



# MEASUREMENTS INFRASTRUCTURE

## ІНФРАСТРУКТУРА ВИМІРЮВАНЬ



**Eurachem**

*A Focus for Analytical Chemistry in Europe*

ПЛАНУВАННЯ ВАЛІДАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА СКЛАДАННЯ ЗВІТУ

# Планування валідаційного дослідження та складання звіту

## Додаток до Настанови Eurachem «Придатність аналітичних методів для конкретного застосування»

Перше видання

2019

### Подяка

Цей документ розробили члени робочої групи Eurachem з валідації методів. Перелік учасників розроблення цього додатку подано нижче.

Розроблення цього додатку частково профінансувало Міністерство бізнесу, енергетики та промислової стратегії Великобританії (BEIS).

### Проектна група

Vicki Barwick (Редактор)	LGC (Великобританія)
Burcu Biniçi	UME (Туреччина)
Helen Cantwell	The State Laboratory (Ірландія)
John Clancy	Henkel Ireland (Ірландія)
Pieter Dehouck	Європейська комісія (ЄС)
Stephen L.R. Ellison	LGC (Великобританія)
Elin Gjengedal	Norwegian University of Life Sciences (Норвегія)
Emanuela Gregori	Istituto Superiore di Sanità (Італія)
Nineta Hrastelj	Metrology Institute of the Republic of Slovenia (Словенія)
Anders Karlsson	RISE Research Institute of Sweden (Швеція)
Guy Lamon	SGS (Бельгія)
Pedro P. Morillas Bravo	Canal de Isabel II (Іспанія)
Ulf Örnemark	Emendo Dokumentgranskning (Швеція)
Marina Patriarca	Istituto Superiore di Sanità (Італія)
Francisco Raposo	CSIC (Іспанія)
Lorens P. Sibbesen	Labquality International (Данія)
Perihan Yolci Ömeroglu	Bursa Uludag University (Туреччина)

### Рекомендоване посилання

На цю публікацію рекомендовано посилатися так\*: "V. Barwick (ed.), Planning and Reporting Method Validation Studies – Supplement to Eurachem Guide on the Fitness for Purpose of Analytical Methods (2019). Available from [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org)".

\*З урахуванням вимог журналу

### Переклад з англійської та науково-технічне редагування

Технічний комітет України ТК 122 "Аналіз газів, рідких та твердих речовин", ДП "Укрметртестстандарт", Eurachem - Ukraine

Редактор О. Левбарг. Переклав О. Стеннік

Planning and Reporting Method Validation Studies  
English edition  
First edition 2019  
Copyright © 2019

Авторські права на цей документ належать авторам-розробникам. Усі запити щодо відтворення будь-якими засобами, включно з перекладом, треба надсилати до секретаріату Eurachem.

Планування валідаційного дослідження та складання звіту  
Переклад на українську мову  
Перше видання 2021 р.  
Copyright © 2021 ДП "Укрметртестстандарт"

---

<b>Зміст</b>	
<b>Передмова</b>	<b>2</b>
<b>1 Скорочення та символи</b>	<b>3</b>
<b>2 Вступ</b>	<b>4</b>
<b>3 Що треба врахувати в плані валідаційного дослідження</b>	<b>5</b>
<b>4 Рекомендації щодо складання плану валідації для кожної характеристики</b>	<b>7</b>
<b>5 Приклад документу з планування валідації та складання звіту</b>	<b>8</b>
<b>Додаток 1. Контрольний перелік для валідаційного дослідження</b>	<b>23</b>
<b>Додаток 2. План експерименту. Приклад "гніздового" (вкладеного) плану експерименту</b>	<b>26</b>
<b>Бібліографія</b>	<b>28</b>

## **Передмова**

Документ "Придатність аналітичних методів для конкретного застосування. Настанова для лабораторій з валідації методів та суміжних питань" (2-е видання) було опубліковано в 2014 р. Після того Робоча група з валідації методів дійшла висновку, що Настанову було б доцільно доповнити деякими додатковими рекомендаціями. Ці рекомендації було підготовлено у формі додаткових документів. Цей додатковий документ треба застосовувати не окремо, а разом із Настановою.

## 1 Скорочення та символи

У цьому додатку вжито такі скорочення та символи:

ANOVA	дисперсійний аналіз
(C)RM	(сертифікований) стандартний зразок (референтний матеріал)
ILC	міжлабораторне порівняння
IQC	внутрішній контроль якості
LOD	межа виявлення
LOQ	межа кількісного визначення
PT	перевірка кваліфікації
%RSD	відносний стандартний відхил
$k$	коефіцієнт охоплення, через який обчислюють розширену непевність виміру
$k_Q$	коефіцієнт, через який обчислюють LOQ
$s'_0$	стандартний відхил, через який обчислюють LOD або LOQ
$s_I$	стандартний відхил проміжної прецизійності
$s_T$	стандартний відхил збіжності

## 2 Вступ

Цей додаток містить рекомендації щодо планування валідаційних досліджень та складання звітів про них. Документ має на меті надати чіткий план валідаційного дослідження в цілому, охоплюючи визначувані характеристики методу, цільові значення для кожної характеристики, матеріали, що їх будуть аналізувати, кількість повторень та послідовність експериментів, методи статистичного аналізу, що їх застосовуватимуть, та критерії оцінювання придатності методу для конкретного застосування. Відзначимо, що приклад документу з планування та складання звіту, наведений у цьому додатку, (див. розділ 5) не варто розглядати як остаточний варіант. Лабораторія має розробити свої власні форми, ураховуючи конкретні положення регуляторних документів чи вимог щодо акредитації.

Документ з планування та звітування структуровано так, що після завершення експериментальних робіт його можна легко перетворити на звіт про валідацію.

Документ містить такі розділи:

- Титульна сторінка. Містить назву методу, його позначку, статус методу та мету дослідження.
- Аналітичні вимоги. Містить інформацію про задану сферу та мету застосування методу, мету дослідження, характеристики, що їх треба дослідити, вимоги до характеристик методу, будь-які наявні дані щодо характеристик та матеріали, доступні для досліджування.
- Характеристики. Для кожної характеристики є окремий розділ. Ці розділи мають містити деталі валідаційного дослідження (критерії оцінювання, матеріали, що їх треба проаналізувати, кількість та послідовність вимірень, як будуть опрацьовувати дані та оцінювати характеристики).
- Підсумки. Подають зведені дані щодо значень та/або іншої інформації, отриманої для кожної характеристики, і остаточний висновок щодо досягнення мети дослідження та придатності методу для конкретного застосування.
- Затвердження. Підписання валідаційного плану та валідаційного звіту.
- Супутні висновки з валідаційного дослідження. Подають будь-яку важливу інформацію, виявлену в процесі валідації, наприклад, критично важливі етапи методу або вимоги щодо майбутнього контролювання якості.

