



UNODC

Управление Организации Объединенных Наций
по наркотикам и преступности

Руководство
по утверждению методики анализа
и калибровке оборудования,
предназначенных для исследования
запрещенных наркотиков
в изъятых материалах
и биологических пробах

Наша цель – обеспечение качества и непрерывное совершенствование

Руководство
по утверждению методики анализа
и калибровке оборудования,
предназначенных для исследования
запрещенных наркотиков
в изъятых материалах
и биологических пробах

Наша цель – обеспечение качества и непрерывное совершенствование

Выражение признательности

Настоящее руководство подготовлено Секцией лабораторного и научного обеспечения (СЛНО) Управления Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности (ЮНОДК), и его разработку координировали Ифигения Наидис и Сату Турпейнен – сотрудники СЛНО ЮНОДК (возглавляемой Джастисом Тетти).

СЛНО выражает признательность и благодарность членам Постоянного комитета Международной программы ЮНОДК по обеспечению качества д-ру Роберту Андерсону, д-ру Роберту Брэмли, д-ру Давиду Кларку и д-ру Пирьё Лиллсунде за разработку концепции настоящего руководства, их ценный вклад и доработку документа*.

*Информацию о том, как связаться с перечисленными выше лицами, можно запросить в Секции лабораторного и научного обеспечения ЮНОДК (UNODC Laboratory and Scientific Section, P.O. Box 500, 1400 Vienna, Austria).

ST/NAR/41

ИЗДАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЦИЙ

В продаже под № E.09.XI.16

ISBN 978-92-1-148243-0

Настоящая публикация официально не редактировалась

СОДЕРЖАНИЕ

ЧАСТЬ I.	Введение	
1.1.	Общая информация	1
1.2.	Цель руководства.....	1
1.3.	Структура настоящего руководства и используемая терминология	1
1.4.	Использование Руководства	2
ЧАСТЬ II.	Утверждение и проверка аналитических методов	
2.1.	Введение: Роль утверждения в обеспечении качества и надлежащей лабораторной практике	3
2.2.	Разработка нового метода	4
2.3.	Предварительные шаги	5
2.4.	Утверждение метода.....	5
2.5.	Проверка метода	6
2.6.	Параметры утверждения проверки	7
2.7.	Контроль и анализ качества работы.....	10
2.8.	Совместные межлабораторные мероприятия/ аттестационные испытания.....	10
2.9.	Практические руководящие принципы по утверждению методов	11
(2.9.1.)	Изъятые материалы – Качественный анализ	
a)	Цветовые тесты	11
b)	Микрористаллический анализ.....	12
c)	Спектроскопические методы (УФ, ИК, ЯМР, СИП, МС)	12
d)	Тонкослойная хроматография.....	13
e)	ГХ/ВЭЖХ/Капиллярный электрофорез	14
f)	Иммунологический анализ (полуколичественный).....	14
(2.9.2.)	Изъятые материалы – количественный анализ	
a)	Спектроскопические методы (УФ, ИК, ЯМР, СИП, МС)	16
b)	ГХ/ВЭЖХ/Капиллярный электрофорез	17
(2.9.3.)	Биологические пробы – качественный анализ	
a)	Тонкослойная хроматография.....	19
b)	ГХ/ВЭЖХ/Капиллярный электрофорез	20
c)	Иммунологический анализ (полуколичественный).....	20
(2.9.4.)	Биологические пробы – Количественный анализ	
a)	ГХ/ВЭЖХ/Капиллярный электрофорез	23
ЧАСТЬ III.	Калибровка/проверка рабочих характеристик приборов и оборудования	
3.1.	Введение	26
3.2.	Метрологические требования.....	26
3.3.	Процедуры для калибровки/проверки качества работы приборов и оборудования	27
1.	Автоматические дозаторы	27
2.	Прибор для определения точки плавления	28
3.	pH-метры	28
4.	Печи и нагревательные блоки	28
5.	Водяные бани	28
6.	Весы	29
7.	Холодильники и морозильные установки.....	29
8.	Приборы для иммунологических анализов.....	29
9.	Спектрометры в УФ и видимой частях спектра	30
10.	Инфракрасные спектрометры.....	30
11.	Газовые хроматографы	30
12.	Высокоэффективные жидкостные хроматографы	31
13.	Масс-спектрометры.....	32

14.	
15.	Хроматографические интеграторы и системы данных:.....	33

ЧАСТЬ IV.	Типовая стандартная рабочая инструкция для утверждения нового аналитического метода	
-----------	--	--

ЛИТЕРАТУРА	36
------------	-------	----

ЧАСТЬ I. Введение

1.1. Общая информация

Секция лабораторного и научного обеспечения ЮНОДК оказывает лабораториям поддержку во внедрении и использовании системы управления качеством посредством различных инициатив, предусматривающих, в частности, предоставление эталонных образцов контролируемых веществ и лабораторных руководств по рекомендуемым методам, возможности подготовки кадров и использование системы международных совместных мероприятий, а также через налаживание обмена информацией, материалами и данными и содействие такому обмену¹.

Утверждение аналитических методов и калибровка оборудования представляют собой важные аспекты обеспечения качества в лаборатории. В настоящем руководстве оба этих аспекта рассматриваются в контексте исследования запрещенных наркотиков в изъятых материалах и биологических пробах. Дополнительную информацию по вопросам обеспечения качества можно найти в других руководствах ЮНОДК.

1.2. Цель руководства

Настоящее руководство призвано ознакомить пользователей с принципами утверждения аналитических методов и проверки рабочих характеристик лабораторного оборудования. Оно задумано как практическое руководство для национальных компетентных органов и аналитиков в деле утверждения методов в рамках существующих внутренних программ обеспечения качества.

Описанные в настоящем руководстве процедуры представляют собой синтез опыта ученых из нескольких авторитетных лабораторий разных стран мира. Многие профессиональные организации также разработали руководства по утверждению методов в качестве элементов обеспечения качества и распространения надлежащей лабораторной практики; эти разработки анализировались при подготовке настоящего руководства. При всех различиях между протоколами утверждения методов в зависимости от контекста существует единая принципиальная линия, лежащая в основе всех систем. В целом в настоящем руководстве делается попытка поддержать и согласовать усилия, предпринимаемые в отдельных странах, с помощью руководящих указаний, приемлемых на международном уровне. Важно также то, что в нем уделяется особое внимание вопросу обеспечения качества и надлежащей лабораторной практики в лабораториях экспертизы наркотиков. Оно может также служить учебным пособием и средством поощрения лабораторий к рассмотрению вопросов обеспечения качества.

1.3. Структура настоящего руководства и используемая терминология

В следующих главах рассматриваются вопросы утверждения аналитических методов и калибровки/проверки рабочих характеристик приборов и оборудования. Утверждение и проверка методов направлены на обеспечение соответствия полученных результатов поставленной цели, а калибровка/проверка рабочих характеристик приборов и оборудования должны обеспечить их надлежащее функционирование. Утверждение аналитической системы, именуемое также испытанием системы на соответствие требованиям, преследует цель проверить функционирование метода в сочетании с приборами в повседневной аналитической практике.

Настоящее руководство состоит из четырех основных частей и глоссария терминов.

В ЧАСТИ I дается обзор принципов и практики утверждения методов и калибровки/проверки рабочих характеристик оборудования.

ЧАСТЬ II задумана как практическое руководство для аналитиков. Она содержит рекомендации директивного характера в отношении утверждения качественных и количественных методов как для изъятых материалов, так и для биологических проб. Эти рекомендации для "быстрого старта" призваны помочь быстро и последовательно определять требования, предъявляемые к утверждению.

ЧАСТЬ III призвана стать практическим руководством в вопросах калибровки/проверки рабочих характеристик приборов и оборудования и содержит подразделы, посвященные применению различных видов приборов и оборудования.

ЧАСТЬ IV содержит примеры стандартных рабочих инструкций по утверждению методов, которые призваны помочь руководителю лаборатории в подготовке этих документов для включения в руководство по качеству данной лаборатории.

В ПРИЛОЖЕНИИ содержится глоссарий отдельных терминов, имеющих особое значение для вопросов, рассматриваемых в настоящем руководстве.

1.4. Использование руководства

Предлагаемые в настоящем руководстве подходы к утверждению методов были отобраны на основании фактической информации об их полезности и ценности. Хотя в нем приводится несколько схематических моделей утверждения методов, некоторые из которых можно применять непосредственно, руководителям лабораторий рекомендуется тем не менее организовать подготовку внутренних процедур утверждения, следуя приведенным указаниям. Окончательный выбор системы утверждения метода остается за руководителем лаборатории, который также должен нести ответственность за выполнение сотрудниками предписанных процедур.

Обращается внимание на важность наличия квалифицированного персонала, когда речь идет об обеспечении качества. Эффективное осуществление закрепленной в соответствующем документе или имеющей официальный статус программы обеспечения качества в соответствии с внешней системой аккредитации возможно только в том случае, если в ней будет участвовать персонал, обладающий соответствующей информацией и знаниями.

Важным дополнением к разработке внутренней программы обеспечения качества является участие во внешней схеме аттестации, поэтому лабораториям рекомендуется участвовать в программах аттестации и циклических исследованиях, например в международных совместных мероприятиях (МСМ), проводимых ЮНОДК в рамках Международной программы обеспечения качества (МПОК). В контексте утверждения аналитических методов ниже рассматривается важность межлабораторных испытаний (см. ЧАСТЬ II, 2.8).

Секция лабораторного и научного обеспечения будет благодарна за замечания относительно содержания и пригодности настоящего руководства. Замечания можно направлять по адресу:

Laboratory and Scientific Section
United Nations Office on Drugs and Crime
Vienna International Centre, VIC
PO Box 500
1400 Vienna
Austria
Факс: +43-1-26060-5967
Эл. почта: lab@unodc.org
Веб-сайт: <http://www.unodc.org/>

ЧАСТЬ II. Утверждение и проверка аналитических методов

2.1. Введение: роль утверждения в системе обеспечения качества и надлежащей лабораторной практике

Методы, применяемые в аналитической химической лаборатории, необходимо оценить и испытать, чтобы убедиться в том, что они дают верные результаты, соответствующие своему назначению, т. е. необходимо их утвердить. Любая лаборатория, которая принимает методы, рекомендованные ЮНОДК^а, должна заново их утвердить или проверить, чтобы убедиться в том, что они работают должным образом в местных условиях. Проверка требует меньшего количества экспериментальных исследований (см. ЧАСТЬ II, 2.4 и 2.5 ниже), чем утверждение.

Любой метод, впервые вводимый в той или иной лаборатории, также должен документироваться, и все аналитики, использующие его, должны пройти соответствующую подготовку и продемонстрировать свой уровень овладения этим методом, прежде чем начинать работу по конкретным делам. Методы, получаемые на коммерческой основе, также требуют повторного утверждения или по крайней мере проверки. Необходимо по возможности максимально точно следовать процедурам, рекомендованным производителями. В противном случае, при внесении значительных изменений, необходимо провести утверждение в полном объеме. Если метод изменен или применяется в новой ситуации (например, другая матрица проб), необходимы повторное утверждение или проверка в зависимости от степени изменений и характера новой ситуации. Например, повторное утверждение потребуется, если метод, предназначенный для исследования мочи, применяется к крови; проверка потребуется, если используется хроматографическая колонка другого вида или размера. Если изменения незначительны, например одна хроматографическая колонка заменяется на другую того же типа, дополнительные действия не требуются.

Утверждение или проверка метода представляют собой стандартный набор экспериментальных испытаний, результатами которых являются данные о точности, сходимости и т. д. Процесс осуществления этих операций должен быть оформлен письменно в виде стандартной рабочей инструкции (СРИ). После утверждения или проверки методов они должны быть официально разрешены ответственным лицом, например руководителем лаборатории², для штатного использования в лаборатории.

"Разрешение на применение метода" или аналогичный документ, указанный в руководстве по качеству, содержит подробное описание метода и данные, на которых основывается оценка метода, в том числе:

- название метода;
- аналит(ы);
- матрицу пробы;
- научное обоснование метода;
- данные исследования, связанные с утверждением (точность, прецизионность, избирательность, диапазон, предел обнаружения и т. д.);
- фамилию и должность ответственного лица;
- дату.

Следует отметить, что СРИ для утверждения или проверки того или иного метода, как и все СРИ, предусмотренные в лабораторном руководстве по качеству, должны утверждаться руководителем лаборатории.

^а Секция лабораторного и научного обеспечения ЮНОДК опубликовала ряд руководств по методам, рекомендованным для исследования основных видов наркотиков, являющихся предметом злоупотребления; они публикуются под условным обозначением ST/NAR. По запросу можно получить всю серию или отдельные номера.

После введения СРИ необходимо обеспечить их точное выполнение. Все вносимые изменения должны документироваться. В случае внесения существенных изменений необходимо проводить повторное утверждение метода для новых условий. Во всех случаях следует использовать последнюю утвержденную версию соответствующих СРИ.

Лабораторная документация системы обеспечения качества является сложной по своему характеру, поэтому лаборатории должны применять соответствующую процедуру управления документооборотом, следуя рекомендациям "Руководства по применению системы управления качеством в лабораториях экспертизы наркотиков"³.

Предлагаемые в литературе принципы процесса утверждения могут по некоторым аспектам отличаться от предлагаемых в настоящем руководстве, поскольку утверждение всегда связано с конкретным прикладным методом. К достоинствам настоящего руководства относится то, что оно ориентировано на качественный и количественный анализ контролируемых наркотических веществ в изъятых материалах или в биологических пробах.

2.2. Создание нового метода

Общие принципы создания нового метода определены в стандартах ИСО и других публикациях^{4,5,6}. Обычно применима следующая схема.

<i>Шаг</i>	<i>Предусматривает...</i>
ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ШАГИ	
1. Определить требования	Формулирование конечной цели
2. Выбрать потенциальный метод (зависит от наличия оборудования и помещений, квалификации персонала и необходимости его профессиональной подготовки, нормативных требований)	Поиск существующих методов в литературе; или выявление аналогичного метода; или новый подход; или рекомендации коллег; или рекомендации ЮНОДК или другой заслуживающей доверия организации
3. Разработать метод	Предварительную оценку для определения того, сможет ли этот метод удовлетворить условиям
УТВЕРЖДЕНИЕ МЕТОДА	
4. Определить тип метода (конкретные требования зависят от того, является ли метод качественным или количественным, и от применяемого технического приема)	(См. ЧАСТЬ II, 2.4)
5. Подготовить документацию по утверждению	Запись процедуры эксперимента/утверждения (См. ЧАСТЬ II, 2.6)
6. Составить инструкцию для пользователей (СРИ метода)	(См. ST/NAR/25)
7. Получить разрешение руководства	(См. ЧАСТЬ II, 2.1)
МОНИТОРИНГ И ОБЗОР РАБОЧИХ ХАРАКТЕРИСТИК МЕТОДА	
8. Контроль качества для мониторинга соответствия критериям приемлемости с учетом конечной цели (см. шаг 1)	Использование прослеживаемых эталонов, пустых проб, проб с добавками, контрольных карт и т. д., а также программ внешней аттестации
9. Провести обзор метода и предложить изменения	Повторное утверждение при необходимости Подготовку поправок к СРИ
10. Получить разрешение руководства	Обновление СРИ

2.3. Предварительные шаги

Прежде чем приступать к разработке нового метода, необходимо установить цель, для которой будут использоваться результаты. Эта цель определит критерии приемлемости с точки зрения рабочих характеристик метода и вполне может определить или ограничить выбор технических приемов. Например, метод количественного анализа контролируемых наркотиков в изъятых материалах должен удовлетворять определенным минимальным требованиям, касающимся точности и прецизионности, специфичности и т.д., и эти требования должны быть выполнены для того, чтобы метод мог быть принят для повседневного использования. Еще один пример: метод для анализа низких концентраций метаболитов наркотика в биологических пробах может потребовать применения приемов с максимально высокой чувствительностью и избирательностью, которые можно обеспечить только при использовании газовой хроматографии или жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

С точки зрения людских и финансовых ресурсов лаборатории важно избегать чрезмерно подробного указания потребностей, для которых будут применяться результаты, поскольку это может привести к увеличению продолжительности анализа, росту затрат и получению избыточной информации.

