

ИНФОРМАЦИЯ. НОВОСТИ. СОБЫТИЯ / INFO. NEWS. EVENTS

■ ОБЗОР ПРОФИЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ / OVERVIEW OF SPECIAL EVENTS

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДОВ ИСПЫТАНИЙ, ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ОШИБКИ И НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ

VALIDATION OF TEST METHODS, HUMAN ERRORS AND MEASUREMENT UNCERTAINTY OF RESULTS

Кусельман Илья

Независимый консультант по метрологии, Модиин, Израиль
ilya.kuselman@gmail.com

Третий семинар по метрологии и качеству результатов в аналитической химии, проводимый раз в два года совместно Международной организацией теоретической и прикладной химии (IUPAC) и Международной кооперацией для прослеживаемости в аналитической химии (CITAC), состоялся 23 января 2017 года в Кфар Маккабия, Израиль. Семинар был организован с участием Израильского общества аналитической химии (IACS), Израильского управления по аккредитации лабораторий (ISRAC) и компании Биофорум (Bioforum Ltd). Спонсором выступила корпорация «Сигма-Алдрич», которая является сегодня частью компании «Мерк» (Sigma-Aldrich/Merck). Отчеты о предыдущих двух семинарах опубликованы в журнале *Chemistry International* [1, 2].

Настоящий семинар, названный «Валидация методов испытаний, человеческие ошибки и неопределенность результатов измерений», был запланирован как этап проекта IUPAC www.iupac.org/project/2016-007-1-500. Валидация методов испытаний (в том числе химико-аналитических) – одно из основных требований при подтверждении компетенции испытательных и калибровочных лабораторий (ISO/IEC 17025 [3]) и лабораторий референтных измерений в лабораторной медицине (ISO 15195 [4]). Эти же требования выдвигаются национальными регуляторами, например Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США, Агентством по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения Велико-

британии и др. Существует ряд руководств в различных отраслях промышленности и химико-аналитических обществах, адаптирующих данные требования для конкретных целей и лабораторий.

Основной задачей семинара являлось обсуждение опыта химиков-аналитиков, метрологов и специалистов по качеству в области валидации методов в фармацевтической промышленности, испытаниях продуктов питания, анализе окружающей среды и других областях. Это обсуждение включало следующие темы:

- использование результатов изучения человеческих ошибок для валидации аналитических методов;
- оценка неопределенности результатов испытаний как часть задачи валидации методов испытаний;
- оценка вероятностей неверных решений при установлении соответствия нормам результатов испытаний, полученных валидируемыми методами.

Семинар открыл д-р Илья Кусельман, председатель Международного консультационного комитета семинара. Затем д-р Бертил Магнуссон, Государственный испытательный / технический исследовательский институт Швеции (SP Technical Research Institute of Sweden), прочел ключевую лекцию «Соответствие цели аналитических методов: валидация метода в лаборатории и связанные с этим темы», разъясняющую соответствующее руководство Европейского сообщества организаций по аналитической химии (Eurachem) [5]. Г-н Илан Ландсман (Mr. Ilan Landsman), ISRAC, Израиль, информировал участников

семинара в его лекции об изменениях в требованиях к валидации и верификации методов при аккредитации измерительных и испытательных лабораторий в новой версии стандарта ISO/IEC 17025, которая сейчас проходит процедуру голосования и будет, по-видимому, издана в текущем году. Следующая лекция об установлении и использовании целевой (допустимой) неопределенности результатов измерений в аналитической химии была прочитана проф. Рикардо да Сильва, Лиссабонский университет (Prof. Ricardo J.N.B. da Silva, University of Lisbon), Португалия. Она была посвящена такому ключевому понятию в валидации методов, как «соответствие цели» или «соответствие предназначению», в терминах неопределенности результатов измерений и ее целевой величины, описанных в руководстве Eurachem/CITAC [6]. Оценка вероятностей неверных решений (рисков) при установлении соответствия результатов испытаний нормам, обусловленных измерительной неопределенностью, была предметом лекции д-ра Франчески Пеннеки, Национальный институт метрологических исследований Италии (Dr. Francesca Pennecchi, Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica – INRIM). Ее лекция, основанная на рекомендациях Совместного комитета по руководствам в метрологии (JCGM) [7], Eurachem/CITAC [8] и IUPAC/CITAC [9], помогла участникам семинара понять метрологические и математические основы, необходимые для расчетов этих рисков. Д-р Пеннеки информировала также о лекции разработчиков проекта IUPAC по оценке общего риска неверных решений при установлении соответствия нормам многокомпонентного материала, запланированной на следующий день, на конференции «Исраналитика» [10].

