

Валідація методик

В.В. Новіков – директор Навчально-консультаційного центру «Євроакадемія».

В.М. Новіков – ректор Інституту підготовки фахівців ДП «УкрНДНЦ», д-р, фіз.-мат. наук, професор.

О.А.Никитюк - зав.кафедрою ДП «УкрНДНЦ», к. с\г наук, професор

В зв'язку з впровадженням в лабораторіях стандартів[1,2] у фахівців національних лабораторій виникає багато питань стосовно валідації методик виконання вимірювань(далі - методик). Питання виникають щодо самого поняття валідації, валідації методики, стосовно методів валідації та обчислення валідаційних даних. Дана стаття розпочинає цикл робіт, що будуть присвячені новій для більшості спеціалістів лабораторій України тематиці - валідації методик.

Державний[1] та міжнародний [2] стандарти вимагають (там де це можливо) оцінювати придатність до застосування(валідувати) нестандартизовані методики, методики створені/розроблені лабораторією, стандартні методики, що використовуються поза межами цільової сфери їх застосування, а також в випадку розширення та модифікації стандартизованих методик, для підтвердження того, що ці методики підходять для цільового застосування в лабораторії.

Документ [3] має трохи інші, «суворіші» рекомендації щодо валідації аналітичних методик. Згідно [3], необхідно валідувати:

- 1.Нові розроблені методики;
2. Расширені/оновлені/змінені стандартизовані методики;
3. Коли внутрішньо лабораторний контроль свідчить про зміни в стандартизованих методиках з часом;
4. Стандартизовані(валідовані) методики, що провадяться в іншій лабораторії або іншим оператором, або на іншому обладнанні;
5. Стандартизовані методики, що використовуюється вперше.

З цього переліку можна зробити висновок, що [3] фактично рекомендує валідувати всі методики, що застосовуються в лабораторії.

Що ж таке валідація методик? В [1,2,4] вказано наступне визначення: Валідація (оцінка придатності) методики – підтвердження шляхом дослідження та надання об'єктивних доказів того, що конкретні вимоги до специфічного цільового використання виконуються.

Варто зауважити, що вимоги до методики визначаються перш за все регуляторними документами, а також замовниками лабораторії[1,2,3].

Тобто, методика повинна бути оцінена певним чином – повинні бути досліджені та оцінені характеристики результатів вимірювань за даною методикою(далі – характеристики методики). Якщо оцінені характеристики відповідають поставленим до методики вимогам, то методика вважається валідованою в лабораторії і її можна застосовувати для випробування зразків замовників.

Загалом, [3] розкриває і деталізує можливі цілі валідації методики:

1. Підтвердження та надання об'єктивних доказів того, що методика дозволяє проводити вимірювання саме тієї величини, для вимірювання якої вона і була розроблена, а також, що вона задовольняє встановлені до неї критерії;
2. Підтвердження чи оптимізація рівняння, що застосовується для обчислення результату вимірювання (перевірка та підтвердження адекватності вибраної математичної моделі вимірюваної величини);
3. Дослідження характеристик результатів вимірювання даною методикою (наприклад, повторюваності, відтворюваності, невизначеності вимірювання, і.т.п.) і підтвердження їх відповідності поставленим вимогам;
4. Встановлення «слабких місць», суттєвих параметрів методики і їх оптимізація;

Крім того, валідація методики повинна проходити специфічно (з використанням обладнання, приміщення та персоналу конкретної лабораторії), на відповідному правильно працюючому та відкаліброваному обладнанні [3,5]. Також, оператор(и), що проводить валідацію повинен бути компетентним в даному полі досліджень.

Звідси і випливає різниця між валідацією та метрологічною атестацією методик. Атестація методики виконання вимірювань – процедура встановлення відповідності методики метрологічним вимогам, що ставляться до неї [6]. Метрологічну атестацію методики проводять для встановлення (вперше) метрологічних характеристик нової розробленої методики (і підтвердження відповідності вимогам). Під час валідації методики також встановлюють характеристики методики, але вже в конкретній лабораторії, на конкретному обладнанні, і.т.д. для підтвердження того, що вимоги до специфічного цільового використання дійсно виконуються в даній лабораторії (зважаючи на цілі валідації). Валідація методики завжди розглядається в рамках **конкретної лабораторії**.

Розглянемо процес валідації методики в рамках процесу вибору та розробки методики. Замовник лабораторії (в широкому сенсі, наприклад, держава) ставить певну вимірювальну задачу, проблему, що потребує вирішення. Визначаються вимоги щодо результату розв'язання цієї проблеми. Згідно визначених вимог вибирається існуюча або розробляється нова методика, яка повинна задовольнити поставлені вимоги. Вибрана методика проходить оцінку придатності до застосування.

Слід зауважити, що є різниця між оцінкою придатності «унікальної» (застосовується лише однією лабораторією) і «типової» (застосовується рядом лабораторій) методик. Більш детально це питання буде розглянуто в наступних статтях.

