

AMENDEMENT DU PLAN DE L'ÉTUDE

Numéro de l'étude : AAC23-XXXR *matière active* sur *une culture*
Section(s) visée(s) : 24 à 41

24. PERSONNEL DU LABORATOIRE/NUMÉRO D'IDENTIFICATION DE L'ESSAI

(Responsable des sections 25 à 41)
Le responsable principal et le gestionnaire du site d'essai doivent signer le formulaire d'acceptation des BPL (annexe A) et le retourner comme indiqué.

RESPONSABLE PRINCIPAL

N°. d'identification de l'essai

Le nom du responsable principal sera précisé à une date ultérieure et ajouté au moyen d'un amendement.

AAC23-XXXR-XXX

Le nom du responsable principal doit être connu avant l'expédition des échantillons.

GESTIONNAIRE DU SITE D'ESSAI

Le nom du gestionnaire du site d'essai sera précisé à une date ultérieure et ajouté au moyen d'un amendement.

Le nom du laboratoire sera précisé à une date ultérieure et ajouté au moyen d'un amendement.

25. INVENTAIRE DES ÉCHANTILLONS DE LABORATOIRE

Les échantillons de cultures traitées et de cultures non traitées seront reçus des sites énumérés à la section 20 (pour connaître les personnes responsables, voir la section 10). Informer le responsable principal et le directeur de l'étude de la réception de ces échantillons en leur retournant (par télécopieur, courriel ou courrier) une copie dûment remplie de la chaîne de possession ou un formulaire similaire utilisé par le laboratoire confirmant la réception des échantillons.

26. IDENTIFICATION, ENTREPOSAGE ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS DE LABORATOIRE

À chaque échantillon (de produit agricole brut, de partie prélevée de la plante, destiné à mesurer la stabilité à l'entreposage, à valider la méthode, etc.), le laboratoire doit attribuer un numéro unique d'identification (nota : l'emploi du numéro d'échantillon de terrain est acceptable). Il faut maintenir une référence croisée entre le numéro d'échantillon de laboratoire attribué et l'identification utilisée dans le formulaire de la chaîne de possession des échantillons reçu des sites sur le terrain. Les deux numéros d'identification doivent figurer dans le rapport d'analyse.

Entreposez les échantillons dans un endroit à accès limité et à des températures qui assurent l'intégrité des échantillons congelés (généralement à moins de -18 °C [0 °F]) jusqu'à l'extraction. Compte tenu des fluctuations normales de température qui sont attribuables aux cycles du congélateur, au déplacement des échantillons, etc., une fluctuation de la température entre -18 °C et -5 °C durant au maximum 6 heures est considérée comme acceptable. Les échantillons peuvent être conservés entiers ou macérés, selon le mode opératoire normalisé (MON) qu'emploie le laboratoire d'analyse. Cependant, si la macération cause une détérioration des résidus, alors les échantillons devront être conservés entiers jusqu'à l'extraction. Nota –

l'échantillon entier doit être macéré avant le prélèvement d'un échantillon pour l'analyse, **et les échantillons ne doivent pas être composites**. Communiquer avec le directeur de l'étude pour obtenir des instructions si nécessaire. Les températures, les conditions et l'emplacement d'entreposage des échantillons doivent être surveillés et consignés.

27. PRÉPARATION EN LABORATOIRE DES ÉCHANTILLONS PROVISOIRES D'ÉVALUATION DE LA STABILITÉ À L'ÉTAT CONGELÉ

À la réception des échantillons prélevés sur le terrain et des articles de référence (voir section 28), préparez et congelez quatre séries d'échantillons provisoires d'évaluation de la stabilité à l'état congelé pour chaque partie végétale, à partir d'un échantillon témoin macéré. Chaque série doit comprendre trois échantillons qui sont enrichis à une concentration 10X LLMV de validation de la méthode, (p. ex. 10 ppm), ainsi que quatre échantillons non enrichis. Ces séries d'échantillons provisoires d'évaluation de la stabilité à l'état congelé pourraient être analysées s'il y a un délai pour la validation de la méthode et l'analyse de la stabilité des échantillons entreposés congelés, comme il est mentionné à la section 34 (vérifier auprès du directeur de l'étude si l'analyse des échantillons provisoires est requise). Au besoin, les échantillons provisoires seront analysés à deux points dans le temps : 1) dès que possible après que la validation de la méthode ait été achevée et approuvée par le directeur de l'étude; 2) à un moment adéquat permettant de couvrir la période qui va de la première journée de récolte à la dernière journée de l'analyse des échantillons prélevés sur le terrain. Les deux autres séries d'échantillons sont des doubles pouvant être utilisés dans les cas où un problème surviendrait au cours des analyses réalisées aux deux points dans le temps.