Документ містить указівки щодо заповнення кожного розділу валідаційного плану. Також у ньому дано посилання на відповідні розділи Настанови Eurachem "Придатність аналітичних методів для конкретного застосування. Настанова для лабораторій з валідації методів та суміжних питань", де є рекомендації щодо потрібної кількості вимірень та опрацьовування даних [1].

## 3 Що треба врахувати в плані валідаційного дослідження

Контрольний перелік для планування валідаційного дослідження подано в додатку 1.

### 3.1 Метод, що підлягає валідації

Перш ніж розпочати валідаційне дослідження, потрібно мати детальну письмову процедуру (наприклад, "стандартну робочу процедуру"), що описує метод, характеристики якого треба оцінити. Формальну валідацію слід розглядати окремо від будь-якої діяльності, пов'язаної з розроблянням методу. Валідують саме остаточну версію методу — після того, як його розроблення завершено.

### 3.2 Критично важливі етапи методу та вимоги до приладів

Перш ніж розпочати валідаційне дослідження, аналітик має ознайомитись із методом та знати, які критично важливі його етапи потребують особливої уваги. Також слід урахувувати конкретні вимоги щодо приладів та обладнання.

### 3.3 Допоміжна інформація

Можливо, є інформація, що допоможе спланувати валідаційне дослідження та/або продемонструвати придатність методу для конкретного застосування. Це можуть бути дані про участь у міжлабораторних порівняннях (ILC), зокрема в програмах перевірки кваліфікації (PT), результати внутрішнього контролю якості (IQC) та інформація щодо попереднього регулярного застосування подібних методів.

### 3.4 Обсяг валідації

Серед найголовніших питань, на які повинна відповісти лабораторія, плануючи валідацію, — які характеристики треба дослідити та скільки потрібно виконати повторних експериментів. Рекомендації щодо цього містять Настанова Eurachem [1].

### 3.5 Порядок визначання характеристик

Якщо ретельно спланувати дослідження, можна отримати інформацію про декілька характеристик з однієї серії експериментів (див., наприклад, план експерименту, що його описано в Додатку 2). Однак деякі характеристики найкраще б було визначити перед повним дослідженням прецизійності та зсуву. Зазвичай селективність досліджують на самому початку процесу валідації, оскільки, якщо не відомо, чи селективність є прийнятною, від знання інших характеристик великої користі не буде. У деяких ситуаціях було б доцільно дослідити стійкість методу перед повним дослідженням прецизійності та зсуву, щоб виявити критично важливі етапи процесу вимірювання, які потрібно контролювати. Однак регуляторні документи у деяких секторах (наприклад, [2]) вимагають, щоб стійкість досліджували на завершальному етапі валідації.

### 3.6 Матеріали для аналізування

Рекомендації щодо типів матеріалів (наприклад, стандартних зразків (RMs), реальних проб), які можна проаналізувати, подано в розділах, присвячених окремим характеристикам. Плануючи дослідження, треба враховувати сферу застосування методу. Валідація має охопити представницьку сукупність типів зразків з огляду на вид матриці та рівень вмісту аналіту. Для цього може бути потрібно проаналізувати низку різних матеріалів, включно зі сертифікованими стандартними зразками (CRMs), зразками з добавкою та реальними пробами. Також важливо з'ясувати, скільки знадобиться кожного матеріалу під час валідації, щоб забезпечити наявність достатньої кількості матеріалів.

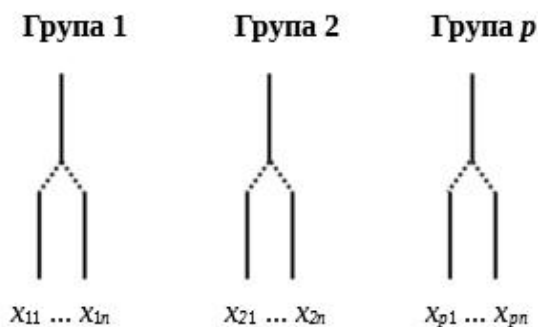
### 3.7 План експерименту

Вибір належного плану експерименту є вирішальною частиною планування валідації. За належного планування можна максимально збільшити обсяг інформації, отриманої з конкретного експерименту. Наприклад, можна отримати інформацію про більш ніж одну характеристику. У валідаційному дослідженні можна застосовувати різні плани експерименту, зокрема такі:

- Просте повторення. Проводять серію вимірень на одному матеріалі. Так можна оцінити прецизійність (насамперед збіжність). Якщо відоме дійсне значення величини (наприклад, якщо аналізують сертифікований стандартний зразок), за результатами простого повторення можна також оцінити зсув.



- Лінійне калібрування. План такого типу часто застосовують, коли калібрують прилади і досліджують лінійність та робочий діапазон. Такий план передбачає вимірювання за різних значень величини (зазвичай за різних концентрацій аналіту).
- Гніздовий план (також відомий як ієрархічний план). План експерименту, в якому кожен рівень певного фактора з'являється лише з одним рівнем будь-якого іншого фактора. Наприклад, у дослідженні збіжності та проміжної прецизійності повторні виміри, отримані за короткий проміжок часу, "розкладені" по днях чи аналітичних серіях. На рисунку 1 наведено приклад однофакторного гніздового плану.



**Рисунок 1. Приклад гніздового плану експерименту, за даними якого можна визначити різні показники прецизійності, коли групи представляють різні аналітичні серії (найкраще їх виконувати у різні дні).**

План такого типу розглянуто в Додатку 2. Результати експерименту такого типу можна проаналізувати за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), як це описано в Додатку С Настанови Eurachem з валідації методів [1].

- Дробовий факторний план. Факторний план,\* з якого вилучили деякі ретельно обрані комбінації рівнів. Це зменшує загальну кількість вимірень під час дослідження, але при тому з експерименту отримують корисну інформацію. Під час валідації методів широко застосовують різновид дробового факторного експерименту – простий семифакторний план, відомий як план Плакетта-Бермана [3]. (\*Факторний план дає змогу досліджувати декілька параметрів на двох чи більше рівнях. Повний факторний експеримент – це той, під час якого досліджують усі комбінації рівнів).

## **4 Рекомендації щодо складання плану валідації для кожної характеристики**

У прикладі документу з планування та складання звіту (розділ 5) є окремі розділи для кожної характеристики, куди заносять інформацію щодо критеріїв оцінювання, запланованих експериментів та аналізування даних. Коли дослідження завершено, у тих самих розділах можна узагальнити дані та записати висновки за результатами валідації. Нижче подано рекомендації щодо інформації, яку записують до кожного розділу.

