

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИК КАЛІБРУВАННЯ

А. М. Коцюба, кандидат фізико-математичних наук, завідувач кафедри,

В. К. Домницька, декан,

Л. Г. Коцюба, викладач,

Інститут підвищення кваліфікації фахівців в галузі технічного регулювання та споживчої політики
Одеської державної академії технічного регулювання та якості, м. Київ

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КАЛИБРОВКИ

А. Н. Коцюба, кандидат физико-математических наук, заведующий кафедрой,

В. К. Домницкая, декан,

Л. Г. Коцюба, преподаватель,

Институт повышения квалификации специалистов в сфере технического регулирования и потребительской политики
Одесской государственной академии технического регулирования и качества, г. Киев

VALIDATION OF CALIBRATION METHODS

A. M. Kotsyuba, Candidate of Technical Sciences, Head of the Chair,

V. K. Domnytska, Dean,

L. G. Kotsyuba, Lecturer,

Institute of Advanced Training of Specialists in the Field of Technical Regulation and Consumer Policy
of the Odessa State Academy of Technical Regulation and Quality, Kyiv

Робота присвячена аналізу особливостей валідації методик калібрування.

Даються загальні рекомендації щодо зменшення затрат на цей процес.

Ключові слова: *міра фізичної величини, методика калібрування, валідація методик.*

В работе анализируются особенности валидации методик калибровки.

Даны общие рекомендации по уменьшению затрат на этот процесс.

Ключевые слова: *мера физической величины, методика калибровки, валидация методик.*

The paper analyzes the characteristics of validation calibration methods.

Give general recommendations of reduction of expenses for validation.

Keywords: *measure a physical quantity, calibration method, validation methods.*

ВСТУП

Як відомо, на міжнародному рівні загальні вимоги до компетентності калібрувальних лабораторій (КЛ), як і до випробувальних, регламентуються ISO/IEC 17025:2005 [1], національним аналогом якого в Україні є ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 [2]. Роль останнього в Україні особливо зростає з введенням у дію 01.01.2016 нової редакції Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність» [3], який скасовує атестацію КЛ, що ставить низку лаборато-

рій перед необхідністю пройти процедуру акредитації на відповідність вимогам [2] в Національному агентстві України з акредитації. Серед іншого ДСТУ ISO/IEC17025:2006 містить вимогу до лабораторій самостійно валідувати (оцінити на придатність) ряд методик калібрування, а саме:

1. Незастандартизовані методики.
2. Методики, розроблені лабораторією для власного використання.
3. Модифіковані стандартизовані методики. ▶

4. Стандартизовані методики, що застосовуються поза сферою цільового призначення.

Аналіз національних нормативних метрологічних документів та публікацій міжнародних й регіональних організацій з акредитації та організацій, компетенцією яких є лабораторна практика, показав, що в основному публікації стосовно питань валідації (оцінювання придатності) стосуються методик випробування, а особливості методик калібрування практично не розглядаються, і лише в деяких, наприклад [4], їм приділена дуже незначна увага, без розкриття їх специфіки. Це може бути обумовлено наступними причинами:

1. Методики калібрування не мають ніяких особливостей валідації порівняно з методиками випробування.

Це твердження є сумнівним, адже можна легко навести приклади таких особливостей. Наприклад, однією з найпоширеніших характеристик, яка досліджується для методик випробування, є збіжність методики. Однак для методик калібрування приладів з істотною випадковою похибкою дослідження цієї характеристики не має сенсу, оскільки в розглядуваному випадку вона (збіжність) є характеристикою об'єкта калібрування, а не його методики. Тому, швидше за все, причина полягає в тому, що вважається:

2. Оскільки в КЛ працюють метрологи, вони спроможні, спираючись на професійні знання і досвід, самостійно визначити особливості валідації методик калібрування.

Разом з тим, якщо проаналізувати ситуацію в Україні, вітчизняні КЛ практично не мають досвіду відповідної роботи, що створює певні проблеми.

Метою даної роботи є аналіз особливостей валідації методик калібрування.