2.4. Утверждение метода

Применимые протоколы утверждения методов, отраженные в литературе, взяты, в частности, из следующих источников: Современная надлежащая производственная практика, Свод федеральных правил, Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами, Национальное управление по вопросам лекарственного обеспечения, Конвенция по фармакопее Соединенных Штатов Америки, Американская ассоциация здравоохранения и Международная конференция по согласованию². Кроме того, серии подробных рекомендаций⁵ опубликовали Научная рабочая группа по анализу изъятых наркотиков, Европейская сеть институтов судебной медицины, Международный союз теоретической и прикладной химии, Еврохим/СИТАК.

Методы можно классифицировать разными способами⁷, однако в настоящем случае следует непременно проводить важное различие между качественными и количественными методами.

Качественные методы исследования наркотиков требуют следующего комплекса параметров для утверждения:

- специфичность/избирательность;
- предел обнаружения (ПО);
- прецизионность (в рамках условий лабораторной повторяемости и/или лабораторной воспроизводимости);
- стабильность.

Применительно к качественным методам с заданной для результатов отчетности пороговой концентрацией необходимо определить следующие три дополнительных параметра:

- линейность;
- точность (смещение) (в условиях лабораторной повторяемости и/или лабораторной воспроизводимости) при пороговой концентрации;
- прецизионность (в условиях лабораторной повторяемости и/или лабораторной воспроизводимости) при пороговой концентрации.

Количественные методы исследования наркотиков требуют определения следующего комплекса параметров для утверждения:

- специфичность/избирательность;

- предел обнаружения (ПО);
- прецизионность (в условиях лабораторной повторяемости и/или лабораторной воспроизводимости);
- линейность и рабочий диапазон;
- точность (смещение) (в условиях лабораторной повторяемости и лабораторной воспроизводимости);
- выход;
- неопределенность измерений;
- стабильность.

К числу дополнительных параметров, которые желательно, но не обязательно определять, относятся нижний предел вычисляемости (НПВ), прочность и устойчивость.

Что касается качественных и количественных методов, которые предполагается использовать более чем в одной лаборатории, то каждая лаборатория должна проверить такой метод, после чего следует определить межлабораторный уровень прецизионности и точности.

2.5. Проверка метода

Если лаборатория применяет метод, который уже прошел утверждение, нет необходимости проводить повторное утверждение в полном объеме, однако его рабочие характеристики следует проверить по минимальному набору параметров, приведенных ниже. Обычно проверка предполагает определение меньшего числа параметров и проведение меньшего числа измерений по каждому параметру, чем утверждение. Результаты проверки могут несколько отличаться от результатов, полученных в процессе утверждения метода, однако их приемлемость должна определяться целью, для которой будет использоваться метод.

Качественные методы исследования наркотиков требуют определения следующего комплекса параметров для проверки:

- специфичность/избирательность, если матрица пробы отличается от матрицы, использованной при разработке метода;
- предел обнаружения (ПО);
- прецизионность (в условиях повторяемости или воспроизводимости).

Применительно к качественным методам с заданной для результатов отчетности пороговой концентрацией необходимо определить следующие дополнительные параметры:

- точность (смещение) при пороговой концентрации;
- прецизионность при пороговой концентрации.

Точность и прецизионность следует определять при пороговой концентрации.

Количественные методы исследования наркотиков требуют определения следующего комплекса параметров для проверки:

- специфичность/избирательность и ПО, если матрица пробы отличается от матрицы, использованной при разработке метода;
- точность (смещение) (в условиях повторяемости и воспроизводимости);
- прецизионность (в условиях повторяемости и воспроизводимости).

2.6. Параметры утверждения/проверки

Специфичность (избирательность)

Этот параметр определяет степень, в которой другие вещества препятствуют идентификации и, в соответствующих случаях, количественной оценке изучаемого аналита или аналитов. Он служит мерой способности метода идентифицировать/количественно измерять аналиты в матрице пробы в присутствии других веществ, как эндогенных, так и экзогенных, в условиях, оговоренных для данного метода.

Специфичность определяется путем добавления материалов, которые могут встречаться в пробах. Например, при испытании специфичности иммунологического метода для биологических проб могут использоваться вещества, способные вступать в перекрестные реакции; испытание специфичности капельного анализа может включать потенциально перекрестно-реагирующие вещества, которые могут подавлять или скрывать цветную реакцию; хроматографический метод для определения в клинических пробах концентрации наркотиков, являющихся предметом злоупотребления, должен быть свободен от помех со стороны известных лекарственных средств, которые вводятся параллельно. Специфичность зависит от концентрации и должна определяться на нижней границе калибровочного диапазона. Процесс утверждения должен соответствовать цели метода и предусматривать наличие информации о влиянии примесей, перекрестно реагирующих веществ и т. д., которые могут присутствовать в матрице.

Предел обнаружения (ПО)

Это минимальная концентрация аналита, которая может быть обнаружена и идентифицирована с заданной степенью определенности. ПО также определяется как минимальная концентрация, которая может быть выделена из фонового шума с определенной степенью уверенности. Существует несколько методов оценки ПО, причем все они основаны на анализе пустых проб и оценке отношения сигнал-шум. Отношение сигнал-шум, равное 3, – это общепринятое минимальное требование. ПО не относится к устойчивым или прочным параметрам, и на него могут влиять небольшие изменения в аналитической системе (например, температуры, чистоты реактивов, влияния матрицы, параметров оборудования). Поэтому важно, чтобы в лабораториях, принимающих ранее утвержденные методы, этот параметр всегда проверялся.

Прецизионность (в условиях повторяемости и/или воспроизводимости)

Прецизионность – степень близости аналитических результатов, полученных в серии повторных измерений одной и той же величины в условиях данного метода. Этот параметр отражает случайные ошибки, присутствующие в том или ином методе.

В качестве комплексов условий для измерения прецизионности обычно принимаются повторяемые и воспроизводимые условия.

Условия повторяемости имеют место, когда один и тот же аналитик анализирует пробы в один и тот же день одним и тем же прибором (например, газовым хроматографом) или с одними и теми же материалами (например, реактивами для капельного анализа) в одной и той же лаборатории. Любое отклонение от этих условий (например, разные аналитики, разные дни, разные приборы, разные лаборатории) представляет собой условия воспроизводимости. Прецизионность обычно измеряется как коэффициент вариации или относительное стандартное отклонение результатов анализа, полученных с помощью независимо подготовленных стандартов контроля качества. Прецизионность зависит от концентрации, поэтому она должна измеряться при различных концентрациях в пределах рабочего диапазона, обычно в нижней, средней и верхней частях. Приемлемое значение прецизионности при низких концентрациях составляет 20 процентов. При более высоких концентрациях следует ожидать более высокой прецизионности. В некоторых случаях эти критерии приемлемости могут быть несколько

расширены, например при анализе материалов аутопсии, где влияние матрицы может быть значительным.

Линейность и рабочий диапазон

Обычно метод считается линейным, если результаты, которые он дает, прямо пропорциональны концентрации аналита в матрице в рассматриваемом диапазоне концентраций аналита (рабочий диапазон). Рабочий диапазон предопределяется целью метода и может отражать лишь часть полного линейного диапазона. Критерии приемлемости обычно включают критерий согласия. В качестве критерия линейности часто принимается высокий коэффициент корреляции (r), равный 0,99. Однако это недостаточное доказательство существования линейной зависимости, и метод с коэффициентом определения менее 0,99 может тем не менее соответствовать целям работы. Эти параметры не применимы к качественным методам, за исключением случаев, когда для результатов отчетности установлена пороговая концентрация.

Точность (смещение)

Разность между математическим ожиданием результата измерений и принятым опорным значением связана с систематической ошибкой метода и лаборатории. Обычно она выражается в процентах. Точность и прецизионность в совокупности определяют общую ошибку анализа. В идеале точность определяется с помощью сертифицированных эталонных материалов (СЭМ), если они имеются, эталонных методов и совместных исследований или сравнением с другими методами⁴.

СЭМ для наркотиков, являющихся предметом злоупотребления, как правило, отсутствуют. Для наркотиков, являющихся предметом злоупотребления, в биологических жидкостях имеются СЭМ Национального института стандартов и технологии, однако они охватывают небольшой диапазон веществ. В качестве альтернативы можно использовать контрольные эталоны той или иной влиятельной организации, например ЮНОДК, Управления по обеспечению соблюдения законов о наркотиках, или эталоны надежных коммерческих поставщиков.

Обычно точность оценивается путем анализа проб, в которые введены вещества в трех различных концентрациях (низкая, средняя, высокая), покрывающих весь рабочий диапазон. Концентрации этих эталонов должны отличаться от концентраций, использованных при расчете калибровочных кривых, и они должны готовиться из разных исходных стандартных растворов. Критерии приемлемости значения точности совпадают с критериями приемлемости значения прецизионности.

Выход

Выход аналита при анализе определяется сравнением сигнала детектора на количество аналита, внесенного в матрицу и извлеченного из нее, с сигналом детектора на истинную концентрацию чистого аутентичного эталона (изъятые материалы). Его можно понимать также как процент наркотического вещества, метаболита или внутреннего эталона, первоначально содержащегося в пробе, на момент окончания процедуры. В случае анализа биологических образцов к пустым пробам биологической матрицы после завершения экстракции можно добавить истинную концентрацию чистого аутентичного эталона, а затем провести анализ. Эксперименты для определения выхода следует проводить путем сравнения результатов анализа экстрагированных проб при трех уровнях концентрации (обычно соответствующих уровням концентрации контрольных проб, используемых для оценки прецизионности и точности метода). Выход аналита не обязательно должен равняться 100 процентам, однако значения выхода (аналита и внутреннего эталона) должны быть последовательными (при всех рассмотренных уровнях концентрации), прецизионными и воспроизводимыми (выше уровня 20 процентов).

Неопределенность измерения^{8, 9, 10}

Лаборатории, проводящие испытания, должны иметь и применять процедуры для оценки неопределенности измерений¹. Учет неопределенности гарантирует, что результаты и выводы, полученные с помощью соответствующих методов и аналитических схем, будут соответствовать поставленной цели¹¹.

В метрологии неопределенность определяется как параметр, связанный с результатом измерения и характеризующий дисперсию значений, которые обоснованно могут быть приписаны измеряемой величине (измеряемая величина – конкретное количество, подлежащее измерению).

С практической точки зрения неопределенность можно определить как вероятность или доверительный уровень. Любое измерение, которое мы выполняем, обладает некоторой присущей ему неопределенностью, и указываемый нами интервал неопределенности представляет собой диапазон, в котором с определенной вероятностью находится истинное значение. Обычно используется 95-процентный доверительный интервал¹².

Понимание неопределенности имеет важнейшее значение для интерпретации результатов и отчетности по ним¹¹. Лаборатория должна по меньшей мере пытаться выявить все составляющие неопределенности и сделать приемлемую оценку, а также обеспечить, чтобы форма представления результата не создавала ложного впечатления о неопределенности.

Неопределенность измерения в общем случае включает множество компонент. Неопределенность рассчитывается путем оценки ошибок, связанных с разными стадиями анализа, например с эффектами преданализа, гомогенизации, взвешивания, отмеривания пипеткой, введения, экстракции, преобразования, выхода, калибровочных кривых. Данные, применяемые для утверждения, например точность и прецизионность в условиях повторяемости/воспроизводимости, уже учитывают многие из этих факторов и поэтому должны приниматься во внимание.

Оценки общей неопределенности при 95-процентном доверительном уровне можно рассчитать по следующей формуле:

$$U = 2 \times \sqrt{u_1^2 + u_2^2 + u_3^2}$$

где u_1 , u_2 и т. д. – неопределенности отдельных компонент.

Неопределенности отдельных компонент, которые составляют менее 20 процентов от максимальной неопределенности, оказывают незначительное влияние на общую величину неопределенности и поэтому могут быть исключены из расчетов.

Стабильность

Утверждение метода должно продемонстрировать степень стабильности аналитов на протяжении всего аналитического процесса, включая хранение до и после анализа. Обычно для этого сравнивают свежеприготовленные эталоны известной концентрации с аналогичными эталонами, хранившимися разное время при разных условиях. См. сноску 13 и последующие сноски¹³.

2.7. Мониторинг и обзор рабочих характеристик метода

После утверждения или проверки и внедрения метода в любой системе обеспечения качества необходимо на постоянной основе следить за тем, функционирует ли метод в соответствии с его техническими характеристиками. Этот процесс мониторинга включает постоянный контроль качества метода с использованием пустых и контрольных проб и калибраторов, а также испытание компонентов системы (иногда это называется проверкой пригодности системы)¹⁴, например проверку работы колонки в отношении разрешения и формы пика, выходного сигнала детектора и характеристик реактива. Для метода необходимо указать четкие контрольные пределы (например, допустимую изменчивость выходного сигнала детектора), а также меры, которые следует принять, если эти пределы превышены, включая повторную калибровку, проверку и утверждение метода.

2.8. Совместные межлабораторные мероприятия/аттестационные испытания

Такие исследования необходимы для определения надежности и совместимости данных, предназначенных для совместного использования. Совместные мероприятия можно использовать в рамках утверждения метода для оценки точности и прецизионности в условиях воспроизводимости и для определения прочности метода. Некоторые из таких мероприятий требуют применения одного и того же метода во всех лабораториях. Системы совместных мероприятий и аттестационных испытаний можно использовать для мониторинга и сравнения работы одной лаборатории с работой других лабораторий, производящих эквивалентные данные. Для анализа контролируемых наркотиков имеется несколько внешних систем обеспечения контроля качества, включая МСМ ЮНОДК. См. также Руководство ISO/IEC 43-1 и 43-2 для аккредитации поставщиков систем аттестации.