### **4.1 Критерії оцінювання**

Установлюють критерії, за якими оцінюватимуть характеристику (наприклад, цільові значення для прецизійності, зсуву або межі виявлення (LOD)).

### **4.2 Експерименти**

Окреслюють експерименти, за результатами яких оцінюватимуть характеристику. Долучають інформацію щодо:

- матеріалів, що їх будуть досліджувати – наприклад, (сертифікованих) стандартних зразків (C)RMs, реальних проб, калібрувальних розчинів;
- плану експерименту, зокрема:
  - число повторних вимірень на кожному матеріалі;
  - умови вимірювання та порядок аналізування (наприклад, якщо вимірювати треба в різні дні та/або різними засобами вимірювання та/або це мають робити різні оператори).

### **4.3 Оцінювання даних**

Окреслюють, як оцінюватимуть дані. Долучають інформацію щодо:

- усіх статистичних параметрів, що їх треба обчислити за отриманими даними (наприклад, середнє значення, стандартний відхил);
- способів обчислювати значення характеристик за отриманими даними;
- усіх статистичних тестів, що їх застосовуватимуть;
- критеріїв, за якими визначатимуть "придатність для конкретного застосування" для конкретної характеристики.

### **4.4 Примітки**

- Долучають будь-яку іншу інформацію, що стосується визначання характеристик.
- Долучають інформацію про наявні дані щодо характеристик, отримані раніше.

### **4.5 Висновки**

- Коли характеристику визначено, до цього розділу заносять висновок щодо відповідності установленим критеріям.

## 5 Приклад документу з планування валідації та складання звіту

### Назва методу

**Визначання А {аналіт або вимірювана величина} за присутності В {завада} у С {тип проби/матриця} методом D {метод}**

**Номер методики, якщо це застосовне**

*A: Яку величину вимірюють?*

*B: Чи є якісь відомі завади, що їх може врахувати метод?*

*C: Які типи зразків/матриці аналізуватимуть цим методом?*

*D: Який метод вимірювання/вимірювальний прилад застосовуватимуть?*

### Статус методу

*Це опублікований стандартний метод (без змін), метод, що ґрунтується на опублікованому стандартному методі (зі змінами) чи метод, що його розробила лабораторія?*

### Мета дослідження

*Окреслюють мету дослідження, наприклад: валідація нового власного методу, верифікація характеристик опублікованого стандартного методу, валідація розширення сфери застосування методу.*

## Аналітичні вимоги

<b>Аналіт</b>	Указують аналіт(-и) (наприклад, мідь, креатинін, шестивалентний хром).
<b>Вимірювана величина</b>	Указують вимірювану величину. Наприклад, що саме потрібно визначати: "загальну" концентрацію аналіту(-ів), кількість аналіту, екстраговну за певних умов, або результат, що його отримують за певною (стандартною) методикою вимірювання? Указують одиниці, у яких буде подано результати виміреня. Указують потрібний діапазон (наприклад, діапазон концентрації в пробах).
<b>Матриця та форма</b>	Указують матрицю/матриці проб та їхню фізичну форму.
<b>Мета вимірювання</b>	Зазначають, для чого потрібне вимірювання (наприклад, щоб перевірити відповідність певним регуляторним вимогам чи технічним вимогам виробника).

<b>Мета дослідження</b>	Указують мету дослідження, наприклад: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Повна валідація власного методу</li> <li>• Верифікація впровадження опублікованого методу, для якого є дані щодо характеристик</li> <li>• Валідація в разі змінення сфери застосування методу</li> <li>• Повторна валідація після змінення робочих умов</li> <li>• Повторна валідація після перерви в застосуванні</li> </ul>
<b>Характеристики</b>	Перелік характеристик, що їх потрібно оцінити під час дослідження (наприклад, селективність, LOD, LOQ, прецизійність тощо). Пояснюють, чому окремі характеристики не визначатимуть (наприклад, стійкість визначати не потрібно, тому що застосовують опублікований стандартний метод).
<b>Вимоги до характеристик</b>	Якими мають бути характеристики методу, щоб результати вимірювання були придатні для конкретного застосування? Подають перелік цільових значень для характеристик, що їх визначатимуть під час дослідження. Пояснюють, як і чому було встановлено саме такі вимоги до характеристик. Цільові значення для характеристик можуть бути: <ul style="list-style-type: none"> <li>• визначені в стандартах/регуляторних документах;</li> <li>• викладені в опублікованому стандартному методі (чи досяжні такі показники?);</li> <li>• пов'язані з вимогами до продукції в системі контролю якості виробництва;</li> <li>• ґрунтовані на характеристиках подібних методик, для яких підтверджено придатність для конкретного застосування;</li> <li>• визначені як такі, що відповідають сучасному рівневі (які є можливості методу?).</li> </ul>

<p><b>Інші міркування</b></p>	<p>Чи є якісь дані щодо характеристик методу, отримані раніше?</p> <p>Чи потрібно відбирати проби чи вторинні проби (і чи будуть це робити в лабораторії)?</p> <p>Чи є якісь обмеження щодо обсягу проби або її наявності?</p> <p>Аналіт розсіяний у пробах чи локалізований?</p> <p>Чи є якісь відомі завади?</p> <p>Подають перелік доступних сертифікованих стандартних зразків (CRMs), що за матрицею та значеннями властивостей подібні до реальних проб.</p> <p>Зазначають інші (C)RMs, що їх можна застосувати у валідаційному дослідженні (наприклад, стандартні зразки чистих речовин, щоб готувати проби з добавкою).</p>
	<p><b>Додаткову інформацію щодо встановлювання аналітичних вимог див. у розділі 5.6 Настанови Eurachem [1].</b></p>

<b>Характеристика</b>	<b>Селективність</b>
<b>Опис</b>	Здатність методу реагувати лише на цільовий аналіт(-и) за наявності інших компонентів, що можуть бути присутні в пробах.

<b>Критерії оцінювання</b>	Треба показати, що інші компоненти, які також можуть бути присутні у випробовуваних зразках, не впливають на результати аналізування.
<b>Експерименти</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналізують холості реактиви та холості проби (тобто проби з матричними компонентами, але без жодного з визначуваних аналітів) [4].</li> <li>• Аналізують реальні проби та стандартні зразки (RMs) досліджуваним методом та іншими, незалежними (підтвердними) методами.</li> <li>• Додають відому кількість можливих/імовірних речовин-завад до представницьких реальних проб (відповідно до очікуваного рівня вмісту завад у реальних пробах). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Аналізують досліджуваним методом реальні проби з доданою речовиною-завадою та без неї.</li> </ul> </li> <li>• У разі кількох можливих завад обміркуйте можливість та потребу дослідити стійкість, щоб виявити вплив декількох завад. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Порівнюють результати дослідження реальних проб з речовиною-завадою та без неї, щоб визначити, чи впливає вона суттєво на результати.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Оцінювання даних</b>	Додаткову інформацію див. у таких розділах Настанови Eurachem [1]: <b>Розділ 6.1 та Стисла довідка 1 – Селективність</b> <b>Розділ 6.8 та Стисла довідка 8 – Стійкість.</b>
<b>Примітки</b>	
<b>Висновки</b>	Коли характеристику визначено, подають висновок щодо її відповідності критеріям оцінювання.

