

Э. Причард, В. Барвик

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА В АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

*Перевод с английского языка
под редакцией И. В. Болдырева*

ПРОФЕССИЯ

ЦЕНТР
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ
ПРОГРАММ
ПРОФЕССИЯ

Санкт-Петербург
2014

QUALITY ASSURANCE IN ANALYTICAL CHEMISTRY

Elizabeth Prichard and Vicki Barwick
LGC, Teddington, UK



valid analytical measurement



John Wiley & Sons, Ltd



*Setting standards
in analytical science*

ББК 24.4
УДК 543.6
К 66

Э. Причард, В. Барвик

К 66 Контроль качества в аналитической химии. / Пер. с англ. под ред. И. В. Болдырева — СПб. : ЦОП «Профессия», 2014. — 320 с., ил.

ISBN 978-5-91884-023-8

ISBN 978-0-470-01204-8 (англ.)

Издание посвящено контролю качества работы аналитических лабораторий. Все положения и методики изложены на основе обновленных международных стандартов *ISO/IEC 17025*, *ISO 15189*, *ISO 9001*. Подробно описаны все этапы аналитических работ — подготовка проб, подготовка к анализу, проведение измерений, обработка данных. Описан комплексный контроль качества, включая внутрилабораторный контроль, внешний аудит, а также аккредитацию лаборатории. Специальные разделы посвящены статистическим методам, ведению документации, валидации методик.

Книга адресована химикам-аналитикам; специалистам лабораторий, занимающимся испытаниями веществ и материалов; экспертам органов по аккредитации, а также специалистам, осуществляющим контрольно-надзорную деятельность в области испытаний.

ББК 24.4
УДК 543.6

All Right Reserved. Authorised translation from the English language edition published by John Wiley & Sons Limited. Responsibility for the accuracy of the translation rests solely with EPC "Professiya" and is not the responsibility of John Wiley & Sons Limited. Not part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyright holder, John Wiley & Sons Limited.

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Информация, содержащаяся в данной книге, получена из источников, рассматриваемых издательством как надежные. Тем не менее, имея в виду возможные человеческие или технические ошибки, издательство не может гарантировать абсолютную точность и полноту приводимых сведений и не несет ответственности за возможные ошибки, связанные с использованием книги.

ISBN 978-0-470-01204-8 (англ.)
ISBN 978-5-91884-023-8

© John Wiley & Sons, Limited, 2007
© ЦОП «Профессия», 2011
© ЦОП «Профессия», 2011: перевод, оформление

Оглавление

Предисловие к русскому изданию.....	11
Предисловие к серии	12
Предисловие.....	14
Благодарность	16
Использованные сокращения, аббревиатуры и символы	17
Об авторах.....	21
ГЛАВА 1. Необходимость получения достоверных результатов	23
1.1. Зачем нужны аналитические работы	23
1.2. Социальный и экономический урон от «неправильных анализов»	24
1.3. Что мы понимаем под термином «качество»	26
1.4. Требования заказчика	27
1.5. Цель анализа	29
Выводы	31
Литература	31
ГЛАВА 2. Общие принципы обеспечения качества и контроля качества.....	33
2.1. Введение в обеспечение качества.....	33
2.2. Система менеджмента качества, обеспечения качества (<i>QA</i>) и контроля качества (<i>QC</i>).....	36
2.3. Различные стандарты и их основные положения.....	37
2.3.1. Общие положения стандартов <i>ISO 9001</i> , <i>ISO/IEC 17025</i> и <i>ISO 15189</i>	40
2.3.2. Положения стандарта <i>ISO 9001:2000</i>	41
2.3.3. Положения стандарта <i>ISO/IEC 17025:2005</i>	42
2.3.4. Положения стандарта <i>ISO 15189:2007</i>	43
2.3.5. Надлежащая лабораторная практика (<i>GLP</i>)	43
2.4. Лучшая практика	44
Выводы	46
Литература	46
ГЛАВА 3. Отбор проб	49
3.1. Определение терминов	49
3.2. Виды проб	53
3.2.1. Представительная проба.....	54
3.2.2. Селективная проба.....	55
3.2.3. Рандомизированная (случайная) проба.....	55
3.2.4. Композитная (смешанная) проба	56
3.3. План отбора проб.....	56
3.3.1. Юридические и нормативные требования	57
3.3.2. Виды отбора проб.....	58

3.3.2.1. Вероятностная выборка	58
3.3.2.2. Неслучайный (направленный) отбор	59
3.3.2.3. Отбор проб объемных материалов	59
3.3.2.4. Отбор проб для приемочного контроля	59
3.4. Количество проб и размер пробы	60
3.4.1. Неопределенность отбора пробы	61
3.4.2. Количество первичных проб	62
3.5. Отбор субпробы (части пробы)	68
3.5.1. Методики отбора субпробы	69
3.5.1.1. Твердый материал	69
3.5.1.2. Жидкий материал	71
3.6. Транспортировка и хранение пробы	71
3.6.1. Срок хранения	75
Выводы	76
Литература	77
ГЛАВА 4. Подготовка к анализу	79
4.1. Выбор метода	79
4.2. Источники методик	80
4.3. Факторы, которые следует учитывать при выборе метода	84
4.3.1. Предел обнаружения	84
4.3.2. Прецизионность	85
4.3.3. Смещение/степень извлечения аналита	87
4.3.4. Точность	87
4.3.5. Время	88
4.3.6. Необходимое оборудование	88
4.3.7. Размер пробы	89
4.3.8. Стоимость	89
4.3.9. Безопасность	90
4.3.10. Избирательность	90
4.3.11. Сделайте свой выбор	90
4.4. Рабочие характеристики применяемых методик	92
4.4.1. Рабочие характеристики выбранных методик определения аналитов	95
4.4.1.1. Тонкослойная хроматография	95
4.4.1.2. Разделение методом газовой или жидкостной хроматографии	97
4.5. Причины неправильных аналитических результатов	98
4.5.1. Некомпетентность	99
4.5.2. Применяемая методика	100
4.5.3. Загрязнение	100
4.5.4. Помехи	100
4.5.5. Потерн и/или разложение	103
4.6. Валидация методики	103
4.6.1. Избирательность	108
4.6.2. Прецизионность	109
4.6.3. Смещение/правильность	113
4.6.3.1. Расчет параметров смещения	116
4.6.4. Диапазон измерений, предел обнаружения (<i>LoD</i>) и предел количественного определения (<i>LoQ</i>)	117
4.6.4.1. Проверки линейности	120
4.6.5. Исследование устойчивости методики	122
4.6.6. Отчет о валидации и документация	124
Выводы	125

Приложение.....	125
Документирование методики	125
Список уточнений и пересмотров методики	125
Литература	130
ГЛАВА 5. Проведение измерений	131
5.1. Надлежащая лабораторная практика.....	131
5.1.1. Преданалитическая стадия.....	132
5.1.2. Анализ	133
5.1.3. После анализа	134
5.2. Калибровка	135
5.3. Обеспечение метрологической прослеживаемости	140
5.3.1. Образцы сравнения.....	141
5.3.2. Химические стандарты	143
5.3.2.1. Внешняя стандартизация	143
5.3.2.2. Внутренняя стандартизация	144
5.4. Контроль качества	148
5.4.1. «Холостые» пробы.....	149
5.4.2. Образцы контроля (ОК)	149
5.4.3. Повторные пробы	150
5.4.4. Слепые пробы	150
5.4.5. Химические стандарты и добавки	150
5.5. Лабораторная среда	151
5.5.1. Факторы, влияющие на качество	151
5.5.2. Планировка лаборатории	152
5.5.3. Размещение оборудования	152
5.5.4. Мониторинг изменений	153
5.6. Оборудование, стеклянная посуда и приспособления.....	153
5.6.1. Выбор.....	153
5.6.2. Пригодность.....	155
5.6.3. Квалификация оборудования.....	156
5.6.4. Очистка.....	158
5.6.5. Сухка	159
5.7. Химические реактивы и расходные материалы.....	159
5.7.1. Класс чистоты	160
5.7.2. Маркировка.....	162
5.7.3. Приготовление реактивов	164
5.7.4. Манипуляции.....	165
5.7.5. Контейнеры.....	165
5.7.6. Хранение	167
5.7.7. Безопасность	167
5.7.8. Утилизация отходов	169
5.8. Техническое обслуживание и калибровка оборудования.....	169
Выводы	171
Литература	172
ГЛАВА 6. Обработка данных	173
6.1. Основы статистики.....	173
6.1.1. Совокупности и выборки	173
6.1.2. Описание распределения данных	174
6.1.3. Основные расчеты	177
6.1.3.1. Среднее.....	177

6.1.3.2. Дисперсия	177
6.1.3.3. Стандартное отклонение	178
6.1.3.4. Относительное стандартное отклонение и коэффициент вариации	178
6.1.3.5. Стандартное отклонение среднего	179
6.1.3.6. Доверительный интервал для среднего	180
6.2. Контрольные карты	180
6.2.1. Карты Шухарта	181
6.2.2. Карты скользящего среднего	184
6.2.3. Карты кумулятивных сумм (<i>CUSUM</i>)	186
6.2.4. Карта размахов	188
6.3. Неопределенность измерения	190
6.3.1. Процесс измерения	190
6.3.2. Понятие неопределенности	191
6.3.3. Погрешности	191
6.3.3.1. Случайная погрешность	192
6.3.3.2. Систематическая погрешность	192
6.3.4. Прецизионность, смещение и точность	194
6.3.5. Оценка неопределенности	196
6.3.5.1. Спецификация	196
6.3.5.2. Идентификация	197
6.3.5.3. Количественная оценка	200
6.3.5.4. Объединение	204
6.3.6. Расширенная неопределенность	208
6.3.7. Использование неопределенности	209
6.3.7.1. Интерпретация результатов	209
6.3.7.2. Улучшение качества результатов	211
Выводы	211
Литература	212
ГЛАВА 7. Бенчмаркинг вашей лаборатории	213
7.1. Программы проверки квалификации	214
7.2. Организация программ проверки квалификации	216
7.3. Применение статистических методов в программах проверки квалификации	218
7.3.1. Опорное значение	218
7.3.1.1. По процедуре приготовления	219
7.3.1.2. Сертифицированные значения <i>CRM</i>	219
7.3.1.3. Установленные значения (<i>RM</i>)	219
7.3.1.4. Согласованные значения от экспертных лабораторий	220
7.3.1.5. Согласованные значения от лабораторий-участников	220
7.3.2. Целевой диапазон	221
7.3.2.1. Заданное значение	222
7.3.2.2. Прогнозный	222
7.3.2.3. Результаты совместных исследований	222
7.3.2.4. Общая модель	223
7.3.2.5. Данные, полученные в раунде программы <i>PT</i>	223
7.3.3. Оценки	223
7.3.4. Комбинация z -индексов	225
7.3.5. Интерпретация численных оценок	226
7.3.6. Робастная статистика	228
7.4. Как извлечь максимальную пользу из участия в программах <i>PT</i>	231
7.5. Совместные исследования	233
Выводы	234
Литература	235

ГЛАВА 8. Документация. Управление документами	237
8.1. Документация	237
8.1.1. Руководство по качеству.....	237
8.1.2. Вспомогательные документы	238
8.1.3. Управление записями	239
8.1.4. Записи.....	239
8.1.5. Внесение записей.....	240
8.1.6. Идентификация записи.....	241
8.1.7. Контроль документов и записей	242
8.1.8. Отчет о результатах	243
8.1.9. Копирование записей.....	245
8.1.10. Хранение и архивирование записей.....	245
8.2. Мнения и толкования.....	245
8.2.1. Примеры ситуаций, в которых могут быть затребованы мнения и толкования	246
8.2.2. Аккредитация в части «мнений и толкований»	247
Выводы	248
Литература	248
ГЛАВА 9. Менеджмент качества	249
9.1. Система менеджмента	249
9.1.1. Выгода от внедрения системы менеджмента качества	251
9.1.2. Типы стандартов менеджмента для лабораторий	253
9.2. Стандарты, доступные для лабораторий	255
9.2.1. Требования надлежащей лабораторной практики (<i>GLP</i>)	255
9.2.1.1. Менеджмент.....	256
9.2.1.2. Роль руководителя исследования.....	256
9.2.1.3. Программа обеспечения качества	256
9.2.1.4. Помещения	257
9.2.1.5. Оборудование.....	257
9.2.1.6. Инструкции по работе с испытательным оборудованием	257
9.2.1.7. Планирование и проведение исследования.....	258
9.2.1.8. Требования к компьютеризованным системам и электронным записям.....	258
9.2.1.9. Итоговый отчет	261
9.2.1.10. Сохранение данных.....	261
9.2.1.11. Аудит	261
9.2.1.12. Сравнение с <i>ISO/IEC 17025:2005</i>	262
9.2.2. Требования <i>ISO/IEC 17025</i>	263
9.2.2.1. Требования к менеджменту	265
9.2.2.2. Технические требования.....	265
9.2.3. Требования <i>ISO 9001</i>	265
9.2.3.1. Политика в области качества.....	266
9.3. Руководство по качеству и другая документация	266
9.4. Аудит.....	267
9.4.1. Ответственность за проведение внутренних аудитов качества	269
9.4.2. Планирование внутренних аудитов качества	270
9.4.3. Обучение аудиторов	271
9.4.4. Проведение внутренних аудитов качества.....	271
9.4.5. Рамки внутренних аудитов качества	273
9.4.6. Вертикальный аудит.....	274
9.4.7. Виды несоответствий.....	274

9.5. Анализ системы менеджмента	276
9.5.1. Организация и рамки анализа менеджмента.....	276
9.6. Ответственность персонала лаборатории за качество.....	277
9.6.1. Ответственность руководства лаборатории за качество.....	278
9.6.2. Обязанности менеджера по качеству	278
9.6.3. Обязанности отдельных сотрудников	278
Выводы	279
Литература	279
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	287
Таблица критических значений двусторонних t -критериев Стьюдента	287
Ответы на тесты.....	288
Глава 3	288
Ответ на тест 3.1а	288
Ответ на тест 3.1б.....	288
Ответ на тест 3.2	289
Ответ на тест 3.3	289
Глава 4	289
Ответ на тест 4.1	289
Ответ на тест 4.2	291
Ответ на тест 4.3	291
Глава 5	293
Ответ на тест 5.1	293
Ответ на тест 5.2	293
Ответ на тест 5.3	294
Ответ на тест 5.4	295
Ответ на тест 5.5	296
Ответ на тест 5.6	297
Глава 6	298
Ответ на тест 6.1	298
Ответ на тест 6.2	298
Ответ на тест 6.3	301
Ответ на тест 6.4	302
Ответ на тест 6.5	302
Ответ на тест 6.6	303
Глава 7	305
Ответ на тест 7.1	305
Глава 9	306
Ответ на тест 9.1	306
Ответ на тест 9.2	307
Библиография.....	308
Глоссарий терминов	310
Единицы СИ и физические постоянные	315
Единицы СИ.....	315
Физические постоянные.....	316
Периодическая таблица химических элементов.....	318

Предисловие к русскому изданию

Есть книги, жанр которых определить достаточно трудно. Лежащая перед вами, уважаемый читатель, книга, конечно, не является монографией, так как она не претендует на глубокое исследование предмета, ее также трудно назвать учебником, так как она явно адресуется не студентам, а специалистам, уже имеющим опыт работы в лаборатории или с лабораторией. Это издание трудно отнести к учебным пособиям, хотя оно может быть использовано в процессе обучения. Это не научно-популярная литература, цель которой — пробудить интерес к какой-нибудь науке или иной деятельности. Сами авторы видят в качестве своего читателя профессионального химика-аналитика, желающего повысить свою квалификацию в процессе внутрифирменного обучения. Я бы сравнил воздействие этой книги на практического аналитика с процессом шлифовки поверхности детали. Она становится совершенной, убираются дефекты, поверхность приобретает однородность. После чтения этой книги у аналитика появляется более цельное понимание смысла своей деятельности. Но, как известно, грубые дефекты шлифованием убрать невозможно. Если в знаниях аналитика имеются глубокие пробелы, например в математической статистике, то с помощью одной этой книги пробел восполнить будет невозможно.

Авторы затрагивают широкий круг вопросов, так или иначе связанных с качеством результата работы лаборатории в целом. Конечно, за пределами внимания авторов остается ряд практических вопросов, интересующих специалистов в отдельных областях аналитических работ, но тема, затронутая ими, столь необычна, что ожидать иного было бы неправильно.

Есть в книге и спорные моменты, мнения, которые пока не стали общепринятой точкой зрения, закрепленной в международных стандартах и иных авторитетных изданиях, но, тем не менее, читателю будет полезно ознакомиться и с этими мнениями тоже.

Безусловно, эта книга будет востребована химиками-аналитиками, работающими во всех применимых областях, а также специалистами иных лабораторий, не являющимися в полном смысле аналитиками, но занимающимися испытаниями веществ и материалов. Полезна эта книга будет и для тех специалистов, которые формулируют задачи для лабораторий и используют полученные ими результаты. И, наконец, это издание вызовет интерес у экспертов органов по аккредитации, а также у специалистов, осуществляющих контрольно-надзорную деятельность в области испытаний.

*И. В. Болдырев,
руководитель органа по аккредитации ААЦ «Аналитика»*

Предисловие к серии

В последние годы широко распространилась система дополнительного образования, что привело к необходимости внедрения более гибких методик обучения, удовлетворяющих требованиям самых разных групп обучающихся. В этом смысле *открытое обучение* оказалось ценным и эффективным методом преподавания, в особенности его оценили студенты, которые по ряду причин не могут пройти традиционный курс полного очного обучения. Серия учебных пособий «*Аналитическая химия: открытое обучение*» (ACOL) впервые была выпущена издательством *John Wiley & Sons, Ltd.* в конце 1980-х гг. Эта серия, в которой охвачены все основные аналитические методы, быстро зарекомендовала себя как ценное учебное пособие — удобное средство обучения для тех, кто по личным обстоятельствам не смог воспользоваться преимуществами более традиционных методов образования в этой конкретной области.

Вслед за первой успешной серией ACOL была представлена серия учебников для открытого обучения под названием «*Аналитические методы в различных областях естественных наук*» (AnTS); цель издания — более глубокое освещение тех областей естественных наук, в которых все шире применяются аналитические приборы и методики. В связи с этим в серии учебных пособий AnTS представлен ряд книг, описывающих не только сами методики, но и те научные дисциплины, которые выдвигают определенные требования к аналитическим методам.

Аналитическая техника усложняется и, соответственно, увеличивается количество веществ, анализ которых в настоящее время становится практически рутинным. Книги представленных серий, описывающие непосредственно аналитические методики, отражают успехи аналитического приборостроения; в то же время они содержат полное и подробное обсуждение фундаментальных концепций и теорий, на которых основан рассматриваемый аналитический метод. В книгах освещаются различные аналитические методы, в том числе общий инструментальный анализ, спектроскопия, хроматография, электрофорез, tandemные методы, электроаналитические методы, рентгеновский анализ, и другие важные темы. Кроме того, серия охватывает применение аналитических методов в таких областях как охрана окружающей среды, биологические науки, клинические анализы, пищевые технологии, криминалистика, фармакология, археология и консервация объектов, полимероведение и исследования твердого тела.

Книги, написанные экспертами в определенных областях, легко читаются и удобны для обучающихся; каждая глава написана в целях обучения и освещения предмета обсуждения. Прогресс в обучении читатель может оценить сам — по тестам и вопросам, размещенным в тексте вместе с материалами для

закрепления и подсказками. Таким образом книги можно эффективно использовать как для самостоятельного обучения, так и для формирования внутренней стратегии образования в промышленных компаниях. Кроме того, каждый текст содержит большое количество дополнительного материала, включая библиографию, списки акронимов и аббревиатур, таблицы единиц системы СИ и важнейшие физические постоянные, а также глоссарии и библиографические ссылки там, где это необходимо.

Таким образом, можно надеяться на то, что настоящая серия учебных пособий окажется ценным и полезным *источником обучающих материалов* как для индивидуально обучающихся, так и для преподавателей научных дисциплин.

Дэйв Эндо (Dave Ando)
Дартфорд, Великобритания

Предисловие

Эта книга представляет собой исправленное и дополненное издание книги «Качество в лаборатории аналитической химии» (*Quality in the Analytical Chemistry Laboratory*), опубликованной в серии *ACOL* около 12 лет назад. Настоящая версия более детально рассматривает технические требования Международных стандартов, принятые большинством лабораторий, в том числе оценку пригодности методики анализа (валидации методики), прослеживаемость и неопределенность измерений. Со времени написания первой книги роль аналитических измерений в большинстве мировых экономик существенно возросла. За последние 10 лет увеличилось число стран, стремящихся принимать участие в международных торговых отношениях. Кроме того, необходимость надежных аналитических измерений, выполняемых экономически эффективными способами, выдвигает новые требования к специалисту-аналитику. Аналитик должен все быстрее проводить измерения в пробах с различными матрицами, зачастую содержащими аналит в очень низких концентрациях. Заказчики аналитических лабораторий требуют свидетельств третьей стороны для того, чтобы доверять результатам работы лаборатории. Поэтому расширены разделы, относящиеся к Международным стандартам и программам проверки квалификации персонала. Возрастает значение сведений об основах обеспечения качества и контроля качества. Обеспечение надежности измерения должно стать неотъемлемой частью работы ученого с самого начала его карьеры.

Правительственная химическая лаборатория (*LGC — Laboratory of the Government Chemist*) глубоко заинтересована в качестве аналитических измерений. Она сыграла ведущую роль в проведении в жизнь инициативы Великобритании по внедрению программы *VAM (Valid Analytical Measurement — Достоверные аналитические измерения)*. Эту работу как часть Программы национальной системы измерений (*NMS*) в области химии и биологии поддержало правительство Великобритании.

Программа ставит следующие задачи:

- улучшение качества аналитических измерений, проводимых в Соединенном Королевстве;
- содействие взаимному признанию аналитических данных в международном пространстве;
- развитие устойчивой и прозрачной инфраструктуры, задача которой — достижение сравнимости и прослеживаемости химических и биохимических измерений в международном масштабе.

Эти задачи не ограничены пространством Соединенного Королевства, о чем свидетельствует развитие других международных организаций, возникших отчасти в результате работы программы *IAM*. В их числе *Eurochem* (европейская сеть организаций, ставящих задачу создания системы, обеспечивающей международную прослеживаемость и продвижение практического опыта высококачественной работы), а также *CITAC* (Международное сотрудничество в области прослеживаемости измерений в аналитической химии). Названо большое количество условий, каждое из которых должно быть соблюдено для того, чтобы можно было гарантировать сравнимость аналитических измерений, проведенных в разных странах в разное время.

Эта книга начинается с описания того, как внедряют «наилучшую практику» через признание принципов *IAM* (см. гл. 2). В книге описаны международные стандарты, которые могут способствовать созданию работоспособных структур лабораторий, а также обеспечить подтверждение их компетентности третьей стороной. Книга проводит аналитика по всем этапам аналитического процесса. Для начала предложено полностью обозначить проблему, что позволит аналитику выбрать метод, который, вероятно, позволит получить результаты, соответствующие поставленной задаче. Правильная оценка пригодности методики анализа вещества и тщательная градуировка обеспечивают получение результатов, соответствующих требованиям международных стандартов. Далее следует описание процесса отбора пробы и подготовки пробы к анализу. Неправильный выбор лабораторного оборудования и реактивов может привести к неверным результатам. Описаны как внутренний контроль качества, так и внешняя оценка качества; кроме того, в специальных разделах показано, как оценивается неопределенность результатов измерений. Далее описан завершающий этап аналитического процесса — составление отчета и прочих документов, обеспечивающих бесперебойную работу лаборатории.

Проблема качества не решается проведением одних лишь организационных мероприятий. И аналитик, и руководитель должны понимать, что важным фактором, влияющим на качество результатов, являются профессиональные навыки и компетентность сотрудников лаборатории. Аналитикам необходима помощь для того, чтобы они могли изучать надлежащую лабораторную практику и исполнять свою повседневную работу профессионально и компетентно, соблюдая принципы *IAM*. Книга предлагает аналитикам новую схему обучения, приближающую к этой цели; а руководству лаборатории — удобный способ внедрения методики обеспечения качества.

Публикация этой книги стала возможной благодаря поддержке со стороны программы *IAM*. Технические аспекты содержания книги обогащены результатами исследований, проведенных *LGC*, зачастую в сотрудничестве с другими организациями, в проектах *IAM*, *Eurochem* и *CITAC* со специфическим техническим оснащением.

*Элизабет Причард (Elizabeth Prichard),
Вики Барвик (Vicki Barwick)*

Благодарность

Авторы выражают признательность тем, без кого написание этой книги было бы невозможным. В рецензировании отдельных разделов книги участвовали сотрудники *LGC*, в том числе Шарлотта Бэйли (*Charlotte Bailey*), Ник Болей (*Nick Boley*), Селин Вольф-Брич (*Celine Wolff-Briche*), Брайан Брукмэн (*Brian Brookman*), Джон Дэй (*John Day*), Алан Хэндли (*Alan Handley*), Джордж Меерсон (*George Merson*) и Грэм Сэведж (*Graham Savage*). Кроме того, всю книгу целиком тщательно отрецензировали д-р Петр Робуш (*Piotr Robouch, IRMM*, Гелл, Бельгия) и профессор Алан Тауншенд (*Alan Townshend*, Университет Гулля). Мы благодарим их за работу и ценные предложения.

Авторы берут на себя всю ответственность за ошибки или пропуски в тексте книги.

В подготовке книги к изданию участвовал Департамент торговли и промышленности (*DTI*); согласно контракту, книга выходит в рамках Программы национальной системы измерений (*NMS*) и Достоверных аналитических измерений (*VAM*). В настоящее время программа *VAM* является частью программы *NMS* по химической и биологической метрологии, спонсируемой Департаментом инноваций, университетов и компетенций (*DIUS*). Целью программы *VAM* является повышение качества аналитических измерений в Соединенном Королевстве.

Использованные сокращения, аббревиатуры и символы

$^{\circ}\text{C}$ — температура в градусах по шкале Цельсия.

abv — объемная доля спирта.

Ac — приемочное число для плана выборочного контроля.

ANOVA — дисперсионный анализ.

AOAC — Ассоциация официальных химиков-аналитиков (США).

AQL — предел приемлемого качества.

ASTM — Американское общество испытаний и материалов.

B — систематическая погрешность измерений.

BAM — Федеральный институт исследования и тестирования материалов (Германия).

BCR — Бюро эталонов европейского союза.

BIPM — Международное бюро мер и весов.

BP — Британская фармакопея.

BS — Британский стандарт.

BSI — Британский институт стандартов.

CEN — Европейский комитет по стандартизации.

CFR — код федерального регулирования.

CI — доверительный интервал.

CITAC — Международное сотрудничество в области прослеживаемости измерений в аналитической химии.

CONTEST — Программа проверки квалификации лабораторий, исследующих загрязненность почв.

COSHH — учет опасных для здоровья человека веществ.

CRM — сертифицированный образец сравнения (стандартный образец).

CUSUM — кумулятивная сумма.

DIUS — Департамент инноваций, университетов и компетенций.

DTI — Департамент торговли и промышленности.

EC — Европейская комиссия.

EFQM EEA — награда за деловое совершенство Европейского фонда управления качеством.

EP — Европейская фармакопея.

EPTIS — Европейская информационная система по программам проверки квалификации.

EQA — внешняя оценка качества.

ERM — европейский образец сравнения (стандартный образец):

- Eurachem* — европейская сеть лабораторий аналитической химии.
FAPAS — программа проверки квалификации в области анализа пищевых продуктов.
- FDA* — Администрация по продуктам питания и лекарствам (США).
GC — газовая хроматография.
GC-ECD — газовая хроматография с электроннозахватным детектором.
GC-FID — газовая хроматография с пламенноионизационным детектором.
GLP — надлежащая лабораторная практика.
GNP — валовой национальный продукт.
HMSO — Издательская служба Ее Величества.
HPLC — высокоэффективная жидкостная хроматография.
HPTLC — высокоэффективная тонкослойная хроматография.
ICP-MS — масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой.
ICP-OES — атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой.
- IDL* — предел обнаружения аппаратуры.
IEC — Международная электротехническая комиссия.
ILAC — Международная организация по аккредитации лабораторий.
IMEP — Международная программа оценки точности измерений.
IP — Институт нефти (в настоящее время — Институт энергии).
IQC — внутренний контроль качества.
IRMM — Институт образцов сравнения и измерений.
ISO — Международная организация по стандартизации.
IUPAC — Международный союз теоретической и прикладной химии.
LC — жидкостная хроматография.
LEAP — проверка лабораторного анализа внешней среды.
LIMS — лабораторная информационно-управляющая система.
LoD — предел обнаружения.
LoQ — предел определения количественного обнаружения.
MAD — среднее абсолютное отклонение.
MAD_E — оценка робастного стандартного отклонения.
MAPS — программа проверки квалификации лабораторий анализа солода.
MDL — предел обнаружения метода.
MS — масс-спектрометрия.
MSⁿ — стадии многоступенчатой масс-спектрометрии.
MU — неопределенность измерения.
NIST — Национальный институт стандартов и технологии (США).
NPD — азотно-фосфорный детектор (известный также как термоионный детектор).
- OECD* — Организация экономического сотрудничества и развития.
PAH(s) — полиароматические углеводороды
PT — проверка квалификации.
QA — обеспечение качества.

- QC* — контроль качества.
QP — методика контроля качества.
QMS — качество системы управления качеством в микробиологических анализах.
QWAS — качество системы управления качеством в анализах воды.
R — коэффициент извлечения.
Re — критическое число.
RICE — Программа регулярного межлабораторного сравнения методов количественного определения.
RM — образец сравнения.
SI — Международная Система единиц.
SIM — мониторинг выбранных ионов.
SOP — стандартная операционная процедура.
SRM — стандартный образец (товарный знак *NIST*).
TLC — тонкослойная хроматография.
UKAS — Служба аккредитации Соединенного Королевства.
USP — фармакопея США.
UV — ультрафиолет.
VAM — Достоверные аналитические измерения (программа).
VIM — Международный словарь по метрологии. Основные и общие понятия и соответствующие термины (*ISO/IEC Guide 99*).
WI — рабочая инструкция.
CV — коэффициент вариации.
E_a — оценка по *PT*-программе (программа проверки квалификации).
k — коэффициент охвата, применяемый для расчета расширенной неопределенности.
K_c — постоянная отбора пробы.
n — номер пробы в массиве данных.
N — номер в совокупности результатов.
r — повторяемость и коэффициент корреляции (регрессии).
R — воспроизводимость.
RSD — относительное стандартное отклонение.
RSZ — пересчитанные суммы значений χ -индексов.
s — выборочное стандартное отклонение.
s² — выборочная дисперсия.
s_r — стандартное отклонение повторяемости.
s_R — стандартное отклонение воспроизводимости.
s(\bar{x}) — стандартное отклонение среднего.
SDM — стандартное отклонение среднего.
SSZ — сумма квадратов χ -индексов.
t — значения *t*-критериев Стьюдента.
T — заданное значение.
u — стандартная неопределенность.

$u(a)$ — стандартная неопределенность a .

u_x — стандартная неопределенность x .

U — расширенная неопределенность.

\bar{x} — выборочное среднее значение.

x_i — опорная точка i .

x_0 — принятое опорное значение.

\hat{X} — приписанное значение по программе *PT*.

\bar{y}_i — средняя величина сигнала (по серии градуировочных измерений).

z — оценка по программе *PT*.

z' — оценка по программе *PT*.

Греческие символы

α — вероятность того, что величина не попадает в определенный интервал.

θ — угол построения *V*-маски по алгоритму *CUSUM*.

μ — выборочное среднее.

ν — число степеней свободы.

σ — стандартное отклонение генеральной совокупности.

σ^2 — дисперсия генеральной совокупности.

σ' — межлабораторное стандартное отклонение.

σ_r — стандартное отклонение повторяемости.

σ_R — стандартное отклонение воспроизводимости.

$\hat{\sigma}$ — расстояние до цели по программе *PT*.

Об авторах

Элизабет Причард, (*Elizabeth Prichard, B.Sc., Ph.D., FRSC, CChem.*)

Элизабет Причард получила свою первую научную степень доктора наук в области химии в Университетском колледже Уэльса, Абериствит, где она занималась инфракрасной спектроскопией. По окончании работы по исследовательскому гранту гражданской службы, *Civil Service Research* она присоединилась к академическому научному сообществу — сначала в Бедфорд Колледже, далее в Роял Холлоуэй и Бедфорд Нью колледже Университета Лондона, затем поступила на работу в Университет Варвика на должность старшего научного сотрудника. Во время работы в Университете Лондона она продолжала исследования в области спектроскопии, а также выполняла отдельные работы по биофизической химии. В Университете Варвика она занималась изучением кривых высвобождения стероидов из имплантированных устройств для контрацепции. Работая в Университете Лондона, Элизабет участвовала в творческих командировках в Управление прикладных материалов, Национальную Физическую лабораторию, Департамент биофизики и биохимии, Исследовательский фонд *Wellcome*, Бекентэма, а затем, в качестве адъюнкт-профессора, спонсируемого Британским Советом, работала в Университете Джазира и Университете Хартума, Судан.

В 1992 г. Элизабет была приглашена из Университета Варвика в Правительственную химическую лабораторию, для руководства выпуском первого издания этой книги, вышедшей в серии *ACOL*. Элизабет редактировала книги серии с самого начала выхода их в свет в конце 1980-х гг. В 1997 г. Элизабет начинает работу в *LGC* в качестве заведующей образованием и обучением. Именно там она разработала обучающую программу «Обеспечение качества» и продолжает преподавать на этих курсах. Кроме того, в рамках программы *IAM* она разработала курс аналитической химии для преподавателей химии уровня *A* и конкурсную программу проверки компетентности для студентов. Она приняла участие в выпуске различных обучающих материалов по обеспечению качества для всех уровней обучения — от студентов до профессиональных аналитиков, в том числе книг, видеоматериалов, компакт-дисков и материалов для интернет-обучения. Кроме того, Элизабет участвовала в проектах ЕС по обеспечению качества, в том числе в проектах *QUASNA* (Обучение химиков-аналитиков обеспечению качества) и *SWIFT-WFD* (Методы скрининга данных по анализу воды).

В течение последних 15 лет Элизабет читает лекции и ведет курс обучения по предметам, связанным с обеспечением качества в Великобритании, Европе и США.

Вики Барвик (*Vicki Barwick, B.Sc.*)

Первую научную степень в области химии Вики Барвик получила в Университете Ноттингема. Затем она поступила на работу в Правительственную химическую лабораторию на должность аналитика группы Безопасности потребителя. Вики участвовала в ряде проектов, связанных с оценкой безопасности продуктов потребления, в том числе с разработкой аналитических методов обнаружения колорантов в косметической продукции и количественного определения фталатных пластификаторов в товарах для ухода за детьми.

Проработав 5 лет в должности аналитика, в рамках *LGC* Вики приняла участие в программе *IAM*, финансируемой *DTI*. Она занималась консультированием и разрабатывала руководство по оценке пригодности методик анализа, неопределенности измерений и статистике. Один из главных проектов включал разработку принципов оценки неопределенности результатов, полученных при помощи методов аналитической химии. В это же время Вики участвовала в создании обучающих курсов по таким темам как оценка пригодности методов анализа, неопределенность измерений, системы качества и статистика для химиков-аналитиков, и преподавала на этих курсах.

С 2002 г. Вики занимается исключительно проблемами обучения и тренингами. В настоящее время она является руководителем проекта по распространению знаний в рамках Программы национальной системы измерений (*NMS*) по метрологии в области химии и биологии. Цель этих проектов — способствовать соблюдению принципов достоверности аналитических измерений, один из аспектов работы — создание образовательных ресурсов и проведение обучающих семинаров для химиков-аналитиков. Кроме того, Вики отвечает за разработку программ и преподавание на обучающих курсах по обеспечению качества в рамках *LGC*.

Последние 10 лет Вики постоянно читает лекции по темам, связанным с обеспечением качества, и является соавтором ряда статей, книг и руководств.

ГЛАВА 1

Необходимость получения достоверных результатов

Темы главы

- Необходимость проведения аналитических работ.
- Важность предоставления достоверных результатов.
- Способность определить понятие «качество».

1.1. Зачем нужны аналитические работы

Измерения необходимы в повседневной жизни людей. Тщательные, точные и надежные измерения — физические, химические или биологические, критически необходимы для правильного функционирования современного общества. По этой причине передовые нации тратят до 6% валового национального продукта на измерения и операции, связанные с ними.

Дискуссии специалистов и принятие решений по таким важным вопросам как истощение озонового слоя, кислотные дожди или состояние водных путей целиком основаны на данных, предоставленных химиками-аналитиками. Нередко от результатов химических измерений зависят судебные решения. Национальная торговля и международные торговые отношения критически зависят от аналитических измерений. Зачастую данные о химическом составе являются основой для определения свойств товара и тарифной классификации. Во всех этих областях важно не только получить правильный ответ; необходимо чтобы заказчик был уверен, что ему гарантированы результаты анализов представительных проб, а сами результаты, которые можно защищать и отслеживать, взаимно признаются всеми лабораториями.

Роль химика-аналитика не изменилась с тех пор, как было обнаружено, что природные вещества являются многокомпонентными материалами. Например, когда было обнаружено, что морковь помогает предотвращать «куриную слепоту» (ослабление зрения в сумерках), именно химик-аналитик разделил различные вещества, содержащиеся в моркови, описал свойства этих соединений и идентифицировал β -каротин как активный компонент. Изменились вопросы, которые ставит общество: они стали более насущными. Большой интерес в настоящее время вызывает вопрос о наличии нежелательных веществ, присутствующих в чрезвычайно низких концентрациях, например, на уровне нг/г. Кроме того, многократно увеличилось количество анализируемых веществ; причем

результаты анализа необходимо предоставлять немедленно, а сам анализ должен быть максимально дешевым при наилучшем качестве.

1.2. Социальный и экономический урон от «неправильных анализов»

В случае если аналитик предоставит неправильный результат, а заказчик, соответственно, сделает ложные выводы, социальный и экономический урон может оказаться огромным. Приведем некоторые примеры.

Судебный анализ: может быть осужден невиновный, а виновный уйдет от наказания.

Торговля: возможна поставка товара, не соответствующего стандарту, что приведет к высоким затратам при замене товара и последующей потере заказчиков.

Экологический мониторинг: ошибки могут помешать обнаружению экологических угроз или привести к «обнаружению» угроз несуществующих.

Анализ питьевой воды: возможно появление не обнаруженных вредных примесей.

Медицина: назначение ненадлежащего медикамента или таблеток с неправильным содержанием активного ингредиента может иметь катастрофические последствия для пациента.

Подумайте о цене подобных ошибок — финансовые и другие потери, стресс, который испытывают люди и их семьи; урон может оказаться огромным. Во всех областях применения «неправильный результат» приводит к потере уверенности в достоверности дальнейших аналитических результатов. Доверие — ценный ресурс. В крайнем случае утрата доверия может поставить под сомнение целесообразность дальнейшего существования отдельной аналитической лаборатории, однако чаще приходится повторять дорогостоящие анализы, что сдерживает рост мировой экономики, если речь идет о торговле.

Большинство из вас может вспомнить истории из газет или телевизионных репортажей, где речь идет об очевидных ошибках химиков-аналитиков. Очевидно эти случаи, приобретшие печальную известность, происходили в действительности, однако следует помнить и о том, что миллионы раз химики-аналитики выполняли свою работу хорошо без всякой публичности. Всем нам известно о дебатах вокруг глобального потепления; подумайте, как важно, чтобы действия, которые предстоит предпринять в будущем, основывались на данных, рисующих реальную картину состава атмосферы. Эта книга охватывает большинство ключевых вопросов, относящихся к этой теме; она предназначена для того, чтобы направить вас на верный путь, ведущий к цели — качественной работе аналитической лаборатории.

Вероятно, вы считаете, что результаты, получаемые в наши дни, надежнее результатов, полученных в прошлом. Возможно, это и так. Усовершенствованы технологии, доступными стали инструменты контроля качества, например, сертифицированные образцы сравнения; разработаны новые, более

специфичные методы количественного анализа. Тем не менее, существуют неоспоримые доказательства того, что и сейчас предоставляются данные, не соответствующие заявленным целям. Большинство свидетельств о недостоверных результатах появляется при исследованиях, в которых участвует ряд квалифицированных лабораторий, занимающихся измерениями проб идентичных материалов. Такие данные обнаруживаются в ходе совместных оценочных исследований, о них свидетельствуют результаты этапов *PT* программ (см. главу 7), а также результаты, полученные и опубликованные в рамках программы *IMEP* (Международная программа оценки измерений) [1]. Программа *IMEP* была запущена для того, чтобы продемонстрировать степень эквивалентности результатов химических измерений в глобальном масштабе. На рис. 1.1 представлены результаты анализов кадмия по программе *IMEP* 9; лаборатории, принимавшие участие в программе, анализировали пробы воды, содержащие металлы в следовых количествах. Из рисунка ясно, что многие лаборатории предоставляют результаты, «не соответствующие заданной цели». Причиной этого могут быть человеческие ошибки или невозможность обеспечить прослеживаемость к реперу.

Дело в том, что уровень контроля качества измерений, удовлетворявший аналитиков в прошлом, недостаточен для решения новых аналитических проблем нашего времени.

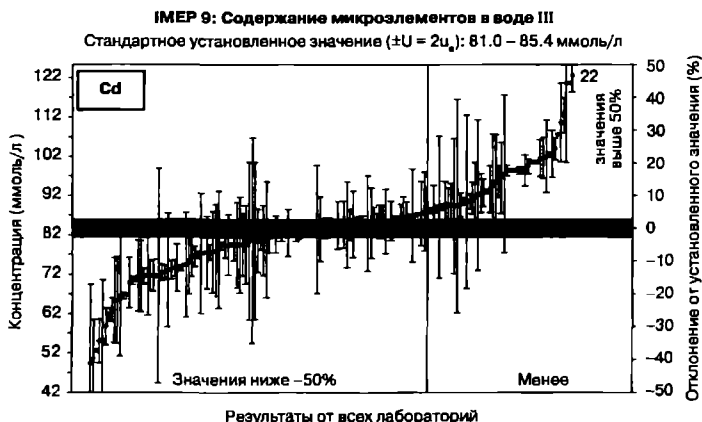


Рис. 1.1. Результаты межлабораторного сравнения, *IMEP* 9: U — расширенная неопределенность; u_c — суммарная стандартная неопределенность [1] (см. раздел 6.3). Воспроизведено с разрешения *EC-JRC-IRMM (Phillip Taylor)* по программе *IMEP* 9, «Содержание микроэлементов в воде III, Cd, установленное значение 81,0–85,4 ммоль/л»

Лаборатория может выдавать неправильные результаты по многим причинам. Результат может оказаться неверным из-за ошибки в вычислениях или

из-за нарушения градуировки измерительного инструмента, приводящей к тому, что показания шкалы не соответствуют правильному значению измеряемой величины. Тем не менее, зачастую ошибка заключается в самом аналитическом методе. Если применяемый метод не подходит для анализа, то результат не будет правильным. Это может произойти в случае, когда концентрация аналита выпадает из диапазона концентраций, для которого проведена оценка пригодности методики анализа (см. раздел 4.6). Возможно, метод не предназначен для измерений содержания аналита на низком уровне, что необходимо для решения поставленных задач. Еще одна причина — присутствие мешающего вещества, которое детектор обнаруживает вместе с аналитом, то есть недостаточная селективность метода. Причина менее очевидная — возможно, метод измеряет не совсем то, что требует заказчик. Например, можно измерять суммарное содержание железа в таблетке, а заказчику требуются сведения о содержании железа, экстрагируемого желудочным соком. Кроме того, применяемый метод может оказаться весьма чувствительным к небольшим изменениям по сравнению с методом, прошедшим процедуру оценки пригодности, например, к концентрации или количеству добавляемых веществ, увеличению или уменьшению количества компонентов, температуре или давлению и т. д. Степень, до которой можно модифицировать метод без существенной потери точности, является мерой «устойчивости» метода (см. раздел 4.6.5).

Какова бы ни была цель анализа, химическое измерение имеет большое значение, поскольку на основе результата зачастую необходимо принимать решения, которые могут серьезно повлиять на здоровье и качество жизни миллионов людей. Кроме того, при либерализации мировой торговли появляется требование к уменьшению количества аналитических процедур при пересечении товарами государственных границ. Это означает, что результаты количественного анализа должны принимать все потенциальные участники отношений, вне зависимости от того, являются ли они членами торговой организации и проживают ли в стране, где был произведен продукт.

1.3. Что мы понимаем под термином «качество»

Эта книга посвящена качеству работы лаборатории аналитической химии, но что мы понимаем под термином «качество»? Это понятие легче пояснить на примере конкретных товаров, например, автомобилей или одежды. Все успешные производители изготавливают вещи, которые можно продать. Производители машин выпускают продукцию, которая удовлетворяет требованиям покупателей. Все машины изготовлены в соответствии с высокими стандартами, соответствующими законодательству; тем не менее, они предназначены для людей с различными потребностями. Сравните это с работой аналитической лаборатории. Химики-аналитики получают результаты, которые передают заказчику, использующему их для решения своих задач. Лаборатория предоставляет услугу.

Вопрос 1.1

Как вы думаете, что следует понимать под «качеством» применительно к результатам, полученным в аналитической лаборатории?

Ответ

В данном контексте качество не всегда предусматривает получение максимально точных результатов — услуга должна соответствовать требованиям заказчика. Цель достигается получением результатов, которые:

- соответствуют специфическим требованиям заказчика;
- вызывают доверие у заказчика и прочих лиц, использующих предоставленные результаты;
- обоснованы с точки зрения затраченных средств.

Эти характеристики зачастую обозначают как «соответствие целевому назначению» *fit for purpose*.

Вопрос 1.2

Перечислите факторы, которые следует принимать во внимание для обеспечения уверенности в качестве предоставляемых заказчику результатов.

Ответ

Необходимо принимать во внимание несколько факторов, однако самое главное — это понимание требований заказчика. Что необходимо выяснить — суммарное содержание сахаров в продукте или содержание лактозы? Сосредоточиться на выборе метода помогает также указание на приемлемую степень неопределенности результата. Когда метод выбран и проведена оценка его пригодности для анализа требуемого вещества, важно убедиться в том, что все оборудование наличествует в лаборатории и должным образом откалибровано. И последнее: остается убедиться в том, что персонал лаборатории имеет достаточную квалификацию для проведения анализа. После получения экспериментальных результатов и завершения обработки данных следует приступить к составлению отчета. Отчет также должен соответствовать требованиям заказчика; он должен быть четким, недвусмысленным и понятным неспециалисту.

1.4. Требования заказчика

Чтобы убедиться в соответствии аналитических результатов целевому назначению, началу аналитических работ должен предшествовать разговор с заказчиком. Вы должны помнить: заказчик из вашей лаборатории столь же важен, сколь и заказчик из сторонней организации.

Ясно без слов, что, выполняя измерения, вы должны сделать все, на что вы способны. Однако наивысший уровень прецизионности и правильности измерений

не всегда востребован. Задача состоит в том, чтобы представленный результат был достаточно точен с точки зрения заказчика и соответствовал заданному целевому назначению (см. главу 4). Возможно, заказчик захочет вникнуть в технические подробности выбранного аналитического метода, однако, как правило, это его не интересует. Поэтому жизненно важно обсудить и согласовать с заказчиком точные требования перед тем, как приступить к анализу. Заказчик потребует исчерпывающих доказательств того, что данные являются точными и приемлемыми для решения поставленных задач. Данные должны быть проверены и подкреплены документальными доказательствами, такими как компьютерные распечатки и журналы регистрации с проставленными датами и подписями исполнителей. Эти документы могут быть затребованы в качестве свидетельств в спорных случаях или при наличии претензий. Все результаты должны быть представлены вместе с оценками неопределенности, связанными с результатом (см. главу 6).

Существует несколько различных категорий анализа, которые могут быть затребованы заказчиком. Категории предусматривают различные подходы. Аналитический подход к анализу, цель которого «спецификация» (оценка соответствия техническим требованиям) с указанными верхним и нижним пределом прохождения или не прохождения продуктом или компонентом контроля, отличается от подхода к методике скрининга, где результат анализа выглядит как «да» или «нет». Тем не менее, требования заказчика к соответствию анализа целевому назначению остаются в силе. К скринингу или методу анализа по принципу «да/нет» прибегают, когда среди большого количества проб необходимо отслеживать пробы, которые следует подвергнуть дополнительному испытанию. Например, согласно нормативам максимальное содержание мышьяка в загрязненной почве составляет 40 мг/кг. Анализ должен быть количественным, точным и воспроизводимым на уровне 40 мг/кг. Тем не менее, нет необходимости в точности анализа во всем интервале концентраций определяемого аналита, например, от 1 мг/кг до 100 мг/кг. Если норматив загрязнения почвы превышен, то не важна конкретная концентрация, она может составить и 45 мг/кг, и 145 мг/кг: в любом случае почва «вынесен приговор». Аналогично, при концентрации, например, менее 10 мг/кг не имеет значения ошибка, составляющая 100%. Заказчику необходимо знать, насколько надежна предоставляемая информация и какова достоверность данных в области значений около 40 мг/кг. Приемлемы или неприемлемы величины 41 мг/кг или 39 мг/кг? Все процедуры необходимо документировать (см. главу 8), чтобы всегда можно было найти ответы на следующие вопросы:

- Какова прецизионность и точность метода?
- Проводилось ли тестирование метода при помощи проб известного состава для проверки его применимости для данного аналита и диапазона концентраций, т. е. проводилась ли оценка пригодности методики анализа?
- Какие данные, относящиеся к отбору проб, процедурам экстракции и итоговым измерениям могут быть представлены?

К судебному анализу прибегают для сбора свидетельств в ходе расследования для решения вопроса — был ли нарушен закон? Здесь заказчик, кроме прочего, требует

доказательств в виде непрерывной цепи свидетельств — начиная от момента отбора проб до представления свидетельств в ходе судебного заседания. От лаборатории потребуются документация на санкционированный отбор проб, перевозку проб, отбор части проб, лабораторные журналы, аналитические методики, расчеты и наблюдения, показания свидетелей и данные о ликвидации пробы. Все эти аспекты аналитической работы могут оказаться «свидетельскими показаниями».

Каждый химик-аналитик должен постоянно задаваться вопросами: «Является ли мой рабочий метод приемлемым и соответствует ли он целевому назначению? Проводилась ли оценка пригодности метода, и каковы источники неопределенности метода и методики? Какова достоверность итогового результата?» Ученые все чаще заменяют понятие «погрешность» понятием «неопределенность». Шкала прибора показывает величину 3,4276, но это не означает, что все эти цифры являются правильными и измерены с одинаковым уровнем определенности. Все зависит от того, надлежащим ли образом используется прибор и правильно ли он откалиброван. Даже в простейшей операции титрования на нескольких этапах существуют степени неопределенности. Например, при кислотно-основном титровании показания шкалы бюретки емкостью 25 мл в конечной точке титрования составляют 10,5 мл. Тем не менее, с этим результатом связана неопределенность, происходящая из двух источников¹. Во-первых, существует неопределенность визуального измерения из-за параллакса при интерпретации положения мениска и, во-вторых, неопределенность градуировки самой бюретки, зависящая от класса используемой бюретки. Причины этого и способы оценки неопределенности химических измерений описаны в главе 6.

Как аналитик, вы понимаете значимость предоставленных вами научных данных. Однако следует помнить, что непрофессионал зачастую этого не понимает, поэтому данные необходимо документировать в четкой форме. Например, в результате хроматографического анализа нефти с места разлива получают хроматограмму, на которой присутствует более 300 компонентов. Выступать с объяснением значения этих данных перед судом вряд ли целесообразно. Тем не менее, наложение полученной хроматограммы на стандартную может наглядно продемонстрировать наличие или отсутствие сходства. Заказчику нужна информация от аналитика для того, чтобы доказать некий факт. Если лабораторные данные не подтверждены документально, то предоставить доказательства невозможно. Заказчик, уверенный в надежности предоставленных результатов, обязательно обратится в лабораторию вновь.

1.5. Цель анализа

Анализ заключается в определении состава вещества, т. е. идентификации составляющих частей и определении количества присутствующих компонентов и,

¹ На самом деле источников неопределенности в данном случае больше, например, неопределенность, связанная с отличием температуры титранта от температуры калибровочной жидкости, использованной при калибровке бюретки, неопределенность, связанная с отличием физических свойств титранта (например, коэффициента поверхностного натяжения) от свойств калибровочной жидкости и т. п. — *Прим. науч. ред.*

иногда, их формы. Приступая к анализу пробы, чрезвычайно важно выяснить, для чего затребована данная аналитическая работа, как будут использованы результаты, и какие решения будут приняты на основании полученных численных значений.

Существует бесчисленное множество целей анализа и вариантов применения аналитических отчетов и сертификатов. Несколько примеров перечислено ниже.

- Создание банка данных величин для установления трендов, например, изменения остаточного содержания пестицидов в пищевых продуктах в зависимости от сезона или годовых трендов.
- Приемка/отбраковка химических веществ/продуктов, применяемых в производственных процессах.
- Оценка стоимости партии товара перед оплатой.
- Судебное преследование компании за поставку продукта, не соответствующего указанной спецификации, например, колбасы, содержащей недостаточное количество мяса или свинину вместо говядины.
- Предоставление свидетельств, на основании которых может быть осужден или оправдан человек, обвиненный в хранении запрещенных наркотических веществ.

Во всех случаях результаты исследований влекут за собой серьезные последствия.

Ошибка в численных значениях величин, составляющих банк данных, может быть выявлена в ходе дальнейших исследований. Если это просто ошибка в расчетах, то ее легко устранить. Однако если ошибка появилась из-за неверного выбора метода или является следствием неправильной градуировки прибора, или неверного выбора реагентов, то, возможно, ее не удастся исправить. Такая ситуация может возникнуть, в частности, в случаях, когда исходные пробы израсходованы или разрушились в процессе хранения. Несмотря на это ошибка может оказаться незначительной, если изучаются тренды, например, тренд за период времени или тренд, сформировавшийся за счет различных способов обработки материала. Это обусловлено тем, что абсолютное значение измеряемой величины не так важно, как ее изменение изо дня в день, или от обработки к обработке, и т. д. Следовательно, поскольку ошибка остается постоянной, разность между результатами имеет реальное значение. Возможно, это не так — в случае, если применяются различные методы и/или различное оборудование, или же если мониторинг трендов осуществляют несколько разных лабораторий.

В случае приемки/отбраковки или оценки продукции результат может привести к огромным финансовым потерям (или, наоборот, к экономии) для компании, и все зависит от аналитической погрешности и размера партии продукции. Судебное преследование компании может закончиться наложением штрафа, а в самых тяжелых случаях — тюремным заключением для виновных лиц. Арест человека за хранение наркотиков (или взрывчатых веществ) может привести

к очень серьезным последствиям — человек может попасть в тюрьму. Если при идентификации вещества была допущена ошибка, то осужденный человек страдает ни за что и впоследствии может потребовать огромной компенсации.

Следовательно, правильный выбор метода и оценка пригодности выбранного метода становятся критически важными при анализах; за которыми следуют определенные действия, причем важность результата возрастает от начала к концу нашего перечня. А теперь сделайте паузу и подумайте о последствиях плохой аналитической работы, которую выполняете лично вы. Не забудьте как о проблемах, возникающих немедленно, так и о долгосрочных последствиях. Некачественные, неправильные данные приводят к потере репутации — заказчики уходят и не возвращаются.

Выводы

Эта глава создает благоприятную почву для восприятия всей книги. В ней представлены примеры необходимости аналитических измерений. Далее мы перейдем к важности предоставления достоверных результатов. Термин «качество» зачастую понимают в контексте услуг и продукции. Вторая глава посвящена объяснению, что такое качество, когда речь идет об аналитических результатах.

Литература

1. IMEP 9, Trace Elements in Water III, Cd, Certified Range 81.0–85.4 nmol⁻¹, European Commission, Joint Research Centre, Institute for Reference Materials and Measurements (EC-JRC-IRMM), Geel, Belgium (1998). www.irmm.jrc.be/html/interlaboratory_comparisons/imep/index.htm (accessed 30 November, 2006).

ГЛАВА 2

Общие принципы обеспечения качества и контроля качества

Темы главы

- Необходимость обеспечения качества.
- Важность создания системы менеджмента качества.
- Способность определить, что следует понимать под «обеспечением качества» и «контролем качества».
- Некоторые международные стандарты качества.

2.1. Введение в обеспечение качества

Аналитик предоставляет научные данные, на основании которых принимаются важные решения. Говорить, что аналитик проводит измерения и сообщает о результатах, — значило бы сильно преуменьшать значение аналитической работы. Существует некая «добавленная стоимость». Все становится ясно, когда появляется возможность показать наглядно, что представленные результаты получены в организации, в которой действует система управления качеством. Именно важность аналитической работы требует гарантий качества. Это означает, что сделано все необходимое для уверенности в том, что приняты во внимание, учтены и представлены в непрерывной записи все факторы, влияющие на итоговый результат; что выполнены все соответствующие измерения, причем выполнены правильно, при помощи метода, прошедшего оценку пригодности для анализа данного вещества.

Никто не станет намеренно предоставлять неправильные результаты. Возможно, вы замечали, как часто люди помнят ваши ошибки, при этом забывая о хорошо выполненной вами работе. Если доказано, что представленные вами результаты неправильны, то пострадает не только ваша репутация, пострадают ваши заказчики и ваша организация. Ошибаются все, однако если ошиблись вы, то следует попытаться выяснить, почему это произошло, это снизит вероятность того, что ситуация повторится.

Существуют неоспоримые доказательства того, что лаборатории предоставляют данные, не соответствующие заявленным целям. В табл. 2.1 представлены принятые представительные величины концентраций следовых металлов в открытом океане за 20 лет измерений. Представленные значения позволяют предположить, что уровень содержания этих металлов резко снизился, например, уровень содержания олова снизился в 15 раз. Вероятные причины снижения

уровня содержания металла в морской воде за исследуемый период могут заключаться в уменьшении количества загрязняющих веществ, изменении морских течений или улучшении селективности аналитической аппаратуры. Однако считается, что концентрация металлов в водах открытого океана за период исследования существенно не изменилась. Исследования такого типа связаны с рядом проблем. В их числе трудности отбора и хранения проб, задержка выполнения анализа, а также сам анализ. К сожалению, сейчас уже невозможно однозначно ответить на вопрос: почему лаборатории предоставили данные, различающиеся в 104 раза. Документальных свидетельств о том, как проводились первые измерения не достаточно, а повторить анализ пробы 1965 г. невозможно! Поэтому оснований для выводов нет никаких.

Таблица 2.1. Следы металлов в морской воде (мкг/л)

Металл	1965 г.	1975 г.	1983 г.
Олово	0,03	0,03	0,002
Ртуть	0,03	0,03	0,001
Никель	2,0	1,7	0,46
Медь	3,0	0,5	0,25
Цинк	10,0	4,9	0,39

Важно, чтобы измерение, проведенное в одной лаборатории химиком-аналитиком, мог повторить другой аналитик той же (или другой) лаборатории, даже если другая лаборатория расположена за рубежом. Наша цель — обеспечить сравнимость результатов, полученных в различных лабораториях. Если мы измеряем длину куска проволоки, массу химического реагента или отсчитываем время — в любой лаборатории, где бы мы ни находились, мы уверены, что получим очень близкие результаты, потому что существуют международные эталоны длины, массы и времени. Для того, чтобы получать сравнимые результаты, измерительные устройства должны быть соответствующим образом калиброваны. Например, весы калибруют при помощи эталонной гири (эталона массы), которая связана с первичным эталоном массы (см. также главу 5). Первичным эталоном в химии является количество вещества, например, моль. Не всегда все наши измерения прослеживаются до моля. Обычно измерения прослеживают до единиц системы СИ, например, единиц массы — 40 мг/кг, или до *RM*, которые в свою очередь прослеживают до единиц системы СИ. В аналитической химии нет эталона моля. Поэтому растворы, приготовленные из очень чистых реактивов так, что их концентрация с точностью определена, используют в качестве эталонных растворов, с которыми сравнивают другие растворы или шкалу прибора. Этот процесс называют «калибровкой»¹. Для некоторых видов анализа можно использовать *CRM*, имеющие сертификаты, например, с указанием концентрации

¹ Английский термин *calibration* шире, чем соответствующий ему в русском языке термин «калибровка». В частности он охватывает также термин «градуировка». — *Прим. науч. ред.*

компонента в образце и неопределенности указанного значения. Тем не менее, недостаточно ограничиться калибровкой прибора/оборудования; важно, чтобы вся методика прошла процедуру оценки пригодности для анализа конкретного вещества — от выделения аналита из пробы до итогового измерения.

Наибольшая выгода от надежных и прослеживаемых данных состоит во взаимном признании результатов испытаний в национальном и международном масштабе производителями, инспекторами, биржевыми трейдерами и правительствами. Термин «метрологическая прослеживаемость» в данном контексте определяет «Международный словарь по метрологии» (VIM) [1]: «Метрологическая прослеживаемость — свойство результата измерения, посредством которого результат может быть соотнесен с репером через непрерывную документированную цепь калибровок, каждая из которых вносит вклад в суммарную неопределенность результата измерения». Когда речь идет о международной торговле, важно, чтобы страны — члены торговой организации признавали результаты друг друга. Это может произойти лишь в случае, если все страны придут к соглашению по стандартам качества испытаний и калибровки. Для того, чтобы достичь этой цели, все должны использовать одинаковые реперы и пройти оценку третьей стороной.

Возрастающая озабоченность общества и необходимость мониторинга токсических веществ на очень низком уровне концентраций означает, что во многих областях применения химического анализа требуется обнаружение веществ на уровне менее 1 мкг/кг. Пестициды в пищевой цепи, токсические вещества в продуктах сгорания и отходах, следы нитросоединений в смывах с рук человека, подозреваемого в манипуляциях с взрывчатыми веществами — при анализах такого рода работают с очень низкими концентрациями.

Если предоставлены данные, не соответствующие заданным целям, следует помнить о перспективе денежного штрафа и возможности судебного преследования. Например, если производитель фармацевтической продукции изготовил таблетки, содержащие активный ингредиент не в должном количестве, последствия могут оказаться трагическими и привести, в худшем случае, к смерти человека.

Загрязнения почвы — неизменно актуальная область исследований загрязнения окружающей среды. Что бы вы ни собирались делать с почвой для того, чтобы она стала пригодной к использованию в будущем, необходимо провести оценку ситуации на основании достоверных аналитических данных. Если отбор проб и анализ выполнены должным образом, то на полученные результаты можно уверенно опираться, принимая решения о том, как сделать почву приемлемой для использования. При случайном или непродуманном отборе проб можно пропустить загрязненные «пятна» или участки почвы, что может стать причиной катастрофических событий (см. обсуждение отбора проб в главе 3). Если в результате непродуманного отбора проб пропущены участки с высокими концентрациями фенола или сульфатов от старого газоперерабатывающего завода, то повреждение бетонных свай в основании нового многоэтажного здания может привести к постепенному расшатыванию всего строения. Кроме того, если оценка качества почвы окажется недостоверной, то при использовании

такой почвы в качестве садового грунта выращенные на ней овощи могут стать источником тяжелых металлов, которые попадут в пищевую цепь.

Выгоду от качественных данных получают повсеместно, они оказывают влияние на все аспекты нашей повседневной жизни, будь то питание, окружающая среда, здоровье или торговля. Лаборатории, предоставляющие достоверные результаты измерений, имеют более высокий статус в аналитическом мире, поскольку их данные надежны и наглядно прослеживаются до исходного эталона; причем стоимость корректировки неправильных данных у них ниже. Это означает, что такие лаборатории более конкурентоспособны на свободном рынке.

2.2. Система менеджмента качества, обеспечения качества (QA) и контроля качества (QC)

Говоря о качестве, мы пользуемся особой терминологией, и здесь необходимо дать ряд определений и сделать несколько пояснений. Об этом пойдет речь в данном разделе. Система менеджмента качества представляет собой совокупность процедур и систему ответственности, принятую в организации для того, чтобы обеспечить персоналу возможность, оборудование и ресурсы для выполнения работы рациональным и эффективным образом. Для формального признания и контроля системы менеджмента качества, она должна быть основана на признанных международных стандартах, принятых заказчиками и другими организациями по всему миру. Хорошая система менеджмента качества предусматривает несколько аспектов. Среди них: заявление о политике в области качества, общая организация лаборатории, позиции и ответственность, процедуры контроля качества, управление документами и представлением результатов, внутренние проверки, анализ со стороны руководства и выполнение работ по субподрядам. Следует помнить, что система менеджмента качества должна быть исчерпывающей настолько, чтобы удовлетворять требованиям всех заказчиков. Это означает, что она может превосходить ожидания отдельных заказчиков.

Если говорить коротко, то система менеджмента качества представляет собой комбинацию менеджмента качества, контроля качества и обеспечения качества. Обеспечение качества и контроль качества являются компонентами лабораторной системы менеджмента качества. Понятия «контроль качества» и «обеспечение качества» часто смешивают и, к сожалению, используют одно вместо другого. Это происходит, вероятно, от того, что мероприятия по контролю качества и обеспечению связаны между собой. Определения терминов даны в стандарте *ISO (International Organization for Standardization — Международной организации по стандартизации) ISO 9000:2005* [2].

Обеспечение качества представляет собой часть системы менеджмента качества, сосредоточенную на обеспечении уверенности в том, что требования по качеству будут выполнены. Все плановые и систематические мероприятия, внедренные в систему менеджмента качества, наглядно представленные в случае

необходимости, обеспечивают необходимую уверенность в том, что аналитическая служба исполняет требования по качеству. Служба обеспечения качества является важнейшей организационной инфраструктурой, поддерживающей достоверность всех аналитических измерений. Она охватывает различные мероприятия, в том числе тренинги для персонала, ведение записей, соответствующие условия окружающей среды, должные условия для хранения, обеспечивающие целостность проб, реактивов и растворителей, графики технического обслуживания и калибровки приборов, применение методов, прошедших документально подтвержденную валидацию.

Обеспечение качества представляет собой часть системы менеджмента качества, сосредоточенную на выполнении требований к качеству. Это плановые мероприятия, предназначенные для контроля качества измерений, например, анализ холостых проб или проб с известной концентрацией. Существует два вида контроля качества — внутренний контроль и внешняя оценка качества (называемая также внешним контролем качества). Внутренний контроль качества обеспечивает уверенность руководства лаборатории в качестве, а внешний контроль — уверенность заказчика. Внутренний контроль качества представляет собой операции, выполняемые персоналом в процессе измерений, подтверждающие, что система функционирует удовлетворительно и результаты являются приемлемыми (см. также главу 5). Требуется не только свидетельство стабильной работы лаборатории, но и совместимости ее результатов с результатами других лабораторий, производящих аналогичные измерения; для этого необходима внешняя оценка качества, которая осуществляется в ходе формальных и неформальных межлабораторных сравнений. Формальные сравнения осуществляют в рамках *PT*-программ (см. главу 7).

2.3. Различные стандарты и их основные положения

Стандарты, относящиеся к качеству услуг, разработаны рядом национальных и международных организаций. Требования к аналитической лаборатории зависят от ее размера, круга операций и типов выполняемых анализов. Исходя из этого, аналитическая лаборатория должна признать ряд существующих стандартов. Более детально стандарты будут описаны в главе 9.

Вопрос 2.1

Существуют ли различия между процессами сертификации и аккредитации?

Ответ

Между этими двумя терминами есть тонкое различие, очень важно пояснить, в чем оно заключается. Разъяснение представлено в следующих параграфах в определениях двух стандартов, которые вы, возможно, используете в своей работе.

Международный стандарт *ISO 9001:2000* «Системы менеджмента качества. Требования» представляет собой общий стандарт для всех типов организаций, независимо от их размеров [3]. Этот стандарт устанавливает требования к системе менеджмента качества для организации, которая:

а) хочет продемонстрировать способность последовательно поставлять продукцию, отвечающую требованиям потребителей и соответствующим обязательным требованиям;

б) ставит своей целью повышение удовлетворенности потребителей посредством эффективного применения системы, включая процессы постоянного улучшения системы и обеспечение соответствия требованиям потребителей и обязательным требованиям.

Если эти принципы удовлетворяют требованиям организации, то она будет проводить сертификацию третьей стороной на соответствие данному стандарту. Сертификация — процедура, по прохождении которой внешний, независимый аудиторский орган (третья сторона), выдает письменное свидетельство о том, что продукт, процесс или услуга удовлетворяют определенным требованиям [2]. Независимую сертификацию третьей стороной осуществляет, например, *BSI* (Британские стандарты), *NSB (UK National Standards Body)* — Британский национальный орган по стандартизации и, в международном масштабе, *BSI* — Системы менеджмента или *Lloyd's Register Quality Assurance* — Отдел обеспечения качества Регистра Ллойда. Этот стандарт (*ISO 9000*) не имеет отношения к проверке компетентности организации, он регулирует процедуру контроля процессов.

Другой международный стандарт *ISO/IEC 17025:2005* «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» является более специализированным [4]. Этот стандарт предназначен для применения в лабораториях, проводящих испытания и/или калибровку. Он относится к компетентности лаборатории и ее персонала. Лаборатории, желающие получить аккредитацию по данному стандарту, должны разработать собственную систему менеджмента качества, административные и технические процедуры в соответствии с пунктами этого стандарта. Аккредитация — формальная процедура, проводимая авторитетным органом, подтверждающая компетентность лаборатории в выполнении определенных задач [5]. Сюда входят и вопросы, связанные с менеджментом, относящиеся к администрации, и иные вопросы качества, решаемые в рамках сертификации. Аккредитация, как правило, относится к отдельной комбинации «аналит, матрица и метод», хотя возможен и более гибкий подход. Указания по применению и менеджменту при гибких подходах к аккредитации разработаны организацией Международное сотрудничество по аккредитации лабораторий (*ILAC G18*) [6] и многими национальными органами аккредитации, например, *UKAS LAB 39* [7]. Национальный орган аккредитации обычно проводит аккредитацию в своей стране. Служба аккредитации Соединенного Королевства (*UKAS*) является таким компетентным органом в Великобритании.

К медицинским лабораториям предъявляются особые требования, включенные в стандарт *ISO 15189:2007* «Медицинские лаборатории — Дополнительные требования к качеству и компетентности» [8]. В него включены требования обоих стандартов — *ISO 9001* и *ISO/IEC 17025*. Он представляет собой специализированную версию *ISO/IEC 17025* для медицинских лабораторий. В Великобритании *UKAS* выделил организацию «Аккредитация в клинической патологии» (*Clinical Pathology Accreditation UK Ltd.*) как авторитетный орган для аккредитации по этому стандарту.

Испытательное оборудование в странах — членах *OECD* (*Organization for Economic Co-operation and Development*, Организация экономического сотрудничества и развития), проводящих предписанные исследования, должно соответствовать принципам *GLP* (*Good Laboratory Practice*), принятым в *OECD*, о чем говорится в Решении Совета *C(97)186/Final*. Принципы *GLP* — принципы надлежащей лабораторной практики. Принципы *GLP* были опубликованы в конце 1970-х гг. как реакция на недобросовестную практику в научно-исследовательской и проектной деятельности фармацевтических компаний и лабораторий, заключивших с ними контракты. Недобросовестная практика заключалась в отдельных случаях обмана, однако, в основном, оказалась следствием плохого менеджмента и неправильной организации исследований, выполняемых в ходе процесса регистрации перспективных фармацевтических продуктов. На проблему впервые обратили внимание в США, и следствием этого стала разработка *FDA* (Администрация по продуктам питания и лекарствам) в 1976 г. ряда принципов подобных исследований, которых следовало придерживаться для того, чтобы регулирующие органы могли признать результаты исследований. Потребовались согласованные нормативы для того, чтобы обеспечить беспрепятственную международную торговлю. Эти нормативы были выработаны *OECD*, и первичные принципы были приняты в 1981 г. Назначение принципов *GLP* — способствовать распространению качественных аналитических данных. Принципы устанавливают основы системы качества, относящиеся к процессу организации и позволяющие определить условия, при которых следует планировать, проводить, контролировать, документировать, архивировать и представлять результаты неклинических исследований в области здравоохранения и экологической безопасности. Необходимо предоставить достаточный объем доступной информации для того, чтобы исследование можно было реконструировать в будущем. В Европейском Союзе и во многих других странах мира, например, в США и Японии, существует нормативное требование: исследования, демонстрирующие безопасность новых химических или биологических материалов для здоровья человека или окружающей среды, необходимо проводить в соответствии с принципами *GLP*. В каждой стране следует создать органы, осуществляющие мониторинг, оценивающие исследования с точки зрения обеспечения соответствия требованиям, заявленным в принципах *GLP*. В некоторых странах таких органов может быть несколько. В Великобритании принципы *GLP* изложены в Правилах надлежащей

лабораторной практики, Законодательный акт 1999 № 3106 с дополнениями в Законодательном акте 2004 № 994 [9, 10]. Эти правила требуют, чтобы все испытательные лаборатории, которые проводят или намерены проводить предписанные исследования, были участниками Британской программы мониторинга соответствия *GLP (UK GLP Compliance Monitoring Programme)*. В этих Правилах «предписанные исследования» определяют как неклинический эксперимент или серию экспериментов

- в ходе которых материал изучают в условиях лаборатории или окружающей среды для получения данных о его характеристиках или безопасности (или обоих параметров) по отношению к здоровью человека или животных, или окружающей среды;
- результаты которых представляют (или предназначают для представления) в соответствующие регулирующие органы;
- в отношении которых регулирующие органы требуют выполнения конкретного эксперимента или серии экспериментов в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики.

Ответственность за мониторинг в Великобритании несет Департамент здравоохранения через *GLP Monitoring Authority* (органы мониторинга *GLP*).

2.3.1. Общие положения стандартов *ISO 9001*, *ISO/IEC 17025* и *ISO 15189*

Три стандарта — *ISO 9001*, *ISO/IEC 17025* и *ISO 15189* — имеют много общего, однако между ними есть отдельные тонкие различия. На рис. 2.1 представлены общие положения. О них мы расскажем коротко здесь и более подробно в главе 9. В вопросах, относящихся к структуре менеджмента и ответственности за качество, менеджер по качеству (как бы его ни называли), как правило, действует от имени высшего руководства организации. Структура менеджмента изложена в руководстве по качеству, которое является документом наивысшего уровня. В нем четко показана структура организации, роль и ответственность менеджеров и их рабочих групп. Кроме того, руководство по качеству содержит все документы наивысшего уровня, относящиеся к функциям руководства и, возможно, к некоторым областям бизнеса. Руководство поддерживается локальной документацией, например, рабочими инструкциями и методиками. Важно, чтобы в тексте контракта были прописаны все моменты, относящиеся к конкретной работе — от получения пробы до передачи результатов заказчику. Это значит, что все результаты инструментальных измерений, результаты оценки пригодности методики и калибровки измерительных устройств, а также результаты контроля качества должны быть индивидуально идентифицированы для конкретной пробы. Подобные записи следует хранить в течение времени, определенного в руководстве по качеству или согласованного с заказчиком. Все чаще от организаций требуют подтверждения компетентности работающего в них персонала. Как происходит проверка компетентности? Ответ на этот вопрос тоже может быть изложен в Руководстве по качеству. Чтобы продемонстрировать высшему руководству организации, что все необходимые процедуры выполняются должным

образом, на регулярной основе проводят внутренние проверки — их называют внутренним аудитом. Эти проверки являются способом обеспечения правильного функционирования системы качества. Кроме того, для получения сертификации или аккредитации по определенному стандарту необходимо провести подтверждение соответствия третьей стороной — органом по оценке соответствия. Для подтверждения соблюдения всех требований определенного стандарта и удовлетворения производственных нужд высшее руководство организации один раз в год пересматривает систему менеджмента качества.

