar a los laboratorios a realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia (MR) individual de los plaguicidas durante el almacenamiento prolongado e identificar el MR caducado con pureza y estabilidad persistentes. El criterio general del nuevo trabajo propuesto es realizar un seguimiento y verificar la pureza y la estabilidad del MR individual antes y después de la caducidad mediante sólidos protocolos analíticos para que el material que mantenga su pureza según la hoja de información del producto/el CdA pueda seguir utilizándose como MR válido incluso después de la caducidad. El documento de directrices no contempla la mezcla de patrones. Otro aspecto del trabajo propuesto es realizar un seguimiento de la estabilidad de las soluciones madre utilizadas para el análisis de residuos de plaguicidas para que las soluciones que sigan siendo válidas puedan utilizarse para la determinación exacta y confiable de los niveles de residuos de plaguicidas.</p> <p>Se propone realizar un cambio de la aplicación y objetivo del protocolo para que pueda incluir MRs tipo mezclas (mix) que son de amplio uso en los laboratorios.</p>	Colombia
<p>Para 7. Se sugiere agregar la palabra estándar en el texto: Este documento es aplicable al material de referencia (MR) de plaguicidas y sus soluciones estándar madres o stock individuales...</p> <p>Add the word standards in the text: This document is applicable to reference materials (RMs) of pesticides and their individual stock standards solutions...</p>	Chile
<p>Para 8. Se sugiere cambiar redacción como se indica: Estas directrices permitirán a los laboratorios de residuos de plaguicidas superar las deficiencias asociadas con el MRs y estándares para y utilizarlo después de su fecha de caducidad mencionada en la hoja de información del producto. Después de la fecha de caducidad, el MR que mantenga la pureza especificada en la hoja de información del producto puede utilizarse como MR o como material de control de calidad (MCC) para el análisis de plaguicidas, siempre que se almacene en las condiciones especificadas en las directrices.</p> <p>Se sugiere agregar al final del párrafo la frase destacada: ...Después de la fecha de caducidad, el MR que mantenga la pureza especificada en la hoja de información del producto pueda utilizarse como MR o material de control de calidad (MCC) para el análisis de plaguicidas, siempre que se almacene en las condiciones especificadas en las directrices y según las instrucciones del fabricante.</p>	Chile

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
<p>Para. 9 The guidelines cover the storage conditions that should be maintained, and quantitative measurements that should be performed to monitor the purity of RMs before and beyond their expiration period.[10] This document provides guidance on monitoring of chemical purity using chromatographic analysis. Other modes of analysis for determining purity, such as Nuclear Magnetic Resonance (NMR), may be appropriate but are not covered by this guidance.</p> <p>The United States proposes to add a new paragraph to the scope and objective section.</p> <p>Nuclear Magnetic Resonance (NMR) is a valid way of determining chemical purity, and labs should not be prevented from using it if desired or if recommended by the RMP. If the intent is that using NMR for purity determination is outside the scope of this guidance, it should be clearly stated at the outset.</p>	USA

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
GENERAL CRITERIA	
<p>Se sugiere agregar punto 6 Español e inglés Se sugiere agregar un punto adicional que indique lo siguiente: El equipamiento utilizado para almacenamiento y monitoreo de MRs de acuerdo al CdA del producto, debe ser trazable a estándares nacionales/internacionales.</p>	Chile
The paragraph numbering under “General Criteria” should continue from above and not start over.	USA
<p>Para. 1 The analysis should be conducted in an ISO/IEC 17025 accredited laboratory with the scope relevant to the measurement concerned. We would like to propose that the analysis should not only be conducted in an ISO 17025-accredited laboratory. Rationale Generally, the study of the stability and purity of pesticide standards was conducted by a national or regional reference laboratory. These reference laboratories are not required to be accredited by ISO 17025. Furthermore, residue monitoring as an official control in some countries was conducted by non-accredited laboratories and assigned by the government.</p>	Indonesia