<b>Характеристика</b>	<b>Межа виявлення (LOD)</b>
<b>Опис</b>	Найменша концентрація аналіту, яку можна виявити досліджуванним методом із заданим довірчим рівнем.
<b>Критерії оцінювання</b>	<p>Установлюють потрібну межу виявлення (її зазвичай виражають у тих самих одиницях, що й результати вимірень).</p> <p>Якщо очікують, що концентрація аналіту в реальних пробах буде значно вищою за межу виявлення, то потрібно отримати орієнтовне значення LOD, щоб це припущення підтвердити.</p>
<b>Експерименти</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виконують повторні вимірення на відповідному матеріалі (мета – отримати оцінку прецизійності поблизу нуля): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ якщо на холості проби є відгук, аналізують холосту пробу (пробу, що містить матричні компоненти, але не містить жодного визначуваного аналіту);</li> <li>○ якщо холостої проби немає або стандартний відхил вимірів на холостій пробі дорівнює нулю, аналізують реальну пробу з низькою концентрацією аналіту або пробу з низькою концентрацією добавки.</li> </ul> </li> <li>• В обох випадках повторюють усі операції методики вимірювання, включно з усіма операціями підготування проби. Зазвичай вимірювання виконують за умов збіжності.</li> </ul> <p><b>Рекомендації щодо числа повторних вимірень див. у розділі 6.2 (Межа виявлення та межа кількісного визначення) та Стислій довідці 2 (Межа виявлення) Настанови Eurachem [1].</b></p>
<b>Оцінювання даних</b>	<p>Додаткову інформацію див. у таких розділах Настанови Eurachem [1]:</p> <p><b>Розділ 6.2, Стисла довідка 2 та Додаток В.</b></p>
<b>Примітки</b>	<p>Також, щоб з'ясувати можливості приладу, може бути потрібно встановити межу виявлення для приладу, перш ніж визначати межу виявлення для методики в цілому. Для цього аналізують підготовлену пробу (тобто повторюють лише кінцевий етап вимірювання, без підготування проби).</p> <p>Для методів зі сферою застосування, що охоплює дуже різні матриці, може бути потрібно визначити стандартний відхил та обчислити межу виявлення для кожної матриці окремо.</p> <p>Якщо межа виявлення є критично важливою характеристикою, рекомендовано її оцінку, отриману під час валідаційного дослідження, підтверджувати в процесі регулярного застосування методу.</p>
<b>Висновки</b>	Коли характеристику визначено, подають висновок щодо її відповідності критеріям оцінювання.

<b>Характеристика</b>	<b>Межа кількісного визначення (LOQ)</b>
<b>Опис</b>	Найменша концентрація аналіту, яку можна кількісно визначити з прийнятними показниками методу (наприклад, із прийнятною непевністю вимірів).
<b>Критерії оцінювання</b>	Зазвичай це нижня межа робочого діапазону. Показують, що межа кількісного визначення сумісна з робочим діапазоном, установленим в аналітичних вимогах.
<b>Експерименти</b>	Зазвичай межу кількісного визначення обчислюють через оцінку стандартного відхилення, отриману під час дослідження межі виявлення (LOD).
<b>Оцінювання даних</b>	Додаткову інформацію див. у таких розділах Настанови Eurachem [1]: <b>Розділ 6.2 (Межа виявлення та межа кількісного визначення) та Стисла довідка 3 (Межа кількісного визначення)</b>
<b>Примітки</b>	Якщо межа кількісного визначення є критично важливою характеристикою, варто підтвердити, що будь-яка її оцінка, отримана обчисленням (наприклад, за формулою $LOQ = k_Q \times s_0$ , як це описано в Настанові Eurachem) є реальною. Це можна зробити під час дослідження прецизійності, аналізуючи пробу з концентрацією, близькою до обчисленої межі кількісного визначення.
<b>Висновки</b>	Коли характеристику визначено, подають висновок щодо її відповідності критеріям оцінювання.



<b>Характеристика</b>	<b>Робочий діапазон</b>
<b>Опис</b>	Інтервал, у межах якого метод дає результати з прийнятною непевністю.

<b>Критерії оцінювання</b>	<p>Робочий діапазон має бути зазначено у сфері застосування методу.</p> <p><u>Робочий діапазон приладу</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Підтверджують, що запропонована калібрувальна модель (наприклад, лінійна апроксимація) є придатною.</li> <li>• Показують, що робочий діапазон приладу сумісний з аналітичними вимогами (тобто з діапазоном очікуваних концентрацій аналіту в реальних пробах).</li> </ul> <p><u>Робочий діапазон методу</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Показують, що метод можна застосувати в усьому інтервалі, установленому в сфері застосування методу.</li> <li>• Підтверджують, що запропонована методика калібрування приладу, описана в методі, є правильною.</li> </ul>
<b>Експерименти</b>	<p><u>Робочий діапазон приладу</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Готують холосту пробу та комплект еталонних зразків з концентраціями, рівномірно розподіленими в заданому робочому діапазоні (за можливості готують незалежні еталонні зразки).</li> <li>• За можливості виконують хоча б подвійні вимірення (це дає змогу отримати початкову оцінку збіжності).</li> <li>• За можливості еталонні зразки аналізують у випадковому порядку.</li> </ul> <p><u>Робочий діапазон методу</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Калібрують прилад відповідно до запропонованої методики калібрування.</li> <li>• Аналізують холосту пробу та комплект еталонних зразків чи проб з добавкою з концентраціями, рівномірно розподіленими в досліджуваному діапазоні.</li> <li>• Зразки (проби) можуть мати різні матриці (наприклад, якщо є певні типи проб, у яких концентрація аналіту завжди буде низькою, та інші, у яких концентрація завжди буде високою).</li> <li>• За можливості виконують хоча б подвійні вимірення на кожній пробі.</li> <li>• За можливості проби аналізують у випадковому порядку.</li> </ul> <p><b>Рекомендації щодо числа проб та кількості повторів див. у розділі 6.3 (Робочий діапазон) та Стислій довідці 5 (Робочий та лінійний діапазони) Настанови Eurachem [1].</b></p>
<b>Оцінювання даних</b>	<p>Додаткову інформацію див. у таких розділах настанови Eurachem [1]:</p> <p><b>Розділ 6.3 (Робочий діапазон) та Стисла довідка 5 (Робочий та лінійний діапазони).</b></p>

<b>Примітки</b>	<p>Оцінити робочий діапазон приладу можна також за допомогою еталонних зразків, приготованих як розчини (а не матричних зразків).</p> <p>Якщо є дані досліджень зсуву та прецизійності, що охоплюють заданий діапазон, окремо досліджувати робочий діапазон може бути не потрібно.</p> <p>В експериментах з оцінювання робочого діапазону приладу також можна отримати інформацію про аналітичну чутливість (нахил калібрувальної кривої).</p>
<b>Висновки</b>	Коли характеристику визначено, подають висновок щодо її відповідності критеріям оцінювання.