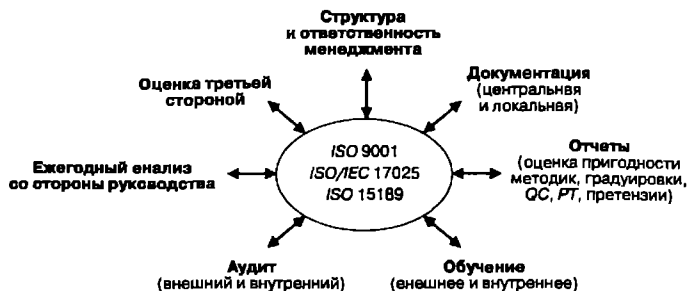


Рис. 2.1. Основные компоненты системы менеджмента качества

2.3.2. Положения стандарта ISO 9001:2000

Стандарт систем менеджмента качества *ISO 9001:2000* предлагает применение «процессного подхода» при разработке, внедрении и улучшении результативности системы менеджмента качества с целью повышения удовлетворенности потребителей благодаря выполнению их требований. Согласно данному подходу, любая деятельность, использующая ресурсы для преобразования «входов» в «выходы», может рассматриваться как процесс. Представленная на рис. 2.2 схема составлена на основании рис. 1 из стандарта *ISO 9001:2000*, она показывает, как можно интерпретировать стандарт для лаборатории, проводящей химические анализы.

Настоящий стандарт является весьма общим документом и не затрагивает технические аспекты. Тем не менее, все чаще аналитические лаборатории выбирают сертификацию по стандарту *ISO 9001*, что позволяет им расширить круг деятельности. В заглавиях ранних версий данного стандарта присутствует термин «обеспечение качества», однако сейчас его убрали. Причиной послужило то, что текущий стандарт требует большего, чем обеспечения качества услуги. Также предполагается увеличение удовлетворенности заказчика наряду с демонстрацией непрерывного совершенствования. На рис. 2.2 этот аспект представлен на схеме в блоке, связанном с оценкой результатов.

Изменения в лабораторной системе проводят, принимая во внимание существование обратной связи между заказчиком и/или лабораторией и офисом. Изменения производят по завершении работы или по результатам внутреннего

аудита. Руководство проводит сравнительный анализ, пересматривает и оценивает всю систему и обеспечивает ресурсы, необходимые для введения изменений, например, приобретения дополнительного/другого оборудования или найма персонала. Большое внимание уделяется оценке эффективности работы и мерам по повышению удовлетворенности заказчика.

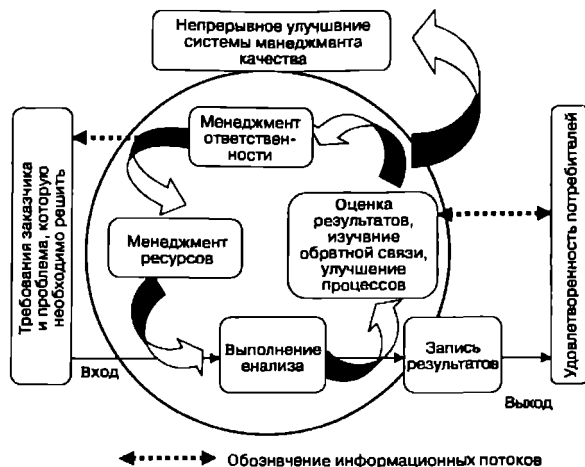


Рис. 2.2. Модель системы менеджмента качества, основанной на процессном подходе

2.3.3. Положения стандарта *ISO/IEC 17025:2005*

Стандарт *ISO/IEC 17025:2005* «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» относится к компетенции и способам ее демонстрации. В то время как стандарт *ISO 9001* носит весьма общий характер, *ISO/IEC 17025:2005* очень специфичен. Аккредитация выдается на проведение конкретных испытаний в терминах области применения, например, анализ, матрица, метод и интервал концентраций. Данный стандарт состоит из двух основных разделов, один из которых относится к требованиям менеджмента, а другой — к техническим требованиям. Для соответствия требованиям данного стандарта в лаборатории должна действовать система менеджмента качества, соответствующая принципам *ISO 9001*. Технический раздел описывает дополнительные требования к лаборатории, желающей продемонстрировать свою компетентность в выполнении анализов и/или калибровки. Среди освещаемых вопросов — оценка пригодности метода, неопределенность измерений и применение *RM* и исходных эталонов для обеспечения прослеживаемости выдаваемых результатов. Кроме того, стандарт затрагивает процедуру проводимого лабораторией отбора пробы, а также вопрос сохранности пробы. Для подтверждения

качества результатов лаборатория должна участвовать в межлабораторных сравнениях, таких как программы *PT* (см. главу 7).

2.3.4. Положения стандарта *ISO 15189:2007*

Этот стандарт был подготовлен специально для регламентирования работы медицинских лабораторий, выполняющих исследование биоматериалов человеческого организма. Подобные исследования проводят с целью получения информации, необходимой для диагностики, предотвращения и лечения болезни или оценки состояния здоровья человека. *ISO 15189* регламентирует ряд испытаний, относящихся к клиническим измерениям, например, химическим или микробиологическим. Данный стандарт основан на *ISO 9001* и *ISO/IEC 17025* и включает корреляцию между пунктами стандартов *ISO 9001* и *ISO/IEC 17025*.

Терминология данного стандарта несколько отличается от прочих в том смысле, что соответствует конкретной дисциплине. Например, смысл термина «лаборатория-рефери» (*referral laboratories*) в параграфе 4.5 *ISO 15189:2007* несколько отличается от смысла термина в сопоставимом пункте *ISO/IEC 17025*. В этом же параграфе упомянуты консультанты, которые могут высказать «второе мнение». Если лаборатория-рефери является внешней лабораторией, принимающей пробы для дополнительных или подтверждающих аналитических процедур, то она в большой мере аналогична «контрактной лаборатории» из *ISO/IEC 17025*. Также к *ISO 15189:2007* есть Приложение, относящееся к этическим вопросам применительно к лабораторной медицине.

2.3.5. Надлежащая лабораторная практика (*GLP*)

Изложенные принципы *GLP* отличаются от стандартов, описанных в предыдущих разделах, однако имеют много общего с разделами этих стандартов, посвященными менеджменту. Область применения принципов достаточно узкая, однако они содержат юридические требования ко всем лабораториям, выполняющим предписанные исследования. Возможно, лаборатории, работающие в других областях, пожелают применять принципы *GLP*, однако они не имеют права регистрации в программе соответствия *GLP*.

Задача *GLP* — поощрять ученых к организации выполнения исследований таким образом, чтобы гарантировать предоставление надежных результатов. Однако принципы *GLP* не имеют отношения к техническому или научному содержанию программы исследований. Их целью не является определение научной ценности исследований. Тем не менее, предполагается, что применяемые методы будут «соответствовать заданной цели». Применение стандартных методов анализа поощряется, однако исследования, связанные с оценкой пригодности метода, как правило, не инспектируют в ходе аудита обеспечения качества. Важно, чтобы процедуры были полностью задокументированы вместе со всеми изменениями, внесенными в ходе исследования. Проведения оценки пригодности метода в соответствии с принципами *GLP* требуют не все органы, осуществляющие мониторинг.

Особое внимание уделяется следующим организационным элементам:

- ресурсы — в терминах «организация, персонал, аппаратура и оборудование»;
- записи процедур и протоколы;
- характеристики объектов анализа и испытательных систем;
- документация первичных данных, итоговый отчет и архивирование;
- независимая административная единица по обеспечению качества;
- архивирование.

Можно заметить, что принципы *GLP* регулируют аналогичные требования обоих стандартов *ISO 9001* и *ISO/IEC 17025*, однако данные, полученные только лишь в соответствии с этими стандартами, в общем не удовлетворяют принципам *GLP*. Это относится, в основном, к области документирования.

2.4. Лучшая практика

Внедрение системы менеджмента качества в лаборатории является формальным способом внедрения и демонстрации надлежащей лабораторной практики или «лучшей практики» — назовем ее так, чтобы не смешивать с *GLP*. Лаборатории могут внедрить уже упомянутые стандарты менеджмента путем принятия нескольких базовых принципов, не обращаясь за официальной аккредитацией. В Великобритании Департамент торговли и промышленности (*DTI*) вложил средства в исследования, задача которых — обеспечение достоверности аналитических измерений в области химических измерений (и в других областях, где необходимы измерения) посредством внедрения программы *IAM* [11]. Несколько лет назад междисциплинарная группа ученых, занимающихся измерениями, предложила принять «Шесть принципов достоверных аналитических измерений». Впоследствии эти принципы получили широкое распространение; они изложены ниже. Если вы проанализируете принципы и стандарт *ISO/IEC 17025*, вы увидите, что в основе они имеют много общего.

Принципы *IAM*

1. Аналитические измерения следует проводить в соответствии с достигнутым соглашением.

Что хочет выяснить заказчик?

2. Аналитические измерения следует проводить при помощи методов и оборудования, прошедших тестирование для обеспечения уверенности в том, что они «соответствуют заданной цели».

Убедитесь в том, что все оборудование функционирует должным образом и что применяемый метод пригоден для получения приемлемых результатов.

3. Персонал, производящий аналитические измерения, должен быть достаточно квалифицированным и компетентным для выполнения задания.

Работайте с обученным персоналом и не пользуйтесь оборудованием, если вы не обучены грамотно использовать его.

4. Следует проводить регулярные независимые оценки технического состояния лаборатории.

Принимайте участие во внешних оценках качества, формально по программам РТ (Proficiency testing) и неформально — через участие в межлабораторных сравнениях.

5. Результаты аналитических измерений, где бы они не проводились, должны быть сравнимы друг с другом.

Используйте RM, чтобы ваша шкала измерений была признана на национальном и международном уровне.

6. Организации, выполняющие аналитические измерения, должны сформировать четко определенные процедуры контроля качества и оценки качества.

Внедряйте систему менеджмента качества или, по меньшей мере, элементы такой системы.

Существуют также другие способы демонстрации того, что в организации внедрена лучшая практика. Один из них связан с Европейским фондом управления качеством (EFQM). Модель делового совершенства EFQM была представлена в 1992 г. в качестве основания для подачи заявок на Европейскую награду за качество (European Quality Award), которая впоследствии была заменена наградой за деловое совершенство Европейского фонда управления качеством (EFQM Excellence Award (EEA)). Модель EFQM предлагает недириктивный подход, основанный на восьми фундаментальных представлениях о совершенстве. Они изложены ниже.

1. Ориентация на результат.

Деловое совершенство — достижение результата, в высшей степени удовлетворяющего всех акционеров организации.

2. Сосредоточенность на потребителе.

Деловое совершенство поддерживает идею непреходящей ценности интересов потребителя.

3. Руководство и постоянство цели.

Деловое совершенство — это творческое и проницательное руководство в сочетании с постоянными целями.

4. Менеджмент с использованием процессного подхода и на основе реальной информации.

Деловое совершенство предусматривает управление организацией через комплекс взаимосвязанных и взаимозависимых систем, процессов и фактов.

5. Повышение квалификации персонала и вовлечение его в дела организации.

Деловое совершенство предусматривает максимальное участие работников в делах организации путем повышения их квалификации и вовлечения в решение стоящих перед организацией задач.

6. Непрерывное обучение, инновации и совершенствование.

Деловое совершенство несовместимо с идеей сохранения status quo и предусматривает стремление к переменам через обучение для создания инновационных возможностей и условий для совершенствования.

7. Развитие партнерства.

Деловое совершенство — это развитие и поддержание взаимовыгодных партнерских отношений.

8. Корпоративная социальная ответственность.

Деловое совершенство выходит за рамки минимальных законодательных требований, регулирующих работу организации, стремится изучать общественные потребности акционеров и соответствовать им.

Дополнительную информацию можно найти на веб-сайте EFQM [12].

Выводы

В этой главе описаны способы достижения результатов, соответствующих заданной цели. Представлены примеры того, как ненадежные результаты могут повлиять на нашу жизнь. Даны объяснения некоторым терминам, применяемым в области менеджмента качества; показано, почему так важна система менеджмента качества. Представлено краткое описание международных стандартов, применимых в химической аналитической лаборатории.

Литература

1. International Vocabulary of Metrology — Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM), ISO/IEC Guide 99:2007, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2007.

2. Quality Management Systems — Fundamentals and Vocabulary, ISO 9000:2005, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2005.

3. Quality Management Systems — Requirements, ISO 9001:2000, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2000.

4. General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, ISO/IEC 17025:2005, International Organization for Standardization (ISO)/International Electrotechnical Commission (IEC), Geneva, Switzerland, 2005.

5. Conformity Assessment — Vocabulary and General Principles, ISO/IEC 17000:2004 International Organization for Standardization (ISO)/International Electrotechnical Commission (IEC), Geneva, Switzerland, 2004.

6. The Scope of Accreditation and Consideration of Methods and Criteria for the Assessment of the Scope in Testing, ILAC G 18:2002, International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC), Silverwater, Australia, 2002.

7. UKAS Guidance on the Implementation and Management of Flexible Scopes of Accreditation within Laboratories, LAB39, United Kingdom Accreditation Service (UKAS), Feltham, UK, 2004.

8. Medical Laboratories — Particular Requirements for Quality and Competence, ISO 15189:2007, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2007.

9. Good Laboratory Practice, Statutory Instrument 1999, №. 3106, Her Majesty's Stationery Office (HMSO), London, UK, 1999.

10. Good Laboratory Practice (Codification Amendments, etc.) Regulations 2004, Statutory Instrument 2004, No. 994, Her Majesty's Stationery Office (HMSO), London, UK, 2004.

11. Valid Analytical Measurement (VAM) Programme, LGC, Teddington, UK. <http://www.nmschembio.org.uk> (accessed 7 November, 2007).

12. European Foundation for Quality Management (EFQM), Brussels, Belgium, <http://www.efqm.org> (accessed 30 November, 2006).

ГЛАВА 3

Отбор проб

Темы главы

- Важность отбора проб.
- Идентификация видов проб.
- Сущность и значение планов отбора проб и признания нормативных или юридических требований.
- Важность правильной пробоподготовки и правильного хранения пробы.
- Получение информации о различных проблемах, связанных с отбором части пробы (получением субпробы) и различными применяемыми методиками.

Эта глава знакомит читателя с вопросами, связанными с отбором проб. Возможно, в ваши должностные обязанности входит составление планов отбора проб или разработка методики отбора проб, однако вероятнее всего, что с отбором проб вы имеете дело только тогда, когда отбираете аналитическую пробу от пробы, доставленной в лабораторию для анализа. Тем не менее, важно иметь представление о процессе отбора проб в целом, поскольку это позволит вам со знанием дела обсуждать историю материала, поступающего в лабораторию для анализа. Это поможет вам обрести уверенность в том, что вы измеряете нужный параметр.

В области отбора проб существует некое смещение понятий, происходящее из-за того, что одни и те же слова имеют разное значение в разных контекстах. В документе *IUPAC* (1990) сделана попытка продвинуться по пути пояснения определений [1]. Кроме того, издано особое руководство по терминологии в области отбора проб почвы [2]. В пищевой отрасли Комиссия *Codex Alimentarius* подготовила проект общих руководящих указаний по отбору проб, которые были приняты Комиссией в июле 2004 г. [3].

3.1. Определение терминов

Отбор пробы — процесс отделения определенным образом части материала для представления или получения информации о большем объеме материала¹. *ISO/IEC 17025* определяет отбор проб следующим образом:

¹ ГОСТ Р 52361 «Контроль объекта аналитический. Термины и определения» дает следующее определение термину *отбор проб/ вещества/ материала (объекта аналитического контроля)* — отделение части вещества/материала объекта аналитического контроля с целью формирования пробы для последующего определения ее состава, структуры и/или свойств. — *Прим. науч. ред.*

«Определенная процедура, посредством которой часть вещества, материала или продукта отбирают с целью проведения испытания или калибровки представительного образца целого. Необходимость отбора проб может быть указана в соответствующей нормативной технической документации, согласно которой проводится испытание или калибровка вещества, материала или продукции».

Перед тем, как приступать к отбору проб или разработке схемы отбора проб, следует подумать: «Для чего проводится анализ?» Ответственность аналитика заключается в том, чтобы в процессе обсуждения с заказчиком выявить реальную суть проблемы. Вопрос: «Сколько кадмия в этой пробе?» — не является достаточно специфичным. Вы всегда должны спрашивать, для чего требуется информация. От ответа будет зависеть и схема отбора проб, и выбор аналитического метода, зависящие от приемлемого уровня неопределенности итогового результата.

К сожалению, схему отбора проб не всегда определяет аналитик. Тем не менее, следует помнить: аналитический результат *может* зависеть или не зависеть от применяемого метода анализа, но он *всегда* будет зависеть от *плана отбора проб*. Знать потенциальную величину неопределенности, связанной с отбором проб, важно, поскольку при неопределенности отбора пробы, составляющей более двух третей от общей неопределенности приблизительно, всякая попытка уменьшить аналитическую неопределенность обесценивается. Оценка величины неопределенности, связанной с отбором пробы, может оказаться сложной; подробные указания, как правило, являются специфичными для данной отрасли (*sector-specific*). Если вам необходимо оценить неопределенность отбора проб, то следует обратиться к соответствующему руководству. Тем не менее, если результаты для контрольных проб представляют *as-received* (т. е. без учета неопределенности отбора проб), то сосредотачиваются только на неопределенностях, связанных с лабораторными операциями (такими как отбор части пробы, предварительная обработка пробы, измерение количества присутствующего аналита). Тема неопределенности измерений подробно обсуждается в главе 6, раздел 6.3.

Рисунок 3.1 наглядно демонстрирует связь между различными операциями, согласно схеме отбора проб, и аналитическими операциями. Это помогает определиться с используемыми терминами.

Сыпучие материалы существуют в различных формах. Среди примеров: груз сыпучего материала, такого как зерно россыпью; почва с участка загрязненной земли или корабельный груз угля. Основная особенность, общая для представленных примеров, заключается в том, что материал не существует в виде отдельных перманентно идентифицируемых единиц.

Фасованные товары, наоборот, состоят из идентифицируемых единиц, возможно, пронумерованных. В отдельных случаях сыпучие материалы могут быть упакованы в блоки меньшего объема, например, в мешки или бочки. Такие блоки называют сегментами.

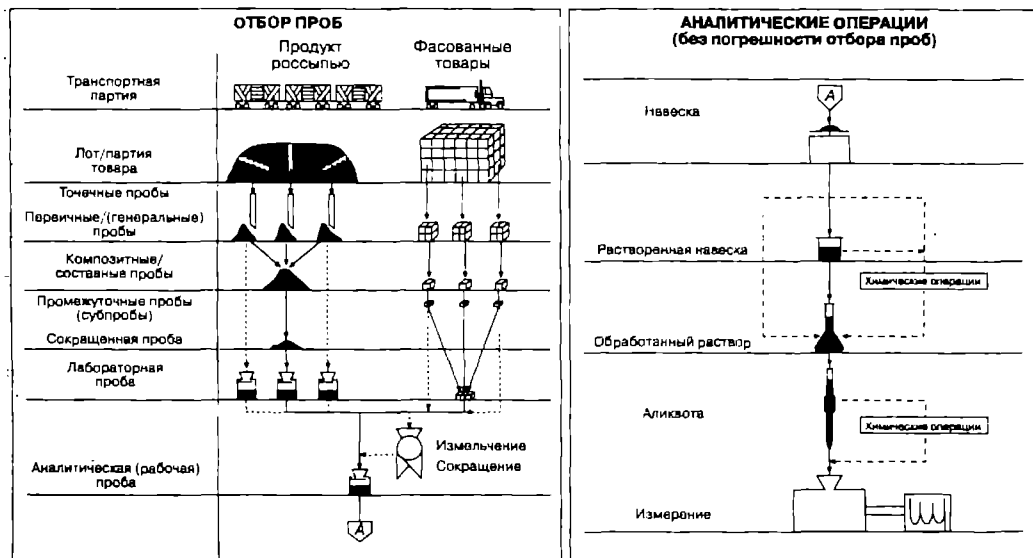


Рис. 3.1. Схема отбора проб и аналитических операций

Примечание: Нижний знак «А» на схеме отбора проб соответствует верхнему «А» на схеме аналитических операций [1]. Воспроизводится с разрешения Международного союза теоретической и прикладной химии по изданию Horwitz, W., *Pure Appl. Chem.*, 62, 1193–1208 (1990).

Вопрос 3.1

Какие риски связаны с неправильным отбором проб?

Ответ

С неправильным отбором проб связан ряд рисков. В общем, неправильный отбор проб может привести к тому, что проба, доставленная в лабораторию для анализа, не окажется представительным образцом исследуемого материала. Это может привести к тому, что пройдут контроль партии некондиционного материала, или же будут отбракованы партии продукта отличного качества. При анализе объектов окружающей среды неправильный отбор проб может привести к принятию неверных решений по обработке участков загрязненной почвы. Это, в свою очередь, может повредить здоровью населения. Четкое понимание природы риска зависит от причин, побуждающих к отбору проб и последующему анализу. Возможно, вы могли бы привести другие примеры, но подходы к проблеме должны оставаться неизменными.

Транспортная партия груза (как сыпучих материалов так и фасованных товаров) — определенное количество материала, перемещаемого одним видом транспорта, на которое оформлен единый пакет товаросопроводительных документов.

Лот — определенное количество материала, представляющее собой единую совокупность с точки зрения схемы отбора проб.

Товарная партия — определенное количество материала, произведенное в одинаковых (или считающихся одинаковыми) условиях. Лот может состоять из одной или нескольких товарных партий, а в транспортную партию может, в свою очередь, входить один или несколько лотов. В большинстве случаев лот или товарная партия слишком велики, что не позволяет непосредственно получить приемлемую лабораторную пробу. Поэтому для получения образца, который будет принят лабораторией, зачастую необходимо провести ряд промежуточных стадий отбора пробы.

Точечными пробами называют порции материала, взятого из лота/товарной партии, при помощи приспособления для отбора проб (пробоотборника). Точечные пробы зачастую комбинируют для получения *объединенной* или *генеральной (первичной)* пробы. В отдельных случаях лабораторную пробу отбирают непосредственно из первичной пробы.

В других ситуациях несколько первичных проб объединяют или перемешивают для получения *смешанной* или *составной (композиционной)* пробы.

Лабораторную пробу зачастую получают из первичной или составной пробы путем проведения серии операций по разделению и измельчению материала (например, сокращение методом конуса и последующего квартования, сокращение на желобчатом сократителе). Краткое описание этих процессов представлено в разделе 3.5.1.

Лабораторная проба представляет собой часть материала, доставляемого в лабораторию для анализа.

Рабочая часть (test portion) — некоторое количество материала, фактически используемое для анализа¹. В аналитической химии рабочую часть (навеску) пробы иногда называют аналитической частью (*analytical portion*). Если лабораторная проба является гомогенной, возможным становится прямой отбор рабочей части (навески) без дополнительной обработки пробы. Тем не менее, при получении лабораторной пробы зачастую необходимо проделать ряд операций перед тем, как отобрать приемлемую навеску пробы. Эти вопросы обсуждаются в разделе 3.5.1.

Промежуточную пробу, получаемую аналитиком из лабораторной пробы, называют *рабочей (или аналитической) пробой*. Затем из рабочей пробы отбирают навеску. Зачастую навеску пробы подвергают обработке в несколько этапов перед тем, как получают конечную аликвоту. Измерение интересующей аналитика характеристики проводят в этой аликвоте. Некоторые общепринятые способы обработки пробы обсуждаются в главе 4, раздел 4.5.4.

3.2. Виды проб

Согласно общему определению понятия, *проба* — это «часть вещества (материала), отобранная из большего количества материала» [1]². Тем не менее, существует несколько подходов к описанию понятия «проба». В первую очередь, пробу можно описывать в терминах ее физического состояния (газообразная, жидкая или твердая). В случае необходимости материалы можно дополнительно разделить на гомогенные и гетерогенные. Материал является гетерогенным, если он разделяется более чем на одну фазу, или (в случае твердой пробы) содержит смесь материалов с частицами различных размеров, возможно, отличающимися по составу. В предыдущем разделе описаны различные виды проб (первичная проба, лабораторная проба, аналитическая проба и т. д.); классификация возникает в процессе отбора проб и зависит от

¹ В отечественной терминологии специального термина, соответствующего «*test portion*» нет. Ближе к этому термину является «навеска», но она относится только к тем *test portions* для которых фиксируется масса проб, используемая для анализа. Для *test portions*, для которых фиксируется объем, иногда применяется термин «аликвота», однако этот термин относится не только к части аналитической пробы, но также и к части любого раствора в процессе преобразования пробы. Поэтому в тексте для перевода термина «*test portions*» в зависимости от контекста используется либо «навеска», либо «рабочая часть». — *Прим. науч. ред.*

² ГОСТ Р 52361 «Контроль объекта аналитический. Термины и определения» дает следующее определение термину *проба вещества [материала] (объекта аналитического контроля)* — часть вещества [материала] объекта аналитического контроля, отобранная для анализа и/или исследования его структуры, и/или определенных свойств, отражающая его химический состав и/или структуру, и/или свойства. При этом в зависимости от способа получения различают следующие виды проб: разовая, точечная (единичная, частная), мгновенная, суточная и т. п. В зависимости от стадии первичной обработки пробы различают следующие виды проб: исходная, промежуточная, объединенная, средняя, сокращенная, лабораторная, аналитическая и т. п. В зависимости от назначения различают следующие виды проб: контрольная, рабочая, резервная, арбитражная и др. — *Прим. науч. ред.*

стадии первичной обработки пробы. Другой подход к описанию понятия *проба* — характеристика проб, доставляемых в лабораторию, в терминах используемого плана отбора проб. По этим признакам пробы разделяют на четыре вида.

1. Представительные.
2. Селективные.
3. Случайные (рандомизированные).
4. Композитные (составные) пробы.

3.2.1. Представительная проба

Эта проба является типичным образцом исходного материала при контроле определенных его характеристик. Следует внимательно подходить к выбору характеристики, представляющей интерес для аналитика. Возможно, проба будет представительной и пригодной для анализа при массовой доле аналита на уровне 5% (т. е. 5 частей на 100), однако окажется не пригодной, если аналит присутствует на уровне 5 мг/кг (т. е. 5 частей на миллион). Кроме того, важно знать и понимать используемый метод анализа. Если неопределенность результатов, полученных при помощи данного метода, составляет 30% (см. главу 6, раздел 6.3), то нет необходимости контролировать отбор проб так же тщательно, как в случае метода, предоставляющего результаты с неопределенностью на уровне 5%.

Для получения адекватной представительной пробы следует принимать во внимание состояние исходного материала, который мы должны исследовать. Существует четыре типа систем.

Гомогенные — например, растительное масло при 40 °С (при данной температуре масло находится в жидком состоянии); фильтрованный водный раствор.

Гетерогенные — например, пальмовое масло при 15 °С (температура ниже точки плавления пальмового масла); проба хлопьев для завтрака (например, мюсли).

Статическая (замкнутая) система — состав исходного материала остается постоянным по отношению к положению в пространстве и стабильным в течение времени, необходимого для отбора проб и исследования. Можно привести множество примеров систем такого типа: масло в бочках; консервированные фрукты на товарном складе.

• *Динамическая система* — в этом случае исходный материал меняется с течением времени. При отборе части пробы в любом случае получается лишь «моментальный снимок» состояния системы в определенный момент времени в определенной точке пространства. Этот результат невозможно воспроизвести, что вызывает трудности при статистическом контроле, вследствие чего для данной системы неприменимы обычные планы выборочного контроля. Примеры: насыщенные и ненасыщенные масла при непрерывном смешивании; вода из эстуария, где соленость воды изменяется с течением времени.

3.2.2. Селективная проба

Селективную пробу продуманно отбирают согласно плану отбора проб, цель которого — отсев материалов с определенными характеристиками и/или отслеживание материала с выпадающими соответствующими характеристиками. Отбор пробы такого вида называют также *направленным* или *фокусированным* отбором.

Вопрос 3.2

Как вы думаете, в каких случаях следует отбирать такого вида пробы?

Ответ

В ряде случаев следует отбирать селективные пробы. При анализе пищевых продуктов, например, может возникнуть необходимость ограничить определенный участок испорченного материала лота, не смешанного с доброкачественным материалом. Среди других примеров: загрязнение муки продуктами жизнедеятельности грызунов — шерстью или мочой; наличие в воздухе промышленной зоны токсичных газов, причем общий уровень концентрации газов, возможно, является приемлемым, однако проба, отобранная в определенном месте, может содержать вещество в опасной концентрации.

3.2.3. Рандомизированная (случайная) проба

Проба, взятая по схеме случайного отбора, позволяет избежать систематической погрешности при отборе проб и/или создать основу для статистической интерпретации результатов измерений. Три варианта процесса отбора проб позволяют получить различные виды рандомизированных проб.

Простой рандомизированный отбор. Все пробы могут быть выбраны с одинаковой вероятностью.

Стратифицированный рандомизированный (случайный) отбор проб. Лот разделяют на слои (страты) и из каждого слоя отбирают простую рандомизированную пробу.

Систематический отбор проб. Первую пробу выбирают случайно, а последующие пробы отбирают согласно предварительно разработанной схеме, например, в каждой 5-й, 10-й точке интервала или в других точках, по необходимости.

При рандомизированном отборе все пробы, отобранные вышеописанными способами, имеют равные шансы оказаться выбранными, таким образом удается избежать систематической погрешности. Отметим, что рандомизированная проба может быть одновременно представительной пробой — в зависимости от причины, вызвавшей необходимость отбора пробы, и природы материала, часть которого берут для анализа.

3.2.4. Композитная (смешанная) проба

Отбор композитной (смешанной) пробы — способ снижения стоимости работ при необходимости анализа большого количества проб. Композитная проба состоит из двух или более частей материала (отобранных одновременно), выбранных таким образом, чтобы представлять исследуемый материал в целом. Соотношение компонентов композитной пробы можно определять, исходя из параметров массы (объема), времени или потока. Компоненты композитной пробы отбирают пропорционально количеству материала, который они представляют. Такой тип пробоотбора может оказаться приемлемым при проведении экспертизы продуктов питания. Пробы можно смешивать, например, соразмерно нормально потребляемому количеству продукта.

Тест 3.1а

Отбор проб не важен, поскольку погрешности при отборе проб можно регулировать.

1. При помощи стандартов.
2. При помощи *RM*.

Тест 3.1б

Выберите наиболее подходящий вид пробы (представительная, селективная, рандомизированная или композитная) для следующих исходных материалов.

1. Речная вода после недавней оттепели. Требуется оценка средней концентрации растворенных в воде соединений.
2. Консервированные бобы на торговом складе.
3. Плитки шоколада, возможно испорченные в результате неправильного хранения.
4. Мешки с мукой, хранившиеся в трюме корабля, вблизи от источника углеводов.
5. Мешки с мукой на продовольственном складе; требуется оценка содержания влаги в %.

3.3. План отбора проб

Отбор проб всегда проводится с определенной целью, и данная цель до некоторой степени определяет процедуру отбора пробы. Консервированные продукты питания исследуют с целью проверки герметичности банок, однородности содержимого и обнаружения вредных примесей. Зерновые культуры необходимо проверять в течение периода роста для оценки уровня содержания пестицидов. Фармацевтические продукты исследуют для определения концентрации активных компонентов и построения фармакокинетических кривых. Пробы пищевых продуктов в соответствии с нормативными документами отбирают для определения соответствия продуктов требованиям, заявленным на этикетке, и безопасности для потребителя.

Необходимо разработать *план отбора проб*, который определяет когда, где и как должны отбираться пробы. *IUPAC* [1] дает следующее определение понятия «план отбора проб»:

«Предварительно разработанная процедура отбора, изъятия, хранения, транспортировки и подготовки частей материала для отделения их от общей массы в качестве проб».

Из определения видно, что план отбора проб должен охватывать все аспекты процесса отбора, включая число, локализацию и размер отбираемых проб, а также инструкции по составлению композитных проб и степени измельчения взятых частей материала при приготовлении лабораторной пробы. Следует ли отбирать пробу один раз, или же этот процесс должен повторяться, и если да, то с какой частотой? Ответ на этот вопрос тоже должен содержаться в плане отбора проб. Если существуют нормативные требования к анализу, план выборочного контроля называют *схемой отбора проб* или *расписанием отбора проб*. Термин «*программа отбора проб*» часто используют для описания комбинации процедур, объединяющей несколько взаимосвязанных схем отбора проб.

Обязательный план отбора проб можно составить на основании национальных и международных стандартов или руководящих документов. Примеры включают Общее руководство по отбору проб Комиссии *Codex Alimentarius* [3], методики отбора проб при мониторинге качества воды (например, *ISO 5667-1*) [4], методики отбора проб при контроле качества по качественным признакам (серии стандартов *ISO 2859*) [5–10] и методики отбора проб при контроле качества по количественным показателям (*ISO 3951*) [11].

3.3.1. Юридические и нормативные требования

Существуют инструкции по составлению схем отбора проб для ряда материалов, таких как удобрения или пищевые продукты. Действуют Директивы ЕС, относящиеся к выборочному контролю, например, отбору проб фруктов и овощей при исследовании на содержание остаточных пестицидов и определении следовых элементов в удобрениях. На международном уровне Комиссия *Codex Alimentarius* утвердила определенные схемы отбора проб, например, отбора проб пищевых продуктов при определении остаточных пестицидов. Вам следует ознакомиться со всеми нормативами, относящимися к области, в которой вы работаете.

Вы всегда должны задаваться вопросом: «Как будут использованы результаты анализа?» Если вы отбираете пробы для определения соответствия требованиям контракта, т. е. проба должна содержать минимальное/максимальное количество аналита, то важно знать, как будут интерпретированы данные. Во время написания документа, Комиссия *Codex Alimentarius* рекомендовала следующие величины предельного содержания элементов в пищевой соли [12]:

- мышьяк — не более 0,5 мг/кг;
- медь — не более 2 мг/кг;
- олово — не более 2 мг/кг.

Необходимо понимать, что это значит: «Содержание в отдельных образцах лота не должно превышать...» или же «Среднее содержание, рассчитанное по

множеству образцов, не должно превышать...». Кроме того, вам нужно знать, выполнены ли требования нормативных документов, если:

а) проба измельченного сыпучего материала сформирована из отдельных точечных проб

или

б) каждая точечная проба проанализирована отдельно, а затем рассчитана средняя величина и распределение результатов.

Эти интерпретации предусматривают различные подходы. Заметим, что смешивание материала образцов перед анализом (т. е. усреднение результатов, полученных при анализе множества различных образцов) может привести к тому, что будут пропущены «горячие точки» — участки с повышенной концентрацией аналита в материале. Это важно, если целью анализа является исследование загрязнения, которое может присутствовать только в отдельных образцах материала (см. раздел 3.2.2).

В отдельных случаях максимально допустимое содержание аналита может быть зафиксировано юридически, т. е. в установленных законом предельных нормативах. Для этих ситуаций, возможно, изложены стандартные методики отбора проб. Например, согласно *Codex Alimentarius* максимальное предельное содержание остаточного пестицида циперметрина как в citrusовых фруктах, так и в персиках, составляет 2 мг/кг (на момент написания документа) [13]. Чтобы правильно подготовить пробу для анализа, вы должны знать, что при анализе citrusовых необходимо использовать фрукт целиком — кожуру, сердцевину, зерна, мякоть и сок, в то время как при анализе персиков берут фрукт с удаленной плодоножкой и косточкой, однако остаточное содержание пестицида рассчитывают и выражают относительно целостного объекта (включая косточку), исключая плодоножки [14]. В некоторых случаях возникает необходимость отбора определенного количества проб, который проводится в присутствии свидетелей.

3.3.2. Виды отбора проб

3.3.2.1. Вероятностная выборка

Случайный (или рандомизированный) отбор проб позволяет проводить статистическую оценку результатов. Он необходим, когда требуется получить представительную пробу. Существует три подхода к составлению выборок, позволяющих получить три вида случайных (рандомизированных) проб, описанных в разделе 3.2.3.

Простой случайный (рандомизированный) отбор проб заключается в отборе точечных проб сыпучего материала таким образом, что вероятность отбора любой порции из объема материала одинакова. К такого вида выборке прибегают при недостаточном количестве информации об исследуемом материале. Кроме того, этот способ обычно применяют при отборе проб из товарной или транспортной партии промышленного продукта для контроля качества.

Стратифицированный отбор проб предусматривает разделение партии материала на группы (страты) по предварительно определенным критериям. Затем в каждой страте проводят отбор проб по плану простой случайной выборки. Количество проб, отбираемых в каждой страте, пропорционально ее размеру (т. е. весу или объему). Цель стратифицированного отбора — подготовка образца более представительного по сравнению с образцом, получаемым при простом рандомизированном отборе.

Систематический отбор — один из наиболее общепринятых методов отбора проб. Он заключается в отборе точечных (мгновенных) проб из объема сыпучего материала через предварительно определенные интервалы согласно плану выборочного контроля.

3.3.2.2. Неслучайный (направленный) отбор

К этому виду отбора прибегают, когда невозможно отобрать представительную пробу или же ей невозможно воспользоваться. Этот подход к отбору является правильным, если необходимо получить селективную пробу (см. раздел 3.2.2.). Существует три основных стратегии неслучайного отбора проб.

Преднамеренный (не вполне случайный) отбор подразумевает владение информацией об исследуемом материале и причину для отбора пробы при выборе специфических образцов.

Пропорциональный (квотный) отбор требует подразделения транспортной партии на группы (также как стратифицированная (расслоенная) выборка, описанная выше). После того, как материал разделили на группы, пробы из каждой группы отбирают по правилам преднамеренной (не вполне случайной) выборки.

Удобный отбор — предусматривает отбор проб на основании доступности и достигаемости.

3.3.2.3. Отбор проб объемных материалов

Этот способ отбора проб заключается во взятии пробы из материала, не состоящего из дискретных, идентифицируемых или постоянных единиц. Объемный материал может быть газообразным, жидким или твердым.

3.3.2.4. Отбор проб для приемочного контроля

Отбор проб для приемочного контроля предусматривает наличие заранее составленного плана отбора проб для определения соответствия партии товара определенным приемочным критериям. Основная цель отбора проб для приемочного контроля — продемонстрировать заказчику, что он получает товар требуемого качества. При этом следует помнить, что финансовые ресурсы ограничены, и стоимость единицы продукта должна отражать стоимость инспекции, так же, как и стоимость производства товара.

Выборочный приемочный контроль осуществляют по *качественным* или по *количественным* показателям. При приемочном контроле по *качественным*

признакам образец товара в товарной партии признается соответствующим или несоответствующим по качеству. Количество несоответствий в партии подсчитывают и, в случае если их количество достигает определенной величины, партию товара отклоняют. При приемочном контроле по количественным показателям интересующую исследователя характеристику измеряют по числовой шкале. Если средняя величина соответствует установленному значению и отклонение измеряемой характеристики попадает в допустимый интервал для стандартного отклонения, то партию товара принимают.

Для иллюстрации различия между двумя видами планов выборочного контроля рассмотрим пример. Кукурузные хлопья продают в пакетах весом по 500 г. При приемочном контроле по качественным признакам все пакеты, вес которых составляет 500 г и более, проходят контроль, а пакеты весом менее 500 г отбраковывают. Если число отбракованных единиц не превышает установленного значения, то вся партия товара принимается. Если приемочный контроль проводят по количественным показателям, пакеты взвешивают, реальные веса усредняют и рассчитывают стандартное отклонение величин. Если средняя величина соответствует заявленному среднему весу или превышает его, а значение стандартного отклонения не указывает на неоправданный недочет, партию товара принимают.

Существуют международные стандарты, детализирующие методики отбора проб при обоих подходах [5–11].

3.4. Количество проб и размер пробы

В плане отбора проб должны быть подробно изложены требования, относящиеся к количеству и размеру первичных проб, которые необходимо отобрать из лота/партии товара. Кроме того, план должен содержать описание процедуры приготовления лабораторной пробы. Возможно, аналитик далек от этих проблем, однако он должен понимать, насколько эти моменты влияют на достоверность результатов любого анализа.

Большинство химических анализов являются деструктивными, и исследованию не удастся подвергнуть весь материал. В любом случае, это будет не слишком эффективно с точки зрения затрат. Может возникнуть проблема с получением представительной пробы объемного материала, о котором известно, что он не является гомогенным. План выборочного контроля должен быть составлен так, чтобы можно было исследовать степень гомогенности материала.

Если метод анализа прошел валидацию для анализа 1 г материала, но у аналитика в распоряжении только 100 мг, следует проверить, является ли метод достаточно устойчивым при уменьшении количества исследуемого материала. Это необходимо выяснить до начала аналитической работы, т. е. метод должен пройти валидацию для анализа 100 мг материала. Даже если метод анализа признан достаточно устойчивым, уменьшение масштаба анализа является возможным лишь в том случае, когда сокращенная проба остается представительной в приемлемых пределах. Это зависит от степени однородности материала.

Если отбор проб проводится вне лаборатории, аналитик должен быть проинформирован о размере и количестве аналитических проб, которые предстоит отобрать из лабораторной пробы непосредственно для анализа.

Следует с осторожностью использовать термин «объем выборки» (*sample size*) и всегда знать контекст, в котором его применяют. Термин «объем выборки» иногда относится к количеству проб, отбираемых из большего объема материала, например из лота или партии продукта. «Объем выборки» — статистический термин, применяемый для описания количества «единиц», выбранных из большей совокупности. Это должно быть отражено в плане отбора проб. Тем не менее, в лаборатории аналитик может употребить выражение *sample size* для обозначения количества материала, рабочей пробы или навески. Оба значения термина важны, и их следует употреблять с пониманием при анализе процесса отбора проб, несмотря на то, что вышеупомянутый процесс зачастую проходит без участия аналитика. Можно избежать смешения понятий, пользуясь корректной терминологией, например, такими терминами как объем рабочей пробы, величина навески, число первичных проб и т. д.¹

3.4.1. Неопределенность отбора пробы

Для того, чтобы определить, какое количество проб нам требуется, необходимо учесть все источники *неопределенности* конечного результата. Вопросы, связанные с неопределенностью, рассмотрены подробнее в главе 6. В этом разделе мы главным образом рассматриваем неопределенность, возникающую при отборе проб. Здесь необходимо использовать несколько терминов из математической статистики, а именно: стандартное отклонение (s) и дисперсия (s^2). Определение этих терминов дано в главе 6, раздел 6.1.3.

Суммарная дисперсия конечного результата S_{total}^2 представляет собой сумму двух слагаемых. Первое слагаемое возникает вследствие вариаций составов лабораторных проб, появляющейся из-за природных свойств объемных материалов, и разброса, обусловленного применяемой методикой отбора проб S_{sample}^2 . Другое слагаемое $S_{analysis}^2$ возникает вследствие погрешностей анализа пробы, проводимого в лаборатории:

$$S_{total}^2 = S_{sample}^2 + S_{analysis}^2 \quad (3.1)$$

Аналитическую дисперсию ($S_{analysis}^2$) можно определить путем проведения повторных измерений проб, которые достоверно являются гомогенными. Затем можно рассчитать суммарную дисперсию. Для этого нужно взять, как минимум, семь лабораторных проб и проанализировать каждую из них (заметим, что величина S_{sample}^2 характеризует неопределенность, связанную с приготовлением лабораторной пробы, в то время как $S_{analysis}^2$ включает неопределенности, связанные со всеми операциями по обработке пробы в лаборатории,

¹ В литературе на русском языке описанной терминологической проблемы нет, так как используются два различных термина: для статистики — выборка, для испытаний — проба. — *Прим. науч. ред.*

необходимые для приготовления рабочей пробы). Рассчитайте дисперсию полученных результатов. Рассчитанная величина представляет собой S_{total}^2 , поскольку включает дисперсию, обусловленную аналитическим процессом, плюс все дополнительные дисперсии, определяемые методикой отбора пробы при подготовке лабораторной пробы и распределением аналита в сыпучем материале.

Величина дисперсии, определяемой отбором пробы, равняется

$$S_{sample}^2 = S_{total}^2 - S_{analysis}^2 \quad (3.2)$$

Дисперсия отбора проб S_{sample}^2 также состоит из двух компонентов, т. е. компонента, определяемого генеральной совокупностью S_{pop}^2 (дисперсией распределения аналита в объеме материала), и компонента, определяемого дисперсией отбора пробы S_{sig}^2 . Всегда следует проверять, является ли дисперсия отбора проб пренебрежимо малой величиной. Дисперсия, определяемая распределением аналита, более всего важна для аналитика:

$$S_{sample}^2 = S_{pop}^2 + S_{analysis}^2 \quad (3.3)$$

Значение каждого компонента повлияет на количество проб, которые необходимо отобрать для достижения заявленной суммарной неопределенности.

3.4.2. Количество первичных проб

В каждой области деятельности существуют особые требования к количеству первичных проб, которые необходимо отобрать для анализа. В прошлом для определения количества проб из каждого лота пользовались простыми эмпирическими правилами, в том числе формулами $n = \sqrt{N}$ и $n = 3 \times \sqrt[3]{N}$ (в обоих случаях N — общее число единиц в лоте). В обоих случаях n округляют до ближайшего целого числа.

Кроме того, в планах отбора проб для различных сфер деятельности указывают количество проб, которые следует отбирать из лота. Например, при отборе проб для приемочного контроля по альтернативному признаку (см. раздел 3.2.2) согласно ISO 2859-1 [6]¹ следует принимать во внимание ряд факторов.

Размер лота/партии продукта

Этот параметр необходимо знать, поскольку он определяет количество проб, отбираемых из лота.

Уровень контроля

Уровнем контроля определяется количество проб, отбираемых в соответствии с размером лота, что позволяет, в конце концов, различить лоты продукции

¹ На русском языке доступен ГОСТ Р ИСО 2859-1-2007 «Статистические методы. Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Часть 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества AQL идеитичный ISO 2859-1». — Прим. науч. ред.

хорошего и плохого качества. Уровень контроля в конкретной ситуации предписывают соответствующие компетентные органы власти. В общем, существует три возможных уровня контроля. Как правило, применяется контроль уровня II, если не предписан другой уровень. Уровень I применяют, когда требуется меньшая разрешающая способность, в то время как к уровню III прибегают, когда необходима большая разрешающая способность. В стандарте *ISO 2859-1* представлена таблица, позволяющая пользователю определить соответствующий размер пробы, в зависимости от размера лота и необходимого уровня контроля. Эта информация воспроизведена в табл. 3.1. Каждый знак соотносится с планом выборочного контроля, изложенным в стандарте (см. пример плана выборочного контроля в табл. 3.2). Из таблиц видно, что кроме основных уровней контроля I, II и III, существует четыре специальных уровня контроля (S1–S4). К ним прибегают при работе с выборками малого размера и допустимости высоких рисков при отборе пробы.

Таблица 3.1. Знаки, кодирующие размер выборки (*ISO 2859-1*). В привязку к определенному плану выборочного контроля кодовый знак указывает на требуемый размер выборки [6]

Размер лота или партии товара	Специальные уровни контроля				Общие уровни контроля		
	S1	S2	S3	S4	I	II	III
2–8	A	A	A	A	A	A	B
9–15	A	A	A	A	A	B	C
16–25	A	A	B	B	B	C	D
26–50	A	B	B	C	C	D	E
51–90	B	B	C	C	C	E	F
91–150	B	B	C	D	D	F	G
151–280	B	C	D	E	E	G	H
281–500	B	C	D	E	F	H	J
501–1200	C	C	E	F	G	J	K
1201–3200	C	D	E	G	H	K	L
3021–10 000	C	D	E	G	J	L	M
10 001–35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001–150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001–5 000 000	D	E	G	J	M	P	Q
5 000 001 и более	D	E	H	K	N	Q	R

Термины и определения взяты из *ISO 2859-1:1999* «Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Часть 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества AQL». Табл. 1, часть табл. 2-A и 10-L-1 воспроизводятся с разрешения Международной организации по стандартизации *ISO*. Этот стандарт можно получить у любого из членов *ISO* и с веб-сайта центрального секретариата *ISO* по следующему адресу: www.iso.org. Авторское право сохраняется за *ISO*.

Таблица 3.2. Планы одноступенчатого выборочного контроля при нормальном уровне контроля (ISO 2859-1) [6]

Знак ¹ , кодирующий объем выборки	Объем выборки ²	Приемлемый уровень качества AQL (процент несоответствующих образцов и число несоответствий на 100 образцов) нормальный контроль ³																							
		0,1		0,15		0,25		0,4		0,65		1,0		1,5		2,5		4,0		6,5		10			
		Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re	Ac	Re		
F	20	↓		↓		↓		↓		0	1	↑		↓		1	2	2	3	3	4	5	6		
G	32	↓		↓		↓		0	1	↑		↓		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8		
H	50	↓		↓		0	1	↑		↓		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11		
J	80	↓		0	1	↑		↓		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15		
K	125	0	1	↑		↓		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22		
L	200	↑		↓		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	↑			
M	315	↓		1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	↑		↑			
N	500	1	2	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	↑		↑		↑			
P	800	2	3	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	↑		↑		↑		↑			
Q	1250	3	4	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	↑		↑		↑		↑		↑			
R	2000	5	6	7	8	10	11	14	15	21	22	↑		↑		↑		↑		↑		↑			

¹Термины и определения взяты из ISO 2859-1:1999 «Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Ч. 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества AQL». Табл. 1, часть табл. 2-A и 10-L-1 воспроизводятся с разрешения Международной организации по стандартизации, ISO. Этот стандарт можно получить у любого из членов ISO и с веб-сайта центрального секретариата ISO по следующему адресу: www.iso.org. Авторское право сохраняется за ISO.

²Знак; кодирующий объем выборки, представлен в табл. 3.1

³Объем выборки указывает на количество образцов, которые требуется отобрать из лота для исследования.

↑ — Пользуйтесь первым по порядку планом выборочного контроля вниз по стрелке; ↓ — пользуйтесь первым по порядку планом выборочного контроля вверх по стрелке; Ac — приемочное число; Re — браковочное число.

Если известен размер лота и уровень контроля, то можно воспользоваться табл. 3.2 для определения соответствующего плана выборочного контроля. Например, если размер лота составляет 4000 и требуется контроль уровня II, то соответствующий кодовый знак — L. Кодовый знак соотносится с числом единиц (проб) из лота, которые необходимо исследовать, как показано в табл. 3.2.

Виды контроля

Существует одно-, двух- и многоступенчатый выборочный контроль. Сущность требуемого анализа определяет, каким способом отбора проб следует воспользоваться. Одноступенчатый контроль означает, что соответствующее количество проб отбирают из партии товара однократно и подвергают анализу. Двухступенчатый выборочный контроль представляет собой систему, в которой первая группа проб меньше (т. е. включает меньшее количество проб), чем при одноступенчатом отборе. Если обнаружено, что качество продукта в основном хорошее, то партию можно принимать. Если качество в основном плохое, то партию можно отбраковывать. Если качество в первой группе проб является пограничным, то отбирают вторую группу проб, исследуют их перед принятием решения (обычно в первой и второй группе одинаковое количество проб).

Многоступенчатый отбор проб принципиально не отличается от двухступенчатого, однако здесь отбирают более двух групп проб. Кривые оперативных характеристик (см. ниже) при всех трех видах выборочного контроля практически идентичны, поэтому доля прошедших контроль партий будет практически одинаковой, какой бы способ ни применялся. Поэтому мы рассмотрим только одноступенчатый контроль.

Типы контроля

Существует три типа контроля — нормальный, усиленный и ослабленный контроль.

Усиленный контроль применяют после отбраковки 2–5 последовательных лотов, и сохраняют обычно до того, как инспектор убеждается, что качество продукта восстановлено. Если качество существенно превышает предел приемлемого качества (AQL), то можно перейти к ослабленному контролю, при котором количество проб составляет две пятых от количества проб при нормальном контроле.

Процентная доля несоответствующих образцов (проб)

Это отношение количества несоответствующих образцов (проб) к количеству исследуемых образцов, умноженное на 100. Заметим: если каждый образец исследуют на содержание более чем одного анализа, то более уместно использовать термин «количество несоответствий на 100 образцов», нежели «процентная доля несоответствующих образцов». Например, при анализе транспортной партии консервированных бобов на содержание белков, углеводов и жиров, возможна отбраковка образца по более чем одному анализу. Если при анализе 200 банок

обнаружено пониженное содержание белков в 3 банках, пониженное содержание углеводов и белков в 2 банках и пониженное содержание жиров, белков и углеводов в 1 банке, то мы получаем 6 несоответствующих образцов и 10 несоответствий. Процентная доля несоответствующих образцов определяется соотношением

$$\frac{6}{200} \times 100 = 3.$$

а количество несоответствий на 100 образцов рассчитывают следующим образом:

$$\frac{10}{200} \times 100 = 5.$$

Приемлемый уровень качества (*AQL*)

Термин *AQL* относится к требуемому качеству продукции. Стандарт *ISO 2859-1* определяет *AQL* как «наихудшее среднее процесса, соответствующее удовлетворительному уровню качества при выборочном контроле непрерывной последовательности партий». Таким образом, *AQL* — это максимальная процентная доля несоответствующих образцов при выборочном контроле, считающаяся приемлемой в качестве среднего процесса. Тем не менее, не следует принимать *AQL* за целевой уровень количества несоответствующих образцов. Фактически стандарт *ISO 2859* побуждает производителей добиваться средних показателей процесса, постоянно превышающих *AQL*; в противном случае существует риск перехода на усиленный уровень контроля (см. выше).

Приемочное число (*Ac*)

Для определенного плана выборочного контроля приемочное число равняется максимальному количеству несоответствующих образцов, допустимых в группе образцов, выбранных для контроля, если лот проходит контроль.

В табл. 3.2 представлен обзор суммарных планов выборочного контроля для нормального уровня контроля (заметьте: представлены не все кодовые знаки для объемов выборки — обращайтесь к стандарту *ISO 2859-1* для ознакомления с полным списком планов выборочного контроля). Код выборки содержит информацию о количестве образцов (т. е. об объеме выборки), которые необходимо отобрать из лота для исследования. Например, кодовый знак *L* указывает на необходимость выборки из 200 единиц. Кроме того, вам нужно знать *AQL*. Если вы знаете величину этого параметра, то для определения максимального количества несоответствующих образцов (или количества несоответствий), допустимых в группе исследуемых образцов, вы можете воспользоваться таблицей. Если величина *AQL* равняется 2,5%, то при наличии 10 и менее несоответствующих образцов партия проходит приемочный контроль. Это и есть приемочное число (*Ac*). Если в партии (лоте) присутствует 11 или

более несоответствующих образцов, то партия (лот) может быть забракована. Здесь 11 — браковочное число (Re).

Таблица 3.3. Табулированные значения оперативных характеристик для одноступенчатых планов выборочного контроля при нормальном уровне контроля и $n = 200$ [6]

P_a **	Приемлемый уровень качества (нормальный контроль)		
	0,65	2,5	5,5
99,0	0,414	2,42	6,43
95,0	0,686	3,11	7,57
90,0	0,875	3,54	8,22
75,0	1,270	4,33	9,40
50,0	1,830	5,33	10,80
25,0	2,540	6,46	12,40
10,0	3,310	7,60	13,80
5,0	3,830	8,33	14,80
1,0	4,930	9,82	16,60

Термины и определения взяты из *ISO 2859-1:1999* «Процедуры выборочного контроля по альтернативному признаку. Ч. 1. Планы выборочного контроля последовательных партий на основе приемлемого уровня качества *AQL*». Табл. 1, часть табл. 2-A и 10-L-1 воспроизводятся с разрешения Международной организации по стандартизации, *ISO*. Этот стандарт можно получить у любого из членов *ISO* и с веб-сайта центрального секретариата *ISO* по следующему адресу: www.iso.org. Авторское право сохраняется за *ISO*.

**Вероятность приемки партии (в процентах).

***Процент несоответствующих единиц продукции.

Каждый план выборочного контроля должен иметь приложение — кривую оперативных характеристик (или ОС-кривую). Кривая описывает вероятность приемки лота как функцию его реального качества. Она демонстрирует, какой именно план выборочного контроля будет принят, в терминах приемки или отбраковки лотов.

Таблица 3.3 представляет оперативные характеристики при нормальном уровне контроля с объемом выборки (т. е. количеством исследуемых образцов) $n = 200$ и тремя различными уровнями *AQL*. Данная таблица показывает: если в продукте обнаруживают 3% несоответствующих образцов (p), то при уровне *AQL* 2,5% следует ожидать приемки 95% лотов приблизительно. Кривые оперативных характеристик даны в стандарте *ISO 2859-1*.

Тест 3.2

Требуется составить план выборочного контроля для проверки качества замороженного гороха, расфасованного в мешки. Мешок с горохом отбраковывают (т. е. признают несоответствующим образцом), если доля дефектных горошин

(например, поврежденных или обесцвеченных) составляет более 10% по весу. Мешки с горохом производят лотами, в каждый лот входит 3000 мешков. Уровень контроля II требуется при нормальном типе контроля, а параметр AQL установлен на уровне 6,5%. Используя информацию, представленную в табл. 3.1 и 3.2, определите:

- необходимое количество проб (т. е. количество мешков с горохом, которых нужно отобрать из лота методом случайной выборки для анализа) при одноступенчатом выборочном контроле;
- максимальное количество пробных мешков, которые могут оказаться несоответствующими (т. е. содержать дефектные горошины в количестве более 10% по весу), притом, что лот будет принят.

3.5. Отбор субпробы (части пробы)

Субпроба (часть пробы) — это часть пробы, подготовленная так, что возникает определенная уверенность в том, что концентрация аналита в ней равняется концентрации в оригинальной (первичной) пробе. Лабораторная проба может быть частью объемной пробы, а рабочая проба — частью лабораторной пробы. Из-за неоднородности материала могут появиться различия между пробами, однако между субпробами не должно возникнуть существенных различий.

Несмотря на то, что погрешность, связанная с отбором субпроб, выполняемым в лаборатории для получения навески, зачастую является пренебрежимо малой, она может оказаться гораздо больше, чем подсказывает интуиция. Погрешность становится более значительной при уменьшении концентрации аналита. При анализе следовых количеств элементов она становится, вероятно, одной из основных составляющих общей погрешности эксперимента. Размер навески зачастую определяет применяемый метод, и он может варьировать от граммов до микрограммов.

Оценить минимальный размер субпробы можно, прибегнув к понятию «постоянная пробоотбора». Например, в лаборатории постоянная пробоотбора помогает оценить минимальный размер аналитической части материала. Однако возможность анализа выбранной аналитической части пробы определенного данного размера должна быть подтверждена в процессе валидации метода. Постоянная пробоотбора K , имеет размерность массы. Это масса аналитической части пробы, необходимая для обеспечения относительной ошибки отбора субпробы на уровне 1% (68% доверительный интервал) при однократном измерении. Величина \sqrt{K} , численно равна коэффициенту вариации, CV (см. главу 6, раздел 6.1.3) результатов, полученных при анализе субпроб массой 1 г методом с незначительной аналитической погрешностью.

Если в процессе подготовки лабораторной пробы образец просеивали на сите с определенным размером ячейки, то коэффициент вариации результатов для одного компонента изменяется обратно пропорционально \sqrt{m} , где m — масса аналитической части пробы. Постоянную пробоотбора (K) можно рассчитать по формуле

$$CV = \sqrt{\frac{K_s}{m}} \text{ или } K_s = (CV)^2 m. \quad (3.4)$$

Это соотношение подразумевает, что аналитическая часть пробы состоит из по меньшей мере определенного минимального количества частиц, при этом проба «хорошо перемешана». Объединенные результаты анализа двух аналитических частей пробы (m — масса каждой части) имеют такую же дисперсию, определяемую отбором аналитической части пробы, как и единичная аналитическая часть пробы массой $2m$.

Для определения величины CV необходимо проанализировать ряд аналитических проб хорошо перемешанного материала одинакового размера, массой m каждая. По полученным результатам можно рассчитать CV , и следовательно, определить K_s .

Вы можете воспользоваться оценкой величины K_s следующим образом.

Если известно целевое значение CV для данного метода, то можно рассчитать размер навески (m_l), необходимый для достижения заданного CV при помощи уравнения

$$m_l = \frac{K_s}{(CV)^2}. \quad (3.5)$$

После оценки K_s для аналита в пробе определенного типа, коэффициент вариации (CV_f) для того же аналита для другой навески массы (m_f) рассчитывают по формуле

$$(CV)_f = \sqrt{\frac{K_s}{m_f}}. \quad (3.6)$$

3.5.1. Методики отбора субпробы

Как упоминалось выше, отбор субпробы (части пробы) можно проводить как в лаборатории (при отборе аналитической части из лабораторной пробы), так и вне лаборатории (при отборе лабораторной пробы из лота/товарной партии). В обоих случаях важно использовать приемлемые методики, позволяющие гарантировать представительность пробы, взятой из большего количества материала. Существует несколько различных операций, которыми можно воспользоваться для получения приемлемых аналитических проб. Некоторые примеры для различных типов материалов представлены ниже. Возможно, существуют законодательные документы, регламентирующие методику отбора проб, которую вы должны использовать для анализа. Для получения информации вы должны обратиться к соответствующей документации.

3.5.1.1. Твердый материал

При отборе проб твердого материала зачастую отбирают намного больше материала, чем доставляют в лабораторию для анализа. Процесс сокращения

большой композитной (составной) пробы до лабораторной пробы приемлемого размера нередко включает три следующих этапа.

1. Измельчение/перемалывание материала при помощи механических приспособлений для получения смеси частиц приемлемого размера.
2. Смешивание/гомогенизация с применением шаровой мельницы.
3. Разделение измельченной и перемешанной пробы методами конуса и последующего квартования или разделение на желобчатом сократителе.

Метод конуса и квартования применяют для сокращения размеров пробы гранулированного и порошкообразного материала. Материал пробы помещают на плоскую поверхность в виде груды конической формы. Затем груды материала разрушают и придают материалу форму усеченного конуса небольшой толщины, затем его разделяют по диаметру на четыре приблизительно равные части. Одну пару противоположных четвертей отделяют, объединяют, формируют из них новый конус и повторяют процесс (отделяют две другие четверти). Процесс повторяют до тех пор, пока не будет получена проба требуемого размера.

Желобчатый сократитель представляет собой механическое приспособление, состоящее из металлической коробки с равномерно расположенными прорезями, применяемое для разделения пробы на две приблизительно равные части. Материал, который необходимо разделить, высыпают в делительную насадку, он попадает в прорези, расположенные в поочередно противоположном порядке, и скапливается в двух приемниках, разделяясь на две приблизительно равные части. Так же как и при разделении методом конуса и квартования, процедуру повторяют до тех пор, пока не будет получена проба требуемого размера.

Вероятно, аналитику, работающему в лаборатории, также придется выполнять вышеописанные процедуры для получения навески приемлемого размера из лабораторной пробы. Перед взятием навески пробы для анализа, может потребоваться дополнительная обработка рабочей пробы.

Примером повсеместно применяемой процедуры обработки пробы в случае, когда аналит не растворим в неполярных растворителях, является «обезжиривание». Липиды являются помехой во многих аналитических процессах, и их удаляют перед тем, как приступить к анализу, если это возможно, путем промывания неполярным растворителем, таким как гексан. Кроме того, удаление жира может способствовать увеличению степени проницаемости растворителя при последующей экстракции аналита.

Экстракция аналита из комплексной матрицы, например, из продуктов питания, зачастую зависит от содержания влаги и липидов в матрице. Следовательно, предварительная обработка пробы может включать этап сушки (для удаления избытка влаги) или регидратации при регулируемой относительной влажности для увеличения степени проникновения растворителя.

Добавление воды или использование смеси водных растворителей важно при экстракции других органических аналитов из высушенных или дегидратированных пищевых продуктов. Это в особенности необходимо для

обеспечения проникновения растворителя в пробы материалов, высушенных методом лиофильной сушки.

Пробы почвы необходимо высушивать в регулируемых условиях, чтобы избежать изменения их химического состава. Следует помнить, что активность микроорганизмов может повлиять на содержание некоторых аналитов, таких как фосфор и калий.

3.5.1.2. Жидкий материал

Может показаться, что отбор субпробы жидкого материала менее проблематичен, чем отбор твердого материала. Тем не менее, это справедливо лишь в случае, если объем жидкости, из которой отбирают пробы, достаточно мал, так что возможно гомогенизирование встряхиванием, а жидкость состоит только из одной фазы.

В жидкости зачастую присутствует осадок или другие твердые вещества в виде суспензии. Наличие суспендированного материала может помешать определению концентрации аналита. Кроме того, суспендированный материал может адсорбировать аналит, поэтому необходимо проверить, насколько существенно влияет фильтрация на результат анализа.

В отдельных случаях аналит в рабочей пробе присутствует в большей мере в виде суспензии, нежели в растворенном виде, например, металлы в моторном масле. В подобных ситуациях важно, чтобы первичная проба была достаточно хорошо перемешана (гомогенизирована) перед отбором субпробы, поскольку в первичной пробе возможно образование осадка. Если проба недостаточно хорошо перемешана, то по результатам анализа проб, взятых из объема материала, мы получим смещенную оценку истинного содержания аналита в пробе. Кроме того, жидкости могут расслаиваться при отстаивании. Для интенсивного встряхивания необходимо обеспечить свободное пространство над продуктом в таре. Если образование осадка в материале происходит очень быстро, то пробы необходимо отбирать в ходе процесса перемешивания, поскольку разделение материала на фазы начинается сразу после прекращения перемешивания.

Тест 3.3

Будете ли вы гомогенизировать содержимое нижеперечисленной консервной тары, приступая к анализу на следовые элементы:

- консервированный тунец в рассоле;
- консервированные персики в сиропе;
- консервированные грейпфруты в натуральном соке;
- консервированная рыба в томатном соусе.

3.6. Транспортировка и хранение пробы

После отбора проба получает уникальный идентификационный знак, т. е. номер или код. Нужно фиксировать все детали, имеющие отношение к пробе. В том числе — условия хранения; в случае необходимости передачи пробы от одного

исполнителя другому, все моменты должны быть полностью документированы. Кроме того, должны быть указаны детали устройства контейнера и способ укупоривания. Они могут оказаться непригодными и повлиять на результат анализа. Внешний вид пробы при доставке в лабораторию также следует документировать.

В идеальном случае пробу следует исследовать визуально сразу после получения, при условии, что определены и согласованы подходы к анализу и применяемые методики. Условия и продолжительность хранения должны быть зафиксированы.

Свойства аналита, такие как летучесть, чувствительность к свету, температурная стабильность и химическая активность, следует учитывать при выработке стратегии отбора проб. Эти факторы необходимо принимать во внимание для уверенности в том, что свойства пробы не изменятся за время, предшествующее проведению измерений.

Пробы следует хранить так, чтобы обеспечить безопасность персонала лаборатории. Кроме того, необходимо сохранить целостность пробы, т. е. проба при анализе должна быть в том же виде, в котором была отобрана. Нужно исключить риск загрязнения или «перекрестного» загрязнения, т. е. никакие вещества не должны ни проникать в контейнер; ни покидать контейнер с пробой. Далее, следует избегать экстремального воздействия окружающей среды.

При анализе следовых концентраций веществ пробы следует хранить на отдельном участке, вдали от калибровочных реагентов или же любых других материалов, которые могут содержать аналит в высокой концентрации. Для хранения проб обычно отводят изолированное, специально приспособленное помещение. Возможно, следует принять меры предосторожности для того, чтобы избежать перекрестного загрязнения между помещениями, где хранятся пробы, и другими лабораторными помещениями. Меры могут включать смену лабораторной спецодежды при входе в помещение для хранения проб и выходе из него, применение сменных ковриков на липучках для предотвращения переноса материала из одного помещения в другое на обуви.

Условия хранения, предшествующего анализу, следует заранее согласовать с заказчиком. Возможные требования к условиям хранения включают хранение в шкафу, на складе, в холодильнике, морозильнике или холодном помещении. Выбор условий зависит от свойств пробы и необходимости исключить воздействие света, низких температур или повышенной влажности (см. табл. 3.4). Возможно, вам придется воспользоваться термометром «максимум/минимум» для проверки изменений температуры в процессе хранения. Кроме того, пробы нужно хранить в соответствующих условиях в промежутке времени между отбором и приемом пробы в лабораторию для анализа.

Большинство аналитов и матриц проб более стабильны при низких температурах, и замораживание пробы обычно является очевидным выбором метода хранения. При глубокой заморозке ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) скорость большинства ферментных и окислительных реакций снижается до минимума. Тем не менее, изменения

в биологических пробах могут происходить во время заморозки и оттаивания, поскольку в ходе этих процессов нарушается клеточная структура. Некоторые фрукты и овощи при оттаивании чернеют и размятаются. Из разрушенных клеток может высвобождаться жидкость, что приводит к нарушению однородности пробы. Кроме того, пробы, представляющие собой эмульсии, нельзя замораживать.

Таблица 3.4. Условия хранения лабораторных проб

Условия хранения	Приемлемые виды проб	Неприемлемые виды проб
Глубокая заморозка (-18 °C)	Пробы с высокой ферментативной активностью Скороропортящиеся товары/продукты Относительно нестабильные аналиты	Пробы, размягчающиеся при оттаивании Водные пробы
Холодильник (4 °C)	Почвы Свежие фрукты и овощи Водные пробы	Пробы с вероятной ферментативной активностью
Комнатная температура (в темноте)	Сухие порошки и гранулы Минералы Стабильные аналиты	Свежие пищевые продукты
Эксикатор	Гигроскопичные пробы	Пробы, более гигроскопичные, чем эксикатор

Когда возникает необходимость проанализировать определенное количество рабочих проб, иногда удобно гомогенизировать и разделить лабораторную пробу перед замораживанием. Далее рабочие пробы можно хранить в морозильной камере, пока они не будут востребованы. Такой подход особенно полезен, если ряд анализов нужно провести за определенный период времени — можно брать из морозильной камеры по одной пробе для проведения анализа; таким образом не приходится многократно повторять циклы замораживания и размораживания лабораторной пробы, что может вызвать ее разрушение.

Пробы, которые нельзя замораживать, или же в этом нет необходимости (например, пробы почвы, предназначенные для элементного анализа, пластмасс, красок или других подобных проб, где и матрица, и аналит не летучи и стабильны при температурах окружающей среды), обычно хранят при температуре от 0 до 5 °C. Возможно, даже нет необходимости хранить пробу в холодильнике, поскольку многие материалы стабильны при комнатной температуре.

Существуют различные физические и химические методы остановки или замедления разложения пробы (см. табл. 3.5). Важно убедиться в том, что применяемый метод предотвращения разложения пробы не нарушает целостности аналита. Это следует проверить в процессе валидации метода.

Лиофильная сушка может оказаться полезным методом сохранения сыпучих проб с умеренным содержанием влаги (например, хлебных крошек); кроме того, это эффективный способ предварительного концентрирования водных проб. Метод неприемлем для летучих аналитов, например, ртути, поскольку в этом

случае следует ожидать значительных потерь в процессе лиофильной сушки. Облучение проб, предназначенных для длительного хранения, проводится там, где желательно минимизировать бактериологическую активность в пробе, например, замедлить процесс роста плесени в водных пробах. К жидкостям и растворам для продления срока стабильности нестабильных аналитов, таких как витамины или нестабильные матрицы, например, растительные масла, добавляют антиоксиданты.

Таблица 3.5. Примеры физических и химических методов сохранения проб

Метод	Примеры применения
Лиофильная сушка ¹	Хлеб, печенье и т. п., водные пробы
Облучение ²	Водные пробы, биологические пробы
Добавление антиоксидантов ^{2,3}	Жидкости и растворы
Добавление антикоагулянтов ³	Кровь и клинические пробы
Стерилизация в автоклаве ²	Стерилизация биологических жидкостей

¹ Не подходит для летучих аналитов.

² Необходимо установить параметры стабильности аналита.

³ Проверить наличие специфических влияний.

Антикоагулянты, такие как гепарин и этилендиамин тетрауксусная кислота (ЭДТА), часто добавляют к пробам крови для предотвращения свертывания, таким образом, сохраняя пробу в виде, пригодном для анализа. Вид и количество применяемого антикоагулянта зависит от типа требуемого анализа — следует выбрать антикоагулянт, который не будет мешать ходу анализа.

Возможно, появится необходимость предотвратить потерю или накопление влаги, а также предотвратить фотохимическое разложение. Светочувствительные пробы следует хранить в темноте в контейнерах из янтарного стекла или же в стеклянных контейнерах, защищенных алюминиевой фольгой. Пробы, содержащие летучие компоненты, нужно хранить в тщательно запечатанных контейнерах, предпочтительно на холоде — для уменьшения давления паров летучих соединений.

Обычно все пробы перед анализом выдерживают до достижения температуры окружающей среды. Следует позаботиться о предотвращении поглощения влаги гигроскопичными пробам при глубокой заморозке и при хранении в холодильнике, а также при нагревании до комнатной температуры.

Нужно продумать устройство контейнера, позаботиться об укупоривании и нанесении этикетки перед тем как приступать к отбору проб. Стекло можно считать инертным материалом, однако оно не совместимо с некоторыми материалами.

Другим распространенным материалом для контейнеров является полиэтилен. Полиэтиленовые флаконы приемлемы для большинства твердых и водных проб. При использовании для хранения водных проб исключается опасность проникновения в пробу таких элементов как Na, K, B и Si. Для получения

лучших результатов при определении содержания ионов металлов в водных пробах пробу нужно подкислить для того, чтобы избежать осаждения ионов.

Некоторые пробы подвержены изменениям при выдерживании. Например, из проб молока отделяется молочный жир, и сгустки масла необходимо разрушать перед тем, как приступать к анализу. Состав проб другого типа может измениться за счет, например, ферментации.

В идеале аналитик должен располагать достаточным количеством материала для визуального исследования. Необходимо зафиксировать результат наблюдения, а также документировать и представлять в виде примечаний все изменения, произошедшие с пробой.

Вопрос 3.3

Приведите примеры ситуаций, в которых стекло является неприемлемым материалом для контейнера с пробами.

Ответ

Стекланные контейнеры могут адсорбировать или десорбировать элементы. Возможна десорбция натрия с легкоплавкого и боросиликатного стекла, однако боросиликатное стекло представляет большую проблему при анализе следовых количеств неорганических материалов. Зачастую стекланные контейнеры очищают при помощи фосфатных детергентов, но даже после промывания кислотой с последующим неоднократным ополаскиванием водой в них сохраняется высокий уровень содержания фосфора. Таким образом, многие методы анализа на содержание микроэлементов, не совместимы с использованием такого материала, как стекло. Кроме того, проблемы могут возникать при хранении водных проб в стекланных контейнерах перед анализом на содержание полиядерных ароматических углеводородов на уровне нг/л. Есть данные об абсорбции углеводородов на стеклнной поверхности. Эту проблему можно существенно уменьшить путем введения в колбу экстрагирующего растворителя перед введением водной пробы.

3.6.1. Срок хранения

Важно, чтобы проба, анализируемая последней, имела тот же состав, что и материал во время отбора пробы. Срок хранения определяется как максимальный период времени, который может пройти от момента отбора пробы до измерения без существенного изменения пробы. Знание срока хранения важно с точки зрения определения условий хранения. Если возможно разложение пробы, то измерения следует провести до того, как произойдут значительные изменения. Для расчета срока хранения отбирают большую пробу и хранят ее при нормальных условиях. Через регулярные промежутки времени от большой пробы отбирают по две параллельных пробы для анализа и проводят измерения. Это позволяет

рассчитать величину стандартного отклонения для пробы (s) по следующей формуле:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{2n}}, \quad (3.7)$$

где d_i — разность между парами дубликатов, а n — количество пар дубликатов.

Средние величины парных измерений наносят на график зависимости от времени проведения анализа и через соответствующие точки проводят прямую линию наилучшего соответствия. Точка на оси времени, в которой линия достигает величины первоначального среднего значения минус $3s$ (исходного за вычетом 3-х среднеквадратичных отклонений), соответствует максимальному сроку хранения. На рис. 3.2 представлен график подобной зависимости.

Если срок хранения настолько мал, что это доставляет неудобства, то следует изменить условия хранения или стабилизировать пробу каким-либо другим способом.