28. SPÉCIFICATIONS CONCERNANT L'ANALYSE

- **Définition des résidus** : matière active et métabolites (p. ex. cléthodime, 5-OH-cléthodime sulfone)
- **Définition des analytes** : matière active/métabolites ou produits de conversion (p. ex. DME sulfone, DME-OH sulfone)
- **Étalons internes** : (p. ex. chlorhydrate de glufosinate-méthyl-d₃, acide propanoïque-méthyl-d₃ et N-acétyl-glufosinate-méthyl-d₃)
- **Parties végétales/matrices** : (p. ex. graine de chanvre, huile de chanvre et farine de chanvre)
- **Limite inférieure de la validation de la méthode (LIVM)** = (p. ex. 0,01 ppm)

29. ÉLÉMENTS DE RÉFÉRENCE DU LABORATOIRE

Seuls les éléments de référence du laboratoire ainsi que les *matières actives* (et tout *métabolite et/ou étalon interne requis*) obtenus du détenteur de l'homologation doivent être utilisés, sauf si le directeur de l'étude en décide autrement. S'il y a lieu, pour obtenir les éléments de référence, communiquez avec le directeur de l'étude pour obtenir des informations, et consignez la demande dans le registre des données brutes.

Notez la date de réception, la source, le numéro de lot, l'état de pureté, les conditions d'entreposage et la date d'expiration des éléments de référence reçus. N'utilisez que des éléments de référence dont la conformité aux normes des BPN a été confirmée par analyse. Communiquez avec le directeur de l'étude en cas de préoccupations concernant la caractérisation de la conformité aux BPL, l'identification figurant sur l'étiquette de l'élément de référence (c'est-à-dire si le nom figurant sur le contenant ou le certificat d'analyse diffère du nom figurant sur le plan de l'étude), etc., et si aucun certificat d'analyse n'accompagne l'élément de référence. Sauf indication contraire de la part du directeur de l'étude, la caractérisation des propriétés des éléments de référence (pureté, identité, stabilité et solubilité du produit) et la conservation d'échantillons spécimen incombent au détenteur de l'homologation.

30. MÉTHODE DE RÉFÉRENCE

Indiquer le nom de la méthode de référence.

S'il est nécessaire d'apporter des modifications à la méthode de référence pour analyser une ou des parties végétales données, il faut mettre au point une méthode de travail. Cette méthode doit comprendre toutes les étapes nécessaires de l'analyse, y compris les conditions d'analyse, et comprendre une section expliquant pourquoi des modifications importantes à la méthode de référence étaient nécessaires.

Nota : toute méthode SM doit comprendre au moins deux transitions MRM pour chaque analyte, une à des fins de quantification, l'autre à des fins de confirmation.

Donnez au directeur de l'étude les renseignements précisés à la section 39 avant la validation de la méthode

31. PRÉPARATION DES ÉTALONS D'ÉTALONNAGE

Sauf si le directeur de l'étude en décide autrement, les courbes d'étalonnage doivent être réalisées à l'aide d'au moins cinq solutions étalons obtenues avec : a) au moins deux solutions mères différentes (c.-à-d. chacune préparée au moyen de différentes pesées de l'élément de référence) injectées en alternance^[1] ou b) une seule solution mère qui a été vérifiée par comparaison avec la concentration d'une autre solution mère.

La réponse des solutions étalons **doit englober** : la concentration la plus faible et la plus élevée utilisée pour la validation de la méthode; la réponse de l'analyte des échantillons enrichis; les échantillons traités dont la concentration des résidus est supérieure à la LIVM; et (s'il y a lieu) les échantillons d'extension de la validation de la méthode. L'utilisation d'une solution étalon^[2] vierge ou d'un blanc dans la série d'étalonnage n'est pas acceptable. Une courbe d'étalonnage doit être tracée pour chaque analyte énuméré dans la définition des analytes au moyen de solutions étalons à base de solvant. L'utilisation de solutions étalons dans des matrices apparentées plutôt que des solutions étalons à base de solvant doit être justifiée sur le plan expérimental durant la validation de la méthode et approuvée par le directeur de l'étude pour usage futur. Si l'utilisation d'étalons d'étalonnage appariés à la matrice est nécessaire, les résultats de validation de la méthode doivent être générés à l'aide d'étalons d'étalonnage à base de solvant et d'étalons d'étalonnage appariés à la matrice. L'approbation du directeur de l'étude doit être obtenue pour une utilisation ultérieure des normes d'étalonnage appariées par matrice.