<p>Para 2. Se sugiere agregar al final del párrafo la frase El MR debe adquirirse en un PMR que esté acreditado de acuerdo con ISO/IEC 17034 para garantizar la trazabilidad analítica <u>o un Instituto Nacional de Metrología, reconocido por pares o designado por los países.</u></p>	Chile
<p>Para 4. Se sugiere agregar al final del párrafo la frase: Para las mediciones volumétricas debe utilizarse cristalería calibrada de clase A o pipetas electrónicas apropiadas, <u>trazables a estándares nacionales/internacionales.</u></p>	Chile
<p>Para 5. Se sugiere agregar la palabra destacada(MR): La instrumentación utilizada en las pruebas de pureza debe tener una sensibilidad/especificidad comparable a las utilizadas en la hoja de información/CdA del (MR).</p>	Chile
<p>Para 5. <u>Propuesta de cambio:</u> Cambiar el texto a “La instrumentación utilizada en las pruebas de pureza debe tener una sensibilidad/especificidad comparable <u>o superiores</u> a las utilizadas en la hoja de información <u>del producto</u>/CdA.” <u>Comentario:</u> Esto con el fin de poder emplear tecnologías más modernas como LC(GC)-MS/MS y LC(GC)-HRMS en el proceso de evaluación</p>	Colombia

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
CRITERIA FOR STORAGE CONDITIONS FOR PESTICIDE REFERENCE MATERIALS AND THEIR STOCK SOLUTIONS	
<p>CRITERIOS PARA LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DEL MATERIAL DE REFERENCIA DE PLAGUICIDAS Y SUS SOLUCIONES MADRE</p> <p>Para. 6 Se sugiere agregar punto, después del N°6 Español e inglés Se sugiere agregar un punto que indique lo siguiente: Las condiciones ambientales (humedad y/o temperatura, según corresponda) deben ser registradas, monitoreadas y controladas por el laboratorio.</p>	Chile
Para 8. Se puede sugerir recipiente hermético adecuado para uso a las temperaturas elegidas	Argentina
<p>Para 8. Se sugiere modificar el párrafo con las siguientes propuestas:</p> <p>Para evitar cualquier contaminación cruzada o degradación del MR, los viales deben colocarse en un tubo hermético/bolsa sellada y almacenarse inmediatamente en el congelador en mejores condiciones que las recomendadas por el PMR; preferiblemente a temperatura bajo cero. Las soluciones madres o soluciones estándares stock también deben almacenarse en cristalería ámbar con tapa hermética. (preferentemente matraz volumétrico). El seguimiento de las condiciones de almacenamiento debe realizarse con un equipo calibrado adecuadamente y deben controlarse y registrarse. <u>(Se debe evitar exponer a temperaturas extremas material volumétrico de vidrio, por otra parte, la indicación de llevar el seguimiento de las condiciones ambientales en que se manipula el MR, podría quedar estipulado en el punto anterior, como se ha sugerido).</u></p>	Chile

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
ANALYTICAL PROTOCOL FOR MONITORING THE STABILITY AND PURITY OF PESTICIDE REFERENCE MATERIALS AND INDIVIDUAL STOCK SOLUTIONS	
<p>Para 9. Para realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del MR y su uso después de la fecha de caducidad, siempre que la pureza del MR sea aceptable<i>acceptable y no comprometa el propósito del ensayo analítico</i>, pueden considerarse dos métodos.</p> <p>En el método 1, la estabilidad del MR nuevo y caducado/soluciones madre nuevas y viejas se determina simultáneamente, y es aplicable a los patrones puros y sus soluciones madre conexas. Las comparaciones del área de pico o concentración deben realizarse lo más cerca posible de las<i>bajo</i> condiciones de repetibilidad y reducir otras fuentes de variación en la respuesta del instrumento, como el uso de un patrón interno, si corresponde. Si la desviación (en el área de pico/pureza) después de la caducidad se encuentra dentro del 10 %, el analito en el MR es aceptable y, por lo tanto, puede reunir las condiciones para su uso continuo como MR. Para patrones puros y soluciones madre, el seguimiento de la pureza y la estabilidad puede realizarse de forma regular hasta un máximo de 10 años (SANTE) siempre que la pureza siga siendo aceptable^{5,6,5}. Este método se basa en el documento de orientación de SANTE (SANTE/11312/2021). Aquí se necesitaría nuevo MR para la comparación.</p> <p>Sacar lo mas cerca posible porque suma incerteza</p>	Argentina