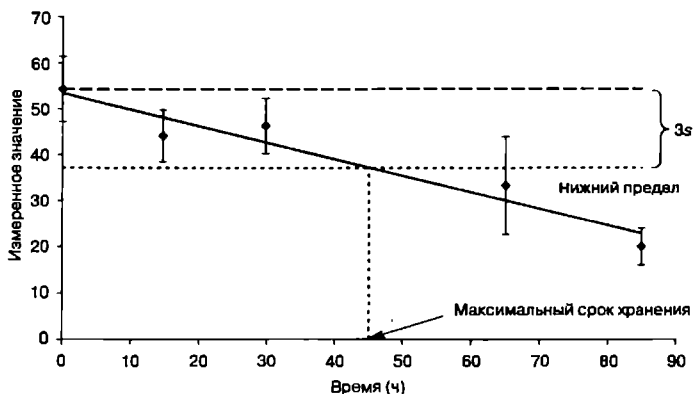


Рис. 3.2. Оценка срока хранения, где гланки погрешностей представляют разброс результатов парных измерений

Выводы

В этой главе обсуждалась важная тема отбора проб. Рассмотрена полная цепь событий — от отбора лабораторной пробы из объема материала до хранения и отбора субпробы в рамках лаборатории. Глава определяет различные виды востребованных проб и планов выборочного контроля, используемых для их отбора. Кроме

того, описаны методики отбора субпробы, хранения и стабилизации проб. Понимание этих вопросов весьма важно, поскольку даже если метод прошел полную процедуру валидации и применяется правильно, ценность полученных результатов будет невелика, если пробу неправильно отобрали, хранили и обрабатывали.

Литература

1. Horowitz, W., *Pure Appl. Chem.*, 62, 1193-1208 (1990).
2. de Zorzi, P., Barbizzi, S., Belli, M., Ciceri, G., Fajgelj, A., Moore, D., Sansone, U. and van der Perk, M., *Pure Appl Chem.*, 11, 827-841 (2005).
3. Draft General Guidelines on Sampling, Document reference ALINORM 04/27/23, Appendix III, Codex Alimentarius Commission, 2004. [<http://www.codexalimentarius.net>] (accessed 7 November, 2007).
4. Water Quality — Sampling — Part 1: Guidance on the Design of Sampling Programmes and Sampling Techniques', ISO 5667-1:2006, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2006.
5. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 10: Introduction to the ISO 2859 Series of Standards for Sampling for Inspection by Attributes, ISO 2859-10:2006, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2006.
6. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 1: Sampling Schemes Indexed by Acceptance Quality Limit (AQL) for Lot-by-Lot Inspection, ISO 2859-1:1999, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1999.
7. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 2: Sampling Plans Indexed by Limiting Quality (LQ) for Isolated Lot Inspection, ISO 2859-2:1985, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1985.
8. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 3: Skip-Lot Sampling Procedures', ISO 2859-3:2005, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2005.
9. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 4: Procedures for Assessment of Declared Quality Levels, ISO 2859-4:2002, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2002.
10. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 5: System of Sequential Sampling Plans Indexed by Acceptance Quality Limit (AQL) for Lot-by-Lot Inspection, ISO 2859-5:2005, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2005.
11. Sampling Procedures for Inspection by Variables — Part 1: Specification for Single Sampling Plans Indexed by Acceptance Quality Limit (AQL) for Lot-by-Lot Inspection for a Single Quality Characteristic and a Single AQL, ISO 3951-1:2005, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2005.
12. Codex Standard for Food Grade Salt, CODEX STAN 150-1985, Amend. 3, 2006. Codex. <http://www.codexalimentarius.net> (accessed 7 November, 2007).

13. Codex Alimentarius MRLs, Codex, <http://www.codexalimentarius.net> (accessed 7 November, 2007).

14. Portion of Commodities to which MRLs Apply, Codex Alimentarius Volume 2A, Part 1-17-2000, Section 2.1, 2000, Codex, www.codexalimentarius.net (accessed 7 November, 2007).

ГЛАВА 4

Подготовка к анализу

Темы главы

- Факторы, которые следует учитывать при выборе методики анализа.
- Получение информации о приемлемых методиках.
- Определение причин неудовлетворительных результатов.
- Проведение валидации аналитических методик.

4.1. Выбор метода¹

Как уже обсуждалось в главе 1, сущность анализа — определение состава материала, т. е. идентификация составляющих его частей, во многих случаях — количества составляющих и, иногда, формы присутствующего компонента. Эта глава описывает процесс выбора приемлемого для выполнения подобных задач аналитического метода и способы проверки соответствия процедуры, выбранной для решения поставленных задач. Перед тем, как приступить к работе с пробой, обязательно нужно выяснить, с какой целью проводится анализ, как будут использоваться результат (результаты) исследования и какие решения предстоит принять на основании полученного результата, т. е. идентификации составляющих частей и численных значений. Важно до конца понять требования заказчика — внутреннего или внешнего. Какую характеристику необходимо измерить? Идет ли речь о суммарном содержании железа в таблетке, или же необходимо измерить количество железа, экстрагируемого имитатором желудочного сока?

Вопрос 4.1

Существует бесчисленное множество аналитических задач и способов использования аналитических протоколов и сертификатов. Можете ли вы привести несколько примеров?

¹ Английский термин «*test method*» в различном контексте может переводиться и как «метод испытаний» и как «методика испытаний». Под методом испытания следует понимать способ получения информации об объекте испытаний на основе одного или нескольких физических принципов. Под методикой испытания понимают документированную совокупность операций и правил, выполнение которых обеспечивает получение результата испытания с установленными характеристиками погрешности или неопределенностью. — *Прим. науч. ред.*

Ответ

Отдельные примеры были упомянуты в главе 1, однако мы надеемся, что вы приведете дополнительные примеры. Возможно, вы предложите что-то из этого списка:

- создание банка данных о питательной ценности типичной пищевой корзины;
- выпуск партии товара для продажи;
- анализ продукта с целью определения его тарифной классификации;
- судебное преследование компании за торговлю товаром с неправильной маркировкой; например, колбасой с недостаточным содержанием мяса, или содержащей свинину вместо говядины;
- судебное преследование водителя за езду в состоянии алкогольного опьянения — результат анализа пробы крови показал превышение предельно допустимого уровня содержания алкоголя.

В главе 1 эти вопросы обсуждались подробно. А теперь мы должны понять, какими критериями следует руководствоваться при выборе метода, соответствующего нашим задачам, и где можно найти информацию о подобных методиках.

4.2. Источники методик

Выбор приемлемой аналитического метода может быть осуществлен только при понимании причин, побудивших к проведению анализа. Аналитические методики могут быть (а) качественными или (б) количественными или полуколичественными¹. Качественный анализ обычно позволяет ответить на вопрос о наличии или отсутствии в пробе определенного аналита. Разумеется, качественный анализ не дает ответа на вопрос о количественном содержании аналита, представленном в виде значения с малой неопределенностью. Если желателен отрицательный результат (т. е. подтверждение отсутствия вещества в продукте), то следует обратить внимание лишь на предел обнаружения методики, которой вы намерены воспользоваться. В эту категорию попадает множество анализов, цель которых подтверждение отсутствия загрязняющих веществ в фармацевтической продукции. Аналогично проводят быстрые анализы для положительного подтверждения наличия неизвестных веществ. Здесь возможно подтверждение другими количественными методиками. Количественные методики применяют в ряде ситуаций; при этом возможно использование разных методов. Следует всегда помнить о том, что выбранная методика должна соответствовать поставленным задачам.

¹ Деление методов на количественные и полуколичественные в отечественной литературе в последнее время практически не используется. — *Прим. науч. ред.*

Приемлемые методики разделяют на ряд категорий. Существует множество источников, по которым проводят поиск методик, например:

- внутренние методики, разработанные в лаборатории для собственных специальных нужд;
- методики, опубликованные в специальной научной литературе, например, в таких изданиях как *The Analyst*, *Journal of AOAC International*, *Journal of the Association of Public Analysts*, *Journal of Chromatography*, и т. д.;
- методики, предлагаемые торговыми организациями, например, Институтом нефти (Институтом энергетике);
- методики, опубликованные в книгах, изданных профессиональными организациями, такими как Королевское химическое общество (Комитет по аналитическим методам), Ассоциация официальных химиков-аналитиков, и т. д.;
- методики, распространяемые организациями по стандартам, например, (Великобритания) *DSI*, *BP*; (Международные) *ISO*; (Европа) *CEN*, *EN*; (США) *ASTM*, *EPA*, *USP*, и т. д.;
- методики из нормативных публикаций, например, «Удобрения (Нормативы по отбору проб и анализу)» 1991 (SI № 973) *HMSO*.


Методики могут различаться по степени валидации. Термин «методика, прошедшая валидацию» означает, что проведено исследование методики, показавшее, что в лаборатории пользователя она позволяет получать результаты, соответствующие поставленным задачам. Методика должна отвечать заранее определенным критериям. При разработке стандартных или согласованных в международном масштабе методик валидация становится более сложной и долгой процедурой, чем при разработке методик, предназначенных для внутреннего употребления. В данном случае процедура валидации включает объединенное исследование с привлечением аналитиков, работающих в нескольких лабораториях. Об этом уже шла речь в главе 1, а организация объединенных исследований обсуждается в главе 7. Тем не менее, усложненная процедура валидации не всегда гарантирует, что подобная методика надежнее методик, разработанных для внутреннего употребления.

При анализе следовых количеств элементов аналитики работают с пробами, содержащими аналит на низком уровне концентраций (мг/кг, мкг/кг) в очень сложной матрице, например, в пищевых или сельскохозяйственных продуктах. В этом случае зачастую возникает необходимость исследования большого количества проб методиками, предусматривающими различные временные затраты на полный анализ пробы — от нескольких минут до целой недели. Экспресс-методики позволяют отсеивать большинство проб, не содержащих детектируемых количеств аналита, таким образом, больше дорогостоящих ресурсов можно сосредоточить на пробах, в которых присутствует аналит (предположительно положительных). Как правило, экспресс-методики менее надежны, чем методики анализа, длящегося целую неделю и требующего весьма дорогостоящего оборудования, такого как масс-спектрометр. Следовательно, для решения

аналитических задач подобного типа, зачастую бывает удобно разделить методики на различные категории. Деление методик на категории можно производить разными способами, например, в зависимости от того, ожидается ли обнаружение аналита в большинстве проб (контроль) или не ожидается (скрининг).

Другой способ классификации — по степени достоверности, необходимой заказчика или иным пользователям, заинтересованным в результатах. Это относится к методикам как качественного, так и количественного анализа. Данный подход основан на рассмотрении последствий, которые влечет за собой неправильное решение. В некоторых случаях последствия могут быть незначительными, и степень достоверности отдельного результата может быть ниже, чем там, где вследствие недостоверных аналитических результатов могут быть приняты неправильные решения с серьезными последствиями. Некоторые термины, применяемые для обозначения степени достоверности, заявляемой в описании аналитических методик, перечислены в табл. 4.1.

Таблица 4.1. Классификация методик по степени достоверности

Методика скрининга Контрольная методика Приемочная методика Стандартная методика Нормативная методика Референтная методика Первичный метод	Повышение степени достоверности 
--	--

Существует два основных типа рутинных анализов, а именно: анализы, выполняемые с целью осуществления скрининга, — там, где исследуют большое количество отдельных несвязанных между собою проб, например, скрининг фармацевтических препаратов на рабочем месте, — и анализы, выполняемые с целью контроля, например, мониторинг пищевых продуктов на содержание токсичных металлов.

Методики скрининга должны быть очень быстрыми, позволяющими проводить анализ проб с большой производительностью при малых затратах. Небольшое количество ложных положительных результатов (т. е. проб, в которых аналит обнаружен, но реально отсутствует) является приемлемым, поскольку они будут исследованы в дальнейшем. Методика должна обладать достаточной чувствительностью для того, чтобы исключить ложные отрицательные результаты (т. е. пробы, в которых реально присутствующий аналит не обнаружен). Эти методики могут быть количественными или полуколичественными, оценка их пригодности для анализа материала вплоть до предела обнаружения может быть проведена в действующей лаборатории. Контрольные методики аналогичны методикам скрининга, однако, как правило, они требуют больше времени, производительность при анализе проб меньше, вместе с тем методика выдает количественные результаты. Эти методики разрабатывают внутри лаборатории, там

же проводят валидацию, вывод о приемлемости методики также делают в лаборатории. Избирательность этих методик выше, чем избирательность методик скрининга, однако результаты могут оказаться не вполне однозначными. В этом случае потребуются дополнительные измерения.

Приемочные методики обычно представляют согласованную точку зрения ряда аналитических лабораторий, работающих в определенной отрасли. Разработка и валидация этих методик может проводиться коллективно при содействии профессиональных или официальных органов или торговых организаций. Стандартные методики аналогичны приемочным, однако их обычно разрабатывают организации, обладающие определенным официальным статусом, на основании национальных или международных договоренностей. Как правило, эти методики опубликованы, и на их основе разработаны подробные инструкции. Степень валидации подобных методик гарантирована, однако методику следует тщательно изучить, приступая к анализу.

Нормативные и референтные методы (методики) обычно утверждаются официальными органами для гарантии специального регулирования. Подобные методы (методики) бывают двух типов, а именно: подтверждающие и референтные. Методы первого типа применяются после предположительно положительной идентификации при скрининге, причем подтверждающий метод должен базироваться на другом физико-химическом принципе. Альтернативно, для подтверждения идентификации можно использовать ко-хроматографию (см. раздел 4.4.1). Лаборатория, применяющая подобную методику, несмотря на то, что она прошла полную валидацию, должна убедиться, что методика соответствует заявленным требованиям к рабочим характеристикам. Методики сравнения также должны пройти полную процедуру валидации и проверку в ходе согласованного объединенного исследования. Данные, полученные в ходе исследования, должны соответствовать заявленным характеристикам смещения и прецизионности методики. Кроме того, должны быть доступны подробные методики получения аналитических данных в заявленном интервале измерений. Методики такого типа часто используют для определения свойств RM .

Первичные методы обладают наилучшими метрологическими характеристиками, их можно описать во всех подробностях и понять до конца, значение полной неопределенности для них можно выразить в единицах системы СИ. Такими методами пользуются национальные лаборатории, участвующие в разработке национальной или международной системы химических измерений.

Вкратце, факторы, которые следует принимать во внимание при выборе типа метода, таковы:

- вид пробы, матрица и измеряемая величина;
- время;
- стоимость;
- доступность оборудования;
- частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов;

- предел обнаружения;
- предел количественного определения;
- рабочий диапазон;
- избирательность;
- количественный или полуколичественный анализ;
- рабочие характеристики, включая степень необходимой валидации;
- приемлемая неопределенность измерений.

4.3. Факторы, которые следует учитывать при выборе метода

После определения цели анализа, необходимо выбрать, каким именно аналитическим методом следует воспользоваться.

Вопрос 4.2

Какие факторы повлияют на ваш выбор метода? Перечислите факторы, которые следует принять во внимание, определяясь с выбором того или иного метода.

Ответ

Выбор метода зависит от цели проведения анализа. Возможно, заказчик анализа точно определит, каким методом следует воспользоваться. Даже в этой ситуации лаборатория должна убедиться, что данный метод позволяет получить достоверные результаты. Когда метод не определен, следует принять во внимание факторы, перечисленные выше в разделе 4.2. Установленный или подразумеваемый приемлемый уровень неопределенности измерения до некоторой степени задает характеристики смещения и прецизионности измерений. Все вопросы, обсуждаемые в дальнейших разделах, могут оказаться критически важными — в зависимости от цели анализа, и все они подлежат внимательному рассмотрению.

4.3.1. Предел обнаружения

Предел обнаружения для конкретной аналитической методики — это наименьшее количество аналита в пробе, которое можно обнаружить, но не обязательно определить количественно с приемлемой неопределенностью. Предел обнаружения рассчитывают по минимальной концентрации x_L , обнаруживаемой с удовлетворительной достоверностью для данной методики. При работе с указанной концентрацией методика показывает наличие некоторого количества измеряемого вещества при заявленном уровне значимости, однако уточнить количество вещества не представляется возможным. Значение x_L определяется уравнением (4.1):

$$x_L = \bar{x}_y + k_{95} s_y, \quad (4.1)$$

где \bar{x}_M представляет собой среднее результатов, полученных по измерениям холостых растворов, s_M — стандартное отклонение по результатам измерений холостых проб, а k — численный множитель, выбранный исходя из требуемого уровня достоверности.

Для многих целей требуется установить лишь приблизительное значение предела обнаружения, которое рассчитывают по уравнению (4.2a) или (4.2б). Если отношение сигнал-шум для прибора получено в единицах измерения сигнала, то его необходимо преобразовать в единицы концентрации:

$$\text{LoD} = 3s_M \quad (4.2a)$$

$$\text{LoD} = 3 \times \text{отношение сигнал-шум}. \quad (4.2б)$$

Это приближение, вероятно, является адекватным при валидации методики, поскольку обозначает значение концентрации, ниже которой обнаружение компонента становится проблематичным. Соотношение показывает, что сигнал, превышающий значение сигнала для холостой пробы более чем в три раза ($3s_M$), может наблюдаться от простой холостой пробы в менее чем в 5% измерений. Это означает, что существует 95-процентная вероятность того, что сигнал исходит от измеряемого компонента. Там, где целью аналитической работы является проверка соответствия нормативным требованиям или техническим условиям, возможно, потребуется метод, обеспечивающий большую точность [1, 2]. В случае невозможности использования холостого раствора, его можно заменить раствором, содержащим измеряемое вещество на низком уровне концентрации. Предел обнаружения (*LoD*) особенно важен при анализе следовых количеств веществ, когда приходится принимать решение: превышает ли содержание загрязнителя установленный законом предел, или же уровень его содержания ниже предельного? В идеальном случае, предел обнаружения выбранной методики должен составлять, по меньшей мере, одну десятую часть от установленной нормативами предельно допустимой концентрации. Например, если предельно допустимое содержание свинца в водопроводной воде составляет 50 мкг/л, аналитическая методика должна позволять проводить измерения на уровне концентраций до 5,0 мкг/л.

В некоторых случаях, когда необходимо не просто обнаружить присутствие аналита, но и оценить количество присутствующего аналита с удовлетворительной статистической достоверностью, возможно, придется учитывать предел количественного определения. Предел количественного определения для конкретной аналитической методики представляет собой наименьшее количество аналита в пробе, которое можно определить количественно с приемлемой неопределенностью. Более подробно см. раздел 4.6.4.

4.3.2. Прецизионность

Прецизионность представляет собой степень близости друг к другу результатов независимых измерений, проведенных в установленных условиях. Прецизи-

онность зависит только от распределения случайных погрешностей и не имеет отношения к истинному значению. Ее рассчитывают путем определения стандартного отклонения результатов испытаний при повторных измерениях. При большем значении отклонения существует больший разброс результатов, т. е. прецизионность уменьшается. Количественные измерения прецизионности критически зависят от оговоренных условий. *Повторяемость* и *воспроизводимость* — два предельных условия.

Повторяемость (r) — значение, которое с заданной вероятностью не превышает абсолютной разностью между результатами двух отдельных измерений (испытаний), полученных идентичной методикой на идентичном испытуемом материале, в одинаковых условиях (тот же оператор, та же аппаратура и лаборатория; испытания проведены в коротком временном интервале); при отсутствии особых показаний — с доверительной вероятностью 95%¹.

Воспроизводимость (R) это значение, которое с заданной вероятностью не превышает абсолютной разностью между результатами двух отдельных измерений (испытаний), полученных идентичной методикой в разных условиях (разные операторы, разная аппаратура, в разных лабораториях в разное время); при отсутствии особых показаний — с доверительной вероятностью 95%².

Пределы прецизионности r и R определены уравнениями (4.3а) и (4.3б)³ соответственно, где $t_{v,\alpha}$ — t -критерий Стьюдента для v степеней свободы и α соответствуют выбранной доверительной вероятности, s_r — стандартное отклонение повторяемости, а s_R — стандартное отклонение воспроизводимости, вычисленное по $(v + 1)$ результатам:

$$r = t_{v,\alpha} \sqrt{2} s_r \quad (4.3a)$$

$$R = t_{v,\alpha} \sqrt{2} s_R \quad (4.3b)$$

¹ Приведенное определение соответствует термину «предел повторяемости» (*repeatability limit*) — значение, которое с доверительной вероятностью 95% не превышает абсолютной величиной разности между результатами двух измерений (или испытаний), полученными в условиях повторяемости (ГОСТ Р ИСО 5725.1) Повторяемость — степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных в условиях, при которых независимые результаты измерений (или испытаний) получаются одним и тем же методом на идентичных объектах испытаний, в одной и той же лаборатории, одним и тем же оператором, с использованием одного и того же оборудования, в пределах короткого промежутка времени (ГОСТ Р ИСО 5725.1). В качестве меры повторяемости обычно используют стандартное (среднеквадратическое) отклонение повторяемости (s_r). — *Прим. науч. ред.*

² Приведенное определение соответствует термину «предел воспроизводимости» (*reproducibility limit*) — значение, которое с доверительной вероятностью 95% не превышает абсолютной величиной разности между результатами двух измерений (или испытаний), полученными в условиях воспроизводимости (ГОСТ Р ИСО 5725.1) Воспроизводимость — степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных одним и тем же методом, на идентичных объектах испытаний, в разных лабораториях, разными операторами, с использованием различного оборудования (ГОСТ Р ИСО 5725.1). В качестве меры воспроизводимости обычно используют стандартное (среднеквадратическое) отклонение воспроизводимости (s_R). — *Прим. науч. ред.*

³ Таблица коэффициентов для пересчета повторяемости (воспроизводимости) в соответствующие пределы приведена в ГОСТ Р ИСО 5725.6. В частности для двух параллельных измерений коэффициент равен 2,8. — *Прим. науч. ред.*

Если повторяемость является единственным параметром, по которому оценивают прецизионность, она не будет репрезентативно представлять изменения, которые наблюдают при длительном применении методики. Промежуточная прецизионность зачастую более реально отражает внутрилабораторные изменения или внутрилабораторную прецизионность результатов (разные даты, разные аналитики, разное оборудование и т. п.). Первоначально характеристику получают по результатам валидационных исследований, а затем подтверждают путем изучения результатов исследования материала, применяемого для контроля качества, продолжающегося приблизительно в течение трех месяцев (см. контрольные карты (*QC*) в главе 6).

Высокая прецизионность не всегда востребована. Например, если вы всего лишь пытаетесь установить, попадает ли содержание жира в печень в интервал 20–30%, вам, вероятно, не нужна высокая прецизионность, при условии, что полученные значения не являются пограничными. Более подробно см. раздел 4.6.2.

4.3.3. Смещение/степень извлечения аналита

В измерениях наряду с погрешностью случайной, о которой идет речь в разделе 4.3.2, присутствует систематическая погрешность. Смещение¹ представляет собой разность между средним значением, вычисленным по результатам большого количества измерений, и принятым опорным значением для исследуемого материала. Смещение — мера «правильности» методики. Ее можно выражать различными способами, например, просто в виде разности или соотношения значений измеряемой величины — наблюдаемого и опорного значений. Последнее представление, выраженное в процентах, часто обозначают термином «степень извлечения». Он указывает на количество аналита, извлеченного из матрицы и измеренного. Об этом речь идет в разделе 4.6.3.

4.3.4. Точность

Термин «точность» зачастую используют для описания общей неопределенности результата измерения. Вклад в суммарную точность вносит смещение и прецизионность измерения. В стандартах предлагается несколько определений терминов, относящихся к качеству измерений [3–5]. Они различаются лишь деталями. Определение точности согласно *ISO 5725-1994* выглядит следующим образом: «Точность (*accuracy*): степень близости результата измерений к принятому опорному значению». Это означает, что употребление данного термина уместно лишь при обсуждении единичного результата. В приложении к множеству наблюдаемых результатов термин «точность» описывает последствия комбинации случайных вариаций и общей систематической погрешности или смещения. Предпочтительно описывать «качество» результата

¹ Систематическая погрешность — это эффект. Мерой систематической погрешности является смещение. — *Прим. науч. ред.*

через его неопределенность. Неопределенность представляет собой оценочный интервал значений, в котором с заданным уровнем достоверности находится истинное значение. Например, сообщают, что концентрация кадмия в речной воде составила $83,2 \pm 2,2$ нмоль/л; это означает, что указанный интервал включает наилучшую оценку истинного значения. Неопределенность измерения подробно обсуждается в главе 6.

Очень часто высокая степень точности, т. е. малые числовые значения после знака \pm , как в примере, представленном выше, не важна. Подобная ситуация складывается при анализе следовых количеств элементов, где концентрация примеси намного ниже разрешенного уровня. Например, предельный разрешенный уровень остаточного содержания фтора в корме для свиней составляет 100 мг/кг. Если анализ пробы показал 30 мг/кг, то аналитическая погрешность около 100% не имеет значения, поскольку измеренная концентрация примеси намного ниже разрешенного максимума. Там, где концентрация примеси или разрешенной добавки приближается к максимально разрешенному количеству, точности уделяют больше внимания (см. главу 6, рис. 6.15). Приведем в пример крайность: определение содержания золота в слитке всегда требует чрезвычайно большой степени точности измерений (до 99,99% истинного значения), в противном случае можно потерять (или внезапно приобрести) огромные суммы денег¹.

4.3.5. Время

Если необходимо проанализировать большое количество проб, следует отдать предпочтение методу простому и быстрому, что позволит получать результаты немедленно, с минимальными усилиями и затратами времени. Возможно, напикраткий обзор позволит вам сделать один из следующих выводов:

- проблемы не существует, поэтому дальнейших исследований не потребуется;
- есть данные о вероятном присутствии аналита, однако это необходимо подтвердить дальнейшими измерениями. Возможно применить тот же метод, отобрав при этом дополнительное количество проб; или же воспользоваться альтернативным методом, требующим больших затрат времени, однако позволяющим получать результаты с меньшей неопределенностью.

4.3.6. Необходимое оборудование

Следует подумать о наличии всех видов оборудования, включая весы и средства измерения объема, а не только дорогостоящую аппаратуру. Допустим, метод, требующий применения масс-спектрометра, является идеальным для данного исследования; но если лаборатория не располагает таким оборудованием, то от работы придется отказаться и передать ее другой лаборатории,

¹ Действительно крайность. Содержание основного компонента в чистых веществах определяют через содержание примесей, так как существующими методами определить содержание компонента с точностью $\pm 0,01\%$ практически невозможно. — *Прим. науч. ред.*

или же применить другой метод, предварительно согласовав его с заказчиком. Нейтронно-активационный метод или радиохимические исследования требуют специализированной аппаратуры и лабораторного оборудования, а также определенной техники безопасности. Подобные возможности не всегда общедоступны и лучше передать подобные исследования специализированным лабораториям.

4.3.7. Размер пробы

В области промышленной аналитики, так же как и при анализе пищевых и сельскохозяйственных продуктов, количество материала пробы обычно не является ограничивающим фактором. Однако в клинической химии складывается ситуация противоположная, потому что ни один пациент не захочет отдать слишком много крови для анализа! Аналогичная ситуация в судебиной аналитике — здесь количество материала пробы также может быть ограничено. Размер пробы связан с пределом обнаружения. Необходимый предел обнаружения вещества иногда достигается за счет увеличения массы материала пробы. Однако у этого подхода существуют определенные ограничения. Например, если органическое вещество в ходе анализа подвергается кислотному разложению, то предпочтителен минимальный размер пробы, поскольку в этом случае разложение проходит быстрее и требует меньшего объема кислот, что приводит к снижению уровня сигнала холостой пробы. Если для анализа необходимо большое количество материала пробы, деструкцию органического вещества предпочтительно проводить методом сухого озоления в муфельной печи. Если исследуемая проба не является гомогенной, следует избегать рабочих проб малого размера, поскольку часть материала, взятая для анализа, возможно, окажется непредставительной, что приведет к ошибочным выводам (см. главу 3).

4.3.8. Стоимость

Для большинства химиков-аналитиков и их заказчиков представляет интерес стоимость анализа. Основными факторами, определяющими стоимость, являются человеческие ресурсы и затраты на техническое содержание лаборатории; выбор метода, вероятно, существенно не повлияет на общую стоимость аналитической работы. Стоимость анализа единственной пробы всегда будет выше, чем стоимость одного анализа в партии из шести проб. Анализы с применением сложной аппаратуры, например, масс-спектрометрический анализ или ЯМР-спектроскопия, будут стоить дороже, чем анализы классические, из-за капитальных затрат на оборудование и более высокой квалификации персонала, интерпретирующего данные, полученные при помощи упомянутого оборудования. Заказчика следует подготовить к выбору: либо ему придется принимать рискованные решения на основании результатов с высокой неопределенностью, либо вложить дополнительные средства для получения результатов с меньшей неопределенностью.

4.3.9. Безопасность

О необходимости наличия специальных приспособлений для проведения работ, включающих нейтронно-активационный анализ и радиохимические измерения, упоминалось в разделе 4.3.6. Другие факторы, имеющие отношение к безопасности, могут также повлиять на выбор метода. Например, возможно, вам захочется избежать применения методов, требующих токсичных растворителей, таких как бензол и некоторые хлорированные углеводороды, или токсичных реагентов, таких как цианид калия, если есть возможность выбора альтернативных методов. Там, где необходимо использовать методы (методику), предписанные нормативными документами, альтернативы может и не быть. В подобных случаях необходимо, чтобы персонал был полностью осведомлен о возможных угрозах и а его действия должным образом проконтролированы. Какой бы метод ни применялся, следует оценить его с точки зрения безопасности перед началом работы. Инструкции по технике безопасности должны храниться в установленном месте для того, чтобы все могли следовать установленным правилам, и чтобы все были ознакомлены с нормативными требованиями.

4.3.10. Избирательность

Избирательность определяет возможность применения метода для определения конкретных аналитов в смесях или матрицах без наложения сигналов от других компонентов с аналогичными характеристиками [6]. Следует установить аналитические требования (см. раздел 4.1) для того, чтобы четко выделить измеряемую величину. Степень различия между определяемым химическим веществом и другими веществами, присутствующими в матрице (или экстрагированными из матрицы), должна быть тщательно изучена. Необходимо убедиться в том, что идентификация определяемого вещества является однозначной. Нужно обратить внимание на применяемые методики очистки и разрешающую способность системы детектирования. Возможно, потребуются провести исследования, где потенциально мешающие измерению вещества, присутствующие в отдельных пробах, добавляют в матрицу и исследуют их влияние. Это является частью процедуры валидации методики (см. раздел 4.6).

4.3.11. Сделайте свой выбор

В конечном итоге выбор метода зависит от ряда факторов. Прежде всего, следует помнить о соответствии метода поставленной цели. Будет ли метод, выбранный вами, адекватным аргументом при обосновании решений, которые вы и/или ваш заказчик должны будете принять, когда станут известны результаты анализа?

Если вам совершенно ясно, для чего выполняется анализ и что вы хотите получить в итоге, ознакомьтесь с литературой и выберите одну или несколько методик, которые на первый взгляд соответствуют критериям отбора. Зачастую для обнаружения одного и того же аналита можно использовать не одну, а несколько методик.

Вопрос 4.3

Какие методы применяют для анализа следовых количеств металлов?

Ответ

Ваш список должен включать следующие методы:

- колориметрия;
- атомно-абсорбционная спектрометрия (пламенная и в печи);
- атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ICP).

Возможно, вы включили в список и другие методы, например:

- вольтамперометрия;
- ионная хроматография;
- ICP-масс-спектрометрия;
- рентгеновская флуоресценция;
- нейтронно-активационный анализ и др.

На этой стадии важно помнить, что о каком бы химическом соединении ни шла речь, как правило, существует несколько методов измерения его содержания. Для выполнения работы вы должны выбрать наилучший метод из имеющихся в наличии. Некоторые методы можно исключить сразу же из-за отсутствия в вашем распоряжении нужного оборудования. Тем не менее, у вас, вероятно, останется несколько вариантов.

Тест 4.1

Концентрацию меди в пробе можно определить либо методом йодометрического титрования, либо при помощи атомно-абсорбционной спектрометрии. Для каждого из представленных примеров рассчитайте стоимость исследования (предположим, что час работы аналитика стоит £50).

- Определение содержания меди в медной сульфатной руде путем взаимодействия с KI с последующим йодометрическим титрованием.
- Определение меди при низком уровне содержания в корме для свиней методом мокрого озоления с последующей атомно-абсорбционной спектрометрией. В данном случае можно проводить этапы озоления и экстракции в двух порциях исследуемого материала одновременно.

Теперь необходимо более детально обсудить рабочие характеристики, которые помогут оценить различные методы и описать валидацию различных аналитических процедур для того, чтобы вы могли принять решение о соответствии данного метода вашим специфическим требованиям. В ряде случаев может оказаться, что ни одна из отобранных методик полностью не соответствует вашим задачам. В таких ситуациях придется адаптировать существующую методику. Прежде чем воспользоваться такой методикой, следует провести валидацию для того, чтобы убедиться в том, что введенные модификации не приводят к ошибочным результатам (см. раздел 4.6).

4.4. Рабочие характеристики применяемых методик

В разделе 4.3 в общих чертах обсуждались некоторые факторы, которые следует учитывать при выборе аналитического метода. На следующем этапе нужно рассмотреть характеристики методики, что позволит определиться с выбором. Это делается в особых случаях, например, при определении остаточных химических веществ, применяемых в ветеринарной практике для лечения животных и предотвращения распространения заболеваний среди большого числа животных, содержащихся в непосредственной близости друг от друга. Подобные химические вещества вводят путем инъекции, перорально или в составе корма. Некоторые химические вещества перерабатываются и выводятся из организма, в то время как другие частично сохраняются и попадают в продукты питания, такие как молоко, яйца, мясо и ливер (печень или почки). Обнаружение и определение этих остатков представляет собой очень трудную аналитическую задачу.

Вопрос 4.4

Назовите причины, по которым определение остатков ветеринарных препаратов в продуктах животноводства вызывает трудности у аналитиков.

Ответ

В своем ответе вы должны упомянуть следующие причины:

- есть основания полагать, что уровень содержания остатков будет очень низким (порядка мкг/кг), поэтому требуется методика обнаружения измеряемого соединения на очень низком уровне концентраций;
- ветеринары используют множество различных соединений и во многих случаях аналитику неизвестно, какой именно продукт вводили в организм животного;
- получение представительной пробы может оказаться проблематичным;
- возможно, потребуется длительная предварительная обработка пробы с целью извлечения аналита в форме, пригодной для определения;
- некоторые химические вещества накапливаются в тканях в формах, отличающихся от изначально вводимых в организм, т. е. в виде метаболитов (например, в виде гидролизованых, окисленных продуктов), или же оказываются связанными с соединениями, образующими биологическую ткань.

Если вы учли последний пункт и поняли, что анализ значительно усложняется из-за присутствия большого количества совместно экстрагируемых соединений, примите наши поздравления. Здесь потребуется методика, включающий тщательное разделение или очистку первоначального экстракта. Кроме того, выбранная система детектирования должна не только измерять аналит при очень низких концентрациях, но и быть высокоселективной, чтобы обеспечить уверенность в том, что позитивные сигналы не связаны с наличием совместно экстрагированных веществ.

Поскольку аналитическая проблема является весьма сложной, найдется много методик и оборудования, подходящих для решения поставленной задачи, т. е. для ответа на вопрос: превышает содержание остаточных веществ нормативно установленный предел, или не достигает его? Случается, что доступной методики, соответствующей заданным критериям прецизионности и точности, не существует. В такой ситуации заказчика следует полностью проинформировать о положении дел, поскольку для разработки новой методики потребуются время и деньги.

При оценке рабочих характеристик некоторую помощь могут оказать рекомендации Европейского Сообщества. Директивой Совета Европейского сообщества № 96/23ЕС приняты нормативы для уровней смещения (правильности) и прецизионности, удовлетворительных для аналитических методик, применяемых для мониторинга концентраций некоторых веществ и остаточных соединений в продуктах животного происхождения в интервале концентраций от 1 мкг/кг до 1 мг/кг. Рекомендации по правильности и прецизионности аналитических методик представлены в табл. 4.2 и 4.3 соответственно. Присутствие остаточных веществ в более высоких концентрациях маловероятно. Коэффициент вариации при межлабораторных сравнениях (% CV), задаваемый для повторных анализов материала сравнения в условиях воспроизводимости рассчитывают по уравнению Горвица (уравнение 4.4) [7]. Ниже, на рис. 4.6, представлена функция Горвица, некоторые тонкости вопроса обсуждаются в разделе 4.6.2.

$$\%CV = 2^{(1-0.5 \log C)} \text{ или } s_R = 0.02C^{0.8495}, \quad (4.4)$$

где s_R — межлабораторное стандартное отклонение (воспроизводимость), а C — массовая доля (г/г) выраженная как 10 в степени (например, 1 мг/кг = 10^6 , $\log C = -6$), тогда

$$\%CV = 100 \times \frac{s_R}{C}. \quad (4.5)$$

Значения, представленные в табл. 4.3, описывают разброс ожидаемых результатов при анализе данной пробы в нескольких отдельных лабораториях. Для повторных анализов выполняемых одним оператором в отдельной лаборатории, коэффициент вариации (% CV) обычно составляет от одной второй до двух третей от значений, представленных в табл. 4.3. При внутрилабораторных сравнениях (промежуточная прецизионность), % CV не должна превышать воспроизводимости % CV для данной концентрации, представленной в табл. 4.3. Заметим, что труднее проводить анализ при низких концентрациях аналита.

Таблица 4.2. Минимальная правильность количественных методик

Истинное содержание (мкг/кг (массовая доля))	Примлемый диапазон (%)
≤ 1	50–20
1–10	30–10
≥ 10	20–10

Таблица 4.3. Соотношение между прецизионностью (воспроизводимостью) и значением концентрации

Содержание (мкг/кг (массовая доля))	CV%
1	(45,3) ¹
10	(32) ¹
100	23
1000 ²	16

¹Для концентраций ниже 100 мкг/кг расчеты по уравнению (4.4) приводят к неприемлемо завышенным значениям % CV. Значения % CV должна быть как можно меньше. Уравнение становится менее полезным при измерениях на очень низком уровне концентраций, например, при измерении ветеринарных остаточных веществ.

²1 мг/кг.

Вопрос 4.5

Почему разброс результатов, полученных в нескольких лабораториях, вероятно будет больше, чем разброс результатов, полученных в одной лаборатории?

Ответ

Разброс результатов измерений, проведенных в нескольких лабораториях, вероятно, будет больше, поскольку в разных лабораториях используют разные партии реагентов (от разных производителей). Во многих случаях используется разное оборудование, работают аналитики различной квалификации, прошедшие разные тренинги и обладающие неодинаковым опытом работы. На результаты могут повлиять условия окружающей среды, например, скачки температуры, примеси, привнесенные в ходе других текущих исследований и, вероятно, условия освещения. В границах одной лаборатории эти факторы, скорее всего, варьируют незначительно; таким образом, уменьшается разброс полученных результатов.

Возможно, на этой стадии вам будет полезно прочитать раздел 6.3 главы 6 («Неопределенность измерений»).

В той же степени можно ожидать более точных результатов (более близких к истинным значениям) при более высоких концентрациях аналита. Возможно, интервал от -50% до $+20\%$, представленный в табл. 4.2, покажется неоправданно большим. Тем не менее, он определен отчасти на основании практических результатов. Более того, следует помнить, что даже нормативные пределы представлены с большой неопределенностью, поскольку данные значения представляют собой оценки токсикологов. А в том, что касается точности и прецизионности результатов измерений, аналитик намного опережает токсиколога!

Вопрос 4.6

В какой мере эти значения прецизионности и смещения соответствуют вашим собственным требованиям?

Отвечает

Соответствующие значения зависят от того, что измеряют, а также цели проведения измерений. Эти проблемы всегда представляют собой интересную тему для дискуссии.

Говорят, что «прочность цепи не может превышать прочность самого слабого ее звена». Применительно к аналитической химии это означает, что все этапы методики критически важны для успешного измерения. Тем не менее, многое зависит от предела обнаружения и избирательности системы детектирования, применяемой на последнем этапе методики. Именно поэтому во многих случаях в первую очередь выбирают метод детектирования. Затем можно адаптировать стадии экстракции и очистки к особенностям конкретного применяемого детектора. Теперь мы можем рассмотреть несколько методик, применяемых на стадиях итогового разделения и детектирования, и обсудить критерии, которые позволят сделать выбор наиболее подходящей методики. Зачастую эксперты в области применения конкретного оборудования полагают, что нет в мире проблем, которых нельзя было бы разрешить при помощи их аппаратуры. Возможно, она сможет обнаружить интересующий аналит, но будет ли этот метод самым подходящим для определения данного аналита в данной матрице?

4.4.1. Рабочие характеристики выбранных методик определения аналитов**4.4.1.1. Тонкослойная хроматография**

Изящным методом разделения является тонкослойная хроматография (*TLC*), особенно двумерная хроматография. Системы детектирования различны: от визуальной идентификации окрашенных соединений до распыления реагентов для образования окрашенных производных на хроматографической пластине. Некоторые соединения флуоресцируют под воздействием УФ-излучения. В этом случае необходимы специально оборудованные кабинеты. Если этот способ применяют для анализа пестицидов, то требуется двумерная тонкослойная высокоэффективная хроматография *TLC (2D TLC)* с «ко-хроматографией».

При анализе методом *TLC* идентификацию подтверждают измерением расстояния, на которое переместился аналит по пластине по сравнению с фронтом растворителя, R_f , и относительно стандартных растворов на той же пластине. Дополнительное подтверждение можно получить при помощи измерения образца сравнения, проведенного в тех же условиях, что и измерение пробы. Это позволяет измерить величину R_f . Иллюстрация представлена на рис. 4.1.

R_f и R_x определяются следующим образом:

$$R_f = \frac{\text{Расстояние, на которое переместился аналит}}{\text{Расстояние, на которое переместился фронт растворителя}} \quad (4.6)$$

и

$$R_x = \frac{\text{Расстояние, на которое переместился аналит (для пробы)}}{\text{Расстояние, на которое переместился аналит (для образца сравнения)}} \quad (4.7)$$

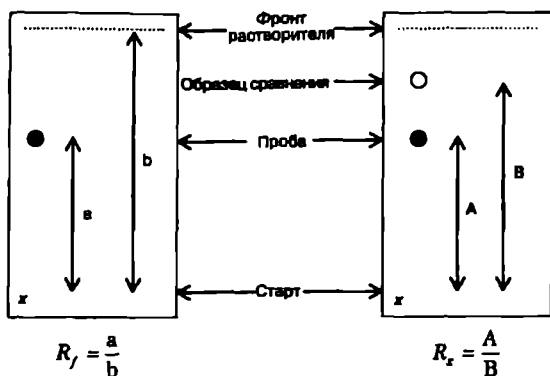


Рис. 4.1. Схематическая диаграмма определения R_f и R_x

Визуальные характеристики пятна от экстракта пробы не должны отличаться от характеристик образца сравнения аналита ни по размеру, ни по форме. Пятна от других совместно экстрагируемых веществ должны быть отделены от аналита расстоянием, равным половине суммы диаметров пятен. Значение величины R_f для пятна экстракта должно быть в пределах $\pm 5\%$ значения R_f , полученной для образца сравнения аналита. Дополнительное подтверждение достигается путем «ко-хроматография»¹, т. е. «over-spotting» — нанесения экстракта пробы, содержащего раствор сравнения аналита, поверх пятна и последующей проявки хроматограммы. Здесь не нужно получать дополнительных пятен. В двумерной хроматографии значение R_f необходимо проверить в двух направлениях. Альтернативно, пятно можно вырезать, элюировать аналит и провести анализ спектроскопическим или другим методом. Спектр абсорб-

¹ Термин «ко-хроматография» в отечественной литературе не встречается. Буквально он означает «совместное хроматографирование». Это специальный прием для подтверждения правильности идентификации химического вещества, заключающийся в том, что при подтверждающем анализе в пробу (или экстракт) добавляется обнаруженное при первичном анализе вещество и затем повторно снимается хроматограмма. Решение о подтверждении идентификации принимается в случае, если на хроматограмме не появляется дополнительных пиков. Если такие пики появляются, принимается решение об ошибочности идентификации. — *Прим. науч. ред.*

ции пробы визуально не должен отличаться от полного спектра абсорбции стандарта. Если вы пользуетесь компьютерным поиском по библиотекам и сопоставлением спектров, для фактора согласования следует задать критический уровень. При количественных измерениях стандартные растворы, близкие по концентрации к присутствующим в экстракте пробы, наносят на пластину. Альтернативно, можно воспользоваться денситометрическим оборудованием, в случае, если пятна имеют правильную форму. Для каждого пятна получают пик, затем можно измерить высоту или площадь пика и провести сравнения со стандартными пятнами с той же пластинки.

Всегда стоит попытаться попробовать другой растворитель для проверки избирательности или разделения.

4.4.1.2. Разделение методом газовой или жидкостной хроматографии

Метод газовой хроматографии (*GC*) или жидкостной хроматографии (*LC*) можно использовать в качестве метода разделения веществ в сочетании с многообразными системами детектирования. Масс-спектрометрия (*MS*) является одним из самых распространенных способов детектирования. Если вы решили воспользоваться методом *GC-MS*, вам следует работать с капиллярной колонкой, в то время как для *LC-MS* пригодна любая приемлемая *LC*-колонка. Советуем всегда получать распечатки хроматограмм для того, чтобы иметь возможность изучить форму индивидуальных пиков. К данным, полученным при помощи электронного интегратора, нужно относиться с долей сомнения и всегда проверять визуально выбранный уровень базовой линии, начало и конец интегрирования и т. д.

Условия хроматографического процесса необходимо оптимизировать там, где это возможно, для четкого отделения пика аналита от других пиков, соответствующих химическим веществам, экстрагированным совместно с аналитом. Время удерживания для исследуемых аналитов должно по меньшей мере вдвое превышать время удерживания, носителя в пустой колонке, а время удерживания аналита в экстракте пробы должно совпадать с временем удерживания для чистого аналита с погрешностью $\pm 0,5\%$. Там, где это возможно, следует пользоваться внутренними стандартами *RM*. Добавленные на этапе ввода пробы, они служат для контроля объема экстракта, вводимого в колонку. Это особенно важно для *GC*, где объемы проб очень малы и часто вводятся в систему вручную. Если внутренний стандарт добавляют в пробу перед экстракцией, он служит для подтверждения полноты выделения аналита в ходе всей процедуры (см. раздел 4.6): Для проверки идентичности и чистоты аналита применяют колонки различной полярности, поскольку времена удерживания на различных колонках будут отличаться. Внутренний стандарт должен быть структурно родственным аналиту. Если это невозможно, следует воспользоваться ко-хроматографией — добавлением известного количества аналита к навеске (рабочей порции), при этом не должны появляться дополнительные пики. Размер пика увеличивается соответственно добавленному количеству вещества (с учетом эффекта разведения). Время удерживания не должно измениться более чем на 5%, а ширина

пика, соответствующая половине его высоты, не должна измениться более чем на 10%.

MS-система детектирования может выдавать полный масс-спектр (по меньшей мере, пять пиков) или спектр заданных ионов (*SIM*) с двумя или тремя точками идентификации. Для проведения некоторых анализов, возможно, понадобится оборудование для *MS-MS** [8]. При использовании метода *LC-MS* важно убедиться в том, что ионизация соединений, представляющих интерес для аналитика, достигнута. При всех описанных подходах критерии сопоставления аналита со стандартом необходимо исследовать в процессе валидации методики.

Кроме того, с методами жидкостной и газовой хроматографии совместимы другие системы детектирования. При жидкостной хроматографии с детектированием в УФ/видимой области следует тщательно исследовать форму аналитического пика для обнаружения присутствия совместно элюируемых соединений. Проверку проводят по времени удерживания, которое должно совпадать со временем удерживания, полученным при анализе раствора чистого аналита. Чистоту аналитического пика можно подтвердить при помощи ко-хроматографии, или же при помощи детектора на основе диодной матрицы. Длина волны максимального поглощения пика, полученного при анализе экстракта пробы, должна совпадать со значением аналогичной величины для чистого аналита, в границах разрешающей способности детектора. Спектры, полученные (а) на фронте пика, (б) в области максимума и (в) на хвосте пика, полученного при анализе экстракта пробы, визуально не должны отличаться друг от друга или от пика чистого аналита. При помощи детектора на основе диодной матрицы чистоту пика можно проверить автоматически. Детектирование на одной длине волны гораздо менее информативно.

Кроме того, газовая хроматография совместима с такими системами детектирования как электрозахватный детектор (*GC-ECD*) и пламенно-ионизационный детектор (*GC-FID*). Возможность оптимизации процессов следует проверить в ходе валидации методики. Критерии разделения пиков те же, что для *LC* (описаны выше). И вновь для подтверждения результатов можно воспользоваться ко-хроматографией.

Допустимо применение и других методов, однако наша книга не ставит задачу их описания. Этот раздел поясняет тезис о том, что зачастую в первую очередь приходится выбирать методику разделения, а потом соответствующую систему детектирования. Разумеется, обе системы должны соответствовать заданным целям. Однако даже тщательный подбор методов (методик) не гарантирует решения всех проблем, и аналитик может получить неправильные результаты.

4.5. Причины неправильных аналитических результатов

Перед тем как перейти к вопросу о том, как гарантировать правильность и соответствие представляемых результатов заданной цели, следует задуматься

о том, что может быть сделано *неправильно*. Тогда будет легче понять, как избежать ошибок.

Вопрос 4.7

Как вы думаете, почему аналитические результаты иногда оказываются ошибочными?

Ответ

Возможно, вы включили в ваш список следующие причины:

- некомпетентность;
- ошибки при расчетах/в записях;
- применение несоответствующей методики;
- загрязнение;
- помехи;
- ошибки градуировки;
- ошибки при отборе проб;
- потери/разложение материала.

Давайте рассмотрим эти причины более подробно.

4.5.1. Некомпетентность

Организаторы совместных исследований расскажут вам о том, что при проведении подобных исследований всегда найдутся лаборатории, присылающие результаты, резко отличающиеся от результатов других участников — на порядок и даже на несколько порядков! Во многих случаях это вызвано ошибкой в расчетах или неучтенным фактором разведения и т. п. В отдельных случаях может оказаться, что результаты рассчитаны в других единицах измерения, или же по невнимательности произошло смешение различных единиц, например, граммов и миллиграммов, или при преобразовании единиц были использованы неверные коэффициенты пересчета. Неправильная организация работы в лаборатории, например, хранение в непосредственной близости друг от друга градуированных колб емкостью 200 мл и 250 мл, может привести к ошибке, в данном случае 50 мл из 200, т. е. 25%! Возможны также ошибки этикетирования образцов и применяемого оборудования для последующего анализа. Результаты спектрофотометрических измерений в растворах, не являющихся оптически чистыми, могут быть сильно завышенными. Возможно, персонал лаборатории ошибочно считается достаточно квалифицированным в области аналитических измерений, поскольку все сотрудники прошли соответствующий тренинг; однако их компетентность не была проверена. Вероятно, существует множество человеческих ошибок, приводящих к получению неправильных результатов. Среди них — использование непроверенных таблиц, незамеченные и неисправленные ошибки в расчетах и/или записях.

4.5.2. Применяемая методика

Ошибочные результаты можно получить даже при помощи общепринятых методик, если ими пользуются для измерений вне исследованного градуировочного интервала или в составе матриц, не включенных в процедуру первоначальной валидации. Например, присутствие жира зачастую вызывает проблемы при анализе следов органических соединений. Можно ли применять выбранную методику, если в пробе действительно присутствует жир? Подходит ли методика расщепления для конкретной матрицы нашей пробы? Если методику, прошедшую оценку пригодности для анализа воды с пренебрежимо малой примесью органических веществ, применяют для анализа воды с высоким содержанием гумуса, результаты могут оказаться неточными.

Многие пользуются общепринятыми методиками, внося небольшие изменения в процедуру для того, чтобы приспособить ее к своим собственным обстоятельствам или для удобства. Эти изменения могут затрагивать соотношение масса пробы/масса реактива, продолжительность этапов и температуру, что может критически сказаться на рабочих характеристиках методики и привести к ошибочным результатам. Изменения, касающиеся рекомендованной чистоты реактивов, использование реактивов с истекшим сроком хранения или смена поставщика реактивов могут повлиять на полученные результаты. Необходимо обращать внимание на содержание влаги в пробе, реактивы и оксид алюминия, применяемый в адсорбционной хроматографии. Степень, до которой методику можно модифицировать без снижения качества результата, называют устойчивостью методики.

4.5.3. Загрязнение

Чрезвычайно важно знать, присутствует ли аналит в лабораторной среде: адсорбированный на стекле, в составе реагентов или в деминерализованной воде, применяемой в процессе анализа. Все это потенциальные источники загрязнения. Это особенно важно выяснить, приступая к новым измерениям, а также при анализе следовых количеств веществ. Кроме того, важно убедиться в том, что ваши коллеги, работающие в непосредственной близости, не пользуются химическими веществами, которые могут повлиять на результаты ваших измерений.

4.5.4. Помехи

Кроме аналита матрица содержит множество других соединений. Выбранный метод должен разделять исследуемый аналит и другие соединения, присутствующие в пробе. Рабочая часть пробы проходит множество аналитических этапов, прежде чем удастся выделить аналит в форме, пригодной для итогового измерения. Во-первых, аналит необходимо выделить из основной матрицы пробы. Дальнейшая обработка может потребоваться для получения аликвоты достаточно «чистой» (т. е. не содержащей потенциально мешающих веществ) для аппаратуры, применяемой на последнем этапе измерения. Общая схема анализа

представлена в табл. 4.4 для иллюстрации различных подходов, выбор которых зависит от природы аналита и матрицы.

Таблица 4.4. Общая схема определения измеряемых величин

Матрица	Аналит	
	неорганический	органический
Неорганическая	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отделить аналит от других неорганических аналитов при помощи классических методов, ионообменной хроматографии или реакцией комплексообразования. 2. Использовать специфическую систему детектирования 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отделить аналит от матрицы путем экстракции растворителем. 2. Определить аналит, например, методом GC-MS
Органическая	<ol style="list-style-type: none"> 1. Разрушить матрицу окислением (методом сухого озонения или неорганическими кислотами). 2. Разделить и провести определение аналита при помощи специфической системы детектирования 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Отделить аналит от матрицы путем экстракции растворителем или твердофазной экстракции. 2. Отделить аналит от совместно экстрагированных соединений путем дистилляции, разделения фаз, хроматографии и т. д. 3. Сконцентрировать (при необходимости). 4. Определить аналит при помощи специфической системы детектирования

Определение неорганического аналита в неорганической матрице, например, алюминия в рудах, требует применения классических методов разделения, возможно, комплексообразования и окончательного определения, во время которого влияние помех устраняется путем использования специфических химических реакций, или спектрофотометрического определения на длине волны, специфической для измеряемого аналита. Даже при выполнении всех упомянутых условий возможность устранения помех от других элементов (или соединений) должна быть подтверждена.

При определении неорганического элемента в органической матрице обычно требуется предварительная обработка материала для полного разрушения органического вещества, либо методом сухого озонения, либо путем окисления при взаимодействии с такими кислотами как азотная, серная или хлорная. Далее, первоначальная проблема превращается в уже описанную проблему определения неорганического аналита в неорганической матрице. Вы должны знать, что при окислительном процессе происходят потери микропримесей — за счет улетучивания или адсорбции на поверхностях применяемого оборудования.

Вероятно, наибольшую трудность представляет измерение органического аналита в органической матрице, поскольку в этом случае невозможно предотвратить помехи со стороны матрицы путем ее деструкции перед проведением измерения, так как измеряемое вещество неизбежно утрачивается в ходе процесса

деструкции. В подобной ситуации аналит сначала отделяют от матрицы, как правило, методом экстракция растворителем.

Таблица 4.5. Общепринятые методы, применяемые для выделения аналита из матрицы пробы

Методы экстракции	Принцип метода	Аналит/матрица пробы
Экстракция жидкость-жидкость	Аналит экстрагируют из жидкой пробы в несмешиваемую жидкость	Органические соединения в водных растворах (например, пестициды в речной воде)
Твердофазная экстракция (SPE)	Удаление соединений из потока жидкой пробы путем поглощения на твердый сорбент, с последующим элюированием растворителем	Органические соединения в водных пробах (например, ПАУ в сточных водах)
Экстракция Сокслета	Непрерывная экстракция пробы кипящим растворителем	Органические соединения в твердых пробах (например, пластификаторы в ПВХ)
Экстракция жидкостью под давлением	Пробу экстрагируют растворителем при повышенном давлении и температуре	Органические соединения в твердых пробах (например, ПАУ в почвах)
Мокрое расщепление/озоление (минерализация)	Пробу нагревают с сильной кислотой (сильными кислотами)	Металлы в органических/неорганических пробах (например, металлы в пробах почв)
Сухое озоление (минерализация)	Сжигание органических веществ в печи. Полученный зольный остаток растворяют в кислоте для дальнейшего анализа	Металлы в твердых органических пробах (например, металлы в продуктах питания)
Расщепление под воздействием микроволнового излучения	Пробу нагревают с кислотами при помощи микроволнового излучения под контролем температуры и давления	Металлы в органических/неорганических твердых пробах (например, металлы в осадках)

Существует множество методов экстракции и очистки. Наиболее распространенные методы описаны в табл. 4.5. Ваш выбор зависит от природы материала пробы и аналита.

Неполная экстракция приведет к заниженным результатам. Некоторые методы выдают результаты, составляющие лишь 50% от истинной значения величины. В таких ситуациях некоторые аналитики прибегают к «коррекции» полученных значений при помощи коэффициента извлечения (см. раздел 4.6.3). Такая коррекция должна быть обязательно отражена в сопроводительном отчете, приложенном к результату. Там, где экстракционная система эффективна настолько, что позволяет извлечь аналит из матрицы на уровне 90% и более, существует вероятность того, что многие другие компоненты матрицы (совместно экстрагируемые вещества) также перейдут в экстракт. Это увеличит вероятность получения неправильных результатов из-за помех, поэтому возникает необходимость тщательной очистки и применения высокоселективной системы детектирования.

Независимо от выбранного аналитического принципа, методика нуждается в валидации для оценки степени извлечения аналита из матрицы и вывода о ее пригодности, а также для подтверждения того, что конечная аликвота, подвергаемая измерению, не содержит мешающих веществ в существенном количестве (см. раздел 4.6).

4.5.5. Потери и/или разложение

Потери аналита происходят на разных этапах выполнения аналитической методики по ряду причин, например:

- разложение под воздействием тепла, окисление;
- потери за счет летучести в процессе расщепления или испарени;
- потери, вызванные адсорбцией на различных поверхностях, например, поверхности стеклянной посуды, тигля — эти потери могут оказаться значительными, особенно при анализе следовых количеств вещества;
- неполная экстракция аналита из матрицы.

В последнем случае проблема может возникнуть из-за особых физических свойств материала и неполного проникновения экстрагирующего растворителя в матрицу. Это особенно важно учитывать при анализе содержания лекарственных препаратов в тканях организма, где, как известно, происходит связывание лекарственных веществ с белками. Проблемы такого рода обсуждаются в литературе. При разработке новой методики необходимо исследовать стадию экстракции, например, с использованием радиоактивных меток.

4.6. Валидация методики

Согласно международному стандарту *ISO/IEC 17025*, «валидация методики» — это «подтверждение путем исследования и представления объективных доказательств того, что конкретные требования к специфическому целевому использованию (методики) выполняются». Это означает, что при помощи методики, прошедшей валидацию, при правильном ее применении можно получать результаты, приемлемые для лица, принимающего решения на их основании. При этом требуется глубокое понимание, для чего потребовались аналитические результаты, и каким должно быть качество предоставленных результатов, т. е. какова неопределенность измерений. Это определяет требования к рабочим характеристикам методики. Процесс валидации методики представляет собой ряд запланированных экспериментов, в ходе которых определяют ее рабочие характеристики. В процессе валидации методики обычно оценивают следующие характеристики: избирательность; прецизионность; смещение; линейность в рабочем диапазоне; предел обнаружения; предел определения; градуировка и устойчивость методики. Схема процесса валидации представлена на рис. 4.2.

Если для требуемого анализа не существует адекватной методики, то следует адаптировать существующую методику или разработать новую. Адаптированная или вновь разработанная методика нуждается в оптимизации и в определении

рабочих характеристик, для подтверждения того, что методику можно использовать для рутинных лабораторных анализов. Затем собирают свидетельства, необходимые для демонстрации соответствия методики заданной цели. Уровень валидации, т. е. необходимый масштаб эксперимента (количество опытов), зависит от конкретной проблемы и объема доступной информации.

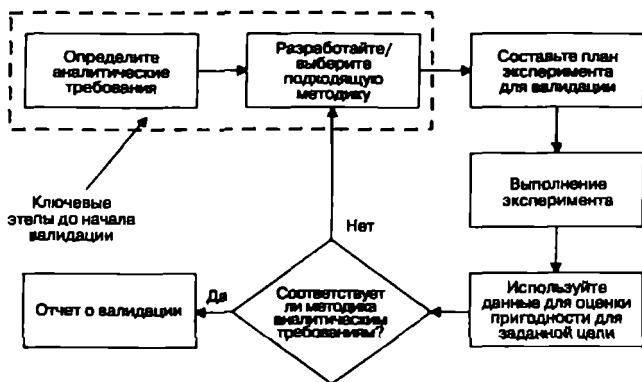


Рис. 4.2. Схема процесса валидации методики

На рис. 4.3 представлены подходы к проблеме, которыми можно воспользоваться для принятия решения о необходимом уровне валидации. В ответе на вопрос 4.2 уже упоминалось о том, что заказчик может потребовать проведения анализа определенным методом (методикой). Если этот метод (методика) опубликован и известны его рабочие характеристики, лаборатория должна лишь подтвердить свою способность достичь указанных в методике рабочих характеристик. Важные параметры, такие как избирательность, смещение и рабочий диапазон, необходимо проверять. Если полученная информация является удовлетворительной, методику можно с уверенностью применять на практике. Такая ограниченная валидация, где все процедуры направлены на подтверждение опубликованных установленных характеристик, называется *верификацией*. Возможность длительного постоянного эффективного применения методики необходимо проверить при помощи соответствующих процедур контроля. Если стандартная методика считается не соответствующей (например, старая методика, не прошедшая полной валидации, применяется для проведения важного исследования; или же ситуация, когда данные валидации применимы лишь к идеальной пробе, в то время как приходится работать с проблематичными пробами), требуется дополнительная валидация по направлениям, подробно изложенным в следующих разделах. Лаборатория должна, как минимум, продемонстрировать способность соответствовать нормативам, изложенным в спецификации требований к измерениям.

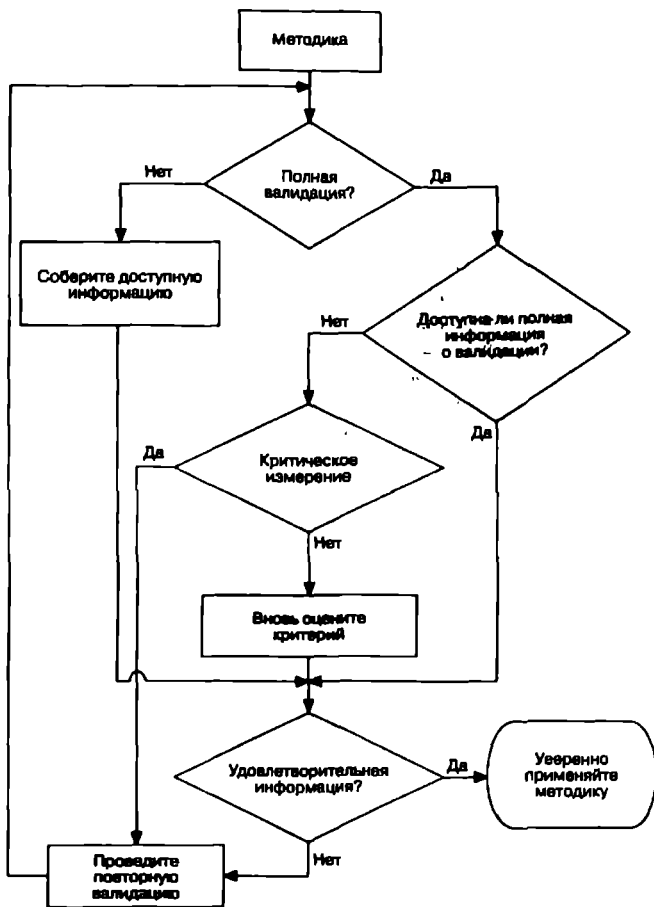


Рис. 4.3. Определение требуемого уровня валидации — схема выбора

В конечном счете, объем проведенного валидационного исследования должен обеспечить уверенность в соответствии методики заданной цели, с учетом риска, приемлемого как для лаборатории, так и для заказчика. Например, при проведении очень важного измерения необходимо тщательнейшим образом провести процедуру валидации методики — другого пути просто нет. Тем не менее, при измерениях средней важности возможны некоторые сокращения процедуры, а возросшая оценка неопределенности измерения перекроет ее соответствующее

увеличение. Суждение относительно того, что является важным, выносит лаборатория совместно с заказчиком в случае, если этот момент не освещен адекватно в спецификации требований к измерениям. Кроме того, следует признать, что степень важности может меняться со временем, и там, где важность исследования возрастает, может потребоваться дополнительная работа. В заключение отметим, что требуемый уровень валидации зависит от предполагаемого риска для лаборатории и заказчика в случае предоставления ошибочных данных.

Неизбежно наступит момент, когда потребуются модификация методики, поскольку в лаборатории происходят изменения политики закупок, например, смена поставщика реагентов, или же модификация с целью обеспечения приемлемости методики для несколько иного применения, например, при расширении рабочего интервала концентраций. В таких ситуациях не требуется валидации по полной процедуре; необходимо провести проверку с использованием ранее проанализированных проб или материалов сравнения с аналогичной матрицей. Нужно проверить такие параметры, как прецизионность, смещение, линейность и, если это обосновано, предел обнаружения. Возможно, потребуется заменить один метод другим, например, перейти от *GC-FID* к *GC-MS*. В этом случае следует продемонстрировать, что результаты, полученные по новой методике, сравнимы с результатами, полученными общепринятыми методами. Лучший подход в данной ситуации — «парные сравнения». Пробы разделяют на две партии; первую партию анализируют старой методикой, а другую — с применением новой методики. Затем результаты подвергают статистическому анализу.

Если нет никаких данных по валидации, то все соответствующие параметры необходимо изучить. Степень тщательности, с которой проводится исследование, зависит от таких моментов как «критичность» (важность) измерения и доступность данных по валидации аналогичных методик. Случается, что в лаборатории, длительное время использующей определенную методику с удовлетворительными результатами, отсутствует документация, подтверждающая рабочие характеристики методики. Казалось бы, нет нужды требовать полной повторной валидации успешно работающей в течение нескольких лет методики. Однако необходимость объективных свидетельств не позволяет принимать на веру достоверность данной методики измерений. Возможная последовательность действий представлена ниже.

- Изучите доступную информацию, включая информацию из контрольных карт; характеристики, полученные на этапах программы проверки квалификации; литературу и информацию по валидации родственных методик, а также данные сравнения с другими методиками. Воспользуйтесь доступной информацией и профессиональными оценками при рассмотрении каждого существенного пункта процедуры валидации, а также подписания и сдачи соответствующим образом оформленных и документированных отчетов.
- Определите существенные моменты, требующие дальнейшего внимания, и предоставьте недостающую информацию. Если достоверность методики не вызывает серьезных сомнений, можно продолжать ею пользоваться. Тем не

мене, по прошествии обоснованного периода времени должна быть представлена новая информация по результатам валидационных исследований, включающая экспериментальные данные и профессиональное суждение.

Важно, чтобы любая из выбранных методик имела разумное научное обоснование при условиях, в которых она будет применяться. Кроме того, необходимо продемонстрировать, что оборудование, которое предстоит использовать в работе, пригодно и не повлияет отрицательно на результаты исследования. Это относится ко всем типам оборудования, например, нужно проверить пригодность мерной посуды и задать вопрос: обладают ли приборы достаточной чувствительностью во всем интервале измерений? Демонстрация возможностей оборудования называется «проверкой пригодности оборудования», она подробно обсуждается в главе 6. Персонал, выполняющий валидационные исследования, должен быть достаточно квалифицированным и компетентным для выполнения возложенных на него обязанностей.

Вопрос 4.8

Составьте список действий, которые вы должны предпринять, чтобы убедиться в том, что рабочие характеристики методики адекватно соответствуют стоящим перед вами задачам?

Ответ

Вероятно, вы включили в ваш список следующие пункты:

1. Повторные измерения;
2. Оценку смещения (коэффициента извлечения материала);
3. Сравнение результатов, полученных при помощи рассматриваемой методики, с результатами, полученными установленной методикой, прошедшей валидацию, или с применением альтернативных способов детектирования;
4. Измерения с применением материалов известного состава, например, *RM*;
5. Участие в программах проверки квалификации или объединенных исследованиях;
6. Привлечение нескольких аналитиков;
7. Измерения в пробах с низким содержанием аналита, или не содержащих аналита (холостые пробы).

В список, вероятно, будут включены процессы, определяющие значения рабочих характеристик, и контрольные проверки качества. Сейчас становится возможным более структурированный подход к валидации методик. Важные рабочие характеристики представлены в табл. 4.6.

Порядок пунктов в списке не имеет значения. Фактически не существует согласованного порядка оценки характеристик. Процесс валидации методики

напоминает складывание паззла. Чем больше фрагментов попадает на свои места, тем яснее становится картина. Разница в том, что при валидации методики не всегда необходимо использовать все фрагменты. В табл. 4.6 отражены четыре различных ситуации, требующие исследования различных параметров. Важно, однако, что процедура должна быть спланирована, иначе она может стать очень громоздкой и неэффективной. Перед тем, как приступить к планированию процедуры валидации методики, следует ознакомиться с терминами статистики, обсуждаемыми в главе 6.

Таблица 4.6. Рабочие характеристики, необходимые для валидации при различных видах анализа

Параметр	Тип анализа			
	Количественный	Основной компонент	Анализ следов	Физические свойства
Избирательность/специфичность	+	+	+	+
Линейность/рабочий диапазон		+	+	+
Предел обнаружения	+		+	
Предел количественного определения			+	
Смещение/извлечение		+	+	+
Прецизионность		+	+	+
Устойчивость	+	+	+	+

Вы, вероятно, заметили, что в табл. 4.6 отсутствует строка «Отбор проб». Несмотря на то, что отбор проб является важным моментом аналитической работы, он не включен в процедуру валидации методики. Предполагается, что в распоряжении аналитика имеется достаточное количество материала пробы, и что методика проходит валидацию с использованием материалов, обладающих аналогичными или очень близкими химическими и физическими свойствами. Отбор пробы подробно обсуждался в главе 3.

Два ранее упоминавшихся параметра, характеризующих результаты, связаны с валидацией, но не являются частью процедуры. Эти параметры — *неопределенность измерений* и *метрологическая прослеживаемость*. Неопределенность измерений обсуждается в главе 6, а метрологическая прослеживаемость — в главе 5. Если учесть эти моменты на этапе планирования процедуры валидации методики, то информация, полученная в ходе валидации, будет ценным вкладом в оценку неопределенности измерений. Прослеживаемость зависит от рабочих процедур при реализации методики и применяемых материалов.

4.6.1. Избирательность

При разработке методики необходимо доказать, что при помощи данного метода можно измерить содержание интересующего нас вещества. Однако, одна из задач

валидации методики — подтвердить, что в действительности измеряется содержание *только* аналита. Возможность метода однозначно обнаруживать и определять конкретный аналит в присутствии других сопутствующих компонентов называют *избирательностью* или *специфичностью*. В некоторых областях деятельности эти термины взаимозаменяемы, и это может вызвать недоразумения. Избирательность — термин, рекомендуемый для применения в области аналитической химии, отражающий степень возможности применения данного метода для определения аналитов в указанных условиях в присутствии соединений с аналогичными свойствами [6]. Избирательность повышается при измерении уникальных для данного материала характеристик, например, поглощения на определенной длине волны, и при отделении аналита от других веществ, присутствующих в пробе.

Если этому вопросу не уделили должного внимания при разработке методики, исследуйте избирательность, анализируя пробы — от чистых стандартных образцов с добавками потенциально мешающих веществ до смесей известного состава, аналогичного составу реальных проб. Серьезные помехи необходимо устранить, менее значительными эффектами можно пренебречь, включив их влияние в смещение методики и связанную с ней неопределенность измерения.

Если при анализе сложных проб возникают сомнения в возможности методики однозначно идентифицировать аналит и измерять его содержание, проведите проверку методики с использованием материала сравнения с близкой по составу матрицей, или проанализируйте пробу альтернативной методикой, прошедшей валидацию.

4.6.2. Прецизионность

На результат влияют как прецизионность, так и смещение методики — это показано на рис. 4.4. Как упоминалось в разделе 4.3.2., прецизионность методики представляет собой степень близости друг к другу результатов независимых измерений, проведенных в установленных условиях.

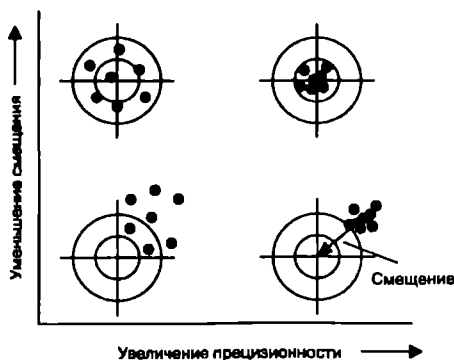


Рис. 4.4. Прецизионность и смещение

Прецизионность обычно выражают через стандартное отклонение (s), отношение стандартного отклонения (RSD), которое иногда называют коэффициентом вариации (CV), или стандартное отклонение среднего (SDM), рассчитанного по множеству параллельных измерений. Уравнения для расчета этих параметров представлены в главе 6. Значение прецизионности зависит от ряда факторов, включая некоторые параметры, изменяемые во время исследования прецизионности, а также степень изменчивости рабочих условий, как показано на рис. 4.5.

Очевидно, что исследования прецизионности должны отражать условия применения методики при рутинном анализе. Можно исследовать индивидуальные источники неопределенности, такие как смена оператора или типа прибора, однако, как правило, оценивают два параметра суммарной неопределенности, а именно повторяемость и воспроизводимость.

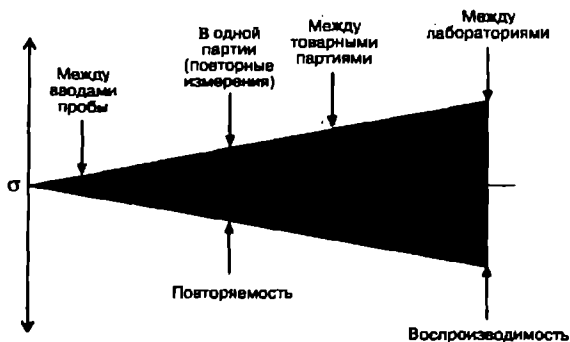


Рис. 4.5. Влияние изменения условий эксперимента при исследовании прецизионности

Повторяемость является мерой кратковременных вариаций в результатах измерений и представляет собой прецизионность, которую легче всего оценить. Часто к понятию «повторяемость» прибегают для установления соответствия с критериями эффективности методики. Повторяемость представляет собой полезный параметр, характеризующий эффективность методики; однако, сама по себе повторяемость не может указывать на ожидаемый разброс результатов, полученных за длительный период времени.

Воспроизводимость — прецизионность, относящаяся к ситуации с изменяемыми условиями окружающей среды и других факторов; обычно речь идет о результатах, полученных в разных лабораториях в разное время. К терминам «промежуточная прецизионность» или «внутрилабораторная воспроизводимость» прибегают при описании данных, полученных за длительный период времени в отдельной лаборатории. Межлабораторные исследования воспроизводимости, выполняемые в течение нескольких месяцев, неизменно показывают

повышенные значения прецизионности в результате большей вариации условий измерений. Уже упоминалось, что значение воспроизводимости методики зачастую больше значения повторяемости, обычно в два или три раза.