32. SÉRIES À ANALYSER

Il faut équilibrer/conditionner le système d'analyse avant le début d'une série d'analyses pour s'assurer que le système en entier convient à l'analyse. Si des injections préalables (conditionnement) font partie d'une séquence, elles doivent être clairement désignées comme des séries de conditionnement. À chaque série d'analyse, les blancs de solvant, les blancs de réactif et les blancs de matrice (si des étalons appariés à la matrice sont utilisés) doivent passer avant la première série de solutions étalons. En outre, il faut injecter un blanc de solvant immédiatement après la solution étalon la plus concentrée ou l'échantillon enrichi le plus concentré, pour s'assurer que l'appareil est exempt de résidus et/ou d'interférences. La série complète d'étalons (tous les étalons utilisés pour préparer la courbe d'étalonnage) doit être

^[1] Par exemple, (X, O, X, O, X), mais pas (X, X, X, O, O), où X est la solution étalon préparée avec une solution mère et O, la solution étalon préparée avec une deuxième solution mère.

^[2] Une solution étalon de concentration nulle est une solution d'étalonnage ne contenant aucun des analytes recherchés (peut contenir l'étalon interne).

injectée avant le premier échantillon et après le dernier échantillon. De plus, il faut intercaler d'autres étalons pendant les séries d'analyse pour s'assurer de la qualité de l'ajustement à la courbe d'étalonnage. Les concentrations extrapolées^[3] acceptables, pour les étalons injectés, doivent se situer à $\pm 20\%$ de leurs concentrations théoriques respectives. Les valeurs situées à l'extérieur de cet écart doivent être expliquées et transmises au directeur de l'étude.

Chaque série d'injections (dont celles comprenant des extraits d'échantillons réinjectés ou dilués) devrait comprendre des solutions étalons, des échantillons témoins (non traités), des échantillons enrichis, un blanc de réactif et un blanc de solvant et, s'il y a lieu, des échantillons traités.

Pour les échantillons enrichis, le macérat enrichi doit être mélangé et laissé s'équilibrer pendant au moins 30 minutes avant l'extraction. Si l'analyte est instable ou volatil, cette période peut devoir être modifiée, contactez le directeur de l'étude pour obtenir des conseils.

Il faut répéter une fois l'injection de tous les échantillons de terrain et échantillons enrichis. La différence de réponse entre les injections en double doit être $\leq 10\%$, sinon l'échantillon doit être réinjecté en double. La valeur moyenne des résidus des deux injections acceptables doit être indiquée et utilisée dans tous les calculs ultérieurs. En cas d'échec de la réinjection, il faut examiner le problème. Si les réponses de l'injection en double sont toutes deux inférieures à la solution étalon la moins concentrée, il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.

33. VALIDATION DE LA MÉTHODE

La méthode doit être validée pour chaque composé indiqué dans la définition des résidus, pour chaque partie végétale prélevée, à l'aide d'une partie végétale (de préférence biologique) achetée en magasin ou de l'un des échantillons de terrain non traités. Pour valider une méthode, analysez au moins un échantillon témoin (non traité) et trois réplicats d'échantillons enrichis, à chacune des concentrations suivantes : **LIVM, 2 x LIVM et 10 x LIVM**. Il faut faire au moins dix échantillons de validation. La plage acceptable des taux de récupération est de 70-120 %, avec un écart-type relatif de $\leq 20\%$. Il faut obtenir une autorisation écrite du directeur de l'étude pour toutes les valeurs de récupération en dehors de cette plage.

Consignez la méthode de travail ainsi que les « points d'interruption » qui seront utilisés pour l'analyse des échantillons. Décrivez, pour cette méthode de travail validée point par point, tous les changements par rapport à la méthode de référence.