<b>Характеристика</b>	<b>Зсув</b>
<b>Опис</b>	Різниця між середнім значенням результатів вимірень та опорним значенням.
<b>Критерії оцінювання</b>	Установлюють граничне значення у формі допустимого абсолютного чи відносного зсуву або ступеня вилучення.
<b>Експерименти</b>	<p>Щоб визначити зсув, потрібно порівняти результати вимірень з опорним значенням. Є три основні способи:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• аналізування сертифікованих стандартних зразків;</li> <li>• аналізування проб з добавкою <ul style="list-style-type: none"> <li>○ щоб підтвердити, що матриця не містить аналіту, або щоб установити базову концентрацію, аналізують матрицю без добавки;</li> </ul> </li> <li>• порівняння з даними, отриманими іншим (альтернативним) методом <ul style="list-style-type: none"> <li>○ аналізують стандартний зразок (RM) або реальну пробу, застосовуючи досліджуваний метод та інший метод.</li> </ul> </li> </ul> <p>Щоб охопити всю сферу застосування методу, може бути потрібно проаналізувати більш ніж один матеріал.</p> <p>Зазвичай, щоб визначити зсув, застосовують плани експериментів з простими повтореннями та гніздові плани.</p> <p><b>Рекомендації щодо числа повторних вимірень див. у розділі 6.5 та Стислій довідці 6 (Правильність) Настанови Eurachem [1].</b></p>
<b>Оцінювання даних</b>	Додаткову інформацію див. у таких розділах настанови Eurachem [1]: <b>Розділ 6.5 та Стисла довідка 6.</b>
<b>Примітки</b>	<p>Загалом, перевагу треба віддавати аналізуванню сертифікованих стандартних зразків, якщо відповідні стандартні зразки є.</p> <p>Порівнюючи результати з даними, отриманими іншим методом, ми визначаємо зсув відносно цього методу. Таким альтернативним методом може бути референтний метод, або, якщо метою є замінити один метод іншим і потрібно продемонструвати еквівалентність їхніх характеристик, – метод, що його тепер застосовують у лабораторії. Альтернативний метод може сам по собі мати зсув, і тоді експеримент не дасть змогу визначити абсолютну міру правильності.</p> <p>У разі, коли вимірювану величину означено через метод (тобто, коли валідують емпіричний метод), порівняння із референтним методом не застосовне.</p>
<b>Висновки</b>	Коли характеристику визначено, подають висновок щодо її відповідності критеріям оцінювання.

<b>Характеристика</b>	<b>Прецизійність: збіжність</b>
<b>Опис</b>	<p>Прецизійність: близькість між результатами незалежних вимірень, отриманими за встановлених умов.</p> <p>Збіжність: міра мінливості результатів, коли вимірює в одній лабораторії один аналітик, застосовуючи те саме обладнання протягом короткого проміжку часу ("внутрішньосерійна" прецизійність).</p>
<b>Критерії оцінювання</b>	Установлюють цільову збіжність (виражену як стандартний відхил $s_r$ або відносний стандартний відхил %RSD <sub>r</sub> ).
<b>Експерименти</b>	<p>Досліджувати прецизійність можна за допомогою таких матеріалів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• надлишкові реальні проби</li> <li>• проби з добавкою</li> <li>• стандартні зразки.</li> </ul> <p>Щоб охопити всю сферу застосування методу, може бути потрібно проаналізувати більш ніж один матеріал.</p> <p>Коли визначають прецизійність, опорне значення величини не потрібне, і тому дослідження прецизійності може ґрунтуватися на аналізуванні надлишкових реальних проб. Зауважимо, що оцінки прецизійності, отримані в досліді з стандартними зразками, можуть бути заниженими порівняно з тими, що їх отримують на реальних пробах. Це пов'язане з тим, що стандартні зразки зазвичай набагато однорідніші, ніж реальні проби. Однак, якщо під час досліджування прецизійності застосовують стандартні зразки чи проби з добавкою, можна також оцінити зсув.</p> <p>Зазвичай, щоб визначити прецизійність, застосовують плани експериментів з простими повтореннями та гніздові плани. Експеримент з простими повтореннями за умов збіжності дає оцінку прецизійності для досліджуваного матеріалу. Гніздовий план дає змогу також оцінити проміжну прецизійність (див. розділ про проміжну прецизійність).</p> <p><b>Рекомендації щодо числа повторних вимірень див. у розділі 6.6 (Прецизійність) та Стислій довідці 7 (Збіжність, проміжна прецизійність та відтворюваність) Настанови Eurachem [1].</b></p> <p><b>Див. також Додаток 2 цього документу.</b></p>
<b>Оцінювання даних</b>	<p>Додаткову інформацію див. у таких розділах настанови Eurachem [1]:</p> <p><b>Розділ 6.6 (Прецизійність), Стисла довідка 7 (Збіжність, проміжна прецизійність та відтворюваність) та Додаток С (Дисперсійний аналіз (ANOVA)).</b></p>
<b>Примітки</b>	Якщо немає попередньої інформації щодо прецизійності методу, рекомендовано спочатку виконати дослідження збіжності в обмеженому обсязі (прості повторення), а вже після того – повне дослідження збіжності/проміжної прецизійності.
<b>Висновки</b>	Коли характеристику визначено, подають висновок щодо її відповідності критеріям оцінювання.

