

Володарский Е. Т.,  
Кошечкина Л. А.

## ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ИЗМЕРЕНИЙ ПРИ АККРЕДИТАЦИИ ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ

*Рассмотрена суть процедуры валидации методик измерений. Показана особенность ее проведения в различных ситуациях, которые встречаются в практической деятельности испытательных лабораторий. Представлены примеры расчета различных валидационных характеристик. Показана связь между статистическими показателями точности методики и неопределенностью измерений.*

**Ключевые слова:** валидация, статистический критерий, приемлемость результатов, прецизионность, правильность, неопределенность измерений.

### 1. Введение

Оценка качества продукции осуществляется путем установления соответствия конечного результата испытаний ее поставленной цели. Подтвердить качество продукции невозможно без эффективно функционирующих испытательных лабораторий. Однако в каждой испытательной лаборатории существует специфика организации и проведения испытаний, поэтому для обеспечения достоверности результатов необходимо применение унифицированных методик. Используемые лабораторией методики испытаний могут быть использованы, если оценена их пригодность. В соответствии с [1] лаборатория «...обязана провести процедуру валидации, подтверждающую пригодность данной методики для достижения назначенных целей». Поскольку валидация представляет собой сложную неоднозначную процедуру, в большинстве своем не имеющую нормативно-методической поддержки, то установление номенклатуры и оценивание валидационных характеристик является актуальной проблемой.

### 2. Анализ литературных источников и постановка проблемы

Под валидацией методики понимается установление пригодности этой методики для оценки качества объектов в соответствии с нормативными документами. Наиболее достоверной оценкой пригодности является результат межлабораторного совместного исследования (МСИ, collaborative studies) [2]. Хотя применение методик, валидированных в МСИ, считается предпочтительным [3], однако собственно их проведение целесообразно не во всех случаях. Поэтому валидация в рамках одной лаборатории [4] в большинстве случаев представляет собой единственно реальный способ подтверждения пригодности методики. Кроме того, международный стандарт [1] указывает всего пять способов, которыми может быть осуществлена валидация, из которых только один требует организации МСИ. При валидации проводят подтверждение соответствия не только характеристик точности [5], в отличие от аттестации, но и оценивают ее специфические характеристики, которые иногда называют валидационными.

### 3. Валидация разработанной в лаборатории методики

В качестве основных могут быть выбраны специфические характеристики, например, специфичность; линейность, предел обнаружения и статистические характеристики точности (показатели прецизионности и правильности) [6].

**Специфичность.** Определяют по ряду измерений на чистых образцах в присутствии «мешающих» примесей. Для этого, как правило, используется известный метод, который по определению является наиболее специфичным [4].

**Предел обнаружения**  $c_{\min}$  соответствует минимальному аналитическому сигналу  $y_{\min}$ , значимо превышающему сигнал фона  $y_0$ . Определяют по измерению несколько значений однородных контрольных образцов. Предел обнаружения соответствует значению  $\bar{y} \pm 3s(y)$ .

**Линейность.** Определяют обработкой результатов исследования образцов с различными концентрациями аналита в пределах интервала, установленного для данной методики.

**Показатели точности.** Оценивают наиболее влияющие на результат факторы, для учета которых используют дисперсионный анализ.

**Фактор «оператор».** При эксперименте каждый из  $N$  операторов одинаковой квалификации проводит по  $n$  опытов на стандартном образце с известным значением  $\mu$ . Для проверки однородности дисперсий результатов используют статистику Кохрена, расчетное значение

которой  $C_p = s_{i\max}^2 / \sum_{i=1}^N s_i^2$ . Если  $C_p < C_{кр}$ , то дисперсии являются однородными, и на основании их определяют

СКО повторяемости  $\sigma_r \approx s_r = \sqrt{\sum_{i=1}^N s_i^2 / N}$ . Промежуточную

прецизионность по фактору «оператор» находят как

$s_{R(0)} = \sqrt{s_L^2 + s_r^2/n}$ , где  $s_L = \sqrt{\sum_{i=1}^N (\bar{x}_i - \bar{\bar{x}})^2 / (N-1)}$  — рассеяние

между результатами лабораторий по отношению к общему среднему.

**Фактор «параметры окружающей среды».** Определяют по аналогичной схеме, когда серию опытов

проводит один и тот же оператор, но в разное время.

**Фактор «оборудование (реагенты)».** Используется оборудование от двух разных производителей. При этом оценивается различие двух дисперсий с применением статистики Фишера  $F_p = s_{\max}^2/s_{\min}^2$ . Если  $F_p < F_{кр}$ , то расхождение дисперсий не значимо, и объясняется только влиянием случайных величин. Для полученных выборок оценивается существенность расхождения средних значений с использованием статистики Стьюдента, расчетное значение которой:

$$t_p = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{s_1^2(n_1 - 1) + s_2^2(n_2 - 1)}} \cdot \sqrt{\frac{(n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}}$$

Если  $t_p < t_{кр}$ , то можно заключить, что оба вида оборудования с определенной вероятностью не вносят статистические изменения в результат.