Dans le cadre de la validation de la méthode, il doit être possible de calculer la limite de détection (LD) et la limite de quantification (LQ) pour chaque analyte dans chaque matrice. Pour déterminer la LD et la LQ, il faut soit utiliser une méthode approuvée par le directeur de l'étude, soit analyser au moins six échantillons témoins enrichis à la LIVM.

Extension de la validation de la méthode

Lors de l'analyse des échantillons, si la concentration des résidus est plus élevée que la concentration la plus élevée validée, la validation de la méthode doit être élargie. Dès que possible, il faut analyser trois réplicats d'un échantillon témoin (non traité) enrichi à une concentration supérieure à la concentration de résidus la plus élevée mesurée dans les échantillons traités (consulter la section 35 pour plus d'information). Il faut analyser un blanc de solvant immédiatement après avoir analysé l'échantillon enrichi ou la solution d'étalonnage à la

^[3] Extrapoler veut dire déterminer les concentrations des solutions étalons à l'aide de l'équation de régression. On compare alors la concentration calculée de chaque étalon à la concentration réelle à l'aide de la formule : $\text{concentration observée} / \text{concentration théorique} \times 100$.

concentration la plus élevée. La plage acceptable des taux de récupération est de 70-120 %, avec un écart-type relatif de ≤ 20 %. Il faut obtenir une autorisation écrite du directeur de l'étude pour toutes les valeurs de récupération en dehors de cette plage.

Méthodes statistiques

Il faut établir les courbes d'étalonnage par **régression linéaire pondérée ($y = mx + b$)**, non forcée à l'origine, à moins qu'une autre méthode n'ait été approuvée par le directeur de l'étude. Les courbes d'étalonnage doivent avoir un coefficient de détermination (r^2) $\geq 0,99$ et la concentration extrapolée des solutions étalons doit être à ± 20 % de la concentration théorique. En général, des données formant les courbes d'étalonnage ne seront pas éliminées, sauf si une justification est envoyée au directeur de l'étude et que ce dernier l'approuve.

Field Code Changed

Veillez fournir au directeur de l'étude les renseignements précisés à la section 39, aux fins d'approbation, avant de procéder à l'analyse des échantillons.

34. ANALYSE DE LA STABILITÉ

Stabilité des solutions étalons (mères, intermédiaires/de travail et d'étalonnage)

La stabilité d'une solution étalon est la stabilité d'un composé dans une combinaison solvant/conditions d'entreposage unique pendant une période donnée. Si les solutions étalons (mères, intermédiaires/de travail et d'étalonnage) d'un composé d'analyse étalon utilisé dans le cadre de la présente étude (voir les sections 28 et 29) ne sont pas préparées et entreposées selon la méthode de référence décrite ci-dessus ou si elles ne sont pas fraîchement préparées chaque jour, il faut procéder à une vérification de la stabilité, à moins que la stabilité de ces solutions n'ait été documentée et approuvée par le directeur de l'étude. À cette fin, analysez un blanc de solvant/réactif pour vous assurer qu'il n'y a pas d'interférence, puis comparez le facteur de réponse moyen (au moins cinq injections répétées) de la solution mère vieillie (la période de vieillissement doit être de même durée que la plus longue période de conservation de l'étalon utilisée dans l'étude) au facteur de réponse moyen (au moins cinq injections répétées) d'une solution mère fraîche^[4]. Le composé d'analyse étalon sera considéré comme stable en solution si le facteur de réponse de la solution étalon vieillie ne s'écarte pas plus de ± 10 % des valeurs obtenues avec les solutions étalons fraîches. Si les valeurs se situent en dehors des limites, le directeur de l'étude ou le responsable principal peuvent demander une reprise des analyses.

Stabilité des analytes dans les extraits entreposés

Tous les extraits devraient être entreposés dans un réfrigérateur^[5]. La stabilité des analytes dans les extraits entreposés doit être démontrée si les extraits ne sont pas analysés dans les 24 heures suivant la préparation, sauf si la stabilité a déjà été déterminée pour une plus longue période. La stabilité doit être déterminée de la façon suivante :

- Analysez une série d'échantillons, puis laissez-les vieillir. Après une période de temps donnée, répétez l'analyse de la série d'échantillons. Si les résultats moyens de la première analyse (échantillons originaux) se situent à ± 10 % de ceux de la deuxième analyse (échantillons vieillis), les extraits sont considérés comme stables.