В разі підтвердження придатності методики до застосування, лабораторія робить заяву про придатність методики та використовує цю методику для розв'язання поставленої вимірювальної задачі. Якщо ж методика виявилась непридатною до застосування, то розглядається можливість вдосконалення або доопрацювання методики. Якщо це можливо, то після відповідного вдосконалення методика має знову пройти процес валідації. Якщо вдосконалення методики є неможливим, то розглядається можливість пом'якшення поставлених вимог. В разі неможливості пом'якшити поставлені вимоги лабораторія повинна заявити про неможливість виконати дану роботу. Процес вибору методики для вирішення конкретної вимірювальної задачі та місце валідації в цьому процесі схематично зображено на рис. 1.

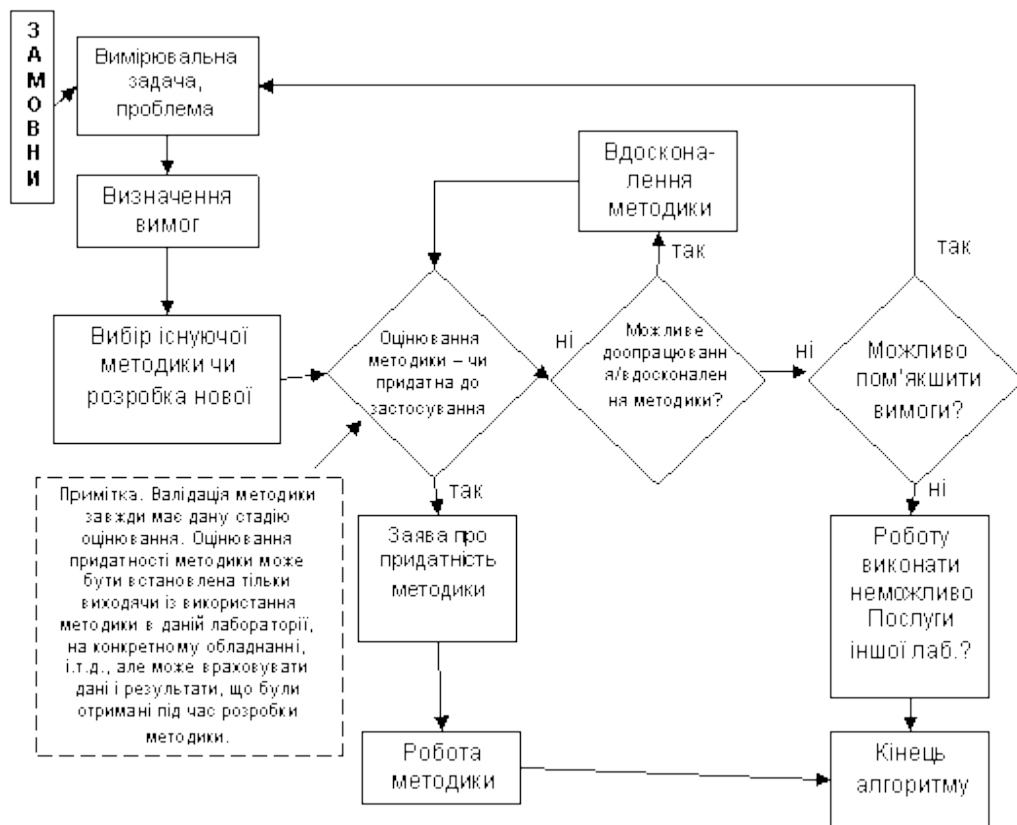


Рис.1. Процес вибору методики.

Розглянемо процес валідації більш детально. Його можна умовно поділити на наступні кроки:

1. Деталізація вимог – на цьому кроці, поставлені до методики вимоги конкретизують і деталізують у вигляді конкретних обмежень на характеристики методик (Наприклад, повторюваність методики не повинна перевищувати 5%, температура проведення випробувань повинна бути 22 ± 2 °C, і т.д.)
2. Визначення характеристик методик. Використання вибраних валідаційних методів(приймів) та обробка отриманих експериментальних даних для дослідження характеристик методики. (Вибір валідаційних методів залежить від сфери застосування методики, технічного ризику та можливостей лабораторії.)
3. Перевірка відповідності характеристик методики поставленим вимогам. Якщо досліджені характеристики задовольняють вимогам, то робиться заява про придатність методики до цільового використання. В іншому випадку, перевіряють можливість вдосконалення методики.
4. Вдосконалення методики та повернення до кроку 2. Якщо методику вдосконалити неможливо, то робиться заява про непридатність даної методики до цільового використання.

Процес валідації методики схематично зображено на рис.2.