Основна частина

Розглянемо спочатку особливості валідації методик калібрування мір фізичних величин. Міра фізичної величини — вимірювальний пристрій, що реалізує відтворення та (або) збереження фізичної величини заданого значення [5]. Задача калібрування полягає у вимірюванні значення (значень для багатозначної міри), що відтворюється чи зберігається мірою або, іншими словами, у визначенні дійсного значення міри. Таким чином, методика калібрування міри фізичної величини — методика виконання вимірювання (МВВ) фізичної величини.

Валідація (оцінювання придатності) — це підтвердження шляхом дослідження та надання об'єктивних доказів того, що конкретні вимоги до специфічного цільового використання виконуються [2]. Тобто валідація передбачає проведення експериментальних чи теоретичних досліджень методики, на підставі яких необхідно встановити відповідність методи-

ки вимогам. Ці дослідження проводяться з використанням наступних прийомів або, найчастіше, їх поєднаннями:

- калібруванням з використанням вихідних еталонів або стандартних зразків;
- порівнянням результатів, отриманих за методикою, що валідується, з результатами, отриманими за іншою валідованою методикою (порівняння методик);
- на підставі результатів міжлабораторних порівнянь;
- систематичним оцінюванням чинників, що впливають на результати;
- оцінюванням невизначеності результатів на основі наукового осмислення теоретичних принципів методу та практичного досвіду.

Процедура валідації методик описана в [1, 2, 6] і включає в себе деталізацію вимог, дослідження характеристик, встановлення відповідності методики вимогам та висновок щодо її придатності. Ця процедура детально проаналізована автором [7—9], тому тут розглядатись не буде.

Розглянемо завдання, які вирішуються під час валідації методик, та їхні особливості для методик калібрування мір фізичних величин. До цих завдань належать [6]:

1. Перевірка адекватності вибраної моделі фізичної величини або підтвердження чи оптимізація рівняння, що застосовується для обчислення результату вимірювання.

Необхідно переконатися, що властивість, яку необхідно виміряти (вимірювана величина) під час калібрування, охарактеризована чітко, недвозначно та у достатньому обсязі. Якщо в основу методики покладено опосередкований метод, під час розроблення методики визначалася формула для обчислення підсумкового результату вимірювання при калібруванні, під час валідації цю формулу треба перевірити та, де можливо, вдосконалити. Зокрема, необхідно перевірити, щоб усі параметри, котрі можуть вплинути на результат, були включені до формули або достатньо контролювалися з метою усунення їхнього впливу. Ті параметри, що впливають на результат вимірювань, можуть вивчатися під час дослідження стійкості, що розглядається далі. Мета полягає у побудові найпростішої дієвої формули та визначенні мінімальних рівнів контролю, необхідного для забезпечення надійності результатів вимірювань під час калібрування.

До прикладу, методика калібрування горизонтального резервуара геометричним методом спирається на припущення, що циліндрична частина резервуару має правильну циліндричну форму (модель) і для розрахунку місткості цієї частини резервуара прийнята відповідна формула. Насправді, реальний резервуар завжди має певну овальність і,

можливо, її треба враховувати у формулі для розрахунку місткості або встановити обмеження на овальність, за невідповідності об'єкта калібрування до якої дану методику застосовувати не можна.

Критерієм адекватності моделі чи оптимальності рівняння виступає невизначеність вимірювання під час калібрування. Якщо прийнята модель чи рівняння дозволяє здійснити калібрування з допустимою невизначеністю, вони є прийнятними. У протилежному випадку модель чи відповідне рівняння вимагає уточнення.

2. Оптимізація параметрів методики.

Економічні чинники під час валідації методики також повинні бути враховані. Оптимізація параметрів методики у першу чергу спрямована на мінімізацію затрат на калібрування і стосується, зокрема, часу акліматизації міри та кількості повторних вимірювань тощо. З одного боку, здавалося б, що більша кількість вимірювань, то краще, адже, як правило, збільшення кількості вимірювань веде до зменшення невизначеності вимірювання. Разом з тим, це веде і до збільшення трудомісткості та вартості калібрування. Замовник швидше погодиться на більшу невизначеність і пов'язані з цим ризики, аніж на збільшення вартості.