Toute autre méthode de détermination de la stabilité doit être approuvée par le directeur de

^[4] Solution étalon fraîchement préparée : étalon-mère préparé à partir d'une nouvelle pesée de l'élément de référence à la même DATE que la comparaison. Dans le cas des solutions intermédiaires/de travail/d'étalonnage, il s'agit de la nouvelle solution étalon préparée à la même DATE que la comparaison.

^[5] Par « entreposés dans un réfrigérateur », on entend entreposés à des températures de 2 à 9 °C, en général, avec des variations normales dues à l'ouverture de la porte, etc. Compte tenu des fluctuations normales de température qui sont attribuables aux cycles du réfrigérateur, au déplacement des échantillons, etc., une fluctuation de la température entre 1 et 15 °C durant au maximum 6 heures est considérée comme acceptable; communiquez avec le directeur de l'étude dès que possible si la température dans le réfrigérateur s'élève au-dessus de 15 °C.

l'étude.

Détermination de la stabilité à l'entreposage à l'état congelé

Si l'analyse des échantillons traités et non traités doit être réalisée dans les **30 jours** suivant leur prélèvement (*inscrivez la durée pour laquelle vous disposez de données de stabilité à l'entreposage à l'état congelé*), il n'est pas nécessaire de déterminer la stabilité des échantillons entreposés à l'état congelé.

Si une analyse de la stabilité à l'état congelé^[6] est nécessaire, il faut procéder le plus rapidement possible après la validation de la méthode. Au moyen d'un échantillon témoin prélevé sur chaque partie végétale, les échantillons doivent être enrichis avec chacun des composés de la définition des résidus à la concentration 10X LLMV de validation de la méthode. Au jour 0 (le jour où les échantillons entreposés à l'état congelé sont préparés), trois échantillons fraîchement enrichis et un échantillon témoin doivent être analysés. Pour toutes les autres périodes (pour chaque période requise plus deux séries en cas d'imprévu), il faut entreposer à l'état congelé au moins trois échantillons enrichis et quatre échantillons témoins non enrichis. Après la période d'entreposage appropriée, commençant à 30 ± 5 jours, puis tous les 90 ± 10 jours par la suite, pour chaque composé par partie végétale, il faut préparer et analyser trois échantillons témoins congelés fraîchement enrichis, ainsi qu'un échantillon témoin non enrichi et trois échantillons enrichis vieillis. Le dernier échantillon entreposé doit être analysé au bout d'un nombre de jours supérieur à l'intervalle le plus long entre la récolte et l'analyse^{[7][8]}.

Les taux de récupération des échantillons enrichis vieillis doivent être comparés aux taux de récupération des échantillons fraîchement enrichis. Les résultats de l'analyse de la stabilité à l'entreposage à l'état congelé doivent être communiqués au directeur de l'étude après l'analyse pour chaque durée d'entreposage (habituellement dans un délai d'une semaine maximum). Le directeur de l'étude doit aussi être prévenu, de vive voix ou par courriel, dans un délai de deux jours ouvrables (consigner le tout dans le registre des communications) et par écrit dans les **sept jours ouvrables** suivant l'événement ou sa constatation si les taux de récupération des échantillons fraîchement enrichis s'écartent de la plage de valeurs acceptables de 70 à 120 %, avec un écart-type ≤ 20 %.

35. ANALYSE DES ÉCHANTILLONS

Les échantillons doivent être analysés et les résultats consignés après la validation réussie de la méthode de travail. L'analyse doit être effectuée de la même manière que pour la validation de la méthode. **Toutes les modifications apportées à la méthode de travail peuvent exiger une revalidation de la méthode et doivent être approuvées par le directeur de l'étude.** Dans la mesure du possible, informez le directeur de l'étude avant de faire la modification. Toute modification apportée à la méthode de travail doit être consignée dans les données brutes et le rapport d'analyse final.

Pour chaque essai sur le terrain associé à la présente étude, analysez au moins un échantillon témoin (non traité) et tous les échantillons de résidus (traités) pour chaque partie végétale. Communiquez immédiatement avec le directeur de l'étude si vous détectez, dans les échantillons témoins, des concentrations de résidus qui sont de 20 % supérieures à la LIVM, quelle que soit la

^[6] Par « entreposés à l'état congelé », on entend entreposés à des températures en général inférieures à -18 °C (0 °F). Compte tenu des fluctuations normales de température qui sont attribuables aux cycles du congélateur, au déplacement des échantillons, etc., une fluctuation de la température jusqu'à -5 °C (23 °F) durant au maximum 6 heures est considérée comme acceptable; communiquez avec le directeur de l'étude dès que possible si la température dans le congélateur s'élève au-dessus de -5 °C.

