

КИЇВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

М.В.ІЩЕНКО

Забезпечення і контроль якості аналізу

Навчальний посібник
для студентів хімічного факультету

Київ – 2023

Забезпечення і контроль якості аналізу (для студентів хімічного факультету)
/ Укладач: М.В.Іщенко.

Резензенти: Макаренко О.Г., к.х.н., доц.

Заславський О.М., д.х.н., доц.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
Розділ 1. Системи якості	5
1.1. Системи управління якістю	5
1.2. Міжнародний стандарт ISO 17025	9
1.2.1. Система управління лабораторією	11
1.2.2. Технічні вимоги	14
1.3. Правила OECD GLP	18
Розділ 2. Забезпечення якості хімічного аналізу	23
2.1. Метрологічні аспекти аналітичної хімії	23
2.2. Вибір методик лабораторіями	26
2.3. Валідація методик вимірювань	30
2.3.1. Селективність	35
2.3.2. Межа виявлення і межа кількісного визначення	37
2.3.3. Лінійний і робочий діапазон	42
2.3.4. Точність, правильність і прецизійність	45
Розділ 3. Контроль якості аналізу	54
3.1. Внутрішній контроль якості аналізу	54
3.2. Контрольні карти	56
Самостійні роботи	60
Література	72

ВСТУП

Важливість забезпечення якості хімічного аналізу і вимірювань і хімії не тільки для глобальної торгівлі, але і для глобального суспільства охарактеризована наступним твердженням «хімічні вимірювання відіграють все більшу роль в сучасному суспільстві і створюють основу для прийняття рішень». Придатність харчової продукції залежить від її складових, наприклад наскільки чиста вода для її приготування або чи присутній акріламід в продуктах, або наскільки багато вітаміну Ц, або бета-каротину, або проліну в соці, які стабілізатори присутні в хлібі або іншій харчовій продукції? Сплави мають відповідати певним специфікаціям для того, щоб їх можна було використовувати для виробництва інструментів або машин. Вартість платинової руди або відпрацьованих платинових каталізаторів залежить від вмісту платини. Можна привести багато інших прикладів. Це показує важливість правильних аналітичних результатів. Питання наступне: чому правильні аналітичні результати настільки важливі сьогодні? Наступні твердження допоможуть зрозуміти чому:

- Для прийняття правильних рішень необхідні певні настанови (наприклад, стандарти ISO)
- Настанови означають наявність нормативів, які є встановлені і контролюються.
- Настанови мають вплив на законодавчі, комерційні рішення, або на рішення відносно навколишнього середовища.
- Якість товарів залежить від вимірювань, яким мають довіряти.
- Надійні вимірювання потребують контрольованих і міжнародно визнаних процедур.

Висока якість вимірювань потребує кваліфікованих спеціалістів. Спеціалісти не обов'язково мають бути спеціалістами-хіміками. Будь-хто, хто має добрі знання і знайомий з даною сферою є (або може стати) спеціалістом. Проте спеціалісти потребують постійного додаткового навчання і їх знання мають оновлюватись на регулярній основі. Цей посібник призначений для поліпшення розуміння важливості забезпечення та контролю якості хімічного аналізу і призначений для фахівців різних галузей, яким необхідні додаткові знання в галузі забезпечення та контролю якості хімічного аналізу.

РОЗДІЛ 1. СИСТЕМИ ЯКОСТІ

1.1. Системи управління якістю

Нам необхідно розуміти, що лише контроль якості недостатній для досягнення якості на належному рівні. Використання підходу типу «тотальний контроль» є занадто дорогим, а в деяких випадках неможливим (наприклад, при аналізі харчових продуктів).

Отже, щоб підтримувати якість на належному рівні необхідно, щоб організація (тут ми маємо на увазі будь-яку організацію – виробника, лабораторію) розробила систему якості або систему управління якістю. Таким способом можливо запланувати якість ще на стадії виробництва або планування, зменшуючи ступінь контролю (а одночасно і його вартість).

Система управління якістю (СУЯ) – сукупність взаємопов'язаних і взаємодіючих елементів організаційної структури, визначених механізмів відповідальності та повноважень, процедур, а також процесів та ресурсів, які забезпечують загальне керівництво якістю.

В системі якості можна виділити дві частини:

- контроль якості (quality control) – частина СУЯ, яка забезпечує впевненість у тому, що вимоги щодо якості виконуються (в даний момент);
- забезпечення якості (quality assurance) – частина СУЯ, яка забезпечує впевненість у тому, що вимоги щодо якості будуть виконуватись.

Часто спостерігається плутанина між цими термінами, можливо через те, що реальні дії, які виконує організація (або лабораторія) можуть бути віднесені до обох частин СУЯ. Якщо взяти наприклад організації аналітичну лабораторію, то для забезпечення і контролю якості можна запропонувати наступні дії:

Забезпечення якості	Контроль якості
• тренування персоналу; • закупівля реактивів; • вибір та валідація методик; • організація робочих місць; • періодичний контроль обладнання	• програми професійних тестувань; • рутинний контроль якості; • статистичний контроль

Для того, щоб система управління якістю в організації (лабораторії) визнавалась замовником, вона повинна ґрунтуватись на якомусь загальновизнаному стандарті. На теперішній час існує багато стандартів, направлених на розбудову СУЯ в різних галузях. Нижче наведено деякий їх перелік:

ДСТУ EN ISO 9001:2018 Системи управління якістю. Вимоги (EN ISO 9001:2015, IDT; ISO 9001:2015, IDT)

ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій (EN ISO/IEC 17025:2017, IDT; ISO/IEC 17025:2017, IDT)

ДСТУ EN ISO 15189:2015 Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності (EN ISO 15189:2012, IDT)

ДСТУ ISO 22000:2019 Системи керування безпечністю харчових продуктів. Вимоги до будь-якої організації в харчовому ланцюзі (ISO 22000:2018, IDT)

Hazard Analysis and Critical Control Point

Good laboratory practice (GLP) –

Належна лабораторна практика

Good Manufacturing Practice (GMP)

– належна виробнича практика

Ці стандарти розділені на дві групи не просто так. Річ у тому, що стандарт ISO 9001 містить вимоги щодо СУЯ незалежно від роду діяльності підприємства чи організації і від того, чим вона займається. Інші перелічені стандарти є більш специфічними. Так, ISO 17025, ISO 15189, ISO 22000 є, по суті, ґрунтуються на стандарті ISO 9001 і містять деталізацією вимог ISO 9001 до специфічного роду діяльності. ISO 17025 застосовують випробувальні або калібрувальні лабораторії (не тільки ті, що займаються хімічним аналізом), ISO 15189 застосовують медичні лабораторії («Діла», «Синево»), а стандарт ISO 22000 застосовують виробники харчової продукції. Стандарти HACCP,

GLP, GMP стоять трохи особливо від ISO 9001. Хоча вони також також направлені на розбудову системи якості і містять близькі ідеї, вони не мають прямого перетину із стандартом ISO 9001. Стандарт HACCP призначений для підприємств, що займаються виробництвом харчової продукції, GLP – для організацій, що займаються доклінічними випробуваннями лікарських засобів, а GMP – для виробників лікарських засобів.

Стандарти серії ISO 9001 складаються з трьох частин:

ДСТУ EN ISO 9001:2018 Системи управління якістю. Вимоги (EN ISO 9001:2015, IDT; ISO 9001:2015, IDT)	Основний стандарт серії
ДСТУ ISO 9000:2015 Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів (ISO 9000:2015, IDT)	Словник термінів з якості
ДСТУ ISO 9004:2018 Управління якістю. Якість організації. Настанови щодо досягнення сталого успіху (ISO 9004:2018, IDT)	Настанови щодо поліпшення якості

В стандартах серії ISO 9001 розмежовують вимоги щодо СУЯ та вимоги щодо якості продукції. Стандарт ISO 9001 не висуває жодних вимог щодо якості продукції. Такі вимоги можуть бути викладені в інших стандартах, технічних умовах або регламентах або навіть сформульовані усно. Стандарти серії ISO 9001 стосуються організаційної структури підприємства та його системи управління якістю. Вважається, що якщо система управління підприємством відповідає вимогам цього стандарту, є певна впевненість щодо якості продукції. Крім того, якщо організація не змогла впровадити ISO 9001, то можна припустити, що вона не здатна досягнути мінімального порядку у своїй структурі.

Відповідність вимогам ISO 9001 свідчить, насправді, всього лише про деякий рівень надійності компанії/організації. Вважається, що наявність сертифікату ISO 9001 – це мінімальний рівень для входження на ринок. В деяких галузях сертифікація згідно ISO 9001 є обов'язковою, в деяких – ні.

Згідно серії стандартів ISO 9001 СУЯ може бути поділена на три частини:

- забезпечення якості (усунення невідповідностей до того як вони виникнуть);

- контроль якості;

- поліпшення якості.

Базові принципи стандарту ISO 9001, які перенесені на всі близькі до нього – це цикл PDCA: Plan – Do – Check – Act (плануй – виконуй – перевіряй – дій). Будь-яка діяльність організації повинна слідувати цьому принципу. Схема циклу PDCA наведена на рис.1

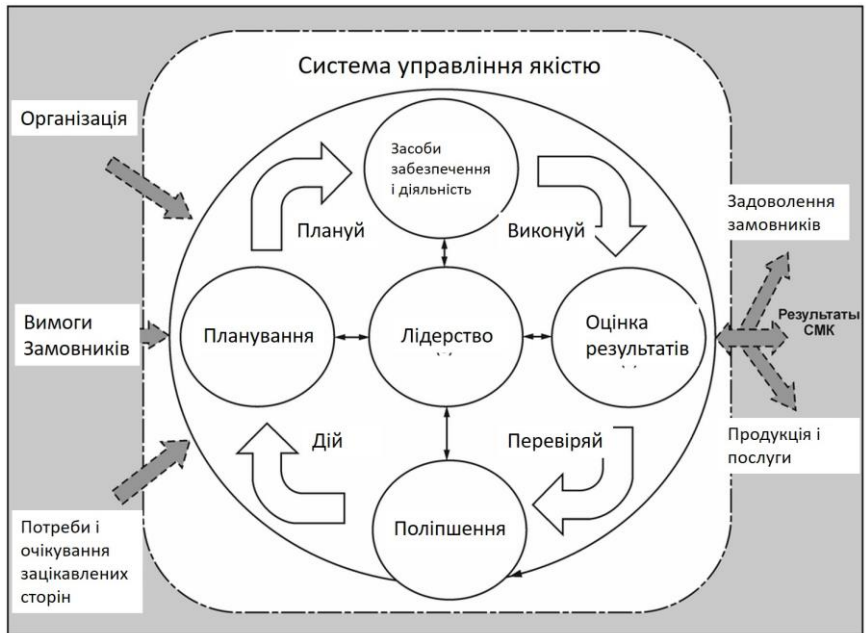


Рис. 1. Схема циклу PDCA згідно ISO 9001.

Система управління якістю згідно стандарту ISO 9001 ґрунтується на наступних принципах:

1. орієнтація на замовника;
2. лідерство;
3. залучення працівників;
4. процесний підхід;

5. системний підхід до управління;
6. постійне поліпшення (окрема особливість ISO 9001);
7. прийняття рішень на основі фактів;
8. взаємовигідні стосунки з постачальником.

1.2. Міжнародний стандарт ISO 17025

В даному підрозділі мова піде про міжнародний стандарт ISO 17025, а точніше, про його українську редакцію ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій.

Багато в чому цей стандарт повторює вимоги ISO 9001, з основних його глобальних принципів це:

- зосередження організації на замовнику;
- відповідальність керівництва;
- наявність системи якості.

Проте в той же час існують принципи відмінності:

ISO 9001			ISO 17025		
• сертифікація	системи		• сертифікація	системи	
управління;			управління;		
• відсутність	вимог	щодо	• засвідчення	технічної	
продукції			компетенції;		



**ГАРАНТОВАНА ЯКІСТЬ
ПОСЛУГ**

Тобто ISO 17025 містить критерії, які повинна впровадити лабораторія для того, щоб працювати компетентно. Стандарт містить також критерії акредитації лабораторій. Акредитація – незалежне і офіційне визнання компетентності лабораторії у проведенні випробувань або калібрувань. Наявність такого стандарту викликана необхідністю уніфікувати вимоги щодо компетентності на міжнародному рівні.

Сфера застосування стандарту ISO 17025: стандарт визначає загальні вимоги до компетентності, неупередженості та стійкого функціонування лабораторій. Цей стандарт застосовується до будь-яких організацій, що

здійснюють лабораторну діяльність, незалежно від чисельності персоналу. Замовники лабораторії, регуляторні органи, організації та схеми, що використовують експертну оцінку, органи з акредитації та інші використовують цей стандарт для підтвердження або визнання компетентності лабораторій. Стандарт стосується лабораторій першої, другої та третьої сторін, а також лабораторій, що займаються інспектуванням та сертифікацією продукції. Якщо лабораторія виконує вимоги цього стандарту, вона автоматично виконує вимоги ISO 9001 (але не навпаки!).