Чем больше количество повторных измерений в исследовании, проведенном для оценки прецизионности, тем больше достоверность этой оценки, однако проведение более чем приблизительно 15 повторных измерений не дает существенного улучшения оценки. Измерения должны быть независимыми одно от другого. Например, независимые навески пробы необходимо взвесить, растворить, проэкстрагировать и т. д. Обычно повторных измерений проб одного и того же рабочего раствора оказывается недостаточно. Возникает вопрос — какое минимальное количество повторных измерений необходимо провести? Чтобы оценить прецизионность методики и прецизионность собственно измерения, требуются дополнительные измерения нескольких независимых рабочих частей пробы (навесок). Для решения большинства задач в партии, включающей от 7 до 15 независимых навесок, бывает достаточно провести измерение в двух, лучше в трех параллелях. Там, где прецизионность увеличивается, в основном за счет конечного измерения, объем работы можно уменьшить без серьезного влияния на качество оценки прецизионности, уменьшив количество навесок и увеличив количество параллельных для каждого рабочего раствора. Иногда удается использовать данные, полученные в ходе разных экспериментов по оценке прецизионности на разных пробах в разных ситуациях. Поскольку дисперсии статистически различаются незначительно, возможно объединить данные в группы и рассчитать стандартное отклонение для совокупности групп [9].

Межлабораторные исследования воспроизводимости должны проводиться в течение трех и более месяцев, и данные необходимо собирать в процессе применения методики для рутинного анализа. Тем не менее, промежуточную прецизионность можно оценить быстрее, намеренно сменив оператора-аналитика, прибор и т. д., а также проведя дисперсионный анализ (*ANOVA*) [9]. Данные получают разные операторы, работающие на разных приборах; вариации происходят в процессе рутинного использования методики.

Исследования прецизионности должны отражать условия применения методики при рутинном анализе. Например, диапазон изменения рабочих условий, таких как температура в лаборатории, должен отражать то, что происходит на практике. Кроме того, количество параллельных измерений для каждой навески пробы должно быть постоянным. Там, где одной и той же методикой определяют несколько аналитов (например, пестициды методом *GC* или следы элементов методом *ICP-MS*), или же там, где встречаются различные типы матриц, необходимо определять параметры прецизионности для типичных случаев. Следует определить зависимость прецизионности от концентрации аналита. Стандартное отклонение может изменяться в рабочем интервале концентраций, однако зачастую относительное стандартное отклонение *RSD (CV)* приблизительно постоянно и в более широком интервале. Как показано в табл. 4.3, приемлемые

уровни коэффициента вариации различны для разных интервалов концентрации, и это привязано к уравнению Горвица. График этой функции представлен на рис. 4.6 [10].

Уравнение данной кривой впервые было представлено в разделе 4.4 (уравнение (4.4)). Однако более современная модель, основанная на результатах Программы проверки компетенции, показала, что соотношения представлены наиболее адекватно, если при переходе от низких концентраций к высоким их описывают три уравнения, что показывает уравнение (4.8) [11].

Середине интервала соответствует исходное уравнение:

$$s_R = \begin{cases} 0.22c, & \text{if } c < 1.2 \times 10^{-7} \\ 0.02c^{0.8495}, & \text{if } 1.2 \times 10^{-7} \leq c \leq 0.138. \\ 0.01c^{0.5}, & \text{if } c > 0.138 \end{cases} \quad (4.8)$$

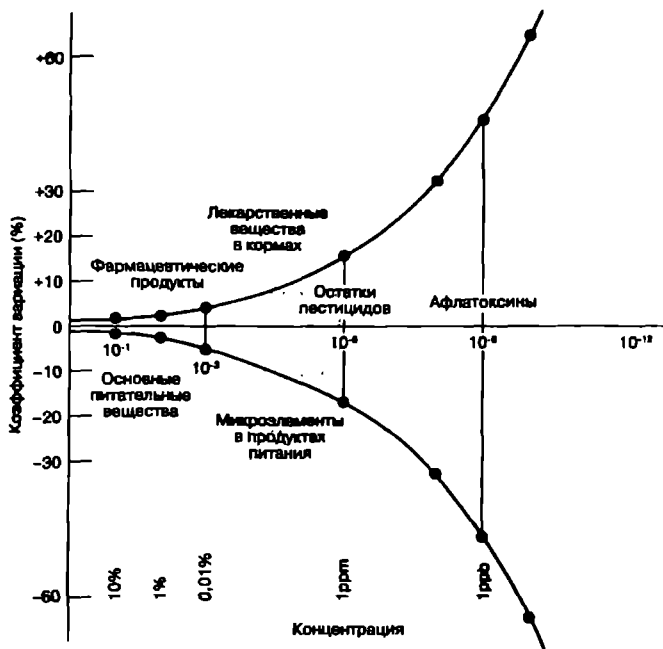


Рис. 4.6. Межлабораторный коэффициент вариации как функция концентрации (заметим, что значения коэффициента вариации, соответствующие точкам на рисунке, рассчитаны по уравнению (4.4), а не получены экспериментальным путем) [10]. Воспроизведено с разрешения AOAC International, из Horwitz, W., *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 66, 1295–1301 (1983)

Оценки прецизионности являются ключевыми параметрами эффективности методики; кроме того, их необходимо знать для исследования других аспектов валидации методики, таких как смещение и устойчивость методики. Прецизионность является также одной из составляющих неопределенности измерений, о чем подробно рассказывается в главе 6. Применяемые статистические подходы описывают случайные вариации, поэтому важно, чтобы выполняемые измерения соответствовали этому требованию, например, если исследуют изменение прецизионности в зависимости от концентрации, пробы следует анализировать в случайном порядке.

Тест 4.2

По соответствующему уравнению рассчитайте значение % CV при анализе проб сухого молока, содержащего афлотоксины при концентрации 0,562 мкг/кг. Сравните рассчитанное вами значение со значением, полученным из графика на рис. 4.6.

4.6.3. Смещение/правильность

Согласно определению, представленному в разделе 4.3.3, смещение представляет собой разность между средним значением (\bar{x}), вычисленным по результатам большого количества измерений, и принятым опорным значением x_0 для исследуемого материала. Как и для всех аспектов измерений, существует неопределенность, связанная с любыми оценками смещения, которая зависит от неопределенности, связанной с результатами испытаний u_x , и неопределенностью опорного значения u_{x_0} , как показано на рис. 4.7. Увеличение количества измерений может уменьшить случайные эффекты (улучшить прецизионность), однако систематические эффекты (смещение) этим способом уменьшить невозможно. Смещение в дальнейшем можно исключить или принять во внимание (например, при оценке неопределенности).

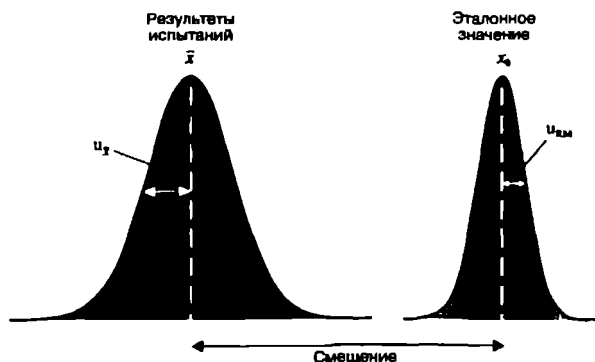


Рис. 4.7. Смещение

В общем смещение, как правило, вносят вклад несколько составляющих. Помехи, которые обсуждались в разделе 4.5.4, являются лишь одним из потенциальных источников смещения результатов измерения. Среди других причин — источников смещения — можно упомянуть следующие факторы: эффекты матрицы (такие как изменения силы кислоты или вязкости), которые могут усилить или подавить аналитический сигнал; смещение, вызванное применяемым оборудованием, например, сигнал холостой пробы или нелинейность; а также неполное извлечение аналита из матрицы пробы. Различные причины могут являться источником смещения, как в сторону завышения, так и в сторону занижения результатов. Некоторые эффекты возникают в процессе анализа пробы, другие связаны с методикой, а некоторые — с конкретной лабораторией, выполняющей аналитическую работу. Для вещества, определяемого прямым эмпирическим методом (например, при измерении содержания волокон), смещение равно нулю по определению, но может появиться лабораторное смещение. Можно исследовать влияние индивидуальных эффектов по отдельности, однако чаще оценивают общее смещение измерения.

Специфические эффекты смещения, которые могут оказаться значительными, необходимо понять и постараться минимизировать. Для этого их следует исследовать на стадии разработки методики, например, изучить влияние присутствия или отсутствия потенциально мешающих веществ, или же эффект от изменения времени протекания реакций. В процессе валидации ставят задачу изучения остаточных эффектов, это можно сделать частью процедуры исследования устойчивости методики; данный вопрос обсуждается в разделе 4.6.5.

Смещение определяют путем сравнения результатов измерения, полученных для *RM* методикой, проходящей валидацию, с приписанными значениями характеристик для данного *RM*. Необходимое количество повторных анализов (*n*) зависит от прецизионности методики (*s*) и смещения (δ), которое необходимо определить [12]. Полезное приближение описывается следующим уравнением:

$$n = 13 \times (s/\delta)^2 + 2. \quad (4.9)$$

Существует эмпирическое правило — следует выполнить, по меньшей мере, семь параллельных измерений. При таком количестве измерений может быть определено смещение, приблизительно в два раза превышающее стандартное отклонение методики. Если границы применения методики весьма широки в терминах интервала концентраций и/или типов матрицы, следует использовать несколько независимых *RM* для охвата ожидаемого диапазона измерений и различных типов проб. Идеальным материалом сравнения является *Certified Reference Material (CRM)*, аналогичный материалу пробы по форме, составу матрицы и концентрации аналита [13]. Если доступны *CRM* с матрицами, близкими по составу к пробе, их следует использовать для оценки смещения. К сожалению, идеальные материалы не всегда доступны, и в этом случае наилучшая возможность — использование комбинаций лучших из доступных матричных материалов и «эксперименты с добавками». Эксперименты с добавками

заканчиваются в анализе реальных проб до и после внесения добавок известных количеств чистого аналита. При несмещенных измерениях разность между двумя результатами равняется количеству добавленного аналита в границах неопределенности измерений, как показано на рис. 4.8. Однако при внесении весовых добавок достоверные оценки смещения получают только в тех случаях, когда природный аналит и аналит добавки находятся в равновесии¹. Например, природный аналит может быть прочно связан с матрицей, в то время как аналит с внесенными добавками может быть слабо адсорбирован на поверхности частиц пробы.

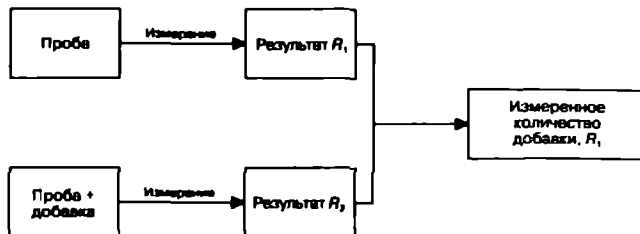


Рис. 4.8. Оценка смещения путем гравиметрического внесения добавок

Если R_1 представляет собой количество добавленного вещества, то $R_1 - R_2 =$ смещение.

Кроме того, в некоторых случаях равновесие может установиться при высоких концентрациях, но может не существовать на уровне следовых концентраций. Это не является проблемой, если проба полностью растворена, однако если экстракция из твердой фазы является этапом методики, то может появиться смещение. Следует убедиться в том, что состав матрицы существенно не изменился при внесении добавок, и что материалы с внесенными добавками аналогичны материалу аналитической пробы. Важно определить условия установления равновесия; это можно сделать, оставив раствор с внесенными добавками в контакте с пробой на несколько часов, возможно на ночь, и проконтролировать его характеристики, такие как размер частиц. Там, где это возможно, растворитель, используемый при внесении добавок, должен отличаться от растворителя, применяемого при последующей экстракции. Необходимо оценить влияние концентрации аналита на смещение и учесть все концентрационные эффекты и их воздействие на свойства природного материала и материала с внесенными добавками.

Смещение можно также определить путем сравнения результатов, полученных при помощи исследуемой методики, с результатами, полученными методикой с известным смещением. Этот подход аналогичен применению материалов

¹ Вероятно, авторы имеют в виду, что анализировать пробу с добавкой можно только после того как завершаются физико-химические процессы, вызванные внесением добавки. — Прим. науч. ред.

сравнения; здесь материал пробы выступает промежуточным материалом сравнения.

На основании результатов исследования определяется, с какой частотой и тщательностью необходимо проверять смещение при рутинном использовании методики (например, каждую партию продукта с внесением одной добавки); какие результаты необходимо фиксировать и вносить в документы как часть процедуры проверки качества.

4.6.3.1. Расчет параметров смещения

Смещение (B) можно рассчитать как отношение (часто выражаемое в процентах) разности между средним значением результатов анализа рабочей пробы, полученные в условиях повторяемости, и истинной или приписанной для данной рабочей пробы концентрацией, как показано в следующем уравнении:

$$\%B = \frac{(\bar{x} - x_0)}{x_0} \times 100, \quad (4.10)$$

где \bar{x} — среднее значение, полученное по результатам повторных измерений материала сравнения при помощи исследуемой методики, а x_0 — опорное значение характеристики для материала сравнения.

Смещение часто связывают с извлечением аналита и выражают в виде доли (R) или процентной доли ($\%R$), которая может быть больше или меньше 100%. В некоторых областях измерений понятие «извлечение» относится к количеству добавленного аналита, извлеченного в ходе аналитической процедуры (уравнение (4.11)). В других областях извлечением называют величину доли общего содержания аналита (изначальное содержание плюс добавка), присутствующего в пробе, измеряемого (извлекаемого) по данной методике. Соотношение между смещением и извлечением описывает уравнение 4.12:

$$\%R = \frac{\bar{x}}{x_0} \times 100 \quad (4.11)$$

$$\%R = 100 + \%B. \quad (4.12)$$

Если извлечение изучают путем внесения добавок, $\%$ извлечения рассчитывают по следующему уравнению:

$$\%R = \frac{(C_{sp} - C_b)}{C_s} \times 100, \quad (4.13)$$

где C_{sp} — среднее значение по результатам анализа пробы после введения добавки, C_b — среднее значение по результатам анализа пробы до введения добавки, а C_s — расчетное значение добавки.

Там, где появляется статистически значимое смещение, результаты рутинных измерений можно скорректировать по уравнению:

$$C_{cor} = \frac{C_{obs}}{\%R} \times 100, \quad (4.14)$$

где C_{cor} — скорректированный результат измерения для рабочей пробы, а C_{obs} — наблюдаемый результат измерения для рабочей пробы.

Тест 4.3

Сертифицированное значение содержания холестерина в сертифицированном стандартном образце составляет $274,7 \pm 9,0$ мг (110 г)⁻¹. При повторных измерениях извлечения холестерина из CRM получены следующие результаты: 271,4; 266,3; 267,8; 269,6; 270,1; 269,7; 268,6 и 268,4. Результаты представлены в мг (100 г)⁻¹. Рассчитайте смещение методики, относительное смещение (%) и коэффициент извлечения.

4.5.4. Диапазон измерений, предел обнаружения (LoD) и предел количественного определения (LoQ)

В процессе валидации устанавливают соотношение между аналитическим сигналом и концентрацией искомого вещества. Следует также убедиться в том, что градуировка¹ в интервале линейности методики не вносит чрезмерно большого вклада в неопределенность измерения (неопределенность за счет градуировки должна быть приблизительно на 20% меньше самого значительного компонента неопределенности). Кроме того, нужно построить градуировочный график, который понадобится при рутинном применении исследуемой методики. Было бы разумно провести проверку некоторых (или всех) нижеперечисленных параметров для того, чтобы убедиться в том, что они не выходят за рамки пределов, установленных нормативами.

Чувствительность — скорость изменения сигнала измерительного инструмента при изменении концентрации. Параметр можно наглядно представить как угол наклона градуировочного графика. В самом деле, чем больше чувствительность, тем больше способность методики различать близкие концентрации, поскольку небольшая разница концентраций приведет к значительному изменению наблюдаемого аналитического сигнала (отклика). Чувствительность может меняться при изменении концентраций, как показано на рис. 4.9, однако зачастую линейность градуировочного графика сохраняется в широком диапазоне концентраций.

Линейность и рабочий диапазон методики определяют путем анализа проб с различными концентрациями аналита и определения диапазона концентраций, в котором сохраняется линейность градуировочного графика и приемлемая неопределенность измерения. Линейность можно оценить путем визуального анализа графика зависимости измеренных значений аналитического сигнала (отклика) от известной концентрации или статистическими методами. Для признания методики пригодной для применения не обязательна идеальная линейность градуировочного графика. Достаточно вывести уравнение, связывающее аналитический сигнал (отклик) с концентрацией — эта зависимость

¹ В данном случае термин «*calibration*» переведен как «градуировка» («градуировочный»). — Прим. науч. ред.

называется *градуировочной функцией*. Рабочий диапазон — это область с приемлемой неопределенностью результатов. Он может быть шире, чем интервал линейности градуировочной функции. Нижняя область рабочего диапазона ограничивается пределом количественного определения (LoQ), а верхняя область заканчивается там, где единичное изменение концентрации вызывает недостаточное изменение аналитического сигнала (отклика), как показано на рис. 4.9.

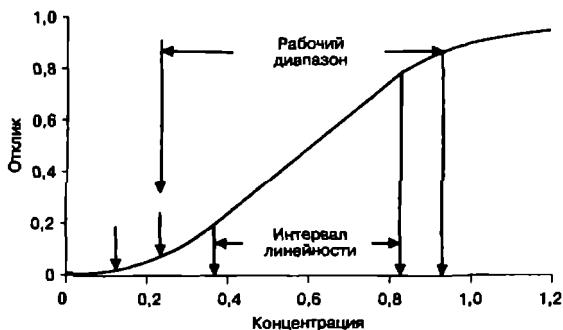


Рис. 4.9. Градуировочный график и некоторые ключевые рабочие характеристики

О *пределе обнаружения* (LoD) уже шла речь в разделе 4.3.1. Предел обнаружения представляет собой минимальную концентрацию аналита, которая может быть определена со статистической достоверностью, основанной на принципе адекватно низкого риска ошибки при обнаружении детектируемого соединения. На рис. 4.9 обозначено только одно значение, однако существует несколько способов оценки значения LoD , и выбор способа зависит от того, насколько точно необходимо определить значение параметра. Его определяют путем повторных анализов холостой пробы или пробы, содержащей очень малое количество аналита. Измеренный сигнал, в три раза превышающий стандартное отклонение холостого сигнала ($3S_M$) с высокой вероятностью не является случайным, его значение обычно служит приблизительной оценкой LoD . Данный подход обычно является адекватным, если все аналитические результаты намного превышают это значение. S_M представляет собой стандартное отклонение результатов, полученных при анализе большого количества партий продукта, не содержащего аналита, или с добавками аналита на очень низком уровне концентраций. Кроме того, приближение применимо лишь для нормального распределения результатов при доверительной вероятности 95%.

В водном хозяйстве Великобритании пользуются уравнением $LoD = 2\sqrt{2}ts_w$, где s_w — стандартное отклонение холостых результатов «внутри партии», а t — статистический t -критерий Стьюдента для количества степеней свободы,

приписываемых стандартному отклонению [2]. Значение составляет приблизительно $4,65 s_p$; требуется единичная коррекция по холостой пробе аналитических откликов для рабочих проб из одной партии. *LoD*, определенный в ходе валидации, является индикатором «соответствия заданной цели» для исследуемой методики. Пользуясь методикой, следует регулярно проверять этот параметр для того, чтобы убедиться в отсутствии изменения уровня базовой линии.

Вопрос 4.9

Чем отличается предел обнаружения для прибора (*IDL*) и предел обнаружения для данной методики (*MDL*)?

Ответ

IDL является параметром инструмента и представляет собой наименьшую концентрацию измеряемого вещества, вызывающую достоверный сигнал инструмента. Значение может быть получено путем измерения чистого аналита. Напротив, *MDL (LoD)* определяют по измерениям реальных холостых проб или проб с добавками на очень низком уровне концентраций, прошедших все этапы пробообработки согласно методике. Очевидно, что при анализе рабочих проб нас интересует значение предела обнаружения для используемой методики. Значение *IDL* можно также оценить исходя из соотношения сигнал-шум; предел для инструмента приблизительно в три раза превышает это соотношение. В данном случае полученное значение необходимо перевести в единицы концентраций.

Таблица 4.7. Отклики в 10 параллельных анализах при различных уровнях концентраций

Концентрация (мкг/г)	Обнаружено/не обнаружено
200	10/0
100	10/0
75	5/5
50	1/9
25	0/10
0	0/10

Для измерений, предназначенных для обнаружения аналита или выявления его отсутствия, пороговую детектируемую концентрацию можно определить по результатам параллельных измерений во всем рабочем диапазоне концентраций. Эти данные позволяют определить концентрацию, соответствующую точке отсечения — моменту перехода от достоверного детектирования к отсутствию детектирования. На каждом уровне концентрации необходимо провести около 10 измерений. Положение точки отсечения зависит от приемлемого количества

ложных отрицательных результатов. Из табл. 4.7 видно, что в рассматриваемом примере положительная идентификация аналита не является надежной при концентрациях ниже 100 мкг/г.

Предел количественного определения (LoQ) — наименьшая концентрация аналита, которую можно определить с приемлемым уровнем неопределенности. Этот параметр должен быть установлен с использованием соответствующего материала сравнения или пробы. Нельзя определять его путем экстраполяции. Согласно разным договоренностям установленное значение предела определения превышает в 5, 6 или 10 раз стандартное отклонение, рассчитанное по ряду измерений холостых проб или растворов с внесенными добавками на низком уровне концентрации.

Вышеописанные подходы позволяют получить приблизительные значения LoD и LoQ . Этого бывает достаточно, если содержание аналита в рабочих пробах намного превышает LoD и LoQ . Если значения пределов критически важны, то для их определения следует воспользоваться более точными методами [1, 2, 14]. Кроме того, LoD и LoQ иногда изменяются в зависимости от типа пробы и небольших изменений условий измерения. Если эти параметры важны, то при валидации методики необходимо оценить уровень ожидаемых изменений и составить график проверки параметров через определенные промежутки времени при рутинном применении методики.

4.6.4.1. Проверки линейности

Линейность является мерой способности методики выдавать аналитический сигнал, прямо пропорциональный концентрации аналита в пробе. Иногда требуется определенная обработка аналитического сигнала (через математическую функцию) перед оценкой линейности¹. Количественная оценка линейности может быть получена различными статистическими методами по данным, описываемым линейной и высшими функциями.

Определение линейности обычно требует большего количества стандартов² (и большего количества параллельных измерений для каждой концентрации), чем для обычной градуировки при регулярном использовании методики, прошедшей валидацию. Однако заметим, что при установлении линейности нет необходимости в независимом приготовлении растворов известной концентрации. Линейность должна существовать в пределах, определенных для данной методики в терминах комбинаций аналита и матрицы, и охватывать диапазон концентраций, который превышает ожидаемый диапазон концентраций в пробах, например, на $\pm 20\%$.

Для обеспечения достоверной оценки линейности проведите исследование.

- Распределите значения концентраций (x) градуировочных растворов равномерно во всем исследуемом диапазоне. Одно или два значения на концах диапазона называют «рычагами» («leverage») прямой [15].

¹ Например, логарифмирование. — Прим. науч. ред.

² Растворов с известной концентрацией аналита или стандартных образцов. — Прим. науч. ред.

- Исследуйте не менее 6 уровней концентраций. Проводите измерения в случайном порядке.
- На каждом уровне проводите от 2 до 6 параллельных измерений.
- Убедитесь в том, что значения аналитического сигнала (отклики) при анализе проб близки к средним значениям отклика, \bar{y} , градуировочного набора. Это уменьшит вклад в погрешность от оценки линии регрессии по методу наименьших квадратов.
- Для оценки линейности инструментального отклика можно использовать чистые вещества.
- Для определения диапазона линейности методики следует использовать сертифицированные стандартные образцы или образцы с внесенными добавками с аналогичной матрицей.
- Оцените линейность визуальным анализом графика зависимости отклика от концентрации.
- Проверьте наличие выбросов (резко выделяющихся результатов). Если вы обнаружили результаты, вызывающие подозрение, проверьте при помощи статистических тестов, например, теста Диксона или критерия Граббса [9]. Не отсеивайте выбросы просто на основании статистики.
- Можно использовать и другие статистические параметры, включая анализ остатков и дисперсионный анализ. Анализ может указать на необходимость проверки функции нелинейного отклика [9].

Подробное рассмотрение вопроса об оценке линейности выходит за рамки этой книги, однако несколько общих замечаний изложено ниже. Важно установить однородность дисперсии («гомоскедастичность») методики во всем рабочем диапазоне. Это можно сделать, выполнив по 10 параллельных измерений в крайних областях диапазона. Рассчитывают дисперсию в каждой группе результатов и проводят статистическое испытание (F -тест), чтобы проверить, значительно ли статистическое различие между этими двумя дисперсиями [9].

Первоначально линейность нужно оценить путем визуального анализа нанесенных на график данных, а затем провести статистическую оценку. Линейность сигнала прибора необходимо устанавливать, поскольку без этой информации трудно выявлять причины нелинейности. Дополнительные статистические параметры включают коэффициент корреляции (r , r^2 и т. д.), график остатков, стандартное отклонение остатков и критерии значимости для угла наклона графика и точки пересечения с осями координат. Следует помнить, что коэффициент корреляции r не является мерой линейности — он просто указывает на степень связи между зависимыми и независимыми переменными, например, сигналом прибора и концентрацией аналита. Важно провести визуальный анализ графика остатков для проверки трендов. Необходимо провести исследование линейности методики для утверждения протокола градуировки при использовании данной методики в будущем.

4.6.5. Исследование устойчивости методики

При исследовании устойчивости методики оценивают, в какой мере небольшие изменения условий ее применения, например, небольшие изменения температуры, pH, скорости потока, состава подвижной фазы и т. д., влияют на результат измерения. Цель исследования — обозначить условия выполнения измерений и, в случае необходимости, более тщательно их контролировать. В противном случае могут появиться отклонения результатов измерений при выполнении анализа в разное время или в разных лабораториях. Это же исследование может быть использовано для улучшения прецизионности и уменьшения смещения.

Исследование устойчивости методики можно провести, учитывая каждый эффект по отдельности, путем повторения измерений после небольшого (например, 10%) изменения конкретного параметра с соответствующим контролем других параметров. Однако этот способ является трудозатратным, поскольку необходимо учитывать большое количество эффектов. При исследовании хорошо разработанной методики большинство эффектов, вероятно, окажутся незначительными; в этом случае возможно варьировать несколько параметров одновременно. Несколько подходов к планированию эксперимента описано в литературе [16, 17].

Любой стабильный и гомогенный образец в рамках исследуемой методики можно использовать для оценки устойчивости методики. Юден и Стейнер [16] описали простой план (см. план Плакетта-Бермана [17]), позволяющий исследовать 7 независимых факторов в 8 экспериментах. Можно предположить, что на результат повлияют такие факторы как концентрация кислоты, время экстракции, скорость потока, температура и т. д. Если исследовать каждый параметр на двух уровнях, то возникает 128 комбинаций. Однако описанный план позволяет получить информацию, сократив эксперимент до 8 опытов. Буквами *A, B, C, D, E, F* и *G* обозначим номинальные уровни 7 выбранных параметров, а буквами *a, b, c, d, e, f* и *g* обозначим параметры альтернативных уровней. Выбранные уровни могут представлять крайние значения параметров, например, 2 экстремальных значения температуры, возможно устанавливаемых при реализации методики, или 2 возможных экстремальных значения жесткости воды и т. д. Из табл. 4.8 видно, что выбранные 8 комбинаций буквенных знаков позволяют сбалансировать знаки верхнего и нижнего регистра. В таблице показаны значения параметров 7 факторов, влияние которых проверяют в ходе 8 опытов. Результаты опытов представлены как *l, m, p, w, v, x, y* и *z*. Для каждого фактора рассчитывают разность между средним значением, полученным при номинальном уровне фактора, и средним по результатам, полученным при альтернативном значении фактора.

Чтобы обнаружить, произвело ли изменение фактора «A» эффект, рассчитывают Δ_A по следующему уравнению:

$$\Delta_A = \frac{1 + m + p + w}{4} - \frac{v + x + y + z}{4}. \quad (4.15)$$

Таблица 4.8. План Плвквтв-Бервина [17]

Номер опыта	Параметр методики							Наблюдаемый результат
1	A	B	C	D	E	F	G	I
2	A	B	c	D	e	f	g	m
3	A	b	C	d	E	f	g	p
4	A	b	c	d	e	F	G	w
5	a	B	C	d	e	F	g	v
6	a	B	c	d	E	f	G	x
7	a	b	C	D	e	f	G	y
8	a	b	c	D	E	F	g	z

В экспериментах 1–4 задается номинальный уровень фактора A , в то время как в экспериментах 5–8 фактор задается на альтернативном уровне a . Анализ табл. 4.8 показывает, что при этой комбинации эффект от других факторов отсеивается. Аналогичным путем — группированием результатов для номинального уровня данного фактора с вычитанием значения для альтернативного фактора — можно исследовать все 7 факторов. Анализ изменения значения фактора B на b проводят, рассчитывая Δ_B по следующему уравнению:

$$\Delta_B = \frac{1 + m + v + x}{4} - \frac{p + w + y + z}{4}. \quad (4.16)$$

Следующий этап — расставить разности от Δ_A до Δ_C в численном порядке, не обращая внимания на знак величины. Для того, чтобы рассчитать, является ли какая-либо из разностей статистически значимой, применяют статистический критерий (t -критерий). Для сравнения разности $|\Delta_i|$ с ожидаемой прецизионностью методики s используют уравнение (4.17). Значение t получают из статистических таблиц для данного числа степеней свободы при оценке s , при заданном уровне достоверности. Например, если стандартное отклонение методики рассчитано по 10 результатам, т. е. для 9 степеней свободы, $t(95\%) = 2,262$.

$$|\Delta_i| > \frac{ts}{\sqrt{2}}. \quad (4.17)$$

В случаях, описываемых уравнением (4.17), изменение уровня параметра от номинального до альтернативного является значительным. Однако результаты эксперимента могут ввести в заблуждение, если исследуемые факторы не являются независимыми. Подобное исследование может помочь установить уровень контроля, который следует применить на конкретных этапах методики, например, доведение pH до $6,5 \pm 0,2$. Кроме того, используя этот подход, можно изучать влияние потенциальных помех.

4.6.6. Отчет о валидации и документация

Валидацию методики проводят, чтобы предоставить объективные свидетельства того, что она пригодна для указанного применения. Вследствие этого требуется формальная оценка валидационной информации на соответствие спецификации требований к измерениям и другим важным рабочим параметрам методики. Несмотря на то, что валидация описывается как последовательный процесс, в реальности может потребоваться неоднократное повторение процедур для оптимизации рабочих параметров методики, например, если рабочий параметр выходит за рамки указанных пределов, необходимо уточнение методики с повторной валидацией.

При валидации методики получают информацию об эффективности методики, ее возможностях и ограничениях при применении для рутинного анализа со статистическим контролем; полученную информацию можно использовать для установления границ контроля качества «*QC limits*». Пределы предупреждения и действия обычно устанавливаются на уровне в два и три раза превышающем межлабораторную воспроизводимость соответственно. При регулярном использовании методики требуется периодическое измерение образцов для контроля с нанесением результатов на контрольные карты, чтобы подтвердить соответствие методики требованиям статистического контроля. Частота проверок в рамках контроля качества обычно устанавливается на уровне не менее 5% от общего количества проб, анализируемых лабораторией. Если методика является новой, то частота проверок может быть гораздо большей. Контрольные карты обсуждаются в главе 6.

Таким образом, процесс валидации не может считаться завершенным до предъявления подробного описания методики и записей, сделанных в ходе валидационного исследования. Ответственное лицо должно подписать документ о соответствии методики требованиям, т. е. о ее «соответствии заданной цели». Документ способствует постоянному применению методики в указанных границах с определенными рабочими параметрами. Это, в свою очередь, гарантирует, что при использовании методики в разных лабораториях в разное время для анализа одного и того же вещества, результаты измерений окажутся сравнимыми. Кроме того, документация потребует для процедур по обеспечению качества, при надзорных проверках и подписании контрактов.

Изменения в методике вносят при появлении новых вариантов ее применения и новых технологических разработок; эти изменения необходимо формально реализовать и зафиксировать после соответствующей валидации. Периодический анализ применения методики (обычно проводимый один раз в два года) и, в случае необходимости, его пересмотр считаются «надлежащей лабораторной практикой».

Система контроля документов, включая ограничения на неофициальное копирование, необходима для того, чтобы обеспечить уверенность в том, что лаборатория использует утвержденную методику в последней редакции. Это требует внимания к деталям, среди которых следует отметить следующие: номер

редакции; кто утвердил методику; кто внес поправки; время издания; срок действия; количество экземпляров и их владельцы и т. д. Доступно множество форматов документации, однако стандартный формат представлен в *ISO 78-2:1999*; на основании стандарта разработаны формы документов, представленные в Приложении к данной главе [18].

Выводы

Пригодность методики для разрешения проблем, стоящих перед заказчиком, зависит как от самой методики, так и от точности ее осуществления. В этой главе описан процесс выбора методики, соответствующей заданной цели, и представлены основные источники опубликованных методик. Здесь описаны параметры методик, определяющие ее рабочие характеристики, т. е. прецизионность, систематическую погрешность, рабочий диапазон и устойчивость. Эти параметры исследуют в процессе валидации методики. Описаны возможные причины получения неправильных результатов. Некоторые причины устранить относительно легко, иногда они возникают просто из-за того, что текст методики записан так, что его можно понять неоднозначно. Кроме того, эта глава включает формы документации, составленные в соответствии с международным стандартом.

Приложение

Документирование методики

Изложенные ниже требования к содержанию методики разработаны на основании стандарта *ISO 78-2* [18]. Заметим, что требования к содержанию методики были упомянуты в разделе 4.6.6. Также документ должен включать перечисленные ниже разделы, каждая страница должна быть пронумерована, следует указать также общее число страниц и номер издания.

Список уточнений и пересмотров методики

Назначение этого раздела двойное. Во-первых, он обеспечивает возможность внесения небольших изменений в текст методики без полного пересмотра и перепечатки текста методики. Во-вторых, лаборатории рекомендовано периодически пересматривать методику на предмет ее соответствия заданным целям; записи же свидетельствуют о том, что пересмотр был проведен. Список изменений обычно помещают перед описанием методики, непосредственно под обложкой.

Уточнения

Рукописные изменения в тексте методики приемлемы при условии, что они уже внесены в таблицу (форма таблицы представлена ниже, рукописные записи допустимы) и должным образом авторизованы. Подразумевается, что авторизация

включает тот факт, что влияние изменений на пригодность методики изучено, изменения не вызвали проблем и внесены во все экземпляры методики.

#	Раздел	Сущность изменения	Дата	Подпись
1 (напр.)	3.4	Изменение скорости потока до 1,2 мл/мин	8.2.06	FER

Пересмотр

Методику рекомендовано пересматривать каждые два года.

Дата пересмотра	Результат пересмотра	Дата следующего пересмотра	Подпись

1. Заголовок

Предпочтительный формат: определение *A* (аналита или искомого вещества) в присутствии *B* (мешающего вещества) в *C* (матрице) при помощи *D* (метода).

2. Меры безопасности

Подробное описание мер безопасности, возможно, представлено в соответствующих разделах; однако описание существующих угроз и необходимости соблюдения предосторожностей должно быть вынесено в данный раздел. Включить графу «сведения отсутствуют».

Включить соответствующие меры предосторожности, связанные с:

- обработкой проб;
- проведением анализа или приготовлением растворителей, реагентов, стандартов или других материалов;
- эксплуатацией оборудования;
- требованиями к специальному оборудованию, например, к вытяжным шкафам;
- последствиями увеличения масштабов эксперимента (предел взрывоопасности);
- правилами обращения со всеми материалами/оборудованием.

3. Границы применимости метода

Данный раздел позволяет потенциальному пользователю быстро понять, является ли методика пригодной для желательного применения. Необходимо описать следующие детали:

- аналит (или аналиты), потенциально определяемые указанной методикой;
- форма, в которой определяют аналит (аналиты) — производные, общие/доступные и т. д.;

- матрицы проб, в составе которых определяют аналит (аналиты);
- диапазон концентраций аналита (аналитов), в которых применяется указанная методика;
- известные влияния, препятствующие применению методики или ограничивающие ее применение;
- оборудование, которое требуется при реализации метода;
- минимальный размер пробы;
- вопросы, которые необходимо согласовывать с заказчиком, например, пригодность методики для установления соответствия спецификациям или нормативным требованиям.

4. Ссылки на нормативные документы

Перечислите ссылки на документы, соответствие которым является обязательным.

5. Определения

Необходимо дать определения всем нестандартным терминам; используйте определения из стандартов *ISO* там, где это возможно. Цитируйте первоисточники. Приводите примеры химических структур там, где это уместно.

6. Описание метода

Опишите метод, использованный в данной аналитической методике. Возможно, здесь следует представить схему последовательности аналитических операций. В этом разделе следует изложить краткую информацию о том как, как работает методика. Включите объяснение принципа расчетов. Там, где это необходимо для объяснения работы методики или принципа расчетов, включите описание деталей соответствующих химических реакций (например, там, где методика включает этап получения производных соединений или титриметрический анализ).

Например, «Концентрацию определяют по калибровочному графику, построенному по 6 точкам, путем нахождения концентрации, соответствующей величине абсорбции пробы, скорректированной по значению холостого сигнала, и умножением найденного значения на коэффициент разбавления»¹.

7. Реактивы и материалы

Перечислите все реактивы, материалы, вещества для холостых измерений, образцы для КК, стандарты и CRM, необходимые для аналитического процесса; пронумеруйте их для дальнейших ссылок. Включите в список следующую информацию:

1. Описание потенциальных угроз и инструкции по обращению с материалом.
2. Степень чистоты реактивов.

¹ Здесь явно не хватает указания длины волны. — Прим. науч. ред.

3. Необходимость калибровки материалов КК (материалов, предназначенных для контроля качества) из разных товарных партий.
4. Подробности приготовления, включая необходимость предварительного приготовления.
5. Требования к упаковке и хранению.
6. Сроки хранения сырья и готовых реактивов.
7. Необходимую концентрацию (с указанием единиц измерения).
8. Требования к маркировке.

8. Приборы и оборудование

Опишите в подробностях каждый прибор и элемент оборудования, порядок их соединения для того, чтобы схема измерения была четкой и ясной. Перечислите минимальные требования к рабочим характеристикам и требования к процедуре верификации, с перекрестными ссылками на раздел, посвященный калибровке, и различные руководства по эксплуатации приборов. Пронумеруйте пункты для дальнейших ссылок. Для стеклянной посуды укажите класс точности, где это необходимо (имейте в виду, что использование посуды определенного класса точности может потребовать обоснований и доказательств соответствия). Включите требования к безопасности окружающей среды (наличие вытяжных шкафов и т. д.).

Для наглядности можно приложить схемы и диаграммы.

9. Пробы и пробоотбор

Данный раздел не ставит задачу описать процесс составления плана отбора проб, который, вероятно, следует представить отдельно в документации по плану отбора проб. Опишите в подробностях, как получают рабочую часть пробы из образца, доставленного в лабораторию. Включите детали, относящиеся к хранению, обработке и уничтожению материала пробы.

10. Калибровка

Укажите критические этапы аналитического процесса, где необходим тщательный контроль и калибровочные операции. Дайте перекрестные ссылки на соответствующие разделы, представленные выше. Включите описание процесса калибровки оборудования: какие приборы требуют калибровки, как проводится калибровка, какие материалы применяют при калибровке и как часто необходимо ее проводить? Принимайте во внимание прослеживаемость калибраторов и укажите на ограничения, связанные с доступностью калибраторов.

11. Контроль качества

Опишите необходимые процедуры контроля качества, частоту проверок в рамках КК при анализе товарной партии, критерии прохождения контроля/отбраковки

и действия в случае несоответствия результатов контроля. Дайте перекрестные ссылки на соответствующие разделы, представленные выше.

12. Методика

Опишите аналитическую методику, давая перекрестные ссылки на соответствующие разделы там, где это необходимо, включая пронумерованные реактивы, приборы и оборудование. Там, где указаны критически важные для методики параметры процессов (время, температура и т. д.), следует дать перекрестные ссылки на соответствующую часть раздела, посвященного калибровке. Укажите, на каком этапе аналитической методики применяют КК и проводят градуировку.

Если процедуры экстракции и очистки материалов являются особо сложными, то на них может потребоваться отдельный утвержденный документ.

13. Расчеты

Представьте уравнения для расчета результатов, убедившись в том, что все члены уравнения ясно определены и описаны. Укажите требования к контролю и дайте ссылки на нормативы контроля качества.

14. Особые случаи

Включите все модификации метода, необходимость в которых возникает из-за наличия или отсутствия в анализируемых пробах специфических компонентов.

15. Составление отчета, включающего представление результатов

Укажите, в какой форме следует представлять результаты, включая способы округления чисел, единицы измерения, в которых выражен конечный результат, его неопределенность и доверительную вероятность.

16. Приложение. Валидация метода

В зависимости от количества процедур, необходимых для валидации метода, возможно, придется перечислить их в данном разделе или дать ссылку на отдельный файл.

17. Приложение. Неопределенность измерения

Следует указать основные источники общей неопределенности методики. Необходимо упомянуть вклад неопределенностей, не учитываемых при конечном расчете из-за их незначительной величины. Укажите общую неопределенность и объясните, как она была рассчитана. Можно дать перекрестную ссылку на файл, представляющий более детальное обсуждение вопроса.

18. Библиография

Включите все ссылки, содержащие информацию по разработке и валидации методики.

Литература

1. Currie, L., *Pure Appl. Chem.*, 67, 1699-1723 (1995).
2. Cheeseman, R. V. and Wilson, A. L. (revised by Gardner, M. J.), *NS30, A Manual on Analytical Quality Control for the Water Industry*, ISBN 0902156-853, Water Research Centre pic, Marlow, UK, 1989.
3. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results — Part 1. General Principles and Definitions, ISO 5725-1:1994, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland 1994.
4. Statistics — Vocabulary and Symbols — Part 2. Applied Statistics, ISO 3534-2:2006, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2006.
5. International Vocabulary of Metrology — Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM), ISO/IEC Guide 99:2007, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2007.
6. Vessma, J., Stefan, R. I., van Staderi, J. F., Danzer, K., Lindner, W., Burns, D. T., Fajgelj, A. and Muller, H., *Pure Appl. Chem.*, 73, 1381-1386 (2001).
7. Albert, R. and Horwitz, W., *Anal. Chem.*, 69, 789-790 (1997).
8. Ardrey, R. E., *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry: An Introduction*, AnTS Series, ISBN 0-471-49801-7, AnTS Series, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2003.
9. Miller, J. N. and Miller, J. C., *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*, 5th Edition, ISBN 0-131-291920, Pearson Education Ltd, Harlow, UK, 2005.
10. Horwitz, W., *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 66, 1295-1301 (1983).
11. Thompson, M., *Analyst*, 125, 385-386 (2000).
12. Becker, D., Christensen, R., Currie, L., Diamondstone, B., Eberhardt, K. R., Gills, T., Hertz, H., Klouda, G., Moody, J., Parris, R., Schaffer, R., Steel, E., Taylor, J., Watters, R. and Zeisler, R., *Use of NIST Standard Reference Materials for Decisions on Performance of Analytical Chemical Methods and Laboratories*, NIST Special Publication 829, National Institute of Standards and Technology (NIST), Gaithersburg, MD, USA, 1992.
13. Barwick, V., Burke, S., Lawn, R., Roper, P. and Walker, R., *Applications of Reference Materials in Analytical Chemistry*, ISBN 0-85404-448-5, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2001.
14. Kateman, G and Buydens, L., *Quality in Analytical Chemistry*, 2nd Edition, ISBN 0-471-55777-3, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 1993.
15. Barwick, V., *Preparation of Calibration Curves. A Guide to Best Practice*, Valid Analytical Measurement (VAM) Programme, LGC, Teddington, UK, 2003. <http://www.nmschembio.org.uk> (accessed 11 November, 2007).
16. Youden, W. J. and Steiner, E. H., *Statistical Manual of the Association of Official Analytical Chemists*, ISBN 0-935584-15-3, Association of Official Analytical Chemists (AOAC), Arlington, VA, USA, 1975.
17. Plackett, R. L. and Burman, J. P., *Biometrika*, 33, 305-325 (1946).
18. Chemistry-Layouts for Standards — Part 2: Methods of Chemical Analysis, ISO 78-2:1999, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1999.

ГЛАВА 5

Проведение измерений

Темы главы

- Важность тщательного проведения измерений.
- Значение калибровки и контроля качества при проведении аналитических измерений.
- Важность использования стандартов, образцов сравнения и образцов для контроля качества.
- Характеристики лабораторной среды, воздействующие на эффективность работы оборудования и, таким образом, влияющие на достоверность измерений.
- Принципы выбора оборудования для конкретного применения.
- Необходимость проверок рабочих характеристик оборудования.
- Важность правильной маркировки проб, химических реактивов и оборудования.

5.1. Надлежащая лабораторная практика

Термин «надлежащая лабораторная (научная) практика» употребляют для описания организации химиками их повседневной работы. Он охватывает ряд качеств, таких как аккуратность, чистоплотность, старательность, вдумчивость, осторожность, организованность и самодисциплина. Химик, обладающий указанными качествами и применяющий их в своей работе, скорее получит правильные результаты (и получит их с первого раза), чем химик, которому эти качества не свойственны.

Следует отличать надлежащую лабораторную практику «*glp*» от *GLP* (Надлежащей Лабораторной Практики), представляющей собой систему качества в применении к организационному процессу и условиям, в которых неклинические исследования безопасности в сфере охраны здоровья и окружающей среды планируют, выполняют, контролируют и регистрируют, а также составляют и архивируют отчеты. Принципы *GLP* впервые выдвинула Организация экономического сотрудничества и развития (*OECD*) (см. главы 2 и 9).

Химики, работа которых оценивается как «надлежащая лабораторная практика», приступая к исследованию, обязательно должны убедиться в том, что они досконально понимают, что им предстоит сделать. Они всегда сознательно контролируют свои действия.

5.1.1. Преданалитическая стадия

Предположим, что вы получили задание: провести анализ партии проб при помощи указанного метода, прошедшего предварительную валидацию. Разумеется, вы не станете приступать к работе немедленно; сначала следует составить план действий, затем определить, какое оборудование, реактивы и т. д. понадобятся для выполнения работы.

Вопрос 5.1

В качестве небольшого упражнения, составьте список всего, что вам нужно учесть, приступая к работе с пробами. После того, как вы составите свой список, сравните его с предложенным.

Ответ

Перед тем, как приступить к работе, химик должен:

- разместить пробы в определенном месте;
- убедиться в наличии экземпляра методики в последней редакции;
- прочитать текст методики, если он не вполне изучен;
- проверить наличие всего оборудования, необходимого для анализа, а доступность его на весь период работы;
- убедиться, что все необходимое оборудование находится в рабочем состоянии, не загрязнено и соответствующим образом калибровано;
- спланировать последовательность работы, а также последовательность операций на каждой стадии. Проверить, являются ли какие-либо стадии критически важными, должна ли работа выполняться без перерывов, и есть ли необходимость в завершении анализа в тот же день. Например, сложность метода может лимитировать количество проб, которые можно обрабатывать одновременно. Составить расписание, которое поможет ему планировать работу;
- учесть все правила безопасности, связанные с методикой и отдельными реактивами;
- учесть все факторы, которые могут повлиять на результаты, например, при выполнении текущей или завершенной работы могут появиться источники загрязнения;
- начинать работу только при доступности вытяжного шкафа, лабораторной вытяжки, перчаточного бокса или чистой зоны. Правила безопасности и возможность загрязнения определяют место проведения работы;
- выделить место для проведения работ на чистом лабораторном столе, так чтобы можно было свободно разместить все необходимое оборудование;
- убедиться в наличии соответствующей лабораторной одежды; как правило, достаточно лабораторного халата и защитных очков, однако при выполнении некоторых методик потребуются дополнительные средства защиты, например, перчатки;

- оповестить весь персонал лаборатории о потенциальных проблемах. Перед началом работы подготовить рекомендации по оказанию первой помощи; Там, где присутствуют определенные угрозы безопасности, возможно, потребуются особый контроль;
- убедиться, что вся необходимая посуда чиста, не повреждена и соответствующим образом калибрована, если это необходимо. Всю необходимую посуду нужно приготовить до начала работы. Следует соблюдать все предосторожности при мытье стеклянной посуды и другого оборудования; например, мерную посуду нельзя сушить в сушильном шкафу, поскольку это может привести к систематическому искажению и нарушению калибровки (см. раздел 5.6.5);
- проверить реактивы, стандарты и образцы сравнения, чтобы убедиться в доступности веществ необходимого класса чистоты. Если реактивы и пробы для контроля качества требуют подготовки, это необходимо сделать заранее. Если имеется запас приготовленных реактивов, следует проверить их пригодность для использования. Все реактивы должны быть правильно маркированы;
- планировать процедуру ликвидации отходов, например, использованных проб, реактивов и загрязненного оборудования;
- планировать процедуру очистки оборудования;
- проверить наличие свидетельства квалификации специалиста, выполняющего анализ¹.

Возможно, вы не внесли в ваш список все эти пункты, но вспомнили о других вещах, здесь не перечисленных — все зависит от вашего опыта работы в лаборатории. Наш список, возможно, не подходит ко всем методикам без исключения. Если возникают сомнения, прочитайте список еще раз и подумайте, почему в нем появился каждый из пунктов. Вы должны усвоить «золотое правило»: необходимо четко понимать, что вы собираетесь делать, перед тем как приступить к работе, и иметь все необходимое для работы под рукой. Постарайтесь организовать работу так, чтобы у вас было достаточно времени для выполнения всех этапов работы, не допускайте спешки. Рассчитайте продолжительность каждой стадии работы и определите критические стадии.

5.1.2. Анализ

Во время работы обращайтесь внимание на следующие моменты:

- учтите все детали, относящиеся к каждой пробе, сделайте отметки о состоянии пробы — дайте перекрестную ссылку в соответствующем документе;

¹ В этот перечень следовало бы добавить планирование процедур контроля точности. — *Прим. науч. ред.*

- проверьте температуру, при которой хранятся пробы, перед тем, как открывать контейнеры;
- проводите процедуру отбора аналитической пробы, убедившись, что каждая аликвота правильно маркирована на каждой стадии анализа, чтобы обеспечить прослеживаемость до первоначальной пробы;
- там, где оборудование (или приспособление) используют по несколько раз для анализа разных проб, необходимо убедиться в их адекватной очистке перед каждым использованием, чтобы предотвратить перекрестное загрязнение;
- если в методике не указано иное, необходимо проводить градуировку в определенной последовательности; если градуировка удовлетворительна, проведите контрольную проверку качества (КК); если результаты проверки удовлетворительны, приступайте к анализу проб;
- если пробы анализируют партиями, то, возможно, появится необходимость периодических проверок градуировки и контроля качества в ходе анализа проб одной партии;
- точно следуйте тексту методики; не поддавайтесь искушению сократить некоторые этапы — это лишь вызовет проблемы и неизбежно приведет к затягиванию анализа;
- регистрируйте наблюдения, данные и необычные детали при реализации методики, в соответствии с рекомендациями, данными в главе 8.

Здесь важно выделить ключевую идею: хорошее планирование перед началом работы, а также аккуратная и стабильная работа позволяют свести к минимуму количество возникающих проблем.

5.1.3. После анализа

После окончания практической работы приступайте к следующим действиям:

- на основании полученных данных рассчитайте результат, обращая внимание на явные ошибки — не соответствующие значения результатов измерений параллельных проб, положительные результаты там, где следует ожидать отрицательных и т. д.;
- проверьте наличие ошибок при переписывании и ошибок в расчетах. Зачастую эту работу вместо непосредственного исполнителя лучше выполнит другой человек. Проверяющий не должен в обязательном порядке быть старшим по должности, однако он должен понимать принципы, лежащие в основе работы, проверку которой он выполняет. Если вы работаете в составе группы аналитиков, вы можете проверять работу друг друга;
- пробы следует хранить, по меньшей мере, до окончания составления удовлетворительного отчета. Пробу можно хранить и дольше, в зависимости от политики лаборатории, или вернуть заказчику, или же уничтожить. Все акты уничтожения проб должны проводиться в соответствии с правилами техники безопасности, действующими в лаборатории (их следует сформу-

лизовать в соответствии с национальным законодательством в области труда и техники безопасности (см. также главу 4, раздел 4.3.9);

- участок лаборатории, на котором выполняли работу, а также оборудование и приспособления следует тщательно дезинфицировать, очистить и привести в порядок, подготовив их к выполнению следующего задания. Реактивы и химические стандарты с малыми сроками хранения необходимо утилизировать при соблюдении соответствующих правил техники безопасности.

Вывод, который нужно сделать исходя из вышеизложенного, таков: на каждой стадии работы следует проявлять максимум старания. Но даже в этом случае простые ошибки могут закрасться в тщательнейшим образом выполненные измерения. Однако это легко выявить при перекрестных проверках. Плохо совпадающие результаты параллельных измерений могут оказаться ключом к идентификации проблем всей измерительной системы. Важнейшая часть работы — приведение в порядок рабочего места и оборудования после окончания работы; вы обязаны самостоятельно ликвидировать угрозы безопасности, возможно, созданные вами. Короче говоря, оставьте все в таком виде, в каком хотели бы снова найти.

Тест 5.1

Как вы думаете, являются ли следующие утверждения истинными или ложными?

1. Если аналитик работает аккуратно, то нет необходимости проверять полученные им результаты.
2. Экземпляр методики должен быть доступен перед началом работы.
3. Перед началом работы аналитик должен оценить вероятные угрозы, убедиться в наличии соответствующей одежды, удостовериться в том, что другие сотрудники осведомлены о возможных угрозах безопасности.
4. Приведение в порядок рабочего места после окончания работы не является обязанностью аналитика.
5. Пробы всегда можно анализировать непосредственно после выемки из холодильника.
6. Мерную посуду достаточно ополоснуть и высушить в горячем сушильном шкафу перед повторным использованием.
7. Необходимо провести удовлетворительную калибровку и контроль качества перед анализом проб и получением данных.
8. Наибольшие сокращения процедур — быстрый и надежный способ ускорить анализ проб.
9. Если метод прошел валидацию, то полученные при помощи упомянутого метода результаты будут правильными, независимо от того, кто проводит анализ.

5.2. Калибровка

Проведение любых измерений заключается в сравнении неизвестной величины (например, измеряемой рабочей пробы) со стандартом. Стандарт обеспечивает связь с применяемой шкалой измерения (например, линейка служит для измерения длины, стандартные веса — для измерения масс, чистые химические вещества — для определения количества присутствующего соединения). Это показано на рис. 5.1.

Калибровка представляет собой важнейшую часть измерительной процедуры. Тем не менее, термины «калибровка» и «верификация» зачастую используют некорректно — как взаимозаменяемые; однако каждый из них имеет свое собственное четко определенное значение.

Калибровка — совокупность операций, выполняемых с целью определения соотношения между сигналом прибора и соответствующими значениями стандарта, например, химического вещества известной концентрации или значения массы, приписываемого контрольной гире [1].

Верификация — подтверждение путем измерений выполнения определенных требований, изложенных в спецификации, например, подтверждение того, что весы продолжают работать в соответствии с поверочным сертификатом [2].

Разница между понятиями состоит в том, что калибровка позволяет оценить ошибки измерительной аппаратуры или величин, приписываемым отметкам на произвольной шкале, в то время как верификация измерительного оборудования является средством подтверждения того, что отклонения между величинами, которые показывает измерительный прибор и соответствующими известными величинами измеренного количества, являются приемлемыми. Применение «контрольных гирь» при измерении масс является верификацией (подтверждением) того, что весы показывают результат, достаточно близкий к известному значению, что позволяет аналитику использовать данное оборудование¹.



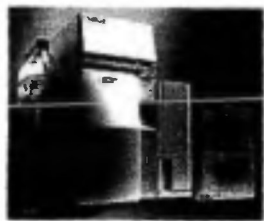
Рис. 5.1. Иллюстрация принципов измерений

Термин «калибровка» часто используют там, где на самом деле следовало бы употребить термин «верификация». Калибровка инструментов и приспособлений (например, стеклянной посуды) включает сравнение измеренной величины с эталонным значением. Например, для калибровки сигнала спектрофотометра выбирают определенный образец сравнения и в указанных условиях измеряют соответствующий ему сигнал спектрофотометра. Затем измеренную величину сравнивают со значением, известным из литературы. Проводят коррекцию результатов последующих измерений, или изменяют настройку прибора.

¹ В ГОСТ Р ИСО/МЭК 17025 (п. 5.5.10) эта процедура названа «проверкой». — Прим. науч. ред.

Аналитическое оборудование WATERS

- Аналитические и препаративные ВЭЖХ-системы
- ЖХ/МС и ГХ/МС системы
- Хроматографические модули (насосы, инжекторы, детекторы)
- Аналитические и препаративные ВЭЖХ колонки
- Расходные материалы для жидкостной хроматографии



Рабочие эталоны используют для калибровки приборов, предназначенных для измерений конкретных характеристик исследуемого материала или определения количества искомого вещества в исследуемом материале. Поскольку каждый эталон сравнивают с высшим в иерархии эталоном (для каждого указана неопределенность), можно соотносить результат измерения непосредственно с первичным эталоном. Возможность соотношения результата измерения с единым стандартом (эталон) называется метрологической прослеживаемостью. При физических измерениях обычно существует прямая прослеживаемость, однако считается, что при химических измерениях прослеживаемость может оказаться проблематичной.

Рассмотрим следующий пример. Представим, что группе людей предложили измерить длину прямой линии при помощи собственной линейки. Вероятно, каждый человек получит результат, который будет несколько отличаться от прочих, даже если все точно следовали единой методике выполнения измерений, поскольку линейки изготовлены и градуированы разными способами. Линейки изготавливают из дерева, пластмассы или стали — все эти материалы ведут себя по-разному при изменении атмосферных условий. Тем не менее, если бы каждый участник эксперимента мог сравнить градуировку своей линейки с градуировкой некоей «стандартной» линейки и внести поправку в свой результат через поправочный коэффициент, то разброс результатов, вероятно, был бы намного меньше. Мы привели простой пример калибровочного эксперимента. «Стандартная» линейка представляет собой эталон, относительно которого сравнивают и калибруют остальные линейки. Измерение длины линии, проведенное каждым человеком, прослеживается до «стандартной» линейки. Калибровка и прослеживаемость до стандарта улучшает *сопоставимость* измерений.

Калибровка при помощи соответствующих физических стандартов в большинстве случаев является прямой, непосредственной процедурой. Многие аналитические методики предусматривают взятие точной навески (определенного количества) вещества — калибровка шкалы весов включает использование физического калибранта, такого как эталонная гири. Больше проблем возникает у аналитика с химической калибровкой, поскольку единого стандартного образца, с которым можно было бы провести сравнение, для каждого измеряемого вещества (например, холестерина в сыворотке крови), не существует. Метрологическая прослеживаемость в химическом анализе обеспечивается следующими способами: во-первых, при помощи чистых химических веществ, а во-вторых, путем использования образцов с типичными матрицами, в которых четко определяется количество присутствующего аналита. Последний из упомянутых видов стандарта известен как *матричный образец сравнения*.

Базовой единицей, принятой в химических измерениях, является *моль* — единица количества вещества. Моль — количество вещества, содержащее столько же атомов, молекул, ионов или других структурных единиц, сколько содержится атомов в 0,012 кг углерода ^{12}C . Это единственная величина в системе СИ, не имеющая размерности. Практически почти невозможно выделить моль

чистого вещества. Вещества чистотой более 99,9% редки; единственное исключение представляет серебро, которое можно получать с чистотой 99,9995% (серебро «пять девяток»)¹. Другая проблема заключается в том, что не всегда можно выделить весь аналит из матрицы пробы, а эффективность химического измерения, возможно, зависит от состава матрицы: сигнал от определенного количества чистого химического вещества может отличаться от сигнала такого же количества вещества в присутствии других химических веществ. Если возможно количественное выделение искомого аналита из матрицы пробы, то для калибровки можно использовать чистые химические вещества. Степень извлечения аналита из матрицы пробы необходимо определить в процессе валидации метода (см. главу 4, раздел 4.6.3).

Для обеспечения прослеживаемости результата измерения все, что влияет на результат (влияющие величины) должны прослеживаться до национальных и международных эталонов [3, 4]. Не нужно чрезмерных усилий для того, чтобы обеспечить прослеживаемость в лаборатории с работающей системой менеджмента качества, однако для этого требуется полное понимание применяемого метода. Кроме того, необходимо знать неопределенность, связанную с каждой влияющей величиной. Один из способов получения метрологически прослеживаемых результатов — использование *первичного метода*. Международное бюро мер и весов (BIPM) определяет первичный метод как метод, обладающий высочайшими метрологическими характеристиками, действие которого можно до конца понять и полностью описать, для которого можно указать значение полной неопределенности в единицах системы СИ. Примеры первичных методов включают титриметрический и гравиметрический методы. Во многих случаях не представляется возможным применить первичные методы, другие методы являются приемлемыми, например, метод нейтронной активации и метод изотопного разведения². Общий путь обеспечения метрологической прослеживаемости показан на рис. 5.3.

При установлении прослеживаемости важно, чтобы измеряемая величина определялась однозначно. Рассмотрим примеры: экстракция кадмия из почвы при помощи указанной смеси кислот или измерение концентрации металла в определенной степени окисления, например, Fe (II) или Fe (III). В отчете о результате анализа должны быть указаны единицы измерения — известные и приемлемые; предпочтительны единицы системы СИ. Используемый метод должен пройти валидацию; в этом случае при точном следовании тексту методики результаты должны «соответствовать заданной цели». Класс точности стеклянной посуды должен быть указан в методике, например, «пипетки и мерные колбы класса А», изготовленные с соответствующим указанным допуском. Измерительные приборы необходимо регулярно калибровать и верифицировать их характе-

¹ Это утверждение неверно. В выставке-коллекции высокочистых веществ Института химии высокочистых веществ РАН представлены химические вещества значительно более чистые, например, кремний, ртуть, германий и т. д. (www.ihps.plov.ru/vtkomitet.html). — Прим. науч. ред.

² Консультативным комитетом по количеству вещества Международного бюро мер и весов определено 9 первичных методов, включая перечисленные. — Прим. науч. ред.

ристик ежедневно. Применяемые химические вещества должны представлять собой либо вещества известного класса чистоты, либо образцы сравнения. Все параметры уравнения измерения должны прослеживаться. Кроме того, могут появиться другие переменные, влияющие на результат, но не учтенные в уравнении измерения. Зачастую для получения непротиворечивых результатов требуется контролировать температуру, время и pH реакционной среды. В подобных случаях эти параметры тоже должны быть прослеживаемыми.

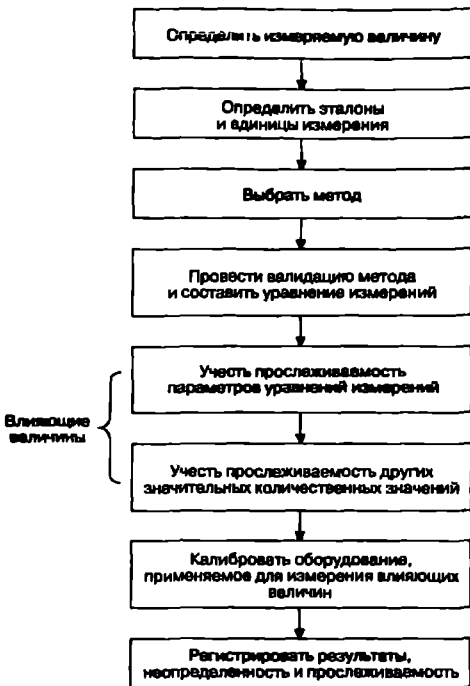


Рис. 5.3. Стратегия обеспечения прослеживаемости

5.3. Обеспечение метрологической прослеживаемости

В разделе 5.2 начато обсуждение вопросов, связанных с метрологической прослеживаемостью и калибровкой, а также применением чистых химических веществ и образцов сравнения для обеспечения прослеживаемости. Образцы сравнения применяются в качестве *эталонов сравнения*. К эталонам сравнения обращаются, когда не представляется возможным использовать национальные

или международные эталоны или первичные методы. Эталонам сравнения приписаны определенные значения, и их можно использовать для калибровки измерительных систем и валидации методов. Кроме того, их можно использовать для идентификации веществ. Примеры эталонов сравнения включают образцы сравнения (см. ниже), физические стандарты (массы, температуры) и стандартные справочные данные (атомное число). *Образец сравнения* — это общий термин, относящийся к особому классу материалов, применяемых в качестве эталонов сравнения при химических измерениях. Существует несколько определений термина; самое последнее опубликовано в *ISO Guide 35* [5], а с дискуссией по поводу определения термина можно ознакомиться в *Emons et al.* [6].

5.3.1. Образцы сравнения

Термин «*образец сравнения (RM)*» определяется как «материал или вещество достаточно однородное и стабильное в отношении одной или нескольких надежно установленных характеристик, чтобы соответствовать заданной цели в процессе проведения измерений».

Дополним данное определение.

1. *RM* — обобщающий термин.
2. Характеристики могут быть как качественными, так и количественными, например, идентификация веществ или его формы.
3. *RM* используют в процессе калибровки измерительной системы, для оценки методики измерения, для приписывания значений другим материалам, а также при контроле качества.
4. В процессе данного конкретного измерения *RM* можно использовать только с одной целью.

Пункт 4 является очень важным, поскольку подчеркивает принцип — образец сравнения, использованный при валидации методики, нельзя использовать вновь для рутинной градуировки. Можно использовать материал того же типа, но от другого поставщика. Нельзя использовать один и тот же материал для градуировки и в качестве образца для контроля качества.

В качестве примеров *RM* можно привести следующие:

- *чистые вещества* — пестициды с указанной степенью чистоты; полициклические ароматические углеводороды с указанной степенью чистоты и гидроталат калия с указанной степенью чистоты;
- *стандартные растворы*: никель, растворенный в кислоте с указанной концентрацией (масса/объем); раствор гидроксида натрия с указанной концентрацией (молярность) и раствор пестицидов с указанными концентрациями (масса/объем);
- *матричные образцы сравнения* — природные материалы: речные осадки с указанными концентрациями металлов; сухое молоко с указанным содержанием жира и паста из крабов с указанными концентрациями следовых элементов;

- *матричные RM* — материалы с внесенными добавками: озерная вода с добавлением микропримесей и сухое молоко с внесенными добавками органических примесей;
- *физико-химические стандарты* — бензойная кислота с указанной точкой плавления; п-ксилол с указанной температурой вспышки; песок с указанным распределением частиц по размерам и полимеры с указанным распределением по молекулярным весам.

Термин «*сертифицированный образец сравнения (CRM)*» определяется как «образец сравнения, прошедший метрологически достоверную процедуру валидации для оценки одной или нескольких характеристик, сопровождаемый сертификатом, подтверждающим значение величины соответствующей характеристики, связанную с ней неопределенность и метрологическую прослеживаемость».

Дополнения.

1. Концепция величины включает также качественные характеристики, например, идентичность или последовательность. Неопределенности этих характеристик можно выразить как вероятности¹.
2. Метрологически достоверные процедуры изготовления и сертификации образцов сравнения изложены, среди прочего, в *ISO Guide 34* [7] и *ISO Guide 35* [5].
3. В *ISO Guide 31* представлено руководство по содержанию сертификатов [8].

Некоторые производители/поставщики образцов сравнения выпускают свою продукцию под различными наименованиями. Например, *стандартные образцы сравнения (SRM)* представляют собой сертифицированные образцы сравнения, выпускаемые Национальным институтом стандартов и технологий (*NIST*), а *европейские образцы сравнения (ERM)* представляют собой *CRM*, произведенные при участии трех европейских производителей стандартных материалов, а именно *BAM* (Федеральный институт исследования и испытаний материалов, Германия), *IRMM* (Европейская комиссия, Объединенный исследовательский центр, Институт материалов сравнения и измерений, Бельгия) и *LGC* (Великобритания).

Термин «химические стандарты» применяют для обозначения химических веществ (как правило, индивидуальных веществ), для которых надежно определена чистота.

Сертифицированные образцы сравнения находят следующее применение:

- обеспечение метрологической прослеживаемости результатов;
- подтверждение идентичности материалов;
- градуировка и верификация процессов измерения в рутинных условиях;
- проверка (верификация) корректности применения стандартных методов;
- разработка и валидация новых методов измерений;

¹ Примеры таких качественных характеристик приведены в Руководстве ИСО 99 «Международный словарь основных и общих терминов в области метрологии» — пол человека, цветовая шкала, последовательность ДНК и т. п. — *Прим. науч. ред*

- определение значений величин для других материалов, которые можно использовать в качестве вторичных стандартов (калибрантов);
- внутренний контроль качества и схемы обеспечения контроля качества.

Разработка и аттестация сертифицированных образцов сравнения — процесс дорогой. Из-за этого сертифицированные образцы сравнения используются, как правило, при первичной валидации метода. Применение сертифицированных образцов сравнения для ежедневного контроля качества вряд ли оправдано экономически, хотя их можно использовать для «калибровки» других, более дешевых вторичных материалов, при помощи которых целесообразно проводить рутинный контроль качества¹.

5.3.2. Химические стандарты

Химические стандарты можно использовать для калибровки двумя различными способами. Можно применять их в качестве «внешних» стандартов — в этом случае измерения проводят отдельно, не вводя их в состав пробы; или же в качестве стандартов «внутренних» — в этом случае стандарт добавляют в пробу, измерения пробы и стандарта проводят одновременно, т. е. анализируют единую «обогащенную» пробу. Эти два различных подхода часто обозначают терминами «внешняя стандартизация» и «внутренняя стандартизация» (см. разделы 5.3.2.1 и 5.3.2.2).

5.3.2.1. Внешняя стандартизация

Для внешней стандартизации используют один или несколько химических стандартов известной концентрации; измерения проводят в то же время, что и измерения пробы, теми же средствами, которыми определяют содержание аналита в пробах. Чистые химические стандарты одной концентрации можно использовать для определения коэффициентов чувствительности приборов (ожидаемой величины изменения сигнала при изменении концентрации аналита). При проведении валидационных исследований химические стандарты различной концентрации (как правило, по меньшей мере, семь концентраций, включая холостую пробу) используют для построения градуировочного графика. Если подобное исследование показало, что зависимость аналитического сигнала от концентрации является линейной, то для построения градуировочного графика можно использовать меньшее количество концентраций при применении метода для анализа проб. Поэтому коэффициент отклика при указанной концентрации равняется градиенту графика в указанной точке, т. е. чувствительности². Концентрацию аналита в пробах определяют по гра-

¹ С этим можно согласиться только частично. Существуют методы неразрушающего химического анализа (например, рентгеновские) или практически неразрушающего (например, АЭС с тлеющим разрядом). Для этих методов примененные образцы сравнения практически не ведут к потере их массы, что позволяет экономически оправданно применять даже очень дорогие сертифицированные образцы сравнения для рутинного анализа. — *Прим. науч. ред.*

² Для линейной функции значение градиента (первой производной) или чувствительность является константой. — *Прим. науч. ред.*

градуировочному графику путем нахождения значения концентрации, соответствующего значению измеренного сигнала. Заметьте, что при использовании градуировочных графиков нельзя исходить из предположения о том, что график проходит через точку $(0,0)$, если это не подтверждено измерением соответствующей холостой пробы. Расчет концентрации аналита в пробе при помощи градуировочного графика можно проводить только в интервале концентраций, ограниченном максимальной и минимальной концентрацией химического стандарта или величиной сигнала «холостой» пробы. Не пытайтесь экстраполировать график за границы указанного интервала. Помните, что значения концентраций, определяемых при помощи градуировочного графика, будут более надежны на среднем участке графика и менее надежны в крайних областях указанного диапазона.

Внешние химические стандарты используют во многих ситуациях. В идеальном случае, матрицы химических стандартов должны совпадать с матрицами проб для того, чтобы обеспечить уверенность в том, что прибор в процессе измерения химического стандарта дает отклик, аналогичный отклику при измерении пробы. В отдельных случаях процессу подготовки пробы и измерения свойственны погрешности, которые могут привести к потере аналита. В подобных ситуациях химические стандарты следует обработать так же, как и пробы, чтобы потери в пробах были эквивалентны потерям в стандарте. В некоторых случаях большая погрешность появляется в момент ввода пробы или стандарта в измерительный прибор. Приведем пример — ручной ввод пробы малого объема в капиллярную колонку газового хроматографа. Требуется незаурядное мастерство для того, чтобы вводить постоянный объем в колонку неоднократно. Нередко разброс величин объема составляет 10–50%. Влияние вариаций на результат можно устранить, изменив процедуру. Химический стандарт *A* используют для построения калибровочного графика, а второй химический стандарт *B* добавляют на этапе измерения как к раствору химического стандарта *A*, так и к раствору пробы. В этом случае строят график зависимости отношения сигнала стандарта *A* к сигналу стандарта *B* от концентрации. В этом случае концентрация аналита не зависит от размера пробы или техники ввода пробы.

5.3.2.2. Внутренняя стандартизация

Внутренняя стандартизация заключается в добавлении химического стандарта к раствору пробы, чтобы обеспечить возможность эффективного одновременного измерения стандарта и пробы. Внутренние химические стандарты могут представлять собой реальный аналит; аналит, помеченный изотопом; или же родственное вещество. Последнее обычно выбирают из числа веществ, предположительно отсутствующих в пробе, которое, как полагают, будет проявлять себя в процессе измерений аналогично аналиту. Существует несколько способов применения внутренних стандартов, и иногда они служат разным целям.

Как упоминалось в последнем абзаце, при добавлении родственного вещества как к химическим стандартам, так и к пробам, проблемы с разбросом объема вводимой пробы устраняются. Существует другой вариант использования химических стандартов подобного рода, т. е. стандартов, являющихся *внутренними калибрантами*. В процессе измерения внутренний стандарт должен демонстрировать характеристики, аналогичные характеристикам пробы, однако сигналы должны быть различимыми. Когда родственное вещество добавляется на раннем этапе процесса измерения, можно предположить, что все потери аналита в результате процесса измерения в равной мере проявятся в воздействии на химический стандарт и аналит. Таким образом, поправки к результату на компенсацию, например, неполного извлечения, не потребуются. Концентрацию аналита в пробе определяют по соотношению двух сигналов (один сигнал — от стандарта, другой — от пробы).

Некоторые методы включают процедуру внесения *стандартной добавки*. Эта процедура заключается в добавлении известного количества внутреннего химического стандарта, идентичного аналиту, к раствору пробы. Очевидно, что, если внутренний химический стандарт представляет собой то же вещество, что и определяемый аналит, то для того, чтобы определить содержание аналита в пробе, необходимо провести два измерения, а именно: одно измерение без добавления химического стандарта, второе — с добавленным стандартом. Есть несколько способов выполнения процедуры внесения стандартной добавки: здесь описаны две из них. Добавление химического стандарта, аналогичного аналиту, называют также «*spiking*» (введение добавки).

При выполнении анализа первым методом — методом стандартных добавок — к пробе добавляют только одну порцию стандарта. В этом случае исходная концентрация аналита X определяется следующим уравнением:

$$X = \frac{YAC}{[B - (DA)]}, \quad (5.1)$$

где Y — концентрация добавленного внутреннего химического стандарта; A — аналитический сигнал для неизвестной концентрации аналита; B — суммарный сигнал (аналит неизвестной концентрации плюс добавленный химический стандарт); $C = (\text{Объем}_{\text{стандарт}}) / (\text{Объем}_{\text{проба}} + \text{Объем}_{\text{стандарт}})$; $D = (\text{Объем}_{\text{проба}}) / (\text{Объем}_{\text{проба}} + \text{Объем}_{\text{стандарт}})$.