2.9. Практические руководящие принципы по утверждению методов

(2.9.1.) Изъятые материалы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
а) Цветовые тесты		
<p>Специфичность/ избирательность</p>	<p>Проанализируйте следующие пробы при заданных условиях и отметьте цвет, полученный в указанное время:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Все контролируемые наркотики в рассматриваемой группе (группах). • Все соединения из природных источников или соединения, получаемые в процессе синтеза, которые обычно обнаруживаются в изъятых образцах, содержащих наркотики из рассматриваемых групп. • Все вещества, обычно присутствующие в матрице, в которой содержится наркотик, в качестве разбавителей, наполнителей и т.д.. • Примеры контролируемых наркотиков из другой группы (других групп). • Ряд реальных или смоделированных выборок изъятых материалов известного состава для анализа эффекта матрицы. <p>Количество проб для испытаний должно быть максимально возможным в разумных пределах, при этом рекомендуется использовать не менее 20 проб.</p>	<p>Отсутствие значительных помех (маскирования исследования) со стороны широко распространенных веществ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Идентифицированы все наркотики в целевой группе, дающие <i>отрицательный</i> результат. • Менее 5% реальных или смоделированных выборок, содержащих аналит(ы) в минимальной концентрации, которой можно ожидать в пробах по реальным делам, встречающихся в лаборатории, дают ложноотрицательный результат. • Долю ложноотрицательных результатов необходимо снизить до минимума (в идеале 0%), если в качестве ключевого отборочного испытания используется цветовой тест, причем при отрицательном результате этого теста не будет выполняться какой-либо другой анализ. • Менее 10% реальных или смоделированных выборок, не содержащих целевых аналитов, дают ложноположительные результаты.
<p>Предел обнаружения (ПО)</p>	<p>Проанализируйте чистые пробы ряда наркотиков рассматриваемой группы при убывании концентрации до величины, при которой они уже не обнаруживаются.</p> <p>Определите эффект матрицы на ПО, вводя вещество (вещества) в различные обычно встречающиеся матрицы.</p> <p>Количество исследуемого материала должно соответствовать величине, предусмотренной аналитическим методом.</p>	<p>ПО должен быть достаточно низким для целей анализа.</p> <p>Обычно может потребоваться испытание для выявления аналита при минимальной концентрации, которую можно ожидать в пробах, исследуемых в лаборатории в рамках конкретных дел.</p>
<p>Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости</p>	<p>Проанализируйте по меньшей мере десять повторных проб известного состава в количествах от 1,25 x ПО до 2 x ПО.</p>	<p>Ложноотрицательный результат должен получаться не более чем в одном случае из пяти (20%).</p>

(2.9.1.) Изъятые материалы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
b) Микрористаллический анализ		
Специфичность/ избирательность	Проанализируйте каждый наркотик рассматриваемой группы (групп) в ряде типичных матриц при заданных для испытаний условиях, сфотографируйте и отметьте особенности, выделяющие его среди остальных или характеризующие как один из наркотиков определенной группы.	По специфичности и избирательности аналитический метод должен соответствовать цели (т.е. давать минимальное количество ложноположительных результатов с различными матрицами для классификации контролируемых веществ).
ПО	Проанализируйте пробы каждого конкретного наркотика в рассматриваемом классе (классах) в различных широко встречающихся матрицах при разных уровнях разбавления для определения минимальной концентрации, при которой данный наркотик все еще можно определить с достаточной надежностью.	ПО должен быть достаточно низким для целей анализа. Обычно может потребоваться испытание для выявления аналита при минимальной концентрации, которую можно ожидать в пробах, исследуемых в лаборатории в рамках конкретных дел.
Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости	Проанализируйте по меньшей мере десять повторных проб известного состава в количествах от 1,25 x ПО до 2 x ПО.	Ложноотрицательный результат должен получаться не более чем в одном случае из пяти (20%).
е) Спектроскопические методы (УФ, ИК, ЯМР, СИП, МС)		
Специфичность/ избирательность	<p>Проанализируйте при заданных условиях испытаний и определите характерный уровень абсорбции, резонанса или концентрации ионов для:</p> <ul style="list-style-type: none"> • проб всех контролируемых наркотиков в рассматриваемых группах и классах; • проб всех соединений из природных источников или соединений, полученных в процессе синтеза, которые обычно обнаруживаются в изъятых образцах, содержащих наркотик рассматриваемого класса; • всех веществ, обычно присутствующих в матрице, в которой содержится наркотик, в качестве разбавителей, наполнителей и т. д.; • примеров контролируемых наркотиков из других классов; • серии проб изъятых материалов известного состава для изучения эффекта матрицы. <p>Количество проб для испытаний должно быть максимально возможным в разумных пределах; рекомендуется использовать не менее 20 проб.</p>	По специфичности и избирательности аналитический метод должен соответствовать поставленной цели (т. е. давать минимальное количество ложноположительных результатов с различными матрицами для классификации контролируемых веществ).

(2.9.1.) Изъятые материалы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
ПО	Проанализируйте пробы отдельных наркотиков рассматриваемой группы в различных широко встречающихся матрицах при разных уровнях разбавления для определения минимальной концентрации, при которой наркотики все еще можно определить с достаточной надежностью.	ПО должен быть достаточно низким для целей анализа. Обычно может потребоваться испытание для выявления аналита при минимальной концентрации, которую можно ожидать в пробах, исследуемых в лаборатории в рамках конкретных дел.
Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости	Проанализируйте по меньшей мере десять повторных проб известного состава в количествах от 1,25 x ПО до 2 x ПО.	Ложноотрицательный результат должен получаться не более чем в одном случае из пяти (20%).
d) Тонкослойная хроматография		
Специфичность/ избирательность	<p>Следя за тем, чтобы не перегрузить пластину, проанализируйте при заданных условиях испытаний и определите значения R_f, а также цвета, полученные за заданное время для:</p> <ul style="list-style-type: none"> • всех контролируемых наркотиков в рассматриваемой группе (группах); • всех соединений из природных источников или соединений, полученных в процессе синтеза, которые обычно обнаруживаются в изъятых образцах, содержащих наркотики рассматриваемой группы; • всех веществ, обычно присутствующих в матрице, в которой содержится наркотик, в качестве разбавителей, наполнителей и т. д.; • примеров контролируемых наркотиков из других групп. <p>Проанализируйте смеси веществ со сходными R_f и определите, какие из них могут быть идентифицированы в присутствии других.</p>	По специфичности и избирательности аналитический метод должен соответствовать поставленной цели (т. е. давать минимальное количество ложноположительных результатов с различными матрицами для классификации контролируемых веществ).
ПО	Проанализируйте пробы отдельных наркотиков рассматриваемой группы в различных широко встречающихся матрицах при разных уровнях разбавления для определения минимальной концентрации, при которой наркотики все еще можно определить с достаточной надежностью.	ПО должен быть достаточно низким для целей анализа. Обычно может потребоваться испытание для выявления аналита при минимальной концентрации, которую можно ожидать в пробах, исследуемых в лаборатории в рамках конкретных дел.
Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости	Определите внутрилабораторную и межлабораторную вариацию относительных величин R _f , полученных сравнением значений R _f для исследуемых проб со значениями R _f для аутентичных эталонов, обрабатываемых параллельно с пробами.	Ложноотрицательный результат должен получаться не более чем в одном случае из пяти (20%).

(2.9.1.) Изъятые материалы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
е) ГХ/ВЭЖХ/Капиллярный электрофорез		
Специфичность/ избирательность	<p>Проанализируйте при заданных условиях испытаний и определите время удерживания для:</p> <ul style="list-style-type: none"> • всех контролируемых наркотиков в рассматриваемой группе (группах); • всех соединений из природных источников или соединений, полученных в процессе синтеза, которые обычно обнаруживаются в изъятых образцах, содержащих наркотики рассматриваемой группы; • всех веществ, обычно присутствующих в матрице, в которой содержится наркотик, в качестве разбавителей, наполнителей и т. д.; • примеров контролируемых наркотиков из других групп. <p>Проанализируйте смеси веществ с близкими величинами времени удерживания и определите, какие из них могут быть идентифицированы в присутствии других.</p>	По специфичности и избирательности аналитический метод должен соответствовать поставленной цели (т. е. давать минимальное количество ложноположительных результатов с различными матрицами для классификации контролируемых веществ).
ПО	Проанализируйте пробу каждого наркотика в рассматриваемом классе (классах) различных широко встречающихся матрицах при разных уровнях разбавления для определения минимальной концентрации, при которой данный наркотик все еще можно определить с достаточной надежностью (отношение сигнал/шум не менее 3:1).	ПО должен быть достаточно низким для целей анализа. Обычно может потребоваться испытание для выявления аналита при минимальной концентрации, которую можно ожидать в пробах, исследуемых в лаборатории в рамках конкретных дел.
Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости	<p>Проанализируйте по меньшей мере десять повторных проб известного состава в количествах от 1,25 x ПО до 2 x ПО.</p> <p>Определите вариацию (относительное среднеквадратическое отклонение)¹⁵ времени удерживания по сравнению с внутренним эталоном.</p>	<p>Ложноотрицательный результат должен получаться не более чем в одном случае из пяти (20%).</p> <p>Относительное среднеквадратическое отклонение не должно выходить за пределы $\pm 2\%$.</p>
ф) Иммунологический анализ (полуколичественный)		
Специфичность/ избирательность	<p>Проанализируйте с помощью заданного процесса экстракции/предварительной обработки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Все контролируемые наркотики в рассматриваемой группе (группах). • Все соединения из природных источников или соединения, получаемые в процессе синтеза, которые обычно обнаруживаются в изъятых образцах, содержащих наркотики рассматриваемой группы. • Все вещества, обычно присутствующие в матрице, в которой содержится наркотик, в качестве разбавителей, наполнителей и т. д. 	По специфичности и избирательности иммунологический анализ должен соответствовать цели (т. е. давать минимальное количество ложноположительных результатов с различными матрицами для классификации контролируемых веществ).

(2.9.1.) Изъятые материалы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
	<ul style="list-style-type: none"> • Примеры контролируемых наркотиков из других классов. • Ряд реальных или смоделированных выборок изъятых материалов известного состава для анализа эффекта матрицы. <p>Количество проб для испытаний должно быть максимально возможным в разумных пределах; рекомендуется использовать не менее 20 проб.</p>	
ПО	Проанализируйте пробы отдельных наркотиков рассматриваемого класса в различных широко встречающихся матрицах при разных уровнях разбавления для определения минимальной концентрации, при которой наркотики все еще можно определить с достаточной надежностью.	ПО должен быть достаточно низким для целей анализа. Обычно может потребоваться испытание для выявления аналита при минимальной концентрации, которую можно ожидать в пробах, исследуемых в лаборатории в рамках конкретных дел.
Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости	Определите прецизионность в условиях повторяемости, проанализировав по меньшей мере десять повторных проб известного состава в количествах от 1,25-кратной до 2-кратной пороговой концентрации.	Ложноотрицательный результат должен получаться не более чем в одном случае из пяти (20%).

Примечание: При использовании ГХ-МС масс-спектрометр может работать в циклическом режиме полного сканирования или в режиме селективного ионного мониторинга (СИМ). При использовании ЖХ-МС-МС масс-спектрометр можно применять либо в циклическом режиме полного сканирования, либо в режиме мониторинга множественных реакций (ММР).

В циклическом режиме полного сканирования спектр массы в сочетании со временем удерживания или относительным временем удерживания используется для выявления и подтверждения присутствия наркотика (наркотиков). Для целей идентификации (в связи со специфичностью и избирательностью, а также точностью) время удерживания и спектр массы для каждого наркотика в пробе сравниваются с соответствующими значениями для аутентичного эталона, проанализированного в тех же условиях, обычно в той же партии или в тот же день. Кроме того, спектр массы можно сравнить с библиотечным спектром эталона с помощью программы поиска в библиотеке. Время удерживания предполагаемого наркотика должно быть близким к соответствующему времени удерживания эталона, если оно известно (в пределах примерно ± 2 процента от времени удерживания), а спектр массы должен демонстрировать хорошее визуальное соответствие со спектром эталона или должен иметь фактор соответствия не ниже 900 в библиотечном поиске (на шкале, в которой полное соответствие характеризуется фактором 1000).

При использовании в режиме СИМ/ММР для каждого целевого аналита выбираются по меньшей мере три иона/перехода, обычно включая основной пик и молекулярный ион, плюс еще один диагностический ион. Для целей идентификации площади пиков на хроматограммах выбранных ионов при времени удерживания аналита должны иметь относительные значения интенсивности, близкие к соответствующим значениям для эталона, проанализированного в той же партии при идентичных условиях с допустимой погрешностью примерно ± 20 процентов. Аналогичные критерии можно использовать для масс-хроматограмм, построенных на компьютере на основе данных, полученных в циклическом режиме полного сканирования, если этот режим обеспечивает достаточную чувствительность и достаточное количество (более 12) спектров массы по хроматографическим пикам и позволяет оценить площади пиков с

достаточной точностью. При использовании масс-спектрометра в режиме химической ионизации возможно присутствие только одного иона, при этом идентификацию наркотика придется проводить на основе времени удерживания и факта присутствия этого иона.

(2.9.2.) Изъятые материалы – количественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
а) Спектроскопические методы (УФ, ИК, ЯМР, СИП, МС)		
Специфичность/ избирательность	Те же, что для качественного анализа.	Те же, что для качественного анализа.
Предел вычисляемости (ПВ)	Проанализируйте пробу каждого конкретного наркотика рассматриваемого класса (классов) в различных широко встречающихся матрицах при разных уровнях разбавления для определения минимальной концентрации, при которой данный наркотик все еще можно определить с достаточной надежностью.	Необходимо выполнить требования в отношении точности и прецизионности.
Линейность и рабочий диапазон*	Проанализируйте пустую пробу и шесть независимо подготовленных пустых проб, содержащих рассматриваемый наркотик (наркотики) в шести различных концентрациях, равномерно распределенных в рассматриваемом диапазоне.	Рабочий диапазон должен соответствовать поставленным целям.
Точность	Пустые пробы, в которые введен рассматриваемый наркотик (наркотики) в трех разных концентрациях (высокая, средняя и низкая), должны повторно анализироваться в течение трех последовательных дней. Для каждого уровня концентрации в каждый день должно проводиться не менее трех повторных анализов. Разница между средним результатом и ожидаемым результатом (см. Часть II, F) выражается в процентах.	Все результаты должны находиться в интервале $\pm 20\%$ от ожидаемого значения при низких концентрациях и в интервале $\pm 15\%$ при высоких концентрациях.
Прецизионность	Сравните результаты, полученные для каждой пустой пробы с добавками при каждом уровне концентрации при определении точности, и выразите вариацию через относительное среднеквадратическое отклонение (ОСО) для каждой концентрации.	ОСО не должно выходить за пределы 20% при низких концентрациях и 15% при высоких концентрациях.
Выход (в случаях, когда требуется экстракция)	Подготовьте пробы целевого анализатора при трех различных концентрациях в типичной матрице. Сделайте пять повторных вытяжек каждой пробы. Параллельно проанализируйте эталонные растворы целевого анализатора (аналитов). После этого выход рассчитывается сравнением спектроскопической реакции анализатора, например абсорбции, с соответствующими значениями для эталонов. Выход % = $[A1/A2] \times 100$	Выход должен иметь воспроизводимость в пределах $\pm 15\%$. Примечание: Как отмечалось в Части II, F, абсолютный процентный выход не обязательно должен быть абсолютным, если он воспроизводим и дает приемлемый НПВ.