Стандарт складається з наступних розділів:

- 1 Сфера застосування
2. Нормативні посилання
- 3 Терміни та визначення понять
- 4 Загальні вимоги
- 4.1 Неупередженість
- 4.2 Конфіденційність
- 5 Вимоги до структури
- 6 Вимоги до ресурсів
- 6.1 Загальні положення
- 6.2 Персонал
- 6.3 Приміщення та умови навколишнього середовища
- 6.4 Обладнання
- 6.5 Метрологічна простежуваність
- 6.6 Продукція та послуги від зовнішніх постачальників
- 7 Вимоги до процесу
- 7.1 Аналізування запитів, тендерів та договорів
- 7.2 Вибір, верифікація та валідація методів
- 7.3 Відбирання зразків
- 7.4 Поводження з об'єктами для випробування або калібрування
- 7.5 Технічні записи
- 7.6 Оцінювання невизначеності вимірювання
- 7.7 Забезпечення достовірності результатів
- 7.8 Звітування про результати
- 7.9 Скарги
- 7.10 Невідповідна робота

7.11 Управління даними та інформацією

8 Вимоги до системи менеджменту

Далі ми досить швидко пройдемося по цим розділам, щоб зрозуміти суть і філософію стандарту ISO 17025. Фактично, розділи стандарту можна поділити на наступні частини: розділи 4-5 стосуються організації лабораторії, розділ 6 стосується забезпечення якості роботи лабораторії, розділ 8 стосується системи управління лабораторією, розділи 7.8., 7.9. стосуються зв'язку із замовником; інші розділи стосуються безпосередньо процесу виконання вимірювання/калібрування і контролю його якості і достовірності.

1.2.1. Система управління лабораторією

Розглянемо ці розділи трохи більш детально. Згідно вимог розділів 4 та 5, лабораторія повинна бути самостійною юридичною одиницею, забезпечувати конфіденційність результатів, захищати персонал від внутрішнього та зовнішнього тиску, Якщо лабораторія є частиною більшої організації, повинен бути розроблений механізм виключення конфлікту інтересів. Також у лабораторії повинен бути призначений персонал, обов'язками якого є забезпечення функціонування системи якості лабораторії.

Пункт 8 стосується структури та організації системи якості в лабораторії. Згадаємо, що побудова СУЯ в лабораторії це, перш за все, визначення всіх взаємодій і процесів у лабораторії, а потім розробка документації, що описує цю взаємодію. Насправді, якщо розібратись, в лабораторії орім безпосереднього виконання випробувань/калібрувань є велика кількість інших видів активності, що часто лишається «за кадром», проте всі ці види активності мають бути включені в систему якості лабораторії:

- придбання ресурсів;
- поводження із зразками;
- розробка та валідація методик;
- калібрування та повірка обладнання;
- навчання персоналу;

- контроль стану приміщень;
- багато іншого.

Всі ці види активності повинні бути задокументовані і описаний їх взаємозв'язок. Крім того, повинно бути визначено:

- хто відповідає;
- хто виконує;
- хто контролює.

Документація системи якості лабораторії звичайно включає:

- настанову з якості;
- стандартні операційні процедури;
- робочі інструкції;
- записи (форми, журнали).

Настанова з якості – це документ, який описує всі процедури щодо якості в лабораторії та їх взаємозв'язок. Фактично, це документ, який повністю описує «життя» лабораторії, зокрема, він містить посилання на всі інші супутні документи. В настанові з якості мають бути розписано як виконується кожен пункт стандарту ISO 17025 і хто за це відповідає, які в нього є ресурси та повноваження.

Стандартні операційні процедури і робочі інструкції – це документи, які детально описують певний процес в лабораторії. Вони можуть стосуватись будь-якого розділу стандарту, починаючи від придбання ресурсів та послуг і закінчуючи видачою результатів замовнику і зв'язку з ним.

Записи (або форми) – це документ, який містить підтвердження того, що певний процес виконується.

З цієї точки зору, контроль за документацією в лабораторії: та документація, де зміни контролюють (операційні процедури, інструкції); та документація, яку захищають від змін (робочі форми).

Приклад

Можливий перелік документації по придбанню ресурсів (реактивів) лабораторією.

Настанова з якості	Політика щодо придбання ресурсів, довірені постачальники. В настанові з якості вказано хто формулює вимоги щодо реактивів, хто оцінює придатність, хто має повноваження приймати рішення.
Стандартна операційна процедура реактивів «придбання реактивів»	Детальний опис процесу
Робоча інструкція «контроль якості реактивів»	Інструкція по проведенню вхідного контролю та оцінювання якості придбаних реактивів
Робочі форми: план закупівель список постачальників протокол тендера звіт про придатність реактивів додаткові дані (записи в робочих журналах, товарні чеки, рахунки, роздруківки хроматограм з процедури перевірки придатності реактивів)	Докази того, що процес під контролем

Тобто документація системи управління повинна охоплювати всю область роботи лабораторії і повністю відповідати вимогам стандарту. Тобто в документації має бути висвітлено, як виконується кожен пункт стандарту і хто за це відповідає.

Слід розуміти, що під «документацією» розуміється будь-яке джерело інформації, яка необхідна для роботи СУЯ. Тобто необхідно, щоб кожен документ був на обліку. Тобто, якщо якась інструкція посилається на інший документ, необхідно включення цього документу

в системі управління. Документи, які є частиною СУЯ повинні бути затверджені уповноваженою особою. Будь-який документ має бути затверджений. Для контролю документації в лабораторії необхідно забезпечити:

- застосування тільки діючих документів;
- забезпечити контроль змін в документах;
- забезпечити доступність документації тим, кому це потрібно

1.2.2. Технічні вимоги

Розділи 6 і 7 стандарту переважно відносяться до технічних вимог, що висуваються до лабораторії.

Технічна компетентність лабораторії ґрунтується на наступних основах (рис.2).

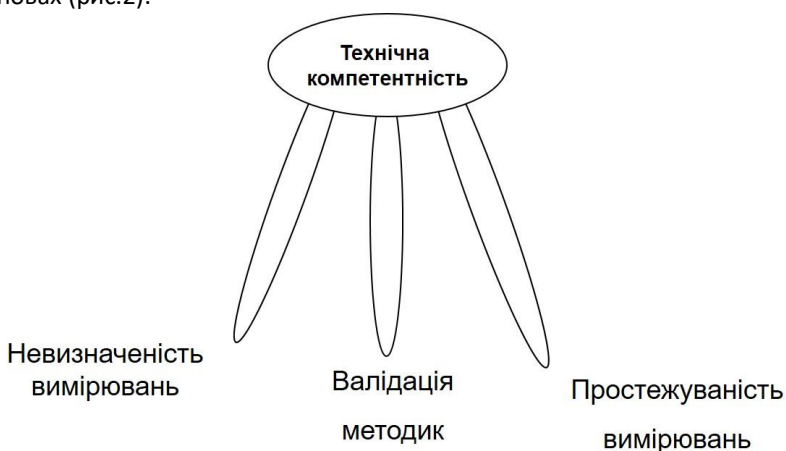


Рис.2. Основи технічної компетентності при проведенні випробувань.
Коротко розглянемо деякі з цих вимог.

6.2 Персонал	Керівництво повинно забезпечувати компетентність персоналу. Керівництво несе відповідальність за набір та підготовку персоналу. Починаючи з нагляду за стажерами і закінчуючи тими, хто підписує звіти про
--------------	--

	випробування. Певні види робіт повинні доручатись з урахуванням досвіду та майстерності. Повинні бути сформульовані цілі і вимоги щодо освіти, вимоги щодо досвіду, визначення специфічних потреб. Повинні бути посадові інструкції та повноваження на проведення кожного роду робіт.
6.3 Приміщення та умови навколишнього середовища	Повинні бути сформульовані технічні вимоги і умови щодо середовища лабораторії. Умови середовища лабораторії повинні сприяти правильному проведенню випробувань або калібрувань. Повинна бути забезпечено фізичне розділення несумісних видів робіт. Контроль доступу до приміщень має бути обмеженим.
6.4 Обладнання	Лабораторія повинна мати доступ до обладнання (включаючи, але не обмежуючись, засобами вимірювання, програмним забезпеченням, еталонами, стандартними зразками, стандартними довідковими даними, реагентами, витратними матеріалами або допоміжними засобами), що вимагається для правильного здійснення діяльності лабораторії та що може вплинути на результати. Лабораторія повинна мати процедуру поводження, транспортування, зберігання, використання та планового технічного обслуговування обладнання у спосіб, що дає впевненість у його правильному функціонуванні та запобігає забрудненню чи зношенню. Лабораторія повинна перевірити обладнання на відповідність визначеним вимогам, перш ніж вводити чи повертати його в експлуатацію.
6.5 Метрологічна простежуваність	Лабораторія повинна встановити і підтримувати метрологічну простежуваність результатів вимірювань за допомогою задокументованого нерозривного ланцюга калібрувань, кожен з яких робить свій внесок у невизначеність

	вимірювання, пов'язуючи їх з відповідним еталоном. Якщо метрологічна простежуваність до одиниць SI технічно неможлива, лабораторія повинна продемонструвати метрологічну простежуваність до відповідного еталону, наприклад: а) сертифікованих значень сертифікованих стандартних зразків, наданих компетентним постачальником; б) результатів еталонних методик вимірювання, установлених методів або узгоджених еталонів, які детально описані та прийняті як такі, що забезпечують результати вимірювання, придатні для їх цільового використання, і забезпечені належним порівнянням.
7.2 Вибір, верифікація та валідація методів	Лабораторія повинна використовувати прийнятні методи та процедури для здійснення всієї діяльності і, де це доречно, для оцінювання невизначеності вимірювань а також статистичних методик аналізу даних. Лабораторія повинна забезпечити, що вона використовує останню дійсну версію метода, за винятком, коли це недоречно або неможливо. Коли необхідно, застосування метода повинно бути доповнене додатковою інформацією для забезпечення послідовного застосування. Лабораторія повинна перевірити, що вона може правильно виконувати методи до початку їх впровадження шляхом доведення того, що вона може досягнути необхідну результативність. Записи про верифікацію мають зберігатися. Якщо метод переглянуто органом, який його розробляє, верифікацію потрібно повторити в необхідному обсязі. Якщо необхідно розробити метод, то це повинно бути запланованою діяльністю, що доручається компетентному персоналу, забезпеченому відповідними ресурсами. У процесі розроблення методу

	повинен здійснюватися періодичний аналіз для підтвердження, що потреби замовника досі виконуються. Будь-які модифікації до плану розроблення повинні бути схвалені та затверджені. Лабораторія повинна валідувати нестандартизовані методи, методи, розроблені лабораторією, та стандартизовані методи, які використовуються в інший ніж передбачено спосіб або модифіковані. Валідація має бути настільки масштабною, наскільки це необхідно для задоволення потреб даного застосування або області застосування.
7.6 Оцінювання невизначеності вимірювання	Лабораторія повинна ідентифікувати складові невизначеності вимірювання. Під час оцінювання невизначеності вимірювання всі суттєві складові, включаючи ті, що виникають у процесі відбирання зразків, повинні бути враховані з використанням відповідних методів аналізу. Лабораторія, що проводить випробування, повинна оцінювати невизначеність вимірювання. Якщо метод випробування не допускає строгого оцінювання невизначеності вимірювання, оцінювання повинно проводитися на основі розуміння теоретичних принципів або практичного досвіду виконання методу.
7.7 Забезпечення достовірності результатів	Лабораторія повинна мати процедуру для моніторингу достовірності результатів. Дані результатів повинні бути записані таким чином, щоб тенденції можна було виявляти, та, по можливості, для аналізу результатів повинні застосовуватися статистичні методи. Такий моніторинг повинен бути плановим і переглядатися та, де це доречно, включати, але не обмежуватися: а) використання стандартних зразків або матеріалів для контролювання якості; б) використання альтернативного

	обладнання, яке повинно бути відкаліброване для забезпечення простежуваності результатів; с) перевірку(-и) функціонування вимірювального та випробувального обладнання; d) використання еталону порівняння або робочого еталону з контрольними картами, де застосовно; e) проміжні перевіряння вимірювального обладнання; f) дублювання випробування або калібрування за допомогою тих самих або інших методів; g) повторне випробування або калібрування зразків, що зберігаються; h) кореляцію результатів щодо різних характеристик зразка; i) аналіз отриманих результатів; j) внутрішньолабораторні порівняння; k) випробування сліпої проби.
--	--

Отже, як ми бачимо, стандарт ISO 17025 не висуває особливо жорстких або недосяжних вимог для лабораторії. Тільки задокументований здоровий глузд.

1.3. Правила OECD GLP

Існує багато так званих «належних практик»:

GLP – належна лабораторна практика

GMP – належна виробнича практика

GCP – належна клінічна практика

В англійській мові GLP розуміють по-різному. Є термін «належна лабораторна практика» (всі слова з маленької букви), де під цим розуміють деякі правила роботи в лабораторії (наприклад, аналог правил техніки безпеки і належного поведіння в лабораторії, зокрема належного виконання рутинних видів лабораторної діяльності – дотримання чистоти робочих місць, ведення записів, миття посуду, не вживання їжі в лабораторії та інше). Тобто просто деякі загальні правила роботи. Але також є GLP (Good Laboratory Practice) – всі слова з великої букви. Цей акронім означає систему якості, законодавчо регульовану.

CLP – система забезпечення якості, що має відношення до процесів організації, планування, порядку проведення і контролю випробувань в області охорони здоров'я людини і безпеки навколишнього середовища, а також оформлення, архівування і представлення результатів цих випробувань.

Принципи GLP застосовують при неклінічних випробуваннях об'єктів (речовин), що містяться в:

- лікарських засобах;
- харчових і кормових добавках;
- косметичних засобах;
- речовин промислового призначення;
- пестицидах.

Мета цих випробувань – доведення безпечності цих речовин для людей та/або навколишнього середовища, а також неклінічні випробування. Призначення GLP – забезпечення надійності та еквівалентності доклінічних досліджень, що проводяться в різних лабораторіях (випробувальних ділянках). Неклінічні випробування це такі, що проводяться в лабораторіях, тепличних або польових умовах. В більшості країн де діють норми GLP повинні застосовуватись в усіх випробуваннях, що проводяться з метою ліцензування лікарських засобів, пестицидів, тощо.

Директивою ЕС 2004/10/ЕС Європейського парламенту визначено, що ліцензування лікарських засобів/хімічних речовин відбувається в тому випадку, якщо результати їх випробувань лабораторіями проводились згідно норм GLP.