The references "5,6,5" should be changed to "5,6".	USA
<p>Método 1: Comparación de la estabilidad de los patrones de referencia de plaguicidas, viejos y recién adquiridos; aplicable a patrones puros de material de referencia y soluciones madre conexas</p> <p><u>Cambio propuesto</u>: Incluir algún criterio estadístico para el soporte de la evaluación de la vigencia</p> <p><u>Comentario</u>: Recomendamos emplear algún criterio estadístico para realizar la comparación de los datos obtenidos en la evaluación de la vigencia. Por ejemplo, pruebas de comparación de medias tipo t-Student o HSD-Tukey, esto con el fin de darle un mejor soporte al concepto emitido y contar con una evidencia objetiva. Este tipo de pruebas son de gran utilidad en el momento de presentar las evidencias a los organismos de acreditación.</p>	Colombia
<p>Para 11. Preparar una nueva solución madre del patrón del MR viejo (o caducado) y <u>el material</u> recién adquirido de la concentración adecuada. La concentración adecuada dependerá de la respuesta del MR en el detector. En general, para HPLC-DAD/GC-FID, se obtiene una buena respuesta entre 10 ppm y 100 ppm. Una mayor concentración del MR puede conducir a la saturación del detector.</p>	Argentina
<p>Para 11. Preparar una nueva solución madre del patrón del MR viejo (o caducado) y recién adquirido de la concentración adecuada. La concentración adecuada dependerá de la respuesta del MR en el detector. En general, para HPLC-DAD/GC-FID, se obtiene una buena respuesta entre 10 ppm y 100 ppm<i>ppmy para LC(GC)-MS entre 0,1 y 1,0 µg/mL</i>. Una mayor concentración del MR puede conducir a la saturación del detector.</p> <p>Se sugiere incluir el rango de concentraciones adecuado para las técnicas de GC-MS y LC-MS. Por otro lado, se recomienda el uso de unidades del SI en vez de ppm, para que el documento esté alineado con lo indicado por el Vocabulario Internacional de Metrología (VIM, CEM).</p>	Colombia
<p>Para 12 Inject the standard solution of the new RM prepared from the stock solution at an appropriate concentration into the instrument (HPLC⁶-DAD⁷ /HPLC-UV⁸ /GC⁹-FID¹⁰ /LC-MS¹¹ and GC-MS in full scan mode<i>GC-MS</i>) and record the peak area. Perform a minimum of five replicate measurements to obtain an acceptable level of variation (% RSD ≤ 10%). The mean value of the peak area for the new stock solution is taken to be 100% and is also used as a basis for the calculation of the percentage-difference.</p> <p>LC-MS or GC-MS in SIM or SRM mode is often used for quantitation.</p>	Canada

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
<p>Paras 12 and 13. Se sugiere indicar el uso de un estándar interno en conjunto, tanto en la solución de referencia (MR nuevo punto 12) tomada como 100%, como en la solución a evaluar (vieja, punto 13).</p> <p>Se podría sugerir, que las inyecciones de las soluciones de los puntos 12 y 13, sean realizadas en forma alternada en el instrumento utilizado para la medición de las señales analíticas.</p>	Chile
<p>Para 12. Inyectar la solución estándar del nuevo MR preparada a partir de la solución madre a una concentración adecuada en el instrumento (HPLC⁶-DAD⁷/HPLC-UV⁸/GC⁹-FID¹⁰/ LC-MS¹¹ y GC-MS en modo de barrido completo-GC-MS) y registrar el área de pico. Realizar un mínimo de cinco mediciones repetidas para obtener un nivel aceptable de variación (% de RSD ≤ 10 %). Como valor medio del área de pico para la nueva solución madre se toma el 100 % y se utiliza también como base para el cálculo de la diferencia porcentual.</p>	Colombia
<p>Para 13. Inject the old standard solution prepared from the stock solution at the same concentration as the new RM into the instrument and record the peak area. Perform a minimum of five replicate measurements to obtain a mean value of the peak area for the old standard with %RSD ≤ 10%. 13. bis. Spike a different RM (unexpired) as an internal standard into the standard solution of the RM. Inject the solution and record the peak area of the RM and the internal standard, and calculate the average ratio of RM area to the internal standard area. The internal standard peak should have a similar abundance to the RM being verified and it should not interfere with the analysis of the target RM in either retention time or molecular weight (m/z).