<b>Характеристика</b>	<b>Прецизійність: проміжна прецизійність</b>
<b>Опис</b>	<p>Прецизійність: близькість між результатами незалежних вимірень, отриманими за встановлених умов.</p> <p>Проміжна прецизійність: міра мінливості результатів, коли вимірюють в одній лабораторії, але за умов, що є мінливішими, ніж умови збіжності (вимірюють у різні дні та, наприклад, різні аналітики та/або різними приладами).</p>

<b>Критерії оцінювання</b>	Установлюють цільову проміжну прецизійність (виражену як стандартний відхил $s_1$ або відносний стандартний відхил %RSD <sub>1</sub> ).
<b>Експерименти</b>	<p>Визначають відповідні матеріали – надлишкові реальні проби, проби з добавкою, стандартні зразки, що охоплюють сферу застосування методу (рівень концентрації аналіту та матрицю проби).</p> <p>Ефективним для оцінювання проміжної прецизійності є гніздовий план експерименту. За даними, отриманими під час такого дослідження, можна оцінити і збіжність, і проміжну прецизійність, застосовуючи однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA).</p> <p><u>Гніздовий план</u></p> <p>Для кожного матеріалу:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• повторюють серії аналітичних дослідів (за умов збіжності) у різні дні;</li> <li>• за можливості серії виконують різні аналітики на різному обладнанні;</li> <li>• у серії має бути щонайменше два повторення на кожному матеріалі <ul style="list-style-type: none"> <li>○ за невеликого числа серій потрібно буде збільшити число повторних вимірень у кожній серії (щоб мати достатньо даних для оцінювання збіжності). І навпаки, за більшого числа серій двох повторних вимірень буде достатньо;</li> </ul> </li> <li>• розглядають доцільність та можливість підготувати свіжі реактиви, калібрувальні розчини тощо між серіями;</li> <li>• за можливості аналізують різні матеріали в межах серії у випадковому порядку.</li> </ul> <p><b>Рекомендації щодо числа повторних вимірень див. у розділі 6.6 (Прецизійність) та Стислій довідці 7 (Збіжність, проміжна прецизійність та відтворюваність) Настанови Eurachem [1].</b></p> <p><b>Див. також Додаток 2 цього документу.</b></p>
<b>Оцінювання даних</b>	<p>Додаткову інформацію див. у таких розділах настанови Eurachem [1]:</p> <p><b>Розділ 6.6 (Прецизійність), Стисла довідка 7 (Збіжність, проміжна прецизійність та відтворюваність) та Додаток С (Дисперсійний аналіз (ANOVA)).</b></p>

<p><b>Примітки</b></p>	<p>Є багато різних варіантів гніздового плану експерименту (з різним числом "груп" даних та числом повторень у групі). Метою є отримати достатньо даних (ступенів вільності), щоб обґрунтовано оцінити варіації між групами та в межах групи. Наприклад, шість груп з трьома повтореннями в кожній групі дадуть п'ять ступенів вільності для оцінки міжгрупової варіації та 12 ступенів вільності для внутрішньогрупової варіації. Водночас 11 груп з двома повтореннями в кожній групі дадуть 10 ступенів вільності для оцінки міжгрупової варіації та 11 ступенів вільності для внутрішньогрупової варіації.</p> <p>Якщо в дослідженні брали участь різні лабораторії, отримана оцінка прецизійності представлятиме радше відтворюваність, ніж проміжну прецизійність.</p>
<p><b>Висновки</b></p>	<p>Коли характеристику визначено, подають висновок щодо її відповідності критеріям оцінювання.</p>

<b>Характеристика</b>	<b>Стійкість</b>
<b>Опис</b>	Міра здатності методу бути нечутливим до змін робочих умов.

<b>Критерії оцінювання</b>	<p>Визначають параметри експерименту, що можуть змінюватись під час застосування методу та впливати на результати вимірень. Нижче перелічено деякі типові параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• маса проби</li> <li>• час</li> <li>• температура</li> <li>• рН</li> <li>• концентрація чи об'єм реактивів.</li> </ul> <p>Визначають, чи суттєво впливають попередньо задані зміни цих параметрів на результати вимірень.</p>
<b>Експерименти</b>	<p>Ефективним засобом виявляти одночасно вплив декількох чинників є методи планування експерименту.</p> <p>Наприклад, план Плакетта-Бермана (різновид дробового факторного плану) дає змогу дослідити сім параметрів у восьми експериментах.</p> <p><b>Рекомендації щодо планування експериментів з досліджування стійкості див. у розділі 6.8 та Стислій довідці 8 Настанови Eurachem [1].</b></p>
<b>Оцінювання даних</b>	<p>Додаткову інформацію див. у таких розділах настанови Eurachem [1]:</p> <p><b>Розділ 6.8 та Стисла довідка 8.</b></p>

<b>Примітки</b>	<p>Для стандартних (опублікованих) або добре відомих методів досліджувати стійкість зазвичай не потрібно.</p> <p>Щоб досліджувати стійкість, не обов'язково потрібно мати сертифіковані стандартні зразки (хоча їх можна застосовувати за наявності). Оскільки під час досліджування стійкості оцінюють зміни результатів, змінюючи параметри методу, точної концентрації аналіту в пробі знати не потрібно. Отже, досліджувати стійкість можна на реальних пробах.</p>
<b>Висновки</b>	<p>Коли характеристику визначено, подають висновок щодо її відповідності критеріям оцінювання.</p>

<b>Параметр</b>	<b>Непевність вимірів*</b>
<b>Опис</b>	Параметр, пов'язаний із результатом вимірення, що виражає діапазон значень, які можна обґрунтовано приписати вимірюваній величині.

<b>Основні джерела непевності</b>	<b>Джерела інформації</b>
<p>Складають перелік основних джерел непевності:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• вхідні величини рівняння, за яким обчислюють результат вимірення;</li> <li>• інші етапи вимірювальної процедури (наприклад, екстрагування та очищування проби);</li> <li>• навколишні умови;</li> <li>• параметри приладу.</li> </ul>	<p>Використовують дані валідаційного дослідження та/або внутрішнього контролю якості:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• оцінку проміжної прецизійності;</li> <li>• оцінку зсуву та його непевність;</li> <li>• щодо джерел непевності, недостатньо охоплених даними щодо прецизійності та зсуву, отримайте додаткову інформацію: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ з даних виробника;</li> <li>○ з опублікованих даних;</li> <li>○ з додаткових експериментів.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Виражають оцінки непевності як стандартні відхилення (або відносні стандартні відхилення).</p> <p>Отримують сумарну стандартну непевність за правилом "квадратний корінь суми квадратів".</p> <p>Подають розширену непевність, помноживши сумарну стандартну непевність на коефіцієнт охоплення, <math>k</math>.</p> <p>Зазвичай <math>k = 2</math> для розширеної непевності з довірчим рівнем близько 95 %.</p>	

<b>Примітки</b>	<p>Непевність вимірів розглянуто в розділі 6.7 Настанови Eurachem [1].</p> <p>Детальну інформацію щодо оцінювання непевності див. у Настанові Eurachem/CITAC "Кількісне визначання непевності в аналітичному вимірюванні" [5].</p> <p>*Якщо бути точним, непевність вимірів – це не характеристика конкретної методики вимірювання, а властивість результатів, отриманих за цією методикою.</p>
<b>Висновки</b>	<p>Подають висновок щодо того, чи відповідає отримана непевність вимогам до конкретного застосування. Рекомендації щодо встановлення цільової непевності вимірів можна знайти в Настанові Eurachem/CITAC "Установлення та застосування цільової непевності в хімічному вимірюванні" [6].</p>



## Підсумки

<b>Характеристики</b>	Подають зведений перелік значень чи свідчень, отриманих для кожної характеристики, та висновок щодо відповідності критеріям оцінювання.
<b>Примітки</b>	Подають будь-які додаткові коментарі щодо валідації в цілому.
<b>Висновок</b>	Подають остаточний висновок щодо того, чи було досягнуто мети дослідження і чи можна вважати метод придатним для конкретного застосування.