Місце GLP серед інших практик наступне:



Наприклад, згідно GLP досліджується:

- первинний скринінг біологічної активності
- фармакокінетика
- фармакодинаміка

- токсичність (гостра, хронічна, канцерогенність)

Таким чином, дослідження, що проводяться в рамках GLP це не обов'язково аналітична хімія (хоча ці дослідження можуть включати і хімічний аналіз).

Взагалі, розуміння того, що перед ліцензуванням (і клінічними випробуваннями) фармпрепаратів потрібно проводити серйозні доклінічні випробування прийшло після катастрофи з талідомідом.

Розроблений даний препарат був німецькою лабораторією в 1954 р. Його розробляли як протисудомний препарат, але такої дії він не виявив. Проте виявилось, що він володіє седативними властивостями. При чому ніяких негативних наслідків від нього не спостерігалось. Досліди на мишах підтвердили його безпечність (передозування не приводило до смерті). Тому він був визнаний безпечним. В той же час, що цікаво, на тих же мишах він не давав запланованого ефекту. Тому для ліцензування були підроблено дані (в тому числі сконструйована спеціальна клітка для мишей).

З 1957 року в Європі почався бум цього препарату. Його продавали без рецептів і настільки широко, що об'єм його продаж поступався тільки аспірину. Особливо його рекомендували вагітним, хоча ніяких досліджень в цьому напрямку не проводилось

З 1959 р почались перші вказівки, що з препаратом щось не так. З ним пов'язували неврити. Хоча розробник препарату старанно це замовчував.

З 1961 року почалось саме гірше. В Європі різко зросла кількість пороків і мутацій у новонароджених. Результат – близько 40000 чоловік з невритом і близько дванадцяти тисяч дітей з аліцтвами. З них вижило не більше п'яти тисяч, а ті що вижили лишились інвалідами.

Суд постановив, що причина цього не тільки в фірмі-розробнику, а у всій системі ліцензування. Власне проблема з талідомідом призвела до розробок норм, які в перспективі стали нормами GLP.

В США талідомід на ринок не пустили. Після цього в США почали з'являться так звані contract research organizations, що займались доклінічними дослідженнями хімікатів (ліки і не тільки) на замовлення розробника, який і оплачував це дослідження.

Самою відомою з них була Industrial Biotest Laboratory. Цій організації в 70х належало від 30 до 40% таких досліджень. Загалом, нею було проведено близько двадцяти тисяч досліджень для реєстрації пестицидів, фармпрепаратів, косметики та іншого. Але в 1976 р виявилось, що організація...

займалась фабрикуванням даних
займалась відхиленням даних, що не подобались замовнику
був відсутній контроль за тваринами
відсутні записи про дослідження...

В 1979 р FDA випустили свої норми GLP. В тому вигляді, у якому вони найбільш близькі до сучасного вигляду їх сформулювали Японія, Нідерланди, Швейцарія, Великобританія на почату 80х років. В кінці 1980х країни OECD випустили узгоджені норми GLP. Нинішня версія стандарту GLP датована 1997 роом.

Що дозволяє досягти GLP:

- отримання надійних даних дослідження;
- взаємне визнання результатів;
- запобігання дублювання даних;
- усунення бар'єрів у торгівлі;
- захист здоров'я людей і навколишнього середовища.

Структура GLP наступна:

1. Організація дослідницького закладу і персонал.
2. Програма забезпечення якості.
3. Приміщення.
4. Обладнання матеріали і реактиви.
5. Тестові системи.
6. Випробувані і стандартні об'єкти.
7. Стандартні операційні процедури.
8. Проведення досліджень.
9. Звіт про результати.

Загалом, відмінність між стандартами ISO 17025 і GLP можна сформулювати наступним чином:

Норми GLP

- довготривалі дослідження
- придані тільки для певного типу лабораторій
- не включають вимоги ISO 9001

ISO 17025

- короткочасні випробування/аналізи/калібрування
- придатні для багатьох лабораторій
- враховують вимоги ISO 9001

РОЗДІЛ 2. ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ

2.1. Метрологічні аспекти аналітичної хімії

Погляд на аналітичну хімію як науку про вимірювання, робить її близькою до метрології – більш загальної дисципліни, що стосується вимірювань взагалі. Проте, аналітична хімія (або хімічна метрологія) має ряд особливостей, що виділяє її серед інших галузей вимірювань.

Основним поняття метрології є **величина**. **Величина** (*quantity*) - властивість явища, тіла або речовини, що має розмір, який може бути виражений числом із зазначенням основи для порівняння. Можуть бути різні основи для порівняння величин, але найчастішу основою для порівняння слугує розмірність величини. Існують різні величини, такі як маса, об'єм, сила струму та інші. У хімії нас цікавить особливий рід величини – кількість речовини. Треба розуміти, що при проведенні хімічних вимірювань кількість речовини може бути виражена через інші величини – масову частку, концентрацію і може мати різну розмірність (основу для порівняння), таку як моль/л, мг/л, мг/кг або відсотки.

Значення величини (*quantity value*) - число та основа для порівняння, які разом виражають розмір величини

Приклад

Величина: масова концентрація Плюмбуму у зразку водопровідної води

Значення величини: 21 мкг/л

Основа для порівняння: мкг/л (одиниці виміру)

В аналітичній хімії ми займаємося вимірюванням. **Вимірювання** (*measurement*) - процес експериментального отримання одного або більше значень величини, які можна обґрунтовано приписати величині. Важливо розуміти, що під вимірюванням ми маємо на увазі повну послідовність операцій, що необхідно виконати для отримання значення величини, а не тільки безпосереднє отримання числового значення за допомогою приладу або вимірювальної системи. Не слід плутати терміни «вимірювання» і «визначення». Останній термін застосовують по відношенню до конкретної хімічної сполуки, по відношенню до якої проводять аналіз. Тому термін «вимірювання» застосовують по відношенню до величин, а термін

«визначення», по відношенню до певної хімічної сполуки. Масова концентрація кадмію у водопровідній воді – це величина і по відношенню до неї коректно користуватись терміном «вимірювання», а кадмій – конкретна хімічна речовина, до якої правильно використовувати термін «визначення».

Приклад

Визначення кадмію у водопровідній воді	Мова йде про хімічну речовину, тому тут коректно використовувати термін визначення (певної хімічної речовини)
Масова концентрація кадмію у водопровідній воді	Мова йде про концентрацію (величину), тому для неї правильно користуватись терміном вимірювання

Вимірюємо концентрацію, але визначаємо кадмій

Важливим поняттям метрології є «вимірювана величина». **Вимірювана величина** (*measurand*) – величина, що підлягає вимірюванню. Незважаючи на простоту, даний термін є важливим і змістовним у науці про вимірювання. Вимірювана величина – це детальний і ґрунтовний опис величини, що підлягає вимірюванню. Не слід плутати вимірювану величину і «визначувану речовину» або аналіт – конкретну хімічну сполуку, кількість речовини якої ми визначаємо. Щоб уникнути неоднозначностей, надалі ми будемо користуватись наступною термінологією:

вимірювана величина (*measurand*): величина, що підлягає вимірюванню;

аналіт (визначувана речовина, *analyte*): компонент проби (хімічна сполука), яку визначають;

матриця (*matrix*): сукупність складових проби (мікро-, макрокомпоненти, розчинник) / середовище в якому знаходяться цільові компоненти – аналіт(и).

Приклад

Аналітична задача	Об'єкт аналізу	Аналіт	Матриця	Вимірювана величина
Визначення паратіону в ожині постачальника XYZ	Партія ожини постачальника XYZ	Паратіон (інсектицид)	Ожина	Масова частка паратіону в ожині, мг/кг
Визначення кадмію у водопровідній воді. Взятій з громадського водогону міста X	Водопровідна вода, взята з громадського водогону міста X	Кадмій	Водопровідна вода	Масова концентрація кадмію у водопровідній воді, мкг/л

За результатами процесу вимірювання ми звичайно отримуємо **результат вимірювання** (*measurement result*) – сукупність значень величини, які приписують вимірюваній величині, та будь-якої іншої наявної суттєвої інформації. Такою інформацією звичайно є похибка виміру, а в деяких випадках посилання на методику вимірювань, якщо це є суттєвим для інтерпретації результатів. Звичайно, за результат вимірювання приймають середнє значення з повторних (паралельних) вимірювань. Проте в деяких випадках результат одиничного вимірювання і є кінцевим результатом вимірювання, який повідомляється замовнику.

Приклад

Вимірювана величина: молярна концентрація йонів натрію в крові

Результати повторних вимірювань, ммоль/л: 141; 140; 142.

Результат вимірювання: 141 ± 2 ммоль/л

Результати вимірювань звичайно отримують за певною методикою вимірювань. **Методика вимірювань** (*measurement procedure*) – опис вимірювання, згідно одного чи більше принципів вимірювань і даного

методу вимірювань, який включає обчислення, необхідні для отримання результату вимірювання.

Нам слід розділяти поняття «принцип вимірювань», «метод вимірювань» і «методика вимірювань».



Один і той самий принцип вимірювання може бути реалізовано за допомогою різних методів вимірювання, які різняться, наприклад, за технічним рішенням (полуменева або електротермічна атомно-абсорбційна спектроскопія) або методикою калібрування (зовнішнє калібрування або калібрування методом стандартних добавок). Опис методу вимірювання повинен містити загальний опис виконуваних операцій.

2.2. Вибір методик лабораторіями

Стандарт ISO 170025 дає наступні рекомендації щодо вибору методик лабораторіями:

7.2 Вибірання, верифікація та валідація методів

7.2.1 Вибірання та верифікація методів

7.2.1.1. Лабораторія повинна використовувати прийнятні методи та процедури для здійснення всієї діяльності і, де це доречно, для оцінювання невизначеності вимірювань а також статистичних методик аналізу даних.

7.2.1.3 Лабораторія повинна забезпечити, що вона використовує останню дійсну версію метода, за винятком, коли це недоречно або неможливо. Коли необхідно, застосування метода повинно бути доповнене додатковою інформацією для забезпечення послідовного застосування.

7.2.1.4 Якщо замовник не зазначає метод для використання, лабораторія повинна вибрати відповідний метод та проінформувати замовника про вибраний метод. Методи, опубліковані у міжнародних, регіональних чи національних стандартах або видані авторитетними технічними організаціями, або видані у відповідній науковій літературі чи журналах, або ті, що зазначаються виробником обладнання, є рекомендованими. Методи,

розроблені та модифіковані лабораторією, можуть також використовуватися.

7.2.1.5 Лабораторія повинна верифікувати, що вона може правильно виконувати методи до початку їх впровадження шляхом доведення того, що вона може досягнути необхідну результативність. Записи про верифікацію мають зберігатися. Якщо метод переглянуто органом, який його розробляє, верифікацію потрібно повторити в необхідному обсязі.

7.2.1.6 Якщо необхідно розробити метод, то це повинно бути запланованою діяльністю, що доручається компетентному персоналу, забезпеченому відповідними ресурсами. У процесі розроблення методу повинен здійснюватися періодичний аналіз для підтвердження, що потреби замовника досі виконуються. Будь-які модифікації до плану розроблення повинні бути схвалені та затверджені.

За ступенем надійності можна поділити методики наступним чином:

1. Міжнародні стандарти (ISO)
2. Регіональні стандарти (EN – European norm)
3. Національні стандарти (ДСТУ, ГОСТ Р, BS, DIN)
4. Галузеві стандарти (фармакопея, OIV)
5. Методики, що розроблені авторитетними організаціями (ASTM, USEPA, AOAC^{1*})
6. Методики з літератури (наукові публікації, метод.розробки, підручники)
7. Розроблені в лабораторії

Звичайно, не можна однозначно сказати, що методики, розроблені в лабораторії будуть гіршими, ніж міжнародні стандарти, але для стороннього замовника міжнародно визнана методика завжди буде мати перевагу.

¹ BS – British standard

DIN - Deutsches Institut für Normung

ISO - International Organization for Standardization

OIV - International Organisation of Vine and Wine

ASTM - American Society for Testing and Materials

USEPA - U.S. Environmental Protection Agency

AOAC - AOAC INTERNATIONAL

Найбільший рівень довіри буде до так званих «референтних методик». Референтна методика вимірювання – методика вимірювання, прийнята як така, що забезпечує отримання результатів вимірення, придатних для оцінювання правильності вимірюваних значень величини, отриманих за іншими методиками вимірювання величин того самого роду, для калібрування або для визначання характеристик стандартних зразків. Референтні методики вимірювання є добре досліджені і, як правило, мають дуже невелику невизначеність вимірювань.

Принцип вибору методик лабораторіями полягає у наступному:

- Специфікація аналіту (визначуваної величини) – що визначаємо?
- Визначення матриці – де визначаємо?
- Визначення концентраційного діапазону – скільки речовини визначаємо?
- Норма похибки або невизначеності – наскільки точно?

Приклад

Аналітична задача «визначення Хрому у воді» сформульована досить не чітко. Починаючи з того, що вода може бути питна, річкова, озерна, водопровідна, бутильована, морська та інша. Хром може бути в різному ступеню окиснення – трьох- і шестивалентний, крім того, хром може бути у різних формах – зважені часточки, розчинні форми або загальний вміст. Прикладом правильної специфікації аналіту і матриці є наступна:

загальний вміст Хрому у питній воді (розчинені та зважені форми)

Виходячи з цього формулювання можна сформулювати аналітичні вимоги, які часто наведені у відповідних стандартах або нормах.

Наприклад Official Journal of the European Communities 5.12.98 L 330/32 встановлює гранично допустиму концентрацію для загального вмісту Хрому 50 мкг/л. Цим же документом встановлені рекомендовані робочі характеристики методики визначення Хрому у воді (рис.3.). Виходячи з цих вимог і своїх можливостей лабораторія повинна підібрати методику проведення аналізу.