(2.9.2.) Изъятые материалы – количественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
	Для экстрагированных проб: A1 = реакция аналита A2 = реакция стандарта	
Неопределенность	Оцените ошибки на каждом этапе аналитического процесса с использованием данных, полученных при утверждении, если они имеются, и рассчитайте общую неопределенность (см. Часть II, 2.6)	В качестве общего ориентира неопределенность должна лежать в пределах $\pm 15\%$ на ПВ и в пределах $\pm 10\%$ в среднем диапазоне или выше.
b) ГХ/ВЭЖХ/Капиллярный электрофорез		
Специфичность/ избирательность	Те же, что для качественного анализа.	Те же, что для качественного анализа.
ПВ	Проанализируйте по одному разу каждую из десяти пустых проб, экстрагированных из типичных матриц наркотиков, каждая из которых содержит наркотик в концентрациях, близких к минимальному уровню (близко к ПО), при котором появляется сигнал присутствия наркотика. Выразите ПВ в виде ± 3 или ± 10 станд. отклонения значений для пустых проб для мест обнаружения наркотика.	ПВ должен соответствовать поставленной цели (т. е. при участии во внешней системе контроля качества ПВ должен соответствовать поставленным целям обеспечения качества).
Линейность и рабочий диапазон*	Проанализируйте пустую пробу и шесть независимо подготовленных пустых проб, содержащих рассматриваемый наркотик (наркотики) в шести различных концентрациях, равномерно распределенных в рассматриваемом диапазоне.	Рабочий диапазон должен соответствовать поставленным целям.
Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости	Проанализируйте десять независимо приготовленных пустых проб, в которые добавлен рассматриваемый наркотик (наркотики) в шести разных концентрациях в пределах рабочего диапазона, и выразите вариацию через среднее квадратическое отклонение для каждой концентрации.	ОСО для низких контрольных концентраций не должно выходить за пределы 20%, а для других контрольных концентраций – за пределы 15%.
Точность	Проанализируйте десять независимо приготовленных пустых проб, в которые добавлен рассматриваемый наркотик (наркотики) а трех разных уровнях (высокий, средний и низкий), и выразите разницу между средним и ожидаемым результатами в процентах.	Ошибки для низких контрольных концентраций должны быть ниже 20%, а для других контрольных концентраций – ниже 15%.
Выход (в случаях, когда требуется экстракция)	Подготовьте пробы целевого аналита в трех разных концентрациях в типичной матрице. Сделайте пять повторных экстракций каждой пробы. К каждому экстракту добавьте известное количество внутреннего эталона. В то же время проанализируйте эталонные растворы целевого аналита (аналитов), содержащего то же количество внутреннего эталона. Затем выход	Выход должен быть воспроизводим в пределах $\pm 15\%$. Примечание: Как указано в Части II, F, процентный выход не обязательно должен быть абсолютным, если он воспроизводим и дает приемлемый НПВ.

(2.9.2.) Изъятые материалы – количественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
	<p>рассчитывается сравнением отношения (отношений) площадей пиков аналита к площади пика (пиков) внутреннего эталона для экстрагированных и неэкстрагированных проб.</p> <p>Выход % = $([A1/A2]/[A3/A4]) \times 100$</p> <p>Для экстрагированных проб: A1 = площадь пика аналита A2 = площадь пика внутреннего эталона</p> <p>Для эталонных растворов: A3 = площадь пика аналита A4 = площадь пика внутреннего эталона</p>	
Неопределенность	Оцените ошибки на каждом этапе аналитического процесса с использованием данных, полученных при утверждении, если они имеются, и рассчитайте общую неопределенность (см. Часть II, 2.6)	В качестве общего ориентира неопределенность должна лежать в пределах $\pm 15\%$ на ПВ и в пределах $\pm 10\%$ в среднем диапазоне или выше.

Примечание: При использовании ГХ-МС масс-спектрометр может работать в циклическом режиме полного сканирования или в режиме селективного ионного мониторинга (СИМ). При использовании ЖХ-МС-МС масс-спектрометр можно применять либо в циклическом режиме полного сканирования, либо в режиме мониторинга множественных реакций (ММР).

В циклическом режиме полного сканирования спектр массы в сочетании со временем удерживания или относительным временем удерживания используется для выявления или подтверждения присутствия наркотика (наркотиков). Для целей идентификации (в связи со специфичностью и избирательностью, а также точностью) время удерживания и спектр массы для каждого наркотика в пробе сравниваются с соответствующими значениями для аутентичного эталона, проанализированного в тех же условиях, обычно в той же партии или в тот же день. Кроме того, спектр массы можно сравнить с библиотечным спектром эталона с помощью программы поиска в библиотеке. Время удерживания предполагаемого наркотика должно быть близким к соответствующему времени удерживания эталона, если оно известно (в пределах примерно ± 2 процента от времени удерживания), а спектр массы должен демонстрировать хорошее визуальное соответствие со спектром эталона или должен иметь фактор соответствия не ниже 900 в библиотечном поиске (на шкале, в которой полное соответствие характеризуется фактором 1000).

При использовании в режиме СИМ/ММР для каждого целевого аналита выбираются по меньшей мере три иона/перехода, обычно включая основной пик и молекулярный ион, плюс еще один диагностический ион. Для целей идентификации площади пиков на хроматограммах выбранных ионов при времени удерживания аналита должны иметь относительные значения интенсивности, близкие к соответствующим значениям для эталона, проанализированного в той же партии при идентичных условиях с допустимой погрешностью примерно ± 20 процентов. Аналогичные критерии можно использовать для масс-хроматограмм, построенных на компьютере на основе данных, полученных в циклическом режиме полного сканирования, если этот режим обеспечивает достаточную чувствительность и достаточное количество (более 12) спектров массы по хроматографическим пикам и позволяет оценить площади пиков с достаточной точностью. При использовании масс-спектрометра в режиме химической ионизации возможно присутствие только одного иона, при этом идентификацию наркотика придется проводить на основе времени удерживания и факта присутствия этого иона. Для целей количественной оценки один из выбранных ионов/переходов считается ионом/переходом для количественной оценки, а другие ионы/переходы служат ионами-спецификаторами для подтверждения идентичности предполагаемого наркотика. Хроматограммы иона/перехода, предназначенного для количественной оценки, используются в процессе утверждения метода,

так же, как хроматограммы, полученные с помощью других детекторов ГХ, например детектора пламенной ионизации.

(2.9.3.) Биологические пробы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
а) Тонкослойная хроматография		
<p>Специфичность/ избирательность</p>	<p>Проанализируйте при заданных условиях испытаний и определите значения Rf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эталонные растворы наркотиков и/или метаболитов в рассматриваемой группе (группах); • пустые пробы с внесенными наркотиками и/или метаболитами в рассматриваемой группе (группах); • эталонные растворы наркотиков из других групп. <p>Проанализируйте пустую матрицу по меньшей мере из пяти различных источников и убедитесь в отсутствии веществ, способных внести помехи, при значениях Rf рассматриваемого аналита (аналитов).</p> <p>Если наркотики или другие вещества имеют значения Rf, близкие к какому-либо целевому аналиту, проанализируйте их смесь, для того чтобы проверить, можно ли их выделить на фоне целевого аналита (целевых аналитов).</p>	<p>Убедитесь в том, что по специфичности и избирательности рассматриваемый аналитический метод соответствует цели (т. е. дает минимальное количество ложноположительных результатов с различными матрицами для классификации контролируемых веществ).</p>
<p>ПО и пороговое значение</p>	<p>Проанализируйте десять независимых случайно выбранных пустых экстрагированных проб (из типичной матрицы наркотиков) с добавленным рассматриваемым наркотиком в нескольких концентрациях.</p> <p>Определите минимальный уровень, при котором наркотик устойчиво определяется.</p> <p>Если имеется заданная пороговая концентрация, рабочие характеристики метода ТСХ проверяются анализом контрольных проб с добавками в концентрации, примерно на 25% превышающей пороговое значение.</p>	<p>ПО должен быть достаточно низким для целей анализа.</p> <p>Метод должен обеспечивать возможность определения всех аналитов при пороговых значениях.</p>
<p>Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости</p>	<p>Определите изменчивость (ОСО) значений Rf по контрольным пробам. Если имеется пороговое значение, ОСО должно определяться по пробам, в которые введены вещества в концентрации, примерно на 25% превышающей пороговое значение.</p>	<p>ОСО не должно выходить за пределы 20%.</p>

(2.9.3.) Биологические пробы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
б) ГХ/ВЭЖХ/Капиллярный электрофорез		
Специфичность/ избирательность	<p>Проанализируйте при заданных условиях испытаний и определите время удерживания:</p> <ul style="list-style-type: none"> эталонные растворы наркотиков и/или метаболитов в рассматриваемой группе (группах); пустые пробы с введенными наркотиками и/или метаболитами в рассматриваемой группе (группах); эталонные растворы наркотиков из других групп. <p>Проанализируйте пустую матрицу по меньшей мере из пяти различных источников и убедитесь в отсутствии веществ, способных внести помехи, при времени удерживания рассматриваемого аналита (аналитов).</p> <p>Если наркотики или другие вещества имеют время удерживания, близкое к какому-либо целевому аналиту, проанализируйте их смесь, чтобы проверить, можно ли их выделить на фоне целевого аналита (целевых аналитов).</p>	<p>Убедитесь в отсутствии веществ, вносящих помехи, при времени удерживания рассматриваемого аналита (аналитов) и внутреннего эталона (ВЭ)</p> <p>Убедитесь в том, что по специфичности и избирательности рассматриваемый аналитический метод соответствует цели (т. е. дает минимальное количество ложноположительных результатов с различными матрицами для классификации контролируемых веществ).</p>
ПО	<p>Проанализируйте пробу каждого конкретного наркотика в рассматриваемом классе (классах) в различных широко встречающихся матрицах при разных уровнях разбавления для определения минимальной концентрации, при которой данный наркотик можно определить с достаточной надежностью (отношение сигнал/шум не менее 3:1).</p>	<p>ПО должен быть достаточно низким для целей анализа. Обычно может потребоваться испытание для выявления аналита при минимальной концентрации, которую можно ожидать в пробах, исследуемых в лаборатории.</p>
Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости	<p>Проанализируйте по меньшей мере десять повторных проб известного состава в количествах от 1,25 x ПО до 2 x ПО.</p> <p>Определите вариацию (ОСО) времени удерживания в сравнении с внутренним эталоном.</p>	<p>Ложноотрицательный результат должен получаться не более чем в одном случае из пяти (20%).</p> <p>ОСО не должно выходить за пределы $\pm 2\%$.</p>
с) Иммунологический анализ (полуколичественный)		
Специфичность/ избирательность	<p>Иммунологические анализы из коммерческих источников уже дают информацию о специфичности и избирательности метода. Эта информация не требует проверки при условии, что иммуноанализ используется только в соответствии со своим предназначением.</p> <p>Использование иммуноанализа с биологическими матрицами, которые</p>	<p>Не должно быть значимого перекрестного реагирования с другими наркотиками или веществами.</p>

(2.9.3.) Биологические пробы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
	<p>не были утверждены производителем, например кровью вместо мочи, требует его утверждения, в частности, для оценки эффекта матрицы.</p> <p>Для утверждения иммуноанализа проанализируйте при заданных условиях испытаний:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пробы с добавленными контролируруемыми наркотиками и/или метаболитами из рассматриваемой группы (групп); • примеры контролируемых наркотиков из других классов; • вещества, обычно встречающиеся в матрице, в которой анализируется наркотик; • по меньшей мере 20 заведомо положительных проб; • по меньшей мере 20 заведомо отрицательных проб, взятых у разных лиц. 	
ПО	<p>Иммунологические анализы из коммерческих источников обычно дают информацию о ПО.</p> <p>При необходимости утверждения, например для целей анализа новых производных амфетамина в той же матрице или исследования наркотиков в другой матрице, проанализируйте десять независимых случайно выбранных пустых проб с добавленным рассматриваемым наркотиком в нескольких концентрациях для определения минимальной концентрации, которая может обнаруживаться с достаточной надежностью.</p>	<p>Должен быть значительно ниже пороговой концентрации для надежной классификации как отрицательных, так и положительных проб.</p>
Прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости	<p>Для большинства иммунологических анализов заключение о присутствии или отсутствии данного вещества должно основываться не на ПО, а на пороговой концентрации, используемой в качестве критерия положительности пробы.</p> <p>Рабочие характеристики метода иммунологического анализа с заданной пороговой концентрацией должны проверяться анализом контрольных проб в аналитических партиях с добавками в концентрациях, близких к пороговому значению ($\pm 25\%$ от пороговой концентрации).</p> <p>Прецизионность в рамках одного дня (повторяемость) можно определить с помощью анализа контрольных проб, в которые был введен аналит в</p>	<p>Для повторяемости (прецизионность в рамках одного дня) и промежуточной (в рамках нескольких дней) прецизионности значения ОСО должны лежать в интервале $\pm 20\%$.</p> <p>Контрольные пробы с добавками должны правильно классифицироваться в результате иммунологического анализа как содержащие концентрации выше или ниже порогового значения.</p>

(2.9.3.) Биологические пробы – качественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
	<p>концентрации, превышающей пороговое значение примерно на 25%. Следует рассчитать ОСО этих данных.</p> <p>Прецизионность в рамках нескольких дней (промежуточную) можно оценить, накапливая данные по контрольным пробам, в которые введен аналит в концентрации, превышающей пороговое значение примерно на 25% и которые должны обрабатываться стандартным образом в каждой аналитической партии. Следует рассчитать ОСО этих данных.</p>	

Примечание: При использовании ГХ-МС масс-спектрометр может работать в циклическом режиме полного сканирования или в режиме селективного ионного мониторинга (СИМ). При использовании ЖХ-МС-МС масс-спектрометр можно применять либо в циклическом режиме полного сканирования, либо в режиме мониторинга множественных реакций (ММР).

В циклическом режиме полного сканирования спектр массы в сочетании со временем удерживания или относительным временем удерживания используется для выявления или подтверждения присутствия наркотика (наркотиков). Для целей идентификации (в связи со специфичностью и избирательностью, а также точностью) время удерживания и спектр массы для каждого наркотика в пробе сравниваются с соответствующими значениями для аутентичного эталона, проанализированного в тех же условиях, обычно в той же партии или в тот же день. Кроме того, спектр массы можно сравнить с библиотечным спектром эталона с помощью программы поиска в библиотеке. Время удерживания предполагаемого наркотика должно быть близким к соответствующему времени удерживания эталона, если оно известно (в пределах примерно ± 2 процентов от времени удерживания), а спектр массы должен демонстрировать хорошее визуальное соответствие со спектром эталона или должен иметь фактор соответствия не ниже 900 в библиотечном поиске (на шкале, в которой полное соответствие характеризуется фактором 1000).

При использовании в режиме СИМ/ММР для каждого целевого аналита выбираются по меньшей мере три иона/перехода, обычно включая основной пик и молекулярный ион, плюс еще один диагностический ион. Для целей идентификации площади пиков на хроматограммах выбранных ионов при времени удерживания аналита должны иметь относительные значения интенсивности, близкие к соответствующим значениям для эталона, проанализированного в той же партии при идентичных условиях с допустимой погрешностью примерно ± 20 процентов.

Аналогичные критерии можно использовать для масс-хроматограмм, построенных на компьютере на основе данных, полученных в циклическом режиме полного сканирования, если этот режим обеспечивает достаточную чувствительность и достаточное количество (более 12) спектров массы по хроматографическим пикам и позволяет оценить площади пиков с достаточной точностью. При использовании масс-спектрометра в режиме химической ионизации возможно присутствие только одного иона, при этом идентификацию наркотика придется проводить на основе времени удерживания и факта присутствия этого иона.