</p> <p>Move revised paragraph 22 into Approach 1 before Paragraph 14 and after Paragraph 13.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Approach 2 determines the purity and Approach 1 determines the stability. • The internal standard should be incorporated into Approach 1, where peak areas obtained at different time periods are being compared to determine the stability. In addition, an internal standard that behaves similarly to the RM should mitigate the impact of the other sources of peak area variation. When there is a need to determine concertation in Approach 2, it can always refer to Approach 1. Therefore, in Approach 1, it introduces two methods to determine the % difference between old and new standard. The first method is based on the absolute peak area comparison described in Paragraph 12 and 13. The second method is according to the ratio of peak area for the RM compared to the internal standard described in Paragraph 22, which needs to be incorporated in Approach 1. • Further wording needs to be considered where “internal standard” in the text or context after incorporation. 	Canada
<p>Para 13. Se recomienda realizar mínimo 10 mediciones para poder aplicar pruebas estadísticas aceptables, tales como t-student o equivalentes.</p>	Colombia
<p>Para 14 If the means from at least five replicate measurements for each of two standard solutions (old and new) do not differ by more than ±10 %, the old (expired) standard may be considered suitable for use. The mean value from the new solution is taken to be 100 % and is also used as a basis for the calculation of the percentage-difference.If the mean peak area of the old stock solution shows a deviation ≤ 10% in comparison to the new stock solution, the old (expired) standard may be considered suitable for use.</p> <p>This change is according to SANTE 11312/2021 v2. to avoid confusion in calculation of the percentage-difference</p>	Canada
<p>Para 15. Se debería establecer una frecuencia mínima aceptable, no dejarlo abierto</p>	Argentina
<p>Para 15. We would like to propose that the formula for calculating the deviation between the old stock standard and the new stock standard should be explained.</p> <p><u>Rationale</u>: This formula helps to avoid bias or misunderstanding in the calculation.</p>	Indonesia

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
<p>Para 16. Se solicita especificar cada cuanto tiempo se debe llevar el registro gravimétrico e indicar que este se debe registrar también antes y después de cada uso.</p>	Chile
<p>Para 16. Durante el almacenamiento deben llevarse los registros gravimétricos del MR (abierto o sin abrir), tanto sólido como líquido y sus respectivas soluciones madre. Antes de registrar el peso, se debe dejar que el matraz volumétrico que alcance la temperatura ambiente y se debe limpiar para eliminar cualquier humedad adherida. Cuando la exposición del MR y las soluciones madre a altas temperaturas y luz sea realmente necesaria debe ser lo más breve posible.</p> <p>Se sugiere eliminar la palabra matraz volumétrico y dejarlo de manera general como recipiente. Esto dado a que no es recomendable almacenar material volumétrico en condiciones de baja temperatura dado a que se puede afectar la calibración. Por otro lado, excluye el uso de soluciones preparadas gravimétricamente donde no se hace uso de material volumétrico.</p>	Colombia
<p>Método 2: Verificación de la pureza de patrones puros del material de referencia de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado (no es adecuado para la verificación de soluciones madre)</p> <p><u>Cambio propuesto:</u> Incluir dentro del concepto de ampliación de vigencia el seguimiento en términos de área absoluta o relativa en el tiempo</p> <p><u>Comentario:</u> Para el caso de soluciones mix de plaguicidas el concepto de pureza ya no aplica. Por lo tanto, recomendamos ampliar el concepto para dar cobertura a estas y poder hacer el seguimiento en términos de áreas absolutas o relativas</p>	Colombia
<p>Para 18. Se sugiere dejar como condiciones lo más cercanas posibles a las indicadas por el PMR, esto dado a que muchos de los estándares son certificados empleando cromatografía con detectores convencionales y los laboratorios dado a necesidad de transición tecnológica ahora cuentan con equipos tipo LC-MS y GC-MS, lo cual dificulta aplicar este criterio de manera general.</p>	Colombia
