

**Е. Н. САВКОВА,**

к. т. н., доцент кафедры «Стандартизация, метрология и информационные системы», ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории оптико-электронного приборостроения, БНТУ

**О. А. КРОТОВА,**

к. т. н., доцент кафедры «Стандартизация, метрология и информационные системы», БНТУ

**А. А. САРАКАЧ,**

студентка кафедры «Стандартизация, метрология и информационные системы», БНТУ

**В. М. БОБРОВИЧ,**

студентка кафедры «Стандартизация, метрология и информационные системы», БНТУ

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАЛИДАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ И МЕТОДОВ ИЗМЕРЕНИЙ

В последние десятилетия особую актуальность приобретают вопросы обеспечения доверия к результатам и методам измерений параметров продукции. Это обусловлено стремительным развитием научно-технического прогресса и, как следствие, усложнением технических объектов и возникновением новых технологий. Продукция различных категорий, приобретая все новые потребительские свойства, становится одновременно источником дополнительной ценности и потенциальной опасности для потребителя и окружающей среды, поэтому возникает острая необходимость ужесточения требований к видам и методам ее контроля. Измерения играют важнейшую роль в системе обеспечения качества продукции при контроле и испытаниях, и в этом контексте гарантией надежности, достоверности и точности результатов и методов измерений является процедура валидации. Нормативные документы дают крайне общие подходы к проведению валидации и документированию ее этапов. Промышленные предприятия при проведении валидации методик выполнения измерений (далее — МВИ) используют собственные протоколы и отчеты, составленные в свободной форме и не всегда отвечающие предъявляемым к этим документам требованиям. В связи с этим существует острая необходимость в проведении исследований, разработке методов и рекомендаций по валидации МВИ, а также других видов документов, позволяющих структурировать и унифицировать работу в данной области.

## Сущность и необходимость валидации

В настоящее время действуют несколько непротиворечащих определений валидации. Согласно СТБ ИСО 9000 *валидация* — подтверждение на основе представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены. В примечаниях сказано, что термин «подтверждено» используется для обозначения соответствующего статуса. Условия применения могут быть реальными или смоделированными [1].

В соответствии с СТБ ИСО/МЭК 17025 *валидация* — подтверждение путем экспертизы и представления объективного доказательства того, что особые требования, предназначенные для конкретного применения, соблюдены [2].

Согласно руководству ЕС по принципам надлежащей практики (GMP) *валидация методики испытаний* — документированное подтверждение обоснованности (правильности) выбора методики испытаний,

гарантирующее получение ожидаемых и воспроизводимых результатов, соответствующих поставленной цели [3]. В GMP термин «валидация» соотносят с понятием квалификации. Согласно [1] процесс квалификации — процесс демонстрации способности выполнить установленные требования. Термин «квалифицирован» используется для обозначения соответствующего статуса. Квалификация может распространяться на работников, продукцию, процессы или системы.

В литературных источниках приводятся следующие разновидности квалификации и валидации: квалификация проекта (DQ), квалификация монтажа (IQ), квалификация функционирования (OQ), квалификация эксплуатации (PQ), валидация технологического процесса (PV), а также «валидация аналитических методик (AV)», «валидация методик испытаний», «валидация методик очистки (CV)», «квалификация и валидация работы систем».

В первой редакции рабочего проекта ТКП 3.06 приводятся такие виды валидации, как *перспективная* (при разработке новой продукции до начала серийного производства продукции), *сопутствующая* (во время серийного производства, если перспективная не была завершена или произошли изменения в процессе производства), *ревалидация* (во время серийного производства при модификации оборудования, изменениях в составе сырья, упаковочных материалов, условиях) [4].