(2.9.4.) Биологические пробы – количественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
а) ГХ/ВЭЖХ/Капиллярный электрофорез		
<p>Специфичность/ избирательность</p>	<p>Проанализируйте при заданных условиях испытаний и определите время задержки:</p> <ul style="list-style-type: none"> эталонные растворы наркотиков и/или метаболитов в рассматриваемой группе (группах); пустые пробы с добавленными наркотиками и/или метаболитами в рассматриваемой группе (группах); эталонные растворы наркотиков из других групп. <p>Проанализируйте пустую матрицу по меньшей мере из десяти различных источников и убедитесь в отсутствии веществ, способных внести помехи, при времени удерживания рассматриваемого анализа (аналитов).</p> <p>Если наркотики или другие вещества имеют время удерживания, близкое к какому-либо целевому анализу, проанализируйте их смесь, чтобы проверить, можно ли их выделить на фоне целевого анализа (аналитов).</p>	<p>Убедитесь в отсутствии значимого уровня содержания веществ, вносящих помехи при времени удерживания рассматриваемого анализа (аналитов) и внутреннего эталона (ВЭ). Значимым считается уровень, равный ПВ или превосходящий его.</p>
<p>Линейность и рабочий диапазон*</p>	<p>Проанализируйте пустую пробу, содержащую рассматриваемый наркотик (наркотики) в пяти различных концентрациях, охватывающих рассматриваемый диапазон. Концентрации должны быть равномерно распределены.</p> <p>При каждом уровне концентрации необходимо проанализировать по меньшей мере шесть повторных проб, для того чтобы выявить и исключить все выбросы. Для этой цели можно использовать критерии Груббса или Диксона.</p> <p>Постройте график калибровочной кривой с использованием средних значений для каждой концентрации и проверьте на линейность, например с помощью линейного регрессионного анализа для получения коэффициента регрессии r^2.</p> <p>Исследования линейности позволяют оценить такие параметры, как предел обнаружения (ПО) и предел вычисляемости (ПВ). Оценку можно получить, умножив трехкратное (для ПО) и десятикратное (для ПВ) отношение стандартного отклонения, полученного для минимального калибровочного уровня, на угловой коэффициент линейной регрессии.</p>	<p>Проверка линейности должна дать подтверждение того, что метод линеен, например коэффициент регрессии в рабочем диапазоне должен быть лучше, чем 0,99, а рабочий диапазон должен соответствовать поставленной задаче.</p> <p>ПО и ПВ должны находиться значительно ниже, чем нижняя калибровочная точка.</p>

(2.9.4.) Биологические пробы – количественный анализ		
Параметр	Требования к утверждению	Критерии приемлемости
Точность	Следует провести повторные анализы пустых проб, в которые введен рассматриваемый наркотик (наркотики) в трех разных концентрациях (высокая, средняя и низкая), в течение трех последовательных дней. Для каждого уровня концентрации в каждый день должно быть не меньше трех повторных анализов. Разница между средним результатом и ожидаемым результатом (см. Часть II, F) выражается в процентах.	Все результаты должны находиться в интервале $\pm 20\%$ от ожидаемого значения при низких концентрациях и в интервале $\pm 15\%$ при высоких концентрациях.
Прецизионность в условиях воспроизводимости	Сравните результаты, полученные для каждой пустой пробы с добавлением вещества на каждом уровне концентрации при определении точности, и выразите вариацию через ОСО для каждой концентрации.	ОСО не должно выходить за пределы 20% при низких концентрациях и 15% при высоких концентрациях.
Выход (в случаях когда требуется экстракция)	<p>Подготовьте пробы целевого аналита при трех различных концентрациях в пустой матрице. Сделайте пять повторных вытяжек из каждой пробы. Добавьте к каждой вытяжке известное количество внутреннего эталона. Параллельно проанализируйте эталонные растворы целевого аналита (аналитов), содержащего то же количество внутреннего эталона. (Примечание: Если эффекты матрицы известны, необходимо экстрагировать эквивалентные количества пустой матрицы и добавить их к эталонным растворам вместе с внутренним эталоном).</p> <p>После этого выход рассчитывается сравнением отношения (отношений) площадей пиков аналита к площади пика (пиков) внутреннего эталона для экстрагированных и неэкстрагированных проб.</p> <p>Выход % = $([A1/A2]/[A3/A4]) \times 100$</p> <p>Для экстрагированных проб: A1 = площадь пика аналита A2 = площадь пика внутреннего эталона</p> <p>Для эталонных растворов: A3 = площадь пика аналита A4 = площадь пика внутреннего эталона</p>	<p>Выход должен иметь воспроизводимость в пределах $\pm 15\%$.</p> <p>Примечание: Как отмечалось в Части II, F, процентный выход не обязательно должен быть абсолютным, если он воспроизводим и дает приемлемый НПВ.</p>
Неопределенность	Оцените ошибки на каждом этапе аналитического процесса с использованием данных утверждения, если они имеются, и рассчитайте общую неопределенность (см. Часть II, 2.6)	В качестве общего ориентира неопределенность должна лежать в пределах $\pm 25\%$ на ПВ и в пределах $\pm 20\%$ в среднем диапазоне или выше.

Примечание: При использовании ГХ-МС масс-спектрометр может работать в циклическом режиме полного сканирования или в режиме селективного ионного мониторинга (СИМ). При использовании ЖХ-МС-МС масс-спектрометр можно применять либо в циклическом режиме полного сканирования, либо в режиме мониторинга множественных реакций (ММР).

В циклическом режиме полного сканирования спектр массы в сочетании со временем удерживания или относительным временем удерживания используется для выявления или подтверждения присутствия наркотика (наркотиков). Для целей идентификации (в связи со специфичностью и избирательностью, а также точностью) время удерживания и спектр массы для каждого наркотика в пробе сравниваются с соответствующими значениями для аутентичного эталона, проанализированного в тех же условиях, обычно в той же партии или в тот же день. Кроме того, спектр массы можно сравнить с библиотечным спектром эталона с помощью программы поиска в библиотеке. Время удерживания предполагаемого наркотика должно быть близким к соответствующему времени удерживания эталона, если оно известно (в пределах примерно ± 2 процентов от времени удерживания), а спектр массы должен демонстрировать хорошее визуальное соответствие со спектром эталона или должен иметь фактор соответствия не ниже 900 в библиотечном поиске (на шкале, в которой полное соответствие характеризуется фактором 1000).

При использовании в режиме СИМ/ММР для каждого целевого аналита выбираются по меньшей мере три иона/перехода, обычно включая основной пик и молекулярный ион, плюс еще один диагностический ион. Для целей идентификации площади пиков на хроматограммах выбранных ионов при времени удерживания аналита должны иметь относительные значения интенсивности, близкие к соответствующим значениям для эталона, проанализированного в той же партии при идентичных условиях с допустимой погрешностью примерно ± 20 процентов. Аналогичные критерии можно использовать для масс-хроматограмм, построенных на компьютере на основе данных, полученных в циклическом режиме полного сканирования, если этот режим обеспечивает достаточную чувствительность и достаточное количество (более 12) спектров массы по хроматографическим пикам и позволяет оценить площади пиков с достаточной точностью. При использовании масс-спектрометра в режиме химической ионизации возможно присутствие только одного иона, при этом идентификацию наркотика придется проводить на основе времени удерживания и факта присутствия этого иона.

Для целей количественной оценки один из выбранных ионов/переходов считается ионом/переходом для количественной оценки, а другие ионы/переходы служат ионами-спецификаторами для подтверждения идентичности предполагаемого наркотика. Хроматограммы иона/перехода, предназначенные для количественной оценки, используются в процессе подтверждения достоверности метода так же, как хроматограммы, полученные с помощью других детекторов ГХ, например детектора пламенной ионизации.

ЧАСТЬ III. Калибровка/проверка рабочих характеристик приборов и оборудования

3.1. Введение

Рабочие характеристики лабораторных приборов и оборудования могут изменяться со временем, как за короткий срок вследствие изменения условий среды, так и в долгосрочном плане из-за старения механических, оптических или электронных компонентов. Медленные изменения могут происходить незаметно, приводя к ошибкам в получаемых результатах. Кроме того, на качество работы могут повлиять ремонты или замена модулей или компонентов. Возможно также, что перед поставкой новое оборудование не прошло испытания или проверки на соответствие техническим условиям.

В лаборатории, которая применяет комплексную систему обеспечения качества, контролируются все аспекты аналитической работы и такие потенциальные погрешности приборов устраняются посредством проведения регулярного профилактического материально-технического обслуживания и калибровочных процедур. Порядок контроля за рабочими характеристиками приборов и оборудования (для обозначения этих видов работ применяются термины "проверка рабочих характеристик"⁴ или "оценка рабочих характеристик"¹⁶) и частота калибровочных проверок (калибровочный интервал) должны быть определены в стандартных рабочих инструкциях (СРИ).

Проверка рабочих характеристик должна основываться на испытаниях, которые не связаны с конкретными методами и предусматривают использование прослеживаемых калибраторов и эталонов, что позволяет сравнивать оборудование на межлабораторном уровне. Проверка рабочих характеристик не связана с отборочными или подтверждающими методами. Калибровка приборов и оборудования (например, калибровка ИК спектрометра по длине волны, калибровка ГХМС по массе) не зависит от вида проб.

Существуют два принципиально различающихся подхода к процессу калибровки:

- традиционный подход, при котором калибруются все приборы и оборудование;
- подход, при котором калибровка применяется только к приборам, обеспечивающим физические измерения, и результатом которого является прямое измерение прослеживаемого физического параметра. Например, весы, спектрометры, термометры, центрифуги и хронометры можно калибровать, поскольку существуют прослеживаемые эталоны для оценки неопределенности измерений. Во всех других случаях в лаборатории можно выполнить только проверку рабочих характеристик оборудования/приборов; без оценки неопределенности калибровка невозможна.

Выбор подхода остается за лабораторией.

3.2. Метрологические требования

Лаборатория должна быть оснащена всеми видами оборудования для измерения проб и испытательными устройствами для правильного выполнения испытаний и калибровок. Перед использованием оборудование также должно быть проверено и калибровано с целью обеспечить соответствие требованиям лаборатории и стандартным техническим условиям. Лаборатория должна иметь официальную программу и процедуру калибровки оборудования¹⁷.

Некоторые поставщики оборудования и приборов могут представлять сертификаты калибровки в рамках стандартного контракта на материально-техническое обслуживание. Современные требования к обеспечению качества и надлежащей лабораторной практике предусматривают ведение для каждого прибора журнала регистрации всех калибровочных процедур и проверок, а также ремонтных и наладочных операций, в случаях когда проверка

показала нарушение калибровки. Ниже в таблице представлены основные аспекты таких требований.

Контрольный перечень информации, которая должна вноситься в журнал материально-технического обслуживания прибора⁴
Название прибора
Название производителя, модель и/или тип
Серийный номер
Дата получения оборудования лабораторией
Состояние при получении (новый, бывший в употреблении)
Данные проверок соответствия калибровочным требованиям и стандартным техническим условиям
Дата начала эксплуатации оборудования в лаборатории
Место размещения в лаборатории на настоящий момент, если это имеет значение
Копию рабочей инструкции (инструкций) производителя
Критерии эффективности рабочих характеристик, определенные в соответствии с требованиями типа анализа, который должен производиться с использованием данного прибора
Данные о выполненном техническом обслуживании и запись о последующей проверке рабочих характеристик
Учет всех поломок, отказов, модификаций и ремонта и запись о последующей проверке рабочих характеристик
Периодичность проверок критериев качества работы

3.3. Процедуры для калибровки/проверки рабочих характеристик приборов и оборудования

Информация о процедурах калибровки приборов, применяемых в аналитической химии, как правило, представляется производителем вместе с информацией о текущем техническом обслуживании и частоте его проведения. В следующих пунктах приводятся указания по составлению и выполнению стандартных калибровочных процедур для часто применяемых приборов и оборудования^{13, 15}.

1. Автоматические дозаторы

Кроме калибровки текущее техническое обслуживание включает регулярные проверки узла инжектора с его разборкой и, при необходимости, чисткой.

Параметр для калибровки: вводимый объем.

Метод: для дозаторов фиксированного объема дистиллированная вода пипетируется во взвешенный контейнер для проверки фактически введенного объема. Более высокую точность можно получить, если используемые для проверки весы оборудованы камерой для взвешивания, заполненной насыщенным водяным паром, часто поставляемой в комплекте с современными электронными весами. Дозаторы переменного объема необходимо калибровать по меньшей мере для четырех значений: максимальный и минимальный объемы, определяемые лицом, ответственным за использование автоматического дозатора, и два или более промежуточных значения объема, одно из которых должно быть ниже средней точки диапазона. Дозатор переменного объема, используемый для введения фиксированного объема, можно калибровать только для этого объема. Регулировка дозирующего механизма, при необходимости, должна проводиться в соответствии с инструкцией производителя.

Калибровочный интервал: скорость смещения характеристик после регулировки определяется с помощью регулярных (ежедневных) калибровочных проверок. После этого калибровочный интервал можно увеличить до периода (обычно три месяца), соответствующего условиям конкретной лаборатории.

2. Прибор для определения точки плавления

Параметр для калибровки: точность термометра.

Метод: точки плавления эталонных веществ определяются по меньшей мере двукратным измерением.

Калибровочный интервал: два раза в год.

3. рН-метры

Параметр для калибровки: точность и линейность значений рН.

Метод: в соответствии с инструкцией производителя используются буферные растворы промышленного изготовления (регламентированные в фармакопее).

Калибровочный интервал: во время использования – ежедневно.

4. Печи и нагревательные блоки

Параметр для калибровки: температура.

Метод: проверка переносным эталонным пирометром или прецизионным термометром, который следует расположить максимально близко к температурному датчику печи.

Калибровочный интервал: ежегодно, а также после ремонта, который может нарушить функционирование печи/нагревательного блока.

5. Водяные бани

Параметр для калибровки: температура.

Метод: прецизионный/эталонный термометр.

Калибровочный интервал: ежеквартально, после замены термометра водяной бани или после продолжительного перерыва в использовании водяной бани (недели или месяцы).

6. Весы

Перед использованием следует проверить весы и убедиться в том, что они чистые и установлены на ровной поверхности. Необходимо обеспечить ежегодное обслуживание квалифицированным инженером по техническому обслуживанию. По крайней мере у весов, применяемых для критически важных измерений (т. е., когда суммарные неопределенности в процессе взвешивания в значительной степени, например на 10 процентов общей ошибки, влияют на точность окончательного результата), должны иметься калибровочные сертификаты. Такие сертификаты должны составляться либо внешним аккредитованным органом, либо сотрудниками самой лаборатории, имеющими достаточную квалификацию. Сертификаты должны обновляться ежегодно.

Параметр для калибровки: точность.

Метод: по рекомендациям производителя используются эталонные разновесы. По желанию пользователя и с учетом целей работы могут использоваться эталонные разновесы, удовлетворяющие более жестким стандартам, чем указанные производителем. Стандартная последовательность действий включает проверку и установку нуля при отсутствии груза на чашке весов, затем установку эталонного разновеса на чашку и настройку показаний на точное значение. Следует иметь в виду, что с разновесами следует обращаться с большой осторожностью, используя пинцеты с гладкими концами, поскольку зазубренные концы могут повредить разновесы. Современные электронные весы часто имеют внутренние калибровочные разновесы, и калибровка производится автоматически в соответствии с заранее определенной процедурой, установленной производителем или, по запросу, самим пользователем.

Калибровочный интервал: микровесы, применяемые для подготовки контрольных эталонов, должны проверяться ежедневно или при каждом использовании, если они используются не ежедневно. Настольные весы для реактивов и некритичных взвешиваний можно проверять с меньшей частотой, например еженедельно или ежемесячно, однако необходимо прежде всего установить скорость смещения для определения надлежащего калибровочного интервала. Необходимо также проводить калибровочную проверку после каждого перемещения весов.