^[7] La dernière période peut être plus longue ou plus courte que l'intervalle prévu de 90 jours, sous réserve de l'approbation du directeur de l'étude.

^[8] Les échantillons provisoires recueillis dont il est question à la section 27 doivent, si nécessaires, être analysés tel qu'on le décrit à la section 34.

partie végétale. Il faut aussi informer le directeur de l'étude dans un délai de cinq jours ouvrables si les résidus dans n'importe lequel des échantillons traités sont supérieurs à la concentration maximale de la validation de la méthode ou s'ils sont à l'extérieur de la plage d'étalonnage.

Outre les échantillons traités, au moins un échantillon témoin (non traité) et au moins deux échantillons enrichis concomitants, à deux concentrations différentes (comprises dans la plage des concentrations de résidus prévues), pour chaque composé indiqué dans la définition des résidus pour chaque partie végétale, doivent être analysés par série d'analyses. Le directeur de l'étude doit aussi être prévenu de vive voix ou par courriel, dans un délai de deux jours ouvrables (consigner le tout dans le registre des communications) et par écrit dans les **sept jours ouvrables** suivant l'événement ou sa constatation si les taux de récupération d'échantillons concomitants s'écartent de la plage de valeurs acceptables de 70 à 120 %, avec un écart-type ≤ 20 %.

Les extraits d'échantillons dont la réponse de l'analyte dépasse la plage de la courbe d'étalonnage devront être dilués en conséquence et réinjectés en temps opportun. Il est également possible que la validation de la méthode doive être élargie (voir la section 33). Tout échantillon traité dont la concentration en résidus est supérieure à la concentration validée lors de la validation initiale de la méthode doit subir une nouvelle extraction et être analysé de nouveau avec un enrichissement concomitant supérieur à la concentration de résidus prévue (en plus de l'élargissement de la validation de la méthode avec échantillons enrichis, section 33). Dans un tel cas, les échantillons traités peuvent être injectés avec un enrichissement englobant l'enrichissement concomitant, soit pendant l'élargissement de la validation de la méthode, soit avec une série distincte.

Veillez fournir au directeur de l'étude les renseignements précisés à la section 39, pour qu'il les examine et les approuve.

36. ÉLIMINATION DES ÉCHANTILLONS

Il faut conserver au moins 100 g des échantillons traités et témoins analysés dans le cadre de l'étude, pendant la plus longue des périodes déterminées de stabilité à l'état congelé. Les portions restantes, y compris les échantillons témoins qui n'ont pas été analysés au cours de l'étude, peuvent être éliminées une fois que les résultats d'analyse ont été approuvés par le directeur de l'étude. Il faut obtenir l'approbation du directeur de l'étude avant d'éliminer les échantillons archivés. Les extraits des échantillons peuvent être éliminés après l'analyse des données.

37. PLAN DE L'ÉTUDE EN LABORATOIRE, MODIFICATIONS APPORTÉES AUX MON – RECHERCHE EN LABORATOIRE

Consultez le directeur de l'étude pour tout changement souhaité au plan de l'étude **avant de procéder**. Le cas échéant, un amendement sera publié. Dans tous les cas où des modifications non autorisées ont été apportées au plan de l'étude ou à un mode opératoire normalisé, le responsable principal ou le directeur de l'étude devra remplir une déclaration de déviation et y décrire les modifications apportées. Toute modification doit être signalée au directeur de l'étude, de vive voix ou par courriel, dans un délai de **deux jours ouvrables** (consigner le tout dans le registre des communications) et par écrit dans les **sept jours ouvrables** suivant l'événement ou sa constatation. Le directeur de l'étude doit ensuite évaluer les impacts de l'écart en question sur l'étude et prendre les mesures qui s'imposent.

38. DOCUMENTATION ET TENUE DES REGISTRES DE LABORATOIRE

Le responsable principal doit créer et tenir à jour un dossier pendant toute la durée de l'analyse. Le dossier contiendra une copie conforme du plan de l'étude, toutes les données brutes utiles, les documents, les registres, la correspondance et le rapport d'analyse final. En outre, le laboratoire doit tenir des registres et des archives qui contiennent les données relatives à l'entretien et à l'étalonnage de l'équipement.