**Правильность методики.** Используют  $k$  стандартных образцов, например, с различными концентрациями  $c_i$ . Эксперименты проводят в условиях промежуточной прецизионности при переменном факторе «время». С каждым из  $i$  образцов проводят по  $n$  опытов один оператор в разное время. Усредненная оценка лабораторного смещения находится как  $\bar{B} = \bar{x} - \bar{c}$ , где  $\bar{c} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k c_i$ .

Для оценки значимости значения  $\bar{B}$  рассчитывают СКО между сериями испытаний  $s_L$ , на основании которого получают расчетное значение статистики Стьюдента  $t_p = |B|/\sqrt{s_L^2 + s_r^2/n}$ . Если  $t_p < t_{кр}$ , то смещение является статистически не значимым.

#### 4. Валидация аттестованной методики

Производится в случаях, когда контроль качества свидетельствует об изменениях характеристик аттестованной методики с течением времени или, когда аттестованная методика впервые используется в лаборатории. При этом известны характеристики  $\sigma_r$  и  $\sigma_R$  аттестованной методики. Используется контрольный образец с аттестованным значением  $\mu$ , исследование которого проводится многократно. При этом, в соответствии с рекомендацией [7],  $n \geq (\sigma_r/0,2\sigma_R)^2$ . Прежде всего, проводится проверка соответствия внутрилабораторной дисперсии  $s_W^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$  установленному в аттестованной методике значению  $\sigma_r$ .

При соблюдении условий проведения измерений, прописанных в методике, должно соблюдаться равенство  $s_W^2 \approx s_r^2 \approx s^2$ . В дальнейшем требуется проверка наличия выбросов с использованием, например, критерия Граббса. Приемлемость [8] повторяемости результатов параллельных наблюдений проверяют выполнением неравенства  $\frac{s_r^2}{\sigma_r^2} \leq \chi^2_{(1-\alpha; \nu)}/\nu$ . Если неравенство выполняется, то можно считать, что  $s_r$  и  $\sigma_r$  принадлежат к одной генеральной совокупности. Лабораторное смещение  $|\Delta| = |\bar{x} - \mu|$  валидируемой методики не должно превышать  $1,96\sigma_L$ , где  $\sigma_L = \sqrt{\sigma_R^2 - \sigma_r^2/n + (U/2)^2}$  характеризует сово-

купность возможных лабораторных смещений, а  $U$  – расширенную неопределенность контрольного образца. При выполнении указанных условий лаборатория может использовать аттестованную методику, а при оценивании получаемых результатов указывать нормированные значения показателей точности, установленные в ней.

#### 5. Валидация методики при отклонении условий испытаний

Проводится, когда наблюдается изменение условий по фактору «оборудование», «время» или «оператор». В этом случае валидируемая методика является модифицированной по отношению к аттестованной. Задача состоит в установлении соответствия показателей точности, например  $\sigma_R$ , модифицированной и аттестованной методики. Для этого, например, с каждым из  $N$  видов оборудования проводится по  $n$  наблюдений с использованием однородного контрольного образца. Предварительно проверяют однородность полученных дисперсий  $s_V^2$  как это описано выше. Дисперсия промежуточной прецизионности, обусловленная применением, например, различного оборудования  $s_{I(E)}^2$  будет являться составляющей внутрилабораторной воспроизводимости  $s_{R,лаб}^2 = s_{I(E)}^2 + s_e^2/n$ , где  $s_e^2 = \sum_{i=1}^N s_i^2/N$  – усредненная оценка дисперсии, обусловленной влиянием случайных величин. Приемлемость  $s_{R,лаб}^2$  проверяют, как было описано выше, путем проверки выполнения неравенства  $\frac{s_{R,лаб}^2}{\sigma_R^2} \leq \chi^2/\nu$ . Если неравенство выполняется, изменение исследуемого фактора обеспечивает характеристики точности в пределах норм, прописанных в аттестованной методике.

#### 7. Валидационные характеристики и неопределенность

Согласно [1] основным ключевым моментом валидации является оценивание неопределенности измерений. В этой связи был принят руководящий документ [9]. Соответствие требованиям достигается тогда, когда интервал неопределенности вокруг полученного результата находится внутри области значений, допускаемых для определяемой величины. Именно такой подход к процедурам оценки соответствия установлен в [10]. Как известно, оценивание неопределенности предполагает учет всех факторов, влияющих на результат. Если, например, показатели точности методики установлены с применением стандартного образца, то неопределенность его аттестованного значения входит составляющей в неопределенность результата. Таким образом, в рамках одной лаборатории валидация приравнивается к оцениванию неопределенности измерений. Алгоритмы оценивания неопределенности измерений на основании имеющихся характеристик точности методики представлены в [11], в соответствии с которым  $u(C) = \sqrt{s_R^2 + u^2(\hat{\delta})}$ , где  $u^2(\hat{\delta}) = s_{\hat{\delta}}^2 + u^2(\mu)$  – неопределенность, обусловленная оценкой смещения  $\hat{\delta}$ , установленной при совместном эксперименте с  $p$  лабораториями со стандартным откло-