7. Холодильники и морозильные установки

Параметр для калибровки: температура.

Метод: прецизионный термометр. температура должна поддерживаться в интервале не более ± 5 градусов необходимой температуры.

Калибровочный интервал: непрерывно.

8. Приборы для иммунологического анализа

Известно множество различных методов иммунологического анализа, большинство из которых основано на прямом сравнении с калибровочными стандартами, включаемыми в каждую партию проб для испытаний. Особое значение имеет критическая концентрация используемого аналита, и аналитик должен знать, какие критические концентрации были приняты производителем комплектов для иммунологического анализа. Процедуры калибровки должны соответствовать указаниям производителя.

Важными исключениями из этой общей процедуры являются комплекты для однократного иммунологического анализа (иногда называемого анализом с "тест-полосками"), которые в некоторых случаях содержат встроенные средства контроля. В принципе они дают "положительный" или "отрицательный" результат, если концентрация целевого аналита выше или ниже значения критической концентрации. Следует заметить, что зачастую возможна определенная интерпретация со стороны оператора, поэтому как

всегда квалифицированный и опытный оператор будет получать более точные и последовательные результаты, чем оператор с небольшим опытом в использовании данного метода.

9. Спектрометры в УФ и видимой частях спектра

Параметр для калибровки: точность и повторяемость длины волны, фотометрическая точность.

Метод: длины волн поглощения в УФ-спектре проверяются с использованием фильтров из гольмия и дидимия, которые должны поставляться производителем. Точность и повторяемость длины волны проверяются по всему УФ и видимому спектру. Используются по меньшей мере два спектра. Максимальное отклонение составляет $\pm 1,0$ нм.

Калибровочный интервал: ежегодно.

10. Инфракрасные спектрометры

Описанные ниже процедуры относятся к автономным спектрометрам. Комбинированные приборы, такие как ГХ-ИК-Фурье спектрометр, следует калибровать в соответствии с инструкцией производителя.

Параметр для калибровки: разрешение.

Метод: полный диапазон прибора сканируется с использованием пленки из полистирола. Должна быть обеспечена возможность отличить пик поглощения на 3095 нм от пика на 3080 нм, а пик на 3020 нм – от пика на 3015 нм.

Калибровочный интервал: ежеквартально.

Параметр для калибровки: точность длины волны.

Метод: пленка из полистирола сканируется с проверкой точности пиков на 2852, 1602 и 1028 нм¹⁸. Точность должна лежать в пределах ± 3 -5 нм в диапазоне 4000–2000 нм и $\pm 1,5$ –2,5 нм в диапазоне ниже 2000 нм.

Калибровочный интервал: ежеквартально.

11. Газовые хроматографы

Текущие процедуры технического обслуживания включают проверки мембраны, втулки инжектора, давления газа и входных фильтров (например, газоочистителя для кислорода, влагоуловителя, и ловушки с активированным углем), уровня базового сигнала и фонового шума. В зависимости от интенсивности использования прибора разумно включить в программу текущего технического обслуживания еженедельную замену мембраны и втулки инжектора (или чаще, если анализируется большое число проб).

Параметр для калибровки: температура печи.

Метод: проверяется переносным эталонным пирометром или прецизионным термометром, которые должны располагаться максимально близко к датчику температуры печи.

Калибровочный интервал: ежегодно.

Параметры, требующие проверки: рабочие характеристики колонки (эффективность, разрешение, форма пика, времена удерживания).

Метод: анализируется набор регулярно используемых эталонов. Точность времен(и) удерживания можно измерить, вводя эталон три раза или более. Можно также измерить площади пиков (см. ниже описание интеграторов). Полезно построить график таких параметров, как время/индекс удерживания на контрольной карте.

Периодичность проверки: ежемесячно.

Параметры, требующие проверки: чувствительность детектора, базовый сигнал и фоновый шум.

Метод: анализируется набор регулярно используемых стандартов; полученные результаты сравниваются с предыдущими анализами.

Периодичность проверки: ежемесячно.

Параметры для калибровки: интенсивность подачи газа – носителя анализируемых веществ.

Метод: пузырьковый расходомер или калиброванный электронный расходомер используются в соответствии с инструкцией производителя.

Калибровочный интервал: при очистке или обслуживании детектора, замене аналитической колонки или при снижении рабочих характеристик. Трудность запуска детектора пламенной ионизации часто указывает на нарушение интенсивности подачи газа.

12. Высокоэффективные жидкостные хроматографы

Текущее техническое обслуживание систем ВЭЖХ включает регулярную замену входных и проходных фильтров и защитных колонок, которые обычно заменяются при увеличении сопротивления потоку выше допустимых пределов (т. е. выше максимально допустимого давления в колонке). Если методы переносятся с одного прибора на другой, может возникнуть необходимость проверить точность некоторых параметров, например скорости подвижной фазы, температуры колонки и градиентного состава, которые влияют на время удерживания и относительное время удерживания.

Параметр для калибровки: точность скорости потока.

Метод: элюат собирается в мерном цилиндре или мерной колбе за определенное время.

Калибровочный интервал: абсолютное значение скорости потока часто оказывается менее важным, чем его вариация в ходе серии анализов, однако его необходимо проверять при использовании стандартизованного, официального или рекомендованного метода.

Параметры для калибровки: повторяемость потока и прецизионность объема инжектора.

Метод: набор регулярно используемых эталонов вводится три раза или более, при этом измеряются прецизионность времени удерживания и площади пиков.

Калибровочный интервал: ежемесячно; данное испытание может также стать частью ежедневной проверки системы на соответствие требованиям.

Параметр для калибровки: отношение сигнал/шум для детектора.

Метод: анализируется набор регулярно используемых эталонов; полученные результаты сравниваются с полученными ранее. Базовый уровень шума измеряется с шагом от 0,5 до 1 минуты, а затем рассчитывается среднее значение. Шум рассчитывается с помощью компьютерной программы (если она поставлена производителем) или путем составления графика в виде двух горизонтальных линий, охватывающих все наблюдаемые вариации, с последующим измерением расстояния между ними по вертикали. Уровень шума может измеряться при наличии и при отсутствии потока растворителя с целью оценить влияние системы подачи растворителя.

Калибровочный интервал: ежемесячно.

Параметр для калибровки: точность длины волны (волн) детектора (детекторы в УФ и видимой части спектра и флуоресцентные детекторы).

Метод: длины волн поглощения в УФ-спектре проверяются с использованием фильтра из оксида гольмия, поставляемого производителем (и прослеживаемого до первичного эталона) и имеющего пик поглощения на длине волны 361 нм. Точность и воспроизводимость длины волны проверяются по всему УФ и видимому спектру. Максимальное (допустимое) отклонение составляет $\pm 1,0$ нм. Длина волны флуоресценции обычно проверяется с помощью эталона, например сульфата хинина, имеющего пики возбуждения на 255 и 355 нм и пик эмиссии на 455 нм.

Калибровочный интервал: ежегодно.

13. Масс-спектрометры

Масс-спектрометры настраиваются и калибруются одинаково, независимо от того, работают ли они автономно или в сочетании с хроматографами (ГХ-МС и ЖХ-МС, а также их многофункциональными производными). Различия появляются между квадрупольными и магнитными приборами, особенно если последние имеют высокое разрешение. Большинство настольных инструментов работают под непосредственным управлением компьютерной системы данных, и их настройка и калибровка происходят автоматически. Система данных генерирует предупреждение, если прибору не удастся достичь заданных рабочих характеристик, и обычно требует вмешательства оператора, например для очистки источника.

Параметры для калибровки: настройка источника и калибровка массы.

Метод: калибровочное соединение, например перфторкеросин (ПФК) или гептакозафтортрибутиламин (перфтортрибутиламин), вводится в спектрометр с помощью устройства прямой подачи. Источник настраивается с использованием выбранных фрагментарных ионов для получения оптимальной чувствительности и формы пика, а также отношения амплитуд (например, отношение массы к заряду 69, 219 и 264 и 502 в спектре перфтортрибутиламина), которые обычно задаются производителем. Спектры записываются и сравниваются с эталонным спектром в отношении распределения масс и относительных интенсивностей пиков.

Калибровочный интервал: ежедневно или непосредственно перед использованием

Параметр для калибровки: разрешение (приборы магнитного типа).

Метод: тот же, что и выше, за исключением того, что разрешение измеряется и настраивается с использованием соответствующих щелей для получения необходимого значения. На квадрупольных приборах разрешение обычно фиксировано и постоянно.

Калибровочный интервал: ежедневно или при необходимости.

Параметр для калибровки: рабочие характеристики.

Метод: набор обычно используемых эталонов вводится через соответствующую систему подачи. Относительное время удерживания, качество соответствия спектров массы и общая хроматографическая интенсивность ионов (ОХИ) для каждого эталона сравниваются с предыдущими оценками. Не должно иметь места очевидное ухудшение рабочих характеристик.

Калибровочный интервал: еженедельно.

15. Хроматографические интеграторы и системы данных:

Утверждение компьютерных систем и программного обеспечения является особенно важной задачей, которая должна решаться производителем. Однако пользователь обязан убедиться в том, что программное обеспечение было утверждено. Формальное утверждение программного обеспечения может быть проведено поставщиком по поручению пользователя, но пользователь обязан провести формальные приемочные испытания на основе критериев приемки для программного обеспечения. В настоящее время производители обычно включают в свои продукты тестовые и диагностические функции для утверждения систем.

Параметр для калибровки: точность интегральных площадей пиков.

Метод: используется либо встроенная функция испытания хроматографа, либо испытание на основе текущего эталона, результаты которых сравниваются с предыдущими результатами.

Калибровочный интервал: текущие эталоны обычно анализируются ежедневно. Испытания оборудования можно проводить реже, например ежемесячно.

ЧАСТЬ IV. Типовая стандартная рабочая инструкция для утверждения нового аналитического метода

Утверждение метода должно проводиться по четкой стандартной рабочей инструкции (СРИ), оформленной в письменном виде. Опубликовано несколько примеров СРИ для хроматографических методов¹⁹. Приведенная ниже типовая инструкция не является универсальной, поскольку невозможно создать единый протокол или СРИ для всех возможных случаев. Предлагаемые здесь руководящие принципы относятся к наиболее распространенным ситуациям.

Название лаборатории			Версия	Страница 1/х
Составил	Проверил	Принял	Предыдущая версия	Дата
Файл			Код	
Название СРИ например, Утверждение методов газовой хроматографии				

Цель СРИ

Данный раздел должен содержать краткое описание утверждаемого метода, в том числе планирования, рабочих характеристик и документации.

Проведение утверждения

Включите подробное описание работ, которые необходимо провести для определения параметров утверждения.

Это описание может быть представлено в виде рабочего плана, таблицы и т. п.:

Партия	Линейность, точность							
0	36–48 проб (6 уровней концентрации, 6–8 повторных анализов на каждом уровне, кроме того, 20 образцов для анализа помех)							
Всего	36–48							
Партия	Калибровочный стандарт	Пробы для утверждения						
		НПВ	Промежуточный уровень			ВПВ		
	6 уровней + пустой	Точность	Точность	Выход	Стабильность	Точность	Избирательность	Пробы, всего
1	6–8 повторов							
2	6–8 повторов							
3	6–8 повторов							
4	6–8 повторов							
5	6–8 повторов							
Итого	139–175 проб							

Результаты калибровки и их интерпретация

Опишите процедуры расчета параметров на основе экспериментальных результатов и критериев приемки – см. Часть II 2.9 настоящего руководства.

Представление результатов

Представьте результаты процесса утверждения. Необходимо описать метод, документально оформить результаты для каждого параметра утверждения и представить заключения о соответствии метода поставленной цели.

Архивирование данных по утверждению

Отчет об утверждении (подписанный с указанием даты и заверенный) вместе с планом утверждения и всеми экспериментальными данными процесса утверждения должен сохраняться в надежном месте и быть легко доступным.

Литература

Здесь перечисляются справочные документы, на которые делаются ссылки в данной СРИ, например документы, в которых описываются принципы процесса утверждения.

Литература

- ¹ Публикации ЮНОДК: брошюра по Международной программе обеспечения качества и Протокол для международных совместных мероприятий в рамках Международной программы обеспечения качества. Можно загрузить с веб-сайта ЮНОДК:
<http://www.unodc.org/unodc/en/scientists/publications.html>.
- ² D.R. Jenke, "Chromatographic Method Validation: A review of Current Practices and Procedures. I. General Concepts and Guidelines", *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.*, vol.19 (1996), pp. 719-736.
- ³ Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности, *Руководство по применению системы управления качеством в лабораториях экспертизы наркотиков*, ST/NAR/37, 2009 год.
- ⁴ General criteria of competence for calibration and testing laboratories, UKAS, Teddington, UK.
- ⁵ Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs, *Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (SWGDRUG) Recommendations*, 2008.
- ⁶ International Organization for Standardization / International Electrotechnical Commission, ISO/IEC 17025:2005 *General Requirements for Competence of Testing and Calibration Laboratories*.
- ⁷ E. Prichard (ed.), *Trace Analysis: A structural approach to obtaining reliable results*. (Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1996), pp 32 / 39.
- ⁸ Eurachem/ Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC), *EURACHEM/CITAC Guide: Expression of uncertainty in qualitative testing*, 2003.
- ⁹ Eurachem/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC), *EURACHEM/CITAC Guide: Measurement uncertainty arising from sampling: A guide to methods and approaches*, 2007.
- ¹⁰ Eurachem/ Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC), *EURACHEM/CITAC Guide CG4: Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*, 2nd Edition, 2000.
- ¹¹ SWGDRG, *Quality Assurance/General Practices Recommendations*, 2008.
- ¹² G. Rowley, *Evaluating Uncertainty for Laboratories, A Practical Handbook* (version 1.1, 2001)
- ¹³ Eurachem/ Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC), *EURACHEM/CITAC Guide: Guide to Quality in analytical Chemistry*, 2002.
- ¹⁴ L. Huber, *Good Laboratory Practice: A primer for HPLC, CE and UV-visible spectroscopy* (Hewlett-Packard Co., publication No. 12-5091-6259E, 1993).
- ¹⁵ International Organization for Standardization, ISO 9000:2000 *Quality management systems – Fundamentals and vocabulary*
- ¹⁶ International Organization for Standardization, ISO 9001: 2008. *Quality management systems – Requirements*.
- ¹⁷ International Organization for Standardization / International Electrotechnical Commission, ISO/IEC 17025:2005 *General Requirements for Competence of Testing and Calibration Laboratories*, paragraphs 5.5 & 5.6.
- ¹⁸ World Health Organization, *The International Pharmacopoeia: General Methods of Analysis*, vol. 1, 3rd Edition, 1979.
- ¹⁹ David M. Bliesner, *Validating Chromatographic Methods*, (John Wiley & Sons, 2006, p72).