На начальном этапе валидация получила распространение в аналитических измерениях в пищевой и фармацевтической промышленности, бытовой химии и т. д., а затем стала общепринятой практикой в других областях. Представители химического сообщества обосновывают необходимость валидации важностью аналитических измерений практически во всех аспектах жизни общества в той или иной форме, высокими расходами на проведение измерений, а также дополнительными расходами на иски и штрафы, связанные с разрешением возникающих разногласий по поводу достоверности результатов измерений [5]. Кроме того, проведение процедуры валидации является «профессиональным долгом химика-аналитика», что обусловлено ответственностью перед заказчиками, необходимостью формирования доверия к результатам и методам измерений [5, 6]. В [4, 7–9] приведены следующие преимущества валидации:

- способствование предоставлению гарантий эффективности и безопасности применения продукции на протяжении всего срока годности;
- удовлетворение требований заказчика в части точности и достоверности результатов измерений [4];
- возможность экспорта [4].

Параметры, определяемые при валидации в самом общем случае:

- точность (accuracy);
- специфичность (specificity);
- робастность (robustness);
- предел обнаружения (limit of detection);
- предел количественного определения (limit of quantitation);
- линейность (linearity);
- интервал метода, диапазон применения (range);
- чувствительность (sensitivity);
- неопределенность (uncertainty).

Согласно СТБ ИСО/МЭК 17025 «лаборатория должна валидировать нестандартные методы, методы, разработанные лабораторией, стандартные методы, применяемые для более широких целей, чем они предназначены, а также усложненные и модифицированные стандартные методы, чтобы подтвердить, что данные методы подходят для применения по назначению»; «лаборатория должна зарегистрировать

полученные результаты, методику, используемую для валидации методов, и заявить о том, подходит ли данный метод для применения по назначению». В соответствии с данным документом различают следующие способы валидации:

- 1) калибровка с применением исходных эталонов или образцовых веществ;
- 2) сравнение с результатами, полученными с помощью других методов;
- 3) межлабораторные сличения;
- 4) систематическая оценка факторов, влияющих на результат;
- 5) оценивание неопределенности результатов, основанное на научном понимании теоретических принципов метода и практического опыта работы с ним.

Таким образом, на современном этапе можно выделить два основных подхода к проведению валидации: внутрिलाбораторный и межлабораторный (рис. 1).

Диапазон и точность значений, достигаемых с помощью валидированных методов (например, неопределенность результатов, предел обнаружения, избирательность метода, линейность, предел повторяемости и (или) воспроизводимости, устойчивость к внешним воздействиям и (или) поперечная чувствительность к помехе от матрицы образца (испытываемого объекта), как это оценено для применения по назначению, должны соответствовать потребностям заказчиков. Валидация включает описание требований. Определение характеристик методов, проверку того, что требования можно выполнить с помощью данного метода, и заявление о достоверности. По мере продолжения разработки метода требуется регулярно проводить анализ для проверки того, что требования заказчика все еще выполняются, любое изменение требований, которое влечет за собой внесение изменений в план разработки, следует утвердить и получить на это санкцию. Валидация — это всегда равновесие между затратами, рисками и техническими возможностями. Существует много случаев, когда диапазон и неопределенность значений (например, точность, предел обнаружения, избирательность, линейность, повторяемость, воспроизводимость, устойчивость и поперечная чувствительность) могут быть заданы упрощенно вследствие отсутствия информации [2].

В зависимости от решаемой измерительной задачи и области измерений для проведения валидации выбирают определенные показатели, но в обязательном порядке присутствуют точность, предел обнаружения и неопределенность. В статье сделан краткий обзор параметров, определяемых при валидации, и даны практические рекомендации по их расчету применительно к большинству решаемых задач.