1. Визначення характеристик методики.

Для будь-якої МВВ, за винятком МВВ фізико-хімічного складу, під час валідації мають бути досліджені [6]:

- правильність методики;
- збіжність;
- відтворюваність;
- стійкість;
- невизначеність вимірювання.

Розглянемо доцільність та особливості оцінювання кожної із зазначених характеристик під час валідації методик калібрування мір фізичних величин.

Дослідження правильності полягає у визначенні систематичної похибки, яка виступає кількісною мірою правильності. Правильність досліджується після збіжності. Це може бути здійснено шляхом калібрування міри, яка попередньо була відкалібрована в лабораторії більш високого метрологічного рівня, або порівнянням досліджуваної методики з методикою, правильність якої відома. Метою дослідження цієї характеристики для методик випробування є врахування впливу на точність систематичних чинників та встановлення показника правильності (в основному для методик кількісного хімічного аналізу) з метою подальшого використання під час проведення внутрішнього контролю в лабораторії. Тобто, якщо невизначеність вимірювання буде оцінюватися через модельне рівняння, а не через правильність і збіжність [6], та КЛ не потребує знання показника правильності методики, під час валідації методик калібрування мір фізичних величин, на думку автора, цю характеристику досліджувати не обов'язково.

Разом з тим, якщо є проблеми з оцінюванням внесків від систематичних чинників у невизначеність вимірювання шляхом розрахунку на основі теоретичного аналізу методики або необхідне підтвердження оцінювання невизначеності вимірювання, то експериментальне дослідження правильності буде цілком доречним.

Збіжність методики, на відміну від правильності, має бути досліджена в будь-якому разі, тим паче, що, як правило, це не складно. Збіжність — ступінь наближення один до одного результатів повторних вимірювань, одержаних в однакових умовах. Фактично, збіжність характеризує вплив на результати випадкових ефектів або, в термінології похибок, випадкової похибки. Як правило, міри фізичних величин характеризуються неістотною випадковою похибкою, тобто збіжність буде характеризувати саме методику, а не об'єкт калібрування. За результатами дослідження збіжності має бути встановлено допустиме розходження між результатами кількох послідовних визначень дійсного значення однієї і тієї ж міри, якщо методика передбачає кілька визначень. Окрім того, отримана оцінка збіжності може бути використана під час розрахунку невизначеності для врахування внеску в невизначеність випадкових ефектів. Дослідження збіжності може бути суміщено з дослідженням правильності та стійкості. Збіжність має досліджуватись для закінченої методики, тому, якщо в процесі валідації методика доопрацьовувалась, дослідження збіжності потрібно повторити.

Відтворюваність (міжлабораторна) як міра ступеня наближення один до одного результатів повторних вимірювань однієї й тієї ж величини, проведених у різних умовах (у різних лабораторіях, на різному обладнанні, різними операторами, за різних значень впливних величин, у різний час), для випробувань використовується з метою порівняння результатів, які отримують в різних лабораторіях, наприклад, в лабораторії виробника / постачальника продукції та в лабораторії споживача. Для калібрування уявити, що хтось з певною метою буде калібрувати прилад в одній лабораторії, а потім в іншій з наступним порівнянням результатів, звичайно, можна, однак така ситуація є швидше екзотикою, ніж звичною практикою. Виходячи з цього, дослідження відтворюваності під час валідації методик калібрування видається зайвим. Слід зазначити, що дослідження міжлабораторної відтворюваності вимагає організації міжлабораторних порівнянь. Тому в разі внутрішньолабораторної валідації цю характеристику дослідити в принципі неможливо. Підхід до оцінювання міжлабораторної відтворюваності за результатами внутрішньолабораторних досліджень, описаний в [10], з точки зору автора цієї публікації науково не обґрунтований і помилковий.