Parameters	Trueness % of parametric value (Note 1)	Precision % of parametric value (Note 2)	Limit of detection % of parametric value (Note 3)	Conditions	Notes
Acrylamide				To be controlled by product specification	
Aluminium	10	10	10		
Ammonium	10	10	10		
Antimony	25	25	25		
Arsenic	10	10	10		
Benzo(a)pyrene	25	25	25		
Benzene	25	25	25		
Boron	10	10	10		
Bromate	25	25	25		
Cadmium	10	10	10		
Chloride	10	10	10		
Chromium	10	10	10		

Рис.3. Вимоги щодо робочих характеристик методик визначення деяких аналітів у питній воді згідно Official Journal of the European Communities 5.12.98 L 330/32.

Для вирішення цієї аналітичної задачі можна використати методику ДСТУ EN ISO 11885:2019 Якість води. Визначення вибраних елементів методом оптичної емісійної спектроскопії з індуктивнозв'язаною плазмою (ICP-OES) (EN ISO 11885:2009, IDT; ISO 11885:2007, IDT). В додатку до методики наведено її робочі характеристики (рис.4, 5.). Видно, що її характеристики відповідають поставленій задачі.

Element	Wavelength nm	Approx. X_{LQ}		Interfering elements
		Radial viewing $\mu\text{g/l}$	Axial viewing $\mu\text{g/l}$	
Cr	205,559	1	5	Be, Fe, Mo, Ni, Ti
	267,719	4	2	Mn, P, V
	283,563	(10)	(2)	Fe, Mo, V, W
	284,324	(10)	—	Fe

Рис. 4. Межа виявлення методики ДСТУ EN ISO 11885:2019

Parameter	l	n	o %	$\bar{x}$ $\mu\text{g/l}$	x_{ass} $\mu\text{g/l}$	η %	s_R $\mu\text{g/l}$	CV_R %	s_r $\mu\text{g/l}$	CV_r %
Al	24	71	4,1	120	125,3	95,7	11,8	9,8	3,4	2,9
As	18	54	0,0	63,3	62,5	101,2	5,41	8,6	3,68	5,8
B	20	60	9,1	64,1	63,6	100,9	5,21	8,1	2,23	3,5
Ba	23	68	4,2	330	—	—	12,7	3,9	7,1	2,1
Ca	26	76	0,0	66 900	66 310	100,9	3 806	5,7	1 476	2,2
Cd	23	69	4,2	13,5	14,0	96,3	0,75	5,5	0,24	1,8
Co	22	66	4,3	19,4	20,0	96,8	0,87	4,5	0,49	2,5
Cr	23	69	0,0	16,2	16,0	100,9	1,45	9,0	0,51	3,1

Рис.5. Робочі характеристики методики ДСТУ EN ISO 11885:2019

2.3. Валідація методик вимірювань

В цьому розділі ми розглянемо важливий аспект забезпечення якості хімічного аналізу – валідацію аналітичних методик. Валідація методик – це доведення того, що певна конкретна методика є придатною для вирішення аналітичної задачі. Але спершу давайте розберемось із близькими, але важливими поняттями «валідація» і «верифікація».

Верифікація - надання об'єктивних свідчень того, що даний об'єкт відповідає встановленим вимогам.

ПРИКЛАД 1 Підтвердження того, що даний стандартний зразок, як заявлено, є однорідним для значення величини та процедури вимірювання аж до вимірювальної частки, що має масу 10 мг.

ПРИКЛАД 2 Підтвердження того, що вимірювальна система відповідає експлуатаційним характеристикам або законодавчим вимогам.

ПРИКЛАД 3 Підтвердження того, що цільова невизначеність вимірювань може бути забезпечена.

Об'єктом може бути, наприклад, процес, методика вимірювання, речовина, сполука або вимірювальна система. Зазначеними вимогами можуть бути, наприклад, відповідні специфікації виробника

Фактично, верифікація – це доведення того, що деякий процес (або аналітична методика) відповідає встановленим вимогам або специфікаціям, а також доведення того, що ми можемо ці норми виконати. Але при цьому даний процес не обов'язково придатний для вирішення деякої задачі.

Валідація - верифікація, за якої встановлені вимоги відповідають конкретному застосуванню.

Тобто валідація, це доведення не тільки того, що методика відповідає встановленим для неї вимогам (специфікаціям), але і те, що дана методика придатна для конкретного застосування. Пояснення цього наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Приклад специфікацій і висновків щодо валідації і верифікації

Приклад специфікації:	Реальні характеристики (отримані в лабораторії)	Вимоги для цільового застосування
Атомно-абсорбційний спектрометр (ПААС) LOD(Cd) = 10 мкг/л На рівні 50 мкг/л RSD < 2%	LOD(Cd) = 7,5 мкг/л На рівні 50 мкг/л RSD < 1,9% Пройшов верифікацію!	LOD < 1 мкг/л Не відповідає цільовому застосуванню Не пройшов валідацію!
Методика визначення Tri-Allate в зерні (EN 15662:2008) LOD = 0.01 мг/кг Recovery = 91% U < 40%	LOD = 0,005 мг/кг Recovery = 93 %, U = 38% Пройшов верифікацію!	LOD < 0.02 мг/кг Recovery 60 – 140% U < 50% Відповідає цільовому застосуванню Пройшов валідацію!

Повернемося до вимог, які висуває стандарт ISO 17025 щодо валідації методик:

7.2.2 Валідація методів

7.2.2.1. Лабораторія повинна валідувати нестандартизовані методи, методи, розроблені лабораторією, та стандартизовані методи, які використовуються в інший ніж передбачено спосіб або модифіковані. Валідація має бути настільки масштабною, наскільки це необхідно для задоволення потреб даного застосування або області застосування.

ПРИМІТКА 1 Валідація може охоплювати процедури відбору зразків, обробку та транспортування зразків випробування або калібрування.

ПРИМІТКА 2 Прийоми, що використовуються для валідації методу, можуть бути одним із або комбінацією таких:

а) калібрування або оцінювання зміщення вимірювання та прецизійності з використанням вихідних еталонів або стандартних зразків;

б) систематичне оцінювання чинників, що впливають на результат;

с) перевірка стійкості методу шляхом зміни регульованих параметрів, таких як температура інкубатора, об'єм дози;

д) порівняння з результатами, отриманими за іншими валідованими методами;

е) міжлабораторні порівняння;

ф) оцінка невизначеності результатів вимірювань на основі розуміння теоретичних принципів методу та практичного досвіду роботи з відбору проб або методу випробування.

7.2.2.2. Якщо вносяться зміни до валідованого методу, вплив таких змін повинен бути визначений і там, де вони впливають на початкову валідацію, повинна бути проведена нова валідація методу.

7.2.2.3. Робочі характеристики валідованих методів, що використовуються за призначенням, повинні відповідати потребам замовників та бути сумісними з визначеними вимогами.

ПРИМІТКА. Робочі характеристики можуть включати, але не обмежуватися, діапазон вимірювань, точність, невизначеність результатів вимірювання, межу виявлення, межу кількісного визначення, вибірковість методу, лінійність, повторюваність або відтворюваність, стійкість до зовнішніх впливів або перехресної чутливості до впливу матриці зразка чи об'єкта випробування та зміщення вимірювання.

7.2.2.4 Лабораторія повинна зберігати наступні записи щодо валідації:

- а) процедуру валідації, що була використана;
- б) специфікацію вимог;
- в) визначення робочих характеристик методу;
- г) отримані результати;
- д) заяву про валідацію

Отже загальна схема валідації наступна: необхідно визначитись із вимогами замовника, провести дослідження по встановленню робочих характеристик методики, зробити висновки щодо придатності методики для вирішення конкретної аналітичної задачі. Блок-схема процесу валідації наведена на рис.6.

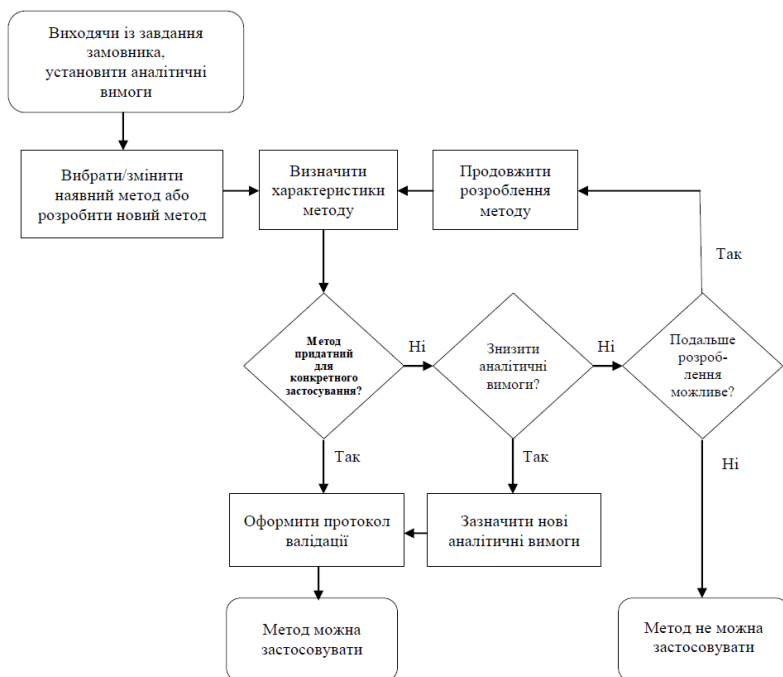


Рис.6. Блок-схема процесу валідації методики.

Для яких методик слід проводити валідацію:

- Методики, що розроблені лабораторією
- Нестандартні методики (взяті з літератури)
- Методики без відомих характеристик ефективності
- Перенесення валідованої методики на новий об'єкт (матрицю)
- Внесення в аналітичну методику нових аналітів (мультиметоди)
- Стандартні методики за межами їх звичайної сфери застосування
- Модифікація стандартної (або валідованої) методики
- Перенесення методики на нове аналітичне обладнання (?)

Такі випадки як заміна операторів або партій реактивів не є суттєвими змінами і не потребують повторної валідації методики.

Існує багато настанов з валідації методик аналізу. Загалом, в кожній галузі аналізу існує своя специфіка, і, відповідно, можуть бути важливими різні характеристики методик. Основні документи по валідації аналітичних методик наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Основні настанови по валідації аналітичних методик.

Загальні настанови	
The Fitness for Purpose of Analytical Methods A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics	Настанова Eurachem
Harmonized Guidelines For Single-Laboratory Validation Of Methods Of Analysis	Настанова IUPAC
Настанови специфічні для окремих галузей	
Guidance document on analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues and analysis in food and feed (SANTE 11312/2021)	Аналіз продуктів і кормів на пестициди
Guideline on bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)	Клінічний аналіз, дослідження метаболізму
Регламент (ЕУ) 2021/808 (замінює собою Директиву 2002/657/ЕС)	Аналіз харчових продуктів

Державна фармакопея України	Фарманаліз
Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (Настанова FDA)	Фарманаліз

Основні робочі характеристики методик, що перевіряють під час валідації наведені у таблиці 3. Дана таблиця є узагальненням різних рекомендацій, що наведені у різних настановах.

Таблиця 3. Основні валідаційні параметри

Параметр	Кількісний аналіз		Якісний аналіз
	Основний компонент	Сліди	
Селективність	+	+	+
Ідентифікація	+	+	+
Межа виявлення	-	+	+
Межа кількісного визначення	-	+	-
Лінійний діапазон, робочий діапазон	+	+	-
Правильність	+	+	-
Прецизійність	+	+	-

В наступних розділах ми розглянемо ці параметри більш детально.

2.3.1. Селективність

Селективність – здатність методики визначити аналіт в суміші або матриці без завад з боку інших компонентів зі схожими властивостями. В деяких настановах замість терміну «селективність» використовується термін «специфічність». Втім, IUPAC не рекомендує використання терміну «специфічність». Вважається, що «специфічність» - це 100% селективність, що, насправді, досить важко довести. Державна фармакопея України та настанова ІСН використовують термін «специфічність» в контексті «селективності», що не повинно вводити в оману при користуванні даними документами.

Загалом, можна сказати, що аналітичні методи складаються з етапу вимірювання та, за необхідності, попереднього етапу відокремлення аналіту. На етапі вимірювання, як правило, не вимірюють безпосередньо концентрацію аналіту, а кількісно визначають певну пов'язану з нею величину (наприклад, інтенсивність світла). Таким чином, дуже важливо встановити, що виміряне значення величини зумовлене лише наявністю аналіту, а не якогось іншого компонента з подібними хімічними або фізичними властивостями, і не виникає випадково, тим самим спричинюючи зсув результату вимірювання. Для поліпшення селективності вимірювальної системи може знадобитися етап відокремлення аналіту, що передуює етапу вимірювання.

Селективність методик є однією з найбільш важливих характеристик і перевіряється в першу чергу. Загалом, вважається, що якщо методика не селективна, то ніякі подальші дослідження методики не мають сенсу. Можна привести безліч прикладів недостатньої селективності, деякі, найбільш типові з них приведені у таблиці 4.

Таблиця 4. Приклади недостатньої селективності та їх ефекти

Приклад	Ефект
Визначення фосфору фотометричним методом з використанням молібдату амонію	Кремній також взаємодіє з молібдатом, великий вміст кремнію заважає визначенню
Погана роздільна здатність в хроматографії	Результати визначення компонентів будуть завищені
Співпадіння атомних ліній Арсену та Кадмію в методі ICP-OES	Завищення сигналу Арсену (або Кадмію) при недостатньому відділенні ліній
Кислотно-основне титрування суміші слабких кислот	Титрування не дає можливості визначити кислоти окремо, а тільки їх суму

Найбільш поширені способи оцінювання селективності наступні:

- Аналіз холостих проб, що не містять аналіт
- Аналіз штучних проб, що містять потенційно заважаючі компоненти
- Опосередкований спосіб – перевірка правильності аналізу незалежним методом

- Оцінка спектральних даних – «чистота піку» в хроматографії

Слід розуміти, що для деяких методів аналізу поняття «селективність» є незастосовним. Наприклад, це поняття не застосовується до таких показників як визначення золи, визначення вологи, визначення фізичних показників.