Принято пользоваться внутренними химическими стандартами высоких концентраций, добавляя их в объемах относительно малых по сравнению с объемом пробы. В подобных случаях, т. е. там, где объем пробы намного больше объема добавленного химического стандарта, $D = 1$ и C определяется уравнением

$$\text{Объем}_{\text{стандарт}} / (\text{Объем}_{\text{проба}}) = C'.$$

где C' в сущности представляет собой коэффициент разведения для химического стандарта. Уравнение (5.1) упрощается до уравнения (5.2):

$$X = \frac{YAC'}{(B - A)}. \quad (5.2)$$

Альтернативная процедура внесения стандартных добавок заключается в добавлении нескольких порций известного количества химического стандарта к раствору пробы. Возьмите равные объемы раствора пробы (рекомендуется взять семь порций). Ко всем этим растворам, за исключением одного, добавьте разные известные количества чистого аналита. Разбавьте все растворы до достижения одинакового объема. Измерьте аналитический сигнал каждого разбавленного раствора. Постройте график зависимости сигнала от концентрации аналита. Отрезок, отсекаемый графиком в отрицательной области оси X (при $y = 0$) представляет концентрацию аналита в растворе пробы. Процедура проиллюстрирована на рис. 5.4, где продленная линия от точки A до точки B прямо указывает концентрацию искомого вещества в пробе. Поскольку график зависимости аналитического сигнала от концентрации представляет собой прямую линию, искомая концентрация может быть также получена делением отрезка, отсекаемого графиком на оси ординат, на угол наклона прямой. Из уравнения прямой, представленной на рис. 5.4, $y = 69,1x + 7165$, рассчитываем концентрацию аналита в пробе, она составляет 103,7 мкг/л. Чтобы минимизировать неопределенность полученного значения концентрации, важно исследовать концентрации в большом интервале добавленных значений. Внесение стандартных добавок может оказаться полезным подходом в тех случаях, когда невозможна внешняя калибровка из-за того, что на сигнал прибора влияет матрица пробы.

Ни методика внутренней стандартизации, ни методика внешней стандартизации, не допускают разного поведения проб и химических стандартов из-за матричных эффектов в пробах или разного состояния аналита в пробах и в химических стандартах.

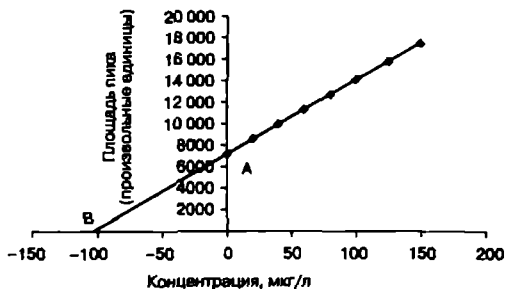


Рис. 5.4. График стандартных разведений

Химический стандарт следует подвергать той же аналитической обработке, что и пробы, но даже в этом случае следует помнить, что полное извлечение аналита из матрицы пробы может оказаться невозможным, если аналит прочно связан с матрицей. Это необходимо учитывать при разработке аналитических методов.

Чтобы проверить, насколько легко извлекается аналит из матрицы, возможно, потребуется подробное исследование (см. главу 4, раздел 4.6.3).

Введение добавок раствора искомого аналита в пробу также является эффективным способом подтверждения присутствия аналита. При анализе методом газовой или жидкостной хроматографии матрица пробы нередко влияет на хроматографический процесс, вызывая различие во временах удерживания пиков аналита в пробе и в химическом стандарте. Таким образом, нельзя с уверенностью определить, вызван ли наблюдаемый при анализе пробы пик присутствием аналита или же он соответствует какому-либо другому веществу. Путем внесения добавок химического стандарта в пробу и измерения хроматографического времени удерживания увеличенного пика, можно подтвердить идентификацию аналита.

Тест 5.2

1. Используя следующие данные, постройте градуировочный график:

Концентрация химического стандарта (мг/мл)	Сигнал прибора (произвольные единицы)
0	5
2	10
6	18
6	22
14	35
20	47

Определите концентрации (округлить до ближайшего целого), соответствующие пробам со следующими значениями аналитического сигнала:

а) 15; б) 36; в) 55.

Какое действие следует предпринять дополнительно в случае в)?

2. Измерения в пробе проводят при помощи метода, включающего внесение внутреннего химического стандарта. Химический стандарт должен быть аналогичным аналиту. Значение сигнала для аналита без добавления химического стандарта равняется 5. После добавления 1 мл стандарта (концентрация — 5 мг/мл) к 9 мл пробы. Измеряют содержание аналита в пробе с добавкой. Теперь величина сигнала соответствует 15. Используя эту информацию, рассчитайте исходную концентрацию аналита в пробе.

Тест 5.3

Анализ почвы на содержание цинка выполняли методом стандартных добавок. Полученные результаты представлены в таблице (см. ниже). С помощью графического метода определите концентрацию цинка, присутствующего в растворах проб.

Цинк, добавленный к раствору пробы, (мг/мл)	0	10	20	30	40	50	60	70
Сигнал (произвольные единицы)	2,57	3,14	3,64	4,13	4,68	5,28	5,74	6,35

5.4. Контроль качества

В этом разделе описаны меры, позволяющие обеспечить качество отдельных результатов или серии результатов. Проводимые мероприятия различаются в зависимости от конкретной ситуации. Они представляют собой средство оценки текущих рабочих характеристик используемого метода, а также общих процедур, выполняемых в лаборатории. Существует два вида контроля качества, а именно: внутренний контроль качества и внешняя оценка качества. О них рассказано подробно в главах 7 и 6, соответственно.

Вопрос 5.2

Предположим, что вы анализируете серию проб измельченных таблеток БАД (биологически активная добавка) с целью определения содержания йода. Метод очень прост. Пробу материала известной массы обрабатывают для выделения йода, который затем титруют раствором тиосульфата натрия известной концентрации. Конечную точку титрования определяют по индикатору — крахмалу. Перечислите мероприятия, которые помогут обеспечить качество вашей работы и сделать результаты более надежными.

Ответ

Возможно, вы планируете предпринять следующие действия:

- провести стандартизацию раствора тиосульфата по признанному химическому стандарту для определения его точной концентрации;
- титрование холостых проб реактивов — титрование реактивов, используемых на этапе обработки, в отсутствие пробы. Это позволяет установить, какие вещества, кроме йода, присутствующего в пробе, вступают в реакцию с тиосульфатом натрия;
- титрование проб, содержащих известное количество йода, для того, чтобы убедиться в 100% восстановлении йода;
- провести анализ параллельных проб для проверки приемлемости результатов.

Ваши действия, направленные на контроль качества, зависят от аналитической проблемы, которую необходимо разрешить. Мероприятия можно выбрать из следующего списка:

- анализ холостых проб;
- анализ контрольных проб;
- анализ повторных проб;
- анализ «слепых» проб;
- анализ химических стандартов и добавок.

Перед более подробным рассмотрением этих вопросов следует пояснить, для чего необходим контроль качества. Как сказано выше, к нему прибегают

для того, чтобы убедиться в правильности работы аналитической системы. Если аналогичные измерения проводятся многократно, то не следует ожидать получения совершенно одинаковых результатов всех измерений. Незначительные отклонения результатов естественно возникают из-за небольших (приемлемых) различий аналитических систем (см. глава 4, раздел 4.6.2). Контроль качества используют для мониторинга с целью определения, являются ли наблюдаемые флуктуации результатов приемлемыми, происходящими от ожидаемых вариаций применения метода, или же возникают из-за каких-либо неприемлемых изменений. Повторный (многократный) анализ образцов контроля (раздел 5.4.2) представляет собой самую распространенную систему мониторинга. Статистическая теория, лежащая в основе системы контроля качества, изложена подробнее в главе 6, где представлена информация о контрольных картах.

5.4.1. «Холостые» пробы

«Холостые» пробы используют для того, чтобы определить, какой вклад в результат измерения вносят характеристики, не измеряемые непосредственно. «Холодная» проба должна быть максимально близка по составу к аналитическим пробам, однако в ней отсутствует аналит. Например, вы можете растворять пробу в азотной кислоте при подготовке ее к анализу на содержание следов меди и никеля методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Весьма вероятно, что азотная кислота, так же как и проба, содержит те же металлы в следовых количествах. Поэтому анализ «холостой» пробы должен заключаться в анализе азотной кислоты, не содержащей пробы. Все реактивы, применяемые в процессе подготовки пробы к анализу, следует проверять для того, чтобы не было искажений результатов измерений. Анализ всех реактивов в отсутствие пробы называют иногда «холостым» опытом.

5.4.2. Образцы контроля (ОК)

При контроле качества образцы контроля (ОК) представляют собой средство оценки вариаций результатов анализа внутри аналитических серий и между сериями. Образец контроля представляет собой материал, характеристики которого полностью изучены лабораторией, проводящей аналитические измерения, или же третьей стороной. Образец контроля аналогичен по составу типичным аналитическим пробам, является стабильным, гомогенным материалом, доступным в больших количествах, чтобы его можно было использовать в течение длительного периода времени для обеспечения достоверности результатов¹. В качестве

¹ Образцы для контроля не обязательно исследовать «полностью»: Главное требование — однородность и стабильность. Образец для контроля также не обязательно должен быть «аналогичен по составу» рабочим пробам. Назначение образца для контроля — демонстрировать состояние измерительного процесса, а для этого достаточно того, чтобы он вел себя в испытаниях подобно рабочим пробам. — *Прим. науч. ред.*

образца контроля (ОК) можно использовать образец сравнения. Стабильность и гомогенность образца сравнения обеспечивает уверенность в том, что причиной отклонений результатов анализа являются вариации аналитического метода, а не изменения в составе образца. Мониторинг отклонений результатов анализа образца контроля обычно осуществляют при помощи контрольных карт (см. главу 6, раздел 6.2). Подобные контрольные карты применяют для демонстрации статистического состояния измерительной системы. Находится ли она в статистически стабильном состоянии, проявляет ли признаки выхода из стабильного состояния, или же уже вышла из-под контроля? Нельзя рассматривать результаты анализа контрольных проб, если метод не проходит статистический контроль; в таком случае необходимо исследовать причины этого.

5.4.3. Повторные пробы

Повторные пробы позволяют проводить проверку менее формальную, чем обычные образцы контроля. В ходе аналитического процесса пробы можно анализировать как единичные, парные, тройные и т. д. Как правило, повторная проба представляет собой обычную пробу, повторно предлагаемую для анализа в той же серии, или, возможно, в другой серии проб. Изучают отклонения между двумя группами результатов для того, чтобы убедиться в том, что отклонения находятся в приемлемых пределах (см. главу 4, раздел 4.6.2). Превышение ожидаемых величин отклонений (например, отклонение превышает заявленную повторяемость метода) указывает на возможные неполадки аналитической системы. Аналитик, как правило, осведомлен о наличии повторных проб в серии.

5.4.4. Слепые пробы

Слепые пробы представляют собой пробы, добавляемые в аналитическую серию, о чем не известно аналитику — возможно, аналитик знает, что в серии присутствуют слепые пробы, однако не знает, какие именно. Слепые пробы может рассылать заказчик для проверки работы лаборатории, или же руководство лаборатории для проверки функционирования конкретной системы. Результаты анализа слепых проб обрабатывают так же, как результаты анализа повторных проб — заказчик или руководитель лаборатории проверяют серии результатов для того, чтобы оценить, является ли приемлемым уровень отклонения между результатами повторных измерений слепой пробы, или же между наблюдаемыми результатами и ожидаемой величиной, как описано в разделе 5.4.3.

5.4.5. Химические стандарты и добавки

Существуют два способа применения химических стандартов в химическом анализе. Во-первых, их необходимо использовать для того, чтобы убедиться в правильной работе прибора — это повседневная операция, иногда ее называют

проверкой пригодности системы. Этот вид контроля, как правило, не связан с анализом конкретных проб и поэтому является, строго говоря, скорее способом оценки качества, чем способом контроля. Во-вторых, химические стандарты применяют для градуировки измерительных приборов. Измерения стандартов можно проводить отдельно от проб (внешняя стандартизация) или в составе проб (внутренняя стандартизация). Об этом шла речь в разделе 5.3.2.

5.5. Лабораторная среда

К сожалению, многим химикам-аналитикам приходится работать в лабораториях, совершенно не приспособленных для проведения требующих исследований. Это может серьезно повлиять на качество представляемых результатов. На качество аналитической работы может повлиять несколько факторов. Одно из важных условий: при анализе пробы, содержащей очень малое количество искомого аналита, необходимо исключить все потенциальные источники загрязнения этим аналитом, а также другие источники, которые могут загрязнить пробу примесями, искажающими результат¹.

Вопрос 5.3

Перечислите кратко потенциальные источники загрязнения.

Ответ

Возможные источники загрязнения включают:

- аппаратуру и оборудование, контактирующее с пробами;
- аналит;
- другие аналиты;
- другие пробы;
- реактивы и растворители;
- чистые химические вещества, используемые для приготовления стандартов;
- воздушную среду лаборатории;
- лабораторную среду (в целом).

Загрязнение может оказаться серьезной проблемой при проведении анализа следовых количеств веществ.

5.5.1. Факторы, влияющие на качество

Лабораторная среда может повлиять на качество измерений не так, как прямое загрязнение.

¹ Помимо загрязнения проб, важными вопросами влияния окружающей лабораторной среды являются деградация компонентов пробы и потери аналита в результате деятельности микроорганизмов, испарения или сорбции. -- *Прим. науч. ред.*

Вопрос 5.4

Перечислите характеристики лабораторной среды, которые могут повлиять на результат исследования.

Ответ

Такие факторы как:

- вибрация;
- грязь;
- солнечный свет;
- радиация;
- электрические и магнитные поля;
- шум.

Другие факторы, такие как небольшие изменения температуры и влажности в лаборатории, могут оказывать скрытое воздействие.

Факторы окружающей среды подробно обсуждаются в следующих разделах.

5.5.2. Планировка лаборатории

Если лаборатория сконструирована специально для выполнения аналитических работ, то в ней влияние окружающей среды на аналитический процесс (см. раздел 5.5.1), вероятно, сведено к минимуму. Зачастую решение этих проблем может быть связано с большими расходами, поэтому при планировке лаборатории идет поиск компромисса между затратами и уменьшением воздействия мешающих факторов. Если лаборатория размещается в обычном здании, поиск решения может оказаться еще более затруднительным. Многие проблемы можно решить путем введения небольших изменений в организацию работы лаборатории. Воздействие солнечного света можно уменьшить, воспользовавшись плотными шторами, система кондиционирования воздуха поможет стабилизировать температуру, влажность и уменьшить содержание пыли в воздухе лаборатории. Серьезные проблемы могут быть связаны с источниками вибрации, их влияние можно уменьшить путем установки специальной мебели, предназначенной для изоляции чувствительного оборудования от внешних источников вибрации.

5.5.3. Размещение оборудования

При организации новой лаборатории перед руководителем (менеджером) стоит задача: приняв в эксплуатацию помещение со всеми его недостатками и несовершенствами, разместить в нем всю лабораторную мебель и оборудование так, чтобы обеспечить наилучшую работу аппаратуры.

Большинство химиков прибывают в лабораторию, в которой им предстоит работать, когда она уже запущена в эксплуатацию. Все должно быть размещено

на своих местах — и, желательно, размещено правильно. Но это нельзя воспринимать как само собой разумеющееся. Постоянно плохая работа отдельных единиц оборудования должна заставить аналитика задаться вопросом: может ли оборудование быть причиной неудач? Чрезвычайно важно знать, какие именно факторы окружающей среды приводят к появлению погрешностей при использовании конкретного метода или плохой работе аналитического оборудования.

5.5.4. Мониторинг изменений

В современных лабораториях для обнаружения нежелательных изменений состояния лабораторной среды и предупреждения персонала применяются автоматические сенсорные приспособления. Основные параметры лабораторной среды, такие как температура, влажность и содержание частиц, можно непрерывно отслеживать при помощи сенсорных устройств. Результаты наблюдений можно передавать на записывающее устройство или же в компьютерную систему лабораторного менеджмента, которая может осуществить корректирующие действия или подать звуковой сигнал в случае превышения предельного значения определенного параметра.

5.6. Оборудование, стеклянная посуда и приспособления

В этом разделе мы рассмотрим вопросы, связанные с лабораторным оборудованием. Термин «оборудование» описывает все предметы, используемые в лаборатории для проведения аналитической работы, за исключением химических реактивов. В предыдущем разделе мы рассмотрели взаимосвязь между характеристиками оборудования и лабораторной среды и показали, что необходимо внимательно относиться к размещению оборудования. В этом разделе мы расширим обзор и глубже обсудим проблему.

5.6.1. Выбор

Существует несколько факторов, которые следует учитывать при выборе оборудования для конкретного применения.

Вопрос 5.5

Проанализируйте две возможности:

- возможность выбора оборудования для выполнения конкретного задания из числа имеющегося в лаборатории;
- покупка новой единицы оборудования.

Для каждой ситуации перечислите как можно больше факторов, которые следует учесть при выборе оборудования.



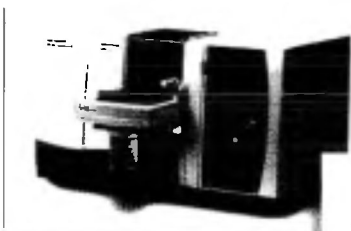
ГАЛАХИМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

www.galachem.ru

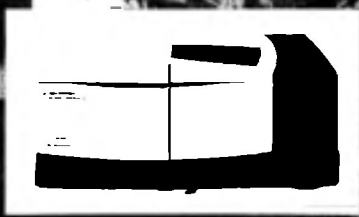
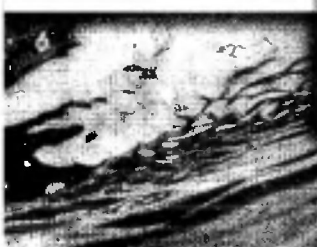
Аналитическое оборудование Agilent Technologies



- Газовые хроматографы
- ВЭЖХ системы
- Спектрофотометры
- Хромато-масс-спектрометры
- Элементные спектрометры (AAS, ICPS, ICP-MS)



Лабораторные материалы



Agilent Technologies

123100, Москва, Звенигородское ш., 3, Тел./факс: (495) 984-42-44, e-mail: galachem@galachem.ru



АНАЛИТИКА ЭКСПО

13-я Международная выставка лабораторных технологий,
химического анализа, биотехнологий и диагностики

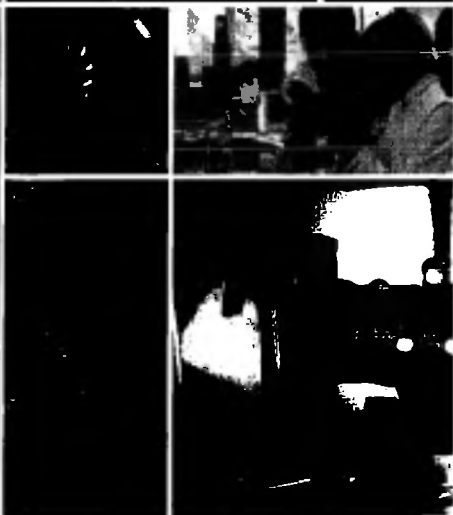
14 – 17 апреля 2015 года
Москва, КВЦ «Сокольники»

Более 6000 посетителей



Забронируйте стенд на сайте

Свыше 200 участников



www.analitikaexpo.com

ВСЁ ДЛЯ ЛАБОРАТОРИЙ И ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА!

Организатор:



Тел: +7 495 935 81 00

E-mail: analitikaexpo@ite-expo.ru

Соорганизаторы:



и т. д. Калибровка и очистка стеклянной посуды важны, если, например, объем стеклянной мерной колбы непосредственно влияет на результаты исследования (приготовление градуировочных растворов, титрование и т. д.).

5.6.3. Квалификация оборудования

Первичное требование, относящееся к любому оборудованию (будь то мерная колба, сушильный шкаф для высушивания проб или атомно-абсорбционный спектрометр, применяемый для определения следовых количеств металлов) состоит в том, что оборудование должно «соответствовать заданной цели». Любая деятельность лаборатории, например, валидация методик, подразумевает и напрямую зависит от правильного функционирования и «соответствия заданной цели» применяемого оборудования. Правила *GLP* и Международные стандарты, такие как *ISO 9001* и *ISO/IEC 17025* требуют, чтобы оборудование было пригодным для соответствующего применения. Кроме того, контрольно-надзорные органы и органы по аккредитации постоянно требуют от лабораторий свидетельств о том, что оборудование «соответствует заданной цели». Квалификация (валидация) оборудования представляет собой формальный процесс, целью которого является документальное подтверждение того, что инструмент «соответствует заданной цели», поддерживается в рабочем состоянии, откалиброван и пригоден для применения [9]. Формальная сущность и необходимость предоставления документальных свидетельств делает процедуру несколько более скрупулезной по сравнению с рутинной процедурой, проводимой в большинстве лабораторий.

Процесс квалификации включает 4 этапа.

1. Квалификация проекта.
2. Квалификация монтажа.
3. Квалификация функционирования.
4. Квалификация в эксплуатации.

Квалификация проекта — этап планирования, предшествующий покупке нового инструмента или выбора инструмента из числа имеющихся в наличии для выполнения конкретного задания. На этом этапе внимание следует обратить на то, как будет использоваться инструмент и что в этом случае нужно понимать под «соответствием заданной цели». Глубина исследования вопроса зависит от сложности задания и риска, связанного с принятием неправильного решения. Возможно, решение о пригодности имеющегося в лаборатории инструмента для работы по новой методике, будет прямым и непосредственным. Может быть, процедура ограничится проверкой документации, необходимой для подтверждения теоретической способности инструмента работать в требуемом интервале концентраций с указанной для данного метода систематической погрешностью и прецизионностью. Исследование на «соответствие заданной цели» для нового инструмента может потребовать сложной процедуры, заканчивающейся выработкой формальной спецификации, в которой представлены

требуемые рабочие характеристики инструмента и другие факторы, относящиеся к его эксплуатации.

Квалификация монтажа требуется, в первую очередь, при покупке нового оборудования. На этой стадии выполняется проверка с целью подтверждения того, что полученный инструмент соответствует спецификации и правильно установлен в выбранном месте в соответствующем лабораторном окружении. Это относится как к техническим средствам, так и к программному оборудованию. На этом этапе разумно воспользоваться систематизированным списком, чтобы обеспечить уверенность, в том, что проверено абсолютно все. На этой стадии проверяют все, что связано с монтажом вплоть до первоначального сигнала при подаче электропитания, если это необходимо. Кроме того, отметим, что иногда следует повторить отдельные аспекты процедуры квалификации монтажа после перемещения или модернизации прибора.

Квалификация функционирования — подтверждение того, что инструмент функционирует в соответствии с предъявляемыми требованиями в выбранном лабораторном окружении. Значение процедуры можно оценить как демонстрацию того, что основные рабочие характеристики инструмента соответствуют спецификации, и существенных различий между значениями заданных и реальных величин нет. Например, когда насос настроен на скорость потока 1,0 мл/мин, а реальная величина скорости потока находится в границах заданного допуска (0,95 до 1,00 мл/мин), то разница не является существенной, в отличие от, например, 0,7 или 1,3 мл/мин.

Квалификация в эксплуатации способствует решению двух задач. В первую очередь, она служит для демонстрации правильного функционирования аппаратуры в целом. Кроме того, квалификация в эксплуатации подтверждает, что при изменении характеристик инструмента (например, обусловленных износом уплотнения поршня насоса) текущие рабочие характеристики «соответствуют заданной цели». Свидетельства правильного функционирования аппаратуры в целом можно получить при помощи независимой системы контроля (например, в хроматографии это «тест-колонка» или «контрольная смесь») или по результатам ежедневных проверок пригодности метода (пригодность системы, калибровка и аналитический контроль качества). Проверка при помощи тест-колонки и контрольной смеси имеет ряд преимуществ. Она позволяет оценить эффективность работы оборудования при помощи хорошо разработанной процедуры контроля и проводить сравнения результатов с данными, которые были получены ранее, или будут получены в будущем. Она позволяет также сравнивать рабочие характеристики инструмента с аналогичными параметрами других приборов, находящихся в лаборатории или где бы то ни было.

Возможно, вам покажется, что эта процедура требует больших дополнительных усилий. Но в данном случае не вы принимаете решение о периодичности проведения подобных проверок. Этап 1 проводят один раз — либо при выборе инструмента из числа имеющихся в наличии, либо при покупке нового

инструмента. Этап 2 также проводится, как правило, однократно — при доставке или перемещении инструмента. Этап 3 осуществляют регулярно, однако не слишком часто, его следует проводить после первичного монтажа нового оборудования. Частота проверок зависит от ряда факторов, включая следующие:

- «критичность» рабочих параметров инструмента;
- степень нагрузки на инструмент — высокие рабочие нагрузки могут вызвать ускоренное изнашивание инструмента; в этом случае требуется тщательная проверка перед каждым использованием;
- особенности метода, который осуществляется при помощи данного инструмента: например, применение агрессивных растворителей вызывает ускоренный изнашивание компонентов насоса;
- окружающая среда — инструмент мобильной лаборатории, возможно, потребуется тестировать чаще, чем инструмент, находящийся в помещении с системой кондиционирования воздуха;
- рекомендации производителя.

Всегда рекомендуется проводить этап 3 после сервисного обслуживания. Свидетельства, подтверждающие непрерывную удовлетворительную работу оборудования (этап 4), получают по результатам ежедневных проверок работы метода (например, контроля стабильности системы, градуировки и аналитического контроля качества). Можно посоветовать установить пороговые значения рабочих параметров инструмента, выход за которые означает, что инструмент более не пригоден к использованию. Каждый этап квалификации необходимо полностью документировать, чтобы свидетельства, подтверждающие рабочие параметры, можно было предоставить для проверки в любое назначенное время.

5.6.4. Очистка

Очистка является обязательным компонентом эксплуатации оборудования, особенно при повторном использовании инструмента; однако термин относится также к процессу очистки оборудования после использования в «грязном» окружении. Цель очистки — подтверждение того, что при использовании измерительного (или другого) оборудования, риск загрязнения от предыдущих проб, химических реактивов, стандартов и лабораторной среды, сведен к минимуму. В большинстве случаев процесс очистки включает введение химикатов в очищаемые системы. После очистки оборудование нужно тщательно промыть для удаления следов химикатов, применявшихся для очистки, а затем высушить.

При очистке следует убедиться в том, что в процессе очистки не возникнет проблем более серьезных, чем проблема изначального загрязнения. Некоторые потенциальные проблемы совершенно очевидны, в то время как другие скрыты — в особенности там, где химические реакции могут привести к физическому повреждению оборудования. Например, принцип действия капиллярного вискозиметра с U-образной трубкой основан на законах капиллярных явлений, в которых основную роль играют такие параметры как «смачиваемость»

и поверхностное натяжение. Некоторые растворители или детергенты/сурфактанты, применяемые для очистки, могут вызвать необратимые изменения смачиваемости поверхности капилляра. При очистке мерной стеклянной посуды следует избегать, по возможности, машинного мытья, чрезмерных температур и применения сильных кислот/щелочей или сурфактантов.

Очистка тонких инструментов или их компонентов может привести к их повреждению, из-за чего возникнут проблемы более серьезные, чем вызванные изначальным загрязнением. Если в руководстве по эксплуатации инструмента нет четкой инструкции по очистке, адресованной аналитику, безопаснее поручить эту процедуру инженеру по эксплуатации оборудования. Если возникают сомнения, обратитесь к эксперту. Другие источники информации об очистке доступны у производителей очищающих средств. Если процедура очистки проводится перед важным исследованием, ее следует задокументировать.

5.6.5. Сушка

При сушке оборудования после очистки следует также соблюдать осторожность. Существует четыре основных способа сушки оборудования:

- физическая сушка при помощи абсорбирующего материала;
- ополаскивание летучим растворителем с последующим его испарением при комнатной температуре;
- удаление растворителя при комнатной температуре в потоке воздуха;
- удаление растворителей при повышенной температуре.

Последний способ удобен и, как правило, безопасен. Большинство лабораторий оборудовано промышленными сушильными печами (шкафами) для сушки стеклянной посуды. Появляется искушение сушить всю стеклянную посуду только так; однако, в двух случаях это неприемлемо. Горячую сушильную печь, так же как и любой другой источник тепла, не рекомендуется применять для удаления органических растворителей. Кроме того, не следует сушить при повышенных температурах мерную стеклянную посуду. Стекло расширяется при нагревании, и процесс этот может оказаться не вполне обратимым, поэтому нагревания следует избегать — оно может привести к нарушению калибровки и выходу значения за рамки допуска. Более подходящий способ сушки в этом случае — сушка в потоке воздуха; при этом помещение необходимо хорошо вентилировать, предпочтительно проводить процедуру в вытяжном шкафу.

5.7. Химические реактивы и расходные материалы

В этом разделе речь идет о правильном использовании химических реактивов и других расходных материалов в процессе химического анализа. В раздел включены рекомендации по применению растворителей, реагентов (веществ, играющих особую роль, непосредственно участвующих в химическом процессе) и других материалов, необходимых для исследования, но не вступающих в химические взаимодействия. Несколько примеров используемых

материалов представлено ниже. Образцы сравнения играют особую роль; о них речь идет выше, в разделе 5.3.

Реактивы — агенты-окислители и восстановители, индикаторы, осушители, буферные растворы, комплексообразователи, кислоты и щелочи.

Растворители — вода, органические растворители и сверхкритические флюиды.

Расходные материалы — фильтровальная бумага, кипелки, втулки для аппаратов Сокслета, сорбенты для хроматографических колонок.

При работе с этими материалами следует обращать внимание на такие аспекты как класс чистоты, маркировка, изготовление, содержание, хранение, безопасность, стабильность и утилизацию. Все упомянутые аспекты рассмотрены в следующих разделах. Большинство рекомендаций данного раздела применимы при работе с пробами.

5.7.1. Класс чистоты

Для большинства химических реактивов, используемых в лабораториях, существует несколько классов чистоты, определяемых, как правило, концентрацией присутствующих в них примесей. В общем, чем чище реактив, тем выше его стоимость. В каталоге производителя указаны классы чистоты химических реактивов, имеющихся в продаже, вместе со спецификациями их чистоты. Следует помнить, что в спецификации, возможно, указаны не все присутствующие в реактиве примеси. Природа примесей может оказаться важной (или не важной), в зависимости от того, как будет использован реактив.

Например, в изготовленных промышленным образом минеральных кислотах, таких как серная, соляная или азотная, неизбежно присутствуют в небольших концентрациях примеси металлов. Если кислота предназначена для использования в простой реакции, присутствие небольших количеств металлов, вероятно, не окажется важным фактором. Однако, если кислоту используют для минерализации пробы с последующим определением следов металлов методом атомно-абсорбционной спектроскопии, то совершенно очевидно, что присутствие примесей металлов может существенно исказить результаты анализа. Для вышеописанного применения необходимо воспользоваться кислотами высокой степени чистоты, практически не содержащими примесей металлов.

Аналогично, существует множество способов применения органических жидкостей. Например, гексан, содержащий, как правило, примеси ароматических соединений, согласно ряду методик применяют для экстракции из проб неполярных химических соединений. При подобном применении наличие примесей в гексане может оказаться важным (или не важным) фактором. Тем не менее, если гексан предназначен для использования в качестве растворителя в УФ-спектроскопии или анализа методом ВЭЖХ с детектированием по УФ-поглощению или флуоресцентным детектированием, то следует учитывать, что присутствие ароматических примесей делает гексан менее прозрачным в УФ-области. Важно выбрать соответствующий стоящей перед вами задачей класс чистоты реактивов. В качестве примера на рис. 5.5 [10] представлены

а)

Гидсан (95% в-тесная выхлопная смесь)

Distol

Применение: для анализа остаточных веществ

H/0403/15 — 1 л
H/0403/15 — 2,5 л

Остаток после выпаривания < 2 ppm
Вода (по Карту Фишера) < 0,01%

ГХ анализ

Анализ на содержание остатков
Ни один пик примеси с длиной волны, большим, чем у диоксида, по параметру высоты пика не превышает пика от 10 пг/мл гексалоэроксида (33Д) и 5 пг/мл паратона (АФД).

Анализ на содержание углеводородов
Ни один пик примеси с длиной волны, большей, чем у диоксида, не обнаружен в концентрации, превышающей 0,01 ppm (ПВД).

Условия:
Колонка: J&DB5: 30 м × 0,32 мм × 0,1 мм φ
(Протрагированные температуры: 1; 50 °С, 2 мин
2; 40 °С/мин до 120 °С
3; 20 °С, в течение 30 мин
5 мкл — золотой вид на входе в колонку

Ввод проб:

б)

Гидсан (95% в-тесная выхлопная смесь)

Certified

Применение — ВЭЖХ

H/0406/15 — 1 л
H/0406/17 — 2,5 л
H/0406/PV17 — 2,5 л
H/0406/21 — 5 л

Кислотность < 0,0013 мэк/г
Остаток после испарения < 2 ppm
Вода (по Карту Фишера) < 0,01%

Макс. поглощение/млн протусканние (1 см ячейка, вода для ВЭЖХ)

200 нм	0,20 А.У./63% Т
210 нм	0,05 А.У./89% Т
220 нм	0,02 А.У./89% Т
230 нм	0,01 А.У./98% Т
240 нм	0,005 А.У./99% Т
250 нм	0,001 А.У./99% Т

Отфильтрован до 0,2 мкм

Продукт соответствует спецификациям для анализа на ультрачистой воде, включая контроль на содержание металлов.

в)

Гидсан (95% в-тесная выхлопная смесь)

Certified

Применение — для анализа

H/0355/17 — 2,5 л
H/0355/21 — 5 л

Анализ (ГЖХ) > 95,0%

Кислотность/щелочность < 0,0008 мэк/г

Ароматические углеводороды < 0,1%

Бромное число < 0,1

Цвет < 10 АРНД

Остаток после испарения < 0,02%

Вещество, выходящее под воздействием H₂O, проходит контроль

Вода (по Карту Фишера) < 0,02%

Кальций (Са) < 0,2 ppm

Медь (Cu) < 0,02 ppm

Железо (Fe) < 0,1 ppm

Свинец (Pb) < 0,02 ppm

Магний (Mg) < 0,03 ppm

Кальций (K) < 0,1 ppm

Натрий (Na) < 0,1 ppm

Цинк (Zn) < 0,1 ppm

Общий фосфор (P) < 0,1 ppm

Общий хромия (Si) < 0,05 ppm

Общая сера (S) < 0,001%

Тяжелый анализ

Алюминий (Al)	< 0,1 ppm
Барий (Ba)	< 0,02 ppm
Кальций (Ca)	< 0,02 ppm
Хром (Cr)	< 0,02 ppm
Кобальт (Co)	< 0,02 ppm
Литий (Li)	< 0,02 ppm
Марганец (Mn)	< 0,02 ppm
Молибден (Mo)	< 0,02 ppm
Никель (Ni)	< 0,02 ppm
Стронций (Sr)	< 0,02 ppm
Титан (Ti)	< 0,02 ppm
Ванадий (V)	< 0,02 ppm

Продукт соответствует спецификациям для анализа на ультрачистой воде, включая контроль на содержание металлов.

Рис. 5.5. Примеры спецификаций для трех марок н-гексана а) Fischer Distol F; б) Fischer Certified HPLC; в) Fischer Certified AR. Перепечатка с разрешения Thermo Fischer Scientific Ltd

спецификации для трех различных марок n-гексана (*Distol F, Certified HPLC* и *Certified AR*) от *Fischer Scientific UK*. Отсюда видно, что производители предоставляют ценную дополнительную информацию в своих каталогах.

Иногда дополнительные химические вещества добавляют к основному веществу в качестве добавок. Например, в чистом виде формальдегид чрезвычайно активен химически и не может оставаться в первоначальной форме сколь бы то ни было долго. При хранении он димеризуется или полимеризуется. Как правило, формальдегид продают в виде 40% (по объему) водного раствора, с добавкой метанола (12%) в качестве стабилизатора, замедляющего полимеризацию.

Тест 5.4

Ваша цель — приобрести некоторое количество n-гексана для решения трех различных аналитических задач.

1. Анализа пестицидов методом газовой хроматографии.
2. В качестве растворителя для экстракции нескольких неполярных высококипящих (200–300 °C) масел из пробы почвы.
3. В качестве подвижной фазы для анализа методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Перечислите и сопоставьте характеристики, которые необходимо учитывать при выборе гексана соответствующей степени чистоты в каждом отдельном случае. N-Гексан кипит приблизительно при 70 °C. Можно ли использовать гексан выбранной вами степени чистоты для анализа методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием? Объясните наше решение.

5.7.2. Маркировка

Маркировка — весьма существенный аспект лабораторного менеджмента. Правильный дизайн и применение этикеток обеспечивает пользователя четкой информацией об идентичности и статусе реактивов, химических стандартов, аппаратуры и оборудования. Существует ряд требований, которым должна отвечать этикетка на контейнере.

- Этикетка должна быть надежно прикреплена к корпусу (*но не к крышке!*) контейнера.

На этикетке должно быть достаточно места для размещения всей необходимой информации.

Надпись на этикетке должна быть практически несмываемой или защищенной от размывания или загрязнения.

Из вышесказанного возможны исключения, поэтому следует помнить о назначении этикетки. При приготовлении весовых растворов зачастую приходится использовать несколько идентичных контейнеров с крышками. В этом случае важно четко маркировать и контейнер, и соответствующую крышку. Иногда этикетки не могут сохранять постоянный вес — в этом случае надписи, сделанные непосредственно на контейнере, могут оказаться лучшим выходом из положения. Выливать и наливать жидкости/растворители следует с большой осторожностью, чтобы информация на этикетке не оказалась утраченной.

Вопрос 5.7

Перед тем, как продолжить чтение раздела, приведите десять примеров использования этикеток в лаборатории. Вам поможет пример: этикетки на отдельных приборах с индивидуальными номерами для различения приборов одного типа и для облегчения их идентификации при инвентаризации лабораторного оборудования.

Отвечает

Справились с заданием? Вероятно, вы пришли к выводу: существует бесчисленное множество способов использования этикеток в лаборатории. Информация, которую наносят на этикетку, разумеется, зависит от назначения этикетки. «Золотое правило»: информация на этикетке должна быть четкой. Это означает, кстати, и то, что этикетка должна быть устойчивой к воздействию солнечного света или химических веществ.

Химические реактивы и расходные материалы, как правило, поступают от поставщика в соответствующих контейнерах с необходимой маркировкой. За информацию, размещенную на упаковке, несет ответственность поставщик: закон требует, чтобы упаковка и маркировка отвечали минимальным нормативным требованиям. Как правило, этикетка на контейнере с химическим реактивом, предназначенным для продажи, включает следующую информацию:

- подробную информацию о производителе;
- описание содержимого (с альтернативными названиями), химическую формулу и относительную молекулярную массу вещества;
- вес или объем (нетто);
- класс чистоты (процентную чистоту);
- номер товарной партии;
- дату истечения срока годности;
- особые условия хранения, включая температуру, влажность и освещенность;
- класс опасности и инструкции по утилизации (в соответствующих признанных символах и кодах).

Кроме того, этикетка может содержать следующую информацию:

- особые способы применения;
- подробный список примесей и их содержание.

Тест 5.5

Составьте этикетки для трех различных способов применения.

1. С информацией о том, что прибор неисправен и им нельзя пользоваться.
2. Для маркировки титрованного раствора, предназначенного для особого применения.
3. Для маркировки стального резервуара для слива отходов растворителей.

5.7.3. Приготовление реактивов

Часто возникает необходимость в приготовлении отдельных реактивов. Возможно, кому-то это покажется обычной лабораторной работой, однако ее значение часто недооценивают. Здесь обычно появляется источник погрешности, и есть смысл потратить время на то, чтобы убедиться, что реактивы и в особенности химические стандарты приготовлены правильно. Здесь работают очень простые принципы. Следуйте рабочим инструкциям, соблюдайте правила техники безопасности, используйте оборудование должным образом и всегда помните: необходимо убедиться в том, что вы понимаете, что делаете, перед тем, как приступить к работе.

Некоторые инструкции можно истолковать неправильно, если не прочесть их внимательно.

Вопрос 5.8

Поясните небольшое различие между заданиями:

В мерную колбу поместите 5 мл этанола и (1) добавьте 100 мл воды; или (2) разбавьте водой до объема 100 мл.

Поясните, какие объемы растворов вы получите в обоих случаях?

Ответ

В первом случае (1) конечный объем составит 105 мл, а во втором примере (2) вы получите 100 мл раствора. Возможно, это кажется вам очевидным, но обычно мелкие ошибки, допускаемые при реализации методики, являются потенциальными источниками погрешности. Аналогично, указания по взятию навески могут быть изложены по-разному.

Вопрос 5.9

Перед вами три указания по взятию навески.

1. Возьмите навеску — около 1 г хлорида натрия.

2. Тщательно отвесьте около 1 г хлорида натрия.

3. Возьмите точную навеску — 1 г хлорида натрия.

Определите, какой из пяти результатов измерения массы удовлетворяет вышеописанным требованиям: 0,9976 г; 1,1073 г; 1 г; 0,9 г или 0,9000 г?

Ответ

- Все результаты удовлетворяют требованиям пункта 1.
- 0,9976 г соответствует требованиям пункта 2.
- 1,1073 г соответствует требованиям пункта 2.
- 0,9000 г соответствует требованиям пункта 2.

Ни 1,0 г, ни 0,9 г не соответствует требованиям пунктов 2 и 3. Ни один из полученных результатов нельзя описать как «1 грамм точно».

Тонкие различия в указаниях приводят к большим различиям в способах выполнения задания и могут оказать большое влияние на ход событий, если указаниям не следуют в точности. Проблема имеет два аспекта. Очевидно что, если при взвешивании вы получаете приблизительный результат, в то время как следовало получить точный результат, то вы обязательно столкнетесь с проблемами, но, с другой стороны, если взвешиваете с большой точностью там, где приемлем приблизительный результат, вы напрасно тратите время и силы.

5.7.4. Манипуляции

Манипуляции с химическими веществами, реактивами и пробами требуют большой осторожности, для предотвращения загрязнения. Представьте, например, что вы сидите за весами и отвешиваете в колбы навески различных химических веществ, пользуясь при этом одним шпателем. Очевидно, что шпатель может явиться причиной загрязнения, если он не очищен тщательно перед переходом к новому веществу. Аналогично, никогда не следует погружать шпатель или пипетку непосредственно в сосуд, содержащий исходный реактив или растворитель, поскольку это может вызвать загрязнение, хотя и небольшое. Приблизительное количество исходного реактива нужно вылить из основного сосуда в чистый лабораторный стакан. Требуемое количество можно потом отобрать из стакана при помощи шпателя или пипетки, не рискуя внести загрязнение в основной объем исходного реактива. То, что остается в стакане, ни в коем случае нельзя возвращать в обратно в сосуд, содержащий основное количество исходного реактива, поскольку это может стать причиной загрязнения. Об этом необходимо помнить во всех ситуациях, где важно сохранить чистоту исходного реактива. Кроме того, следует помнить об этом при последовательном разведении растворов; следует позаботиться о предупреждении загрязнения цепи калибровочных стандартов. Шпатели, пипетки, лодочки для навесок и другое оборудование многоразового применения всегда следует рассматривать как потенциальные источники загрязнения и тщательно очищать перед каждым использованием.

5.7.5. Контейнеры

Существуют контейнеры разных форм, например, бутылки, банки, бидоны и баллоны (для газов); их изготавливают из различных материалов. Контейнеры используют на всех этапах аналитической работы, начиная с отбора пробы (контейнеры для проб) или производства (для других химикатов или расходных материалов) с последующим проведением измерений и заканчивая утилизацией пробы или реактивов. На всех этапах аналитического процесса жизненно важно, чтобы контейнер оставался практически инертным по отношению к содержимому. Контейнер должен защищать содержимое от внешнего загрязнения, обеспечивая при этом изоляцию содержимого от окружающей среды, в которой находится контейнер (см. также главу 3, раздел 3.6).

Контейнер обладает тремя основными составляющими, которые могут быть как разделимыми, так и неразделимыми, в зависимости от типа контейнера. Три составляющие представляют собой: контейнер как таковой, этикетку (обычно и предпочтительно приклепленную к контейнеру) и устройство для укупорки контейнера. Банка с притертой крышкой и приклеенной этикеткой — пример контейнера, в котором все три компонента *разделимы*. Полиэтиленовый пакет с матовым участком для нанесения маркировки и укупоркой типа струнный замок — пример контейнера, в котором все компоненты *неразделимы*.

Выбор контейнера определяется здравым смыслом. Производители с хорошей репутацией обычно поставляют химикаты или расходные материалы в подходящих для данных веществ контейнерах. Если содержимое переносят в другой контейнер, то к его выбору следует отнестись с особым вниманием. При отборе проб, очевидно, что человек, занимающийся отбором, должен понимать, для чего отбирают пробы, как их следует хранить для того, чтобы предотвратить повреждение проб и какие предосторожности необходимо соблюдать для того, чтобы убедиться в том, что пробы не повреждены. Подобранный контейнер и устройство для укупорки должны быть чистыми и инертными по отношению к пробе. Устройство для укупорки должно надежно закрывать содержимое в контейнере.

Укупорочное устройство должно эффективно и безопасно закрывать контейнер, оставаясь инертным по отношению к содержимому. Инертность зачастую удается обеспечить за счет применения прокладки из политетрафторэтилена (PTFE), размещаемой с внутренней стороны укупорочного устройства. Некоторые способы применения требуют дополнительной защиты, в подобных случаях, т. е., там, где содержимое контейнера представляет опасность, или же требуются доказательства того, что содержимое контейнера не было подменено и/или умышленно испорчено (например, в случае судебных проб), прибегают к использованию «двойных контейнеров».

На мерные колбы класса А и пробки к ним обычно нанесен идентификационный знак для облегчения их идентификации как посуды, используемой для конкретных анализов. При приготовлении растворов известных концентраций предпочтительны стеклянные пробки.

Тест 5.6

Вам нужно отобрать пробы:

- а) воды (при подозрении на загрязнение органическими соединениями);
- б) неизвестного белого порошка;
- с) дизельного топлива, содержащего красители-маркеры для предотвращения краж.

Для каждого случая подберите подходящий контейнер из следующего списка. Контейнер одного и того же типа может оказаться пригодным для применения в нескольких случаях.

Контейнеры.

1. Полиэтиленовый пакет с укупоркой с охлаждающим агентом.
2. Банка с завинчивающейся крышкой.
3. Стеклянная бутылка.
4. Полипропиленовый флакон.

5.7.6. Хранение

После того, как проба отобрана, важно обеспечить правильные условия ее хранения до проведения анализа. Аналогично, химические реактивы и расходные материалы нужно хранить в таких условиях, чтобы обеспечить их сохранность. Условия хранения должны быть такими, чтобы в реактивах или пробах при хранении не происходило изменений и чтобы они не нанесли вреда или как-либо не повлияли на другие пробы или реактивы. Это означает, что сначала пробу помещают в соответствующим образом запечатанный контейнер, четко и однозначно маркированный. Внутри контейнера также может находиться консервант, предотвращающий изменение содержимого. Тип применяемого контейнера определяется свойствами содержимого, как упоминалось в разделе 5.7.5. Контейнеры с пробамии далее хранят в лабораторном шкафу, на складе, в холодильнике, морозильнике или холодном помещении, в соответствии с правилами (см. главу 3). Выбор диктуется характеристиками пробы; как правило, необходимо защитить содержимое контейнеров от воздействия света, повышенной температуры, воздуха, влажности и загрязнений, от химических и микробиологических воздействий, а также от повреждений животными.

Согласно общепринятой практике химические стандартные растворы готовят в мерных колбах и затем хранят растворы в тех же колбах. Поскольку мерные колбы являются сравнительно дорогими, и в то же время хрупким оборудованием, такую практику поощрять не следует. В идеальном случае приготовленные растворы переносят в пригодные для хранения растворы бутыли. Перед переносом растворов в бутыли убедитесь, что растворились все содержащиеся в них твердые вещества, т. е. раствор является гомогенным.

Если единицы хранения находятся в непосредственной близости друг от друга, например, в холодильнике, морозильнике или лабораторном шкафу, возникает значительный риск перекрестного загрязнения. Пробы и концентрированные растворы химических стандартов, разумеется, нельзя хранить совместно.

5.7.7. Безопасность

Безопасность в любой химической лаборатории чрезвычайно важна, однако, как правило, проверка соблюдения норм безопасности не является формальной частью процедур обеспечения качества, за исключением случаев, когда несоблюдение правил безопасности непосредственно влияет на качество работы. Значение безопасности обосновано принципами качественной внутрилабораторной рабочей практики, которые, в свою очередь, необходимо оптимизировать для того, чтобы выдавать результаты высокого качества. Многие химические вещества, применяемые в лаборатории, и отдельные пробы представляют угрозу безопасности, поэтому следует соблюдать определенные правила, чтобы минимизировать опасность при манипуляциях с ними. В большинстве стран утверждены списки веществ, подлежащих тщательному контролю и безопасные уровни воздействия их на работников.

В 1998 г. в ЕС издана директива, относящаяся к охране здоровья и защиты работников от рисков, связанных с использованием химических веществ [1]. В Великобритании на основе упомянутой директивы разработаны законодательные требования, а именно Законодательный акт *Statutory Instrument 2002/2677* [12]. Британское министерство здравоохранения и безопасности труда ввело в действие нормативы контроля веществ, представляющих угрозу для здоровья, так называемые нормативы *COSHH* по контролю опасных для здоровья человека веществ (*Control of Substances Hazardous to Health*). Всякая лаборатория должна оценить риски, связанные с применением каждого химического вещества (или классов веществ), применяемых в данной лаборатории. Риск оценивают в зависимости от предполагаемого способа использования химического вещества и особых угроз, связанных с его свойствами. Информацию о свойствах вещества обычно можно получить у производителя. Во многих европейских странах действуют аналогичные нормативы. В несравнительных странах подход к проблеме, в основном, аналогичен подходу, принятому в Европе, а именно, приоритет отдается оценке риска, а не абсолютно установленным требованиям.

Если химический реактив закупают непосредственно у производителя, аналитик может узнать об опасности, которую представляет содержимое, из информации на этикетке контейнера. В настоящее время производитель обязан предоставлять информацию о рисках на этикетке. Тем не менее, это требование не всегда выполняется и зачастую в лабораториях пользуются реактивами, маркировка которых далека от совершенства.

Представьте, что на этикетке не представлена информация, необходимая аналитику. Где можно ее найти? Перечень рисков для каждого химического вещества обычно можно получить у производителя химикатов. Вероятно, эта информация входит в каталоги, выпускаемые производителем. При отсутствии информации в вышеупомянутых источниках, обратитесь к книгам, включающим перечень химических свойств, таким как *The Merck Index* [13]. Если же поиски не увенчались успехом, то аналитик должен предположить худшее и обращаться с веществом чрезвычайно осторожно.

Если реактив приготовлен в лаборатории и не хранится в первоначальном контейнере, химик, выполняющий подготовку реактивов, должен убедиться в том, что на этикетке присутствует вся необходимая информация о рисках, связанных как с самим реактивом, так и с растворителями, использованными для растворения реактива.

Весьма часто мы сталкиваемся с ситуацией, когда полная история проб, доставленных в лабораторию, не вполне ясна или известна лишь отчасти. Если нет возможности получить подробную информацию о пробе, то с ней следует обращаться с чрезвычайной осторожностью. Если из общей пробы отбирают субпробы (части пробы), а затем отправляют их в разные части лаборатории, то на этикетку, сопровождающую каждую субпробу, следует нанести предупреждение обо всех потенциальных угрозах.

5.7.8. Утилизация отходов

Важным аспектом надлежащей лабораторной практики является ответственная утилизация отходов химических реактивов, проб и расходных материалов. Существуют чрезвычайно строгие нормативы, касающиеся отходов, сливаемых непосредственно в канализационную сеть. Возможно, допустимо сливать непосредственно в канализацию некоторые химикаты одновременно с большими объемами воды. Существуют особые инструкции по сбору и ликвидации отходов других материалов, и им необходимо следовать. В них включены такие способы как сбор отдельных типов химических отходов в контейнеры для последующего уничтожения сжиганием или захоронения и т. д.

Хранялица, такие как холодильники, морозильные камеры и лабораторные шкафы необходимо регулярно проверять и избавляться от накопившихся ненужных предметов. Реактивы и стандарты с истекшими сроками годности; пробы, необходимость хранения которых отпала, следует ликвидировать в соответствии с правилами. Записи, содержащие информацию о том, что, когда и, вероятно, каким образом ликвидировано, должны содержаться в идеальном порядке.

5.8. Техническое обслуживание и калибровка оборудования

Разумно рассчитывать на то, что новое оборудование будет работать с максимальной эффективностью, однако оно может быстро прийти в негодность, если его неправильно обслуживают и соответствующим образом не калибруют. Техническое обслуживание оборудования может быть плановым или же выполняемым с целью ремонта. Некоторые простые операции в рамках технического обслуживания может выполнять пользователь, однако в большинстве случаев ответственность за него берет на себя производитель, поставщик или сертифицированный агент. Обращение за «профессиональным техническим обслуживанием» может быть условием гарантийных обязательств, а ремонт «собственными силами» может привести к признанию гарантии недействительной.

При необходимости планового обслуживания заключается контракт на регулярное профилактическое техническое обслуживание инструмента с частотой, зависящей от характера технического обслуживания. Плановое обслуживание представляет собой способ подтверждения того, что инструмент находится в «хорошем состоянии», а также идентификации долгосрочных проблем. Плановое техническое обслуживание не дает гарантии от внезапной поломки инструмента, хотя иногда в соглашение с производителем включают пункт о льготном обслуживании в случае внезапной поломки.

Техническое обслуживание с целью устранения повреждения предусматривает вызов инженера лишь в случае поломки инструмента, которую не может устранить пользователь. Если пользователь не осуществлял ежедневный уход за инструментом, то весьма вероятно, что инструмент просто «заездили», что вызвало поломку. Таким образом, большая часть ответственности за сохранность инструмента ложится на пользователя. Профилактическое обслуживание

является более совершенным способом поддержания инструментов в рабочем порядке. На первый взгляд кажется, что контракт на профилактическое обслуживание является более дорогостоящим вариантом из двух возможных. Однако в долгосрочной перспективе, с учетом таких факторов как срок службы инструмента и потеря времени из-за простоя, оказывается, что этот вариант более дешев.

В промежутке между внешними сервисными визитами сотрудники лаборатории должны выполнять простые ежедневные операции по обслуживанию оборудования. Естественно, инструмент следует содержать в чистоте, в частности, необходимо как можно быстрее очищать оборудование от пролившихся химических веществ. Прочие простые способы проверки, которые можно выполнять в лаборатории, как правило, перечислены в «Руководстве» производителя.

Регулярная калибровка и верификация подтверждают, что параметры, измеряемые конкретным инструментом, могут быть соотнесены с признанным стандартом. Частота калибровки инструмента может быть различной, в зависимости от способа применения. Если в ходе верификации рабочих характеристик инструмента было показано, что инструмент поддерживает точность калибровки в течение приблизительно трех месяцев, то калибровку следует повторять с интервалом около двух месяцев. Тем не менее, верификация (проверка пригодности системы) выполняется каждый раз при выполнении анализа проб. При выполнении некоторых критически важных анализов калибровку следует проводить для каждой партии проб или, в чрезвычайных случаях, для каждой отдельной пробы.

Современные инструменты с микропроцессорным управлением зачастую снабжены «внутренним стандартом» и проходят автоматическую верификацию каждый раз при использовании инструмента. Это может оказаться весьма полезным, если стандарт может быть соотнесен с прослеживаемыми калибровочными стандартами. Чтобы это проверить, необходимо провести подтверждающее измерение вручную с использованием внешнего стандарта. Например, проверку внутреннего стандарта массы на электронных весах можно провести при помощи набора калиброванных гирь. Если в результате процедуры подтверждения оказывается, что показания приборов выходят за рамки заданных допусков, то требуется провести определенные корректирующие действия. Вероятно, придется заново настраивать инструмент, чтобы измерения проводились в соответствии со спецификацией; возможно, потребуются визит специалиста по техническому обслуживанию.

В «образцовом хозяйстве» процедуры верификации должны быть полностью документированы. Там, где лаборатория стремится соответствовать определенному стандарту менеджмента качества, существуют строгие требования к управлению упомянутой документацией. Калибровка/верификация является очень важным аспектом проведения измерения; весь процесс измерения опирается на надежную калибровку. Документация должна включать информацию о реальной

процедуре и некую «область техники» с указаниями, когда следует проводить корректировочные действия, какие корректировочные действия необходимо предпринять, а также как регистрировать данные о калибровке. Ход процедур калибровки/верификации следует аккуратно и тщательно документировать, поскольку помимо того, что эти документы служат доказательством правильного функционирования системы, они указывают на ухудшение рабочих характеристик инструмента и необходимость корректирующих действий или технического обслуживания. Например, отклик спектрометра при введении определенного химического стандарта долгое время оставался постоянным, поскольку прибор работал исправно. По мере развития дефекта в детекторе спектрометра отклик на химический стандарт менялся, что отражают результаты, полученные в ходе верификации.

Лаборатория должна составить план, содержащий следующую информацию: какие рабочие характеристики следует проверять для каждого прибора; почему необходимы подобные проверки и как их нужно проводить. Документы, устанавливающие периодичность технического обслуживания и проверки рабочих характеристик для определенных инструментов представлены в «Руководстве по качеству в аналитической химии» *CITAC/Eurachem* [14].

Выводы

Эта глава посвящена различным аспектам выполнения измерений с акцентом на факторы, которые могут привести к получению неприемлемых результатов. Здесь представлены разъяснения: что входит в понятие «лучшая практика» и как ее достичь. глава начинается с описания действий, которые необходимо предпринять перед тем, как приступить к анализу, далее следует описание анализа как такового и, наконец, рассказ о том, что нужно сделать после завершения аналитической процедуры. Стандартам, в том числе образцам сравнения, а также процедурам калибровки и верификации рабочих характеристик инструмента в этой главе уделено большое внимание. Нельзя дать гарантию того, что метод всегда будет выдавать результаты, «соответствующие заданной цели», только потому, что он прошел процедуру валидации. Причины неудач кроются в человеке, проводящем анализ, оборудовании или реактивах. Текущие рабочие характеристики метода проверяют при помощи контрольных образцов. Несмотря на то, что теоретические аспекты данной темы представлены в главе 6, аспекты более практические обсуждаются в этой главе.

Глава кратко описывает факторы окружающей среды, влияющие на достоверность результатов, в том числе планировку лаборатории, размещение инструментов и их техническое обслуживание. Ошибки зачастую возникают из-за невнимательного отношения к простым действиям, например, контейнеры не запечатывают должным образом или неправильно наносят маркировку, пользуются неподходящими контейнерами или же пользуются инструкциями, допускающими неоднозначное толкование.

Литература

1. International Vocabulary of Metrology — Basic and General Concepts and Associated Terms (VIM), ISO/IEC Guide 99:2007, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2007.
2. Quality Management Systems — Fundamentals and Vocabulary, ISO 9000:2005, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2005.
3. Traceability in Chemical Measurement: A Guide to Achieving Comparable Results in Chemical Measurement, Eurachem. Co-operation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC), 2003. [<http://www.eurachem.org>].
4. Barwick, V. and Wood, S. (Eds). *An Analyst's Guide to Meeting the Traceability Requirements of ISO 17025*, 3rd Edition, ISBN 0-948926-23-6, LGC, Teddington, UK, 2005. [<http://www.nmschembio.org.uk>] (accessed 8 November, 2007).
5. Reference Materials — General and Statistical Principles for Certification', ISO Guide 35, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2006.
6. Emons, H., Fajgelj, A., van der Veen, A. M. H. and Watters, R., *Accred. Qual. Assur.*, 10, 576-578 (2006).
7. General Requirements for the Competence of Reference Materials Producers', ISO Guide 34, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2000.
8. Reference Materials — Contents of Certificates and Labels, ISO Guide 31, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2000.
9. Bedson, P. and Sargent, M., *Accred. Qual. Assur.*, 1, 265-274 (1996).
10. Fisher Scientific UK, Loughborough, UK. <http://www.fisher.co.uk> (accessed 4 December, 2006).
11. Council Directive 98/24/EC of 7 April, 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work (fourteenth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC), *Official Journal of the European Communities*, 41(L131), 11-23 (1998).
12. The Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002, ISBN 0-11-042919-2, Statutory Instrument 2002, No. 2677, Her Majesty's Stationery Office (HMSO), London, UK, 2002.
13. *The Merck Index*, Rahway, NJ, USA. [<http://www.merckindex.com>] (accessed 4 December, 2006).
14. Guide to Quality in Analytical Chemistry, an Aid to Accreditation' (Eurachem), Co-operation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC), 2002. [<http://www.eurachem.org>].

ГЛАВА 6

Обработка данных

Темы главы

- Значение основных статистических параметров, применяемых для описания набора данных.
Принципы построения и интерпретации контрольных карт.
Термины «неопределенность», «погрешность», «прецизионность», «смещение» и «точность».
Представление результата без оценки неопределенности измерения.
Применение систематического подхода при оценке неопределенности.

Эта глава посвящена обработке данных, полученных при помощи аналитических методов. В первом разделе представлено описание основных статистических характеристик, используемых для получения и описания итоговых наборов данных. Эти характеристики очень важны, поскольку лежат в основе многих мероприятий по обеспечению качества, описанных в этой книге. Невозможно проводить эффективную валидацию метода, оценивать неопределенность измерения, строить и анализировать контрольные карты или оценивать результаты проверки компетентности без знания основ статистики. Кроме того, эта глава описывает способы применения контрольных карт для мониторинга качества измерений в течение определенного периода времени. Наконец, вводится концепция неопределенности измерений. Раскрывается значение оценки неопределенности и описывается систематический подход к оценке неопределенности.

6.1. Основы статистики

6.1.1. Совокупности и выборки

Перед аналитиком, работающим в компании, производящей напиток, стоит задача — контролировать количество искусственного подсластителя в товарной партии слабоалкогольного напитка. Очевидно, что аналитик не может исследовать всю партию напитка. Не говоря уже о том, что на это уйдет много времени, при таком подходе у производителя просто не останется товара на продажу! Поэтому аналитик отбирает определенное количество проб из товарной партии, анализирует их и использует результаты для заключения о качестве товарной партии в целом. При проведении химического анализа мы почти всегда заинтересованы в измерениях относительно малого количества проб, выбранных из

намного большего количества потенциальных проб. Таким образом, полученные нами данные представляют выборку из намного большей совокупности данных. Мы используем наши выборочные данные для оценки характеристик соответствующей совокупности данных, из которых сделана наша выборка.

6.1.2. Описание распределения данных

Аналитику поручили определить концентрацию холестерина в упаковке спреда¹ с низким содержанием жира. Аналитик взял из упаковки десять проб и определил концентрацию холестерина в каждой пробе. Результаты исследования представлены в табл. 6.1.

Таблица 6.1. Результаты определения холестерина

Холестерин	Мг/100 г
271,4	268,4
267,8	269,6
268,7	272,5
269,6	270,1
269,7	268,6

Эти десять результатов представляют собой выборку из большей по объему совокупности данных, поскольку теоретически аналитик мог бы отобрать из упаковки спреда с низким содержанием жира намного больше проб. Из-за неизбежных случайных погрешностей (см. раздел 6.3.3) результаты повторных измерений всегда отличаются друг от друга². На рис. 6.1 представлена частотная диаграмма (гистограмма) данных. Столбцы вдоль горизонтальной оси представляют диапазон результатов, а по вертикальной оси откладывают частоты, с которыми результаты появляются в каждом диапазоне (столбце).

Аналитика могут заинтересовать три оценки, которые можно сделать на основании данных, представленных на рис. 6.1, а именно:

- оценка истинной величины измеряемого параметра (т. е. реальной концентрации холестерина в упаковке спреда);
- оценка разброса результатов (т. е. насколько различаются результаты отдельных измерений);
- оценка расхождения оценочных значений истинных величин для различных наборов данных.

На рис. 6.2 представлена частотная диаграмма для намного большей выборки данных (1000 экспериментальных точек), которая была построена исходя из

¹ Спред — «мяткое масло», маргарин. — Прим. науч. ред.

² В данном случае разброс результатов определяется не только случайными эффектами, связанными с анализом, но и неоднородностью содержания подсластителя в разных единицах продукции, составляющих партию. — Прим. науч. ред.

набора данных, представленных в табл. 6.1, при помощи компьютерной программы.

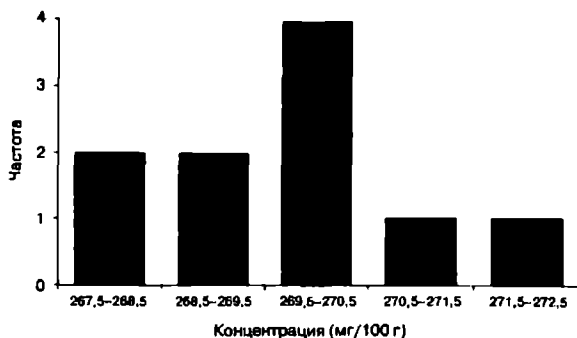


Рис. 6.1. Частотная диаграмма (гистограмма) данных, представленных в табл. 6.1

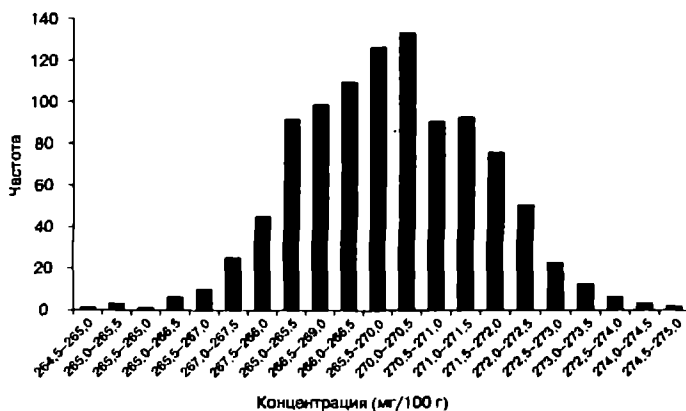


Рис. 6.2. Распределение набора данных, имитированных на основании данных, представленных в табл. 6.1

При большем объеме выборки гистограмма представляет намного более четкую картину распределения данных. Заметьте, что результаты сконцентрированы в центральной части гистограммы, а распределение является приблизительно симметричным. Наконец, для очень большого массива данных и большого количества столбцов, как показано на рис. 6.3, четко проявляется форма генеральной совокупности. Теперь, когда совокупность данных ограничена плавной кривой, мы можем, в принципе, определить уравнение этой

кривой. Распределение, представленное на рис. 6.3, называют «нормальным распределением».

Нормальное распределение описывает обычную картину распределения результатов измерений. Этот тип распределения данных называют также *распределением Гаусса*. Большинство результатов измерений, многократно повторенных, укладываются в распределение Гаусса. При нормальном распределении большинство результатов группируется около центрального значения, количество результатов убывает с удалением от центра. Распределение существует в бесконечном интервале, и значения могут оказаться на весьма большом расстоянии от центра, хотя вероятность этого очень мала.

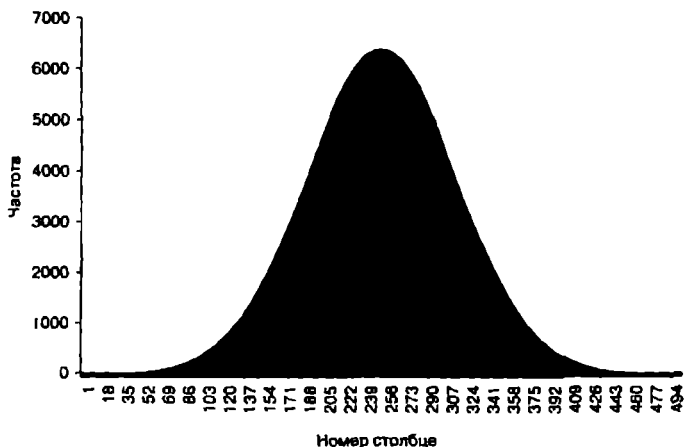


Рис. 6.3. Иллюстрация нормального распределения данных

Совокупность данных с нормальным распределением можно охарактеризовать двумя параметрами. Центр распределения единиц совокупности характеризует параметр μ , а разброс значения характеризует параметр σ , как показано графически на рис. 6.4. Параметр μ называют *средним генеральной совокупности*, а σ — *стандартным отклонением*¹ *генеральной совокупности*.

При нормальном распределении данных 68,3% значений попадают в интервал ± 1 стандартное отклонение от среднего, а 95,4% значений находятся в интервале ± 2 стандартных отклонения от среднего, как показано на рис. 6.4.

Кроме того, 99,7% значений попадают в интервал ± 3 стандартных отклонения от среднего. Таким образом, почти все значения при нормальном распределении попадают в интервал ± 3 стандартных отклонения от среднего.

¹ В отечественной литературе чаще используется термин «среднее квадратическое отклонение». — Прим. науч. ред.

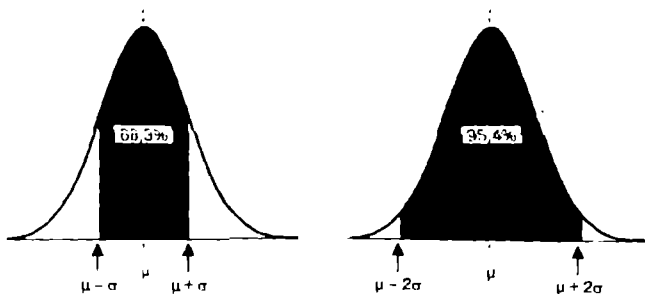


Рис. 6.4. Площади под кривой нормального распределения

6.1.3. Основные расчеты

Как упоминалось в разделе 6.1.1, аналитики обычно работают с выборкой из много большей совокупности данных. К выборке прибегают для оценки характеристик генеральной совокупности, таких как среднее и стандартное отклонение

6.1.3.1. Среднее

Среднее арифметическое выборки, \bar{x} , включающей n экспериментальных точек, определяют по формуле

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}. \quad (6.1)$$

Если выборка является случайной, то \bar{x} является наилучшей оценкой среднего генеральной совокупности μ :

$$\mu = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}, \quad (6.2)$$

где N — количество экспериментальных точек в генеральной совокупности.

6.1.3.2. Дисперсия

Дисперсия генеральной совокупности, σ^2 , представляет собой среднее квадратическое отклонение каждого значения от среднего генеральной совокупности:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N}. \quad (6.3)$$

Дисперсия выборки, s^2 , равняется

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}. \quad (6.4)$$

6.13.3. Стандартное отклонение

Стандартное отклонение представляет собой квадратный корень из дисперсии.

Стандартное отклонение совокупности рассчитывают по формуле

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N}}, \quad (6.5)$$

в то время как стандартное отклонение выборки рассчитывают по формуле

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}. \quad (6.6)$$

Стандартное отклонение выборки, s , позволяет оценить стандартное отклонение совокупности, σ . Величину $(n - 1)$ в уравнениях (6.4) и (6.6) часто называют *числом степеней свободы*, которое в статистических таблицах часто обозначают греческой буквой ν . По этой величине делают вывод о надежности статистических оценок, таких как величина стандартного отклонения. Число степеней свободы это число экспериментальных точек (n) за вычетом числа параметров уже использованных для оценки данных. В случае стандартного отклонения выборки, например, $\nu = n - 1$, поскольку среднее значение (которым воспользовались при вычислении s уже было рассчитано из тех же данных.

6.13.4. Относительное стандартное отклонение и коэффициент вариации

Зачастую пользуются относительными оценками разброса данных, особенно в случаях, когда, например, разброс результатов возрастает при повышении концентрации аналита. Относительное стандартное отклонение (RSD) является мерой разброса данных по сравнению со средней величиной по массиву данных:

$$RSD = \frac{s}{\bar{x}}. \quad (6.7)$$

Относительное стандартное отклонение известно также как коэффициент вариации (CV). Величину RSD часто выражают в процентах:

$$\%RSD = \%CV = 100 \times \frac{s}{\bar{x}}. \quad (6.8)$$

6.1.3.5. Стандартное отклонение среднего

При определенном постоянном разбросе данных (стандартное отклонение, s), по мере увеличения массива данных, наша уверенность в оценке средней величины \bar{x} , являющейся точным представлением среднего по совокупности, μ , возрастает.

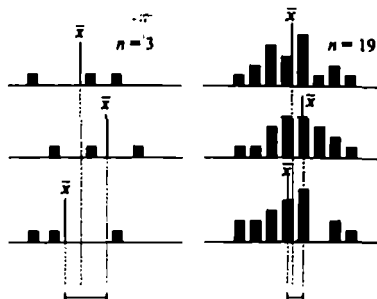


Рис. 6.5. Уменьшение дисперсии средних значений при увеличении объема выборки n

По мере увеличения количества наблюдений, n , в каждой выборке, стандартное отклонение средних значений уменьшается. Это показано на рис. 6.5.

Стандартное отклонение среднего, $s(\bar{x})$, представляет собой оценку дисперсии средних величин:

$$s(\bar{x}) = \frac{s}{\sqrt{n}}, \quad (6.9)$$

где s — стандартное отклонение выборки, а n — количество экспериментальных точек в выборке.

Вопрос 6.1

Чем отличаются понятия «стандартное отклонение» и «стандартное отклонение среднего»?

Ответ

Стандартное отклонение описывает разброс результатов отдельных измерений. Если мы делаем несколько параллельных измерений на материале одной и той же пробы, то величина стандартного отклонения позволит оценить ожидаемый разброс результатов. Стандартное отклонение среднего описывает разброс средних значений, рассчитанных по случайным выборкам из одной совокупности данных. Стандартное отклонение среднего всегда в \sqrt{n} раз меньше, чем стандартное отклонение, где n — число значений, усредненных для расчета среднего.

6.1.3.6. Доверительный интервал для среднего

Доверительный интервал обозначает интервал значений, в который с определенным уровнем достоверности попадает истинное среднее. Его рассчитывают путем умножения стандартного отклонения среднего на соответствующее значение $t_{(v, \alpha)}$

$$\bar{x} \pm t_{(v, \alpha)} \times \frac{s}{\sqrt{n}}, \quad (6.10)$$

где $t_{(v, \alpha)}$ представляет собой t -критерий Стьюдента, взятый из статистических таблиц (таблица значений t -критерия Стьюдента дана в Приложении). Соответствующая величина t зависит от $(n - 1)$, т. е. количества степеней свободы и от требуемого уровня достоверности. Во многих статистических таблицах уровень достоверности представлен через α — вероятность попадания величины за пределы указанного интервала. Уровень достоверности, выраженный в процентах, равняется $100 \times (1 - \alpha)$. Например, для 95% достоверности, α равняется 0,05. Кроме того, используется понятие «уровень значимости». Это величина α , выраженная в процентах: 95% уровень достоверности соответствует 5% уровню значимости. Если мы знаем доверительный интервал, то можем сказать: «Доля случаев совпадения наблюдаемого среднего с истинным средним в границах указанного интервала равняется $(1 - \alpha)$ ». Точно так же, доля случаев выпадения среднего за границы указанного интервала при аналогичных экспериментах равняется α .

Тест 6.1

Для набора данных, представленных в табл. 6.2, рассчитайте среднее значение, стандартное отклонение выборки, относительное стандартное отклонения, число степеней свободы и 95% доверительный интервал среднего.

Таблица 6.2. Результаты анализа сертифицированного стандартного образца (BCR CRM 164 безводный молочный жир, с сертифицированным содержанием холестерина)

Холестерин, мг/100 г	
271,4	289,5
266,3	270,1
287,8	289,7
269,6	268,6
268,7	268,4
272,5	

6.2. Контрольные карты

Как уже упоминалось в главе 5 (разделе 5.4.2), важным аспектом контроля качества является анализ образцов контроля качества (ОК). Анализ контрольных

образцов позволяет аналитику отслеживать рабочие характеристики системы измерений за определенный период времени. Таким образом можно получить множество данных, однако проводить мониторинг имеет смысл только в том случае, когда полученные данные можно правильно интерпретировать. Одним из самых полезных способов обработки данных является построение *контрольной карты*. Пользователь может установить контрольные пределы: предел предупреждения и предел действия на карте как «тревожные звонки»: признак того, что система выходит из-под контроля. Контрольная карта представляет собой график, на который наносятся значения измеренных величин во временной последовательности, например, результаты последовательных измерений контрольного образца. По полученным результатам измерений строим график, по которому легко отслеживаются естественные флуктуации значений измеряемой величины.