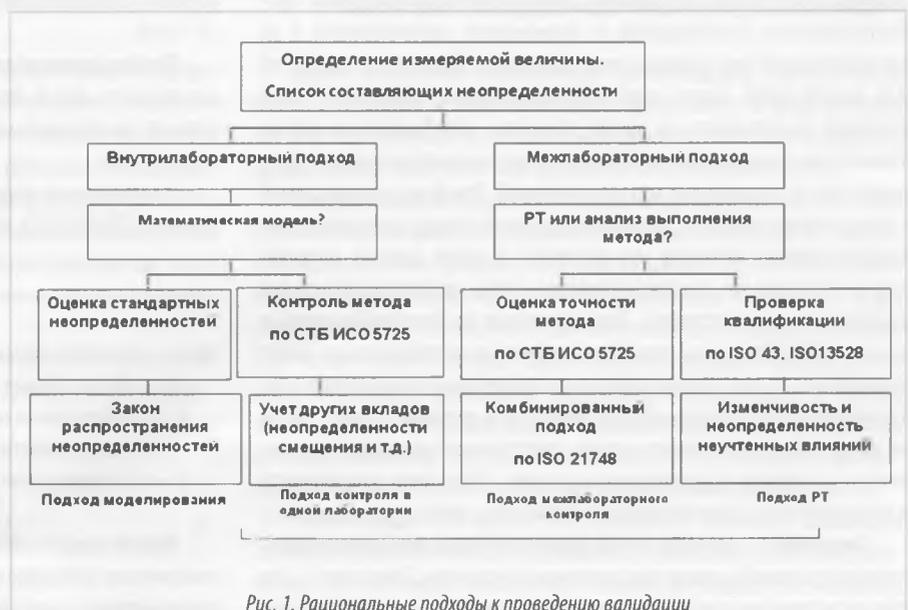


Рис. 1. Рациональные подходы к проведению валидации

## Показатели точности результатов и методов измерений

В современной метрологии определение понятия точности как важнейшего показателя качества процесса измерений расширено применительно к испытаниям. Если в классической теории погрешностей согласно РМГ 29-99 **точность результата измерений (точность измерений)** — одна из характеристик качества измерения, отражающая близость к нулю погрешности результата измерения (считают, что чем меньше погрешность измерения, тем больше его точность) [10], то в соответствии с Международным словарем по метрологии (далее — VIM) **точность измерения** — близость согласования между измеренным значением величины и истинным значением измеряемой величины [11]. В то же время СТБ ИСО 5725 использует понятие точности применительно к результатам измерений в испытаниях, как «близость результата испытаний (измерений) к принятому эталонному значению величины» [12]. При этом для описания точности метода измерений используются два термина — правильность и прецизионность.

**Правильность** — близость среднего значения, полученного на основании большой серии результатов испытаний (измерений), к принятому эталонному значению величины. Показатель правильности обычно выражают в терминах смещения. Правильность иногда понимают как «точность среднего значения». Применение данного термина не рекомендуется.

**Прецизионность** — близость между независимыми результатами измерений (испытаний), полученными при определенных принятых условиях. Прецизионность зависит только от распределения случайных ошибок и не связана ни с истинным значением, ни с заданным значением. Показатель прецизионности обычно выражают в терминах рассеяния и вычисляют как стандартное отклонение результатов измерений (испытаний). Малой прецизионности соответствует большее стандартное отклонение. Условия повторяемости и воспроизводимости являются совокупностями предельных условий, представляющими собой частный случай.

Знание правильности и прецизионности метода измерений позволяет оценить смещение и повторяемость результатов лаборатории и проверять стабильность ее репутации. Правильность и прецизионность должны определяться на основании серии результатов измерений, контролируемых участвующими в эксперименте лабораториями, с их систематизацией под руководством комиссии специалистов, созданной для данной цели. Такого рода межлабораторный эксперимент носит название «эксперимента по оценке точности». Эксперимент по оценке точности часто можно рассматривать в качестве практической проверки адекватности стандартного метода измерений. Одной из основных целей стандартизации является устранение различий между пользователями (лабораториями) настолько это возможно, и чтобы данные, полученные в эксперименте, свидетельствовали о том, насколько эффективно данная цель была достигнута. Явные различия во внутрिलाбораторных расхождениях или между средними значениями по лабораториям могут указывать на то, что стандартный метод измерений еще недостаточно детализирован и по всей вероятности может быть улучшен. Если это так, то об этом необходимо сообщить в орган, ответственный за стандартизацию, вместе с запросом о дальнейшем изучении. Показатели правильности и прецизионности, оцениваемые при валидации, представлены на рис. 2.