## Затвердження

<b>Остаточне схвалення</b>	<p>План валідації має бути затверджено до початку будь-яких експериментальних робіт.</p> <p>Коли дослідження закінчено, остаточним кроком валідації є підписання звіту та затвердження методу як такого, що придатний для конкретного застосування.</p>
----------------------------	---

## Супутні висновки з валідаційного дослідження

	<p>Також корисно задокументувати будь-які конкретні супутні висновки, зроблені під час валідації. Це можуть бути:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• інформація щодо критично важливих етапів методу;</li><li>• вимоги щодо контролювання якості під час регулярного застосування методу.</li></ul>
--	--

## Додаток 1. Контрольний перелік для валідаційного дослідження

Валідація методів має завжди бути запланованою діяльністю. Цей додаток та відповідна настанова Eurachem [1] містять рекомендації щодо планування та виконання валідаційних досліджень. Рекомендації спрямовані насамперед на обрання належних матеріалів та відповідних планів експерименту. Окрім того, процес планування також має передбачати ретельне оцінювання стану лабораторії з погляду її готовності провести дослідження. Це охоплює оцінювання наявності персоналу з відповідними знаннями та досвідом, забезпечення доступу до потрібного обладнання та розуміння складності поставленого завдання. Лабораторії повинні брати на себе відповідальність за свої валідаційні дослідження та розробляти протоколи, що відповідають вимогам конкретного дослідження.

Поданий нижче контрольний перелік має посприяти тому, щоб лабораторії, плануючи валідацію, могли врахувати всі основні аспекти та визначити всі дії, що їх потрібно виконати.

<b>А. Аналітичні вимоги</b>			
A.1	Чи вказано аналіт?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.2	Чи вказано вимірювану величину?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.3	Чи вказано матрицю та форму проб?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.4	Чи вказано очікувані рівні вмісту та потрібний робочий діапазон?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.5	Чи добре зрозуміла мета методу?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.6	Чи вказано чітко, для чого використовуватимуть результати?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.7	Чи є якісь конкретні регуляторні вимоги?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.8	Чи використовуватимуть результати для прийняття важливих рішень?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.9	Чи визначено характеристики, що їх треба дослідити?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.10	Чи встановлено цільові показники для характеристик?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.11	Чи відомий обсяг регулярного застосування методу?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
A.12	Чи встановлено термін для початку регулярного використання методу?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			
<b>В. Мета валідаційного дослідження</b>			
B.1	Чи зазначено мету валідації?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
B.2	Чи метод треба валідувати для застосування в іншій лабораторії?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			

<b>С. Знання обраного методу</b>			
C.1	Чи добре знає лабораторія обраний чи подібні до нього методи?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
C.2	Чи є чіткий та однозначний опис методу (наприклад, стандартна робоча процедура)?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
C.3	Чи є якісь відомі чи передбачувані критично важливі етапи?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
C.4	Чи потрібні додаткові стандартні робочі процедури?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
C.5	Чи є якісь моменти, пов'язані з безпекою чи охороною здоров'я?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			
<b>D. Конкретні вимоги до застосування методу</b>			
D.1	Чи є конкретні вимоги до поводження з пробами чи їх зберігання?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
D.2	Чи є конкретні вимоги до підготування проб?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
D.3	Чи є конкретні вимоги до калібрування обладнання?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
D.4	Чи є конкретні вимоги до контролювання навколишнього середовища?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			
<b>E. Компетентність щодо валідації</b>			
E.1	Чи призначено особу, відповідальну за дослідження?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
E.2	Чи персонал, що виконує валідацію, знає метод?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
E.3	Чи потрібне додаткове навчання?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
E.4	Чи потрібен нагляд у процесі валідації?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			
<b>F. Обладнання та приміщення</b>			
F.1	Чи потрібне особливе обладнання для підготування проб?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
F.2	Чи є потрібне вимірювальне обладнання?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
F.3	Чи належно відкаліброване вимірювальне обладнання?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
F.4	Чи належно обслуговують вимірювальне обладнання?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
F.5	Чи приміщення придатні для застосування методу?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
F.6	Чи контролюють умови навколишнього середовища?	<input type="checkbox"/> ТАК <input type="checkbox"/> НІ	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			

<b>G. Наявність засобів для валідації</b>			
G.1	Чи є потрібні холості зразки?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
G.2	Чи є стандартні зразки (чи сертифіковані стандартні зразки)?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
G.3	Чи потрібно та можливо вводити добавки в проби?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
G.4	Чи є надлишкові реальні проби?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
G.5	Чи контролюють стабільність матеріалів, що їх застосовують під час валідації?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
G.6	Чи є референтний метод чи методи?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			
<b>H. Оцінювання окремих характеристик</b>			
H.1	Чи встановлено цільові значення характеристик?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
H.2	Чи вказано матеріали для аналізування та чи є їх достатньо?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
H.3	Чи визначено план експерименту (число повторень, порядок аналізування)?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
H.4	Чи визначено способи опрацювання даних (включно зі статистичними методами)?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
H.5	Чи встановлено критерії оцінювання придатності для конкретного застосування?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			
<b>I. Додаткова інформація для оцінювання методу</b>			
I.1	Чи є отримані раніше дані (наприклад, результати внутрішнього контролювання якості чи регулярного застосування методу)?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
I.2	Чи можлива участь у програмі перевірки кваліфікації під час валідації?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
I.3	Чи можливо взяти участь в іншому міжлабораторному порівнянні або організувати його?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			
<b>J. Затвердження плану валідації</b>			
J.1	Чи підписала план валідації відповідна посадова особа?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			
<b>K. Після дослідження</b>			
K.1	Чи оцінено придатність для конкретного застосування стосовно до кожної характеристики та методу в цілому?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
K.2	Чи підписано звіт про валідацію?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
K.3	Чи підготовлено та підписано остаточну документацію щодо методу (наприклад, стандартну робочу процедуру)?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
K.4	Чи встановлено вимоги до регулярного контролювання якості?	ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	Дія:
<b>Інші коментарі/дії:</b>			