В этой книге мы только затрагиваем вопросы, связанные с контрольными картами, и статистическую теорию, на которой они основаны. Некоторые простые способы применения, сопровождаемые простым статистическим объяснением, вкратце описаны ниже. Более подробная информация представлена в соответствующих стандартах и руководствах [1–5].

Уже упоминалось, что последовательные измерения характеристики при помощи определенного метода позволяют выявить естественные флуктуации значений величины, вызванные случайными погрешностями, свойственными данному методу. По результатам измерений можно рассчитать среднее значение, и в большинстве случаев наблюдается симметричное распределение величин вокруг среднего значения в соответствии с нормальным распределением (см. раздел 6.1.2). Как показано на рис. 6.4, приблизительно в 95% случаев нормальное распределение укладывается в границы ± 2 стандартных отклонения от среднего значения и ± 3 стандартных отклонения от среднего значения в 99,7%. Поэтому вероятность того, что элемент из набора данных с нормальным распределением будет отстоять от среднего значения более чем на 2 стандартных отклонения, мала (5%), а вероятность превышения 3 стандартных отклонений очень мала (0,3%). Дальнейшие измерения ведут себя аналогичным образом и укладываются в указанные границы. Если они выпадают из указанных границ, то существует вероятность того, что произошли изменения в измерительной системе, значительно повлиявшие на рабочие характеристики и приведшие к сдвигу среднего значения или увеличению стандартного отклонения. Назначение контрольной карты — выявление подобных изменений. Пользователь должен решить, является ли это изменение значительным.

6.2.1. Карты Шухарта

Карта Шухарта — простейший тип контрольной карты. Обычно ими пользуются для ежедневного мониторинга вариаций аналитического процесса. При этом измеряют вариации результатов измерений образца для контроля качества (ОК) или стандарта. Значение измеряемой величины откладывают по оси y , а по оси x откладывают время проведения или номер

последовательного измерения. Значение измеряемой величины на оси y может быть выражено в виде абсолютной величины или в виде отклонения от целевого значения заданной величины. ОК представляет собой образец, аналогичный обычно измеряемым в ходе аналитического процесса пробам, стабильный и доступный в больших количествах. ОК анализируют периодически вместе с партией проб. Если вариации результатов измерений ОК являются приемлемыми, разумно предположить, что результаты измерений рабочих проб в этих партиях также приемлемы. Однако, как определить, что является приемлемым, а что нет?

Воспользуемся изложенными выше статистическими принципами. Во-первых, проводятся многократные измерения ОК (в различных условиях, имитирующих обычные ежедневные вариации). По полученным данным рассчитывают среднее значение измеряемой величины для ОК и соответствующее стандартное отклонение. Среднее значение часто используют в качестве «целевого» значения на карте Шухарта. Стандартное отклонение используют для установки пределов действия и предупреждения.

Построение карты Шухарта начинают с того, что наносят на график результаты ежедневных измерений ОК и отслеживают нежелательные комбинации результатов, — например, смещение результатов за границы пределов предупреждения и действия. На рис. 6.6 представлены карты Шухарта, демонстрирующие четыре типа данных:

- а) данные с нормальной вариацией;
- б) то же, что и для а), однако данные смещены относительно целевого значения;
- в) постепенное смещение (дрейф);
- г) ступенчатое изменение.

Для наглядности на графике а) показаны предел действия и предел предупреждения.

Обычно принято устанавливать предел предупреждения на уровне, соответствующем ± 2 стандартным отклонениям, а предел действия, соответственно, на уровне ± 3 стандартных отклонений от целевого значения. Исходя из описанных статистических законов, следует ожидать, что выпадение результатов за границы предела действия будет происходить редко (3 из 10000), а за пределы предупреждения будет выпадать 1 результат из 20. Обозначенные пределы применимы для карт, в которых каждая величина, нанесенная на график, представляет результат единичного измерения ОК. Если согласно методике, подвергающейся мониторингу, требуется анализ параллельных рабочих проб с представлением среднего результата, то ОК следует подвергать аналогичной обработке. Например, если аналитический процесс, проходящий мониторинг, требует анализа двух параллельных проб и предоставления в отчете среднего значения по двум результатам, то и при анализе ОК следует провести измерения в двух параллельных пробах, вычислить среднее значение и нанести его на контрольную карту. Нанесение на график средних величин в отличие от единичных результатов несколько уменьшает вариативность данных, и мы должны изменить положение

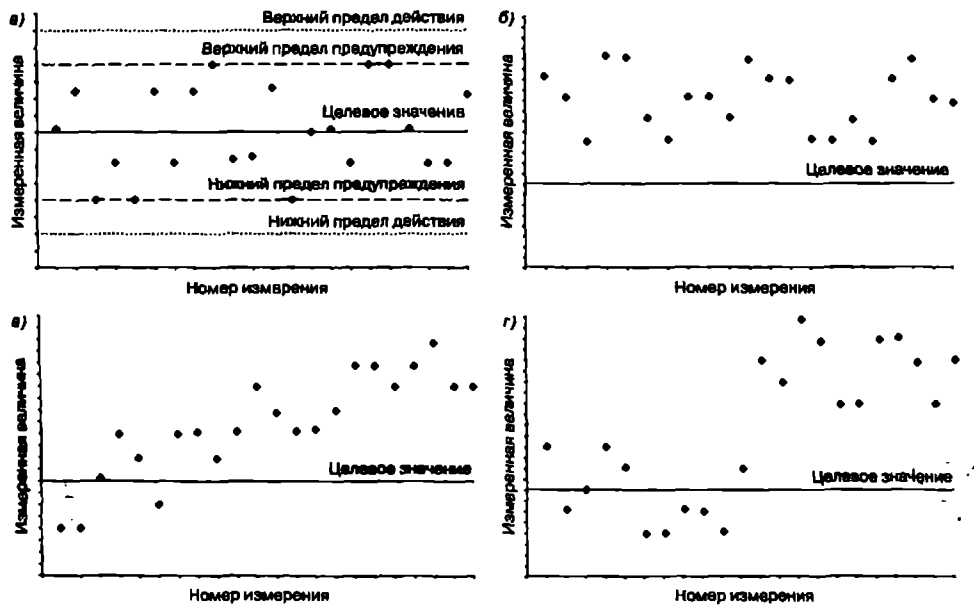


Рис. 6.8. Карты Шухарта, представляющие: а) данные, распределенные вокруг целевого значения («ситуация под контролем»); б) сдвиг данных относительно целевого значения; в) смещение данных; г) ступенчатое изменение данных

прошествии которого становятся очевидными значительные изменения данных. Таким образом, при практическом применении, пользователю приходится искать компромисс между временем отклика, выявляющим изменения, и требуемой степенью сглаживания данных.

Если рабочий предел и линкио предупреждения добавляют на карту скользящего среднего, то их следует наносить на расстояниях $\pm 3/\sqrt{n}$ и $2/\sqrt{n}$ соответственно.

5.2.3. Карты кумулятивных сумм (*CUSUM*)

Поскольку данный вид карты использует все данные, карта *CUSUM* представляет собой лучший способ обнаружения небольших изменений среднего. Рассмотрим процесс, для которого определено значение целевой величины, T . Для каждого нового измерения рассчитывают разность между результатом измерения и T , затем складывают ее с промежуточной суммой. На карту наносят промежуточные суммы и соответствующие им номера последовательных измерений (*CUSUM* — сокращение от *cumulative sum*, кумулятивная сумма).

Если измерительная система работает так, что оперативное среднее близко по значению к заданному среднему или целевому значению, то градиент *CUSUM* будет близок к нулю. Положительный градиент указывает на то, что оперативное среднее больше целевого значения, соответственно отрицательный градиент указывает на то, что оперативное среднее меньше целевого значения.

Ступенчатое изменение измеряемого параметра на графике *CUSUM* выглядит как внезапное изменение градиента (см. рис. 6.8а). Отметим, что данная карта *CUSUM* была составлена на основании данных, представленных на рис. 6.6z. Постепенное изменение характеристик системы вызывает небольшое, но постоянное смещение среднего значения. На карте *CUSUM* это проявляется в постоянном изменении градиента, т. е. в кривую (см. рис. 6.8б). Данная карта была построена на основании данных, представленных на рис. 6.6v.

Обычные линии предупреждения и рабочие пределы не годятся при интерпретации данных *CUSUM* для вывода о том, находится ли система «под контролем». Вместо пределов пользуются так называемой «V-маской». Обычно ее изготавливают из прозрачного материала и накладывают на карту *CUSUM*. Диаграмма «V-маска» представлена на рис. 6.9а.

Данные карты *CUSUM* анализируют наложением маски на график данных, при этом левый конец отрезка d должен совпадать с каждой экспериментальной точкой на графике поочередно. Отрезок d всегда расположен параллельно оси x . Если все предыдущие данные не выпадают за пределы линий маски (или их проекций), то система находится под контролем. Если предыдущие данные выпадают за линии маски, то система вышла из-под контроля. Рисунок 6.9 иллюстрирует применение V-маски на графике данных *CUSUM*, которые уже начали смещаться.

Относительно точки A на рис. 6.9б все предыдущие данные размещаются в пределах линий маски — это позволяет сделать вывод: система под контролем.

Тем не менее, в точке *B* некоторые из предыдущих экспериментальных точек ложатся ниже нижней линии маски, что указывает на то, что система вышла из-под контроля в этой точке.

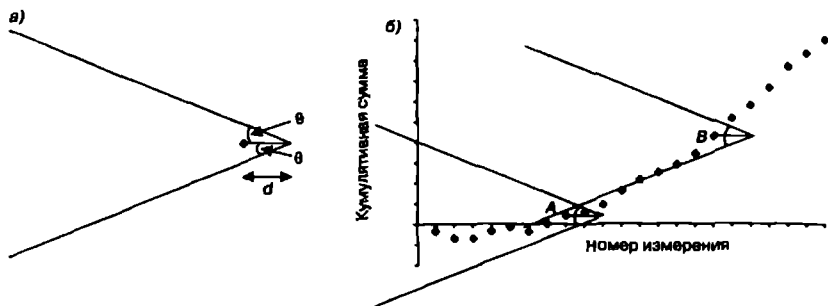


Рис. В.9. Диаграмма V-маски: а) V-маска для интерпретации карт *CUSUM*; б) иллюстрация применения V-маски на карте *CUSUM*

Пределы контроля для карты *CUSUM* определяются длиной отрезка *d*, длиной линий маски и величиной угла θ , следовательно, их нужно тщательно подбирать. Цель контроля — быстрая идентификация момента выхода системы из-под контроля (т. е. существенного отклонения результатов измерений от целевого значения) с максимальным ограничением количества «ложных тревог». Масштабирование осей *x* и *y* также влияет на выбор значений *d* и θ . Масштабы по осям должны быть подобраны так, чтобы деления на обеих осях были одинаковыми. Деление на оси *x* представляет собой единицу, в деление на оси *y* должно быть эквивалентно 2σ (σ — стандартное отклонение совокупности или оценочное значение, полученное по стандартному отклонению выборки), если величины на графике представляют собой результаты единичных измерений. Если каждый раз проводится *n* параллельных измерений и результат усредняется, то эта величина эквивалентна $2\sigma/\sqrt{n}$. Размеры V-маски подбирают методом проб и ошибок, путем анализа данных за длительный период времени. Маску нужно сконструировать так, чтобы получать «сигнал раннего предупреждения» о «выходе системы из-под контроля». Практически возможно изготовить маску, применение которой позволит контролировать данные с той же статистической вероятностью, что и традиционные пределы действия и предупреждения на карте Шухарта¹.

Если архивные данные недоступны, то следует приступить к изготовлению маски с параметрами $d = 2$ единицам длины по горизонтальной оси и $\theta \approx 22^\circ$ (при условии, что шкалы на осях нанесены так, как описано выше). Общая длина линий маски в горизонтальном направлении составляет 12 единиц. Если

¹ Правила построения карт кумулятивных сумм изложены в ГОСТ Р 50779.45-2002. — Прим. науч. ред.

точки ложатся между линиями маски, то система находится «под контролем», а выпадение точек за линии маски указывают на то, что система «вышла из-под контроля».

6.2.4. Карта размахов

Карты, описанные в предыдущих разделах, используют главным образом для обнаружения систематических погрешностей в измерительной системе. На систематическую погрешность указывает смещение результатов анализа ОК. Примеры представлены на рис. 6.6б — отклонение результатов от целевого значения; рис. 6.6в — (постоянное смещение данных) и рис. 6.6г — (ступенчатое изменение данных). Кроме того, полезно осуществлять мониторинг прецизионности измерительного процесса. Прецизионность — степень близости между независимыми результатами наблюдений, полученными при определенных принятых условиях. Методика может обеспечить получение результатов без смещения, однако их прецизионность может оказаться неприемлемой (т. е. вариации результатов повторных измерений являются значительными). Картой размахов можно воспользоваться для мониторинга прецизионности результатов. Каждый раз при анализе ОК следует проводить параллельные измерения. Например, можно трижды провести анализ ОК при анализе каждой партии рабочих проб. Важно, чтобы параллельные измерения были полностью независимыми, т. е. ОК должен пройти полную обработку согласно аналитической методике; простого повторения конечного измерения здесь недостаточно. Для каждой группы параллельных измерений рассчитывают размах (т. е. разность между максимальным и минимальным значением). Затем величины размахов последовательно наносят на карту, как показано на рис. 6.10. Как и на карте Шухарта, на карте размахов можно обозначить контрольные пределы. В первую очередь на карту наносят средние величины размахов. Верхний и нижний пределы действия рассчитывают путем умножения средней величины размаха на соответствующую величину, взятую из табл. 6.3. Дополнительные сведения представлены в ISO 8258:1991 [1]. Используемый множитель зависит от количества параллельных измерений, использованных для расчета величины каждого размаха.

На рис. 6.10 представлена карта размахов с обозначенными верхним и нижним пределами. В данном примере каждая партия рабочих проб содержала четыре параллельных пробы из ОК. Размах рассчитывали для каждого набора данных по четырем результатам анализа ОК, рассчитанные величины последовательно нанесли на график. Средняя величина размаха составила 2,7. Поскольку $n = 4$, нижний контрольный предел установлен на нуле, а верхний предел действия установлен на величине $2,282 \times 2,7 = 6,2$. Заметим, что каждая партия анализов должна содержать одинаковое количество параллельных проб из ОК.

¹ ГОСТ Р 50779.42-99. — Прим. науч. ред.

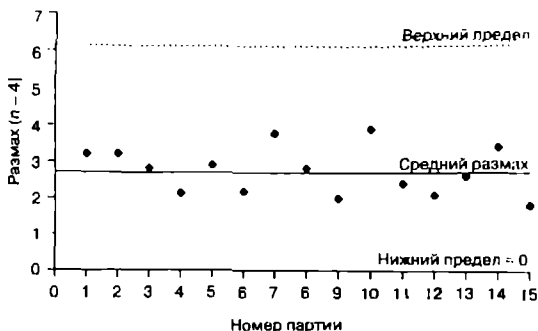


Рис. 6.10. Карта размахов с обозначенными верхним и нижним пределами

Таблица 6.3. Коэффициенты для расчета контрольных пределов для карты размахов с нижним пределом = 0

Количество параллельных измерений (n)	Верхний предел
2	3,267
3	2,574
4	2,282
5	2,114

Вопрос 6.2

В чем отличие карты Шухарта от карты размахов?

Ответ

Карту Шухарта используют для мониторинга вариаций отдельных результатов за длительный период времени в сравнении с целевым значением. Карты Шухарта полезны для идентификации появления систематической погрешности в измерительной системе. Неслучайные комбинации значений, такие как «дрейф» и «скачок», указывают на наличие систематической погрешности. Карта размахов применяется для контроля прецизионности измерительной системы, независимо от наличия систематической погрешности. Данные на обоих типах карт лучше всего оценивать по установленным контрольным пределам.

Тест 6.2

Используйте следующие данные для построения.

1. Карты Шухарта.
2. Карты скользящего среднего ($n = 5$).
3. Карты кумулятивных сумм (CUSUM).

Среднее/целовое значение уже установлено на основании предыдущих данных и равняется 17, а стандартное отклонение равняется 1,5.

Данные: 16, 16, 18, 14, 16, 15, 18, 17, 18, 18, 16, 18, 15, 16, 17, 21, 20, 22, 19, 19, 21, 22, 20, 21, 20, 19, 22, 21, 21, 21, 22, 21, 21.

1. На карте Шуарта, полученной на основании данных (а), обозначьте пределы предупреждения на расстоянии ± 2 стандартных отклонения от среднего и пределы действия на расстоянии ± 3 стандартных отклонения от среднего. В какой экспериментальной точке аналитик должен скорректировать работу системы из-за того, что она «выходит из-под контроля»?

2. На карта скользящего среднего обозначьте пределы предупреждения на расстоянии $\pm(2/\sqrt{n})$ стандартных отклонения от среднего и пределы действия на расстоянии $\pm(3/\sqrt{n})$ стандартных отклонения от среднего. В какой экспериментальной точке аналитик должен скорректировать работу системы из-за того, что она «выходит из-под контроля»?

3. В какой точке на карте кумулятивных сумм (CUSUM) становится очевидным значительное и длительное изменение градиента? Изготовьте «V-маску», которая покажет, что «система вышла из-под контроля», начиная с 16 точки и далее.

6.3. Неопределенность измерения

6.3.1. Процесс измерения

В общем, можно сказать, что всякий раз, когда мы проводим измерения, мы получаем в результате лишь приблизительную оценку истинного значения измеряемой характеристики. Факторов, вызывающих расхождение между истинной и измеренной величиной, множество. Основные причины расхождений связаны со следующими факторами:

- несовершенство измерительной аппаратуры;
- несовершенство методики измерения;
- влияние оператора.

Результат количественного химического анализа нужен не сам по себе. За результат платят деньги, поэтому у него есть и назначение. Его можно использовать, например, для проверки продукции на соответствие спецификации или нормативам, для определения выхода продукта реакции или для оценки стоимости товара.

Каково бы ни было назначение результата химического измерения, он всегда в той или иной степени важен, поскольку зачастую на основании данного результата принимаются серьезные решения. Эти решения могут существенно повлиять на здоровье и условия жизни миллионов людей. Кроме того, по мере либерализации мировой торговли возникает тенденция к отказу от повторного контроля продукции при пересечении государственных границ. Это означает, что результаты количественного анализа должны быть приемлемыми для всех потенциальных пользователей, как внутри, так и вне организации или страны, где они получены.

Очевидно, что в таком случае для уверенного использования результатов химических измерений необходим некоторый параметр, принятый как индикатор качества. Подобный индикатор должен обладать такими характеристиками как:

- универсальность;
- непротиворечивость;
- количественное выражение;
- четкость и однозначность.

Индикатором, соответствующим этим требованиям, является *неопределенность измерения*.

6.3.2. Понятие неопределенности

Неопределенность представляет собой параметр, характеризующий интервал значений, в который, как можно ожидать, попадает результат количественного измерения. Это значит, что результат количественного измерения нельзя представлять в виде конкретного численного значения, например, $pH = 3,7$, поскольку всегда существует неопределенность измеренной величины. Мы не можем с уверенностью утверждать, что численное значение, полученное нами в результате конечного измерения, является *истинной величиной*. Мы можем увеличить достоверность результата, признав его оценочным, поскольку это более мягкое утверждение. Конечно, простое снижение статуса нашего результата мало поможет пользователю, заинтересованному в его использовании. Потенциальный пользователь реально заинтересован в получении истинного значения количественно измеряемой величины. Однако истинное значение является величиной гипотетической, поскольку измерить его невозможно. Лучшее из того, что мы можем сделать, это представить интервал значений, сосредоточенных вокруг истинной величины согласно нашей оценке, и установить, что истинное значение попадает в указанный интервал. Расчет неопределенности измерения сводится к определению границ данного интервала.

6.3.3. Погрешности

Неопределенность и погрешность — два совершенно разных понятия, их не следует смешивать.

Погрешность — это разность между результатом отдельного измерения и истинным значением количественно определяемой величины. Поскольку *истинное значение* величины точно неизвестно, из представленного выше определения следует, что погрешность также невозможно определить точно.

Погрешности делятся на *случайные и систематические*.

Вопрос 6.3

Как вы считаете, в чем отличие случайной погрешности от систематической?

Ответ

Случайная погрешность появляется вследствие случайных вариаций и вызывает непредсказуемые колебания результатов. *Систематическая погрешность* приводит к тому, что результаты постоянно оказываются больше (или меньше), чем ожидается¹.

Эти понятия обсуждаются в представленных ниже разделах.

6.3.3.1. Случайная погрешность

Случайная погрешность возникает вследствие случайных вариаций факторов, влияющих на результат количественного измерения; однако, сами по себе эти факторы выпадают из-под контроля аналитика, выполняющего измерение. Такие явления как электрический шум и колебания температуры вносят вклад в погрешность такого типа. Случайная погрешность является причиной непредсказуемого колебания результатов последовательных измерений. Поэтому скорректировать отдельные результаты по случайной погрешности не представляется возможным. Тем не менее, поскольку суммарная случайная погрешность по результатам большого количества измерений равняется нулю, ее можно уменьшить путем проведения повторных измерений и расчета среднего значения по их результатам.

6.3.3.2. Систематическая погрешность

В отличие от случайной, систематическая погрешность остается постоянной, или же меняется предсказуемым образом от одной серии измерений к другой. Кроме того, погрешность данного типа отличается от случайной погрешности тем, что ее нельзя уменьшить путем проведения множественных измерений. Систематическая погрешность поддается корректировке, если она обнаружена, однако корректировка не будет точной, из-за неизбежной неопределенности значения систематической погрешности. Приведем пример: в аналитической химии часто прибегают к анализам «холостых» проб для оценки вклада реактивов в измеряемый аналитический сигнал в отсутствие аналита. Результат холостого опыта вычитают из результатов, полученных при анализе проб или стандартов перед расчетом окончательного результата. Если мы не произведем вычитание результата холостого опыта (предполагаем, что он не равен нулю) из результата измерения, то в наш окончательный результат будет внесена систематическая погрешность.

Если значение систематической погрешности известно, или его можно считать, то следует провести корректировку (внести поправку). Все проводимые

¹ Систематическая погрешность может влиять на результат, увеличивая (или уменьшая) его на определенную величину или в определенное число раз, периодически или с переменным знаком или любым другим «неслучайным» образом. — *Прим. науч. ред.*

нами корректировки не могут быть точными, поэтому мы должны провести оценку степени неправильности этой корректировки. Эта оценка должна быть учтена при расчете неопределенности измерения.

На рис. 6.11 представлена иллюстрация различий между двумя типами погрешности на примере объема жидкости, отмеренного при помощи 25 мл пипетки класса А.

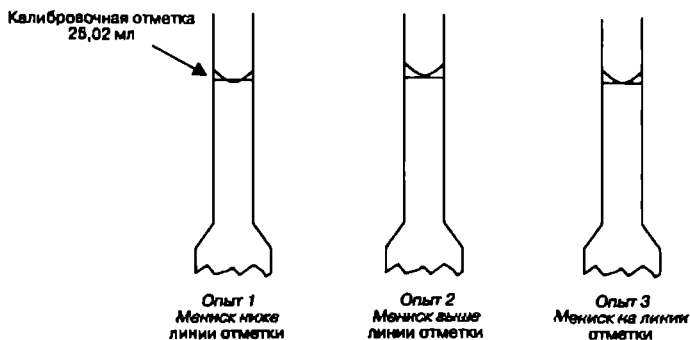


Рис. 6.11. Иллюстрация различий между случайной и систематической погрешностью на примере объема жидкости, отмеренного при помощи 25 мл пипетки класса А

Объем пипетки согласно сертификату составляет 25 мл. Однако, из-за особенностей производственного процесса реальный объем жидкости из конкретной пипетки, заполненной до калибровочной отметки (без учета случайных погрешностей), составил 25,02 мл. Это укладывается в пределы заданного допуска для пипеток класса А объемом 25 мл ($\pm 0,03$ мл согласно *BS 1583:1986* [6]). Это систематическая погрешность, поскольку объем жидкости из пипетки всегда будет на 0,02 мл больше паспортного объема. Кроме того, каждый раз при использовании пипетки точное положение мениска по отношению к калибровочной отметке будет слегка изменяться. Это случайная погрешность, поскольку положение мениска изменяться непредсказуемым образом. Это иллюстрирует рис. 6.11; на нем показаны небольшие изменения положения мениска в ходе последовательных экспериментов. Наличие погрешностей обоих типов означает, что объем жидкости, дозируемой из пипетки, будет варьировать при каждом использовании пипетки. Это приводит к появлению неопределенности значения объема жидкости в пипетке.

В каждом измерительном процессе может довиться по несколько источников погрешностей обоих типов, поэтому погрешность для описания качества результата измерения непригодна. С другой стороны, неопределенность измерения объединяет в единый интервал эффект от всех факторов, которые могут повлиять на результат измерения.

Если вы правильно обозначили различия между случайными и систематическими погрешностями, то вы определенно хорошо понимаете природу ошибок

химических измерений. Если у вас возникли проблемы, не огорчайтесь; постарайтесь прояснить для себя эти принципы и понятия.

6.3.4. Прецизионность, смещение и точность

Понятия прецизионности, смещения и точности измерений впервые были упомянуты в главе 4. Тем не менее, важность этих понятий в контексте оценки неопределенности измерений оправдывает повторное к ним обращение.

Прецизионность представляет собой степень близости друг к другу результатов независимых измерений, проведенных в установленных условиях. Прецизионность показывает, насколько велики колебания ожидаемых результатов повторных измерений. Прецизионность набора результатов измерений зависит от амплитуды колебаний случайных погрешностей, влияющих на процесс измерения. Прецизионность обычно выражают через величину стандартного отклонения или относительного стандартного отклонения (см. раздел 6.1.3).

Смещение представляет собой разность между средним значением, вычисленным по результатам большого количества измерений, и принятым эталонным значением для исследуемого материала. Величина смещения зависит от численного значения и направленности систематических погрешностей.

Смещение — мера «правильности». По ее величине мы определяем, насколько среднее значение, рассчитанное для набора результатов измерений, близко к предполагаемому истинному значению. С другой стороны, прецизионность является мерой рассеяния или дисперсии результатов. Прецизионность характеризует набор результатов параллельных измерений и раскрывает нам, как результаты отдельных измерений распределены вокруг рассчитанной средней величины, *независимо от того, как расположена средняя величина по отношению к истинной величине.*

Точность — степень близости результата измерений к истинному значению измеряемой величины. Точность — характеристика результата *единичного* измерения. Она показывает, насколько близок результат единичного измерения к истинному значению и таким образом объединяет эффекты прецизионности и смещения.

Рис. 6.12 иллюстрирует различие между понятиями «прецизионность», «смещение» и «точность» измерения. В примерах (а) и (б) смещение отсутствует. Прецизионность в примере (б) больше, чем в примере (а) (т. е. дисперсия результатов меньше). Поэтому единичные результаты в примере (б) следует считать более точными по сравнению с единичными результатами в примере (а). В примерах (в) и (г) результаты включают смещение. Прецизионность в примере (г) равняется прецизионности в примере (б), однако результаты в примере (г) не являются точными, поскольку значительно отличаются от истинного значения величины.

При работе с результатами химических измерений вы встретитесь с такими понятиями как *повторяемость* и *воспроизводимость*. Существует опасность смещения этих понятий, и вам следует понимать, чем они различаются. Обе эти характеристики являются мерой прецизионности.

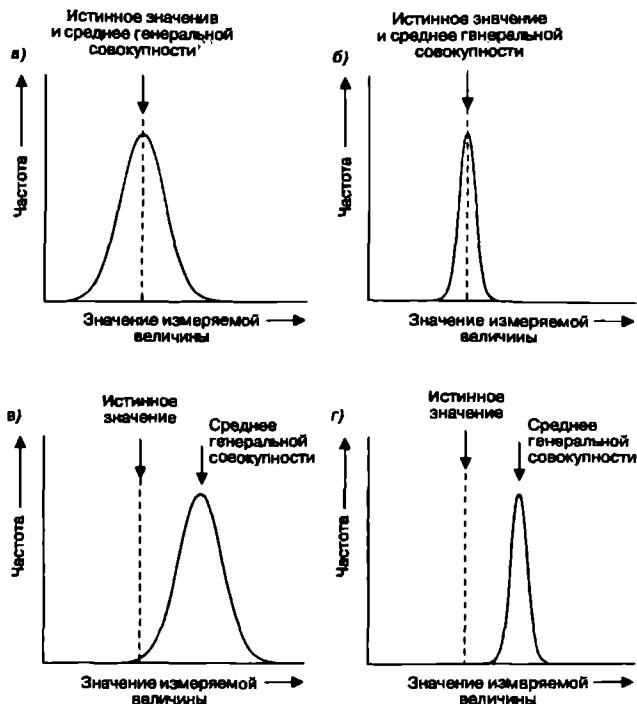


Рис. В. 12. Иллюстрация к понятиям «прецизионность», «смещение» и «точность»:
 а) смещения нет, прецизионность низкая; б) смещения нет, высокая прецизионность и точность; в) имеется смещение, прецизионность низкая; г) имеется смещение, прецизионность высокая

Вопрос 6.4

Дайте свои определения понятий «повторяемость» и «воспроизводимость».

Ответ

Повторяемость описывает колебания результатов в сериях измерений, выполняемых:

- одним оператором;
- на одном и том же оборудовании;
- в одной и той же лаборатории;
- в определённое время.

Понятие *воспроизводимость* описывает колебания результатов в сериях измерений, выполняемых:

- разными операторами;
- на разном оборудовании;
- в разных лабораториях;
- в разное время.

Вопросы, связанные с повторяемостью и воспроизводимостью, более подробно обсуждаются в главе 4.

Тест 6.3

Какое из следующих утверждений относится к понятию «неопределенность»?

1. Вид погрешности.
2. Мера прецизионности.
3. Величина, обратная точности.
4. Интервал значений, содержащий истинное значение.
5. Интервал значений между истинной величиной и измеряемой величиной.
6. Факторы, препятствующие получению правильного результата.

6.3.5. Оценка неопределенности

Как упоминалось в предыдущих разделах, результат измерения не полон, если не предоставлена оценка неопределенности, связанная с результатом. В любой процедуре измерения есть этапы, вносящие вклад в неопределенность измерения. Неопределенность возникает как из-за случайных, так и из-за систематических ошибок. Чтобы оценить неопределенность результата, нам необходимо найти возможные источники неопределенности, оценить их количественно и объединить их для получения единой величины, которая охватывает все значительные источники ошибок. В данном разделе предложен систематический подход к оценке неопределенности.

Процесс оценки неопределенности можно разделить на четыре этапа:

- спецификация;
- идентификация;
- количественная оценка;
- объединение.

6.3.5.1. Спецификация

Для обеспечения эффективной оценки неопределенности требуется составить «уравнение модели», описывающее методику анализа. Начать следует с уравнения, по которому рассчитывают окончательный результат. В первую очередь необходимо учесть неопределенности, связанные с параметрами, входящими в это уравнение. Возможно, потребуется добавить новые члены в это уравнение (т. е. расширить модель), чтобы включить другие параметры, которые могут

повлиять на окончательный результат и таким образом внести вклад в неопределенность измерения.

Кроме того, необходимо четко понимать природу аналита или измеряемой характеристики. Рассмотрим пример: аналитик изучает содержание свинца в краске, применяемой при изготовлении игрушек. Можно воспользоваться методом определения общего количества свинца. Или аналитика может интересовать количество свинца, высвобождающегося из пробы краски, взятой из игрушки, при экстракции имитатором желудочной кислоты. В обоих случаях конечное измерение будет одинаковым — это будет определение содержания свинца в растворе. Тем не менее, результаты анализов при различных подходах будут сильно отличаться друг от друга. В первом случае пробу обрабатывают раствором сильной кислоты для извлечения всего свинца, присутствующего в пробе. Во втором случае следует ожидать меньших величин в результате, поскольку метод предназначен для определения содержания свинца, извлеченного из пробы в определенных условиях. Методы второго типа иногда называют *эмпирическими методами*. Это методы, где результат анализа полностью зависит от применяемого аналитического метода. В примере, приведенном выше, изменение концентрации имитатора желудочной кислоты или условий экстракции приведет к изменению результата. Другие примеры эмпирических методов включают определение содержания влаги или клетчатки в пищевых продуктах.

При проведении оценки неопределенности важно понимать различие между эмпирическими и неэмпирическими методами, поскольку от этого зависит, как оценивается неопределенность. Для неэмпирических методов любое смещение результатов, присущее аналитической методике, или, например, конкретному типу проб, должно быть учтено в процессе оценки неопределенности. Например, если методика предназначена для определения общего содержания кадмия в пробе почвы, но по какой-то причине экстрагировано только 90% кадмия, присутствующего в пробе, то 10-процентное соответствующее смещение должно быть учтено при оценке неопределенности. Один из подходов предусматривает корректировку результатов с учетом смещения. Однако здесь возникает неопределенность, связанная с корректировкой, так как в оценке смещения также присутствует некоторая неопределенность. Для эмпирических методов смещение методики по определению равняется нулю (методика определяет полученный результат). Тем не менее, при оценке неопределенности, связанной с результатами, полученными эмпирическим методом, мы должны учитывать неопределенность, привнесенную при реализации метода в конкретной лаборатории. Один из подходов предполагает проведение анализа образца сравнения, характеристики которого получены тем же самым эмпирическим методом. При недоступности подходящего образца сравнения, придется оценивать все смещения, связанные с проведением отдельных этапов методики в конкретной лаборатории.

6.3.5.2. Идентификация

Следующая стадия процесса — составление полного списка, в котором должны быть идентифицированы все потенциальные источники неопределенности

измерения. На этом этапе нет необходимости в количественном измерении величины погрешностей от различных источников. Некоторые источники могут оказаться не существенными, но это выяснится на следующем этапе (количественного определения). Возможно, в идентификации источников неопределенности конкретного метода вам поможет схема последовательности операций, которая установит порядок отдельных этапов осуществления метода. Затем можно приступить к идентификации источников неопределенности на каждом этапе. Помните, что вы должны учитывать неопределенность, связанную со всеми членами уравнения модели, составленной на этапе спецификации, однако почти наверняка будут и другие источники неопределенности.

Вопрос 6.5

Составьте список всех потенциальных источников неопределенности, которые по вашему мнению могут повлиять на результат химического измерения.

Ответ

Существует множество потенциальных источников неопределенности. Примеры включают: отбор пробы; природу матрицы пробы; условия хранения пробы; влияние инструмента/оборудования; чистоту реагентов; условия проведения измерений; подготовку пробы; режим калибровки; человеческий фактор; случайные эффекты. Рассмотрим их более подробно.

Отбор проб. Если отбор проб включен в спецификацию, выработанную на первом этапе процедуры оценки (т. е. в случае, когда отбор проб и анализ проводит одна и та же лаборатория), необходимо учитывать все неопределенности, связанные с различиями между пробами, или смещение, связанное с процедурой отбора проб. Если лаборатории анализирует пробы «*as-received*» (в том виде, в каком они получены), то погрешность процедуры отбора, выполняемой вне лаборатории, учитывать не следует. Тем не менее, неопределенности отбора пробы, осуществляемого в границах лаборатории для получения рабочей порции, необходимо учитывать.

Эффект пробы. На извлечение аналита из сложной матрицы могут повлиять другие компоненты матрицы. Степень гомогенности пробы также может повлиять на результат анализа. Это связано с описанным выше процессом отбора пробы. Физическая или химическая форма может также повлиять на полноту извлечения аналита. Например, элемент может находиться в пробе в нескольких степенях окисления, что приводит к неполному определению при применении метода, предназначенного для анализа элемента в одной конкретной степени окисления. Проба и/или аналит могут оказаться нестабильными, что может стать причиной изменения состава пробы в процессе анализа.

Условия хранения. Если пробы подлежат хранению в течение определенно-го времени перед анализом, то условия хранения могут повлиять на результат.

Поэтому условия и время хранения проб следует внести в список в качестве потенциальных источников неопределенности.

Влияние инструмента/оборудования. Примеры включают настройку и калибровку аналитических весов, допуски для мерной стеклянной посуды и регулятора температуры, поддерживающего среднюю температуру, отличную от заданной величины (в рамках спецификации).

Чистота реагентов. Для большинства реагентов чистота указана в спецификации от производителя как величина, значение которой «не менее» указанной величины. Любые приближения относительно степени чистоты вещества вносят вклад в неопределенность. Природа примесей может также оказаться важной. Чистота сертифицированных стандартных образцов указана в спецификации вместе с оценкой неопределенности, связанной с чистотой материала.

Условия проведения измерений. Если условия окружающей среды (температура и влажность) существенно влияют на результат измерения, то эти условия следует контролировать более тщательно. Использование мерной стеклянной посуды при температуре, отличной от температуры, при которой она была калибрована, также является источником неопределенности. Все это следует учитывать при оценке неопределенности, связанной с измерением объемов при помощи стеклянной мерной посуды.

Эффект подготовки пробы. Согласно многим методам перед определением аналита требуется определенная обработка пробы. Примеры включают сушку, размалывание или измельчение пробы, а также экстракцию или варку. Колебания условий, при которых выполняют эти операции (например, температура и продолжительность экстракции, состав растворителя), могут повлиять на окончательный результат.

Человеческий фактор. Аналитик может считать показания шкалы прибора с постоянным завышением или занижением измеряемого значения. При определении конечной точки титрования также возможны вариации.

Вычислительные эффекты. Выбор градуировочной модели влияет на результаты. Например, подгонка под линейную градуировочную функцию данных, не являющихся линейными, приведет к возрастанию неопределенности величин, ожидаемых исходя из градуировочной функции.

Случайные эффекты. Случайные эффекты вносят вклад в неопределенность на всех этапах аналитического процесса. Поэтому случайные эффекты следует всегда вносить в список источников неопределенности.

Вы должны были включить в ваш список хотя бы некоторые из вышеупомянутых факторов, но вы вполне могли идентифицировать и другие источники неопределенности. Помните, что неопределенность не имеет отношения к *ошибке*. Оценка неопределенности проводится для того, чтобы показать возможные колебания результатов при правильном функционировании метода, когда результаты проходят статистический контроль. Поэтому в вашем списке не должно быть источников грубых ошибок, таких как загрязнение проб, ошибка в расчетах или промах аналитика при выполнении стандартных аналитических процедур.

6.3.5.3. Количественная оценка

Идентифицированные на предыдущих этапах неопределенности теперь следует оценить количественно. Для этого существует два общепринятых способа.

1. Оценить неопределенности, связанные с каждым индивидуальным источником неопределенности и объединить их при помощи математических правил, описанных ниже (иногда этот подход к оценке неопределенности называют методом «восходящего анализа»).
2. Использовать для оценки суммарного эффекта от нескольких идентифицированных источников неопределенности рабочие характеристики метода, а именно прецизионность и смещение (относительно соответствующей эталонной величины) (этот подход иногда называют «методом нисходящего анализа»). Подобные оценки можно сделать по результатам валидационных исследований и мероприятий по контролю качества.

На практике можно воспользоваться комбинированными подходами.

Оценки неопределенности должны быть численно выражены в виде *стандартной неопределенности*. Термин «стандартная неопределенность» аналогичен статистическому термину «стандартное отклонение». Поэтому стандартная неопределенность представляет собой оценочную величину неопределенности, выраженную в виде стандартного отклонения. Стандартные неопределенности обычно обозначаются символом *u*.

Неопределенности можно разделить на две категории [7].

1. *Тип А*: полученные путем статистического анализа результатов повторных измерений.
2. *Тип В*: полученные путем, отличным от статистического анализа результатов (например, по данным калибровочных сертификатов, из спецификации производителя, путем моделирования и т. п.).

Заметьте, что деление на категории связано лишь с тем, как получена оценка, а не с тем, что привело к неопределенности: случайный или систематический эффект. Оценки неопределенности типа *А* по определению выражены в виде стандартного отклонения. Формы выражения оценки неопределенности типа *В* могут быть различными; возможно, их придется преобразовать в стандартную неопределенность перед тем, как объединять с другими оценками неопределенности. Эти вопросы обсуждаются в данном разделе.

Стандартную неопределенность, возникающую вследствие случайных эффектов, обычно рассчитывают по результатам исследования прецизионности и представляют количественно в виде стандартного отклонения набора измеренных величин. Например, рассмотрим серию результатов повторных взвешиваний, проведенных с целью определения случайной погрешности, возникающей при взвешивании. Если истинная масса взвешиваемого объекта составляет точно 10 г, то полученные значения могут выглядеть следующим образом:

- 10,0001; 10,0000; 10,0002; 10,0002; 10,0001; 10,0000; 10,0001;
- 10,0000; 10,0002; 10,0000.

В данной серии десять измерений.

Среднее значение для данной серии составляет 10,00009 г.

Стандартное отклонение равняется $s = 0,000087559$ г.

Теперь рассчитанное стандартное отклонение рассматривается как стандартная неопределенность и выражается следующим образом:

$$u(w) = 0,000087559 \text{ г}$$

где $u(w)$ представляет стандартную неопределенность результата (w) единичного взвешивания, возникающую вследствие случайных эффектов, связанных с процессом взвешивания. Если данная оценка неопределенности предназначена для дальнейших расчетов неопределенности, то в ней должны быть сохранены все значащие цифры. Однако в отчете оценочную величину неопределенности обычно округляют до двух значащих цифр максимум. В этом примере неопределенность должна быть представлена в виде $u(w) = 0,000088$ г.

Если результат измерений, показанный в отчете, представляет собой среднее значение по нескольким измерениям, а не результат единичного измерения, то *стандартное отклонение среднего* s/\sqrt{n} представляет собой хорошую оценку стандартной неопределенности. Иначе говоря, по сравнению со стандартной неопределенностью единичного результата, неопределенность среднего результата уменьшается в \sqrt{n} раз (где n — количество результатов измерения, усредняемых для получения окончательного результата).

Примечание: важно убедиться в том, что программное обеспечение или калькуляторы, применяемые для вычислений, пригодны для получения точных результатов. Например, при использовании некоторых типов карманных калькуляторов со встроенными статистическими функциями могут возникнуть проблемы с вышеописанными вычислениями. Если вам не удастся получить указанные результаты, вам следует кодировать данные путем вычитания 10 и умножения на 104. Серия преобразованных данных будет выглядеть следующим образом:

$$1, 0, 2, 2, 1, 0, 1, 0, 2, 0.$$

Среднее по серии преобразованных данных составляет 0,9, а стандартное отклонение — 0,87559. Чтобы получить значения для первоначальной серии, мы должны проделать операции, проведенные с этими данными, в обратном порядке. То есть, разделить на 104 и прибавить 10 (только в случае среднего).

Как уже упоминалось, оценочные значения неопределенности, полученные непрямыми статистическими методами обработки данных, возможно, придется преобразовать в правильную форму перед итоговым объединением отдельных оценок неопределенности. Эти вопросы обсуждаются в следующем разделе.

Преобразование данных в стандартные неопределенности. Оценки стандартной неопределенности можно получить из нескольких источников. Тем не менее, возможно, они не будут выражены в виде стандартной неопределенности. Существует несколько правил преобразования таких данных.

1. Данные, выраженные в виде доверительного интервала.

Пример: заявленная концентрация стандартного раствора составляет 1000 ± 3 мг/л, где ± 3 мг/л представляет собой 95% доверительный интервал.

Доверительный интервал рассчитывают по величине $t \times s/\sqrt{n}$ (см. раздел 6.1.3). Чтобы получить величину стандартной неопределенности, нам нужно вычислить s/\sqrt{n} . Для этого необходимо знать значение соответствующего t -критерия Стьюдента (см. Приложение). Однако, как правило, в подобных случаях не уточняется число степеней свободы. В такой ситуации, при условии, что производитель материала произвел достаточное количество измерений для определения заявленной величины, допустимо использовать значение t для бесконечного числа степеней свободы, равный 1,96 при 95% доверительном интервале. Если известно число степеней свободы, то соответствующие значения t -критерия можно брать из статистических таблиц. В данном примере стандартная неопределенность равняется $3/1,96 = 1,53$ мг/л.

2. Данные, выраженные в виде расширенной неопределенности.

Пример: концентрация эталонного раствора равняется 1000 ± 3 мг/л, где заявленная неопределенность представляет собой расширенную неопределенность, рассчитанную при помощи коэффициента охвата $k = 2$, что обеспечивает уровень достоверности приблизительно 95%.

Коэффициент охвата (обычно обозначаемый символом k) используют для увеличения (расширения) стандартной неопределенности для достижения требуемого уровня достоверности (обычно 95%). Расширенные неопределенности обсуждаются более подробно в разделе 6.3.6. Для преобразования расширенной неопределенности обратно в стандартную неопределенность нужно просто разделить ее значение на заданный коэффициент охвата. В данном примере $k = 2$; таким образом, стандартная неопределенность составляет 1,5 мг/л.

3. Данные, выраженные в виде допуска.

Пример: производственный допуск для пипетки класса А объемом 25 мл составляет $\pm 0,03$ мл согласно BS 1583 [6]. В данном примере интервал представлен без данных о распределении результатов или уровне достоверности. Поэтому нам приходится делать предположения о вероятном распределении данных в границах заявленного интервала допуска. Мы знаем, что выпадение результатов из интервала допуска недопустимо, поскольку это означало бы, что рабочие параметры оборудования вышли за пределы, указанные в спецификации. Кроме того, мы можем предположить, что результаты измерений могут с равной вероятностью попадать в любую точку интервала допуска. Поэтому для примера с пипеткой справедливо предположение: если мы приобретем несколько пипеток емкостью 25 мл и определим реальный объем жидкости, отмеренный этой пипеткой (игнорируя случайные ошибки), то результаты измерений могут находиться в любой точке интервала между 24,97 и 25,03 мл. Результатов, выпадающих за пределы данного интервала, не будет; если мы протестируем достаточно большое количество пипеток, мы обнаружим, что результаты измерений равномерно распределены по всему

интервалу. Такой тип распределения данных называют прямоугольным распределением, оно представлено на рис. 6.13а. Вы видите, что прямоугольное распределение сильно отличается от нормального распределения (см. раздел 6.1.2). Нормальное распределение является неограниченным, и величины, приближенные к среднему значению, более вероятны, чем величины, удаленные от среднего значения (см. рис. 6.4).

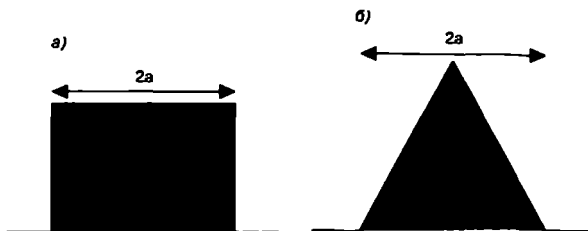


Рис. 6.13. Распределение данных: а) прямоугольное; б) треугольное

Стандартное отклонение при прямоугольном распределении данных рассчитывают путем деления величины, соответствующей половине интервала распределения (рис. 6.13а) на $\sqrt{3}$. В примере, представленном выше, стандартная неопределенность равняется $0,03/\sqrt{3} = 0,017$ мл.

В некоторых случаях при указанной величине допуска нам может быть предоставлена дополнительная информация, позволяющая считать, что величины, расположенные ближе к центру интервала распределения, более вероятны, чем величины у границ интервала. В таких случаях делают предположение о треугольном распределении, показанном на рис. 6.13б. При треугольном распределении данных стандартное отклонение рассчитывают путем деления величины, соответствующей половине интервала распределения a на $\sqrt{6}$.

Как правило, допустимо предположение о треугольном распределении данных при первичной оценке неопределенности, связанной с производственными допусками. Однако этот путь зачастую ведет к завышению оценки неопределенности. В некоторых публикациях рассматриваются предположения о треугольном распределении данных при допусках для стеклянной мерной посуды. Разумно полагать, что производитель с хорошей репутацией будет выпускать продукцию, характеристики которой ближе к номинальной величине, нежели к пограничным величинам допустимого интервала. На практике предположение о треугольном или прямоугольном распределении зачастую не приводит к различным оценкам суммарной неопределенности результатов химических измерений, поскольку допуски для стеклянной мерной посуды редко являются существенным источником неопределенности.

В табл. 6.4 представлены сведенные в таблицу правила преобразования данных в стандартную неопределенность.

Таблица 6.4. Правила преобразования данных в стандартную неопределенность

Данные выражены как	Правила преобразования
Стандартное отклонение	Для неопределенности, связанной с единичной величиной, преобразования не требуется; для оценки неопределенности среднего значения из n величин, разделите стандартное отклонение на \sqrt{n} .
Доверительный интервал	Разделите величину интервала на 1,96 для большого числа степеней свободы (или на соответствующее значение t -критерия Стьюдента, если число степеней свободы известно).
Расширенная неопределенность	Разделите на заданный фактор охвата, k .
Указанный интервал (величины распределены в интервале с равной вероятностью)	Примите предположение о прямоугольном распределении; разделите величину половины интервала на $\sqrt{3}$.
Указанный интервал (величины, близкие к середине интервала более вероятны, нежели величины на границах интервала)	Примите предположение о треугольном распределении; разделите величину половины интервала на $\sqrt{6}$.

Тест 6.4

Преобразуйте следующие данные в стандартные неопределенности.

1. В спецификации производителя для мерной колбы класса А объемом 100 мл указан допуск $100 \pm 0,08$ мл.
2. В сертификате калировки весов (измерение до 4-го знака) указана неопределенность измерения $\pm 0,0004$ г, причем указанная неопределенность представляет собой расширенную неопределенность, вычисленную путем умножения стандартной неопределенности на коэффициент охвата $k = 2$, обеспечивая уровень достоверности приблизительно 95%.
3. Чистота соединения, указанная поставщиком, составляет $99,9 \pm 0,1\%$.
4. Стандартное отклонение результатов повторных взвешиваний эталонной массы 0,3 г составило 0,00021 г.

6.3.5.4. Объединение

Все оценки стандартных неопределенностей, полученные на предыдущем этапе, теперь необходимо объединить для получения величины суммарной неопределенности. Рассмотрим величину результата измерения, y , являющуюся функцией нескольких переменных p, q, \dots . Таким образом, уравнение измерения (см. раздел 6.3.5.1): $y = f(p, q, \dots)$. В общем виде выражение для объединения стандартных неопределенностей, связанных с независимыми переменными, выглядит следующим образом:

$$u(y) = \sqrt{\left(\frac{\partial y}{\partial p}\right)^2 u(p)^2 + \left(\frac{\partial y}{\partial q}\right)^2 u(q)^2 + \dots} \quad (6.11)$$

где $u(y)$, $u(p)$ и $u(q)$ — стандартные неопределенности результата y и параметров p и q , соответственно; $\partial y / \partial p$ — частная производная y по переменной p . Частные производные называют также *коэффициентами чувствительности*. Они показывают, как изменяется результат измерения y с изменением параметров p, q и т. д.

Во многих случаях общее выражение можно сократить до сравнительно простых уравнений для объединения неопределенностей. Общее выражение (6.11) следует использовать в случаях, не охваченных уравнениями, представленными в табл. 6.5.

Если модель включает смешанные операции, например, $y = (a - b) \times (c + d)$ следует разбить ее на выражения, описывающие исключительно операции, представленные уравнениями (6.12)–(6.15). Например, выражение, представленное выше, следует разбить на множители $(a - b)$ и $(c + d)$, а неопределенность для каждого сомножителя рассчитать по уравнению (6.12). Далее, результаты расчетов можно объединить при помощи уравнения (6.13) для получения величины суммарной стандартной неопределенности.

Таблица 6.5. Выражения для объединения стандартных неопределенностей (по (6.11)).

Уравнение для расчета	Суммарная неопределенность	Номер уравнения результата, у
$y = a + b$	$u(y) = \sqrt{u(a)^2 + u(b)^2}$	(6.12)
$y = a - b$	$u(y) = \sqrt{u(a)^2 + u(b)^2}$	
$y = a \times b$	$u(y) = y \times \sqrt{\left(\frac{u(a)}{a}\right)^2 + \left(\frac{u(b)}{b}\right)^2}$	(6.13)
$y = \frac{a}{b}$	$u(y) = y \times \sqrt{\left(\frac{u(a)}{a}\right)^2 + \left(\frac{u(b)}{b}\right)^2}$	
$y = Bx$	$u(y) = B \times u(x)$	(6.14)*
$y = a^n$	$u(y) = y \times n \times \frac{u(a)}{a}$	(6.15)

*В уравнении (6.14) B — постоянная величина без неопределенности.

Одним из следствий уравнений для объединения неопределенностей является то, что в суммарной стандартной неопределенности доминирует наибольший из компонентов неопределенности. Это показано на рис. 6.14.

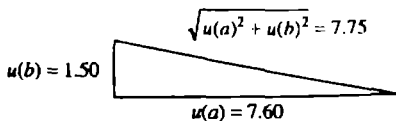


Рис. 6.14. Объединение стандартных неопределенностей: величина $u(a)$ намного больше, чем $u(b)$, таким образом, суммарная неопределенность приблизительно равняется $u(a)$

Вам может показаться, что в уравнении (6.15) нет необходимости, поскольку выражение вида $y = a^n$ можно записать как $y = a a a \dots$ (т. е. a , умноженное на самое

себя n раз). Это похоже на частный случай уравнения (6.13), где b и c равняются a . Итак, даст ли применение уравнения (6.13) тот же результат, что и применение уравнения (6.15)?

Вопрос 6.6

Для $a = 3,72$, $u(a) = 0,19$ и $n = 3$ рассчитайте неопределенность величины у сначала при помощи уравнения (6.15), затем уравнения (6.13).

Ответ

При расчете по уравнению (6.15) получаем величину неопределенности 7,89, а при расчете по уравнению (6.13) получаем 4,55. Почему при расчете по разным уравнениям получены разные результаты? Причина в том, что уравнение (6.13) предназначено для тех случаев, где индивидуальные переменные, вносящие вклад в окончательный результат, являются *независимыми*. Может оказаться, что значения переменных величин будут одинаковыми и возможно (хотя и менее вероятно), будут одинаковыми значения связанных с ними неопределенностей. С другой стороны, уравнение (6.15) описывает случаи, в которых переменная умножается на самое себя несколько раз. Иначе говоря, речь идет об одной и той же переменной, умноженной на самое себя n раз, а не о случайном совпадении по существу различных переменных величин¹.

Чтобы вы поняли, как работают эти уравнения, приведем несколько примеров и покажем, какие получаются результаты.

Сначала рассмотрим уравнение (6.12). Предположим, что у нас есть четыре объекта (a, b, c, d). Мы хотим определить их суммарную массу (T) и неопределенность, связанную с этой величиной ($u(T)$). Мы обладаем следующей информацией:

$$a = 27,71 \text{ г}, u(a) = 0,01 \text{ г.}$$

$$b = 32,35 \text{ г}, u(b) = 0,02 \text{ г.}$$

$$c = 47,10 \text{ г}, u(c) = 0,11 \text{ г.}$$

$$d = 19,86 \text{ г}, u(d) = 0,01 \text{ г.}$$

Модель решения нашей проблемы проста: $T = a + b + c + d$.

Объединенную стандартную неопределенность для величины T рассчитывают по уравнению:

$$u(T) = \sqrt{u(a)^2 + u(b)^2 + u(c)^2 + u(d)^2}$$

Далее, $T = 27,21 + 32,35 + 47,10 + 19,86 = 127,02 \text{ г}$

$$u(T) = \sqrt{0.01^2 + 0.02^2 + 0.11^2 + 0.01^2} = 0.112 \text{ 69 г.}$$

¹ Неопределенность для степенной функции $y = x^n$ можно уменьшить, если использовать не результат единичного измерения величины x , а n результатов измерения x . Например, если в уравнение измерения входит площадь круга, то можно заменить выражение r_1 на выражение $(r_1 \times r_2)$, где r_1 и r_2 — независимые измерения радиуса окружности. — Прим. науч. ред.

Теперь мы можем записать результат:

$$T = 127,02 \text{ г}, u(T) = 0,11 \text{ г}$$

или более компактно:

$$T = (127,02 \pm 0,11) \text{ г.}$$

Перейдем к рассмотрению применения уравнения (6.13).

Аналитик готовит стандартный раствор концентрации C путем взвешивания определенного количества вещества известной чистоты и растворения его в определенном объеме растворителя. Нам известны следующие данные:

– масса вещества (M) = 100,5 мг, $u(M) = 0,208$ мг;

– чистота вещества (P) = 0,999 (выражено в виде доли основного вещества), $u(P) = 0,00058$;

– объем растворителя (V) = 100 мл, $u(V) = 0,16$ мл.

Уравнение модели для данной проблемы выглядит следующим образом:

$$C = \frac{MP}{V} \times 1000 \text{ мг/л.}$$

Заметьте, что множитель 1000 представляет собой коэффициент пересчета, необходимый для получения результата в нужных единицах (мг/л).

Объединенную стандартную неопределенность, связанную с величиной C , рассчитывают по уравнению:

$$u(C) = C \times \sqrt{\left(\frac{u(M)}{M}\right)^2 + \left(\frac{u(P)}{P}\right)^2 + \left(\frac{u(V)}{V}\right)^2}$$

$$\text{Следовательно } C = \frac{100.5 \times 0.999}{100} \times 1000 = 1004.0 \text{ мг/л.}$$

$$u(C) = 1004 \times \sqrt{\left(\frac{0.208}{100.5}\right)^2 + \left(\frac{0.00058}{0.999}\right)^2 + \left(\frac{0.16}{100}\right)^2}$$

$$u(C) = 1004 \times \sqrt{0.00207^2 + 0.000581^2 + 0.00160^2}$$

$$u(C) = 1004 \times 0.00268 = 2.69 \text{ мг/л.}$$

Окончательный результат можно представить в виде $C = (1004 \pm 2,7) \text{ мг/л}^1$.

Тест 6.5

Какое из представленных ниже уравнений следует использовать для расчета суммарной стандартной неопределенности, если модель измерения включает только умножение и/или деление?

¹ Подобная запись (в виде интервала значений) допустима только при выражении расширенной неопределенности. Руководство Евразим/СИТАС «Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях» предлагает для выражения результата совместно с суммарной стандартной неопределенностью использовать следующую форму записи: «Результат X (единицы) при стандартной неопределенности u_c (единицы). Использование символа \pm совместно с суммарной неопределенностью не рекомендуется. *Прим. науч. ред.*

$$(a) u(y) = \sqrt{\left(\frac{u(a)}{a}\right)^2 + \left(\frac{u(b)}{b}\right)^2 + \left(\frac{u(c)}{c}\right)^2}$$

$$(b) u(y) = \frac{y}{\sqrt{\left(\frac{u(a)}{a}\right)^2 + \left(\frac{u(b)}{b}\right)^2 + \left(\frac{u(c)}{c}\right)^2}}$$

$$(c) u(y) = y \times \sqrt{\left(\frac{u(a)}{a}\right)^2 \times \left(\frac{u(b)}{b}\right)^2 \times \left(\frac{u(c)}{c}\right)^2}$$

$$(d) u(y) = y \times \sqrt{\left(\frac{u(a)}{a}\right)^2 + \left(\frac{u(b)}{b}\right)^2 + \left(\frac{u(c)}{c}\right)^2}$$

$$(e) u(y) = y \times \sqrt{\left(\frac{a}{u(a)}\right)^2 + \left(\frac{b}{u(b)}\right)^2 + \left(\frac{c}{u(c)}\right)^2}$$

6.3.6. Расширенная неопределенность

Во всех вышеперечисленных примерах после объединения стандартных неопределенностей мы заканчивали работу представлением результата — суммарной стандартной неопределенности. Мы преобразовали все распределения погрешностей — нормальные, прямоугольные и треугольные, в эквивалентные нормальные распределения и объединяли их теми или иными способами. Суммарная стандартная неопределенность эквивалентна 1 стандартному отклонению при нормальном распределении¹. Вы помните, что одно стандартное отклонение при нормальном распределении охватывает 68,3% значений в распределении (см. рис. 6.4). Считается, что истинное значение результата измерения располагается в пределах неопределенности с вероятностью 95%. Это эквивалентно приблизительно 2 стандартным отклонениям (в действительности 1,96). Чтобы привести полученное нами значение неопределенности измерения в соответствие с принятой практикой, необходимо умножить полученную нами величину на 2. Множитель 2 называют *коэффициентом охвата*. Затем к представленному нами результату можно добавить, что интервал достоверности для указанной неопределенности составляет приблизительно 95%. При необходимости соблюдения особой осторожности, можно взять коэффициент охвата равный 3, чтобы получить интервал достоверности 99,7%. Ранее упоминалось, что стандартные неопределенности обозначают символом *u*. Расширенную неопределенность обозначают символом *U*.

Рассмотрим предыдущий пример с вычислением концентрации стандартного раствора. Суммарную стандартную неопределенность, равную 2,69 мг/л, следует умножить на коэффициент охвата, равный 2; в результате получим расширенную

¹ Суммарная стандартная неопределенность не эквивалентна стандартному отклонению. Это и есть стандартное отклонение. — *Прим. науч. ред.*

неопределенность 5,38 мг/л. Теперь мы можем представить результат следующим образом: концентрация раствора (1004 ± 5) мг/л, где указанная неопределенность представляет собой расширенную неопределенность, рассчитанную с коэффициентом охвата равным 2, что дает уровень достоверности приблизительно 95%. Заметьте, что коэффициент охвата применяется исключительно для расчета окончательной величины суммарной неопределенности¹.

Важно, чтобы в отчет было включено разъяснение — что представляет собой величина, указанная после знака \pm (т. е. стандартная или расширенная неопределенность), чтобы пользователь мог правильно интерпретировать указанную величину неопределенности.

Тест 6.6

Ваша задача: приготовить раствор гидрофталата калия (КНР) концентрацией 0,1 моль/л для использования его коллегами по лаборатории. Раствор должен быть соответственно маркирован, а информация, представленная на этикетке, должна содержать данные о концентрации раствора вместе с установленным значением неопределенности при уровне достоверности 95%.

Используйте следующую модель измерения:

$$C = \frac{1000 \times M \times P}{V \times F \times 100}$$

где C = концентрация раствора КНР (моль/л), M = масса навески КНР (г), P = чистота КНР (%), V = итоговый объем раствора КНР (мл) и F = молярная масса КНР (г/моль).

Рассчитайте требуемые величины на основании следующей информации:

$M = 20,4220$ г, $u_1(M) = 0,00007$ г (точность весов, случайный эффект), $u_2(M) = 0,00005$ г (калибровка весов, систематический эффект).

$P = (99,9 \pm 0,1)\%$ (по каталогу производителя).

$V = (1000 \pm 0,4)$ мл (по каталогу производителя), $u_1(V) = 0,10$ мл (стандартное отклонение при повторных измерениях объема жидкости при помощи колбы, заполненной до калибровочной отметки).

$F = 204,2236$ г/моль, $u(F) = 0,0017$ г/моль.

6.3.7. Использование неопределенности

6.3.7.1. Интерпретация результатов

В начале этого раздела, посвященного неопределенности, уже упоминалось, что каждый представляемый нами количественный результат должен сопровождаться оценкой его качества. Концепция неопределенности введена как приемлемая мера качества. Как же можно воспользоваться этой величиной на практике?

Каждый из нас является как пользователем, так и производителем химических результатов: Представьте себя на месте пользователя: сейчас мы покажем вам,

¹ Коэффициент охвата используется только для расчета расширенной неопределенности. — Прим. науч. ред

как значение неопределенности помогает интерпретировать связанное с ним химическое измерение.

Предположим, что на нас ложится ответственность за приемку или отбраковку товарной партии определенного материала, применяемого в производственном процессе. Наше решение должно основываться на результатах химического анализа материала; и один из критериев приемки заключается в том, что концентрация соединения X в материале не должна превышать указанных предельных значений. Перед нами несколько лабораторных отчетов с результатами анализов различных партий материала. На рис. 6.15 представлено пять возможных результатов. На рисунке измеренные концентрации соединения X во всех пяти случаях показаны вместе с расширенной неопределенностью U ($k = 2$). Кроме того, показано контрольное значение концентрации, которое не должно быть превышено. Помните, что неопределенность определяется как интервал значений, в который, как можно ожидать, попадает количественно измеряемая величина. Для рассматриваемого нами случая это означает, что истинное значение величины может находиться в любой точке интервала от $-U$ до $+U$.

На рис. 6.15 легко интерпретировать только случаи (а) и (е). В случае (а) мы видим, что измеренная величина меньше контрольного значения. Верхний предел расширенной неопределенности также меньше контрольного значения. Поэтому мы можем с уверенностью заключить, что в случае (а) концентрация соединения X меньше контрольной величины, и, таким образом, эта конкретная партия материала может быть принята. В случае (е) измеренная величина превышает контрольное значение, так же, как и нижний предел расширенной неопределенности. Здесь нет сомнения в том, что концентрация X превышает контрольное значение, и, следовательно, данная партия материала должна быть отбракована.

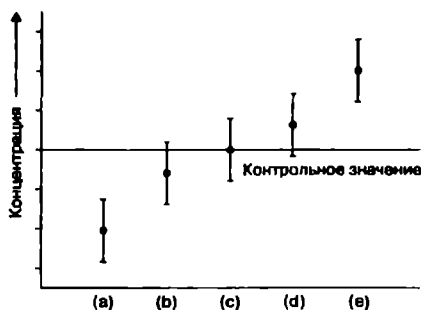


Рис. 6.15. Соотношение между контрольным значением и измеренными величинами (а-е) при включении пределов неопределенности

В случае (б), несмотря на то, что измеренная величина меньше контрольного значения, с учетом расширенной неопределенности существует вероятность

того, что реальная концентрация X может превысить контрольное значение. В случае (с) результат измерения равняется контрольному значению. Несмотря на то, что измеренная величина не превышает контрольного значения, расширенная неопределенность указывает на то, что истинная величина концентрации X может превысить контрольное значение. И, наконец, в случае (d) результат измерения превышает контрольное значение, но с учетом расширенной неопределенности существует вероятность того, что истинное значение концентрации X окажется ниже контрольного значения.

Для принятия решения о приемке или отбраковке этих партий товара нам понадобится информация о том, как было установлено контрольное значение (например, было ли оно установлено с учетом вероятной неопределенности), а также о важности («критичности») измерения. Важно обсудить подобные «пограничные» случаи с конечным потребителем, чтобы прийти к соглашению о трактовке подобных данных до проведения измерений.

6.3.7.2. Улучшение качества результатов

Еще один способ применения значений неопределенностей заключается в том, что они могут помочь усовершенствовать наши экспериментальные процедуры. При оценке неопределенности измерения мы составляем список стандартных неопределенностей для переменных уравнения модели измерения. Если мы хотим улучшить качество измерения мы должны, в первую очередь, исследовать компоненты системы измерений, вносящие максимальный вклад в неопределенность. Если эта величина представляет собой доминирующую неопределенность, то все попытки усовершенствовать прочие аспекты процесса измерений явятся пустой тратой времени. Направив усилия на уменьшение величины доминирующей неопределенности, мы добьемся наибольшего эффекта.

Выводы

В этой главе рассмотрены два ключевых аспекта, относящихся к контролю качества — использование контрольных карт и оценка неопределенности измерения. Эти мероприятия, также как и валидация метода, требуют знания основ статистики. Поэтому глава начинается с разъяснения важнейших статистических терминов.

Анализ образцов для контроля качества (ОК) является важнейшим аспектом деятельности лабораторий, а для того, чтобы извлечь из данных максимум информации, следует использовать контрольные карты. В этой главе представлено несколько общепринятых типов контрольных карт, описано, как их составляют и интерпретируют.

Важно обладать знаниями относительно достоверности результатов измерений. Неопределенность измерения представляет собой параметр, используемый для описания интервала, в который, как ожидается, попадает истинное значение (или правильный ответ) для отдельного измерения. Процедура оценки неопределенности измерения включает ряд определенных этапов, описанных в этой главе.

Литература

1. Shewhart Control Charts, ISO 8258:1991, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1991.

2. Cumulative Sum Charts — Guidance on Quality Control and Data Analysis Using CUSUM Techniques, ISO/TR 7811:1997, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1997.

3. Guide to Data Analysis and Quality Control Using CUSUM Techniques. Uses and Value of CUSUM Charts in Business, Industry, Commerce and Public Service, BS 5703-1:2003, British Standards Institute (BSI), London, UK, 2003.

4. Guide to Data Analysis and Quality Control Using CUSUM Techniques. Introduction to Decision-Making Using CUSUM Techniques, BS 5703-2:2003, British Standards Institute (BSI), London, UK, 2003.

5. Guide to Data Analysis and Quality Control Using CUSUM Techniques. CUSUM Methods for Process/Quality Control Using Measured Data, BS 5703-3:2003, British Standards Institute (BSI), London, UK, 2003.

6. Specification for One-Mark Pipettes, BS 1583:1986, British Standards Institute (BSI), London, UK, 1986.

7. Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, ISO/IEC Guide 98:1995, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1995.

ГЛАВА 7

Бенчмаркинг вашей лаборатории

Темы главы

- Разница между программой проверки квалификации и совместными исследованиями.
- Основные особенности организации перечисленных выше мероприятий.
- Знакомство с различными подходами к получению заданных величин и целевого диапазона для программ проверки квалификации.
- Принципы расчета и интерпретации Z -индексов.

Benchmarking (англ.) — это процесс определения, понимания и адаптации имеющихся примеров эффективного функционирования компании с целью улучшения собственной работы. В предыдущих главах этой книги обсуждались мероприятия, проводимые в лабораториях с целью обеспечения качества представляемых аналитических результатов. Проблема обеспечения и контроля качества имеет множество аспектов, и аналитикам приходится ежедневно выполнять массу процедур, которые помогают им в получении достоверных результатов. Для мониторинга применяемых методик и распознавания возникающих проблем пользуются контрольными картами; для оценки систематической погрешности полученных результатов применяют *CRM*. Эти мероприятия зачастую называют внутренним контролем качества (*IQC*). В дополнение ко всем этим мероприятиям чрезвычайно полезно для лабораторий получить независимую оценку своей деятельности и воспользоваться возможностью сравнения своих результатов с результатами других лабораторий, выполняющих подобные аналитические работы. Существует два основных вида межлабораторных исследований, а именно: программы проверки квалификации (*PT*) и межлабораторные совместные исследования.

Вопрос 7.1

Как вы полагаете, в чем состоит основное отличие программы проверки квалификации от совместного исследования?

Ответ

Программа проверки квалификации проверяет результаты участвующих в ней лабораторий, в то время как целью межлабораторного совместного исследования является проверка рабочих характеристик определенной методики.

Эти два различных вида межлабораторных исследований обсуждаются ниже, в следующих разделах.

7.1. Программы проверки квалификации

Основная цель программы проверки квалификации — обеспечить лаборатории возможностью постоянной независимой оценки качества работы. Основная характеристика программ проверки квалификации состоит в том, что оценка качества результатов лаборатории выражается в численных величинах, которые легко интерпретировать статистически. Система оценок должна быть применима к различным ситуациям, в частности, к анализу содержания аналита в определенном интервале концентраций. Например, согласно некоторым схемам, участникам программы предлагается определить содержание аналита в определенном интервале концентраций. Приемлемое значение стандартного отклонения результатов при относительно низкой концентрации (например, 1 мг/кг) может отличаться от приемлемого значения при больших концентрациях (например, 500 мг/кг). Схема расчета численных оценок, традиционно применяемая в программах проверки квалификации, обсуждается в разделе 7.3.3.

Существует два основных типа программ проверки квалификации. Во-первых, это программы, разработанные для оценки квалификации группы лабораторий, занимающихся очень специфическими анализами, например, анализом содержания свинца в крови или количества в воздухе волокон асбеста, собранных на мембранные фильтры. Во-вторых, существуют программы, применяемые для оценки показателей лабораторий определенной отрасли, проводящих анализы конкретного вида. Практически невозможно оценить работу лаборатории при анализе всех возможных типов проб, поскольку число комбинаций «аналит — матрица» чрезвычайно велико. В таком случае выбирают анализы, являющиеся представительными для данной лаборатории (например, определение остаточных количеств различных пестицидов в пищевых продуктах или определение следов металлов в пробах воды).

Каждую из основных программ проверки квалификации можно подразделить на три категории.

1. Субпробы (точечные пробы), отобранные из объема гомогенного материала по принципу случайной выборки, одновременно рассылают в лаборатории, участвующие в программе, как показано на рисунке 7.1а. Эта схема проверки квалификации является наиболее распространенной.
2. Образец продукции или материала делят на две или более части. Каждая лаборатория, участвующая в программе, анализирует субпробу, отобранную из каждой части. Подобную схему часто называют «исследованием разделенной пробы»; она проиллюстрирована на рисунке 7.1б. Схема такого типа, как правило, включает сравнение данных, полученных от небольшого числа лабораторий с целью оценки их как потенциальных или постоянных поставщиков конкретных аналитических услуг.
3. Исследуемая проба последовательно перемещается из одной лаборатории в другую. В отдельных случаях пробу перед тем, как передавать ее в следующую аналитическую лабораторию, возвращают в центральную

лабораторию для того, чтобы выявить изменения, возможно, произошедшие в пробе. Схему такого типа иногда называют программой сличения результатов измерений. Заметим, что подобные схемы редко применяются в области химических измерений.

В некоторых отраслях, в частности, в клиническом анализе, проверка квалификации называется внешней оценкой качества (EQA).

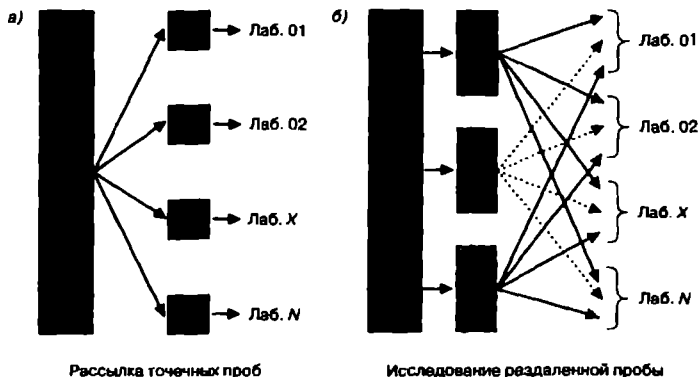


Рис. 7.1. Схема рассылки проб согласно программе проверки квалификации: а) рассылка точечных проб; б) исследование разделенной пробы

Существует множество программ проверки квалификации, которые используют в своей работе различные организации: некоторые примеры представлены в табл. 7.1. Более подробная информация о различных программах проверки квалификации доступна на сайте *EPTIS*, информационной системы *PT*. Там представлена база данных по схемам *PT*, охватывающая большинство отраслей, где проводятся аналитические измерения (www.eptis.bam.de).

Таблица 7.1. Примеры программ проверки квалификации, организуемых британскими провайдерами

Схема	Провайдер	Сфера деятельности (аналитические объекты)
<i>Aquacheck</i>	<i>LGC</i>	Чистые и сточные воды, донные отложения, осадки и почвы
<i>CONTEST</i> (схема проверки компетентности лабораторий, исследующих загрязненность почв)	<i>LGC</i>	Загрязненные почвы
<i>EQA</i> (микробиологический анализ пищевых продуктов)	Управление по охране здоровья	Микроорганизмы в пищевых продуктах

Функционирование программ *PT* описано в совместном протоколе, изданном *IUPAC* [1]. Дополнительная информация представлена в *ISO/IEC Guide 43* [2] и *ILAC Guide 13* [3]¹.