2.3.2. Межа виявлення і межа кількісного визначення

Існує два найбільш поширені визначення поняття «межа виявлення»:

межа виявлення (Limit of Detection) - найменший вміст аналіту, при якому він може бути знайдений за даною методикою аналізу з заданою довірчою ймовірністю (IUPAC).

межа виявлення - виміряне значення величини, отримане за даною методикою вимірювання, для якого ймовірність помилкового твердження про відсутність компоненту в матеріалі дорівнює β за ймовірності помилкового твердження про його наявність, що дорівнює α (VIM).

Ці два означення не протирічають один одному.

Всі способи оцінки межі виявлення ґрунтуються на наступних тезах:

- Існує найменший сигнал (або найменша концентрація), що може бути значуще відрізнений від сигналу холостої проби (або від шуму).
- Як рівень шуму звичайно беруть стандартне відхилення холостої проби або стандартне відхилення шуму базової лінії
- Передбачається, що сигнали слідуєть нормальному розподілу

Домен сигналу

критичне значення відгуку

$$y_{кр} = y_{хол} + k \cdot s'_{у_хол}$$

Домен концентрації

межа виявлення

$$x_{LOD} = \frac{y_{кр}}{S} = \frac{y_{хол} + k \cdot s'_{у_хол}}{S}$$

Де $y_{хол}$ – холостий сигнал

$s'_{у_хол}$ – стандартне відхилення холостого сигналу

S – коефіцієнт чутливості (тангенс кута нахилу калібрувального графіка)

k – числовий коефіцієнт, що обирають від бажаного рівня P та кількості вимірів

Алгоритм оцінювання межі виявлення звичайно наступний:

1. Отримати холосту пробу або пробу з низьким вмістом аналіту

2. Провести аналіз такої проби за досліджуваною методикою у 10-30 повтореннях
3. Обрати спосіб оцінювання
4. Провести обчислення

Важливо розуміти, що не існує єдиного, загальновизнаного способу оцінювання LoD, різні методи оцінки використовують різні припущення і передумови, різні методи оцінки не призводять до еквівалентних результатів, неможливо отримати точне значення LoD, а деякі способи оцінки LoD можуть бути непридатними для конкретних методів аналізу. Слід також розрізняти «межу виявлення приладу» і «межу виявлення методики». Межу виявлення приладу оцінюють шляхом аналізу холостих проб (чистий розчинник). Межу виявлення методики оцінюють шляхом аналізу холостих проб, що пройшли всі стадії пробопідготовки.

Існує велика кількість способів оцінювання межі виявлення. Деякі з них наведено у таблиці 5.

При оцінюванні межі виявлення необхідно слідувати наступним рекомендаціям:

- Для оцінювання межі виявлення краще брати реальні проби, що не містять аналіт або містять аналіт у малій кількості (хроматографія).
- Проби для оцінювання LOD методики повинні проходити ті ж стадії пробопідготовки, що і рутинні проби.

Також важливо пам'ятати, що

- Межа виявлення може бути різною для різних матриць.
- Межа виявлення залежить від поточного стану обладнання.
- Межа виявлення не є константою.
- Якщо методика використовується для визначення декількох аналітів – необхідно оцінювати межу виявлення для кожного з них.
- В хроматографії замість холостої проби рекомендують використовувати пробу з добавкою аналіту в дуже низькій концентрації, щоб отримати не нульовий сигнал.
- При використанні результатів аналізу для оцінки відповідності необхідна більш ретельна оцінка (кожну серію зразків).

Таблиця 5. Деякі способи оцінювання межі виявлення

	Eurachem, IUPAC	Eurachem (альтернатива)	ICH, Державна фармакопея України
Формула	$LoD = y_{хол} + k \cdot s'_{y_{хол}}$ $k = 3 \text{ для } n > 30$ $k = 2 \cdot t(0,95_{one-side}, f) \text{ для } n < 30$	$LoD = x_{хол} + k \cdot s'_{x_{хол}}$ $k = 3 \text{ для } n > 30$ $k = 2 \cdot t(0,95_{one-side}, f) \text{ для } n < 30$	$LoD = \frac{3,3 \cdot s_y}{S}$ s_y – стандартне відхилення холостого сигналу, може бути отримане як: стандартне відхилення сигналу холостої проби стандартне відхилення коефіцієнту a рівняння регресії S – коефіцієнт чутливості (тангенс кута нахилу калібрувального графіка)
Домен	Сигнал	Концентрація	Концентрація
Передумови	• Нормальність розподілу результатів • Лінійність • Вузкий діапазон	• Нормальність розподілу результатів • Вузкий діапазон	Нормальність розподілу результатів Лінійність Вузкий діапазон концентрацій (не більше порядку)
Коментар	• Оцінювання проводиться на холостих пробах або на пробах з низьким вмістом аналіту • Сигнал має бути перетворений у концентрацію через рівняння калібрування	• x отримують з рівняння за яким проводиться розрахунок вмісту аналіту у рутинних пробах • Оцінювання проводиться на холостих пробах або на пробах з низьким вмістом аналіту (біля очікуваної межі виявлення) • Стандартне відхилення краще оцінювати в умовах внутрішньолабораторної відтворюваності	Оцінювання проводиться на холостих пробах або на пробах з низьким вмістом аналіту (біля очікуваної межі виявлення) Більш придатне для оцінювання LoD приладу Груба оцінка LoD

Межа кількісного визначення (Limit of quantification, LoQ) – найменший рівень вмісту аналіту, при якому він може бути кількісно визначений з заданим рівнем точності (невизначеності).

Межа кількісного визначення є найнижчий рівень вмісту аналіту, який можна визначити з прийнятними показниками точності. У різних настановах зазначають як критерії прийнятності різні характеристики, наприклад прецизійність, правильність та прецизійність, непевність виміру. На практиці, однак, LOQ зазвичай обчислюють як концентрацію аналіту, що дорівнює отриманому стандартному відхиленню на низьких рівнях концентрації, помноженому на певний коефіцієнт, k .

Що є важливим і що необхідно знати при межі кількісного визначення. Межа кількісного визначення:

- не статистичний показник, для неї відсутнє статистичне обґрунтування.
- є мірою придатності методу до застосування
- є важливим показником при аналізі слідів
- Межа кількісного визначення може бути різною для різних матриць та аналітів.
- Межа кількісного визначення залежить від поточного стану обладнання.
- Межа кількісного визначення не є константою і може змінюватись в різні дні. Рекомендовано експеримент з оцінки LoQ проводити 3-5 разів.
- При використанні результатів аналізу для оцінки відповідності необхідна більш ретельна оцінка (перевірка межі кількісного визначення кожну серію зразків).

Загалом, всі підходи до оцінювання межі кількісного визначення можна розділити на дві групи:

Підходи, що ґрунтуються на визначення правильності та прецизійності	Підходи, що ґрунтуються на підходах, що близьких до LoD
--	--

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Рекомендовані, але трудомісткі• Різні настанови встановлюють різні вимоги щодо правильності та прецизійності | <ul style="list-style-type: none">• Використовуються ті ж дані, що і для оцінювання LoD• Використовуються ті ж передумови, що і для LoD |
|---|--|

- Можуть ґрунтуватись на оцінюванні невизначеності вимірювань
- Обов'язкові, якщо LoQ є критичним параметром
- $LoQ = k \cdot s_{хол}$
- Значення k є різним в різних настановах
- Правильність та прецизійність не оцінюються
- Використовуються, якщо LoQ не є критичним

Існує велика кількість способів оцінювання межі кількісного визначення. Деякі з них наведено у таблиці 6.

Таблиця 6. Деякі підходи до оцінювання межі кількісного визначення

	Eurachem, IUPAC	ІСН, ДФУ
Означення	LoQ є найнижчий рівень вмісту аналіту, який можна визначити з прийнятними показниками точності.	Межа кількісного визначення аналітичної процедури – це найменший вміст аналіту в зразку, який може бути кількісно визначений з підходящим рівнем точності та прецизійності.
Формула	$LoD = x_{хол} + k \cdot s'_{x_{хол}}$ $k = 10 \text{ для } n > 30$	$LoD = \frac{10 \cdot s(a)}{S}$ $LoD = \frac{10 \cdot s_{y/x}}{S}$ $s(a)$ – стандартне відхилення коефіцієнту a рівняння регресії $s_{y/x}$ – залишкове стандартне відхилення S – коефіцієнт чутливості (тангенс кута нахилу калібрувального графіка)
Передумови	• Лінійність • Вузький діапазон	• Лінійність • Вузький діапазон концентрацій

2.3.3. Лінійний і робочий діапазон

Загалом, діапазони методик можуть бути поділені на «робочий діапазон», «лінійний діапазон» і «динамічний діапазон».

Динамічний діапазон – в динамічному діапазоні відгук змінюється зі зміною концентрації аналіту, проте зміна не обов'язково лінійна.

Робочий діапазон – діапазон, де метод вимірювання дає результати з прийнятною похибкою/невизначеністю. Робочий діапазон може бути більш широким, ніж лінійний.

Лінійний діапазон – діапазон, де відгук приладу лінійно змінюється зі зміною концентрації аналіту.

Співвідношення між цими діапазонами може бути пояснене за допомогою рисунку 7.

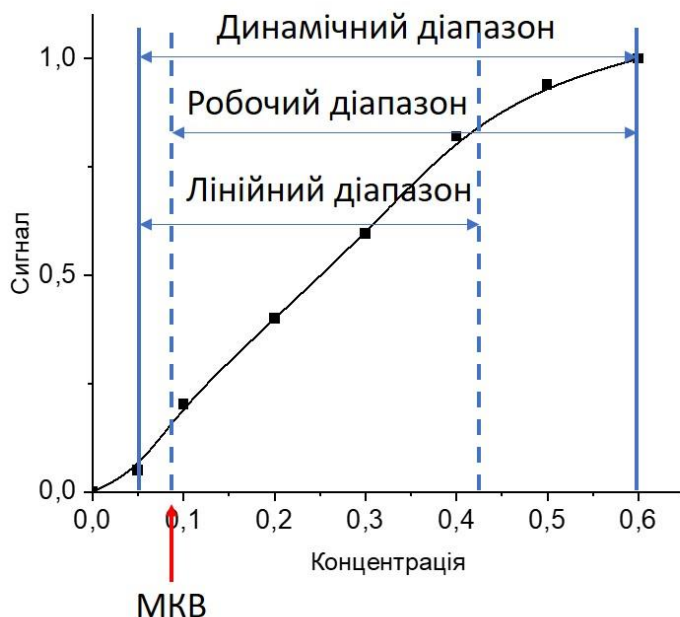


Рис. 7. Лінійний, робочий і динамічний діапазони вимірювань.

Типи зразків, що можуть використовуватись при калібруванні і при дослідженні лінійності можуть бути наступними: аналіт в чистому розчиннику, матричні калібратори і процедурні калібратори. Їх застосування наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Калібрувальні зразки і межі їх застосування

Типи калібрувальних зразків	Коментар	Застосування
Аналіт в чистому розчиннику		- при 100% вилученні - при відсутності ефекту матриці - при наявності надійного внутрішнього стандарту (ізотопно-мічений)
Matrix-matched calibration Матричні калібратори	Калібрувальні зразки на основі матриці (реальних проб) з додаванням стандарту аналіту. Стандарт аналіту додається у підготовлений екстракт холостої матриці.	- при наявності матричного ефекту - для однотипних проб
Procedural Standard Calibration	Калібрувальні зразки, що пройшли ту саму пробопідготовку, що і рутинні проби. Стандарт аналіту додається до зразків холостої матриці на першій стадії пробопідготовки.	- при наявності матричного ефекту - при низькому вилученні - при відсутності внутрішнього стандарту

Експеримент по перевірці лінійності призначений для відповіді на наступні питання:

- Чи лінійна калібрровка
- Чи правильно вибрана модель регресії
- Чи проходить лінія регресії через нуль
- Чи впливає матриця
- Чи стабільні калібрувальні зразки

Для проведення такого експерименту рекомендовано дотримуватись наступних вимог: має бути івномірний розподіл концентрацій по обраному діапазону, калібрувальні зразки мають бути приготовлені незалежними розбавленнями, має бути мінімум **три** повторних вимірювання на кожен рівень концентрацій. Рекомендований діапазон концентрацій становить 0-150% від очікуваного або 50-150% від лімітуючого значення. Статистичні методи при оцінці лінійного діапазону та виборі способу калібрування наведено у таблиці 8.

Таблиця 8. Статистичні тести при перевірці лінійності та виборі моделі калібрування.

Параметр	Тип тесту
Лінійність	Тест Манделя Аналіз залишків lack-of-fit
Чи правильно вибрана модель регресії	Аналіз залишків
Чи проходить лінія регресії через нуль	Значущість вільного члена регресії (t-тест)
Чи впливає матриця (еквівалентність кутових коефіцієнтів)	Порівняння кутових коефіцієнтів для калібрровки в чистому розчиннику і матричної калібрровки. Застосування t-тесту

Загалом, калібрровка не обов'язково має бути лінійною, але лінійний діапазон має бути встановлений. В деяких настановах вимагається працювати тільки в лінійному діапазоні.

2.3.4. Точність, правильність і прецизійність

Основою для термінології в області показників точності методики є Міжнародний словник термінів з метрології (VIM). В подальшому ми будемо користуватись термінами в його трактуванні.