нением  $s_{\delta} = \sqrt{1/p \cdot [s_R^2 - (1 - 1/n) s_r^2]}$ ,  $u(\mu)$  — неопределенность сертифицированного значения  $\mu$ , используемого для оценки правильности. Следовательно, соотношение между повторяемостью, воспроизводимостью и неопределенностью обусловлено теми влияющими источниками, какие возможно оценить данными характеристиками. Так, влияние случайных факторов оценивается повторяемостью, влияние оборудования, калибровки, условий, оператора — воспроизводимостью, а неучтенные этими характеристиками факторы, например, неопределенность эталонов и стандартных образцов, приближения и допущения методов испытаний, неопределенности поправок и т. п. — неопределенностью результатов испытаний.

## 8. Выводы

1. Не существует строго регламентированных валидационных характеристик. Выбор этих характеристик зависит от области применения методики.

2. Характеристики точности новой методики устанавливаются предпочтительно при МСИ. Они имеют смысл только для конкретной методики.

3. При валидации методики в отдельной лаборатории оценивается промежуточная прецизионность. При использовании аттестованной методики оценивается приемлемость показателей точности.

4. В случаях, когда характер метода испытаний не позволяет обоснованно рассчитать неопределенность измерения, лаборатория должна идентифицировать все составляющие неопределенности и провести ее оценку, основываясь на знании сущности метода, области измерений, имеющемся опыте и данных валидации.

## Литература

1. ISO/IEC 17025. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories [Text]. — ISO/CASCO, 2005. — 28 p.
2. Egan, H. Collaborative interlaboratory studies in chemical analysis [Text] / H. Egan, T. S. West (Eds.). — Oxford, etc.: Pergamon Press, 1982. — 171 p.
3. EURACHEM Guide. The Fitness for Purpose of Analytical Methods. A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics [Text]. — Eurachem, 1998. — 61 p.
4. IUPAC Guide. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis [Text] / Pure Appl. Chem., 2002. — V. 74. — № 5. — P. 835–855.
5. ДСТУ ГОСТ 8.010:99. Методики виконання вимірювань [Текст]. — Чинний від 2003-05-01. — К.: Держстандарт України, 2003. — 20 с.

6. ISO 5725-1:1994. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 1: General principles and definitions [Text]. — ISO, 1994. — 17 p.
7. Р 50.2.060.-2008 ГСИ. Рекомендация. Внедрение стандартизованных методик количественного химического анализа в лаборатории. Подтверждение соответствия установленным требованиям [Текст]. — Введ. с 25.11.2008. — М.: Стандартинформ, 2008. — 15 с.
8. ISO 5725-6:1994. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods. Part 6. Use in practice of accuracy values [Text]. — ISO, 1994. — 41 p.
9. Guide ILAC G17:2002. Introducing the Concept of Uncertainty of Measurement in Testing in Association with the Application of the Standard ISO/IEC 17025. [Electronic resource]. — Available at: \www/URL: http://aac-analitica.ru/
10. ISO 10576-1:2003. Guidelines for the evaluation of conformity with specified requirements. Part 1: General principles [Text]. — ISO, 2003. — 17 p.
11. ISO/TS 21748:2010. Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation [Text]. — ISO, 2010. — 38 p.

## ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИК ВИМІРЮВАНЬ ПРИ АКРЕДИТАЦІЇ ВИПРОБУВАЛЬНИХ ЛАБОРАТОРІЙ

Розглянуто суть процедури валидації методик вимірювань. Показана особливість її проведення в різних ситуаціях, які зустрічаються в практичній діяльності випробувальних лабораторій. Представлено приклади розрахунку різних валидаційних характеристик. Показано зв'язок між статистичними показниками точності методики та невизначеністю вимірювань.

**Ключові слова:** валидація, статистичний критерій, прийнятність результатів, прецизійність, правильність, невизначеність вимірювань.

*Володарський Євген Тимофеевич, доктор технічних наук, професор, кафедра автоматизації експериментальних досліджень, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут», Україна, e-mail: vet-1@ukr.net.*

*Косева Лариса Александрівна, доктор технічних наук, професор, кафедра біокібернетики та аерокосмічної медицини, Національний авіаційний університет, Київ, Україна, e-mail: l.kosh@ukr.net.*

*Володарський Євген Тимофійович, доктор технічних наук, професор, кафедра автоматизації експериментальних досліджень, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут», Україна.*

*Косева Лариса Олександрівна, доктор технічних наук, професор, кафедра біокібернетики та аерокосмічної медицини, Національний авіаційний університет, Київ, Україна.*

*Volodarsky Ievgen, National Technical University of Ukraine «Kyiv Polytechnic Institute», Ukraine, e-mail: vet-1@ukr.net.*

*Kosheva Larisa, National Aviation University, Kyiv, Ukraine, e-mail: l.kosh@ukr.net*