В лекции д-ра Кусельмана «Исследование человеческих ошибок как часть валидации метода» было предложено использовать для валидации составление карты возможных сценариев человеческих ошибок на различных этапах анализа, в соответствии с руководством IUPAC/CITAC [11]. Результаты такого исследования могут быть полезны для правильного формулирования бюджета неопределенности результатов измерений, усовершенствования стандартной процедуры измерений, а также для тренинга аналитиков (как избежать ошибок) и для руководства. Карта сценариев ошибок, включенная в отчет по валидации, может быть также полезна как контрольный список вопросов для оценки готовности аналитика к выполнению анализа, и др. Г-жа Карен Гинсбури, Фармацевтический консалтинг (Ms. Karen Ginsbury, PCI Pharmaceutical Consulting), Израиль, рассказала в своей лекции о практическом применении управления рисками в химическом анализе, также обра-

щая внимание в основном на человеческие ошибки как фактор риска. Она сказала, что предотвращение ошибок в процессе анализа возможно за счет:

1) вложений в образование и улучшения знаний персонала, ответственного за написание методов (стандартных процедур измерений);

2) выполнения робастной валидации после формальной оценки рисков;

3) мониторинга рисков с использованием контрольных карт и непрерывного процесса верификации метода анализа;

4) корректирующих и упреждающих действий (CAPA), аудита, ошибки и отклика на нее как связи в отношении риска;

5) обзора управления процесса анализа как обзора рисков и улучшения оценки рисков.

После этих лекций д-р Микела Сега (Dr. Michela Segà), INRIM, Италия, провела дискуссию (круглый стол) на тему «Существует ли связь между валидацией методов, человеческими ошибками и оценкой неопределенности результатов измерений?». Д-р Кусельман представил на обсуждение в этой связи вопрос об учете систематического отклонения (bias) результатов измерений, испытаний или анализа в расчете измерительной неопределенности в законодательной метрологии. В рекомендациях Международной организации законодательной метрологии (например, OIML R111-1 [12] и OIML R126 [13]) это отклонение ограничено «максимальной допустимой ошибкой». Однако в дополнение к этому bias также должен быть принят во внимание как часть измерительной неопределенности при оценке соответствия результата измерения номинальной величине, например номинальному весу или предельно допустимому содержанию алкоголя в выдыхаемом водителем воздухе по национальному закону. Д-р Магнуссон предположил, что таким образом уровень доверительной вероятности результата измерения или испытания для целей законодательной метрологии больше, чем обычный (95 %). Д-р Маркус Обкирчер (Dr. Markus Obkircher), Merck, Швейцария, обсудил роль сертифицированных стандартных образцов (CRMs) для оценки bias при валидации методов и рассказал о разработках Sigma-Aldrich/Merck в области CRMs.

Вторая часть дня семинара началась с лекции проф. Эмиля Башканского, OPT Брауде Колледж (Prof. Emil Bashkansky, OPT Braude College), Израиль. Эта лекция была посвящена валидации качественных методов, оценке их воспроизводимости и сходимости. Профессор Башканский обсудил применение таких статистических методов, как «категорийный анализ

дисперсии» (CATANOVA) и «ординальный анализ дисперсии» (ORDANOVA) для анализа результатов испытаний номинальных и ординальных свойств. В качестве примера были проанализированы результаты экспертных оценок цвета жемчужин, выращенных в пресноводных бассейнах.

Д-р Аннели Крув, Университет Тарту (Dr. Anneli Kruve, University of Tartu), Эстония, говорила в своей лекции о роли матрицы анализируемого материала или объекта при валидации методов, основанных на жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC/MS). Доктор Шуламит Левин, Вотерс (Dr. Shulamit Levin, Waters), Израиль, доложила об использовании чистоты пика и спектрального соответствия в процессе валидации методов жидкостной хроматографии (LC). Темой лекции д-ра Бьянки Аврамович, Фармацевтическая компания «Тева» (Dr. Bianca Avramovitch, Teva Pharmaceutical Industries Ltd), Израиль, было «Аналитическое планирование качества (AQbD) на практике: оценка рисков основанная на методологии анализа эффекта отказа (FMEA), примененная для приготовления сложных проб и хроматографического разделения загрязнений в них». Как и на прошлом семинаре в 2015 году, д-р Орна Дрейзен, «Некстар Хемфарма Солюшинс» (Dr. Orna Dreazen, Nextar Chempharma Solutions Ltd), Израиль, подвела итог дню работы, спрашивая участников семинара в ее лекции «Может ли теория (валидации методов) работать в реальности?» Д-р Дрейзен сказала, что ее опыт работы в фармацевтической промышленности указывает на ряд проблем: на план валидации влияют практические обстоятельства, такие как наличие проб материала, их стоимость, продолжительность валидации и др. Кроме