Стійкість (робастність) методики полягає в тому, що невеликі зміни в процедурі калібрування не повинні призводити до істотних змін в її результатах. Мета полягає в тому, щоб виявити та, за необхідності, поліпшити контроль умов методу, які в іншому випадку можуть призвести до надмірної варіативності результатів калібрування у разі їхнього проведення в різний час, різними операторами чи в різних лабораторіях, а також у виявленні слабких місць. Лабораторія повинна ідентифікувати фактори, які можуть впливати на результати та можуть змінюватися під час калібрування за звичайного рутинного застосування методики в лабораторії з тим, щоб оцінити вплив зазначених факторів. Серед цих чинників можуть бути різні кліматичні чинники, наприклад температура, різні оператори, різні набори еталонних мір для порівняння тощо. Дослідження стійкості можуть виконуватися шляхом врахування кожного фактору впливу окремо повторенням вимірювань після незначної зміни конкретного фактору з одночасним контролем інших факторів. Однак такий підхід є трудомістким, оскільки може виникнути потреба в оцінюванні великої кількості комбінацій різних факторів впливу. Задля зменшення кількості експериментів використовують методи планування, добре описані в спеціалізованій літературі з математичної статистики.

Невизначеність вимірювання є однією з найважливіших характеристик методики, якій має бути приділена відповідна увага під час валідації. Мова йде про те, що дійсне значення міри отримують як результат вимірювання, а отже, як будь-який результат вимірювання, воно (дійсне значення) повинно супроводжуватися у свідочстві про калібрування своєю невизначеністю. Тобто, невизначеність вимірювання під час калібрування характеризує не саму міру, а точність вимірювання її відповідного показника. Відповідно до вимог [11] під час калібрування необхідно оцінювати розширену невизначеність для рівня довіри 0,95. Невизначеність вимірювання може бути оцінена або за результатами дослідження правильності та збіжності [12], або на основі побудови модельного рівняння [11], спираючись на наукове осмислення теоретичних принципів методу та наявний практичний досвід. Невизначеність вимірювання повинна відповідати вимогам замовників робіт з калібрування або вимогам стандартів, які встановлюють технічні вимоги до мір, наприклад, для мір маси таким є [13]. Згідно із цими вимогами розширена невизначеність вимірювання дійсного значення маси гирі не повинна перевищувати третини від допустимого відхилення дійсного значення її маси від номінального.

Специфіка методики калібрування може не дозволяти отримати оцінку невизначеності вимірювання на стадії валідації. У такому випадку лаборато-

рія «... повинна, принаймні, спробувати ідентифікувати всі складові частини невизначеності та провести розумне оцінювання, наскільки це можливо» [2].

2. Встановлення слабких місць методики.

Як правило, слабкі місця методики виявляються під час дослідження її стійкості. Виявлення слабких місць вимагає або доопрацювання методики, або більш жорсткого контролю певного чинника. Наприклад, якщо методика нестійка до зміни такої впливної величини, як температура, то необхідне або внесення поправок на температуру (оптимізація рівняння для обчислення результату вимірювання) або звуження допуску на неї.

3. Підтвердження та надання об'єктивних доказів того, що методика вимірює саме те, що повинна, та задовольняє попередньо встановлені критерії.

Результати валідаційних досліджень необхідно проаналізувати, аби переконатися у відповідності характеристик методики встановленим вимогам до калібрування. Невідповідність методики вимогам вимагає її вдосконалення або відмови від неї у випадку неможливості вдосконалення.

Проаналізуємо особливості валідації методик калібрування вимірювальних приладів. Усе викладене для методик калібрування мір значною мірою стосується і методик калібрування вимірювальних приладів. Однак, як уже зазначалося, для методик калібрування вимірювальних приладів з істотною випадковою похибкою дослідження збіжності не має сенсу. Для цих методик збіжність досліджувати потрібно лише у випадку, коли спостережувана мінливість результатів є проявом не випадкової похибки приладу, а є характеристикою методики. Наприклад, мінливість результатів калібрування рідинних термометрів з допомогою термостату породжується не випадковою похибкою самих термометрів, а, швидше, нестабільністю температури в ньому, тобто дослідження збіжності у цьому випадку є необхідним. Окрім цієї характеристики, під час валідації має бути оцінена стійкість методики та невизначеність вимірювання під час калібрування.