**Смещение** — разность между математическим ожиданием результатов испытаний и принятым эталонным значением. Смещение — это общая систематическая ошибка в противоположность случайной ошибке.



Рис. 2. Показатели правильности и прецизионности

Может быть один или несколько компонентов, образующих систематическую ошибку. Большая систематическая ошибка соответствует большему значению смещения.

**Лабораторное смещение** — разность между математическим ожиданием результатов испытаний, полученных в отдельной лаборатории, и принятым эталонным значением.

**Смещение метода измерений** — разность между математическим ожиданием результатов испытаний, полученных во всех лабораториях, использующих данный метод, и принятым эталонным значением.

**Повторяемость** — прецизионность в условиях повторяемости.

**Условия повторяемости** — условия, при которых независимые результаты испытаний получены одним методом на идентичных образцах испытаний в одной лаборатории одним оператором с использованием одного оборудования и за короткий интервал времени.

**Воспроизводимость** — прецизионность в условиях воспроизводимости.

**Условия воспроизводимости** — условия, при которых результаты испытаний получены одним методом на идентичных испытательных образцах в различных лабораториях разными операторами с использованием различного оборудования.

**Предел повторяемости  $r$**  — такое значение, что абсолютная разность между двумя результатами испытаний, полученными в условиях повторяемости, будет ожидаться меньше его или равной ему с  $P = 0,95$ .

**Предел воспроизводимости  $R$**  — такое значение, что абсолютная разность между двумя результатами испытаний, полученными в условиях воспроизводимости, будет ожидаться меньше его или равной ему с  $P = 0,95$ .

Статистическая модель результата измерения (испытания), приведенная в СТБ ИСО 5725, имеет вид:

$$y = t + B + e, \quad (1)$$

где  $y$  — результат испытаний;

$t$  — общее среднее значение (мат. ожидание);

$B$  — лабораторная составляющая смещения согласно условиям повторяемости;

$e$  — случайная ошибка.

Член  $t$  представляет собой уровень измерений (испытаний) — математическое ожидание серии измерений, и часто определяется исключительно методом измерений. Не всегда соответствует истинному значению  $\mu$ .

$$m = \mu + \delta, \quad (2)$$

где  $\delta$  — смещение метода измерений.

Член  $m$  должен быть постоянным на протяжении любой серии испытаний, осуществляемых согласно условиям повторяемости.

**Член  $B$**  — дисперсия, называемая межлабораторной дисперсией:

$$\text{Var}(B) = \sigma^2 L, \quad (3)$$

где  $\sigma^2 L$  включает изменчивости между операторами и оборудованием.

Статистическая модель с учетом вкладов случайных величин:

$$y = m + B_{(0)} + B_{(1)} + B_{(2)} + \dots + e, \quad (4)$$

где  $B_{(0)}$  — фиксированное воздействие;

$B_{(1)}, B_{(2)}$  — факторы в промежуточных условиях прецизионности.

**Член  $e$**  представляет собой случайную ошибку, имеющую место в каждом измерении.

В пределах одной лаборатории ее дисперсия (согласно условиям повторяемости) носит название внутрилабораторной дисперсии:

$$\text{var}(e) = \sigma^2 W. \quad (5)$$

Общее значение внутрилабораторной дисперсии для всех лабораторий, пользующихся методом измерений, оценивается средним арифметическим:

$$\sigma^2 r = \text{var}(e) = \sigma^2 W. \quad (6)$$

#### Исследование прецизионности и правильности

В качестве показателей прецизионности требуются две величины:

- стандартное отклонение повторяемости:

$$\sigma_r = \sqrt{\text{var}(e)}; \quad (7)$$

- стандартное отклонение воспроизводимости

$$\sigma_R = \sqrt{\sigma_L^2 + \sigma_r^2}. \quad (8)$$

Стандартные отклонения повторяемости и воспроизводимости для любого стандартного метода измерений должны определяться согласно методам, изложенным в ИСО 5725-2 – ИСО 5725-4. Количество участвующих лабораторий определяют по специальным таблицам с использованием коэффициентов, характеризующих соотношение стандартных отклонений воспроизводимости и повторяемости, оценки неопределенности, количества серий и т. д. Выбор количества лабораторий должен быть компромиссом между наличием ресурсов и желанием снизить неопределенность оценок до приемлемого уровня.

Для каждого уровня (серии) рассчитывают три дисперсии: дисперсию повторяемости, межлабораторную дисперсию и дисперсию воспроизводимости.

Дисперсия повторяемости составит:

$$s_{rj}^2 = \frac{\sum_{i=1}^p (n_{ij} - 1) s_{ij}^2}{\sum_{i=1}^p (n_{ij} - 1)}. \quad (9)$$

Межлабораторная дисперсия составит:

$$s_{Lj}^2 = \frac{s_{dj}^2 - s_{rj}^2}{n_j}, \quad (10)$$

где

$$s_{dj}^2 = \frac{1}{p-1} \sum_{i=1}^p n_{ij} (\bar{y}_{ij} - \bar{y}_j)^2 \quad (11)$$

$$n_j = \frac{1}{p-1} \left[ \sum_{i=1}^p n_{ij} - \frac{\sum_{i=1}^p n_{ij}^2}{\sum_{i=1}^p n_{ij}} \right]. \quad (12)$$

Если из-за случайных эффектов для  $s_{Lj}^2$  из приведенных формул получается отрицательное значение, то допускается, что оно равно нулю.

Дисперсия воспроизводимости составит:

$$s_{Rj}^2 = s_{rj}^2 + s_{Lj}^2. \quad (13)$$

Анализ на совместимость и наличие выбросов осуществляется по данным, собранным на определенном количестве уровней. При этом должны быть оценены стандартные отклонения повторяемости и воспроизводимости. Наличие отдельных лабораторий или значений, которые представляются несовместимыми со всеми остальными лабораториями или значениями, может изменить оценки, и по отношению к таким значениям должны приниматься решения. Вводятся два подхода к решению:

- 1) метод графической совместимости (используют две меры, носящие названия статистик Манделя  $h$  и  $k$ );
- 2) числовые критерии выбросов (используют критерии Кохрена и Граббса). Правильность оценивается смещением метода и лабораторным смещением.

Смещение метода измерений  $\bar{\delta}$ , может быть рассчитано из выражения:

$$\bar{\delta} = \bar{y} - \mu, \quad (14)$$

где  $\bar{y}$  — общее среднее значение всех результатов испытаний, полученных всеми лабораториями на определенном уровне эксперимента;  
 $\mu$  — принятое эталонное значение.

Лабораторное смещение  $\bar{\Delta}$  во время проведения эксперимента находят по формуле:

$$\bar{\Delta} = \bar{y} - \mu, \quad (15)$$

где  $\bar{y}$  — среднее арифметическое значение всех результатов, полученных лабораторией на определенном уровне эксперимента (серии).

Другие показатели, оцениваемые при валидации, перечисленные выше, включаются в план валидации в зависимости от вида контроля (по качественному или количественному признаку) и области измерений. Дадим краткие характеристики каждому из них согласно ТКП 3.06.