7.3. Применение статистических методов в программах проверки квалификации

Как уже упоминалось, одним из основных аспектов программы *PT* является определение численной оценки качества результатов участников. Существует несколько различных способов определения численной оценки. В основном, они заключаются в сравнении разности между результатом, полученным в лаборатории (\bar{x}), и некоторым целевым или опорным значением (X) и целевым интервалом, например известным стандартным отклонением (σ). У всех систем расчета численной оценки есть определенные критерии приемлемости, благодаря которым участники могут оценить качество своей работы. В данном разделе показано, как определяются опорные значения и целевые интервалы; кроме того, здесь описаны наиболее распространенные системы расчета численных оценок. Подробное обсуждение статистических методов, применяемых в программах *PT*, содержится в *ISO 13528:2005* [4].

Все программы *PT* должны включать описание способов статистической обработки данных (в котором четко показано, как обрабатываются данные и как оцениваются результаты лаборатории), а также описание способа оценки опорного значения для любой характеристики исследуемой пробы. Это очень важно, поскольку результаты отдельных лабораторий оценивают путем сравнения их с опорным значением.

7.3.1 Опорное значение

Опорное значение представляет собой значение, приписанное величине, измеряемой количественно в ходе испытаний по проверке квалификации. Участники могут рассматривать его как «целевое значение». Существует ряд способов установления опорных значений, в том числе:

- по процедуре приготовления;
- по сертифицированным значениям (для *CRM*);
- по установленным значениям (для *RM*);
- по согласованным значениям от экспертных лабораторий;
- по согласованным значениям от лабораторий, участвующих в программе.

Подход выбирает организатор программы после консультаций с участниками программы. У каждого подхода есть как преимущества, так и недостатки, которые обсуждаются в следующих разделах.

¹ В настоящее время руководство ИСО G 43 не действует. Вместо него издан стандарт ИСО 17043. *Conformity assessment — General requirements for proficiency testing* (Оценка соответствия — Общие требования для межлабораторных сравнительных испытаний). — *Прим. науч. ред.*

7.3.1.1. По процедуре приготовления

В данном контексте установление опорного значения предусматривает приготовление «синтетических» испытуемых материалов. Известное количество аналита (или аналит в определенной концентрации) добавляют к приемлемому материалу (т. е. к матрице пробы), не содержащему исследуемого аналита (или содержащему очень малое, но хорошо определяемое количество аналита). Этот процесс называют «усилением» аналита. Установление опорного значения по процедуре приготовления особенно полезно в тех случаях, когда аналит добавляют к исследуемым объектам (например, наносят на фильтры). Одним из преимуществ данного подхода является то, что аналит, как правило, можно добавить к исследуемому материалу в точно определенном количестве при помощи гравиметрических или волнометрических методов. Это позволяет обеспечить прямую прослеживаемость и оценку неопределенности опорного значения.

Тем не менее, с этим подходом связан ряд проблем. Могут возникнуть трудности при изготовлении материала достаточной степени гомогенности из-за проблем, связанных со смешиванием аналита с матрицей пробы. Кроме того, трудности могут возникнуть при изготовлении холостой пробы или достаточно хорошо определяемого исследуемого материала. И еще — «синтетический» материал может проявлять свойства, отличные от свойств «природного» материала. Аналит может находиться в другой химической форме, или же его связь с матрицей аналита может оказаться ослабленной. По названным причинам метод «по процедуре приготовления» неприменим при анализе многих типов проб.

7.3.1.2. Сертифицированные значения CRM

При наличии приемлемой матрицы пробы и концентрации аналита, сертифицированные образцы сравнения (CRM) являются идеальными материалами для программ PT. Опорную точку здесь представляет сертифицированное значение, указанное в сертификате, сопровождающем CRM. В сертификате также представлена оценка неопределенности для сертифицированного значения; кроме того, применение CRM обеспечивает прослеживаемость аналитических результатов. Тем не менее, доступность матричных CRM ограничена, и зачастую эти материалы являются дорогостоящими. Поэтому сертифицированные образцы сравнения редко используют в качестве проб, предлагаемых в программах PT.

7.3.1.3. Установленные значения (RM)

Альтернативой использованию матричных CRM в качестве исследуемого материала в программах PT является определение опорного значения первичным методом в экспертной лаборатории (см. главу 5, раздел 5.2), или методикой, прошедшей полную валидацию, с калибровкой при помощи CRM. Это эффективный способ изготовления образца для рассылки в качестве исследуемого материала в программе PT. Однако лаборатория, способная осуществить анализ

приемлемым первичным методом, может не справиться с пробами всех типов. Альтернативный подход: в одной лаборатории анализируют исследуемый материал и соответствующие CRM приемлемым методом в условиях повторяемости. Фактически калибровку RM осуществляют при помощи CRM, что обеспечивает возможность прямой прослеживаемости и оценку неопределенности для исследуемого материала. Нехватка приемлемых CRM является недостатком, ограничивающим применение данного подхода.

7.3.1.4. Согласованные значения от экспертных лабораторий

В данном случае опорное значение устанавливают по данным, полученным в нескольких экспертных лабораториях, проводивших анализ исследуемых проб по программе PT при помощи общепринятого метода сравнения. Эти лаборатории должны продемонстрировать свою квалификацию при проведении измерений, представляющих интерес, получить аккредитацию, использовать CRM и методы, прошедшие валидацию, и иметь отличные показатели в программах PT. Измерения можно проводить до рассылки проб исследуемых материалов или в ходе проведения раунда программы PT. Главным недостатком этого подхода является то, что экспертные лаборатории тоже не являются непогрешимыми, и полученные ими результаты могут содержать неизвестную систематическую погрешность. Однако риск получения результатов, содержащих систематическую ошибку, от нескольких лабораторий снижен по сравнению с риском получения подобных результатов от одной лаборатории, поскольку вероятность предоставления неправильных результатов одновременно всеми экспертными лабораториями относительно мала. Другая потенциальная проблема, связанная с данным подходом, состоит в том, что решение о выборе экспертных лабораторий может оказаться сложным и неоднозначным.

7.3.1.5. Согласованные значения от лабораторий-участников

Зачастую опорное значение определяют по согласованным результатам от всех участников раундов программ PT. Однако если согласованное значение просто приравнять к среднему значению по всем результатам, то оценка приписанного значения, возможно, не будет корректной, ведь при расчете среднего будут учтены и те результаты, которые значительно отличаются от большинства результатов (иногда их называют *выбросами*). Поэтому необходимо воспользоваться методикой уменьшения влияния выбросов при определении опорного значения. Иногда опорное значение приравнивают к среднему по результатам от лабораторий-участников, исключая из обработки выбросы (для идентификация выброса применяют специальные критерии, такие как Q-критерий Диксона или критерий Граббса [5]). Тем не менее, критерии определения выброса редко являются полностью удовлетворительными, особенно в случаях, когда массив данных содержит много потенциальных выбросов. Более современным подходом является применение *робастной статистики*. При использовании методов робастной статистики влияние экстремальных точек в наборе данных

уменьшается, что позволяет лучше оценить такие параметры, как среднее значение и стандартное отклонение. Одним из преимуществ данного подхода является то, что он устраняет проблему идентификации потенциальных выбросов. Существует множество методов робастной статистики. Отдельные общепринятые подходы обсуждаются в разделе 7.3.6.

Определение согласованного значения представляет собой самый простой и наименее затратный способ получения опорного значения. Данный подход представляется приемлемым, если все участники пользуются единой стандартной эмпирической методикой, и в исследовании участвует большое количество лабораторий.

Поскольку данный подход является прямым, зачастую им пользуются и для неэмпирических методов, особенно в тех случаях, когда другие способы определения опорного значения непригодны. Тем не менее, данный подход имеет ряд недостатков, вызывающих несколько потенциальных проблем. Во-первых, нередко оказывается, что группе лабораторий-участников не удастся прийти к реальному консенсусу. Во-вторых, согласованное значение, полученное путем консенсуса, может иметь значительную погрешность. Например, при анализе консервированной томатной пасты на содержание олова возникли проблемы, приведшие к установлению согласованного значения на уровне существенно меньшем, чем уровень реального содержания олова в образце [6]. Применение согласованного значения в таких обстоятельствах может послужить к использованию неподходящей методики (с течением времени участники станут получать результаты, все более приближающиеся по значению друг к другу, однако точкой их схождения явится неправильный ответ!). Наконец, трудно обеспечить прослеживаемость приписанных значений, если методики, которыми пользовались в каждой из лабораторий, участвующих в программе, не известны во всех подробностях.

7.3.2. Целевой диапазон

Целевой диапазон представляет собой стандартное отклонение в исследовании согласно программе *PT*. Его устанавливают организаторы программы, обычно после консультации с экспертами. Целевой диапазон предназначен для установления приемлемых колебаний результатов конкретного анализа. Значение подбирают таким образом, чтобы приемлемая числовая оценка представляла результаты, соответствующие заданной цели. В идеале, тот же самый целевой диапазон, либо в абсолютных единицах (например, 1 мг/кг), либо пропорционально приписанному значению (например, 10% приписанного значения), следует использовать в последовательных раундах программ *PT*, чтобы обеспечить возможность сравнения численной оценки за определенный период времени. Поскольку целевой диапазон непосредственно влияет на количественный показатель, рассчитываемый для каждого участника, изменение диапазона при переходе от раунда к раунду затруднит оценку изменения результатов участников программы.

методов робастной статистики уменьшило влияние экстремальных значений набора данных.

Для данного испытания в рамках программы *PT* на основании критерия «соответствия заданной цели» установлен целевой диапазон на уровне $0,03\%abv$. С учетом приписанного значения (X) = $40,04\%abv$ и вышеупомянутого целевого диапазона, мы можем рассчитать z -индекс по уравнению (7.3); результаты представлены в табл. 7.2. На рис. 7.3 показана диаграмма z -индекса. В данном примере неудовлетворительные оценки у трех лабораторий ($|z| \geq 3$). Оценки всех прочих лабораторий считаются приемлемыми, поскольку их z -показатели ≤ 2 .

Таблица 7.2. Данные, полученные при определении содержания алкоголя в растворе спирта, в раунде программы *PT* (медиана = $40,04\%abv$, $\hat{\sigma} = 0,03\%abv$)

Идентификационный номер лаборатории	Результат (% <i>abv</i>)	$ x_i - median $	z -индекс
1	40,04	0,00	0,0
2	40,02	0,02	-0,7
6	39,81	0,23	-7,7
7	40,04	0,00	0,0
8	40,05	0,01	0,3
9	40,02	0,02	-0,7
12	40,04	0,00	0,0
13	40,02	0,02	-0,7
14	40,05	0,01	0,3
16	40,00	0,04	-1,3
18	39,93	0,11	-3,7
19	40,05	0,01	0,3
20	40,06	0,02	0,7
21	40,03	0,01	-0,3
22	39,98	0,06	-2,0
24	40,05	0,01	0,3
27	40,04	0,00	0,0
28	40,02	0,02	-0,7
29	40,02	0,02	-0,7
31	40,05	0,01	0,3
32	40,04	0,00	0,0
35	40,07	0,03	1,0
42	40,01	0,03	-1,0
47	40,06	0,02	0,7
49	39,98	0,06	-2,0
50	40,04	0,00	0,0

Таблица 7.2. (Продолжение)

Идентификационный номер лаборатории	Результат (%abv)	$ x_i - \text{median} $	z-индекс
52	39,95	0,09	-3,0
57	40,03	0,01	-0,3
60	40,01	0,03	-0,1
62	40,05	0,01	0,3
64	40,06	0,02	0,7
68	40,05	0,01	0,3
78	40,04	0,00	0,0

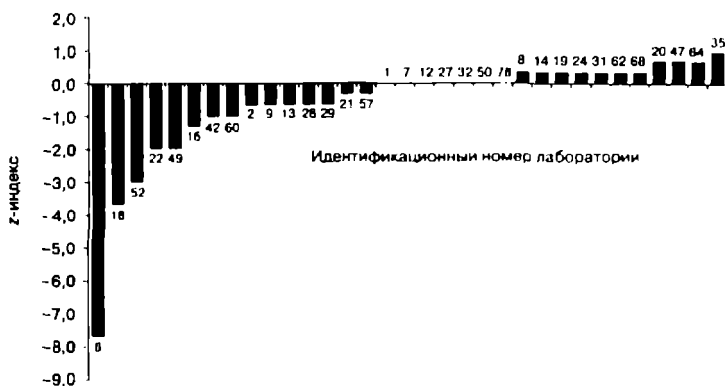


Рис. 7.3. График z-индексов, рассчитанных по данным, представленным в табл. 7.2

7.4. Как извлечь максимальную пользу из участия в программах РТ

Участие в программах проверки квалификации может принести существенную пользу лабораториям. Однако программа сама по себе не может улучшить показатели лаборатории. Участники должны воспользоваться информацией, которую они получают от организаторов программы, для мониторинга качества своей работы и внесения изменений, если это необходимо.

В идеале лаборатории должны рассматривать свое участие в программах РТ как получение дополнительного образования. Учиться нужно на опыте, и не так важно, какими будут оценки — удовлетворительными или нет. Опыт всегда ценен, — как положительный, так и отрицательный. Необходимо научиться извлекать максимальную пользу из участия в программах РТ. Лаборатории должны обрабатывать исследуемые пробы так же, как и рутинные образцы. Если вы

участвуете в программе *PT* и анализируете предложенные для испытания пробы не так, как рутинные рабочие пробы, это будет заметно. Однако вы должны работать с пробами, предложенными для испытания, точно так же, как с нормальными рабочими пробами. Если пробы, исследуемые в программе *PT*, обрабатывают особым способом, то лаборатория не извлечет из участия в программе никакой пользы. Они не узнают практически ничего о качестве своей рутинной работы, если будут работать с пробами, предложенными для исследования в программе *PT*, не так, как с рутинными рабочими пробами.

Участие в программах *PT* является постоянным мероприятием. Поэтому оно является полезным с точки зрения мониторинга деятельности лаборатории за определенный период времени и выявления тенденций. Изменение оценок со временем можно продемонстрировать статистически при помощи таких параметров как *RSZ* и *SSZ* (см. раздел 7.3.4), однако, как уже упоминалось выше, им не всегда можно доверять. Лучше проводить мониторинг оценок путем нанесения их на диаграммы. Диаграммы могут показать тенденции изменения оценок, особая их ценность состоит в том, что они помогают выявить потенциальные проблемы измерительной системы до того, как те становятся серьезными. Данным подходом можно воспользоваться для получения ответа на вопрос: «Является ли неудовлетворительный результат единичным, или же он представляет собой проявление более серьезных долгосрочных проблем?»

В дополнение к мониторингу оценок лаборатории за определенный период времени, можно изучать оценки для групп родственных аналитов. Во многих программах *PT* предлагаются для испытания группы часто встречающихся аналитов, которые нужно проанализировать при помощи единой аналитической методики. Например, при анализе следовых количеств металлов, их извлекают совместно из матрицы, затем определяют одновременно методом оптической эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (*ICP-OES*). Анализ результатов для подобных групп показывает, являются ли аналитические проблемы общими для данной группы (т. е. все результаты являются неудовлетворительными), или же они типичны для одного или нескольких аналитов (т. е. большинство результатов (но не все) являются удовлетворительными). Если все результаты для данной группы являются неудовлетворительными, то почти наверняка проблема является общей, и здесь необходимо проведение исследования и корректирующих действий на основании полученных результатов.

Тест 7.1

Таблица 7.3. Данные, полученные при определении влаги в ячменев в раунде программы *PT*

Идентификационный номер лаборатории	Содержание влаги (%)
1	13,4
2	13,5
3	13,4

Таблица 7.3. (Продолжение)

Идентификационный номер лаборатории	Содержания влаги (%)
4	13,2
5	13,6
6	12,7
7	13,3
8	13,6
9	13,6
10	13,4
11	13,2
12	13,7
13	13,4
14	13,3
15	13,7
16	13,2
17	13,3

Данные, представленные в табл. 7.3, получены при определении влаги в ячмене в одном из раундов программы *PT*. Существует несколько различных способов определения содержания влаги в материале. Все лаборатории, представившие данные к табл. 7.3, пользовались методом высушивания пробы.

По этим данным рассчитайте среднее значение, стандартное отклонение, робастное среднее (медиану) и робастное стандартное отклонение (MAD_R). Если вы не знаете, как рассчитывать среднее значение и стандартное отклонение, см. главу 6, раздел 6.1.3.

Организаторы программы после консультаций с участниками установили целевое стандартное отклонение ($\hat{\sigma}$) на уровне 0,2% по весу. Установите соответствующее опорное значение и рассчитайте z -индексы для каждой лаборатории.

Для какого числа лабораторий показатели оценены как удовлетворительные, сомнительные и неудовлетворительные?

7.5. Совместные исследования

Как уже упоминалось, совместное исследование является скорее испытанием аналитической методики, нежели исследованием результатов работы лаборатории. Каждая лаборатория пользуется указанной методикой для анализа идентичных порций гомогенного материала. В таком случае появляется возможность оценить рабочие характеристики данной аналитической методики. Возможно использование совместных исследований для разработки стандартной методики анализа. Правительственные, торговые ассоциации или метрологические учреждения (например *ISO*) могут потребовать установить стандартный метод измерения конкретного аналита в данной матрице. В таком

случае собирается группа экспертов в данной аналитической области и подготавливает список лабораторий, которым предстоит участвовать в данном исследовании. Рабочая группа назначает координатора исследований и организует совместное исследование. Типичная последовательность событий в подобной ситуации показана ниже:

- текст предложенной методики рассылают всем участникам;
- комментарии относительно предложенной методики участники высылают обратно координатору;
- исправленный текст методики и пробы для анализа рассылают участникам;
- участники выполняют анализ проб;
- результаты рассылают координатору для статистического анализа;
- отчет об исследовании рассылают участникам;
- предложения по исправлению методики вносит координатор после консультаций с участниками.

Целью совместного исследования является оценка рабочих характеристик методики (в частности, ее прецизионности, см. главу 4, раздел 4.3.3) и вывод о ее «соответствии заданной цели». В отличие от проверки квалификации совместное исследование, как правило, является однократным событием, хотя этапы 2–4 возможно, потребуются повторить для получения согласованной методики. Другое отличие между программами *PT* и совместными исследованиями состоит в характеристиках лабораторий-участников. Программы *PT*, как правило, открыты для всех лабораторий, в то время как участников совместных исследований подбирают на основании достижений в конкретной аналитической области, или же они должны продемонстрировать свою компетентность в ходе исследования при анализе стандартов и образцов контроля качества.

Серии стандартов *ISO 5725* подробно описывают организацию совместных исследований [7–12]. Дополнительную информацию можно найти в публикации Горвица [13].

Выводы

В этой главе рассмотрены два типа межлабораторных исследований, в которых может участвовать ваша лаборатория. Важно понимать, что программы *PT* и совместные исследования преследуют разные цели. Первые представляют собой исследование результатов лаборатории, в то время как вторые применяются для оценки рабочих характеристик конкретной аналитической методики. Лаборатории должны участвовать в программах *PT* (если доступны соответствующие программы), так как это обеспечивает независимую проверку результатов лаборатории. В этой главе описаны основные характеристики программ *PT* и представлены способы интерпретации результатов, полученных участниками программ.

Литература

1. Thompson, M., Ellison, S. L. R. and Wood, R., *Pure Appl. Chem.*, 78, 145-196 (2006).
2. Proficiency Testing by Interlaboratory Comparisons – Part 1: Development and Operation of Proficiency Testing Schemes', ISO/TEC Guide 43-1:1997, International Organization for Standardization (ISO) International Electrotechnical Commission (IEC), Geneva, Switzerland, 1997.
3. Guidelines for the Requirements for the Competence of Providers of Proficiency Testing Schemes', ILAC G13:2007, International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC), Silverwater, Australia, 2007.
4. Statistical Methods for Use in Proficiency Testing by Interlaboratory Comparisons, ISO 13528:2005, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2005.
5. Miller, J. N. and Miller, J. M., *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*, 5th Edition, ISBN 0-13-129192-0, Pearson Education Ltd, Harlow, UK, 2005.
6. Sargent, M. and Holcombe, G., *VAM Bull*, Issue 34, 19-23 (2006). [<http://www.nmschembio.org.uk>] (accessed 8 November, 2007).
7. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results – Part 1: General Principles and Definitions, ISO 5725-1:1994, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1994.
8. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results – Part 2: Basic Method for the Determination of Repeatability and Reproducibility of a Standard Measurement Method, ISO 5725-2:1994, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1994.
9. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results – Part 3: Intermediate Measures of the Precision of a Standard Measurement Method, ISO 5725-3:1994, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1994.
10. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results – Part 4: Basic Methods for the Determination of the Trueness of a Standard Measurement Method', ISO 5725-4:1994, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1994.
11. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results – Part 5: Alternative Methods for the Determination of the Precision of a Standard Measurement Method, ISO 5725-5:1998, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1998.
12. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results – Part 6: Use in Practice of Accuracy Values, ISO 5725-6:1994, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 1994.
13. Horwitz, W., *Pure Appl. Chem.*, 67, 331-343 (1995).

ГЛАВА 8

Документация. Управление документами

Темы главы

- Принципы надлежащего учета информации.
Факторы, включаемые в контролируемые документы.
Принципы надлежащей практики составления отчетов для заказчиков.
Различие понятий «мнение» и «толкование».
- Включение мнений и толкований в область аккредитации.

8.1. Документация

Документом высшего уровня в системе менеджмента качества является руководство по управлению качеством — общий документ, устанавливающий структуру системы менеджмента и политику руководства по ключевым аспектам системы. Функционирование системы менеджмента, а также процедуры, которым должен следовать персонал для того, чтобы гарантировать качество результатов/услуг, подробно изложены в ряде вспомогательных документов. Внутренняя связь документации представлена в главе 9, на рис. 9.1.

8.1.1. Руководство по качеству

Содержание, объем и формат руководства по качеству зависят от особенностей организации. Как сказано в главе 9, стандарты менеджмента качества, применяемые в лабораториях, *ISO/IEC 17025* и *ISO 9001*, позволяют применять гибкие подходы при его составлении [1, 2]. Когда лаборатория приступает к составлению собственного руководства по качеству, процесс согласования его содержания с системой менеджмента вполне может выявить ряд несоответствий. Может оказаться, что в лаборатории действуют различные инструкции, а некоторые мероприятия не выполняются. Руководство по качеству охватывает аспекты деятельности, общие для всей организации. Содержание руководства должно включать такие разделы как:

- заявление о политике в области качества;
- сфера действия системы менеджмента, общая структура организации и менеджмента;
- роль и ответственность технического руководства и менеджера по качеству;
- аудит качества и анализ системы менеджмента;
- описание взаимосвязи между вспомогательными документами;

- заключение контракта и требования заказчика;
- алгоритм реакции на претензии заказчиков;
- управление документами;
- квалификация персонала и тренинги;
- лабораторная окружающая среда;
- технические требования системы менеджмента качества;
- техника безопасности.

В руководстве изложены заявления о политике в каждой области, а не подробные инструкции по выполнению процедур.

8.1.2. Вспомогательные документы

Вспомогательные документы содержат информацию о том, как функционирует система менеджмента, и описывают процедуры, обеспечивающие качество результатов и услуг, которым обязан следовать персонал. Взаимосвязь между документами представлена в главе 9, на рис. 9.1. Документированные процедуры качества (*QP*) зачастую хранятся в организации централизованно и доступны для всего персонала, а стандартные операционные процедуры (*SOP*) и рабочие инструкции (*WI*) хранятся на местах, поскольку они применимы лишь в определенных подразделениях организации. Несколько примеров документов, которые можно классифицировать как *QP*: подробное описание процесса управления документами; процедуры аудита и анализа системы менеджмента; общие аспекты анализа контрактов; предупреждающие и корректирующие действия; валидация методик и т. д.

Вопрос 8.1

Как вы полагаете, какую информацию следует включить в *SOP* или *WI*?

Ответ

Заметим, что в некоторых организациях, возможно, пользуются терминологией, отличной от применяемой в этой книге, и не разделяют *SOP* и *WI*. *SOP* содержат детали проведения серии операций. В качестве примера *SOP* можно привести подробную инструкцию по осуществлению конкретной аналитической методики. Рабочие инструкции представляют детали выполнения конкретной операции. К *WI* можно отнести руководство по эксплуатации конкретного инструмента, указания по оценке погрешности измерения и калибровке элементов оборудования.

Возможно, вы включили в свой список *SOP*, *WI*, и другие документы, хранящиеся в вашей лаборатории, на вашем участке. Это могут быть, например, руководства по проведению неких мероприятий, таких как валидация методик, а также международные методические рекомендации, описывающие пути достижения достоверных результатов. Отдельные виды деятельности, возможно, охватываются

законодательными нормами; копии соответствующих документов также должны храниться на местах; ссылки на указанные документы, возможно, включены в *SOP*. Руководства по эксплуатации оборудования также хранятся на местах.

8.1.3. Управление записями

Важной частью системы лабораторного менеджмента является документация. Существует несколько типов документов, в том числе документы, описывающие все схемы и процедуры, например, схемы организационной структуры, стандартные операционные процедуры, журналы эксплуатации оборудования, журналы ежедневных служебных записей, а также инструкции и записи, относящиеся к анализу конкретных проб или к отдельным контрактам. Подобная документация охватывает все аспекты деятельности лаборатории; документы показывают, что происходило в прошлом, и что планируется осуществить в будущем. В совокупности они представляют собой запись событий. Надлежащий порядок ведения записей является существенной частью деятельности любой хорошо управляемой лаборатории и составляет основу для эффективной работы системы качества. Осуществлять руководство помогает система управления записями. Эта глава описывает, как следует производить записи, а также их использовать, изменять, сохранять и контролировать.

8.1.4. Записи

«Записи» представляют собой информацию, постоянно или регулярно сохраняемую на определенных носителях. Запись содержит информацию о том, кто, где, когда и как произвел какое-либо действие. Далее подробно обсуждается ведение записей, на бумаге (до настоящего времени преобладающий способ). Тем не менее, те же принципы применимы и к другим способам ведения записей.

Назначение записей — обеспечить возможность восстановления неискаженной информации немедленно по мере необходимости. Записи нужно вести так, чтобы любой человек в будущем мог проследить с точностью, что было сделано. Важно, чтобы записи были завершенными и хранились в течение определенного времени. В лабораториях записи служат для проведения мониторинга, контроля, связи, а также в качестве доказательств.

Вопрос 8.2

Рассмотрим четыре вида обычной деятельности лаборатории. Для каждого случая перечислите несколько примеров необходимых записей:

1. Закупки.
2. Лабораторные процедуры.
3. Переговоры с заказчиком.
4. Аналитическая работа.

Ответ

1. Закупки — заказы на покупку, накладные, квитанции, документы по инвентаризации запасов, информация по тендерам, финансовые счета.
2. Лабораторные процедуры — аналитические методики; правила калибровки инструментов; процедуры по эксплуатации и очистке оборудования; записи, сделанные при обучении персонала; формы записи претензий заказчика; контроль качества.
3. Переговоры с заказчиками — заявки на проведение анализа, оценки стоимости работ, рабочие задания, аналитические отчеты, оплаченные счета.
4. Аналитическая работа — рабочие журналы и таблицы, аналитические данные, контрольные карты, записи по калибровке (градуировке).

Очевидно одно: существует множество типов записей и множество способов их использования. Чтобы обеспечить соответствие записей их назначению, требуется создать систему внесения, идентификации, контроля, копирования, использования, удаления из базы, изменения, хранения и архивирования записей. В наше время, когда обработка данных практикуется очень широко, создать подобную систему сравнительно просто.

8.1.5. Внесение записей

Для каждого вида записи в лаборатории должны существовать правила, определяющие, что такое «правильное» и «неправильное» внесение записи. Это совершенно необходимо для последовательного ведения документации, а также для гарантии того, что каждая запись содержит соответствующее количество информации, изложенной в доступной для понимания форме. Предпочтительный способ ведения записей часто предполагает принятый формат или схему. Если вы попросите нескольких человек предоставить описание определенной процедуры, вас, вероятно, встревожит то, до какой степени будут различаться сделанные ими описания. Это происходит потому, что у разных людей существуют разные представления о том, что считать важным или очевидным. Четкое и внятное описание процедуры или ведение соответствующих записей, которыми могли бы пользоваться практически все остальные сотрудники — непростая задача. Чтобы справиться с ней на должном уровне, требуется специальное обучение и опыт работы. Помогает упростить процедуру применение согласованных форматов или схем записей.

Правильно изложить информацию в записи важно и, зачастую, довольно трудно. Возможно, составление некоторых видов документов следует поручить специалистам-экспертам в данной области. Например, аналитические методики и процедуры должны быть изложены четко и ясно; возможность неоднозначной трактовки текста здесь недопустима. Инструкции по выполнению аналитических

процедур должны обеспечить безопасность работника, быть однозначными и достаточно подробными для того, чтобы любой работник, пользующийся данной инструкцией, мог понять, как ему/ей следует действовать.

Возможно, следует назначить ответственных за ведение определенного вида записей, например, за записи, связанные с исполнением методик. Чтобы обеспечить преемственность, существует обычная практика наделения одного сотрудника полномочиями по признанию записей пригодными к использованию.

Для удобства записи результатов, наблюдений и других аналитических данных лаборатория может разработать, изготовить и использовать напечатанные формы документов. Этот подход обладает рядом преимуществ, поскольку обеспечивает единообразие при ведении записей и расчетов, поощряет обучение персонала, упрощает проверки и поиск ошибок; кроме того, он является экономически эффективным.

8.1.6. Идентификация записи

Важной частью системы управления записями является возможность найти запись и определить, какого рода информация она содержит; кто и когда произвел упомянутую запись; был ли сотрудник, сделавший запись, уполномочен делать это; является ли содержание записи актуальным в настоящее время; каков статус конфиденциальности записи; какова возможность копирования, а также степень завершенности записи. Большинство упомянутых целей достигается путем нанесения простых идентификаторов на каждую страницу документа. Кроме того, следует составлять реестры и каталоги записей. Реестры записей можно использовать для составления истории записей, текущих версий, а также списков сотрудников, уполномоченных вносить или изменять конкретного вида записи и т. д.

На каждую страницу документа с записями должна быть нанесена следующая информация:

- заглавие (как правило, полное заглавие на первой странице и аббревиатура на следующих страницах);
- номер версии;
- дата;
- номер страницы (зачастую об этом забывают — но это *важно*);
- статус безопасности.

Кроме того, на первой странице должна быть размещена следующая информация:

- ограничение копирования;
- автор и уполномоченное лицо;
- лицо, ответственное за выпуск документа;
- список допущенных сотрудников;
- номер копии (из общего числа копий).

Все эти детали объединены понятием «обработка данных».

8.1.7. Контроль документов и записей

Документами можно пользоваться лишь в том случае, если весь персонал совершенно уверен в их правильности. Документы, являющиеся частью системы менеджмента, такие как *QP*, *SOP*, и *WI*, должны быть рассмотрены и одобрены уполномоченным персоналом. Лаборатория должна установить систему управления документами. Система должна включать подробное описание уникальной идентификации документа (дата выпуска, номер выпуска, номер страницы и общее число страниц), частоту пересмотра документов для обеспечения непрерывного соответствия документов, а также способы удаления из оборота устаревших документов. Если требуется внесение изменений в документы, изменения должны быть согласованы и одобрены. Ответственные за функционирование системы управления документами в лаборатории могут разрешить внесение поправок в документы от руки. Каждую поправку нужно вносить четко, подписывать инициалами и проставлять дату внесения поправки. Специальным указанием должно быть ограничено число поправок, которые можно вносить подобным способом. В отдельных случаях степень сложности изменения текста такова, что внесение изменения от руки недопустимо; в таком случае возникает необходимость в издании новой версии документа. Следует подробно описать, как определяют «сложное изменение». Во всех случаях, новые версии нужно вводить как можно скорее. Все поправки в документах пронумерованы, так что всегда есть возможность по записи найти сотрудника, внесшего поправку. Прочие документы, такие как стандарты, правила, рисунки, программное обеспечение, инструкции по эксплуатации и спецификации также должны быть охвачены системой управления. Отдельные записи и процедуры хранятся в компьютерной системе. На местах должны находиться правила внесения поправок в компьютерные записи, а также информация о том, как следует управлять этим процессом.

Вопрос 8.3

Как вы думаете, почему необходимо управлять записями?

Ответ

Записи фиксируют то, что нужно сделать, и итоговый результат действия. Важно, чтобы записи велись аккуратно; нельзя допускать внесения незарегистрированных изменений. Поэтому записи нужно так же тщательно контролировать, как и другие документы. Важно, чтобы записи можно было легко идентифицировать; они должны быть доступными и храниться столько времени, сколько потребует заказчик. Срок хранения записей может составить до 30 лет, но может оказаться и значительно более коротким. Архивировать записи можно в любом формате. Тем не менее, важно обеспечить их сохранность и возможность ознакомления с ними, если они представлены в электронном формате.

Система менеджмента должна уделить внимание составлению процедуры для работы с претензиями. Это потребует разработки еще одной формы записи. Претензия должна быть зарегистрирована, затем необходимо предпринять действия, направленные на решение проблемы. В результате работы по претензии должны быть проведены корректирующие действия и приняты предупреждающие меры.

Система работы с претензиями дополняет систему, описанную в предыдущем разделе. Система работы с различного вида записями должна быть изложена во вспомогательных инструкциях, которые следует вводить в употребление по мере необходимости. Ответственность за внесение текущей записи в соответствующую версию документа ложится на пользователя. Только сотрудники, обладающие специальными полномочиями, имеют право вносить поправки в тексты, удалять или изменять записи; произведя эти действия, они должны убедиться в том, что внесенные ими изменения доведены до сведения пользователей записей. Зачастую записи содержат конфиденциальную информацию, что должно быть отмечено соответствующими идентификаторами, размещенными на странице. Пользователи отвечают за неразглашение конфиденциальной информации, например, они не должны оставлять документы в открытом виде, чтобы их не могли прочесть люди, не имеющие права доступа.

8.1.8. Отчет о результатах

После получения аналитических результатов обязательно нужно обработать полученные данные для приведения информации к виду, понятному заказчику. Аналитику, составляющему отчет, возможно, придется рассортировать и обработать большой объем разнообразной информации, чтобы получить несколько итоговых численных значений. Результаты анализа стандартных образцов можно использовать для построения градуировочных кривых или калибровки прибора. Результаты анализа образцов контроля качества следует наносить на контрольные карты для того, чтобы подтвердить удовлетворительное функционирование системы во время проведения измерений. Результаты количественного анализа проб рассчитывают путем сравнения со стандартными образцами, проводят соответствующую коррекцию. Далее проверяют результаты, просматривая итоговые цифры в поисках очевидно неправильных данных. На этом этапе полезно обратиться к независимому лицу для проверки, по крайней мере, некоторых результатов на предмет правильности копирования данных и произведенных вычислений. В конечном итоге результаты следует выразить в виде чисел с корректным числом значащих цифр или десятичных разрядов и представить вместе с соответствующим значением неопределенности.

Вызывают особое сожаление ситуации, когда большие усилия, потраченные на сбор данных, обесцениваются за счет ошибок, сделанных при составлении отчета. Процессы вычислений и составления отчета можно упростить, если вести записи четко с самого начала работы. Невозможно переоценить значение основного принципа работы — проверки первичных данных. После того, как получены итоговые результаты, сделаны дополнительные выводы или высказаны

частные мнения, можно приступить к составлению отчета, который будет предоставлен заказчику.

Составить правильный отчет — значит предоставить информацию четко и недвусмысленно в форме, удобной для заказчика. Отсюда вытекает очевидное требование: отчет должен отвечать нуждам заказчика. Заказчики аналитических услуг могут обладать различными научными знаниями. С одной стороны, заказчик может вовсе не иметь научных знаний, а просто заказать анализ пробы для того, чтобы узнать, соответствует ли образец конкретной спецификации. В таком случае от аналитика требуется простой ответ: «да» или «нет». С другой стороны, заказчиком может оказаться такой же аналитик, полностью понимающий научные принципы требуемого анализа, но не обладающий необходимыми ресурсами для его выполнения в своей лаборатории. В этом случае заказчик может затребовать копии всех полученных в процессе анализа результатов, чтобы проверить все вычисления или провести их заново. Между этими двумя крайностями, разумеется, существуют и другие типы заказчиков, обладающих небольшими или весьма обширными научными знаниями, соответственно будут различны и требования к информации, которую они хотели бы видеть в отчетах. В любом случае, при обсуждении работы с заказчиком следует предварительно согласовать уровень информации, которая будет предоставлена в отчете. Если такой формат не согласован, то следует позаботиться, чтобы отчет не содержал неустребованной информации, которая могла бы ввести заказчика в заблуждение. Предоставьте заказчику информацию, которая поможет решить насущную проблему, однако дайте понять, что доступна и дополнительная информация.

Если лаборатория работает в соответствии с определенным стандартом качества, то уровень информации, включенный в отчет для заказчика, может регулироваться законодательно. Если подобный уровень информации приводит заказчика в замешательство, то, как правило, по соглашению с заказчиком и органом надзора за соблюдением стандартов качества, может быть предоставлен упрощенный отчет, при условии, что пропущенная информация остается доступной и может быть передана заказчику при необходимости.

В общем, аналитический отчет следует составлять с учетом следующей информации:

- подробная информация об аналитической лаборатории;
- уникальный номер отчета;
- информация о заказчике;
- дата (даты) получения проб;
- подробные характеристики проб, в том числе регистрационные номера, описание, количественные характеристики, а также состояние проб;
- дата анализа проб;
- ссылки на методики анализа (включая обзор аналитических принципов метода);
- описание особых условий;
- аналитические результаты с указанием неопределенности измерения;

- свидетельства метрологической прослеживаемости результатов;
- пределы обнаружения;
- данные об извлечении аналита (по требованию заказчика);
- данные по прецизионности измерения (по требованию заказчика);
- выводы и рекомендации;
- способы ликвидации отработанных материалов;
- имя и подпись аналитика, составившего отчет, и дата выпуска отчета.

8.1.9. Копирование записей

Этот раздел следовало бы назвать «Ограничения копирования». Если люди начинают копировать записи, не имея на это полномочий, они встают на «путь, приводящий к хаосу». Это особенно справедливо в тех случаях, когда важнейшие записи регулярно обновляются. Рассмотрим следующий пример.

Десять экземпляров методики под индивидуальными номерами централизованно хранятся в лаборатории в ящике стола. Для собственного удобства аналитик сделал несколько неавторизованных копий методики. Методика устарела, издана обновленная версия, официальные авторизованные копии изъяли из ящика стола, на их место положили десять экземпляров обновленного текста методики. Это произошло, когда аналитик, самовольно сделавший десять копий методики, находился в отпуске. Копии устаревшей версии не были изъяты, поскольку об их существовании знает только отсутствующий аналитик. По возвращении из отпуска он продолжает пользоваться устаревшими копиями, пребывая в неведении о наличии обновленной версии. Таким образом, получается, что в лаборатории одновременно используются две различные методики.

Из этого примера можно извлечь разные уроки. Кроме того, что необходимо иметь указания об ограничении копирования документа, нужна еще и строгая инструкция, обеспечивающая выполнение упомянутых указаний. Возможно, окажется целесообразным введение ограничений на использование копировальной техники.

8.1.10. Хранение и архивирование записей

При хранении записей следует обратить внимание на сохранение конфиденциальности, целостности и возможности последовательного восстановления записей. Помните о том, что для записей опасны огонь (высокие температуры), вода (влажность), электрические или магнитные поля, пыль, растворители, солнечный свет и другие виды излучения.

8.2. Мнения и толкования

Отдельные заказчики требуют толкования результатов анализа или мнения аналитиков, например, по вопросу: соответствует ли состав отработанных сточных вод от фабрики требованиям действующего законодательства? В настоящее время

положение по этому аспекту работы аналитика включено в рамки аккредитации лаборатории согласно стандарту *ISO/IEC 17025:2005* [1]. Важно пояснить, что мы называем *мнениями и толкованиями*. В контексте данной книги — это субъективное высказывание на основании результатов, академических и научных знаний, а также опыта аналитика, приобретенного за определенный период времени.

8.2.1. Примеры ситуаций, в которых могут быть затребованы мнения и толкования

Существует общее неправильное представление о том, что мнения и толкования высказывают исключительно судебные специалисты и «официальные аналитики» (например, патологи, ветеринары и т. п.). Тем не менее, с просьбой о подобной услуге обращаются к аналитикам, работающим во многих областях, например, в сфере защиты прав потребителей, геологии/геохимии, исследовании нефти и пищевой промышленности и т. д. Отдельные примеры приведены ниже.

Консультант по строительству заказал лаборатории серию измерений ряда веществ в нескольких пробах почвы, взятых с земельного участка. Анализ проводится для того, чтобы определить, загрязнена ли почва на участке. На основании результатов анализа лаборатория высказывает мнение: почва загрязнена, необходимо удалить слой почвы на глубину 2 м и заполнить удаленный объем «чистой» землей.

Другая ситуация — внутризаводское исследование сточных вод. Пробы доставили в лабораторию, и результаты анализов показали, что произошел сбой в работе системы очистки сточных вод. По мнению лаборатории, вероятной причиной сбоя является засорение фильтров.

Кроме того, мнения могут относиться к использованию результата анализа в судебной защите или при обвинении человека или организации. Это возможно в ряде случаев, например, при определении содержания алкоголя в пробе крови, степени загрязнения пищевых продуктов, состава мясной начинки в пирогах или же при определении происхождения нефти из конкретного месторождения.

В случаях, когда требуются мнения и/или толкования, важно определиться с этим аспектом во время подписания контракта на проведение работ. Если отнестись к этому без должного внимания, то документов, необходимых для доказательства того, что мнение основано на объективных свидетельствах, может не оказаться под рукой. Возможно, придется проследить цепь результатов, включая хранящиеся в архиве, или же возникнет необходимость проведения статистического анализа результатов для формирования правильного заключения. Если потребуются статистический анализ, то важно, чтобы было собрано соответствующее количество результатов; возможно, потребуются воспользоваться результатами конкретных проверок. Четкая процедура экспертизы контракта является существенным элементом системы менеджмента лаборатории, если необходимо доказать компетентность ее сотрудников при высказывании мнений и толкований.

8.2.2. Аккредитация в части «мнений и толкований»

Как упоминалось выше, можно включить «мнения и толкования» в область аккредитации¹. Следует понимать однако, что сами по себе мнения и толкования не подлежат аккредитации. Этот вид аккредитации предоставляется, если лаборатория уже аккредитована согласно стандарту *ISO/IEC 17025* [1]. Стандарт требует, чтобы в лаборатории была установлена процедура авторизации специалиста, уполномоченного высказывать мнение или толковать результаты. Это означает, что в рамках существующей системы лабораторного менеджмента должна быть утверждена процедура, устанавливающая критерии, по которым оценивается специалист, высказывающий мнение. Все критерии можно разделить на две группы, а именно: критерии оценки компетенции и критерии оценки опыта работы.

Вопрос 8.4

Предложите критерии, которые вы могли бы использовать для оценки компетентности, и критерии для оценки опыта работы.

Ответ

Некоторые критерии, перечисленные вами, представлены ниже, однако возможно есть и другие критерии, приемлемые для вашей лаборатории.

В числе критериев оценки компетентности аналитика:

- обширные экспертные знания;
- профессиональные суждения;
- профессиональная честность;
- надлежащая ответственность;
- объективность;
- искусство изложения материала;
- пройденные курсы обучения.

Критерии оценки опыта работы аналитика:

- стаж работы;
- количество проанализированных проб;
- знание типов проб;
- участие в судебных процессах в качестве эксперта;
- количество работ, получивших экспертные оценки;
- профессиональное признание.

¹ Данное утверждение не является официальной точкой зрения *ILAC*. Руководство *ILAC G 18:04/2010 Guideline for the Formulation of Scopes of Accreditation for Laboratories* (руководство по формулированию областей аккредитации лабораторий) не допускает возможности включения в область аккредитации «мнений и толкований». Сами авторы указывают, что мнения и толкования являются изложением субъективного мнения аналитика, что не позволяет рассматривать это субъективное мнение, как часть деятельности лаборатории. — *Прим. науч. ред.*

Составленный вами список, возможно, отличается от предложенного; но может оказаться столь же правомерным, если вы можете его обосновать.

В большой лаборатории удобно составить таблицу: фамилии специалистов, авторизованных для высказывания мнений и толкования результатов, и темы, к которым относится их авторизация.

Аккредитованные лаборатории, ставящие на своих отчетах логотип Аккредитационной службы Великобритании (*UKAS*), должны разъяснить своим заказчикам, попадает ли высказанное лабораторией мнение и/или толкование в рамки аккредитации. Если мнение по отчету или его толкование выпадает за рамки аккредитации, то следует сделать оговорку: «Упомянутые мнения и толкования выпадают за рамки аккредитации *UKAS*». *UKAS* опубликовала руководство, помогающее в интерпретации стандарта *ISO* [3].

Выводы

В данной главе описаны различные виды документов, применяемых в работе аналитической лаборатории. Это документы, используемые системой менеджмента и документы, относящиеся к конкретным участкам деятельности лаборатории. Кроме того, описана система управления документами. Некоторые разделы посвящены ведению записей и управлению ими. Наконец, представлено краткое описание того, что следует понимать под аккредитацией мнений и толкований.

Литература

1. General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, ISO/IEC 17025:2005, International Organization for Standardization (ISO)/International Electrotechnical Commission (IEC), Geneva, Switzerland, 2005.
2. Quality Management Systems — Requirements, ISO 9001:2000, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2000.
3. UKAS Guidance on the Application of ISO/IEC 17025 Dealing with Expressions of Opinions and Interpretations, LAB13, United Kingdom Accreditation Service (UKAS), Feltham, UK, 2001.

ГЛАВА 9

Менеджмент качества

Темы главы

- Выгода от использования системы менеджмента качества в лаборатории.
- Принципы выбора стандарта, определяющего качество работы лаборатории.
- Идентификация главных составляющих системы менеджмента качества в лаборатории.
- Различия между аудитом системы менеджмента качества и анализом системы качества.
- Планирование аудита.
- Необходимость финансирования для поддержки анализа системы качества.
- Определение ответственности персонала всех уровней за качество работы лаборатории.

В предыдущих главах книги мы рассмотрели многие аспекты качества работы лабораторий. Упоминались отдельные стандарты, проведен краткий анализ их сходств и различий. Цель данной главы — более детальное представление компонентов стандартов и демонстрация возможности налаживания четко работающей системы менеджмента качества в лаборатории. Мы расскажем, какая требуется документация и как проходит процесс публичного подтверждения того, что система менеджмента качества работает в соответствии с требованиями международных стандартов. Важно четко понять, что система менеджмента лаборатории или организации в целом охватывает всю деятельность, включая управление качеством, администрацию и технические системы.

Система менеджмента в лаборатории представляет собой систему, определяющую политику и задачи лаборатории, а также пути их достижения. Система менеджмента, охватывающая все аспекты качества работы лаборатории, является частью общей системы. В широком смысле, система представляет собой ряд процедур, разумных с точки зрения здравого смысла, принятых в данной лаборатории и записанных на бумагу для обеспечения их точного соблюдения.

9.1. Система менеджмента

В любой действующей лаборатории через некоторое время устанавливается ряд процедур, соблюдение которых помогает качественно выполнять работу. Некоторые лабораторные процедуры зафиксированы на бумаге, а другие известны лишь некоторым сотрудникам лаборатории. Некоторые вещи считаются

общезвестными — по крайней мере, до того как случается какая-нибудь неприятность из-за того, что не все были осведомлены о правильном образе действий! Поэтому необходимо иметь подробное описание системы менеджмента качества, чтобы каждый сотрудник мог ознакомиться с тем, как она функционирует, и что требуется от него. Как уже упоминалось в главе 2, главным документом системы является руководство по качеству. Руководство по качеству устанавливает структуру системы менеджмента качества для большинства лабораторий и сопровождается рядом вспомогательных документов, содержащих более подробную информацию по частным вопросам, таким как, например, ведение журналов калибровок.

Когда лаборатория приступает к выпуску собственного руководства по качеству, начинается процесс согласования текста с требованиями системы менеджмента качества и обсуждения вопросов, которые следует включить в руководство. При этом возможно выявление ряда несоответствий, например, существования разных практик и мнений в рамках одной лаборатории. Могут произойти и другие неожиданные открытия, например, может обнаружиться, что некоторые процедуры не выполняются вовсе. Когда все вопросы согласованы и записаны, персонал лаборатории получает возможность пользоваться справочником — руководством по качеству, к которому они могут обращаться, если им необходимо проверить, правильно ли они выполняют какие-либо действия. Кроме того, ряд других документов содержит подробное описание процедур.

Вопрос 9.1

Перечислите рабочие инструкции и стандартные процедуры, применяемые в вашей лаборатории, которые, по вашему мнению, попадают в сферу действия системы менеджмента качества, и поэтому должны быть внесены в руководство по качеству.

Ответ

Вероятно, вы включили в ваш список имена сотрудников, ответственных за отдельные участки работы; описали, что и в какой последовательности происходит с пробами; как калибруют и эксплуатируют оборудование; как маркируют пробы и где они хранятся; какие проверки проводятся для обеспечения достоверности результатов. Многие процедуры, регламентирующие, например, закупку канцелярских принадлежностей или очередности приготовления чая, чрезвычайно важны для нормального функционирования лаборатории, однако непосредственно не влияют на качество ее работы. Поэтому они не охвачены системой менеджмента качества и не являются предметом, освещаемым руководством по качеству.

Содержание руководства по качеству для сравнительно крупной лаборатории должно быть изложено в соответствии со списком, представленным в табл. 9.1.

9.1.1. Выгода от внедрения системы менеджмента качества

Затраты на внедрение системы менеджмента качества окупятся за счет получаемой выгоды, которая позволит компенсировать вложения. В большой организации, состоящей из множества лабораторий, выполняющих сложные операции, возрастает вероятность ошибок и неправильных толкований, сохраняющихся в практике аналитической работы, несмотря на то, что они приводят к снижению качества. Даже в маленьких лабораториях отсутствие сотрудника, ушедшего в отпуск или на больничный, вызывает неудобства. Если в рамках системы менеджмента качества аналитические процедуры зафиксированы письменно, и персонал лаборатории к этим записям обращается постоянно, то количество подобных ошибок уменьшается.

Лаборатория, обнаружившая, что выдала неправильные результаты, сталкивается с неприятной перспективой: ей придется информировать заказчиков о том, что произошло, и выступить с предложением о проведении повторного анализа соответствующих проб. Возможно, лаборатории придется компенсировать урон, понесенный заказчиком в результате действий, предпринятых на основании ошибочных результатов. Сведение к минимуму числа ошибок благодаря нормально функционирующей системе означает, что количество ситуаций, требующих дополнительной работы для исправления ошибок, также сводится к минимуму. В результате лаборатория получает значительную экономическую выгоду.

Концепция «получения правильного результата с первого раза» сейчас активно внедряется в промышленности, данный подход, способствующий улучшению имиджа предприятия в глазах заказчика, покажется весьма разумным каждому, кто сталкивался с проблемами некачественных товаров — от автомобиля до тостера. Любая организация, заслужившая репутацию производителя надежных товаров, имеет большое преимущество перед конкурирующей организацией, продукция которой, несмотря на впечатляющие заявленные характеристики, считается ненадежной. Все чаще заказчики требуют свидетельств, подтверждающих надежность результатов, предоставленных лабораторией. Простейший путь для заказчика — настаивать на аккредитации лабораторий, участвующих в тендере, соответствующим независимым органом. Если в лаборатории внедрена система менеджмента качества, получившая оценку и аккредитацию внешним органом, то лаборатория может воспользоваться признанием высоких стандартов своей работы для рекламы оказываемых ею услуг. Фактически все большее число заказчиков услуг лабораторий настаивают на том, чтобы лаборатория, выполняющая для них работу, обладала системой менеджмента качества, признанной соответствующей согласованным Международным стандартам. Заказчики хорошо осведомлены о рисках, связанных с выполнением работ подрядчиками, назначающими низкие цены за свои услуги, поэтому они постоянно ищут лаборатории, обладающие хорошей репутацией, для заключения контрактов.

Таблица 9.1. Пример содержания руководства по качеству**Содержание руководства по качеству***Раздел 1. Общие положения*

1. Термины и определения.
2. Введение и цели.
3. Обзор.
4. Политика качества.
5. Деятельность и область применения.

Раздел 2. Требования к системе менеджмента

6. Общие требования, иерархия и организация.
7. Планирование.
8. Управление документами и записями.
9. Персонал.
 - 9.1. Компетентность, осведомленность и тренинги.
10. Размещение, лабораторная среда и техника безопасности.
11. Вспомогательные службы.
 - 11.1. Получение проб и почты.
 - 11.2. Хранилища.
 - 11.3. Информационные технологии.
12. Тендеры и контракты.
 - 12.1. Анализ контрактов.
13. Закупки.
 - 13.1. Процесс закупок.
 - 13.2. Субподрядчики.
14. Связь с заказчиками.
15. Маркетинг, информация и контакты.
 - 15.1. Общение со средствами массовой информации.
 - 15.2. Маркетинг.
16. Анализ событий, корректирующие и предупреждающие действия.
17. Аудит и анализ системы менеджмента.

Раздел 3. Технические требования

18. Прослеживаемость результатов физических и химических измерений
 - 18.1. Неопределенность измерения.
 - 18.2. Идентификация пробы и прослеживаемость данных.
 - 18.3. Выбор и валидация методики.
 - 18.4. Редко используемые методики.
 - 18.5. Валидация программного обеспечения оборудования.
 - 18.6. Валидация программ табличных расчетов.
 - 18.7. Участие в программах PT, межлабораторных сравнительных испытаниях и обзор результатов.
 - 18.8. Применение образцов для контроля качества и образцов сравнения.
 - 18.9. Применение контрольных карт.
 - 18.10. Проверки пригодности системы.
19. Хранение и обработка проб и материалов.
 - 19.1. Рабочие пробы.
 - 19.2. Надлежащая лабораторная практика.
 - 19.3. Функционирование и менеджмент программ PT.

Таблица 9.1. (Продолжение)

Содержание руководства по качеству
20. Оборудование.
20.1. Управление оборудованием для измерений и мониторинга.
20.2. Сертификаты калибровки.
20.3. Калибровка оборудования и мерной стеклянной посуды.
20.4. Исправление ошибок.
21. Отбор проб.
22. Отчет о результатах.
23. Измерение, анализ и процесс улучшения.
24. Постоянное улучшение системы.
25. Мнения и интерпретации.
26. Статистические методы.

Процесс преобразования совокупности лабораторных процедур в систему менеджмента качества и оформление системы в виде руководства по качеству можно себе представить образно: он напоминает распутывание ниток в мотке. Конечный результат процесса — однородный, структурированный подход к качеству работы лаборатории; в итоге качеством легче управлять, а общая картина становится намного более приятной глазу. Тем не менее, сам процесс «распутывания» занимает много времени (и может оказаться трудоемким).

Поэтому для начала следует приложить усилия для согласования содержания руководства и структуры системы менеджмента качества, а затем представить информацию в виде руководства по качеству. Иногда для завершения этого процесса требуется несколько месяцев. В соответствии с размером заинтересованной лаборатории, для выполнения этой задачи необходимо, чтобы несколько сотрудников уделили этой работе значительную часть своего времени. Следует помнить, что система менеджмента качества должна быть настроена в соответствии с аналитической работой, а не наоборот.

9.1.2. Типы стандартов менеджмента для лабораторий

Взгляды разных людей и разных лабораторий на то, какие аспекты качества являются важными, и на то, какие стандарты необходимо внедрить в деятельность лаборатории, могут сильно различаться. Это может привести к тому, что каждый заказчик начнет проверять лабораторию, с которой заключается договор на проведение работ, на предмет соответствия требуемым стандартам качества. Это могло бы привести к потере времени и спровоцировать множество конфликтов между заказчиками и лабораториями по поводу мероприятий, обеспечивающих должный контроль качества. Как упоминалось в главе 2, рядом организаций разработаны и опубликованы стандарты систем менеджмента качества, относящиеся к деятельности лабораторий. Таким образом, лабораториям и заказчикам достаточно лишь «снять с полки» соответствующие стандарты.

Стандарты систем менеджмента качества, относящиеся к деятельности химических аналитических лабораторий, разработаны и опубликованы двумя главными организациями:

- организацией экономического сотрудничества и развития (*OECD*), разработавшей принципы надлежащей лабораторной практики, известные под аббревиатурой *GLP*;
- международной организацией по стандартизации (*ISO*), разработавшей ряд стандартов и руководств, относящихся к деятельности лабораторий.

Кроме того, существуют национальные органы, выпускающие особые стандарты для своих собственных государств. Там, где действует стандарт, сравнимый со стандартом *ISO*, для Национального стандарта просто изменяется номер, например, в Великобритании *ISO 9001:2000* действует под номером *BS EN ISO 9001:2000*.

Стандарты, наиболее подходящие для лабораторий, уже упоминались в главе 2. Руководство лаборатории должно рассмотреть все возможности и принять решение о том, какой стандарт более всего подходит для их организации, а затем разработать систему менеджмента качества в соответствии с требованиями выбранного стандарта. Следует помнить, что в терминах стандарта менеджмента, «качество» означает соответствие заданной цели. Высшее руководство организации принимает решение о стандарте менеджмента, наиболее подходящем для их бизнеса.

Вопрос 9.2

Перечислите факторы, которые, по вашему мнению, следует принять во внимание при выборе стандарта для вашей лаборатории.

Ответ

Следует обратить внимание на несколько моментов. Выбор стандарта должен основываться на масштабах и сущности бизнеса, например, решение зависит от того, проводится ли анализ в рамках производственного процесса, или же бизнес заключается в предоставлении аналитических услуг и услуг по калибровке оборудования для внешних заказчиков? Если задачи лаборатории заключаются не просто в предоставлении данных, например, в ее компетенцию входят контроль производственных процессов и принятие решений, то ей подходит для внедрения стандарт *ISO 9001:2000* [1]. Если деятельность организации в какой-то мере связана с регистрацией новых контролируемых (токсических) веществ, то для подобной работы потребуется внедрение стандарта *GLP* [2]. Лаборатории, желающие продемонстрировать свою компетентность в области анализов и калибровки, выбирают стандарт *ISO/IEC 17025:2005* [3]. Крупным лабораториям, которые работают по нескольким направлениям, не ограничиваясь калибровками и анализами, может потребоваться сертификация по *ISO 9001:2000*, а также аккредитация по *ISO/IEC 17025:2005*. Клинические лаборатории могут выбрать либо *ISO/IEC 15189:2007* [4], либо *ISO/IEC 17025:2005*.

Потенциальные заказчики могут быть уверены в том, что лаборатория, соответствующая требованиям определенного стандарта, удовлетворяет и их требованиям, поэтому в собственной проверке нет никакой необходимости. Вот почему организации ставят условие: лаборатория, с которой предполагается заключить контракт на выполнение аналитической работы, должна соответствовать требованиям одного из признанных международных стандартов.

Тест 9.1

Вы работаете в аналитической лаборатории а группе, занимающейся анализом содержания остаточных количеств пестицидов. Ваша компания занимается разработкой методик определения остаточного содержания нового пестицида в пищевом сырье после уборки урожая. Вам предположительно внедрить систему менеджмента качества, поскольку руководитель вашей лаборатории решил, что качество работы вашей аналитической группы должен оценить соответствующий независимый орган.

Какой из следующих стандартов выберете вы в качестве адекватной основы для вашей системы менеджмента и почему?

1. Сертификация по *ISO 9001:2000*.
2. Аккредитация по *ISO/IEC 17025:2005*.
3. Соответствие *GLP*.

9.2. Стандарты, доступные для лабораторий

Пригодные для лабораторий стандарты уже были представлены, и общие их характеристики описаны в главе 2. Некоторым более специфическим составляющим стандартов будет уделено внимание в этой главе. В многопрофильных химических лабораториях чаще всего используют *ISO/IEC 17025* и *GLP*, поэтому мы рассмотрим их более подробно в следующих разделах.

9.2.1. Требования надлежащей лабораторной практики (*GLP*)

Принципы, лежащие в основе этих требований, уже обсуждались в главе 2. Следует помнить, что *GLP* имеет отношение к исследованию в целом, а не к отдельным анализам. В некотором смысле *GLP* имеет весьма ограниченную область применения, поскольку выдвигает требования только к предписанным исследованиям. Определение предписанного исследования было дано в главе 2. Ответственные органы, осуществляющие мониторинг, выносят суждение о соответствии правилам *GLP* — в Великобритании это орган мониторинга *GLP* при Департаменте здравоохранения. Лаборатория может объявить о том, что она функционирует в соответствии с принципами *GLP*. Однако регулирующие органы потребуют включения лаборатории в государственную программу соответствия *GLP* и проведения инспекции государственным органом мониторинга *GLP* для того, чтобы они могли принимать данные лабораторных исследований. Основные требования программы *GLP* представлены в следующем разделе.

9.2.1.1. Менеджмент

Сферы ответственности персонала и структура системы менеджмента лаборатории должны быть четко прописаны в организационных диаграммах, описаниях должностных обязанностей и «*curriculum vitae*» персонала, выполняющего исследования¹. Кроме того, в лаборатории должны находиться обновляемые записи о квалификации персонала и о пройденных курсах обучения, а также прочие записи, подтверждающие квалификацию, необходимую для выполнения работы.

9.2.1.2. Роль руководителя исследования

Руководитель исследования несет полную ответственность за исследование, согласования плана исследований и любые изменения в процессе исследования. На руководителя возложена ответственность за осуществление надзора за технической стороной исследования, вследствие чего он должен обладать соответствующей квалификацией и опытом работы. Руководитель исследования должен обеспечить соответствие согласованным протоколам, при этом неизбежные отклонения от протокола должны быть оправданы и полностью документированы. Кроме того, руководитель исследования отвечает за:

- надзор за записями данных в ходе исследования;
- обеспечение валидации всех компьютерных систем, применяющихся в исследовании;
- подготовку итогового отчета и архивирование соответствующих материалов;
- обозначение степени соответствия параметрам исследования, зафиксированным в договоре, и степени соответствия исследования требованиям *GLP*;
- подписание итогового отчета, подтверждающее, что руководитель принимает ответственность за достоверность представленных данных.

Должна быть разработана документированная процедура смещения руководителя исследования с должности в случае необходимости. В дополнение, при многоплановых исследованиях на каждое направление работы должен быть назначен *научный руководитель*. Научный руководитель должен обладать соответствующей квалификацией и опытом работы для руководства порученным ему направлением исследования.

9.2.1.3. Программа обеспечения качества

На местах должны существовать системы мониторинга в процессе исследования и проверки соответствия всех рабочих систем требованиям *GLP*, фиксации обозначившихся проблем и корректирующих действий. Сотрудник, ответственный за процедуры обеспечения качества, не должен быть связан с исследованием, подвергаемым аудиту. В крупных организациях может быть создан специальный *отдел по обеспечению качества*, но для малых организаций это не подходит.

¹ В отличие от резюме, представляющего краткие сведения о соискателе, «*curriculum vitae*» является полным объективным описанием опыта, достижений и недостатков сотрудника. — *Прим. науч. ред.*

9.2.1.4. Помещения

Для выполняемой работы должны использоваться соответствующие помещения. Необходимо разработать процедуры доставки исследуемых материалов, их обработки и хранения, выдачи образцов для анализа, чтобы можно было провести аудит записей по использованию исследуемого материала. Планировка помещений для исследований должна предусматривать выделение отдельных участков для различных видов деятельности, что позволит соответствующим образом проводить все предписанные исследования. Нужно выделить соответствующий участок для размещения архивов записей и хранения образцов, полученных в ходе каждого исследования.

Помещение для исследований или специальный участок помещения лаборатории можно использовать для проведения как предписанных исследований (согласно требованиям *GLP*), так и для других видов работы (не требующих соблюдения принципов *GLP*). В подобных ситуациях следует принять меры, чтобы не нарушить принципы *GLP* при проведении предписанных исследований. Нужно искать пути решения этих проблем для того, чтобы обеспечить соблюдение принципов *GLP* в работе лаборатории в целом.

9.2.1.5. Оборудование

Оборудование должно быть пригодным к применению; его нужно правильно эксплуатировать и соответствующим образом калибровать, если это необходимо. Компьютерные системы, применяемые для расчета, хранения или извлечения данных должны быть правильно размещены, иметь соответствующую комплектацию и обладать достаточной производительностью, и, кроме того, пройти валидацию. Если для контроля параметров окружающей среды применяются компьютерные системы, то все вышесказанное относится и к ним. Вопросы, связанные с компьютерными системами, рассмотрены в разделе 9.2.1.8.

9.2.1.6. Инструкции по работе с испытательным оборудованием

Стандартные операционные процедуры (*SOP*) должны быть соответствующим образом авторизованы, документированы и доступны для персонала, выполняющего работу. Эти документы необходимо правильно маркировать и контролировать, чтобы весь персонал пользовался текущей версией, а не устаревшими версиями или измененными копиями. Нужно регулярно проводить анализ существующих *SOP*, чтобы убедиться в их соответствии программе исследований. Требуется определенная система для того, чтобы «приостановленные» версии регистрировались и были доступны; в этом случае возможна реконструкция исследований, проведенных в прошлом с использованием существовавших в то время *SOP*, если в этом возникнет необходимость.

Состояние исследуемого материала должно быть подробно описано; описание фиксирует идентичность, чистоту и характеристики вещества. Исследуемые материалы и материалы сравнения необходимо хранить отдельно для того, чтобы

избежать загрязнения и уменьшить вероятность путаницы. Реактивы и растворы должны быть четко маркированы, на этикетке указывают сроки и условия хранения, если это необходимо. Следует позаботиться о достаточном запасе материалов с учетом продолжительности исследования.

9.2.1.7. Планирование и проведение исследования

Перед тем, как начинать исследование, нужно подготовить и согласовать его план. В плане должны быть четко определены: название и цель исследования, для кого и кем выполняется исследование, расписание исследования и система его проведения. Применяемые методики исследования должны быть документированы, равно как и статистические методы, используемые для обработки данных. Нужно представить описание системы хранения записей с указанием фамилий лиц, уполномоченных утверждать и выпускать отчет с результатами исследования.

Исследование проводится в соответствии с планом, все полученные данные немедленно фиксируют, ставится подпись или инициалы лица, внесшего запись, а также дата внесения записи. Все поправки должны содержать информацию о том, кто, когда и зачем внес упомянутую поправку. Дата оригинальной записи должна остаться читаемой. Если в план исследования вносят какие-либо изменения, они должны быть одобрены руководителем исследования после согласования с заказчиком и документированы. Поправка должна сопровождаться пояснением причин ее внесения и подробным описанием изменений.

9.2.1.8. Требования к компьютеризованным системам и электронным записям

Все чаще в лабораторных операциях используются компьютеризированные системы и электронные записи. Однако возможно сохранение записей, как в виде бумажных документов, так и в электронном формате, а требуемая система обеспечения качества в некоторой степени зависит от формата окончательного документа. Поскольку для хранения бумажных документов требуется много места, электронный формат становится все более популярным; кроме того, пользователи привлекает легкость поиска информации, хранящейся в электронном виде. Требования, предъявляемые к записям на бумаге, например, контроль изменений, удобочитаемость и архивирование, в равной степени относятся и к электронным записям. Возможно, для работы с электронными документами потребуется разработка новых процедур.

Компьютеризованные системы (как оборудование, так и программное обеспечение), применяемые в исследованиях в рамках *GLP*, должны соответствовать принципам *GLP*. Это относится к разработке, валидации, функционированию и техническому обслуживанию системы. Валидация означает, что были проведены испытания, подтверждающие соответствие системы заданным целям. Как и всякая процедура, валидация использует объективные свидетельства для подтверждения соответствия системы предварительно установленным параметрам. Существует множество типов компьютерных систем: от персональных

компьютеров и программируемых аналитических приборов до лабораторных систем управления информацией (*LIMS*). Степень валидации зависит от влияния системы на качество продукции, безопасности и сохранности записей. Для оценки необходимой степени валидации можно применить подход, учитывающий риски, сосредотачивающий усилия на критических моментах. Компьютеризированная аналитическая система, функционирующая в лаборатории качества, требует полной валидации (квалификации оборудования) с установлением четких границ применения, поскольку она сильно влияет на результаты. Риск от использования непригодной системы очень высок. Система обработки текста, применяемая для составления документов и отчетов, потребует валидации для проверки правильности ее установки, одновременно с валидацией надежных процедур управления изменениями. Рано или поздно неизбежно настанет время для внесения изменений в систему. Принимая это во внимание, следует установить формальную процедуру одобрения и документирования всех изменений, произведенных за все время функционирования системы. Компьютеризированные системы тоже периодически выходят из строя, поэтому должны быть доступны резервные возможности, и установлены документированные процедуры, определяющие порядок действий в таком случае. Если изменения и сбои приводят к изменению работы системы, то может потребоваться повторная валидация. Документация, относящаяся к валидации компьютеризированной системы, должна храниться вместе с другими документами, имеющими отношение к исследованию.

Требования к записям в электронном формате в основном те же, что и к бумажным документам. Если итоговая запись проведена в электронном формате, то возникает необходимость в некоторых дополнительных действиях. Сохранность записей следует поддерживать в течение обычного срока хранения документов. При использовании электронных записей может возникнуть проблема, поскольку проверять следует не только сохранность записей, но и их удобочитаемость. Возможно, появится необходимость в переносе записей в другую систему. Каждые пять лет, или же в соответствии с рекомендациями производителя носителей информации, разумно проверять хранящиеся носители информации и переводить информацию на новые носители. В процесс переноса информации встраивают операции проверки для обеспечения сохранности материалов. Важно, чтобы этот процесс прошел валидацию, что гарантирует отсутствие потери информации или искажения данных.

В компьютеризованную систему, предназначенную для сбора, обработки, выдачи данных или электронного хранения необработанных данных, должна быть встроена программа отслеживания всех событий — «контрольный след». Важно, чтобы сохранились и изменения и исходные данные, и чтобы можно было ознакомиться с причинами внесения изменений. Всегда должно быть ясно, кто вошел в систему и внес те или иные изменения в данные. Это означает, что необходимо фиксировать время входа в систему и использовать электронные подписи. Если исследование проводится в различных часовых поясах, то время входа в систему должно быть указано так, чтобы не допустить неоднозначных толкований.

При проведении исследований в соответствии с принципами *GLP* существенное внимание уделяется защите данных, в каком бы формате они ни были представлены. За безопасность компьютерных систем, как правило, несет ответственность служба безопасности организации. Возможно, понадобятся дополнительные меры предосторожности, если оборудование расположено удаленно. Безопасный вход в систему обычно осуществляется за счет персональной идентификации регулярно изменяемого пароля.

Руководитель исследования должен понимать, в какой степени компьютеризированная система может повлиять на результаты исследования. Группа обеспечения качества также должна проверять выполнение процедур, чтобы обеспечить соответствие принципам *GLP* на всех этапах разработки, применения и технического обслуживания систем. Процедуры требуют входа в систему с ограничением «только для чтения».

Организации, управляемые Администрацией по продуктам питания и лекарствам США (*FDA*), должны работать в соответствии со Сводом федеральных правил 21 *CFR*, часть 11 [5]. *FDA* опубликован руководящий документ по применению правил в отношении электронных записей и электронных подписей [6]. Информация, представленная в части 11, относится к записям, сделанным в соответствии с предписывающими правилами, или записям, сделанным для демонстрации соответствия предписывающим правилам. В этом контексте предписывающие правила представляют собой основополагающие требования, изложенные в Федеральном законе о пищевых продуктах, лекарственных средствах и косметике и Законе об общественном здравоохранении, а также в правилах *FDA* (например, в правилах *GLP*), в дополнение к изложенным в части 11.

Может показаться, что выполнение правил требует громадных усилий, однако масштаб усилий должен соответствовать уровню риска. Поэтому исходной точкой должна стать оценка степени риска, разделяющая системы на три категории — высокого, среднего и низкого риска, в зависимости от степени их влияния на качество итогового результата. Электронные записи в системах, являющиеся критически важными для исследования, следует детально анализировать в течение всего срока их существования. Описанный ниже процесс представляет собой возможный подход к планированию исследования с учетом рисков.

- Определить требования предписывающих правил.
- Идентифицировать электронные записи, требующие подтверждения соответствия.
- Документировать текущую практику.
- Определить порядок доступа пользователей к данным.
- Перечислить представителей персонала, уполномоченных вносить изменения в данные.
- Оценить влияние изменений на качество результатов.
- Использовать собранную информацию для того, чтобы определить, где требуется электронный «контрольный след».

Данный подход позволит сократить объем работы и определить, где требуется определенная процедура для внесения изменений в текущую практику, например, ограниченный доступ, и существует необходимость проверок, встроенных в процесс. Затем все это необходимо документировать в виде одного или нескольких текстов *SOP*. Более подробная информация доступна на сайте, посвященном вопросам правового регулирования [7].

9.2.1.9. Итоговый отчет

Формат итогового отчета о результатах исследования точно определен, и руководитель исследования отвечает за его составление. Предмет исследования и название исследования необходимо четко обозначить, наряду с датой начала и окончания исследования. Нужно представить заключение группы обеспечения качества о том, что исследование в целом и все критически важные аспекты работы проводятся в соответствии с принципами *GLP*. Следует перечислить сотрудников, принимающих участие в исследовании, вместе с их адресами, включая руководителя исследования, научного руководителя и всех научных сотрудников, принимавших участие в составлении отчета. Материалы, подлежащие хранению (исследуемые пробы и образцы сравнения), передают в архив.

9.2.1.10. Сохранение данных

Важно, чтобы все полученные данные, а также записи и пробы (по возможности) были сохранены и доступны для будущей инспекции. Это означает, что должен существовать охраняемый и соответственно контролируемый архив со штатным архивистом. В архив передают копию плана исследования, отчеты об обеспечении качества, списки сотрудников (вместе с их *«curriculum vitae»* и записями о пройденных курсах обучения). Допуск в архив нужно строго контролировать, любые дополнения или изъятия из архива следует документировать (см. также раздел 9.2.1.8 об электронных записях). Подобные акты изъятия или добавления материалов в архив может осуществлять только уполномоченный персонал.

9.2.1.11. Аудит

Обычно орган мониторинга *GLP* Великобритании проводит инспекцию лабораторий для оценки соответствия их деятельности принципам *GLP* один раз в два года. Первичная инспекция сосредотачивается на проверке внедрения всех систем, необходимых согласно правилам *GLP*; ее называют «инспекцией по внедрению». Последующие инспекции подтверждают соответствие деятельности лаборатории принципам *GLP*. Все выявленные в ходе инспекции несоответствия должны быть скорректированы, прежде чем лаборатория получит «Декларацию о соответствии», являющуюся официальным документом, подтверждающим оценку органа мониторинга о соответствии системы качества лаборатории требованиям *GLP*.

В дополнение к регулярным инспекциям, проводящимся один раз в два года, специальные инспекции конкретных исследований могут проводиться по особой

просьбе регулирующих органов, как в Великобритании, так и за рубежом. Кроме того, возможны посещения экспертов с целью мониторинга эффективности предпринятых корректирующих действий после обнаружения в ходе инспекции серьезных нарушений.

9.2.1.12. Сравнение с ISO/IEC 17025:2005

Мониторинг соответствия *GLP* не только отслеживает процедуры и практики, применяемые в исследовательских лабораториях при выполнении предписанных работ с химическими продуктами (например, промышленными химическими веществами, фармацевтической продукцией, ветеринарными препаратами, пищевыми продуктами и добавками, косметикой), но также оценивает их исполнение. Важно обеспечить возможность реконструкции исследования и представления неискаженных данных в будущем. В некоторых отношениях требования *GLP* являются более строгими, чем требования *ISO/IEC 17025:2005*, включающие записи и отчеты о данных. Данные по менеджменту следует хранить в архиве, чтобы обеспечить возможность полной реконструкции исследования. Другое существенное отличие состоит в том, что соответствие *GLP* устанавливается применительно к исследованию в целом, а аккредитация по *ISO/IEC 17025:2005* проводится применительно к методике анализа. Некоторые другие отличия представлены в табл. 9.2.