Дополнительную информацию о справочных документах можно получить (по состоянию на 16 июня 2009 года) по следующим адресам:

ЮНОДК	http://www.unodc.org/
Научная рабочая группа по анализу изъятых наркотиков	http://www.swgdrug.org/
ИСО	http://www.iso.org/iso/home.htm
ЕВРАХИМ	http://www.eurachem.org/

ПРИЛОЖЕНИЕ

Глоссарий терминов, используемых в Руководстве по утверждению и калибровке

Определения взяты из Глоссария ЮНОДК (ST/NAR/26) с включением дополнительных терминов и определений (отмечены звездочкой). Источники определений, если они не приведены ниже, указаны в документе ST/NAR/26.

acceptance criteria – критерии приемки (приемлемости): условия, которые должны быть соблюдены, для того чтобы операция, процесс или изделие, например оборудование, были признаны удовлетворительными или выполненными удовлетворительным образом. Ниже приводятся конкретные примеры.

acceptance criteria for software* – критерии приемки (приемлемости) для программного обеспечения*: критерии, которым должен удовлетворять программный продукт для успешного прохождения этапа испытаний или выполнения условий поставки.

acceptance criteria for specimens – критерии приемки (приемлемости) для проб: методики приемки или отбраковки проб, поступающих в аналитическую лабораторию. Основной целью таких методик является оценка адекватности порядка хранения.

accuracy (bias, trueness) – точность, правильность (смещение, истинность): способность получения истинного результата¹. Для количественных измерений точность означает степень соответствия между истинным значением и значением, полученным после проведения некоторого количества измерений по определенной методике. На точность влияют систематические и случайные ошибки.

accuracy (of a measuring instrument) – точность (измерительного прибора): способность измерительного прибора давать показания, близкие к истинному значению. Примечание: В данном контексте точность является качественной характеристикой²

analyte (or target analyte) – аналит (или целевой аналит): вещество, которое должно быть определено или измерено.

surrogate analyte – заместитель аналита: вещество с хорошо известными свойствами, которое используется в качестве представителя аналита³.

analytical run or batch* – аналитическая серия или партия*: набор анализируемых проб с соответствующим количеством стандартов и образцов контроля качества для их утверждения. В некоторых случаях за один день может быть обработано несколько серий (или партий), в других случаях обработка одной серии (или партии) может потребовать нескольких дней.

analytical system (measurement system)* – аналитическая система (система измерений)*: комплект измерительных приборов и другого оборудования, предназначенный для выполнения определенного задания по измерению⁴. В контексте анализа контролируемых наркотиков в изъятых материалах или биологических пробах в аналитическую систему входят лабораторные весы, рН-метр, хроматограф, оборудование для тонкослойной хроматографии и т. п., используемые аналитиком для проведения анализа.

arithmetic mean or average – среднее арифметическое или среднее: сумма единичных значений множества, деленная на число этих значений.

average – среднее: см. arithmetic mean (среднее арифметическое).

batch (or analytical batch) – партия (или аналитическая партия): группа, состоящая из одной или нескольких проб, которые анализируются при условиях, приближающихся к

повторяемости. Как правило, в нее, кроме подлежащих анализу проб, должны входить калибраторы и образцы для контроля качества.

biological matrix* – **биологическая матрица***: дискретный материал биологического происхождения, допускающий возможность отбора проб и обработки с воспроизводимым результатом. К числу таких материалов относятся кровь, сыворотка, плазма, моча, кал, слюна, мокрота и различные дискретные ткани.

blank – **пустая проба**: проба, не содержащая аналита.

calibration – **калибровка**: совокупность операций, в результате которых при заданных условиях устанавливается зависимость между значениями, показанными измерительным прибором или измерительной системой, или значениями, представленными вещественной мерой, и соответствующими известными значениями измеряемой величины.

calibration curve – **калибровочная кривая**: зависимость между срабатыванием сигнального устройства измерительной аппаратуры и различными концентрациями аналита в соответствующем растворителе или матрице.

calibration interval* – **калибровочный интервал***: частотность проведения специальных испытаний каждого прибора или единицы оборудования для определения их рабочих характеристик в рамках программы профилактического технического обслуживания лаборатории.

calibration range* – **калибровочный диапазон**: см. range (диапазон).

calibration standard* – **калибровочный стандарт***: биологическая матрица, к которой было добавлено известное количество аналита. Калибровочные стандарты используются для построения калибровочных кривых, по которым определяются концентрации аналитов в образцах для контроля качества и в исследуемых пробах.

calibrator – **калибратор**: чистый аналит в соответствующих растворителе или матрице, используемый для построения калибровочной кривой. По составу калибраторы подобны контрольным пробам, но должны готовиться отдельно от них, поскольку контрольные пробы используются для проверки точности калибровочной кривой.

candidate method* – **потенциальный метод***: аналитический метод, выбранный и разработанный для решения определенной аналитической задачи, который перед применением должен пройти утверждение, продемонстрировав, что он соответствует намеченной аналитической цели.

certification – **сертификация**: процедура, посредством которой орган по сертификации официально признает, что орган, лицо или продукция соответствуют определенным техническим условиям.

certified reference material (CRM) – **сертифицированный эталонный материал**: эталонный материал, одно или несколько значений характеристик которого сертифицированы по технической методике, сопровождаемой сертификатом или иным документом, выданным органом по сертификации, либо имеющей прослеживаемую связь с ними.

certifying body – **орган по сертификации**: независимая научная организация, правомочная проводить сертификацию. Орган по сертификации может быть или не быть аккредитованным.

co-chromatography* – **совместная хроматография***: методика, по которой очищенный испытываемый раствор перед стадией (стадиями) хроматографического анализа разделяется на две части и

- одна часть хроматографируется в исходном виде;
- стандартный аналит, подлежащий идентификации, добавляется к другой части, и хроматографируется полученная смесь испытываемого раствора и стандартного аналита. Количество стандартного аналита должно быть близким к оценочному количеству аналита в испытываемом растворе⁵.

coefficient of variation (or relative standard deviation) – коэффициент вариации (или относительное среднеквадратичное отклонение): мера, используемая для сравнения дисперсии или вариации в группах измерений. Это отношение среднеквадратичного отклонения к среднему значению, умноженное на 100 для перевода его в процентное выражение среднего числа.

collaborative studies or interlaboratory test comparisons – совместные исследования или межлабораторные сравнительные испытания: организация, проведение и оценка испытаний одних и тех же или подобных изделий или материалов двумя или несколькими различными лабораториями в соответствии с заранее установленными условиями. Основной целью является утверждение аналитических методов или установление стандартных методов.

concentration – концентрация: количество вещества, выраженное в единицах массы или молярных единицах, в единице объема жидкости или единице массы твердого тела.

confidence level (or confidence coefficient) – доверительный уровень (или доверительная вероятность): мера вероятности, связанная с доверительным интервалом, которая выражает вероятность истинности утверждения о том, что данный интервал включает параметрическое значение.

confidence interval – доверительный интервал: диапазон значений, содержащий истинное значение на данном уровне вероятности. Этот уровень вероятности называется доверительным уровнем.

contamination* – загрязнение*: увеличение количества аналита в процессе экстракции в противоположность наблюдаемым обычно потерям, которые оцениваются выходом.

control chart – контрольная карта: диаграмма результатов испытания в зависимости от времени или последовательности измерений, на которой обозначены пределы, в которых, как ожидается, будут находиться результаты в том случае, когда аналитическая схема представляет собой форму статистического контроля⁶.

controls – контрольные пробы: пробы, используемые для определения правильности калибровочной кривой, т. е. линейности и стабильности во времени результатов количественного анализа или измерений. Контрольные пробы либо готовят из эталонного материала (отдельно от калибраторов, т. е. взвешивают или измеряют отдельно), либо приобретают или получают из фонда ранее прошедших испытание проб. По возможности контрольные пробы должны быть согласованы по матрице с пробами и калибраторами.

correction for recovery* – поправка на выход*: выход аналитов в рамках того или иного метода обычно составляет меньше 100 процентов. При отсутствии внутреннего стандарта (который автоматически компенсирует неполноту выхода) результаты анализа необходимо умножить на поправочный коэффициент для определения значений, которые были бы получены, если бы выход составлял 100 процентов. Подразумевается, что выход метода известен. В случае применения утвержденного метода, он действительно известен, поскольку выход является одной из измеряемых рабочих характеристик.

- correlation coefficient – коэффициент корреляции:** число, показывающее степень зависимости между двумя переменными. Коэффициенты корреляции лежат в пределах от 0 (корреляция отсутствует) до -1 или +1 (прямолинейная корреляция).
- cut-off concentration (or threshold) – критическая концентрация (или порог):** концентрация наркотического вещества в пробе, используемая для того, чтобы определить, является данная проба положительной или отрицательной. В некоторых случаях рекомендуется устанавливать критическую концентрацию равной пределу обнаружения. См. также threshold (порог).
- end determination (end-step determination)* – конечное определение (определение на конечном этапе)*:** последний этап в последовательности стадий, составляющих аналитический метод, обычно включающий применение определенного метода к экстракту или другой пробе для получения данных о ее составе.
- equipment* – оборудование*:** в общем аппаратура, необходимая для любой операции⁷. В частности, аналитические измерительные технические средства, например газовый хроматограф.
- error – ошибка:** некое действие, рассматриваемое как некорректное или неверное.
- random error – случайная ошибка:** компонент общей ошибки измерения, который изменяется непредсказуемым образом. Такая ошибка приводит к попаданию единичных результатов в обе крайние области среднего значения.
- systematic error – систематическая ошибка:** компонент общей ошибки измерения, который изменяется постоянным образом. Такая ошибка приводит к тому, что все результаты будут ошибочны на одинаковое значение.
- total error – общая ошибка:** сумма случайной и систематической ошибок.
- external standard* – внешний стандарт*:** стандарт, приготовленный непосредственно из эталонного материала, например основной раствор или растворы, полученные последовательным разбавлением основного раствора. Он готовится не на том же типе матрицы, что пробы или образцы для анализа, и поэтому не требует этапа экстрагирования перед анализом.
- false negative – ложный отрицательный (результат):** результат анализа, указывающий на отсутствие наркотического вещества, в то время как в действительности данное вещество или метаболит присутствует в количестве, превышающем порог или установленную критическую концентрацию.
- goodness of fit – согласие:** насколько модель, теоретическое распределение или уравнение соответствует фактическим данным.
- instrument (instrumentation, measuring instrument)* – прибор (аппаратура, измерительный прибор)*:** устройство, предназначенное для проведения измерений, которое применяется самостоятельно или в сочетании с другим оборудованием.
- interference study* – анализ влияния*:** исследование с целью проверить избирательность (или специфичность) метода путем добавления материалов, которые могут встречаться в пробах и которые, как предполагается, способны создавать помехи.
- interlaboratory studies (or interlaboratory tests comparisons) – межлабораторные исследования (или межлабораторные сравнительные испытания):** см. collaborative studies (совместные исследования).
- internal standard – внутренний эталон:** добавка фиксированного количества известного вещества, которое уже не является конституентом пробы, для идентификации или определения количества других компонентов. Физико-химические характеристики внутреннего эталона должны быть как можно ближе к соответствующим

характеристикам аналита. Исследуемое соединение (соединения) (например, структурный аналог, устойчивое меченое соединение), добавленное как к калибровочным стандартам, так и к пробам в постоянных и известных концентрациях для содействия количественному анализу целевого аналита (аналитов).

international standard* – международный эталон*: эталон, признанный международным соглашением в качестве основы для определения на международном уровне значений всех других эталонов для данной величины.

laboratory – лаборатория: помещение, в котором квалифицированный персонал проводит анализы с использованием соответствующего оборудования.

laboratory manager* – руководитель лаборатории*: лицо, обладающее необходимой квалификацией, которое отвечает за профессиональные, организационные, образовательные и административные аспекты деятельности лаборатории по экспертизе наркотиков.

limit of detection (LOD) – предел обнаружения (ПО): наименьший мерный объем, по которому можно с приемлемой статистической определенностью сделать вывод о наличии аналита. Минимальная концентрация аналита, которую данная аналитическая процедура позволяет надежно отличить от фонового шума. Минимальное содержание, которое может быть измерено с приемлемой статистической определенностью.

limit of quantitation (LOQ)/lower limit of quantification (LLOQ) – предел вычисляемости (ПВ)/нижний предел вычисляемости (НПВ): наименьший мерный объем, по которому можно определить количество аналита с приемлемым уровнем правильности и точности. В некоторых лабораториях НПВ обозначается как минимальная калибровочная концентрация в рабочем диапазоне, поскольку правильность и точность такой концентрации проверяются в каждой аналитической серии/партии. Содержание, превышающее минимальное значение концентрации на калибровочной кривой.

linear regression – линейная регрессия: метод описания зависимости между двумя и более переменными путем расчета прямой или графа наилучшего соответствия.

linearity* – линейность*: линейность аналитического метода означает его способность давать результаты испытаний, которые являются непосредственно или посредством четко определенных математических преобразований пропорциональными концентрации аналитов в пробах в пределах данного диапазона (см. также linear regression (линейная регрессия)).
Линейность определяет способность метода давать результаты испытаний, пропорциональные концентрации аналита.

matrix – матрица: материал, содержащий аналит, например моча или кровь.

matrix effect* – эффект матрицы*: прямое или косвенное изменение или искажение в показаниях прибора, например ЖХ-МС/МС, вызванное присутствием непредусмотренных (для анализа) аналитов или других вызывающих помехи веществ в пробах.

mean – среднее значение: если не указано иное, означает среднее арифметическое.

measurement* – измерение*: комплекс операций, имеющих целью определение значения величины.

measurement system* – система измерений*: см. analytical system (аналитическая система).

measuring instrument* – **измерительный прибор***: см. instrument (прибор).

method (or analytical method) – **метод (или аналитический метод)**: подробная (определенная) методика технических операций для проведения анализа.

method authorisation form* – **разрешение на применение метода (бланк)***: документ, удостоверяющий, что аналитический метод утвержден для предусмотренной цели использования в лаборатории и разрешен руководителем лаборатории, который должен подписать бланк к применению в этих целях.

method validation* – **утверждение метода***: подтверждение путем экспертизы и представления объективного доказательства того, что особые требования для конкретного применения метода соблюдены⁸. В фармакопее Соединенных Штатов утверждение аналитического метода определяется как процедура, посредством которой на основе лабораторных исследований устанавливается, что рабочие характеристики метода отвечают требованиям предусмотренного аналитического применения. Рабочее определение может включать заключения о том, что действенный метод

- приемлем (надежен) для своей цели;
- дает полезную аналитическую информацию в конкретной ситуации;
- удовлетворяет заранее сформулированным требованиям (техническим условиям) аналитической задачи;
- имеет заданный уровень качества (точность, последовательность, надежность);
- решает задачу, для которой он создан.

national standard* – **национальный эталон***: эталон, признанный официальным решением на национальном уровне в качестве основы для определения в пределах страны значений всех других эталонов для данной величины.

negative – **отрицательный**: означает, что аналит отсутствует либо его концентрация ниже критической. В качестве синонима иногда используется выражение "не обнаружен" (not detected), хотя это и не рекомендуется.

organisation – **организация**: компании, корпорации или учреждения (или их подразделение, например лаборатория), частные или государственные, выполняющие самостоятельные функции и имеющие свою администрацию. К числу международных организаций, занимающихся вопросами обеспечения качества, относятся, в частности: ИСО, МСТПХ, МОК, Международная ассоциация судебных токсикологов (ТИАФТ), Международная федерация химиотерапии (МФХ), Международная программа по химической безопасности (МПХБ), ОЭСР.

performance characteristics* – **рабочие характеристики***: основные аспекты аналитического метода, оцениваемые для целей разработки и утверждения метода, к числу которых относятся точность (смещение), линейность, предел обнаружения, предел вычисляемости, диапазон, выход, повторяемость, воспроизводимость, жесткость и специфичность (избирательность).

performance qualification* – **оценка рабочих характеристик***: см. performance verification (проверка рабочих характеристик).

performance verification (or performance qualification)* – **проверка рабочих характеристик (или оценка рабочих характеристик)***: прослеживаемый на национальном уровне официальный метод оценки работы прибора в соответствии с ранее определенными процедурами и техническими требованиями. Проверка рабочих характеристик должна включать использование испытаний, не относящихся к конкретному методу и основанных на калибраторах и стандартах, прослеживаемых на национальном уровне.

positive – **положительный**: означает, что аналит присутствует в количестве, превышающем определенный уровень критической концентрации.

practicability* – **практичность***: возможность внедрить что-либо в практику. В лаборатории это означает отсутствие необходимости применения чрезмерно сложного оборудования, реактивов и приборов или соблюдения чрезмерно сложных условий, что позволяет применять метод в повседневной практике⁹.

precision – **точность, прецизионность**: близость (величина рассеяния) результатов независимых испытаний, полученных в заданных условиях. Точность обычно зависит от концентрации аналита, и эта зависимость должна быть определена и задокументирована. Мера точности обычно выражается в виде неточности и рассчитывается как среднеквадратичное отклонение результатов испытания. Чем больше среднеквадратичное отклонение, тем выше неточность. Результаты независимого испытания означают результаты, полученные таким способом, на который не оказывали влияния какие-либо результаты предыдущих испытаний того же или подобного материала. Точность охватывает повторяемость и воспроизводимость. Мера воспроизводимости измерений в множестве, т. е. рассеяния или дисперсии множества относительно его среднего значения.

precision (intermediate)* – **точность, прецизионность (промежуточная)***: точность, измеряемая в условиях повторяемости и воспроизводимости: например, точность, измеренная разными аналитиками, в протяженном временном интервале, в одной лаборатории.