**Специфичность (specificity)** — способность однозначно оценивать определяемый компонент выбранным методом независимо от присутствующих веществ (примеси, продукты распада и т. д.) в анализируемом образце в пределах заданного диапазона применения. В практике анализа это понятие часто используются для качественного описания методики. Для полной количественной характеристики методики анализа нужно знать зависимость результатов определения концентрации от состава анализируемых проб (часто говорят о влиянии матрицы пробы, влиянии «третьих» элементов при элементном анализе и т. д.), а также от физико-химических свойств проб и от возможных изменений условий анализа.

**Робастность (robustness)** — способность методики испытаний давать результаты анализа с приемлемой прецизионностью и правильностью при небольших умышленных изменениях параметров методики испытаний. Робастность является качественным понятием. Как известно,

на результаты измерений может влиять большое число факторов. Обычно робастной считается методика, для которой ни один из таких факторов не имеет значимо большего (по сравнению с другими факторами) влияния на результаты измерений. Робастность оценивается на этапе проектирования методики после оценки неопределенности.

**Предел обнаружения (limit of detection)** — количество определяемого компонента в анализируемом образце, которое может быть обнаружено выбранным методом, но необязательно определено количественно как точное значение. Предел обнаружения соответствует минимальному аналитическому сигналу, значимо превышающему сигнал фона. Может быть определен одним из следующих способов:

- 1) визуальная оценка (инструментальные и неинструментальные методы);
- 2) оценка по соотношению сигнал/фон (сравнение измеряемых сигналов от контрольного и опорного образцов);
- 3) оценка по стандартному отклонению сигнала и наклону калибровочной прямой:

$$ПО = 3,3 \frac{\sigma}{b} \quad (16)$$

где  $\sigma$  — стандартное отклонение сигнала;

$b$  — тангенс угла наклона калибровочной прямой

**Предел количественного определения (limit of quantitation)** — минимальное количество определяемого компонента в анализируемом образце, которое может быть количественно определено выбранным методом с приемлемыми уровнями прецизионности и правильности. Используется в основном для определения примесей и (или) продуктов разложения. Способы определения аналогичны, за исключением формулы:

$$ПО = \frac{\sigma}{10b} \quad (17)$$

**Линейность (linearity)** — пропорциональная зависимость между измеряемым содержанием определяемого компонента и аналитическим сигналом средства измерений выбранного метода. Линейная зависимость должна быть определена в пределах диапазона применения метода измерений.

**Интервал метода, диапазон применения (range)** оценивается проверкой того, как данный аналитический метод обеспечивает точность, правильность и линейность при определении образцов, содержащих компонент на границах интервала и внутри его. Данный показатель в первую очередь зависит от линейности метода, поскольку наиболее предпочтительней применять метод, только если функциональная зависимость линейна. Поэтому диапазон метода может периодически корректироваться при определении линейности.

**Чувствительность (sensitivity)** — способность средства измерений выбранного метода фиксировать изменения выходного сигнала при небольших изменениях определенного компонента в пределах диапазона применения, установленного методикой. Для линейной градуировочной характеристики чувствительность выражается значением тангенса угла наклона градуировочной прямой.

**Неопределенность (uncertainty)** — параметр, связанный с результатом измерения, который характеризует рассеяние значений, которые могли быть обоснованно приписаны измеряемой величине. Параметром может быть, например, стандартное отклонение (или данное кратное ему) или полуширина интервала, имеющего установленный уровень доверия. Различают следующие меры неопределенности.

**Дефиниционная неопределенность [ $u_{def}$ ]** — составляющая неопределенности измерения, являющаяся результатом ограниченной детализации в определении измеряемой величины.

**Стандартная неопределенность [ $u(x)$ ]** — неопределенность результата измерений, выраженная в виде среднего квадратического отклонения.

**Целевая неопределенность [ $u$ ]** — неопределенность измерения, установленная как верхний предел и выбранная на основании предполагаемого использования результатов измерения.

**Суммарная стандартная неопределенность [ $u(y)$ ]** — стандартная неопределенность результата измерения, когда результат получают из значений ряда других величин, равная положительному квадратному корню суммы членов, причем члены являются дисперсиями или ковариациями этих других величин, взвешенными в соответствии с тем, как результат измерения изменяется в зависимости от изменения этих величин.