Хоча валідація є багатоетапним послідовним процесом, вона може передбачати проведення декількох ітерацій, якщо виникає потреба в удосконаленні методики в разі її невідповідності певним вимогам або в усуненні слабких місць, після чого необхідно провести додаткову валідацію (валідація змін). Остання зазвичай не вимагає переоцінювання усіх характеристик, а лише деяких, серед яких збіжність (для методик калібрування мір фізичних величин.) Необхідно проаналізувати, на які ще характеристики методики, крім збіжності, могли вплинути внесені зміни і під час валідації достатньо обмежитись лише їх дослідженням.

Наостанок зазначимо, що [1, 2] вимагають, щоб лабораторія задокументувала використану процедуру

валідації, результати валідації з усіма розрахунками та висновок щодо придатності методики. Валідаційні дані мають зберігатися протягом усього часу застосування методики в лабораторії плюс міжакредитаційний інтервал після її вилучення з галузі акредитації лабораторії або плюс термін позовної давності, якщо він більший.

ВИСНОВКИ

Проведений загальний аналіз особливостей методик калібрування показує подібність їх валідації до валідації методик вимірювання фізичних величин з певними особливостями.

Валідація методик є досить складним процесом, оскільки вимагає певних затрат часу і матеріальних ресурсів. Потрібно звернути увагу, що задачі, які вирішуються під час валідації методик, вирішуються, хоча б частково і під час їх розроблення. Тому, якщо лабораторія є сама розробником методики калі-

брування, валідацію доцільно сумістити з її розробленням. Якщо лабораторія не є розробником, але має доступ до матеріалів з її розроблення, то їх необхідно ретельно проаналізувати перед валідацією, адже частина задач могла бути розв'язана під час розроблення. Це допоможе зменшити затрати на валідацію.

Не дивлячись на те, що валідацію методики необхідно провести до її першого застосування, іноді в силу певних обставин доводиться валідувати методики, які вже відповідний час застосовуються в конкретній КЛ чи інших подібних лабораторіях.

Аналіз результатів калібрування за методикою та експертні судження фахівців, які її застосовували, наприклад, опубліковані в спеціалізованих наукових журналах, можуть бути непоганою альтернативною спеціальним валідаційним дослідженням методики та спроможні зменшити затрати на валідацію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories — ISO/IEC 17025:2005.
2. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій — ДСТУ ISO/IEC 17025:2006.
3. Закон України «Про метрологію та метрологічну діяльність» // Відомості Верховної Ради (ВВР). — 2014. — № 30. — 1008 с.
4. EUROLAB «Cook Book» — Doc № 1.0. Validation of Test and Calibration Methods.
5. Метрологія. Терміни та визначення — ДСТУ 2681-94.
6. Magnusson B. and Ornemark (eds) U. Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods — A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed. 2014). ISBN 978-91-87461-59-0. Available from www.eurachem.org.
7. Коцюба А. М. До питання оцінювання придатності (валідації) методик // Вісник акредитації. — 2006. — № 2. — С. 16—18.
8. Коцюба А. М. Оцінювання придатності методик: мета, завдання, процедура // Метрологія та прилади. — 2008. — № 3. — С. 45—48.
9. Коцюба А. М., Згуря В. І. Оцінювання придатності (валідація) методик випробування та калібрування: деталізація вимог // Метрологія та прилади. — 2013. — № 6. — С. 22 — 24.
10. Метрологія. Показники точності, правильності, прецизійності методик кількісного хімічного аналізу. Методи оцінювання — ДСТУ-Н РМГ 61:2006.
11. Expression of the Uncertainty of Measurement in Calibration — EA - 4/02.
12. Настанова з оцінювання невизначеності вимірювання результатів кількісних випробувань: Технічний звіт EUROLAB №1/2006 // Пер. з англ. — Київ, Євролаб-Україна, 2008. — 51 с.
13. Гирі класів точності E1, E2, F1, F2, M1, M1-2, M2, M2-3 і M3 — ДСТУ OIML R 111-1:2008. Част. 1. Загальні технічні вимоги та методи випробування (OIML R 111-1:2004, IDT). ■