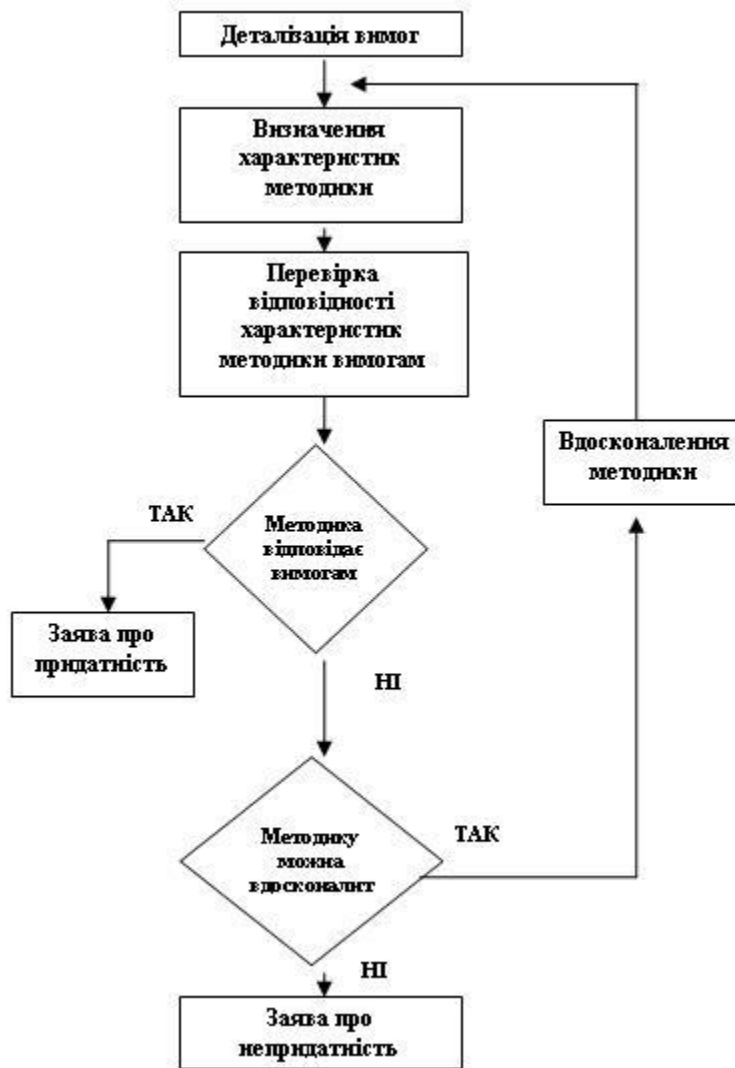


Рис.2. Процес валідації методики

Типові характеристики методик, що визначаються під час валідації наступні: стійкість(надійність), правильність, відтворюваність, повторюваність(збіжність), селективність/специфічність, лінійність, межа детектування, межа виявлення та невизначеність вимірювання[1,2,3,5].

Не всі характеристики визначаються для всіх типів методик. Крім того, можливо, в деяких випадках характеристика методики може бути надана в спрощеному вигляді і не досліджуватись детально. Слід зауважити, що валідація - це завжди компроміс між витратами лабораторії та технічним ризиком, що може виникнути із-за недостатнього дослідження та визначення характеристик методик в спрощеному вигляді. Тому детальність дослідження кожної характеристики повинна бути обґрунтована лабораторією.

Таблиця 1 показує які характеристики типово визначають для різних типів методик[3,5]. З таблиці видно, що для якісних методик звичайно визначаються лише дві характеристики, а для методик кількісного хімічного аналізу визначаються 9 характеристик методик. Для методик, що виявляють фізичні властивості(кількісно вказують) звичайно визначаються 6 характеристик методик. Зауважимо, що дані з таблиці 1 не можна використовувати для всіх методик. В окремих випадках, можливо, необхідно виконати більш або менш ґрунтовне дослідження в залежності від специфіки методики та її цільового використання.

Характеристика/ тип методики	Якісна	Кількісного хімічного аналізу	Визначає фізичні властивості
Правильність	-	+	+
Повторюваність(збіжність)	-	+	+
Відтворюваність	-	+	+
Специфічність/селективність	+	+	-
Межа детектування	+	+	-
Межа виявлення	-	+	-
Лінійність	-	+	+
Стійкість	-	+	+
Невизначеність	-	+	+

Таблиця.1. Визначення характеристик різних типів методик.

Характеристики методик, валідаційні методи(прийоми) їх визначення та обчислювальна обробка отриманих валідаційних даних будуть розглянуті в наступних роботах даного циклу. Прикладі автоматизації обчислень наведені в [7,8]

Висновки. В даній статті було розглянуто основи поняття валідації методик виконання вимірювань в лабораторіях. Проаналізовано вимоги та рекомендації нормативних документів щодо валідації методик та показано різницю понять валідації та атестації методики. Запропоновано схему процесу вибору методик та валідації методик в лабораторіях.

Література

1. ДСТУ ISO\IEC 17025-2006 Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій.
2. ISO\IEC 17025:2005 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
3. The Fitness for Purpose of Analytical Methods EURACHEM Guide, 1998.
4. ISO 9000:2005 Quality management systems -- Fundamentals and vocabulary.
5. EAL-P11 Validation of test methods, edition 1, 1997.
6. Закон України «Про метрологію та метрологічну діяльність».
7. ПЗ Валідація. <http://www.novikov.biz.ua/ua/Services/Valid.html>
8. Валідація <http://www.euroacademia.com.ua/menu-item.php?id=32>