**Расширенная неопределенность [ $U(y)$ ]** — величина, определяющая интервал вокруг результата измерения, в пределах которого находится большая часть распределения значений, которые с достаточным основанием могли быть приписаны измеряемой величине.

Выбор параметров, определяемых при валидации, ложится на заказчика или потребителя. Но из практического опыта работы аккредитованных лабораторий Республики Беларусь и Российской Федерации выделены параметры, которые следует или не следует оценивать в зависимости от специфики измерительных задач.

### Этапы валидации

Процесс валидации может быть представлен последовательностью следующих этапов.

**1-й этап «Планирование и проведение эксперимента».** Получение групп повторных независимых результатов измерений при строго определенных условиях повторяемости. Необходимо, чтобы факторы изменялись от группы к группе в строго определенном порядке. В зависимости от количества изменяемых в эксперименте факторов различают однофакторные, двухфакторные, трехфакторные и  $n$ -факторные эксперименты.

**2-й этап «Проверка результатов на выбросы».** Перед расчетом показателей точности полученные группы результатов измерений подвергают статистическому анализу с точки зрения их совместности и наличия выбросов. Этапы анализа на разбросы или выбросы:

- а) идентификация разбросов или выбросов;
- б) исследование на возможность технической ошибки;
- в) учет и (или) исключение разбросов и выбросов.

**3-й этап «Расчет оценок стандартных отклонений».** Расчет стандартных отклонений должен производиться на основании невыбросовых значений. При этом в соответствии с принятой статистической моделью рассчитываются три дисперсии и, следовательно, стандартных отклонения. Это стандартное отклонение внутрилабораторной повторяемости, межгрупповое стандартное отклонение и стандартное отклонение внутрилабораторной воспроизводимости.

**4-й этап «Контроль точности и стабильности результатов измерений».** Включает шаги:

- а) построение контрольных карт результатов измерений;
- б) расчеты оценок стандартных отклонений повторяемости и воспроизводимости и сравнение их с критерием  $\chi^2$ ;
- в) расчет показателей правильности;
- г) анализ данных.

Обеспечение качества результатов испытаний и калибровок согласно СТБ ИСО/МЭК 17025 может осуществляться посредством мероприятий:

- а) применение стандартных образцов или вторичных образцовых веществ;
- б) участие в программах межлабораторных сличений или проверок лаборатории на качество проведения испытаний;
- в) повторные испытания с применением одного и того же или разных методов;
- г) повторные испытания или калибровка хранимых образцов;
- д) корреляция результатов для различных характеристик образца.

## Заключение

### Документирование процесса валидации

Каждый этап процесса валидации должен быть документирован и утвержден. Лаборатория, выполняющая работу по валидации, должна располагать необходимыми ресурсами, а персонал лаборатории должен иметь квалификацию, необходимую для проведения данных испытаний. До начала работ по валидации необходимо составить и утвердить *план валидации*, включающий пункты:

- выбор метода испытаний и средств измерений;
- обоснование выбора метода испытаний и средств измерений;
- описание последовательности выполнения испытаний;

- аттестация лабораторного оборудования;
- испытание пригодности системы;
- определение аналитических характеристик;
- проверка приемлемости результатов испытаний;
- требования к оформлению данных валидации;
- требования к оформлению валидированной методики.

Одним из наиболее важных этапов валидации является определение показателей его точности при использовании в конкретной лаборатории, испытательном центре или организации. Пример оформления отчета о стандартных отклонениях представлен в табл. 1.

Таблица 1

Пример отчета о стандартных отклонениях

Диапазон или уровень	Стандартное отклонение повторяемости $\sigma_r$	Стандартное отклонение воспроизводимости $\sigma_R$
От... до...		
От... до...		
От... до...		