VIM: International Vocabulary of Metrology

JCGM 200:2012

International Vocabulary of Metrology - Basic and general concepts and associated terms

Vocabulaire international de métrologie – Concepts fondamentaux et généraux et termes associés

Правильність (*trueness*) – ступінь наближення середнього значення, одержаного на основі серії паралельних вимірювань, до опорного значення вимірюваної величини. Висока правильність результатів означає малу *систематичну похибку*. Кількісною характеристикою правильності є значення систематичної похибки.

Основними способами оцінки правильності є:

- аналіз атестованих стандартних зразків (за наявності)
- оцінка ступеню повернення (*recovery*, «*введено-знайдено*»)
- використання незалежного методу
- участь у програмах перевірки кваліфікації

Характеристика основних способів оцінки правильності наведена у таблиці 9.

Спосіб правильності	оцінки	Переваги	Недоліки
Аналіз незалежним методом. Один і той же зразок аналізують досліджуваною і незалежною методиками.		Надійність оцінки, оскільки незалежна методика застосовується до того ж зразку.	Важко знайти незалежну методику, необхідне правильне виконання

		незалежної методики.
Аналіз атестованого стандартного зразку з відомим приписаним значенням концентрації або масової частки аналіту.	Надійність оцінки, оскільки атестоване значення точно відоме.	Не завжди доступні та дорогі.
Використання проб з добавками аналіту (метод «введено-знайдено», spike recovery). Відома кількість аналіту вноситься до проби, проба аналізується.	Можна використовувати для різних типів зразків	Ненадійна оцінка. Не завжди можна внести добавку до проби. Не враховуються деякі джерела похибок.

Важливо розуміти, що правильність може бути різною для різних матриць, правильність часто залежить від рівня концентрації аналіту, таож на оцінку правильності впливають випадкові похибки, тому приїї оцінці необхідне застосування статистичних методів.

Систематичні ефекти, що впливають на правильність можуть бути розділені на сталі ефекти і пропорційні ефекти.

Сталі ефекти:

- не залежать від концентрації аналіту
- при збільшенні концентрації аналіту їх відносний вплив зменшується
- Втрати при промиванні осадів
- Залишки речовини на картриджі ТФЕ
- Поправка на холосту пробу
- Індикаторна помилка
- Недостатня селективність

Пропорційні ефекти:

- залежать від концентрації аналіту
- при збільшенні концентрації аналіту їх відносний ефект не зменшується
- Матричні ефекти
- Ступінь вилучення
- Помилки при приготуванні стандартів

Кількісно правильність виражається величинами «зміщення» та «повернення». Їх формули та коментарі до них наведені у таблиці 10.

Таблиця 10. Кількісні характеристики правильності

Зміщення/зсув (bias)	Ступінь повернення/вилучення (Recovery)
$B = x - x_{ref}$ $B(\%) = \frac{x - x_{ref}}{x_{ref}} \times 100\%$ • Частіше використовують при проведенні оцінювання правильності за допомогою стандартних зразків або порівняння з іншим методом • Абсолютне значення – при сталому зміщенні • Відносне значення – при пропорційному зміщенню	$R = \frac{x}{x_{ref}} \times 100\%$ • Частіше використовують при проведенні оцінювання правильності методом «введено-знайдено» • Відносне значення – при пропорційному зміщенню • Даний параметр <u>не слід</u> інтерпретувати як фізичний ступінь вилучення (може бути більше 100%)!

Слід розуміти, що наявність систематичного ефекту не обов'язково означає, що методика непридатна до використання. На сталий ефект можна внести поправку, але при цьому виникає ряд сумнівів:

аргументи «за» внесення поправки

- Мета аналізу – отримати результат з найменшою можливою невизначеністю
- «Істинне значення» можна отримати тільки після внесення поправки на низький ступінь повернення
- Не можна порівнювати нескореговане зміщення для різних методів
- Існують визнані і прийнятні способи внесення поправки на зміщення (isotopically labelled internal standard)

аргументи «проти» внесення поправки

- «Нативний» аналіт може бути більш міцно зв'язаний з матрицею, ніж добавка – корекція не повна
- Поправка може бути різною для різних матриць
- Поправка часто містить значну невизначеність (похибку)

- При невеликому зміщенні (1-5%) поправка може суттєво збільшувати невизначеність
- Деякі настанови дозволяють вносити поправку тільки якщо відомі причини зміщення

Прецизійність (*precision*) – ступінь наближення один до одного окремих результатів вимірювань, отриманих на одному й тому ж об'єкті при заданих умовах. Прецизійність залежить тільки від *випадкових похибок* і не пов'язана з істинним або опорним значенням вимірюваної величини. Кількісно прецизійність характеризується мірою розкиду, такою як стандартне відхилення або дисперсія (кращій прецизійності відповідає менше значення стандартного відхилення або дисперсії).

В загальному випадку прецизійність не пов'язана з правильністю. Результати аналізу можуть бути прецизійними (мати малий розкид відносно їх середнього значення), але при цьому містити систематичну похибку (середнє значення є зміщеним відносно істинного).

Двома граничними умовами прецизійності є збіжність та відтворюваність.

Збіжність (*repeatability*) – прецизійність в умовах, коли окремі результати вимірювань отримані одним методом або методикою, на одному об'єкті досліджень, в одній лабораторії, одним оператором, на одному комплекті обладнання за короткі проміжки часу.

Відтворюваність (*reproducibility*) – прецизійність в умовах, коли окремі результати вимірювань отримані одним методом або методикою, на одному об'єкті досліджень різними операторами, на різних комплектах обладнання в різних лабораторіях за великі проміжки часу. Сучасна нормативна документація вимагає, щоб терміном відтворюваність характеризувалась саме прецизійність на міжлабораторному рівні.

Також виділяють проміжні умови **внутрішньолaborаторної відтворюваності** (*within-laboratory reproducibility*) – прецизійність в умовах, коли окремі результати вимірювань отримані одним методом або методикою, на одному об'єкті досліджень різними операторами, на різних комплектах обладнання в одній лабораторії але обов'язково за великі проміжки часу.

Розділення умов прецизійності необхідно для характеристики методик аналізу та лабораторій, що використовують ці методики. Зрозуміло, що перевага буде надаватись таким методикам, які забезпечують не тільки високу збіжність, а й відтворюваність. Такі методики застосовуються як арбітражні, наприклад, при виникненні суперечок між постачальником та замовником щодо якості продукції. З іншого боку, якщо лабораторія не здатна досягти необхідного рівня внутрішньолабораторної відтворюваності при використанні стандартизованої методики, можуть виникнути сумніви у її компетентності.

Основним способом оцінки прецизійності методики є проведення повторних вимірювань в заданих умовах і обробка результатів методами математичної статистики.

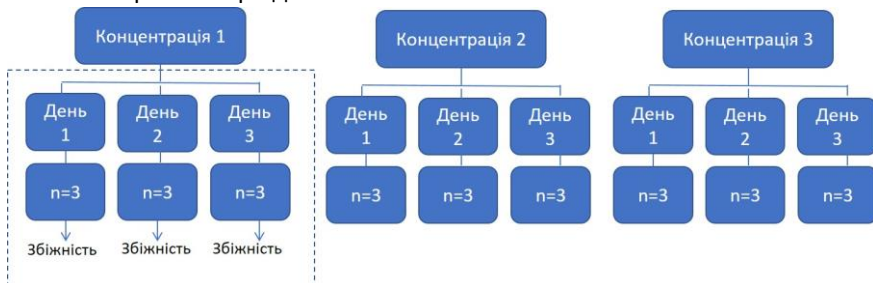
Кількісними виразами прецизійності є міри розкиду, такі як стандартне відхилення та відносне стандартне відхилення. Їх формули та коментарі до них наведено у таблиці 11.

Таблиця 11. Міри розкиду та коментарі до них

Міра розкиду	Коментар
Вибіркове стандартне відхилення: $s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$	- Найбільш важливий статистичний показник - Характеризує розкид відносно середнього в одиницях вимірюваної величини - Пов'язане з прецизійністю вимірювань (випадковими ефектами) - Має розмірність вимірюваної величини: - За його значенням іноді важко робити висновки про прецизійність вимірювань
Відносне стандартне відхилення: $RSD(\%) = CV(\%) = \frac{s}{\bar{x}} \times 100\%$	- Характеризує розкид відносно середнього у відсотках - Має розмірність відсотки (відносні) - За його величиною легше робити висновки про прецизійність результатів вимірювань

Загалом, розкид даних достатньо сильно може залежати від концентрації, тому прецизійність звичайно оцінюють на різних рівнях концентрацій. Як мінімум – на початку, в середині і кінці робочого діапазону. Рекомендованим експериментом по оцінюванні прецизійності є наступний:

- Три рівня концентрацій
- 3 паралельних на рівень
- Повторення в три дні



Такий експеримент дає можливість одночасно оцінити збіжність та внутрішньолабораторну відтворюваність результатів.

Кількість концентраційних рівнів залежить від конкретної настанови з валідації.

Звичайно вимоги щодо прецизійності можуть бути наведені у відповідних настановах або керівництвах у конкретній галузі. Якщо вимоги щодо прецизійності не встановлені нормативним документом, очікувану прецизійність для даного рівня концентрації можна оцінити з рівняння Горвіці-Томпсона.

$$\sigma_R = \begin{cases} 0,22 \times c, & \text{якщо } c < 1,2 \times 10^{-7} \\ 0,02 \times c^{0,8495} & \text{якщо } 1,2 \times 10^{-7} < c < 0,138 \\ 0,01 \times c^{0,5} & \text{якщо } c > 0,138 \end{cases}$$

Де c – безрозмірна масова частка (г/г)

σ_R - стандартне відхилення в умовах відтворюваності.

Стандартне відхилення в умовах збіжності може бути оцінено за формулою:

$$\sigma_r = 0,5 \cdot \sigma_R$$

Точність (accuracy) – близькість результату вимірювання до істинного (або опорного значення) вимірюваної величини. Вважається, що

вимірювання є більш точним, якщо воно має меншу похибку вимірювання. На точність впливають як систематичні, так і випадкові похибки: навіть, якщо виключені всі джерела систематичних похибок, результат може бути зміщений відносно істинного або опорного значення внаслідок випадкових похибок. Поняття «точність» включає в себе поняття «правильність і прецизійність». Точність вимірювання є якісним поняттям і не має кількісного виразу. Про результати аналізу кажуть, що вони «точні», коли вони одночасно є правильними (відсутня систематична похибка) і прецизійними (малий розкид одиничних результатів вимірювання).

В різних настановах х валідації існують певні розбіжності щодо термінології. Так, поняття «точність» може використовуватись в різних значеннях. Деяка термінологія щодо точності наведена у таблиці 12.

Таблиця 12. Термінологія щодо точності в різних настановах з валідації

Настанова	Термін	Значення згідно VIM
Eurachem, AOAC, ISO, IUPAC, SANTE	Accuracy Trueness	Accuracy (точність) Trueness (правильність)
ICH, FDA, EMA	Accuracy	Trueness (правильність)
ДФУ	Правильність	Trueness (правильність)

Краще зрозуміти зв'язок між поняттями точність, правильність та прецизійність допоможе наступний приклад.

Наприклад, під час професійного тестування чотири аналітики проводили впродовж одного дня аналіз одного стандартного зразку питної води на вміст Феруму з атестованим вмістом 10 мг/л. Кожен аналітик виконав по сім паралельних визначень. Отримані ними результати наведені у табл. 13 та у вигляді діаграми розсіяння на рис.8.

Таблиця 13. Результати визначення Феруму в стандартному зразку.

Аналітик	Результати паралельних визначень, мг/л							Середнє значення, мг/л
1	6,16	5,83	6,59	7,92	6,67	8,12	7,47	6,97
2	11,04	10,4	8,93	10,9	9,65	10,29	11,10	10,33
3	7,90	7,90	7,62	8,14	7,82	7,72	8,35	7,92
4	10,15	9,47	9,99	9,76	10,12	9,96	9,94	9,91

Результати першого аналітика характеризуються низькими *правильністю* та *прецизійністю*, оскільки одиничні визначення мають високий розкид відносно їх середнього значення (велика випадкова похибка) та зміщені відносно опорного (присутня систематична похибка). Середнє значення результатів одиничних вимірювань, що отримані другим аналітиком є досить близьким до опорного значення, що вказує на правильність результату аналізу, проте розкид одиничних результатів знову-таки є досить великим. Отже результати другого аналітика *правильні*, але не *прецизійні*. Протилежна картина спостерігається в результатах аналізу, отриманих третім аналітиком. Тут розкид одиничних результатів вимірювань є значно нижчим, ніж в результатах першого та другого аналітика, отже випадкова похибка значно менша і можна сказати, що результати є *прецизійними*. Але велика різниця між середнім значенням одиничних результатів та опорним значенням вказує на присутність систематичної похибки. Незважаючи на високу *прецизійність*, *правильність* результатів є низькою. Найкращі результати отримав четвертий аналітик, оскільки розкид його результатів є малим, а близькість середнього значення до опорного значення вказує на відсутність систематичної похибки. Отже тільки результати четвертого аналітика є *правильними*, *прецизійними*, а отже і *точними*. Якщо третій аналітик знайде причину систематичної похибки і внесе поправку, його результати також будуть точними. Оскільки результати кожного аналітика були отримані за короткий проміжок часу (один день) як одна серія зразків, то прецизійність в даному випадку отримана в умовах збіжності.