<p>Para 19. En la preparación de estas soluciones, se sugiere considerar también, analizar impurezas (otras señales) que pudiera aportar el estándar interno, como también evaluar una solución “blanco” del disolvente correspondiente, en que se prepara la “solución estándar stock” o “solución madre”, en las mismas condiciones analíticas que la solución del MR. De esta manera, restar cualquier señal analítica, asociada a impurezas que no son aportadas por el MR en evaluación, y que posteriormente deben compararse con el certificado de análisis.</p>	Chile
<p>Para 19. Preparar una nueva solución madre de los patrones puros recién adquiridos del MR y el patrón interno (un de MR diferente no caducado)-viejo (caducado) recién adquirido de la concentración apropiada en un disolvente orgánico adecuado adecuada. La concentración adecuada dependerá de la respuesta del MR en el detector. En general, para HPLC-DAD/GC-FID, se obtiene una buena respuesta entre 10 ppm y 100 ppm. Una mayor concentración del MR puede conducir a la saturación del detector.</p> <p>Se sugiere incluir el rango de concentraciones adecuado para las técnicas de GC-MS y LC-MS. Por otro lado, se recomienda el uso de unidades del SI en vez de ppm, para que el documento esté alineado con lo indicado por el Vocabulario Internacional de Metrología (VIM, CEM).</p>	Colombia
<p>Para 20. The standard solution of the RM prepared at an appropriate concentration from the stock solution is injected into the instrument (HPLC-DAD /HPLC-UV /GC-FID/ LC-MS and GC-MS in full scan mode) as per the analytical conditions mentioned in the product information sheet/CoA and the percent peak area so obtained is recorded as percent purity. A minimum of five <u>three</u> replicate measurements should be performed to obtain a mean value of percent purity and the %RSD should be $\leq 10\%$. The instrument should be calibrated as per the conditions recommended by the manufacturer.</p> <p>We would like to propose that three minimum replicates might be preferable to five replicate measurements.</p> <p>Rationale: When the instrument is ready to be used, deviations from sample injection should not have a significant effect. If there is a significant difference in detector response, this indicates troubleshooting, and all measurements must be repeated.</p>	Indonesia

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
<p>Para 21. Compare the mean value of verified purity obtained from the laboratory analysis with the reference value of purity provided in the product information sheet/CoA. Significant deviation should not be observed in the purity figure provided by the manufacturer and the purity obtained in the laboratory.</p> <p>This sentence is redundant because the statement is detailed in Paragraph 24.</p>	Canada
<p>Para 21. En el texto se plantea el concepto “diferencia significativa”, esto implicaría realizar un análisis estadístico como un análisis de varianza, lo cual no se indica en el procedimiento. De acuerdo a lo anterior, se sugiere definir si es efectivamente esto lo que se desea indicar o si solamente se desea evaluar si existe o no una diferencia mayor al 10%.</p> <p>Se sugiere modificar redacción como se indica a continuación:</p> <p>Para 22 El documento dice: “Inyectar la solución y registrar el área de pico del MR y el patrón interno, y calcular la relación promedio del área del patrón interno y el área del MR”.</p> <p>Para mejor entendimiento, podría decir: “Inyectar la solución y registrar el área de pico del MR y el patrón interno, y calcular la relación promedio entre el área del MR y la del área del patrón interno.</p>	Chile
<p>Para 22. Spike a different RM (unexpired) into the standard solution of the analyte RM. This different RM serves as an internal standard. Inject the solution and record the peak area of the RM and the internal standard and calculate the average ratio of internal standard area to RM area. The internal standard peak should have a similar abundance to the RM being verified and it should not interfere with the analysis of the target analyte.</p> <p>Move revised paragraph 22 into Approach 1 before Paragraph 14 and after Paragraph 13.</p> <p>See comment in Paragraph 13</p>	Canada