## Додаток 2. План експерименту. Приклад "гніздового" (вкладеного) плану експерименту

Є багато варіантів плану експерименту, за допомогою якого можна отримати дані, потрібні для валідаційного дослідження. Ретельно спланувавши експеримент, можна визначити декілька характеристик в одній серії дослідів. У таблиці 1 наведено приклад гніздового плану. Повторні вимірення для кожного матеріалу згруповано в аналітичні серії (від 1 до  $p$ ) та виконано за умов збіжності ( $n$  вимірень у кожній серії). Якщо серії виконують у різні дні ( $i$ , за можливості, різні аналітики на різному обладнанні), можна отримати оцінки збіжності та проміжної прецизійності. Долучивши до експерименту сертифіковані стандартні зразки (від 1 до  $q$ ) та/або проби з добавкою (від 1 до  $z$ ), можна отримати також оцінку зсуву. Вибір матеріалів для дослідження залежатиме від сфери застосування методу, обсягу валідації та наявності матеріалів. Типові матеріали наведено як приклади. Матеріали треба обирати так, щоб охопити сферу застосування методу стосовно до рівня вмісту аналіту та матриці проби.

### Пояснення до таблиці 1

$p$	число серій
$n$	число повторних вимірень у кожній серії
Холоста проба	проба, що не містить жодного визначуваного аналіту
Проба 1... проба $m$	надлишкові реальні проби, на яких визначають прецизійність
CRM 1...CRM $q$	сертифіковані стандартні зразки, на яких визначають зсув. Їх також можна застосовувати, щоб визначити прецизійність
Проба з добавкою з низьким рівнем вмісту	проба з добавкою, у якій рівень вмісту аналіту близький до очікуваної чи оціненої раніше межі кількісного визначення (LOQ), щоб підтвердити її досяжність
Проба з добавкою 1... проба з добавкою $z$	проби з добавкою, щоб визначити ступінь вилучення (зверніть увагу, що також буде потрібно проаналізувати проби перед введенням добавки). Їх також можна застосовувати, щоб визначити прецизійність.

План передбачає декілька різних серій (число серій  $p$ ) з числом повторень  $n$  у кожній серії. Серії виконують у різні дні, але не обов'язково виконувати в різні дні всі серії. Наприклад, якщо заплановано 10 серій, то можна було би провести дослідження протягом п'яти днів, виконуючи щодня по дві серії. Проте, щоб отримати надійну оцінку проміжної прецизійності, варто ретельно враховувати чинники, що змінюються від серії до серії (аналітик, вимірювальний прилад тощо).

Щоб отримати надійні оцінки характеристик, бажано мати число ступенів вільності в межах від 5 до 14 для оцінок внутрішньосерійної та міжсерійної мінливості. Дані, отримані в описаному вище експерименті, можна опрацьовувати методами однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) (див. Додаток С настанови "Придатність аналітичних методів для конкретного застосування" [1]). Застосовуючи дисперсійний аналіз (ANOVA), маємо число ступенів вільності, що для внутрішньогрупової мінливості дорівнює  $p(n-1)$  (за умови однакової кількості повторень у кожній групі), а для міжгрупової –  $(p-1)$ . Отже, отримуємо таку кількість комбінацій із числа серій та повторень у межах серії, що забезпечить достатньо даних.

Таблиця 1 – Приклад гніздового плану експерименту

Серія	Повторне вимірення	Матеріал/характеристика							
		Холоста проба • LOD • LOQ	Проба 1 • Збіжність • Проміжна прецизійність	Проба <i>m</i> • Збіжність • Проміжна прецизійність	CRM 1 • Зсув • Збіжність • Проміжна прецизійність	CRM <i>q</i> • Зсув • Збіжність • Проміжна прецизійність	Проба з добавкою з низьким вмістом аналіту • Підтвер- дження LOQ	Проба з добавкою 1 • Ступінь вилучення Збіжність • Проміжна прецизійність	Проба з добавкою <i>z</i> • Ступінь вилучення Збіжність • Проміжна прецизійність
1	1	Холоста проба	Проба 1	Проба <i>m</i>	CRM 1	CRM 1	Проба з добавкою 3	Проба з добавкою 1	Проба з добавкою <i>z</i>
1	...	Холоста проба	Проба 1	Проба <i>m</i>	CRM 1	CRM 1	Проба з добавкою 3	Проба з добавкою 1	Проба з добавкою <i>z</i>
1	<i>n</i>	Холоста проба	Проба 1	Проба <i>m</i>	CRM 1	CRM 1	Проба з добавкою 3	Проба з добавкою 1	Проба з добавкою <i>z</i>
...									
<i>p</i>	1	Холоста проба	Проба 1	Проба <i>m</i>	CRM 1	CRM 1	Проба з добавкою 3	Проба з добавкою 1	Проба з добавкою <i>z</i>
<i>p</i>	...	Холоста проба	Проба 1	Проба <i>m</i>	CRM 1	CRM 1	Проба з добавкою 3	Проба з добавкою 1	Проба з добавкою <i>z</i>
<i>p</i>	<i>n</i>	Холоста проба	Проба 1	Проба <i>m</i>	CRM 1	CRM 1	Проба з добавкою 3	Проба з добавкою 1	Проба з добавкою <i>z</i>

## Бібліографія

Список актуальних джерел щодо якості аналітичного вимірювання див. у Eurachem *Reading List* у розділі *Publications* на сайті Eurachem [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org).

1 B. Magnusson and U. Örnemark (eds.), Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics (2<sup>nd</sup> ed., 2014), ISBN 978-91-87461-59-0. Доступний на [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org).\*

2 2002/657/EC Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results, Official Journal of the European Communities, L221/8-36, 17.8.2002.

3 W. J. Youden, E. H. Steiner, Statistical Manual of the AOAC, AOAC International, 1975, ISBN 0-935584-15-3.

4 H. Cantwell (ed.) Blanks in Method Validation – Supplement to Eurachem Guide The Fitness for Purpose of Analytical Methods, (1st ed. 2019). Доступний на [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org).

5 S. L. R. Ellison and A. Williams (eds.), Eurachem/CITAC Guide CG4: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement (3<sup>rd</sup> ed., 2012), ISBN 978-0-948926-30-3. Доступний на [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org).

6 R. Bettencourt da Silva and A. Williams (eds.), Eurachem/CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement (1<sup>st</sup> ed. 2015), ISBN 978-989-98723-7-0. Доступний на [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org).

---

\* Є переклад на українську мову:

Настанова 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, ISBN 978-617-7221-15-8, також доступний на [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org).