Выражает вариацию внутри лаборатории: в разные дни, у разных аналитиков, на разном оборудовании и т. д.

primary standard* – **первичный эталон***: эталон, имеющий высочайшее метрологическое качество в определенной области.

probability – **вероятность**: математическое измерение вероятности появления некоего события, выраженное в виде дроби или процентов. Значения статистической вероятности лежат в интервале от 1 или 100 % (всегда) до 0 или 0 % (никогда). Наибольшее приближение к истинной вероятности дает относительная частота события, полученная на основе большой серии измерений или результатов. Вероятность может быть также определена как выражение в некоторой неопределимой форме "степени уверенности" или как предельная частота события в бесконечной случайной последовательности.

procedure – **методика**: установленный способ осуществления деятельности. Для целей обеспечения качества методика должна быть письменной. Определенный способ осуществления определенных действий или процесса.

quality assurance – **обеспечение качества**: все запланированные и систематические действия, выполненные в рамках системы качества с целью обеспечить достаточную уверенность в том, что лаборатория выполнит требования к качеству. Одна из целей управления качеством состоит в обеспечении уверенности в том, что требования к качеству будут выполнены.

quality control – **контроль качества**: вся совокупность лабораторных методик и процессов, обеспечивающая контроль качества аналитических результатов лаборатории.

quality manual – **руководство по качеству**: документ, излагающий общие направления политики в области качества, методики и практику организации¹⁰. Документ, определяющий систему управления качеством в организации.

quantitation (quantification) range* – **диапазон вычисляемости (количественного определения)***: диапазон концентраций, включающий верхний и нижний пределы вычисляемости, который может быть надежно и воспроизводимым образом оценен количественно с необходимой точностью и сходимостью с помощью коэффициента зависимости отклика от концентрации (см. также range (диапазон)).

random error – случайная ошибка: см. error (ошибка).

range (working range, calibration range) – диапазон (рабочий диапазон, калибровочный диапазон): интервал концентрации, в котором может быть обеспечена приемлемая точность и сходимости. В статистике это означает разность между минимальным и максимальными значениями множества результатов измерений.

recovery – выход: процент наркотического вещества, метаболита или внутреннего эталона, первоначально содержавшегося в пробе, на момент окончания процедуры. Термин используется в аналитической и препаративной химии для обозначения доли общего количества вещества на выходе после химической процедуры. Измеряется путем внесения известного количества аналита в пустую матрицу и сравнения его с количеством, установленным в результате анализа.

reference method – эталонный метод: метод, разработанный организациями или группами, которые используют совместные исследования или аналогичные подходы, для его утверждения. Его значимость зависит от авторитетности организаций, принявших его.

reference standard – контрольный эталон: стандарт, обычно высочайшего качества, имеющийся в данном месте, по которому в этом месте производятся измерения.

reliability – надежность: степень, с которой эксперимент, испытание или методика измерений дают точные результаты в повторяющихся испытаниях.

repeatability (or repeatable) – повторяемость (или повторяемый): степень близости результатов последовательных измерений одного и того же аналита, проведенных в повторяющихся условиях, например тем же методом, с тем же материалом, тем же оператором и той же лабораторией за небольшой период времени. Результаты выражаются в виде среднеквадратичного отклонения повторяемости, коэффициента вариации повторяемости или доверительного интервала среднего значения. Степень близости результатов последовательных измерений одного и того же измеряемого параметра, выполненных при одних и тех же условиях измерений.

replicability* – возможность повторения*: см. replicate analysis (повторный анализ).

replicate analysis – повторный анализ: многократный анализ отдельных порций исследуемого материала с использованием одного и того же метода испытаний в одинаковых условиях, например тот же оператор, та же аппаратура, та же лаборатория.

reproducibility (within laboratory) – воспроизводимость (в лаборатории): степень близости результатов последовательных измерений одного и того же аналита в идентичном материале, проведенных одним и тем же методом в разных условиях, например разными операторами, в разных лабораториях и со значительным разнесением во времени. Результаты выражаются в виде среднеквадратичного отклонения воспроизводимости, коэффициента вариации воспроизводимости или доверительного интервала среднего значения. Эта величина отражает также точность метода при одних и тех же условиях работы в узком временном интервале. Степень близости результатов измерений одной и той же величины, выполняемых при изменяющихся условиях измерения.

robustness* – устойчивость*: способность метода не поддаваться влиянию небольших, намеренно осуществляемых изменений основных параметров метода. Устойчивость аналитической процедуры характеризует ее способность сохранять устойчивость при небольших, намеренно осуществляемых изменениях основных параметров метода и служит свидетельством его надежности при нормальном использовании.

ruggedness* – **прочность***: способность процесса измерения выдерживать небольшие неконтролируемые или непреднамеренные изменения в условиях его реализации. Прочность аналитического метода характеризует степень воспроизводимости результатов испытаний, полученных путем анализа одних и тех же проб в разных условиях, например в разных лабораториях, разными аналитиками, приборами и наборами реактивов, при разных сроках проведения анализа, разным температурном режиме и разной продолжительности анализа. Прочность обычно определяется как невосприимчивость результатов испытаний к изменениям рабочих параметров и условий аналитического метода. Прочность служит мерой воспроизводимости результатов испытаний при изменении условий в пределах, которых можно ожидать в разных лабораториях от разных аналитиков.

ruggedness test* – **испытание на прочность***: внутрилабораторный экспериментальный план, применяемый до проведения межлабораторного исследования для проверки хода аналитического процесса при небольших изменениях условий среды и/или выполнения анализа, подобных тем, которые могут иметь место в разных лабораториях.

selectivity (or specificity) – **избирательность (или специфичность)**: степень, в которой метод может определить конкретный аналит (отдельные аналиты) в сложной смеси без примесей из других компонентов этой смеси. Метод, являющийся абсолютно избирательным для аналита или группы аналитов, называется специфическим. Термин специфический (в анализе) означает высшую степень избирательности. Качественная: степень, в которой другие вещества препятствуют определению того или иного вещества в соответствии с данной процедурой; количественная: термин, используемый в сочетании с другими существительными (например, постоянный коэффициент, индекс, фактор, число) для количественной характеристики помех.

sensitivity – **чувствительность**: а) различие в концентрации аналита, соответствующее наименьшему обнаруживаемому различию в реакции метода. Представляется углом наклона калибровочной кривой. Эквивалентна также утроенному среднему значению фона, полученному для пустых проб из максимально возможного числа источников (минимум 5, но в идеале – 20 различных источников). Иногда ошибочно используется для обозначения предела обнаружения;

б) частота истинно положительных результатов, полученных при испытании проб, в которых, насколько известно, содержится аналит¹¹;

с) изменение в отклике измерительного прибора, деленное на соответствующее изменение воздействующего фактора.

specification – **технические условия**: документ, устанавливающий требования, как правило, в письменной форме.

specificity – **специфичность**: а) см. selectivity (избирательность);

б) частота истинно отрицательных результатов, полученных при испытании проб, в которых, насколько известно, не содержится аналит;

с) способность метода измерять в пробах только то, что требуется. "Специфичность – это способность однозначно оценивать аналит в присутствии других компонентов, присутствия которых можно ожидать. Обычно в их число могут входить примеси, продукты распада, матрица и т. д."

specimen – **проба**: любой материал для оценки, исследования или анализа.

spiked sample – **проба с добавками**: исследуемый материал, содержащий известную добавку аналита.

stability – **стабильность (пробы в процессе анализа)**: устойчивость к распаду или иным химическим изменениям или физическому разделению.

standard analyte* – **стандартный аналит***: четко определенное вещество максимально доступной степени чистоты для использования в качестве эталона при анализе.

standard deviation – **среднеквадратичное отклонение**: статистическое значение, характеризующее разброс или дисперсию значений в распределении значений. Рассчитывается как корень квадратный из дисперсии. Может быть применено ко всем видам повторяемых измерений, например измерениям между партиями, внутри партии, повторяемости, воспроизводимости и т. д.

standard operating procedure (SOP) – **стандартные рабочие инструкции (СРИ)**: письменные инструкции, в которых изложено, как осуществлять определенные лабораторные виды работ.

system suitability test* – **испытание системы на соответствие требованиям***: утверждение аналитической системы (испытание на соответствие требованиям) в соответствии с документально оформленными техническими условиями для конкретного аналитического метода¹².

systematic error – **систематическая ошибка**: см. error (ошибка).

technique* – **технический прием***: представляет собой научный прием, такой, например, как газовая хроматография или ультрафиолетовая спектрометрия, который может применяться для получения данных о составе материала. Обычно технический прием не применяется непосредственно к пробе, поскольку предварительно, как правило, требуется провести экстракцию и предпринять другие шаги. Поэтому технический прием, как правило, используется на последнем этапе аналитического метода, который представляет собой конечное определение или определение на конечном этапе.

test – **испытание, исследование**: техническая операция, заключающаяся в установлении одной или нескольких характеристик или оценке характеристик данной продукции, материала, оборудования, организма, физического явления, процесса или услуги в соответствии с установленной методикой.

theoretical probability distribution – **теоретическое распределение вероятностей**: ожидаемое число случаев, необходимое для получения определенного числа благоприятных исходов в большом количестве опытов. Важными видами теоретического распределения вероятностей являются нормальное, хи-квадрат, t- и F-распределения.

threshold – **порог**: характерный признак, значимая величина, уровень или предел, при которых начинает происходить или возникать некое событие. См. также cut-off concentration (критическая концентрация).

traceable – **прослеживаемый**: см. traceability (прослеживаемость).

traceable standard* – **прослеживаемый эталон***: контрольный эталон, обладающий также свойством прослеживаемости. Обычно имеет сертификат анализа, в котором указываются национальные или международные стандарты, использованные для определения его состава.

traceability – **прослеживаемость**: способность проследить предысторию, использование или местонахождение объекта с помощью идентификации, которая регистрируется. Свойство результата измерений, благодаря которому его можно связать с соответствующими эталонами, обычно международными или национальными, через непрерывную цепь сопоставлений. Свойство результата измерений или значения эталона, посредством которого он может быть связан с заданной неопределенностью, заданными контрольными значениями, как правило, с национальными или международными эталонами (через непрерывную цепь сопоставлений).

Возможность проследить предысторию, применение или местонахождение рассматриваемого объекта.

true value – истинное значение: см. value (значение).

uncertainty – неопределенность: связанный с результатом измерения параметр, характеризующий дисперсию значений, которые обоснованно могут быть отнесены к аналиту.

Оценка, связываемая с результатом испытания и характеризующая диапазон значений, в котором, как утверждается, располагается истинное значение.

upper limit of quantification (ULOQ) – верхний предел вычисляемости (ВПВ): максимальное количество аналита в пробе, которое можно количественно определить с соответствующим уровнем правильности и точности.

validation – утверждение: подтверждение путем экспертизы и представления объективного доказательства того, что особые требования для конкретного применения соблюдены. См. также method validation (утверждение метода).

value – значение: выражение величины в виде некоторого числа с соответствующей единицей измерения.

true value – истинное значение: значение, характеризующее величину, с идеальной точностью определенное в условиях, которые существуют в момент рассмотрения этой величины. Истинное значение величины является идеальным понятием и, как правило, не может быть известно точно.

Значение, согласующееся с определением данной конкретной величины.

verification – проверка: подтверждение путем экспертизы и представления объективного доказательства того, что установленные требования были выполнены.

Подтверждение путем представления объективного доказательства того, что установленные требования были выполнены.

working range* – рабочий диапазон*: см. range (диапазон).

Литература

- ¹ National Institute for Drug Abuse, *Urine Testing for Drugs of Abuse*, Research Monograph 73 (Rockville, Maryland, Department of Health and Human Services, 1986).
- ² IUPAC, Compendium of Analytical Nomenclature, The Orange Book - 3rd Edition, J. Inczedy, T. Lengyel, and A.M. Ure, Blackwell Science, 1998 [ISBN 0-632-05127-2], available on-line at http://old.iupac.org/publications/analytical_compendium/
- ³ IOC/Reference Materials Committee of ISO, "Quality control of analytical data produced in chemical laboratories", Publication 271, draft protocol presented to the Fifth International Symposium on the Harmonization of Internal Quality Assurance Schemes for Analytical Laboratories, Washington, D.C., 23 July 1993.
- ⁴ International Organisation for Standardisation, *International Vocabulary of Basic and General Terms Used in Metrology* (Geneva, 1984).
- ⁵ European Community, Guideline Criteria for Reference Methods, BNL SP/Lab/div (92) 5 (1992), p. 27.
- ⁶ IOC/REMCO N 271: Quality Control of Analytical Data Produced in Chemical Laboratories, presented at the Fifth International Symposium on the Harmonization of Internal Quality Assurance Schemes for Analytical Laboratories, 23 July, 1993, Washington D.C.
- ⁷ Chambers English Dictionary, W & R Chambers Ltd., Edinburgh (1990).
- ⁸ International Organization for Standardization / Development Information System 8402, Quality Management and Quality Assurance Vocabulary (Geneva, 1991).
- ⁹ G.T. Wernimont in W. Spendley (Ed.), *Use of Statistics to Develop and Evaluate Methods*, Association of Official Analytical Chemists, Arlington, VA, p 78-82 (1985).
- ¹⁰ *Quality Assurance: the Route to Efficiency and Competitiveness*, 3rd Edition, L. Stebbing, Ellis Horwood (1993).
- ¹¹ R.S. Galen and S.R. Gambino, *Beyond Normality: The Predictive Value and Efficiency of Medical Diagnoses*, John Wiley & Sons, New York, 1975.
- ¹² L. Huber, *Validation of Computerized Analytical Systems*, Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, IL, 1996.