Toutes les opérations, données et observations doivent être consignées dans le carnet, les registres ou les formulaires par le technicien analyste, et doivent être signées et datées lors de leur consignation. Le numéro de l'essai et le numéro de page doivent figurer sur toutes les pages de données brutes. À tout le moins, il faut recueillir et mettre à jour les données brutes suivantes :

- nom des personnes qui assument des tâches de laboratoire précises;
- information sur la chaîne de possession;
- éléments de référence, certificats d'analyse, reçus, informations relatives à l'utilisation, aux conditions d'entreposage et d'élimination des échantillons;
- conditions et lieux de conservation des échantillons;
- solutions étalons et agents réactifs préparés : information sur les conditions de conservation, les calculs de dilution et les préparations;
- nom, numéros de lot, dates de péremption et sources des solvants (fabricants);
- feuilles de travail utilisées pour les analyses, y compris les précisions sur la dilution des extraits;
- données sur l'enrichissement des récupérations concomitantes;
- données sur l'enrichissement pour l'évaluation de la stabilité en cours de conservation;
- tous les chromatogrammes, y compris ceux ne figurant pas au rapport;
- feuilles de calcul, analyse statistique (moyennes, écarts-types);
- déclarations de déviation du plan de l'étude, de la méthode de travail et des MON.

39. RAPPORT DE LABORATOIRE PRÉSENTÉ AU DIRECTEUR DE L'ÉTUDE

À chaque étape de production de rapports, il faut à tout le moins transmettre au directeur de l'étude une copie des documents suivants :

Préparation de la validation de la méthode

- certificats d'analyse pour tous les éléments de référence nécessaires au laboratoire;
- justification des modifications importantes apportées à la méthode de référence;
- méthode de travail proposée
- feuilles de travail pour la préparation des échantillons provisoires aux fins de la détermination de la stabilité à l'entreposage.

Validation des méthodes

- Méthode de travail (y compris les points d'interruption et tous les changements apportés s'ils diffèrent de l'élaboration de la validation de la méthode);
- résultats, y compris :
 - o résumé des données;
 - o information sur l'acquisition;
 - o courbes d'étalonnage avec l'équation pour le type de régression appliquée et le coefficient de détermination (r^2);
 - o (le cas échéant) résultats de validation de la méthode générés à l'aide d'étalons d'étalonnage à base de solvant et d'étalons d'étalonnage assortis à la matrice;
 - o chromatogrammes du solvant, du blanc des réactifs, des étalons, des échantillons enrichis et de l'échantillon témoin (non traité);
 - o feuilles de calcul (formules et calculs), y compris :
 - précisions sur la dilution des extraits;
 - extrapolation pour les concentrations des solutions étalons;
 - pourcentage de différence entre les injections en double (moyenne et

- écart-type, taux de récupération et écart-type relatif).
- solutions étalons : feuilles de travail pour la préparation, information sur les conditions d'entreposage, calculs de dilution et préparation;
- feuilles de travail pour la préparation des échantillons aux fins de la détermination de la stabilité à l'entreposage à l'état congelé (s'il y a lieu).

Analyse des échantillons

- résultats, y compris :
 - o résumé des données;
 - o information sur l'acquisition;
 - o courbes d'étalonnage avec l'équation pour le type de régression appliquée et le coefficient de détermination (r^2);
 - o chromatogrammes du solvant, du blanc des réactifs, des étalons, des échantillons enrichis ainsi que des échantillons traités et non traités;
 - o feuilles de calcul (formules et calculs), y compris :
 - analyse des résidus;
 - précisions sur la dilution des extraits;
 - extrapolation pour les concentrations des solutions étalons;
 - pourcentage de différence entre les injections en double (moyenne et écart-type, taux de récupération et écart-type relatif).