<p>Para 24. After expiry of the RM, if the mean value of percent purity in terms of percent peak area obtained for the RM during analysis shows a deviation \leq 10% and the reference value do not differ by more than ± 10 %, the RM may be considered suitable for use in the laboratory. The mean value from the reference value is taken to be 100 % and is also used as a basis for the ratio-calculation of peak area for the RM compared percentage-difference. Considering a slight alteration in purity but a possible significant shift in concentration, it is recommended to determine the internal standard is \leq 10%, stability of the RM and meet ± 10 % criteria in Approach 1 while using Approach 2the RM may be considered suitable for use in the laboratory.</p>	Canada
<p>Para 25. Se solicita especificar cada cuanto tiempo se debe llevar el registro gravimétrico e, indicar que este se debe registrar también antes y después de cada uso.</p>	Chile
<p>Para 25. Volumetric flasks are used only for stock solutions, not RMs. Stock solutions are not covered by approach 2.</p>	USA
<p>Para 26. Se puede sugerir el tratamiento de datos al cabo del año, plantear la manera de continuar /extender el ensayo o establecer periodos de aceptación o tolerancia para la sustancia estudiada.</p>	Argentina
<p>Para 26. <u>Categoría:</u> Sugerencia método 3, seguimiento en área relativa y análisis de estabilidad a largo plazo (estudio clásico ISO Guía 35) <u>Cambio propuesto:</u> Incluir un nuevo método para la ampliación de la vigencia de los MR tipo mix (mezcla de 1 o más plaguicida). Se sugiere para este método los siguientes pasos.</p>	Colombia

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
<ol style="list-style-type: none"> 1. Preparar una nueva solución madre del MR mix recién adquirido y del patrón interno (un MR diferente no caducado) de concentración apropiada en un disolvente orgánico adecuado. 2. La solución estándar del MR preparada a una concentración adecuada a partir de la solución madre se inyecta en el instrumento (HPLC-DAD /HPLC-UV /GC-FID/ LC-MS y GC-MS) Se debe realizar un mínimo de diez mediciones repetidas para obtener un valor medio del área absoluta o relativa. El instrumento debe calibrarse según las condiciones recomendadas por el fabricante. 3. Repetir el mismo procedimiento a intervalos regulares de un año utilizando una nueva solución madre del MR, particularmente antes y después de la caducidad del MR para realizar un seguimiento de su estabilidad durante el almacenamiento prolongado. 4. Realizar un análisis de regresión (área absoluta o relativa en función del tiempo). Si no se observa una regresión significativa, el MR puede considerarse adecuado para su uso. 5. Durante el almacenamiento se deben llevar los registros gravimétricos del MR (abierto o sin abrir), tanto sólido como líquido. Antes de registrar el peso, se debe dejar que el recipiente alcance la temperatura ambiente y se debe limpiar para eliminar cualquier humedad adherida. Cuando la exposición del MR y las soluciones madre a altas temperaturas y luz sea realmente necesaria debe ser lo más breve posible. 6. Se debe llevar el registro diario de las condiciones de almacenamiento (temperatura) así como la fecha de uso del MR. Además, se debe registrar la temperatura a la que se abre el MR. 7. Se debe llevar a cabo un seguimiento estricto del comportamiento del instrumento por medio de cartas de control, esto con el fin de evitar la emisión de un concepto erróneo dada a la inclusión de un factor de sesgo por deriva del instrumento. <p><u>Comentario:</u> Muchos laboratorios por temas de trazabilidad y rápidos en la implementación de métodos analíticos han optado por la adquisición y uso de materiales de referencia tipo mix (mezclas de 2 o más componentes) certificados bajo las ISO 17034. Sin embargo, al igual que los estándares analíticos puros, estas soluciones mezcla sufren del mismo problema en cuanto a su corta vigencia. Dado el alto costo asociado con la adquisición de este tipo de MRs, se sugiere incluir un método para poder darles cobertura y poder ampliar su vigencia.</p> <p>El método propuesto en este comentario contempla un enfoque basado en los estudios clásicos de estabilidad a largo plazo de la Guía ISO 35, comúnmente usados para la elaboración de materiales de referencia.</p>	

COMMENT	MEMBER/OBSERVER
DEFINITIONS	
DEFINICIONES Se sugiere incorporar las definiciones de "standard" / "estándar" "stock standard solution" / "soluciones estándares stock" "soluciones madres" "RSD%" "CdA" y/o "CoA"	Chile