**Отчет о проведении валидации** МВИ подписывается непосредственными исполнителями (три человека), их руководителем, начальником лаборатории, инженером по метрологии и разработчиком, утверждается руководителем организации. Отчет может включать пункты:

1. Объект валидации и его идентификация, дата (период) и место проведения.
2. Цель и вид валидации.
3. Задача валидации.
4. Стадии валидации:
  - 4.1. обоснование выбора метода испытаний и средств измерений;
  - 4.2. описание последовательности выполнения испытаний;
  - 4.3. аттестация лабораторного оборудования;
  - 4.4. испытание пригодности системы;
  - 4.5. определение аналитических характеристик;
  - 4.6. проверка приемлемости результатов испытаний;
  - 4.7. требования к оформлению данных валидации;
  - 4.8. требования к оформлению валидированной МВИ или методики испытаний.
5. Документы:
  - 5.1. валидационные протоколы всех этапов валидации процессов или ссылка на них с указания места хранения;

5.2. протоколы (отчеты и др.) с данными и результатами испытаний, отбора образцов, проб и т. п.

6. Анализ полученных результатов, в том числе по:

- 6.1. проверке критических условий и параметров;
  - 6.2. выявленным отклонениям (изменениям), требующим действий по корректировке;
  - 6.3. условиям охраны труда и технике безопасности.
  7. Вывод по результатам валидации.
  8. Сроки проведения повторной плановой валидации.
- Обеспечение надежности результата требует знаний, опыта, профессиональной честности.

При отрицательных результатах валидации в отчете указывают, что следует провести дополнительные исследования и анализ полученных результатов с целью уточнений метода и указать срок повторной валидации. **Случаи отрицательных результатов:**

- выявлено отсутствие специфичности и линейности;
- выявлено несоответствие показателей точности требованиям ТНПА.

Результаты валидации, полученные в одной лаборатории, не могут быть использованы при внедрении метода в другой организации.

### Список литературы и использованных источников

1. СТБ ИСО 9000-2006 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь».
2. СТБ ИСО/МЭК 17025-2007 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».
3. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. (2000) ICH Harmonised Tripartite Guideline, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).
4. ТКП 3.06 «Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний».
5. EURACHEM Guide. Пригодность к использованию аналитических методов. Руководство для лабораторий по валидации методов и сопутствующим вопросам.
6. Носырев П., Носырева М., Рассказова Т., Корнеева Н. ОАО «Ай Си Эн Лексредства» // Практикум по GMP. Валидация аналитических методик: теория. Режим доступа: <http://www.nedug.ru/news/%d1>.
7. Трухачева Т.В., Шляхтин С.В., Исаков Г.А., Семак И.В. // Разработка и валидация методик экстракции и количественного определения фотосенсибилизатора фотолон в плазме крови. — Минск: Вестник БГУ, 2010. — № 3 — С. 72–77.
8. Леонтьев Д.А. Метрологический контроль результатов анализа в лаборатории, Итоговый семинар ППТ-8 (Киев, Корпорация «Артериум», ОАО «Киевмедпрепарат» 2 декабря 2010 г.). Режим доступа: <http://www.sphu.org/PPТ>.
9. Validation of Compendial Methods USP 23// Expert Committee: (GC05) General Chapters 05 USP29-NF24, p. 3050; Pharmacopeial Forum, Volume No 31(2), p. 549.
10. РМГ 29-99 «Рекомендации по межгосударственной стандартизации. Государственная система обеспечения единства измерений. Метрология. Основные термины и определения»
11. Международный словарь по метрологии: основные и общие понятия и соответствующие термины: пер. с англ. и фр. / Всерос. науч.-исслед. ин-т метрологии им. Д.И. Менделеева, Белорус. гос. ин-т метрологии. Изд. 2-е, испр. — СПб.: НПО «Профессионал», 2010. — 82 с.
12. СТБ ИСО 5725-2002. «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Части 1–6.