того, во время валидации может быть обнаружена плохая воспроизводимость результатов измерений и/или их недостаточная правильность, требующие возвращения на стадию разработки метода. Таким образом, важно понимание, что валидация метода анализа является нерутинной задачей.

Затем круглый стол «Как можно запланировать валидацию, чтобы снабдить пользователя метода максимальной информацией?» был проведен д-ром Рафаэлем Баром, БР «Консалтинг» (Dr. Raphael Bar, BR Consulting), Израиль. Д-р Кусельман обсудил новое руководство Международной ассоциации официальных химиков-аналитиков (AOAC International) [14], включающее критерии характеристик аналитических методов, которые могут быть применены при валидации. Д-р Хельмут Брода, «Перкин Эльмер» (Dr. Hellmuth Broda, Perkin Elmer), Швейцария, рассказал о сервисе, недавно организованном его компанией, для валидации аналитических методов и других задач, возникающих на различных этапах разработки и применения методов. Д-р Михаил Заяц, Институт защиты растений, Республика Беларусь, возвратился к таким вызовам в валидации методов газовой хроматографии (GC), как матричный эффект и нарушение линейности отклика измерительной системы.

Больше деталей о семинаре и презентации (pdf-файлы) можно найти на сайте семинара: <http://bioforumconf.com/satellite-event2017>.

В следующие два дня, 24–25 января, участники семинара продолжили обсуждение на конференции и выставке «Исраналитика-2017» (<http://www.isranalytica.org.il>).

Английская версия настоящего сообщения опубликована в журнале *Chemistry International* [15].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuselman I., Fajgelj A. (2013). Human errors and out-of-specification test results. *Chem. Int.* 35/3: 30–31.
2. Kuselman I. (2015). Human errors and quality of chemical analytical results. *Chem. Int.* 37/3: 30–32.
3. ISO/IEC 17025 (2005). General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
4. ISO 15195 (2003). Laboratory medicine – Requirements for reference measurement laboratories.
5. Magnusson B., Örnemark U. (eds.) (2014). Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, 2nd ed. URL: www.eurachem.org.
6. Bettencourt da Silva R., Williams A. (eds.) (2015). Eurachem/CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement, 1st ed. URL: www.eurachem.org.
7. JCGM 106 Guide (2012): Evaluation of measurement data – The role of measurement uncertainty in conformity assessment. URL: www.bipm.org.
8. Ellison S.L.R., Williams A. (eds.) (2007). Eurachem/CITAC Guide: Use of uncertainty information in compliance assessment, 1st ed. URL: www.eurachem.org.
9. Kuselman I., Pennechi F., Burns C., Fajgelj A., de Zorzi P. (2012). IUPAC/CITAC Guide: Investigating out-of-specification test results of chemical composition based on metrological concepts (IUPAC Technical Report). URL: www.citac.cc.
10. Kuselman I., Pennechi F., da Siva R.J.N.B., Hibbert D.B. (2017). Total risk of false decisions on conformity of multicomponent material due to measurement uncertainty (abstract). Isranalytica Conference and Exhibition, Tel Aviv, Israel. URL: www.isranalytica.org.il.

11. Kuselman I., Pennechi F. (2016). IUPAC/CITAC Guide: Classification, modeling and quantification of human errors in a chemical analytical laboratory (IUPAC Technical Report). URL: www.citac.cc; the Guide overview see in: *Chem. Int.* (2016) 38/5: 27–30.
12. OIML R 111-1 (2004). Weights of classes E₁, E₂, F₁, F₂, M₁, M₁₋₂, M₂, M₂₋₃ and M₃. Part 1: Metrological and technical requirements. URL: www.oiml.org.
13. OIML R 126 (2012). Evidential breath analyzers. URL: www.oiml.org.
14. AOAC International (2016). Guidelines for method performance requirements. URL: www.aoac.org.
15. Kuselman I. (2017). Validation of test methods, human errors and measurement uncertainty of results. *Chem. Int.* 39/2: 40–42.