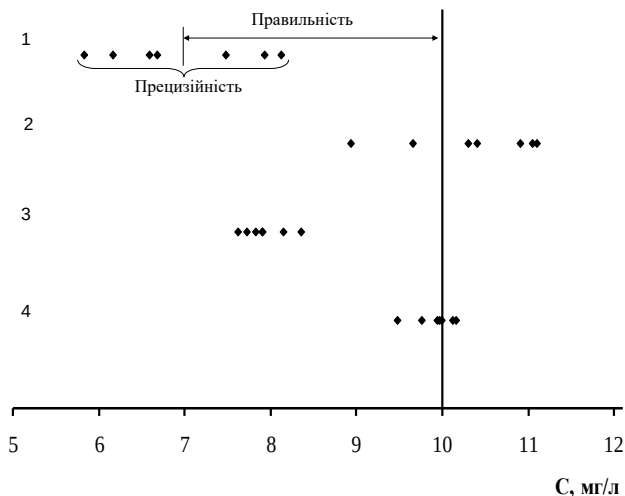


Рис. 8. Правильність та прецизійність роботи чотирьох аналітиків

Зверніть увагу, що якби ми не знали опорне значення (10 мг/л), то зробити висновок про *правильність* результатів було б неможливо. В такому випадку ми могли б порівнювати тільки *прецизійність* роботи чотирьох аналітиків.

Висока прецизійність результатів не менш важлива, ніж їх правильність. Якщо прецизійність низька, то за рахунок випадкового розкиду даних можна отримати результат аналізу, який буде значно відрізнятися від істинного значення, незважаючи на те, що систематична похибка відсутня. Нагадаємо, що оскільки істинне значення вимірюваної величини невідоме, результат аналізу (середнє значення), вважається кращою її оцінкою. Тому іноді аналітики змиряються з невеликою систематичною похибкою методики, якщо методика високопрецизійна.

РОЗДІЛ 3. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ АНАЛІЗУ

3.1. Внутрішній контроль якості аналізу

Стандарт ISO 17025 вимагає щоб лабораторія (випробувальна чи калібрувальна) проводила внутрішній контроль якості аналізу. Детальніше ці вимоги означені в п.7.7. стандарту.

7.7 Забезпечення достовірності результатів

7.7.1 Лабораторія повинна мати процедуру моніторингу достовірності результатів. Отримані дані потрібно записувати так, щоб можна було виявити тенденції, та, де можливо, потрібно застосовувати статистичні методи для аналізування результатів. Такий моніторинг потрібно планувати й переглядати та, де це доречно, долучати, зокрема:

- a) використання референтних матеріалів або матеріалів контролювання якості;
- b) використання альтернативного вимірювального обладнання, яке має бути відкалібровано для забезпечення простежуваності результатів;
- c) перевірку(-и) функціонування вимірювального та випробувального обладнання;
- d) застосування контрольних або робочих еталонів з контрольними картами, де застосовно;
- e) проміжні перевіряння вимірювального обладнання;
- f) дублювання випробування або калібрування за допомогою тих самих чи інших методів;
- g) повторне випробування або калібрування об'єктів, що зберігаються;
- h) кореляцію результатів щодо різних характеристик об'єкта;
- i) аналізування отриманих результатів;
- j) внутрішньолабораторні порівняння;
- k) випробування сліпих зразків.

7.7.2 Лабораторія має здійснювати моніторинг своєї діяльності порівнянням з результатами інших лабораторій, де це можливо та доцільно. Такий моніторинг потрібно планувати та переглядати і долучати, зокрема, таке:

- a) участь у перевірянні кваліфікації;

Примітка. ISO/IEC 17043 містить додаткову інформацію щодо перевіряння кваліфікації та провайдерів перевіряння кваліфікації.

Провайдери перевіряння кваліфікації, які відповідають вимогам ISO/IEC 17043, вважають компетентними.

б) участь у міжлабораторних порівняннях, відмінних від перевірок кваліфікації.

7.7.3 Дані моніторингу має бути проаналізовано, використано для контролювання та, якщо застосовно, для поліпшення лабораторної діяльності. Якщо результати аналізування даних моніторингу виявляються поза межами заздалегідь установлених критеріїв, має бути вжито відповідних заходів для запобігання подання неправильних результатів.

Зрозуміло, що в ході аналізу неможливо контролювати всі робочі проби. Тому при контролі якості аналізу користуються підходом, що називається «вибірковий контроль» або «статистичний контроль». Для цієї мети обирають контрольовані показники (наприклад, показники точності методики) і контрольні зразки. Далі проводять аналіз контрольних зразків за обраною процедурою і порівнюють результати їх аналізу з нормативом контролю. У випадку, якщо результати контролю знаходяться в допустимих межах, ці результати контролю поширюють на всю партію зразків. Проте, якщо результат аналізу контрольних зразків знаходиться за встановленими межами, це автоматично ставить під сумнів результат аналізу всієї партії.

Отже, схема внутрішнього контролю якості наступна:

- Вибір контрольної процедури
- Вибір критерію прийнятності результатів контрольної процедури
- Аналіз контрольного зразку за методикою, що використовується
- Відповідність результатів встановленим критеріям

Основні типи контрольних зразків, що використовуються в внутрішньому контролі якості наступні (таблиця 14):

Таблиця 14. Типи контрольних зразків

Контрольний зразок	Коментар
Стандарт аналізу в чистому розчиннику	Легко приготувати Не репрезентативний по відношенню до рутинних проб
Штучний зразок	Може бути приготовлений в будь-якій концентрації в будь-яких кількостях

	Неможливо приготувати для складних матриць та деяких показників
Рутинна проба (або рутинна проба з добавкою)	Економічно обґрунтовано Репрезентативна по відношенню до матриці Необхідний попередній аналіз
Атестований стандартний зразок	Надійно визначена концентрація Обмежена кількість Висока вартість

Основними способами статистичного контролю є наступні:

Оперативний контроль

- аналіз стандартного зразка
- аналіз проби з добавкою
- перевірка прийнятності результатів аналізу

Контроль стабільності результатів вимірів

- метод контрольних карт
- періодична перевірка підконтрольності процедури (аналіз сліпих проб)

3.2. Контрольні карти

Найбільш поширеним способом статистичного контролю довготривалої стабільності результатів є метод контрольних карт.

Контрольна карта (control chart): Графік, на який наносять у встановленому порядку занчення статистичного показника в послідовності вибірок, який використовується для управління процесом і зменшення мінливості процесу.

Схема контролю якості вимірювань за допомогою контрольних карт є наступною:

- періодично відбирають контрольні проби під час процесу
- обирають показник якості (наприклад, ступінь повернення або цільове значення концентрації)
- наносять на карту з контрольними межами
- **вихід за межі контрольних границь свідчить про потенціальну проблему**

Приклад контрольної карти і контрольних границь наведено на рис.9. Центральна лінія на контрольній карті відображає бажаний рівень стабільності процесу, а контрольні границі – допуски або максимально допустимі відхилення процесу від статистичної керованості. Основні типи центральної лінії і контрольних границь наведено у таблиці 15.

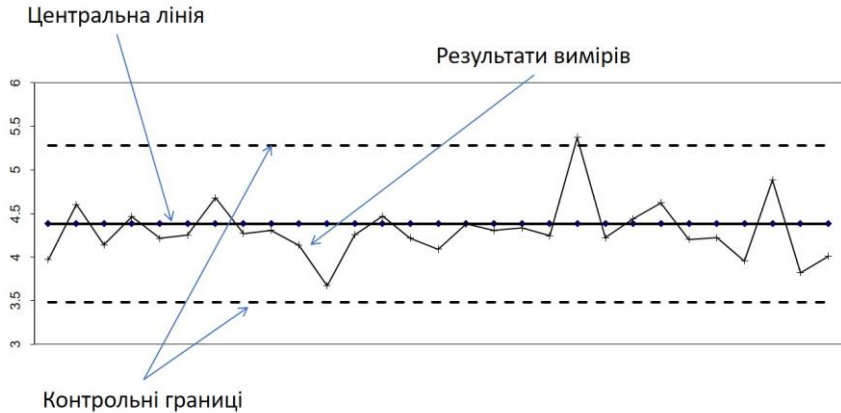


Рис.9. Контрольна карта

Таблиця 15. Типи ліній на контрольній карті.

Лінія	Тип	Приклад
Центральна лінія	Цільове значення	- Значення CRM - Внутрішньолабораторний контрольний зразок - Теоретичне
	Статистичне значення	Середнє значення результатів аналізу контрольного зразку $\bar{x}$
Контрольна границя	Цільове значення	- Значення, що вимагається законодавчо - Бажане
	Статистичне значення	Стандартне відхилення результатів аналізу контрольного зразку s

Окремим випадком контрольної карти є контрольна карта Шухарта. Така контрольна карта має статистичні центральну лінію і контрольні границі. Звичайно, побудова такої контрольної карти передбачає наявність підготовчого періоду, під час якого обчислюють центральну лінію і контрольні границі на основі повторного аналізу контрольного зразку. Центральна лінія і контрольні границі мають бути визначені не менш ніж з 10 вимірів (рекомендується 20). За результатами аналізу контрольного зразку отримують середнє значення показника, що нас цікавить та стандартне відхилення. Середнє значення відображає бажаний рівень стабільності процесу, а стандартне відхилення – допустимий рівень мінливості процесу.

Центральна лінія

- Середнє значення результатів аналізу контрольного зразку

Контрольні границі

- Пам'ятаєте? Якщо дані нормально розподілені, то
- 95.5% результатів знаходиться в межах $\mu \pm 2\sigma$
- 99.7% результатів знаходиться в межах $\mu \pm 3\sigma$

Тоді:

- $\bar{x} \pm 2s$ приймаємо як границі **попередження**
- $\bar{x} \pm 3s$ приймаємо як границі **дії**

Далі на контрольну карту наносять результати аналізу контрольного зразка. Контрольний зразок аналізується з кожною партією рутинних проб. Кількість паралельних вимірів для контрольного зразка має бути такою ж, як і для рутинних проб, а контрольний зразок проходить ту саму пробопідготовку.

Результати аналізу контрольного зразку наносять на графік контрольної карти. Наявність на графіку особливих точок або паттернів вказує на те, що аналіз вийшов з-під статистичного контролю. Приклади критичних точок на контрольній карті наведено на рис. 10.

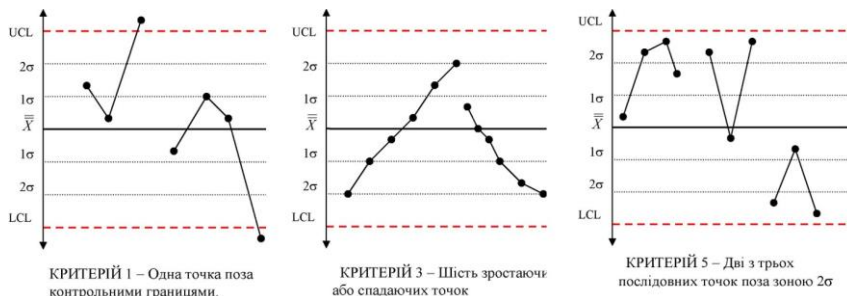


Рис.10. Приклади виходу результатів з-під статистичного контролю.

В будь-якій із ситуацій, що наведені на рис 10 аналіз слід призупинити до виявлення причин!

Найчастіше, причини виходу аналізу за межі статистичного контролю (на основі даних контрольної карти) є наступними:

- Обладнання
- Нова партія реактивів
- Ефект оператора
- Умови навколишнього середовища
- Нестабільність контрольного зразку

Слід пам'ятати, що контрольна карта часто не може пояснити причину виходу ситуації за межі статистичного контролю – тільки попереджає нас, що щось пішло не так.

Самостійні роботи

Самостійна робота 1.

Знайдіть в мережі Інтернет стандартну методику та методику з спеціальної літератури та вкажіть для них:

- Аналіт (аналіти)
- Матрицю
- Сферу застосування

Можливо, ви знайдете посилання на стандартний метод ISO або ГОСТ, в такому випадку ви можете попросити у викладача завантажити для вас відповідний документ. Не обов'язково, щоб обидві методики були для одних і тих же аналітів.

Самостійна робота 2.

1. Завантажте з інтернету перелічені в презентації настанови з валідації. Чи однакові робочі характеристики методик пропонують досліджувати різні настанови?
2. Який тип дослідження (валідація/верифікація) потрібний в перелічених нижче випадках (можливо, що в деяких випадках потрібні додаткові дослідження або може вони взагалі не потрібні). Спробуйте дати пояснення вашого вибору.

В методиці пробопідготовки для очищення проб використовували картриджі для ТФЕ з привитою фазою C18. Наразі, виробник перестав виробляти дані картриджі, тому було вирішено придбати картриджі C18 іншого виробника.	
В методиці пробопідготовки для очищення проб використовували картриджі для ТФЕ з привитою фазою C18. Через помітні втрати аналіту було вирішено запровадити пробопідготовку з картриджами з фазою HLB.	
При екстракції аналіту з матриці методика передбачає вилучення речовин діетиловим ефіром. Через високу леткість екстрагенту та його віднесення	

до прекурсорів було вирішено замінити екстрагент на метил-трет-бутиловий етер.	
Атомно-абсорбційне визначення елементів у деякій матриці проводили на полуменовому атомно-абсорбційному спектрометрі фірми Vaian. Через проблеми із сервісом та моральним устаріванням приладу в лабораторію було придбано полуменовий атомно-абсорбційний спектрометр фірми Perkin Elmer.	
В методиці для приготування стандартного розчину хлориду пропонується використовувати NaCl. Через відсутність реактиву потрібного ступеню чистоти для приготування розчинів використали KCl.	
Заміна хроматографічної колонки на колонку аналогічних параметрів, але іншого виробника.	