40. RAPPORT D'ANALYSE FINAL

Le rapport d'analyse final envoyé au directeur de l'étude doit comprendre, entre autres, les éléments suivants :

- certificats d'analyse des éléments de référence et leur identité : nom, structure, pureté, numéro de lot, date de péremption, source (fabricant) et entreposage;
- renvoi aux numéros d'identification des échantillons;
- description détaillée des sous-échantillonnages, des procédures de macération et des conditions d'entreposage des échantillons;
- modifications apportées aux méthodes de référence et but/justification de ces modifications;
- poids des étalons et procédures de préparation des étalons;
- description complète, point par point, de la méthode d'analyse utilisée;
- description détaillée des conditions d'entreposage des solutions mères et des solutions étalons (type de contenant, description du lieu d'entreposage notamment l'endroit et le nombre, la plage des températures et toutes les fluctuations de température);
- présentation claire d'exemples de calculs et d'analyses statistiques;
- analyse des résultats (validation de la méthode, résultats de l'enrichissement concomitant, résultats des échantillons de terrain, résultats de l'analyse de la stabilité) y compris une description de la façon dont les exigences du plan de l'étude ont été respectées et une description des modifications et déviations du plan de l'étude et/ou à la méthode de travail;
- données de validation des méthodes;
- données sommaires sur les étalons et les courbes d'étalonnage (plage des concentrations, type de régression, corrélation de x et de y);
- sommaire des données quantitatives relatives aux échantillons enrichis (p. ex. poids des échantillons, volumes finaux, volumes injectés, aire ou hauteur des pics, taux de récupération, écarts-types relatifs);
- sommaire des dates expérimentales importantes (dates de récolte, dates de réception des échantillons, dates de macération, dates d'extraction, dates d'analyse et nombre de jours entre la date de récolte et la date d'analyse);
- concentration des résidus dans les échantillons non traités et traités;

- données sur la stabilité des solutions étalons et des analytes dans les extraits (si généré à la section 34);
- données relatives à la détermination de la stabilité à l'entreposage à l'état congelé (si généré à la section 34);
- chromatogrammes représentatifs qui comprennent notamment les éléments suivants (à noter qu'une « série » correspond à l'injection d'une série d'échantillons qui sont analysés un jour donné) :
 - étalons (pour chaque analyte), inclure un chromatogramme de chaque concentration et la courbe d'étalonnage correspondante pour une série;
 - si des étalons appariés à la matrice sont utilisés, il faut ajouter aux fins de comparaison une courbe d'étalonnage au moyen d'étalons à base de solvants ainsi qu'un chromatogramme de la solution étalon équivalant ou se rapprochant le plus de la LIVM;
 - validation de la méthode (pour chaque composé et partie végétale) : un chromatogramme par concentration d'enrichissement utilisée (dont celles de l'élargissement de la validation de la méthode);
 - taux de récupération concomitants (pour chaque composé et partie végétale) : chromatogrammes affichant les taux de récupération à la LIVM et à la concentration d'enrichissement élevée;
 - témoins (pour chaque composé et partie végétale) : au moins un chromatogramme d'échantillon témoin par essai;
 - échantillons traités (pour chaque composé et partie végétale) : au moins dix chromatogrammes (tous, s'il y en a moins de dix dans le cadre de l'étude), illustrant des échantillons représentatifs pour chaque essai (si une concentration de résidus supérieure à la LIVM est détectée, inclure un échantillon représentatif présentant la concentration de résidus la plus élevée);
 - blancs : chromatogramme d'un solvant et d'un réactif. Inclure aussi un chromatogramme de blancs de solvant qui a été tracé après l'analyse d'un étalon à la concentration la plus élevée ou d'un échantillon enrichi à la concentration la plus élevée;
 - tous les chromatogrammes présentant des anomalies ou des incohérences.
- information justificative (p. ex. méthode d'acquisition, feuilles de calcul et séquences des analyses).

41. ARCHIVES DE LABORATOIRE

Une fois prêt, le rapport d'analyse final, accompagné de toutes les données brutes originales (copie papier ou copie numérisée [électronique]), doit être envoyé au directeur de l'étude sauf si celui-ci désigne un autre destinataire. Le responsable principal/du laboratoire d'essais conservera une copie numérisée ou imprimée de ces documents. Une fois l'étude terminée, les données brutes originales doivent être conservées de façon sécuritaire dans les archives du promoteur.

Justification d'un changement

Les sections 24 à 41 comprennent des renseignements concernant les méthodes de laboratoire et d'analyse utilisées dans la présente étude. Ces renseignements n'étaient pas disponibles lors de la première diffusion du plan d'étude.

Signatures

Directeur de l'étude :	_____	_____
	<i>Directeur de l'étude</i>	Date
Gestionnaire du site d'essai / Représentant du promoteur	_____	_____
	<i>Gestionnaire des présentations</i>	Date
Examiné par : Assurance de la qualité	_____	_____
	AQ	Date