Самостійна робота 3

1. Поясніть відмінність в валідаційних показниках «ідентифікація» і «селективність».
2. Провести порівняльний аналіз вимог до селективності і способів її оцінки згідно документів:
 - **Guideline on bioanalytical method validation**
EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
 - **Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry** (Настанова FDA)
 - **AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals**
 - **ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology**
 - **Регламент (EU) 2021/808** (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021R0808>)

Самостійна робота 4

1. Які ефекти беруться до уваги при оцінюванні МВ методу, які не враховані при оцінюванні МВ приладу?
 - Дрейф нуля приладу

- Електричний шум базової лінії приладу
 - Матричний ефект
 - Ступінь вилучення з матриці
2. Виберіть коректні твердження.
- Пестицид ідентифіковано в овочі і його вміст становить більше МВ, але менше ГДК, отже ми можемо стверджувати, що пестицид присутній, але в дозволений кількості.
 - Метаболіт наркотику не знайдено за допомогою експрес тесту, значить підозрюваний точно його не вживав.
 - МВ це концентрація (кількість аналіту) вище якої аналіт завжди буде знайдено у відповідній матриці.
 - Я можу порівнювати МВ різних методів з літератури, якщо МВ оцінена різними способами.
 - Я можу порівнювати МВ різних методів з літератури, тільки якщо МВ оцінена одним способом.
 - Метод призначений для визначення натрію та калію у соках. Дані йони завжди присутні у соках у великих кількостях, тому визначення МВ для цього методу не є критичним.

Дайте пояснення неправильним відповідям (чому це не так)

3. Для визначення жорсткості води звичайно проводять комплексонометричне титрування. При титруванні 50,0 мл холостої проби 0,010 (моль/л) розчином ЕДТА за ДСТУ ISO 6059-2003 отримано наступні результати:

V(ЕДТА), мл
0,05
0,1
0,1
0,05
0,05
0,05
0,15
0,1
0,05
0,1
0,1

0,05
0,15
0,05
0,05

- Обчисліть межу виявлення (ммоль/л) жорсткості води (ISO 11843-3 та підхід Eurachem)
 - Обчисліть межу кількісного визначення. За домовленістю, межа кількісного визначення, є значенням жорсткості, для якого відносно стандартне відхилення є меншим або рівним 15%. Вважайте, що стандартне відхилення, знайдене в попередньому пункті, є сталим і не залежить від концентрації.
4. Обчисліть межу виявлення за наведеними нижче калібрувальними даними. За можливості, використайте різні підходи до оцінювання межі виявлення. Вкажіть, які передумови не виконуються або виконуються в даному випадку.

Варіант 1.

концентрація, мкг/л	Сигнал, у.о.
1	0,98499
2	1,98732
5	5,29337
10	9,90006
20	21,48741
50	52,32119
100	113,5537
150	153,1002

Варіант 2.

Formestan, нг/мл	Площа хроматографічного піку
8,33	0,18156

16,7	0,381577
83,3	2,364324
167	5,260548
333	10,02908
500	16,55733

Варіант 3.

Manganese in calibrator solutions, microgrammes per litre.

Concentrations and responses (ICPAES).

Концентрація, мг/л	Інтенсивність випромінення, у.о.
0	114
2	870
4	2087
6	3353
8	3970
10	4950

Варіант 4.

Manganese calibration set.

Concentrations (Concn) in microgrammes per litre.

Responses (Resp) in arbitrary units.

Концентрація, мг/л	Інтенсивність випромінення, у.о.
0	114
2	870
4	2087
6	3353
8	3970

10	4950
12	5713
14	6496
16	7550
18	8241
20	8862

Варіант 5.

Концентрація, мкг/мл	Інтенсивність сигналу, умовні одиниці
10.33	0.602
15.5	0.888
20.66	1.178
41.32	2.272
51.63	2.844
61.98	3.450

Варіант 6.

Концентрація тестостерону, нг/мл	Площа хроматографічного піку
2	0.0702
5	0.1598
10	0.3302
20	0.6126
50	1.5723
100	2.9942
200	6.1054

Варіант 7.

Концентрація, мг/л	Оптична густина
0,2	0,03986
0,25	0,04763
0,3	0,05897
0,35	0,06702
0,4	0,07505
0,45	0,08752
0,5	0,09487

Варіант 8.

Концентрація Купруму, мг/л	Оптична густина
0,05	0,00516
0,1	0,0104
0,2	0,01958
0,4	0,03706
0,8	0,0713
1	0,0287

Варіант 9.

Концентрація, нг/мл	Фактор відгуку
0,02	0,023767
0,05	0,0663
0,1	0,1114
0,15	0,1495
0,2	0,209933
0,25	0,239
0,3	0,2584

0,35	0,274233
0,4	0,2987
0,45	0,310667
0,5	0,316867

Варіант 10.

Концентрация, мкг/л	Площадь пика
1	1636
2	2661
5	6152
10	12739
15	18065
30	37693
45	58740
60	76882
75	90563
90	112026
105	128325

Варіант 11.

Концентрация, мг/л	Площадь пика
10	485
10	436
10	512
20	1064
20	1060
20	1087
40	1891
40	1988
40	2055

60	2946
60	2965
60	2915
80	3908
80	3951
80	3961
100	4894
100	4972
100	4980

Самостійна робота 5

1. Провести порівняльний аналіз вимог до прецизійності згідно документів:

- **Guideline on bioanalytical method validation**
EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- **Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry** (Настанова FDA)
- **ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology**
- **Регламент (EU) 2021/808** <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021R0808>
- **ANALYTICAL QUALITY CONTROL AND METHOD VALIDATION PROCEDURES FOR PESTICIDE RESIDUES ANALYSIS IN FOOD AND FEED SANTE 11312/2021**

2. Прочитати наступні документи:

- https://www.rsc.org/images/horwitz-function-technical-brief-17_tcm18-214859.pdf
- https://www.rsc.org/images/terminology-part-1-technical-brief-13_tcm18-214863.pdf
- **The Fitness for Purpose of Analytical Methods (2014)** (українська версія, п.6.6) <https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/mv>
- **Terminology in Analytical Measurement: Introduction to VIM 3** (українська версія, п.7.7)

Самостійна робота 6

1. Запропонуйте план валідації наступних методик (які параметри і як слід перевіряти):

- Визначення залишкових кількостей пестицидів у зерні методом ВЕРХ-МС/МС.
- Атомно-емісійне визначення токсичних елементів у глині (неповна екстракція елементів шляхом обробки *aqua regia*).
- Визначення вологи зерна гравіметричним методом.
- Визначення білку у харчовій продукції рослинного походження за допомогою автоматичного аналізатора білку.

2. Деяка методика аналізу передбачається для використання у діапазоні концентрацій аналіту 20-200 мг/л. Перед впровадженням даної методики в рутинну практику лабораторії була проведена її валідація. При оцінці прецизійності методики дослідження проводились в один робочий день, в який один оператор провів по 5 паралельних визначень на рівнях концентрацій аналіту 20, 100 та 200 мг/л. Що при даній постановці експерименту було зроблено вірно, а що ні?

3. Сертифіковане значення вмісту холестерину в стандартному зразку NIST SRM становить $273,2 \pm 4.0$ мг/л (де ± 4 відповідає розширеній невизначеності з коефіцієнтом охоплення $k=2$). При проведенні аналізу цього стандартного зразку лабораторія отримала наступні результати (мг/л): 271,4, 266,3, 267,8, 269,6, 268,7, 272,5, 269,5, 270,1, 269,7, 268,6, 268,4. Обчисліть зміщення методики та ступінь повернення. Чи є зміщення статистично значущим?

4. При валідації методики хроматографічного визначення сульфаніламідів в молоці було проаналізовано пробу молока з добавкою 25 мкг/кг сульфонамідів. Отримано наступні результати:

День 1, мкг/кг	День 2, мкг/кг	День 3, мкг/кг	День 4, мкг/кг
18,5	12,4	17,0	24,4
25,9	21,2	16,5	24,1

12,1	18,9	16,2	21,5
13,7	24,2	17,2	21,4

Перевірте, чи достатня правильність та прецизійність згідно вимог 808 Директиви ЄС.

[<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0808&from=EN>]

Спробуйте застосувати додаткові статистичні тести, якщо вважаєте за потрібне.

Самостійна робота 7

1. Знайдіть наступну інформацію у стандартній методиці на вибір ISO/ГОСТ/ГОСТ Р/ДСТУ

- межу збіжності
- межу відтворюваності
- стандартне відхилення збіжності
- стандартне відхилення відтворюваності

прокоментуйте ці дані (що вони означають, навіщо вони потрібні, як їх використовувати)

2. Контроль якості визначення Купруму в ґрунті методом ІЗП-АЕС здійснювали методом контрольної карти. З цією метою було підготовлено контрольний матеріал (реальна проба ґрунту) для отримання середньої лінії та контрольних границь і проведено його аналіз.

Дата	01.09.2011	05.09.2011	09.09.2011	16.09.2011
мг/кг	112,6	104,8	109,5	101,5
	117,0	125,2	100,2	107,2
	124,6	128,9	108,8	98,1

2.1. Обчисліть середнє значення та контрольні границі для Х-карти. За необхідності застосуйте статистичні тести.

2.2. Для якої мети можна використовувати дану контрольну карту (відповідь поясніть):

- контроль правильності
- контроль стабільності
- контроль прецизійності

2.3. В ході рутинного контролю якості отримано такі результати:

Дата	X1
03.10.2011	114,7
04.10.2011	112,4
05.10.2011	101,1
06.10.2011	134,4
07.10.2011	104,8
10.10.2011	121,1
11.10.2011	122,0
12.10.2011	104,0
13.10.2011	120,6
14.10.2011	107,5
17.10.2011	116,1
18.10.2011	116,1
19.10.2011	130,1

Перевірте, чи в усіх випадках результати аналізу були під статистичним контролем (спробуйте намалювати графік контрольної карти)

Література

1. ДСТУ ISO 9000:2015 Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів (ISO 9000:2015, IDT)
2. ДСТУ ISO 9001:2015 Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2015, IDT)
3. ДСТУ EN ISO 15189:2015 Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності (EN ISO 15189:2012, IDT)
4. ДСТУ ISO 22000:2019 Системи керування безпечністю харчових продуктів. Вимоги до будь-якої організації в харчовому ланцюзі (ISO 22000:2018, IDT)
5. ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій (EN ISO/IEC 17025:2017, IDT; ISO/IEC 17025:2017, IDT)
6. Закон України «Про акредитацію органів з оцінки відповідності» від 17.05.2001 р.
7. Закон України «Про метрологію та метрологічну діяльність» від 2014 р.
8. "OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)". OECD Environmental Health and Safety Publications. OECD. 1. 1998.
9. Prichard E., Barwick V. Quality assurance in analytical chemistry. – New York: John Wiley & Sons, 2007. – 293p.
10. V. Barwick (Ed), Eurachem/CITAC Guide: Guide to Quality in Analytical Chemistry: An Aid to Accreditation (3rd ed. 2016). ISBN 978-0-948926-32-7. Available from www.eurachem.org
11. Термінологія аналітичного вимірювання. Вступ до VIM 3: за ред. В. Барвік та Е. Прічард: переклад першого видання настанови Eurachem 2011 р. – К.: ТОВ "Юрка Любченка", 2015. – 82 с.
12. Compendium of analytical nomenclature (IUPAC orange book), www.iupac.org
13. Eurachem "Придатність аналітичних методів для конкретного застосування. Настанова для лабораторій з валідації методів та суміжних питань": за ред. Б. Магнуссона та У. Ернемарка: переклад другого видання 2014 р. – К.: ТОВ "Юрка Любченка", 2016. - 92 с.
14. Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2 (R1), ICH harmonised tripartite guideline, 2005, www.ich.org.

15. Обробка даних у хімічному аналізі. Навчальний посібник (для студентів хімічного факультету) / М.В. Іщенко – Ірпінь: Видавництво та друкарня НУДПС України, 2017 . – 69 с.
16. Guidance SANTE 11312/2021 – Analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed
17. W. Funk, V. Dammann, G. Donnevert, Quality assurance in analytical chemistry: Applications in environmental, food, and materials analysis, biotechnology, and medical engineering, 2nd ed., Wiley - VCH, Weinheim, 2006, ISBN 978-3-527-31114-9.
18. Analytical Methods Committee, Recommendations for the definition, estimation and use of the detection limit, Analyst, 1987, 112, 199
19. ДСТУ ГОСТ ІСО 5725-1:2005 Точність (правильність і прецизійність) методів та результатів вимірювання. Частина 1. Основні положення та визначення (ГОСТ ІСО 5725-1-2003, IDT)
20. ДСТУ ISO 11843-1:2005 Статистичний контроль. Здатність до виявлення. Частина 1. Терміни та визначення (ISO 11843-1:1997, IDT)
21. ДСТУ ISO 11843-3:2006 Статистичний контроль. Здатність до виявлення. Частина 3. Методологія визначення критичного значення змінної відгуку, якщо відсутні дані калібрування (ISO 11843-3:2003)
22. D. T. Burns, K. Danzer, A. Townshend, Use of the terms "recovery" and "apparent recovery" in analytical procedures (IUPAC Recommendations 2002), Pure Appl. Chem., 2002, 74(11), 2201.
23. AMC technical brief No. 21, Sept. 2008, M. Thompson(ed.), The estimation and use of recovery factors, www.rsc.org
24. G. E. O'Donnell, D. B. Hibbert, Treatment of bias in estimating measurement uncertainty, Analyst, 2005, 130, 721
25. Harmonised guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories, (IUPAC technical report), Pure Appl. Chem., 1995, 67(4), 649
26. ДСТУ ISO 7870-1:2010 Статистичний контроль. Карти контрольні. Частина 1. Загальні настанови (ISO 7870-1:2007, IDT)
27. ДСТУ ISO 7870-2:2016 Статистичний контроль. Карти контрольні. Частина 2. Карти Шухарта (ISO 7870-2:2013, IDT)
28. ДСТУ ISO 8258:2001 Статистичний контроль. Контрольні карти Шухарта (ISO 8258:1991, IDT)