Таблица 9.2. Некоторые различия между соответствием *GLP* и аккредитацией по *ISO/IEC 17025:2005*

Требования <i>GLP</i>	Требования <i>ISO/IEC 17025:2005</i>
Четкое определение ответственности персонала	Общее заявление об ответственности персонала
Каждое исследование проходит аудит группой	Внутренний аудит для каждого анализа не предусмотрен
Обеспечения качества: описание систем качества размещено в каждой <i>SOP</i>	Описание системы качества приведено в руководстве по качеству
Каждое исследование завершает подпись руководителя исследования и группы обеспечения качества	Результаты анализов подписывает не группа обеспечения качества, а исполнитель, ответственный за выполнение работы
Есть особые указания относительно хранения, использования и архивирования отчетов и записей	Особые указания относительно хранения отчетов и записей отсутствуют
Необходима проверка соответствия требованиям закона	Не является ограничением с точки зрения закона
Если возникает проблема, ее разрешают в суде	Должны быть разработаны документированные процедуры обращения с претензиями
Хранение проб происходит в соответствии с местными нормативными правилами	Хранение проб и данных в соответствии с политикой лаборатории, или же до приемки результатов заказчиком

9.2.2. Требования *ISO/IEC 17025*

Первое издание документа *ISO/IEC 17025* «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» было выпущено в конце 1999 г. Второе издание *ISO/IEC 17025* было выпущено для приведения документа в соответствие с *ISO 9001:2000*. До 2000 г. во многих странах действовали собственные стандарты аккредитации. Введение *ISO/IEC 17025* означает, что с этого момента существует единый документ, признанный на международном уровне, на котором основываются стандарты оценки компетентности лабораторий национальными органами аккредитации. Стандарт включает два основных раздела; раздел 4 посвящен требованиям к менеджменту, а раздел 5 относится к техническим требованиям. Требования к менеджменту весьма схожи с требованиями *ISO 9001:2000*. Соответствие требованиям *ISO/IEC 17025* означает, что в лаборатории функционирует система менеджмента, отвечающая принципам *ISO 9001*, и лаборатории не нужна сертификация по *ISO 9001:2000*. Более подробно требования *ISO 9001:2000* рассмотрены в разделе 9.2.3. В раздел 4 стандарта *ISO/IEC 17025* включено пятнадцать основных подразделов и Приложение А, содержащее таблицу соответствий с положениями *ISO 9001:2000*. Они перечислены далее в порядке появления в тексте стандарта: требования к менеджменту; системы менеджмента качества; управление документацией; анализ запросов и заявок на подряд; заключение субподрядов на проведение анализов и калибровок; приобретение услуг и запасов; обслуживание заказчиков; претензии; управление работами по испытаниям и калибровке, не соответствующими установленным требованиям; улучшение качества; корректирующие действия; предупреждающие действия; управление записями; внутренний аудит и анализ системы менеджмента.

В лаборатории должна функционировать соответствующая система менеджмента качества, описанная в руководстве по качеству. Процедуры аудита и анализа системы менеджмента качества должны быть документированы и внедрены в практику, чтобы лаборатория могла продемонстрировать, что стандарты качества работают, находятся под наблюдением и соответствуют настоящим требованиям. Отметим, что это является внутренней деятельностью лаборатории (см. разделы 9.4 и 9.5).

Кроме того, должна функционировать система, обеспечивающая соответствие персонала выполняемой им работе. Это позволит продемонстрировать аудиторам квалификацию персонала и способы ее проверки. Требования к основному оборудованию должны быть перечислены для подтверждения того, что оно пригодно для выполнения задания, находится в рабочем состоянии и откалибровано, если это необходимо. Для всех приборов должен быть составлен график технического обслуживания. Нужно обеспечить прослеживаемость измерений, — это значит, что лаборатория должна иметь возможность продемонстрировать прослеживаемость калибровок измерительных приборов до национальных или международных стандартов. Если с этим связаны практические проблемы, как например, при некоторых химических

измерениях, потребуются межлабораторные сличения и применение образцов сравнения (предпочтительно сертифицированных образцов сравнения CRM).

Методики и процедуры, включая отбор и обработку пробы, анализ и оценку неопределенности конечного результата, должны соответствовать выполняемой работе. Все используемые методики, стандартные и нестандартные, должны быть полностью документированы и пройти валидацию. Решение о степени валидации следует принимать отдельно для каждого конкретного случая. Должна быть обеспечена постоянная сохранность аналитических данных так, чтобы необработанные данные можно было проверить впоследствии, если в этом возникнет необходимость.

Размещение лаборатории или лабораторная среда должны быть пригодными для проведения соответствующих анализов. Например, лаборатории, занимающиеся анализом следовых количеств металлов, должны продемонстрировать отсутствие риска загрязнения металлами, находящимися поблизости от места проведения анализа или места хранения проб.

Рабочие пробы должны получить уникальные идентификационные номера, их необходимо защитить от повреждений до проведения анализа. Кроме того, должны быть документированы процедуры, разрешающие окончательную ликвидацию проб.

Необходимо внедрить подробную и понятную систему ведения записей, включающую, например, таблицы, рабочие журналы, компьютерные распечатки и рукописные записи; все они должны храниться в течение определенного периода времени, или же по согласованию с заказчиком. Зачастую выбранный срок составляет шесть лет. Содержание отчетов¹ и сертификатов строго определено для того, чтобы гарантировать предоставление заказчикам всей необходимой информации, и чтобы лаборатория не делала преувеличенных заявлений о том, какие аспекты ее деятельности аккредитованы. Документированная система работы с претензиями заказчиков, а также система информирования заказчиков в случае обнаружения несоответствия представленных результатов, должны быть доступными и применяться на местах.

Наконец, строго обозначены рамки, в которых лаборатория имеет право заключать договоры субподряда на проведение анализов или использования услуг внешних организаций, для обеспечения гарантии того, что работа, порученная аккредитованной лабораторией, не будет передана лаборатории с неадекватным уровнем менеджмента качества.

Подведем итоги: стандарт требует, чтобы лаборатория четко документировала все процедуры, гарантировала их правильное выполнение и могла продемонстрировать третьей стороне, что все процедуры проходят контроль и выполняются правильно.

¹ В России результаты испытаний обычно приводятся в «протоколах испытаний». — *Прим. науч. ред.*

9.2.2.1. Требования к менеджменту

Стандарт не требует, чтобы системы менеджмента, внедряемые в организациях, были идентичны друг другу. Система менеджмента качества должна соответствовать сфере деятельности организации, т. е. соответствовать заданной цели. Существует несколько специфических требований, включающих назначение ответственного лица, обладающего полномочиями контролировать систему обеспечения качества. Обычно такая должность называется «менеджер по качеству». Менеджер по качеству напрямую связан с руководством компании, например, с исполнительным директором компании *Chief Executive Officer*. Стандарт особо отмечает, что деятельность лаборатории по оказанию аналитических услуг и калибровке оборудования должна проводиться так, чтобы удовлетворять не только требованиям стандарта, но и заказчика или нормативного органа. Деятельность крупных организаций не ограничивается анализами и/или калибровками. На структурной схеме организации должна быть показана ответственность персонала, вовлеченного в деятельность лаборатории или связанного с ней. Это позволяет выявить точки потенциальных конфликтов интересов и предотвратить их развитие. Следует также разработать меры, гарантирующие конфиденциальность информации, связанной с заказчиками.

9.2.2.2. Технические требования

Большинство технических требований стандарта описано в главах 4–7. Требования к аналитической работе, включая выбор и валидацию методики, описаны в главе 4. Другие требования к проведению измерений, такие как калибровки, прослеживаемость результатов и квалификация оборудования описаны в главе 5. Некоторые общие положения, о которых еще не шла речь, представлены в следующих разделах. Уже упоминалось о том, что персонал должен быть специально обучен, а квалификация сотрудников, выполняющих аналитическую работу, должна быть подтверждена. Это относится как к постоянным сотрудникам, так и к работающим по контракту. Для всех сотрудников лаборатории должны существовать документированные «должностные обязанности». Еще более строгие требования предъявляют к сотрудникам, уполномоченным высказывать мнения и давать интерпретации полученных результатов.

9.2.3. Требования ISO 9001

Как уже упоминалось в главе 2, стандарт ISO 9001 «Системы менеджмента качества. Требования» лаборатории все чаще принимают при работе с аспектами бизнеса, не связанными с деятельностью непосредственно лаборатории. Это происходит потому, что данный стандарт относится скорее к управлению процессами и улучшению качества услуг, чем к техническим аспектам. Он требует постоянного совершенствования, что доказывает — управление качеством не является статическим процессом. Требования к таким аспектам системы как

документация, управление документами, ответственность за закупки и общее руководство, в основном, аналогичны требованиям *ISO/IEC 17025*. Это означает, что дополнительные усилия, вероятно, не потребуются. Особые технические требования ограничиваются упоминанием о том, что предоставляемые услуги должны «соответствовать заданной цели». Сертификация не дает гарантии квалификации персонала лаборатории.

9.2.3.1. Политика в области качества

Политику в области качества формирует высшее руководство организации, устанавливая общие задачи для системы менеджмента качества. Заявление о политике в области качества должно включать упоминание о приверженности руководства принципам надлежащей профессиональной практики, соответствии стандартам качества; кроме того, здесь устанавливаются рамки, в которых устанавливают и пересматривают задачи, связанные с обеспечением качества.

9.3. Руководство по качеству и другая документация

В терминах документации требования *ISO/IEC 17025*, *ISO 9001* и *ISO 15189* очень схожи, поэтому их можно рассматривать вместе. Чтобы система менеджмента качества работала эффективно, все ее компоненты (политика, системы, программы, процедуры, инструкции и т. д.) должны быть четко документированы; в таком случае каждый работник организации знает, чего от него ожидают.

Диаграмма на рис. 9.1 изображает различные виды документации, востребованной в аналитической лаборатории.

Главный документ системы документации обычно называется «Руководство по качеству» (хотя название может быть и другим). Точных требований к содержанию и формату руководства нет ни в *ISO/IEC 17025*, ни в *ISO 9001*. *ISO 15189* предлагает приблизительную таблицу содержания руководства по качеству. Подобный пример представлен в табл. 9.1. В руководстве по качеству описана структура системы менеджмента и политика менеджмента по ключевым аспектам системы. Согласно *ISO/IEC 17025*, должна быть четко определена сфера аккредитации, т. е. совокупность анализов, для выполнения которых аккредитована лаборатория¹. Кроме того, руководство должно включать описание механизмов ответственности менеджмента и технического руководства, а также описание процедур, включая процедуры контроля качества, проводящихся в лаборатории. Руководство по качеству должно содержать инструкции по обучению персонала, однако записи, сделанные в ходе обучения, следует хранить на местах, например, в отделе, где работает сотрудник. В главе 8 вопросы, касающиеся документации, освещены более детально.

¹ ИСО/МЭК 17025 не устанавливает никаких требований ни к области аккредитации, ни к аккредитации вообще. — Прим. науч. ред.

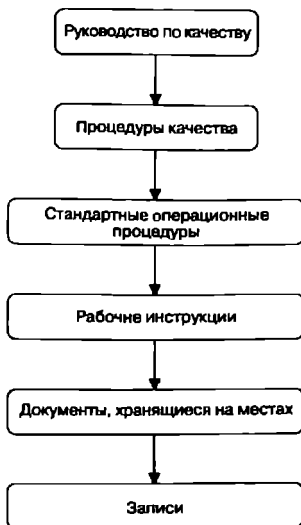


Рис. 9.1. Иерархия документов системы качества

9.4. Аудит

Система проведения аудита и анализа процедур качества является специфическим требованием *ISO/IEC 17025*, *ISO 9001* и *GLP*. Этот аспект критически важен для всех систем менеджмента качества, поэтому мы рассмотрим этот вопрос более детально. Во-первых, и это самое важное, следует понимать, что аудит качества и анализ менеджмента — два разных мероприятия. В данном разделе речь идет об аудите, а в разделе 9.5 будет описан анализ менеджмента.

Аудит качества представляет собой процесс оценки системы менеджмента, действующей в лаборатории, проводимый через определенные промежутки времени на предмет соответствия лабораторных процедур стандарту, проверки эффективности, документирования и выполнения требований персоналом. За проведение аудита качества отвечает менеджер по качеству, который должен планировать и проводить аудиты, а также подбирать других специалистов-аудиторов. Существуют различные виды аудитов, в том числе внутренний аудит, аудит второй и третьей стороной.

Может показаться, что в различных видах аудитов нет необходимости. Тем не менее, несмотря на все документированные процедуры, могут возникать проблемы, связанные со сменой персонала, процедур, оборудования, типов проб и количества анализируемых проб. Чтобы обеспечить постоянное соответствие определенному стандарту качества при регулярных оперативных изменениях,

необходимо проводить аудиты качества. Аудиты помогут выявить потенциальные проблемы и разработать систему их разрешения.

Вопрос 9.3

Как вы полагаете, что подразумевается под различными видами аудита?

Ответ

Возможно, у вас есть опыт прохождения аудита, и вы можете объяснить, что такое *внутренний аудит*. Это инспекция, выполняемая персоналом лаборатории, не имеющим отношения к сфере деятельности, в которой проводится аудит, т.е. к аудируемой деятельности. Аудит, проводимый второй и третьей сторонами, представляет собой *внешний аудит* [8]. Аудит *третьей стороной* осуществляется внешними независимыми организациями, например, органами по сертификации/регистрации/оценке соответствия/аккредитации по требованиям соответствующего стандарта, например, *ISO/IEC 17025*. Аудит *второй стороной* — менее распространенный термин. Этот вид аудита проводит лицо (или лица), внешние по отношению к аудируемой организации, однако имеющие интересы в данной организации. Это может быть заказчик или представитель заказчика.

Для лабораторий, желающих получить внешнюю аккредитацию своей деятельности, необходимо планировать аудиты и делать соответствующие записи, чтобы лаборатория могла продемонстрировать их регулярное проведение. Вы должны помнить: лабораторию не будут критиковать, если проблемы будут обнаруживаться в процессе внутреннего аудита. Важно отслеживать проблемы, обнаруживать их, если они проявляются, и проводить корректирующие действия. Ни одна лаборатория не может полагаться исключительно на периодические оценки внешним органом для подтверждения того, что стандарты качества соблюдаются непрерывно. Этому есть несколько причин.

Оценки третьей стороной проводятся аудиторами, которые могут быть не знакомы с деталями рассматриваемых ими процедур. Аудиторы при всем желании не могут гарантировать обнаружения всех проблем, потенциально существующих в лаборатории. Наблюдения внешних аудиторов следует рассматривать скорее как указания на необходимость анализа определенных видов деятельности лабораторией, чем как простую констатацию несоответствия стандарту. Внешние оценки можно уподобить сертификатам Министерства транспорта, выдаваемым автомобилям — они действительно в день их выпуска, то есть дают «моментальный снимок» положения, существующего в определенный день. Но все же существует вероятность того, что автомобиль сломается на следующий день! Если оценки третьей стороной проводятся один раз в два года, или один раз в три года, то в промежутках между проверками может многое произойти.

В крупных лабораториях, где выполняются десятки или даже сотни различных видов анализов, дополнительные внутренние проверки систем качества

особенно важны. Внешние аудиторы могут лишь надеяться на то, что за одну проверку им удастся пронаблюдать и рассмотреть в деталях относительно небольшое число анализов; таким образом, между детальными рассмотрениями определенного анализа при внешней оценке деятельности лаборатории могут пройти годы. Лаборатории могут не вводить все выполняемые ими анализы в область внешней аккредитации. Если они хотят обеспечить поддержание должного уровня качества в этих областях своей деятельности, то внутренний аудит качества является единственной доступной для них возможностью. Поэтому жизненно важно, чтобы лаборатория, желающая обеспечить соблюдение стандартов качества, использовала собственные внутренние аудиты для проверки функционирования системы менеджмента качества. Если внутренняя система аудитов не работает адекватно, то внешние проверки почти всегда сопровождаются болезненными переживаниями, ожидаются с тревогой и вызывают неожиданные затруднения в нескольких областях деятельности лаборатории.

Тем не менее, если внутренняя система аудитов работает удовлетворительно, руководство лаборатории ожидает внешних проверок с уверенностью в собственных системах, так как они уже проверены собственными силами. В этом случае процесс внешней оценки становится больше похожим на консультацию, сопровождающуюся информированным обсуждением между внешними аудиторами и персоналом лаборатории вопросов внедрения «лучшей практики» обеспечения и совершенствования качества. Таким образом, несмотря на то, что внешние проверки позволяют получить ценную информацию о лабораторных процедурах и независимую оценку качества аналитических операций, они не могут сами по себе гарантировать непрерывную качественную работу лаборатории. Если лаборатория намерена поддерживать и совершенствовать качество своей работы, она должна постоянно проверять и анализировать собственную систему менеджмента. Систематический и регулярный внутренний аудит качества предлагает последовательный путь к достижению этой цели.

9.4.1. Ответственность за проведение внутренних аудитов качества

Как уже упоминалось ранее, аудит — это процедура проверки системы менеджмента лаборатории с целью подтверждения ее адекватного функционирования. За проведение внутреннего аудита качества отвечает менеджер по качеству, имеющий прямой доступ к высшему руководству для предоставления докладов о своих наблюдениях и рекомендациях. Реализация отдельных рекомендаций, полученных после проведения аудита, может оказаться сложной или затратной, поэтому менеджер по качеству должен иметь достаточные полномочия внутри организации, чтобы обеспечить выполнение любых мероприятий, направленных на защиту стандарта качества в лаборатории.

В маленькой лаборатории менеджер по качеству может проводить аудит качества самостоятельно. Однако в более крупной лаборатории задачу проведения

аудита, вероятно, следует решать совместно с внутренними аудиторами, должностными лицами, уполномоченными проводить аудит, которые предоставляют полученные ими данные менеджеру по качеству. Все лица, проводящие аудит, должны быть независимыми от деятельности, которую им предложено проверить. Если привлечение внутренних аудиторов представляется непрактичным, лаборатория может нанять внешних аудиторов для проведения внутреннего аудита качества. Наконец, менеджер по качеству отвечает за то, чтобы несоответствия, выявленные в ходе аудита, были устранены; кроме того, менеджер по качеству обязан передать результаты аудита качества руководству лаборатории для рассмотрения их при анализе системы качества. Несоответствие — это любое невыполнение требований, изложенных (или вытекающих из изложенных) в документах, относящихся к стандарту, проходящему аудит. Примеры некоторых несоответствий представлены в разделе 9.4.7.

9.4.2. Планирование внутренних аудитов качества

Каждая область деятельности должна периодически проходить аудит; как правило, аудит проводят один раз в двенадцать месяцев. Тем не менее, в недавно освоенных областях деятельности аудиты могут проводиться и чаще. В идеале, их проведение планируют в промежутке между внешними аудитами. Мероприятие должно быть запланировано заранее и включено в руководство по качеству в виде структурированной программы аудита вместе с расписанием и изложением плана аудита.

Существует два вида программ аудита.

1. Аудит по «обновляемой программе» организован так, что проверка различных аспектов деятельности лаборатории проводится один раз в месяц в виде серий аудиторских визитов, например, в январе во всех подразделениях лаборатории проверяют все, что связано с обучением персонала; в феврале проверяют калибровки; в марте — оборудование и т. д.
2. Полный аудит, охватывающий всю деятельность лаборатории за один аудиторский визит — это означает, что, например, в январе и июле за один или два дня проводится аудит всех аспектов деятельности лаборатории.

Лаборатория может выбрать наиболее подходящую для нее в данный момент схему. Лаборатории, не имеющие опыта прохождения аудита, в первый раз, возможно, отдадут предпочтение полному аудиту для выявления потенциально существующих проблем с последующим аудитом по обновляемой программе для поддержания существующих стандартов. При аудите по стандарту *ISO/IEC 17025*, аудитор должен внести в план проверки контроль выполнения, по меньшей мере, одной методики¹.

¹ Для лабораторий, имеющих внутреннее разделение на группы, проводящие испытания в различных областях, например, анализ воздуха и сплавов, необходимым является планирование полного аудита в каждой из групп, так как в противном случае аудит может не выявить проблем, связанных со специфической всех видов испытаний. — *Прим. науч. ред.*

9.4.3. Обучение аудиторов

Если среди персонала лаборатории нет сотрудников, прошедших обучение в одном из органов аккредитации и, таким образом, квалифицированных для проведения аудитов качества, то аудиторы должны получить от менеджера по качеству инструкции о том, как следует выполнять эту задачу. Аудиторы должны быть проинформированы не только о том, какие аспекты работы следует исследовать на предмет соответствия требованиям системы менеджмента и соответствующего стандарта, но и о том, как следует подойти к проведению аудита. Необходимо реальное испытание системы; не следует заниматься выискиванием мелких недостатков, или увлекаться расчетом количественных показателей, поскольку это приводит к нежеланию персонала подвергаться аудиту. Цель процесса аудита — повысить уровень качества работы лаборатории, что определяет стиль обсуждения результатов проверки: это должна быть скорее открытая дискуссия с внесением конструктивных предложений, чем негативная критика. Поэтому личность сотрудника, выбранного в качестве аудитора, и его умение излагать материал, чрезвычайно важны, так же как и его технические познания. Стандарт *ISO/IEC 17025* требует, чтобы это был человек, обладающий соответствующими личными качествами и компетентностью для проведения конкретной проверки, который будет в лаборатории одновременно и гидом, и «полицейским».

Тест 9.2

Рассмотрите кандидатуры сотрудников вашей лаборатории; как вы думаете, кто из них сможет работать аудитором, а кто не пригоден для этой должности? Примите во внимание характеристики, которыми, по вашему мнению, должен обладать потенциальный аудитор.

9.4.4. Проведение внутренних аудитов качества

Важно, чтобы еще до начала аудита все заинтересованные лица были осведомлены о том, что будет происходить, включая структуру аудита, форму документирования несоответствий и форму отчета по результатам аудита. Следует дать разъяснения по срокам, отведенным на исправление несоответствий, поскольку этот вопрос формирует процесс обратной связи и корректирующие действия. Во время проверки аудитору должен помогать кто-нибудь из сотрудников, хорошо знающий аудируемую область деятельности. На этого человека возлагается обязанность объяснять лабораторные процедуры аудитору; если аудитор хочет сделать замечание, помощник должен согласовать фактическую основу замечания с начальником подразделения, проходящего аудит. Как правило, аудит по стандарту *ISO/IEC 17025* можно разделить на две части — аудит управления (технологического и административного) и технический аудит (компетентность, методики, прослеживаемость и неопределенность). Самый главный принцип аудита — проследить весь аналитический процесс от доставки проб до передачи отчета, ничего не упуская.

Следует подчеркнуть, что для обеспечения эффективности работы внутренние аудиторы не должны проходить мимо внутрिलाбораторных проблем, от которых они, возможно, страдают сами: речь идет, например, о неправильном размещении или плохой работе вытяжных шкафов. Если обнаруживаются факторы, способные повлиять на качество результатов, представляемых лабораторией, они должны быть зафиксированы в отчете об аудите. Таким образом, аудиторы должны подготовить список замечаний, положительных и отрицательных, для представления менеджеру по качеству. Такой подход поможет заставить руководство лаборатории вернуться к решению давних серьезных проблем и пересмотреть их с точки зрения влияния на качество. Зачастую выводы аудиторов стимулируют введение в практику лаборатории долгожданных перемен. Часто исходя из этого, работающие в лаборатории сотрудники приветствуют аудиторские проверки как возможность объяснить руководству необходимость затрат на приобретение более совершенного оборудования и приспособлений. По окончании аудита несоответствия должны быть документированы, затем следует согласовать корректирующие действия с главой соответствующего подразделения или его официальным заместителем. Важно определить сроки выполнения корректирующих действий. В согласованный срок аудитор повторяет свой визит и проверяет исполнение корректирующих действий. Если аудитор обнаружит, что корректирующие действия не проведены, то он должен потребовать объяснений у ответственного за их проведение. Затем аудиторские отчеты должны быть переданы менеджеру по качеству для ознакомления и составления по их материалам отчета, который будет рассмотрен на совещании, посвященном анализу системы менеджмента качества. Сотрудники лаборатории должны искать пути предотвращения подобных несоответствий в будущем. Процедура аудита дает персоналу возможность определить, в каких усовершенствованиях нуждаются процесс или система.

Примерные формы отчетов по аудиту качества представлены в табл. 9.5 и 9.6 в конце этой главы. Табл. 9.5 представляет форму отчета (1), включающую запись о том, что именно являлось предметом проверки, чтобы при последующих аудитах проверялись другие аспекты деятельности лаборатории. Заметим: если аудит выявил необходимость проведения корректирующих действий, то форма отчета требует не только их перечня, но и определения сроков их исполнения, как показано в табл. 9.6 (форма отчета 2). Отчет подписывает аудитор и ответственный представитель стороны, подвергнутой аудиту. В Великобритании орган аккредитации *UKAS* определяет корректирующие действия, как «действия, направленные на усовершенствование». Это толкование подчеркивает, что стандарты *ISO/IEC 17025* и *ISO 9001* ставят задачу непрерывного совершенствования. Примеры из табл. 9.5 и 9.6 показывают ситуации, в которых, вероятно, необходимы корректирующие действия для обеспечения соответствия данной лаборатории конкретным требованиям. Следует также помнить, что в обеих формах отчетов обязательно (обычно в заголовке или в нижнем колонтитуле) указание следующей информации: название документа, дата выпуска, номер выпуска, фамилия автора, номер страницы и общее число страниц.

9.4.5. Рамки внутренних аудитов качества

Вопрос 9.4

Как вы полагаете, какие аспекты деятельности следует проверять в процессе внутреннего аудита?

Ответ

Инспекции подлежат все аспекты деятельности лаборатории, которые могут повлиять на достоверность конечных результатов, включая, среди прочего, документацию, оборудование, калибровки, методики, ведение записей, маркировку, операции по контролю качества и журналы ежедневных проверок качества. Тем не менее, некоторые аспекты, например, вопросы, связанные с техникой безопасности, выпадают за рамки подобных аудитов; такого рода проверки обычно проводятся по специальному плану.

Чтобы обеспечить возможность проверки всех аспектов деятельности лаборатории за ограниченный период времени, следует подготовить расширенную таблицу всех лабораторных мероприятий. В таблице указано, когда каждая из областей деятельности должна проходить аудит. Контрольный список поможет соблюдать систематический подход при аудите. Пример контрольного списка аспектов, подлежащих проверке при внутреннем аудите качества, представлен в табл. 9.5. Он может послужить основой при аудите по любому из стандартов, уже упомянутых в данной главе. Не все части форм отчета соответствуют всем стандартам. Табл. 9.7 содержит расширенную информацию по сравнению с табл. 9.5 и может быть использована для напоминания аудиторам и персоналу лаборатории о факторах, которые могут повлиять на качество результатов.

Чтобы аудиторы могли эффективно исполнять свои обязанности, они должны обладать основами знаний в области исследований, проходящей аудит. Поэтому аудиторы должны получить доступ к соответствующей документации до начала проверки, чтобы ознакомиться с принципами и практическими деталями аудируемого анализа. Случается, что аудитор или проверяющий обнаруживают, что, несмотря на строгое соблюдение документированных аналитических методик, они фактически непригодны для анализа предложенных проб. Например, методику анализа воды, разработанную и прошедшую валидацию, с извлечением аналита, приближающимся к 100%, могли применить для анализа суспензии, где извлечение аналита составляет около 10%. При этом никто не провел проверку реальной степени извлечения аналита из нового субстрата. Это подчеркивает необходимость подтверждения соответствия заданной цели и специальной валидации методик для анализа проб определенного типа. Аналогично, иногда обнаруживается, что небольшие вариации процедуры пробоотбора, выполняемой до анализа проб, делают окончательные результаты недостоверными. Поэтому полное понимание основ аналитического подхода необходимо для того, чтобы

аудитор мог распознать подобные несоответствия. Многие из этих факторов уже обсуждались подробно в предыдущих главах.

9.4.6. Вертикальный аудит

Особенно ценным дополнением к детальной проверке процедур в порядке перечисления в контрольном списке является «контрольный анализ» процесса. Он представляет собой «вертикальный аудит» и осуществляется путем анализа в хронологическом порядке всех записей, относящихся к конкретной пробе, от момента доставки ее в лабораторию и проведения аналитических процедур до предоставления результатов в отчете и окончательной ликвидации пробы. Иногда подобный вертикальный аудит называют процессом аудита «от рождения до гибели». В противоположность вертикальному, горизонтальный аудит проверяет некую специфическую деятельность лаборатории по результатам ряда анализов; это может быть, например, метод твердофазной экстракции или ВЭЖХ.

При вертикальном типе аудита изучают историю пробы, запрашивают все записи, диаграммы, спектры, расчеты и т. д., которые могут пролить свет на проблемы, не выявленные при «горизонтальном аудите» определенной деятельности. Например, могут быть выявлены случаи использования оборудования, не упомянутого в методике и, вследствие этого, возможно, не включенного в перечень лабораторных калибровочных процедур. При проведении подобного аудита аудитор должен заново интерпретировать все необработанные данные и повторить все расчеты для того, чтобы убедиться в правильности представленных в отчете результатов. Помимо того, что анализ необработанных данных помогает в поиске ошибок, он зачастую выявляет ложные данные о пределах обнаружения и неопределенности проведенных измерений.

9.4.7. Виды несоответствий

В ходе проверки несоответствие с каким-либо компонентом соответствующего стандарта (или стандартов) отмечается как несоответствие или замечание. Существует ряд категорий несоответствий, которые зависят от природы несоответствия. Согласованного способа классификации несоответствий не существует, поэтому здесь воспользуемся лишь описательными терминами. Незначительные нарушения, имеющие небольшое влияние на качество работы в целом, с одной стороны, и с другой стороны, серьезные нарушения, ставящие под сомнение качество всей работы, представляют собой крайности. К второстепенной категории относятся мелкие несоответствия в работе, не выпадающие за рамки требований стандарта. Сюда же можно включить случаи повторного обнаружения мелких несоответствий, не выпадающих за рамки требований стандарта, при условии, что они не связаны с риском для качества. Примеры включают ошибки при ведении записей в журналах — исправления не подписаны инициалами, организационная схема устарела, на оборудовании отсутствует этикетка о статусе калибровки, образец сравнения не откалиброван в должный срок и т. д.

К категории серьезных несоответствий относятся свои системы, не совместимые с требованиями стандарта, которые могут привести к получению недостоверных результатов исследования. Примеры нарушений: отсутствует/не внедрена система контроля документации, отсутствует/не внедрена процедура внутреннего аудита или анализа менеджмента, техническая квалификация персонала недостаточна для проведения конкретных видов анализа, возникают свои в контроле качества данных исследования.

Промежуточная категория охватывает несоответствия, заключающиеся в ряде мелких нарушений, связанных между собой; вместе взятые данные нарушения представляют собой неприемлемый риск с точки зрения качества, при этом общего сбоя системы не наблюдается.

Последствия обнаружения несоответствий в работе неодинаковы для различных категорий. Незначительные (второстепенные) несоответствия будут отмечены и проверены в ходе следующего аудиторского визита, однако, как правило, о них не упоминают в письменном отчете. Серьезные несоответствия могут привести к временной приостановке общей аккредитации или аккредитации на проведение конкретной работы. Серьезным нарушением считается намеренное использование логотипа или маркировки органа аккредитации недолжным образом. Если после получения предупреждения лаборатория продолжает выпускать отчеты об исследованиях с логотипом органа аккредитации, в то время как исследования выпадают за рамки аккредитации, то это может привести к приостановке аккредитации. Если обнаруживается, что лаборатория размещена в непригодном помещении, из-за чего невозможно избежать перекрестного загрязнения проб, аккредитация на проведение исследований в определенной области может быть приостановлена.

Несоответствия в работе, требующие исправления в установленные сроки, включают такие нарушения, как отсутствие корректирующих действий после того, как в раунде программы *PT* результаты лаборатории получили оценку как «выбросы», отсутствие в записях о квалификации персонала подтверждений компетентности сотрудников для проведения аккредитованных исследований. Перечень несоответствий представлен в публикации, изданной *ILAC* (Международной организацией по аккредитации лабораторий) [9].

В отчете об аудите *GLP* содержатся упоминания о любых отклонениях от принципов *GLP* и прочих недостатках, обнаруженных в процессе проверки. Эти недостатки могут быть незначительными (не влияющими на достоверность результатов исследований, проводимых организацией) или существенными (т. е. способными повлиять на достоверность или стабильность результатов исследования). Примеры несоответствий включают неадекватную процедуру калибровки системы ВЭЖХ (в процедуре не учтена необходимость проверки линейности сигнала детектора и показаний интегратора, воспроизводимости ввода и точности настроек температуры колонок и детектора); отсутствие записей результатов взвешивания стандартных масс, проб, а также записей расчетов.

9.5. Анализ системы менеджмента

Внутренний аудит и анализ системы менеджмента являются взаимодополняющими мероприятиями. За проведение внутреннего анализа системы менеджмента несет ответственность руководство лаборатории при поддержке менеджера по качеству. По меньшей мере, один раз в год, высшее руководство должно проводить совещание для анализа ежегодного отчета, представляемого менеджером по качеству. На этом совещании обсуждаются все аспекты качества — от высших целей и управления рисками до стандартов менеджмента, ресурсов, уровня и сферы деятельности; в конечном итоге обсуждается вопрос: является ли уровень качества в организации удовлетворительным. Ежегодный отчет менеджера по качеству — очень важная часть анализа системы менеджмента качества. Менеджер отвечает также за регистрацию результатов анализа системы, включая рекомендованные мероприятия, и за проведение этих мероприятий в указанные сроки. Табл. 9.3 указывает, кто должен присутствовать на совещании по анализу системы менеджмента.

Таблица 9.3. Список лиц, обязанных присутствовать на совещании по анализу системы менеджмента

Исполнительный директор/главный менеджер ¹
Финансовый директор ²
Технический директор
Технический менеджер
Старшие менеджеры
Менеджер по качеству
Секретарь совещания ³

¹Присутствие на совещании исполнительного директора/главного менеджера гарантирует, что любые действия будут проводиться с одобрения высшего руководства.

²Присутствие на совещании финансового директора позволяет обсуждать любые финансовые вопросы, связанные с проведением мероприятий.

³Секретарь присутствует для составления протокола совещания.

9.5.1. Организация и рамки анализа менеджмента

Все стандарты менеджмента, которым следуют лаборатории, требуют, чтобы систему менеджмента качества лаборатории периодически подвергали анализу для подтверждения ее пригодности и эффективности, а также для принятия решения об изменениях и усовершенствованиях. Обычно анализ системы менеджмента качества проводят один раз в двенадцать месяцев.

Вопрос 9.5

Какую информацию относительно качества работы лаборатории следует, по вашему мнению, предоставить руководству лаборатории на совещании по ежегодному анализу системы менеджмента в качестве свидетельства ответственности стандарту качества?

Ответ

Руководство должно изучить всю доступную информацию, относящуюся к делу. Точный перечень варьируется в зависимости от стандарта, обычно его согласовывают лаборатория и орган аккредитации/сертификации. Вероятно, вы сможете составить список из множества пунктов. В табл. 9.4 представлен примерный список, который может стать основой повестки дня подобного совещания.

Таблица 9.4. План анализа системы менеджмента

1. Мероприятия по результатам прошлогоднего анализа системы.
2. Изменения объемов и видов работы.
3. Изменения требований международных стандартов.
4. Изменения в руководстве по качеству.
5. Приемлемость политики и процедур.
6. Результаты внутренних аудитов.
7. Результаты внешних аудитов (второй и третьей стороной).
8. Анализ показателей, полученных при участии в межлабораторных сравнениях или программах РТ.
9. Статус предупреждающих или корректирующих действий.
10. Анализ обрванной связи с заказчиками, претензии и признание.
11. Обучение.
12. Анализ затрат на качество.
13. Рекомендации по улучшению.

Высшее руководство использует эту информацию при проведении анализа текущих процедур — для подтверждения того, что они выполняются удовлетворительно. На совещании предстоит обсудить вопросы, связанные с затратами ресурсов на решение проблем качества. Качество требует затрат, и при ежегодном анализе системы менеджмента всегда обсуждаются финансовые проблемы, включая вопрос о том, сколько денег выделено на поддержание и улучшение качества. Если руководство лаборатории подтверждает свою приверженность качеству, оно должно быть готово признать необходимость финансовых вложений и одобрить выделение средств. Эти причины и определяют выбор представителей руководства, которые должны присутствовать на совещании, посвященном анализу системы менеджмента качества.

9.6. Ответственность персонала лаборатории за качество

Ответственность за поддержание, функционирование и улучшение системы качества ложится на каждого сотрудника лаборатории. Система менеджмента качества лаборатории может успешно работать лишь в случае, если каждый человек выполняет свои должностные обязанности. В следующих разделах показано, какой вклад вносят различные подразделения лаборатории в общую эффективность системы менеджмента качества.

9.6.1. Ответственность руководства лаборатории за качество

Руководство лаборатории несет основную ответственность за разработку политики качества и выбор соответствующего стандарта (или стандартов) для лаборатории. Руководство обязано также изыскать ресурсы, необходимые для внедрения требований стандарта (стандартов) в практику, и назначить на пост менеджера по качеству подходящего для этой должности человека.

Затем система менеджмента качества, существующая в лаборатории, должна быть оформлена в виде руководства по качеству; этот документ должен быть одобрен руководством лаборатории как письменное изложение путей практического применения принципов политики качества. Периодически проводится пересмотр системы менеджмента качества лаборатории на предмет соответствия рабочей программе; ответственность за это мероприятие также ложится на руководство лаборатории. Как правило, это происходит на совещании по анализу системы менеджмента, хотя отдельные вопросы, связанные с качеством, попадают в поле зрения руководства в течение года. Основная ответственность менеджмента — снабжение лаборатории ресурсами, необходимыми для поддержания системы менеджмента качества на должном уровне.

9.6.2. Обязанности менеджера по качеству

Менеджер по качеству занимается всеми вопросами, имеющими отношение к качеству работы лаборатории. Таким образом, он отвечает за ознакомление всех сотрудников лаборатории с требованиями соответствующего стандарта (стандартов) качества. Кроме того, этот человек отвечает за составление руководства по качеству и следование изложенным в нем правилам, описывающим функционирование системы менеджмента качества на практике. Менеджер по качеству обязан организовать порядок проведения аудитов системы менеджмента качества и гарантировать своевременное выполнение корректирующих действий в случае обнаружения в процессе аудита каких бы то ни было проблем. Далее, менеджер по качеству предоставляет материалы, имеющие отношение к качеству, на совещание по анализу системы менеджмента и обеспечивает выполнение решений, принятых на этом совещании. В лаборатории, аккредитованной независимым органом аккредитации, менеджер по качеству обязан поддерживать связь с органом аккредитации и проводить необходимые мероприятия в рамках подготовки к периодическим визитам экспертов органа аккредитации для оценки деятельности лаборатории.

9.6.3. Обязанности отдельных сотрудников

Все сотрудники лаборатории обязаны ознакомиться с работой системы менеджмента качества, изложенной в руководстве по качеству и вспомогательных документах. Они должны в точности выполнять процедуры, изложенные в руководстве по качеству. Тем не менее, это не значит, что они должны уподобиться роботам, не имеющим свободы выбора и права на высказывание собственного

мнения. Наоборот, они должны на основании своего практического опыта и знаний вносить предложения по усовершенствованию систем, функционирующих в лаборатории, отражающие изменения требований заказчиков, совершенствование технического оборудования и прочие изменения, постоянно происходящие в процессе аналитической работы. Всегда следует помнить о том, что стандарты предназначены не для предотвращения изменений, однако они требуют, чтобы изменения внедрялись структурированным путём. Любая динамическая система предусматривает изменения, однако при бессистемном внедрении изменения могут привести к беспорядку и ошибкам. Таким образом, любая система менеджмента качества предусматривает возможность изменений, способствующих улучшению работы лаборатории, но при этом необходимо гарантировать, что такие изменения учтены, одобрены, документированы и внедрены под должным контролем.

Выводы

Эта глава описывает, как лаборатория управляет качеством своей работы. В главе 2 дано описание стандартов, которые могут быть выбраны лабораторией. В главе сравниваются стандарты, подчеркиваются их различия; кроме того, здесь описано, как лаборатория выбирает наиболее подходящий стандарт для демонстрации качества своей работы. Система менеджмента образована многими компонентами; в главе представлены описания каждого из них, в том числе цели и процедуры аудитов, внутренних и внешних. Представлены примеры некоторых форм требуемой документации.

Литература

1. Quality Management Systems — Requirements, ISO 9001:2000, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2000.
2. Good Laboratory Practice, Statutory Instrument 1999, No. 3106, Her Majesty's Stationery Office (HMSO), London, UK, 1999.
3. General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories, ISO/IEC 17025:2005, International Organization for Standardization (ISO)/International Electrotechnical Commission (IEC), Geneva, Switzerland, 2005.
4. Medical Laboratories — Particular Requirements for Quality and Competence, ISO 15189:2007, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2007.
5. Code of Federal Regulations, Title 21, Food and Drugs, Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule, *Federal Register*, 62(54), 13429–13466, 1997.
6. FDA Guidance for Industry, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application (Final version, August 2003), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Food and Drug Administration (FDA), Beltsville, MD, USA, 2003.
7. Labcompliance, Oberkirch, Germany, <http://www.labcompliance.com>.

8. Quality Management Systems — Fundamentals and Vocabulary, ISO 9000:2005, International Organization for Standardization (ISO), Geneva, Switzerland, 2005.

9. Guidelines on Grading of Non-conformities, ILAC G20:2002, International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC), Silverwater, Australia, 2002.

Таблица 9.5. Отчет по аудиту качества (форма 1)

**Отчет по аудиту (форма 1)
Руководство по применению**

Все аудиты должны проводиться с целью подтверждения области аккредитации и соответствия стандарту, например, *ISO/IEC 17025:2005* и *ISO 9001:2000*.

Форма отчета заполняется аудитором и передается менеджеру по качеству сразу после завершения аудита.

Часть А применима ко всем областям деятельности лаборатории, а часть В — только к деятельности, связанной с анализами и калибровками.

В обеих частях (А и В) следует указать, какие аспекты деятельности или документы проходят проверку. Если какой-либо аспект не проходит проверку, следует сделать отметку об этом; нельзя оставлять незаполненные графы.

Замечания, требующие предупреждающих или корректирующих действий, должны быть внесены в форму отчетов 2.

ВИД ДЕЯТЕЛЬНОСТИ _____

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ АУДИРУЕМОГО ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ _____

АУДИТОР _____

**Отчет (форма 1)
Часть А**

Заполняется для всех видов деятельности

	Контролируемые документы <i>Все документы должны быть представлены в рабочей версии</i>
<p>Руководство по качеству и процедуры качества (QP) <i>Отметить соответствующие процедуры из руководства по качеству</i></p> <p>Рабочие инструкции <i>Отметить соответствия, контроль документов</i></p> <p>Подразделения <i>Указать организации и ответственных лиц</i></p> <p>Программы обучения <i>Для всего персонала описать «соответствие заданной цели», подтверждение квалификации</i></p> <p>Другое <i>Любые другие локальные внутренние документы</i></p> <p>Внешние документы <i>Например, нормативные документы. Отметить контроль документов и версий...</i></p>	

Часть А (Продолжение)

	Контролируемые документы <i>Все документы должны быть представлены в рабочей версии</i>
Анализ контрактов <i>Указать рассматриваемые виды проб/файлы; записи переговоров с заказчиками</i> Обратная связь с заказчиком Отчеты, представляемые заказчику Внутренний ежегодный анализ системы менеджмента	

	Аудируемые процедуры <i>Указать, какие QP, WI и SOP проходят аудит</i>
Методики или процедуры <i>Дать ссылку</i>	1. 2. 3.
Вертикальный аудит <i>Указать виды проб/файлы</i>	1. 2.

	Записи <i>Во всех случаях давать ссылки на аудируемые записи</i>
Файлы	1. 2. 3.
Компьютеризованные системы, информационные технологии, базы данных и т. д. Отметить контроль версий и изменений	
Записи по обучению <i>Указать фамилию или дать ссылку. Проверить наличие у персонала квалификации и опыта, соответствующих выполняемой работе, а также прохождения курсов обучения</i>	1. 2. 3.
Претензии <i>Свидетельства о работе с претензиями, вход в базу данных по претензиям</i>	
Прочие	

Часть В**Заполняется только для аналитической работы и калибровок**

	Оборудование и калибровки <i>Указать ссылки и релевантные детали</i>
Список оборудования Доступность Руководства Рабочие журналы	

Часть В (Продолжение)

	<p>Оборудование и калибровки <i>Указать ссылки и релевантные детали</i></p>
<p>Маркировка и калибровки <i>Проверить калибровочный сертификат, указать идентифицирующие детали оборудования</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - весы - термометры - другое оборудование 	
	<p>Методология и контроль качества <i>Указать аудируемые методики</i></p>
<p>Методики/SOP Аудируемая методика или процедура Данные валидационного исследования Данные по калибровкам Использование контрольных карт Сравнение результатов, полученных в программах <i>PT</i> Маркировка (например, срок действия)</p>	
	<p>Другие QC</p>
<p>Неопределенность измерения Прослеживаемость результатов Другое</p>	
	<p>Обработка данных <i>(журналы или LIMS)</i></p>
<p>Регистрация пробы Необработанные данные, рабочие листы и т. д. Отчеты <i>Прослеживаемость данных и ошибки транскрипции</i> Другое</p>	
	<p>Причины, корректирующие действия <i>Указать рекомендации</i></p>
	<p>Административно-хозяйственная работа <i>Отметить общее впечатление</i></p>

Часть С
Заполняется для всех видов деятельности

Аудитор должен обобщить замечания (отрицательные и положительные) с указанием номера замечания согласно отчету по аудиту (форма 2, табл. 9.6).

Подпись аудитора _____

Фамилия аудитора _____

Дата _____

Таблица 9.5. Примерная форма отчета об аудите, по результатам которого требуются корректирующие действия

Отчет об аудите (форма 2)

Область деятельности _____ Аудитор _____

Дата аудита _____ Представитель лаборатории _____

Данная форма заполняется аудитором, копия представляется менеджеру по качеству, руководителю подразделения и представителю лаборатории. По истечении согласованного срока, аудитор должен проверить проведение корректирующих/улучшающих мероприятий и передать отчет о проверке менеджеру по качеству.

Наблюдение	Согласованное корректирующее действие и срок его проведения	Проверка корректирующего действия

Дата _____ Подпись аудитора _____

Подпись представителя лаборатории _____

Фамилия аудитора _____ Фамилия представителя лаборатории _____

Сноска с названием файла, номером страницы и общим числом страниц

Таблица 9.7. Перечень элементов системы, проверяемых при аудите качества

Список особо важных аспектов деятельности химической лаборатории, подлежащих проверке перед аудитом и в процессе аудита (список не универсален, его нельзя считать подходящим для любых обстоятельств)

1. Персонал

- Персонал обладает соответствующей подготовкой, академической и профессиональной квалификацией, опытом работы, проходит курсы обучения без отрыва от работы.
- Обучение без отрыва от работы проводится согласно установленным критериям, по возможности, объективным. Ведутся обновляемые записи о пройденных курсах обучения.
- Все аналитические процедуры выполняются авторизованными аналитиками.
- Характеристики сотрудников, выполняющих анализы, проверены аудитором.

2. Лабораторная среда

- Лабораторная среда пригодна для выполнения аналитических работ.
- Общелабораторные инженерные системы¹ лаборатории соответствуют выполняемой работе.
- Существует адекватное разделение работ высокого и низкого уровня.
- В помещениях лаборатории достаточно чисто, что гарантирует отсутствие алиения загрязнения на качество работ, выполняемых в лаборатории.
- Существует адекватное разделение зон приема доставленных проб, подготовки, очистки и проведения измерений для обеспечения качества выполняемых работ.

¹ Имеются ввиду системы вентиляции, канализации, отопления и т. п. — Прим. науч. ред.

Таблица 9.7. (Продолжение)

3. Оборудование

Применяемое оборудование соответствует заданной цели.

- Основное оборудование правильно эксплуатируют, ведутся записи о мероприятиях по техническому обслуживанию.
- Доступны соответствующие инструкции по применению оборудования. Метрологически прослеживаемое оборудование, например, весы, термометры, мерная стеклянная посуда, пипетки и т. д., соответствующим образом калибровано, имеют соответствующие сертификаты и другие записи, демонстрирующие метрологическую прослеживаемость до национальных стандартов.
- Откалиброванное оборудование должным образом маркировано или имеет идентификационные символы, обеспечивающие его отличия от некалиброванного оборудования. Пользователь без труда отличает калиброванное оборудование. Процедуры калибровки инструментов и проверки их рабочих характеристик документированы и доступны для пользователей.

Проверки рабочих характеристик приборов и процедуры калибровки выполняются через определенные интервалы времени и показывают, что качество калибровки поддерживается, и текущие рабочие характеристики являются приемлемыми. Соответствующие корректировочные/улучшающие действия предпринимаются в случае необходимости.

Записи по результатам калибровок, проверок рабочих характеристик и корректирующих/улучшающих действий ведутся.

4. Методики и процедуры

Внутренние методики полностью документированы, прошли соответствующую валидацию и допущены для использования.

Изменения методик соответствующим образом утверждены.

- Копии опубликованных и официальных методик доступны.
- Аналитики доступна самая последняя версия методики. Аналитики в точности следуют определенным методикам.

Методики включают информацию по калибровкам и контролю качества в нужном объеме.

5. Химические и физические стандарты, образцы для градуировки, сертифицированные образцы сравнения и реактивы

- Образцы сравнения, необходимые для проведения анализов, легко доступны.
- Образцы сравнения сертифицированы или являются «лучшими из доступных».
- Приготовление рабочих стандартов и реактивов документировано.

Стандарты, образцы сравнения и реактивы соответствующим образом маркированы и правильно хранятся.

Новые партии стандартов и реактивов, критически важных для реализации методики, сравнивают с предыдущими партиями перед использованием.

- При анализах применяют материалы соответствующего класса чистоты. Там, где применяются стандарты, градуировочные образцы или образцы сравнения, а также копии сертификатов доступны для инспекции.

6. Контроль качества

Каждый анализ сопровождается действиями по контролю качества определенного уровня.

- Там, где используются контрольными картами, параметры качества соответствуют критериям привлеклемости.
- Образцы контроля качества (КК) проверяют по определенным процедурам с необходимой частотой, ведутся обновляемые записи результатов проверок и действий, предпринимаемых в случае выпадения результатов за пределы действия.
- Результаты случайных повторных анализов проб показывают приемлемую степень совпадения с результатами первичного анализа.

Если лаборатория принимала участие в программах РТ и межлабораторных сравнениях, показатели признаны удовлетворительными; потенциальных и существующих проблем не выявлено.

Таблица 9.7. (Продолжение)**7. Управление пробями**

- Действует эффективная документированная система приема проб, идентификации проб по заказам, документирован процесс анализ, выпуск отчета и «судьба» пробы.
- Пробы соответствующим образом маркированы и правильно хранятся.

8. Записи

- Журналы/рабочие листы и другие записи содержат дату записи, методику, обозначение аналитика, анализ, сведения о пробе, наблюдения, записи по контролю качества, расчеты, сведения об использованном оборудовании и данные градуировки.
- Журналы/рабочие листы заполняются шариковыми ручками, от руки; все записи подписаны аналитиками (проставлены инициалы).
- Ошибки вычеркиваются; стирание ошибки недопустимо. Если ошибка исправлена, то под исправлением стоит подпись или инициалы сотрудника, сделавшего исправление.
- Действующая в лаборатории процедура проверки переноса данных и расчетов выполняется.
- Для электронных записей действуют определенные процедуры валидации.

9. Отчеты об исследованиях

- Информация, представленная в отчетах, соответствует требованиям определенных стандартов менеджмента и отражает все положения, внесенные в методику.
- Случаев использования логотипа органа аккредитации несоответствующим образом не отмечено.

10. Разное

- Действуют документированные процедуры подтверждения удовлетворенности заказчика; работы с претензиями и сомнениями, в т.ч. действий при сбоях системы.
- Руководство по качеству, действующее в лаборатории, обновлено и доступно всем представителям персонала.
- Существуют документированные процедуры заключения субконтрактов.
- Вертикальные аудиты на случайных пробах (т.е. проверки, проведенные на примере определенной пробы с отслеживанием всех процедур, связанных с анализом, начиная от доставки пробы в лабораторию и заканчивая выпуском отчета) не выявили никаких проблем.

Приложения

Таблица критических значений двусторонних t-критериев Стьюдента¹

v	Уровень достоверности (%)						
	90	95	98	99	99,8	99,9	
1	3,078	6,314	12,71	31,82	63,66	318,3	696,6
2	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	22,33	31,60
3	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	10,21	12,92
4	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	7,173	8,610
5	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	5,893	6,869
6	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,208	5,959
7	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	4,785	5,408
8	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	4,501	5,041
9	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,297	4,781
10	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,144	4,567
11	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,025	4,437
12	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	3,930	4,318
13	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	3,852	4,221
14	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	3,787	4,140
15	1,341	1,753	2,131	2,602	2,974	3,733	4,073
16	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	3,666	4,015
17	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,646	3,965
18	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,610	3,922
19	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,579	3,883
20	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,552	3,850
21	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,527	3,819
22	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,505	3,792
23	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,485	3,768
24	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,467	3,745

¹ Quality Assurance in Analytical Chemistry. E. Prichard and V. Barwick. © 2007 LGC Limited.

Таблица критических значений двусторонних *t*-критериев Стьюдента (Продолжение)

v	Уровень достоверности (%)						
	90	95	98	99	99,5	99,9	
25	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,450	3,725
26	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,435	3,707
27	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,421	3,690
28	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,408	3,674
29	1,311	1,699	2,045	2,482	2,756	3,396	3,659
30	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,385	3,646
40	1,303	1,684	2,021	2,423	2,704	3,307	3,551
50	1,299	1,676	2,009	2,403	2,678	3,261	3,0496
60	1,296	1,671	2,000	2,390	2,660	3,232	3,460
70	1,294	1,667	1,994	2,381	2,648	3,211	3,435
80	1,292	1,664	1,990	2,374	2,639	3,195	3,416
90	1,291	1,662	1,987	2,368	2,632	3,183	3,402
100	1,290	1,660	1,984	2,364	2,626	3,174	3,391
∞	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,090	3,291

Ответы на тесты

Глава 3

Ответ на тест 3.1а

Ответы 1 и 2 неправильны. Погрешности пробоотбора нельзя контролировать применением стандартов или образцов сравнения.

Ответ на тест 3.1б

- Представительная проба.** Вода может появиться за счет таяния снега или льда, количество растворенного материала может варьировать. Как правило, в речной воде требуется измерение средних концентраций.
- Случайная проба.** Для анализа пищевых продуктов, вероятно, существует предписанный план отбора проб — в противном случае следует воспользоваться соответствующим планом случайного отбора, где каждая проба с равной вероятностью может быть выбрана для анализа.
- Выборочная проба.** В этом случае, при необходимости идентификации загрязняющего вещества, не следует допускать рассеивания, поэтому необходимо отбирать единицы продукции вблизи от источника потенциального загрязнения.

4. *Выборочная проба.* Вероятность загрязнения мешков, хранившихся около источника углеводородов, максимально велика, поэтому их следует исследовать в первую очередь.
5. *Представительная проба.* Если соблюдались правила хранения продукции, то нет причин полагать, что содержание влаги в разных мешках будет различным. Таким образом, любой случайно выбранный мешок считается представительным образцом продукции, пригодным для отбора пробы исходного материала.

Ответ на тест 3.2

Первый шаг — определить количество мешков с горохом, которое необходимо отобрать из лота методом случайной выборки. В табл. 3.1 показано, что для лота размером 3000 единиц и уровня контроля II соответствующий объем пробы кодируется символом К. В табл. 3.2 представлены одноступенчатые планы отбора проб для нормального уровня контроля. Отсюда видно, что объем пробы, кодируемый символом К, составляет 125 единиц. Это количество мешков с горохом, которые необходимо отобрать из лота методом случайной выборки. Приемлемый уровень качества (*AQL*) установлен на уровне 6,5%. На пересечении колонки для *AQL* = 6,5 и ряда К находим приемочное число; для данного плана отбора проб приемочное число равняется 14. Исходя из этого, лот проходит приемку, если не более 14 из 125 мешков с горохом, отобранных методом случайной выборки, содержат дефектные горошины в количестве более 10% по весу.

Ответ на тест 3.3

- Как правило, рыбу и рассол анализируют по отдельности и не подвергают гомогенизации, поскольку рассол обычно не употребляют в пищу.
- Гомогенизировать, поскольку и фрукты, и сироп употребляют в пищу.
- Гомогенизировать, поскольку и фрукты, и натуральный сок являются пищевыми продуктами.
- Гомогенизировать, поскольку такого рода соусы, как правило, употребляют в пищу вместе с рыбой.

Важно помнить, что решение по преаналитической обработке проб всегда принимают на основании достоверной информации о том, как будут использованы результаты анализа. Поэтому важно наладить диалог с заказчиком перед выполнением исследования.

Глава 4

Ответ на тест 4.1

Ваш ответ зависит от ряда предположений относительно уровня подготовки аналитика, затрат на проведение анализа и времени, отводимого на каждую операцию. В условии задания есть данные о стоимости часа работы аналитика, однако

вам придется оценить время, необходимое для полного завершения каждой операции. Некоторые предположения представлены ниже.

Время, отводимое на следующие операции.

1. Измельчение руды, просеивание через сито (для получения частиц определенного размера) и взятие аналитической навески, растворение материала в воде и доведение до определенного объема — 30 мин.
2. Взятие трех аликвот, добавление KI и титрование высвободившегося йода стандартным раствором тиосульфата — 15 мин.
3. Приготовление и стандартизация раствора тиосульфата — 30 мин.
4. Повторение анализа на двух других исследуемых аликвотах — 30 мин.

Исходя из этого, суммарное время анализа единичной пробы составит $(1) + (2) + (3) + (4) = 105$ минут.

Если в лабораторию доставили для анализа 6 проб, то суммарное время составит: $6 \times [(1) + (2) + (3)] + (3) = 480$ мин или по 80 мин на каждую пробу.

Если требуется проверка анализов с применением стандартных образцов или альтернативных методик, то экономия на стоимости анализа будет аналогична экономии при анализе партии из 6 проб по сравнению с анализом единичной пробы.

Следовательно, суммарную стоимость анализа, прошедшего полную валидацию, рассчитывают следующим образом:

- единичная проба: 105 мин + 105 мин (предположительно) для проверочного анализа = 210 мин;
- если стоимость работы аналитика составляет £50 в час, полная стоимость = £175.

На анализ 6 проб потребуется $480 + 105 = 585$ мин.

Стоимость анализа 6 проб составит $£50 \times 585,60 = £487,50$ или £81,25 за пробу.

В случае б):

- измельчение кормового продукта, просеивание, смешивание и взятие аналитической навески — 20 мин;
- разложение концентрированными кислотами (требует непрерывного наблюдения), экстракция органическим растворителем и конечное измерение — 45 мин;
- приготовление калибровочных растворов Cu в необходимом диапазоне концентраций и экстракция органическим растворителем. Построение градуировочного графика. — 60 мин;
- повторение анализа двух других проб. Две исследуемые пробы обрабатываются одновременно — 45 мин.

Следовательно, время анализа единичной пробы составляет

$$(1) + (2) + (3) + (4) = 170 \text{ мин.}$$

Для анализа 6 проб потребуется: $6 \times (1) + (3) + 3 \times (4) = 450$ мин или 75 мин на пробу.

Время, затраченное на анализ 6 проб, составит не $6 \times [(1) + (2) + (3) + (4)]$, так как после завершения измельчения можно проводить другие стадии анализа на двух рабочих порциях одновременно.

Стоимость анализа 1 пробы = £141,67.

Стоимость анализа одной пробы в партии, состоящей из 6 проб = £62,50 (Суммарная стоимость составляет £375).

Стоимость анализа 1 пробы уменьшается с увеличением количества анализов одного типа.

Ответ на тест 4.2

При расчете величины RSD (относительного стандартного отклонения), ожидаемой для межлабораторной воспроизводимости, для начала следует применить функцию Горвица.

В данном случае концентрация очень мала, т. е. $0,562$ мкг/кг (менее $1,2 \times 10^{-7}$), поэтому согласно уравнению (4.8) следует воспользоваться выражением:

$$s_R = 0.22c.$$

Концентрацию следует выразить в долях, т. е. $5,62 \times 10^{-10}$ г/г

$$\begin{aligned} s_R &= 0.22 \times 5.62 \times 10^{-10} \\ &= 1.24 \times 10^{-10} \end{aligned}$$

Или, в первичных единицах — $0,124$ мкг/кг.

Эта величина эквивалентна $\%CV = 22\%$. Это самый высокий $\%CV$, рассчитываемый данным способом.

Если бы была использована первичная функция Горвица, то был бы получен более высокий показатель. Согласно рис. 4.6, предполагается, что величина $\%CV$ составляет около 50%. При использовании первичной функции по уравнению (4.4) получаем:

$$\begin{aligned} s_R &= 0.02 \times c^{0.8495} \\ &= 0.02 \times (5.62 \times 10^{-10})^{0.8495} = 0.02 \times 1.386 \times 10^{-8} \\ &= 2.77 \times 10^{-10} \\ &= 0.277 \end{aligned}$$

Это соответствует $\%CV = 49\%$.

В настоящее время считается, что использование оригинального уравнения для низких концентраций приводит к занижению показателей лаборатории [7].

Ответ на тест 4.3

Результаты анализа, представленного в задании, показаны в таблице к тесту 4.3. Первый шаг — расчет среднего значения.

Таблица к тесту 4.3. Результаты анализа CRM

Номер опыта	Содержания холестерина, мг/100 г
1	271,4
2	266,3
3	267,8
4	269,6
5	368,7
6	272,5
7	269,5
8	270,1
9	269,7
10	268,6
11	268,4
Среднее	269,3

Среднее значение, полученное по результатам анализа, составило 269,3 мг/100 г. Смещение (B) представляет собой разность между экспериментальным средним значением и приписанным значением для CRM.

В данном случае:

$$B = 269,3 - 274,7 = -5,4 \text{ мг/100 г.}$$

Величина смещения в процентах рассчитывается по уравнению (4.10):

$$\%B = \frac{(\bar{x} - x_0)}{x_0} \times 100 = \frac{(269,3 - 274,7)}{274,7} \times 100 = -1,96.$$

Процент извлечения можно рассчитать по уравнению (4.11) или по уравнению (4.12).

По уравнению (4.11):

$$\%R = \frac{269,3}{274,7} \times 100 = 98.$$

По уравнению (4.12):

$$\%R = 100 + \%B = 100 - 1,96 = 98.$$

Это смещение не является значительным, поскольку неопределенность значения CRM значительно больше (>3%). Чтобы получить объективное суждение, следует принять во внимание неопределенности методики и CRM и воспользоваться критерием значимости.

Глава 5

Ответ на тест 5.1

Из 9 утверждений истинными являются только (2), (3) и (7). Другие являются ложными:

1. Аккуратная работа помогает минимизировать количество ошибок, однако вряд ли позволит избежать их полностью, поэтому всегда следует проводить проверки.

4. Аналитик, выполнивший работу, всегда должен привести в порядок рабочее место.

5. Как правило, перед анализом пробы выдерживают до достижения комнатной температуры. Жидкие пробы, например, расширяются при нагревании; таким образом, при отборе проб из холодного материала измерение объема будет сопровождаться большой погрешностью.

6. Мерную стеклянную посуду никогда не следует сушить в сушильном шкафу. При нагревании стекло расширяется. После охлаждения оно может и не прийти к исходному объему, таким образом, будет нарушена калибровка.

8. При разработке методики устанавливают и документируют самый быстрый и надежный способ выполнения процедур. Маловероятно, что небольшие сокращения процедур не приведут к увеличению неопределенности результата.

9. Валидация метода не гарантирует правильности результата — аналитик должен быть соответствующим образом обучен и обладать достаточной квалификацией для выполнения методики.

Ответ на тест 5.2

1. На рисунке к тесту 5.2 данные представлены в виде графика; экспериментальные точки ложатся на прямую.

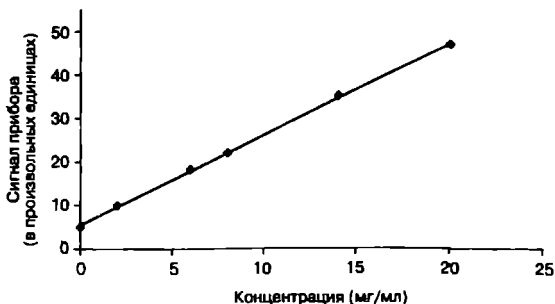


Рис. к тесту 5.2. График зависимости величины аналитического сигнала прибора в зависимости от концентрации аналита

Уравнение прямолинейной зависимости в данном случае представляет собой выражение

$$y = 2.09x + 5.41$$

Концентрации, соответствующие трем аналитическим сигналам, округленные до целых чисел:

$$\begin{aligned} & 5 \text{ мг/мл;} \\ & 15 \text{ мг/мл;} \\ & 24 \text{ мг/мл.} \end{aligned}$$

Отметим, что в случае (3) аналитический сигнал соответствует точке на графике, превышающей максимальную концентрацию химического стандарта. На графике точки хорошо ложатся на прямую, однако вы не должны экстраполировать прямую. Проверьте: линейность измерением более высокой концентрации химического стандарта, например 30 мг/мл.

2. Первоначальная концентрация аналита составила 24 мг/мл.

Доказательства:

Y = концентрация добавленного внутреннего химического стандарта = 5 мг/мл.

A = сигнал от аналита неизвестной концентрации = 5.

B = суммарный сигнал от аналита неизвестной концентрации и добавленного химического стандарта = 15.

$$C = (\text{Объем}_{\text{стандарта}}) / (\text{Объем}_{\text{пробы}} + \text{Объем}_{\text{стандарта}}) = \frac{1}{(9 + 1)} = \frac{1}{10},$$

$$D = (\text{Объем}_{\text{пробы}}) / (\text{Объем}_{\text{пробы}} + \text{Объем}_{\text{стандарта}}) = \frac{9}{(9 + 1)} = \frac{9}{10}.$$

Первоначальная концентрация аналита:

$$\begin{aligned} X &= \frac{YAC}{[B - (DA)]} = \\ &= \frac{5 \times 5 \times 0.1}{[15 - (0.9 \times 5)]} = \\ &= 0.24 \text{ мг/мл.} \end{aligned}$$

Первоначальная концентрация аналита в пробе составляет 0,24 мг/мл. .

Ответ на тест 5.3

Табличные данные наносят на график и рассчитывают уравнение полученной прямой линии. По углу наклона и отрезку, отсекаемому прямой на оси Y , можно определить первоначальную концентрацию. Альтернативно, график можно продлить до пересечения с осью X в отрицательной области. Полученный вами график аналогичен представленному на рисунке к тесту 5.3.

Уравнение прямой выглядит следующим образом:

$$y = 0.0535x + 2.57.$$

Концентрацию цинка в пробе почвы рассчитывают по углу наклона прямой и отрезку, отсекаемому прямой на оси Y , или путем проецирования положения точки на графике на ось X . Концентрация цинка в пробе составила 48,0 мг/мл.

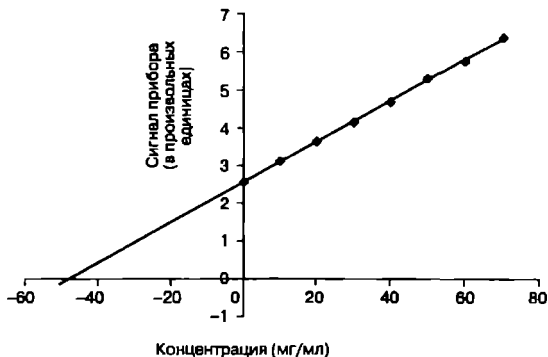


Рис. к тесту Б.3. График данных при внесении стандартных добавок

Ответ на тест 5.4

1. Степень чистоты реактивов, применяемых при анализе остаточных количеств пестицидов методом газовой хроматографии.

Главным фактором, определяющим выбор реактива, в данном случае является отсутствие помех при определении пестицидов методом газовой хроматографии. Органические примеси, вероятно, проявятся в виде малых боковых пиков на хроматограмме; микропримеси металлов, вероятно, окажутся незначительными, и никак не проявятся на хроматограмме, и в данном случае их влияние не существенно. Поэтому чистота гексана должна быть максимально высокой; ищите реактив высокой чистоты или реактив, маркированный как отвечающий вашим требованиям. Н-гексан марки *Distol F*, вероятно, окажется пригодным для ваших целей.

2. Чистота растворителя, пригодного для проведения экстракции масел.

Поскольку гексан использовали для экстракции масел, его предстоит удалить и выделить масло. Разница точек кипения гексана и масла позволяет без труда провести удаление гексана дистилляцией. При любой чистоте гексана влияние неорганических примесей, вероятно, будет незначительным, и его не следует принимать во внимание. Точки кипения органических примесей, вероятно, близки к точке кипения гексана, поэтому их можно также удалить из масла в процессе дистилляции. Таким образом, гексан марки *Certified AR* подойдет для ваших целей.

3. Определение чистоты гексана для анализа методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Главным фактором, определяющим выбор реактива, в данном случае является пропускающая способность гексана (т. е. параметры, описывающие, насколько свободно пропускает данный реактив УФ-излучение). Чистый гексан имеет высокую пропускающую способность в данном волновом диапазоне. Присутствующие в гексане примеси, в частности, ароматические соединения, снижают пропускающую способность. Выбирайте марку гексана, в котором специально удалены мешающие примеси. Существует марка гексана «специально для ВЭЖХ» для работы в УФ-диапазоне. Этот продукт может оказаться не пригодным для ВЭЖХ с флуоресцентным детектором. Пропускающая способность может быть адекватной, однако данные, характеризующие параметры флуоресценции, отсутствуют. Запросите у производителя интересующую вас дополнительную информацию или проведите измерения самостоятельно.

Ответ на тест 5.5

1. Этикетка для маркировки неисправного оборудования.

Этикетка должна быть заметной, поэтому следует обратить внимание на соответствие ее размера размеру оборудования. Для оборудования небольшого размера, такого как термометр, подойдет привязная этикетка. Для более крупных приборов потребуются этикетка большего размера, например, 15 × 10 см. Во всех случаях понадобятся средства для крепления этикетки к поверхности. Этикетка должна содержать серийные номера для уникальной идентификации прибора или его отдельных блоков. Сотрудник, ответственный за маркировку прибора, должен оставить свою подпись или инициалы, а также дату прикрепления этикетки. Текст должен быть четким и кратким, например, «*Прибор не работает — не пользоваться до дальнейших распоряжений*».

2. Этикетка, маркирующая раствор известной концентрации.

Раствор, приготовленный в мерной колбе, в идеале должен быть перенесен в пригодную для хранения бутылку. Хранение стандартных растворов в мерных колбах является общепринятой практикой, однако ее не следует поощрять. Кроме того, общепринятой практикой является нанесение маркировки на бутылку для хранения растворов при помощи так называемого «несмываемого» маркера. Весьма вероятно, что надпись станет нечитаемой после первого же контакта стенки бутылки с жидкостью — маркировки данного типа весьма уязвимы. Этикетки на пластиковой ленте не размываются, однако при контакте с раствором может разрушиться клеящий слой, и лента может отсоединиться. Вероятно, наиболее пригодным видом этикеток является «багажная этикетка», прикрепленная к шейке колбы, или же бумажная этикетка, приклеенная на поверхность бутылки и защищенная от контакта с жидкостью прозрачной лентой. Надпись на этикетке должна быть нанесена несмываемыми чернилами, не растворимыми в воде.

В данном случае этикетка должна содержать следующую информацию:

- название реактива и его концентрация, описание растворителя (с указанием pH при необходимости);

- назначение реактива (с ограничениями при необходимости);
- дата приготовления (с инициалами аналитика и датой истечения срока хранения при необходимости);
- предупреждение об опасностях и указания на особые условия хранения (например, «хранить в холодильнике») при необходимости;
- маркировка на контейнере для отходов растворителей.

Выбор типа контейнера для отходов растворителей зависит от вида отходов, — например, для органических растворителей можно использовать стальные бочки, а для неорганических или вызывающих коррозию отходов — стеклянные бутылки. Важно понимать, что контейнер для отходов представляет собой потенциальную угрозу безопасности, поэтому необходимо принять меры для предотвращения смешивания присутствующих в отходах соединений, активно взаимодействующих между собой. На практике для различного типа отходов можно использовать контейнеры разного цвета. Тем не менее, очевидно, что информация на этикетке контейнера очень важна. Поскольку отходы обычно помещают в возвратные контейнеры, все имеющиеся на них этикетки необходимо убрать или закрасить, заменив их соответствующими новыми этикетками. Самоклеящиеся этикетки с международными символами, информирующими об угрозах безопасности, имеются в продаже.

Самый практичный способ нанесения маркировки описан выше в пункте (2). На этикетке размещают следующую информацию:

- «отходы растворителей» — типы растворителей, которые можно и нельзя сливать в данный контейнер;
- дата установки контейнера;
- способ аварийной связи;
- требования к нейтрализации отходов перед сливом их в контейнер.

Ответ на тест 5.6

Для пробы (а) более всего подойдет стеклянный флакон с завинчивающейся крышкой. Если флакон сам по себе чист, то из стекла не поступает в пробу никакие вещества, мешающие анализу. Если существует вероятность адсорбции органических примесей на внутренней поверхности, то во флакон добавляют соответствующий органический растворитель перед отбором пробы. Следует внимательно относиться к выбору материала прокладки герметизирующей крышки. Отдельные примеси допускают использование полипропиленовых флаконов. Для пробы (б), вероятно, подходят все упомянутые виды контейнеров. Выбор ограничивается, если порошок вызывает коррозию. Применение флаконов неразумно, если порошок не обладает достаточной сыпучестью. Для пробы (в) в действительности совершенно неприемлемым контейнером является только полиэтиленовый пакет. Бутылки и жестяные банки являются пригодными, но жестяная банка, вероятно, предпочтительней, если пробу предстоит хранить длительное время, особенно если красящее вещество выцветает при длительном

пребывании на свету. Если необходимо использовать стеклянный контейнер, то воздействие светового излучения уменьшается при применении бутылей из коричневого стекла.

Глава 6

Ответ на тест 6.1

Среднее:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = 269.3 \text{ мг/100 г.}$$

Стандартное отклонение выборки:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} = 1.69 \text{ мг/100 г.}$$

Относительное стандартное отклонение:

$$RSD = \frac{s}{\bar{x}} = 0.0063.$$

Степени свободы:

$$v = n - 1 = 10.$$

95% доверительный интервал для среднего:

$$\begin{aligned} \bar{x} \pm t_{(v, \alpha)} \times \frac{s}{\sqrt{n}} \\ \pm 2.228 \times \frac{1.69}{\sqrt{11}} = 1.14 \text{ мг/100 г.} \end{aligned}$$

Значение t -критерия Стьюдента для 10 степеней свободы для 95% доверительного интервала равняется 2,228.

Ответ на тест 6.2

Карта Шухарта с обозначенными пределами представлена на рис. к тесту 6.2а.

Карта скользящего среднего ($n = 5$) с соответствующими пределами представлена на рисунке к тесту 6.2б; данные, необходимые для построения диаграммы, представлены в табл. к тесту 6.2а.

Карта *CUSUM* представлена на рис. к тесту 6.2в; данные, необходимые для построения карты, представлены в табл. к тесту 6.2б.

Таблица к тесту 6.2а. Данные для построения карты скользящего среднего

Значение	16	16	18	14	16	15	1в	17	18
Скользящее среднее (n = 5)	—	—	—	—	16,0	15,8	16,2	16,0	16,8
Значение	18	16	18	15	16	17	21	17	21
Скользящее среднее (n = 5)	17,2	17,4	17,4	17,0	16,6	16,4	17,4	17,2	18,4
Значение	20	22	19	19	21	22	20	21	20
Скользящее среднее (n = 5)	19,2	20,2	19,8	20,2	20,2	20,6	20,2	20,6	20,8
Значение	19	22	21	21	21	22	21	21	—
Скользящее среднее (n = 5)	20,4	20,4	20,6	20,6	20,8	21,4	21,2	21,2	—

Таблица к тесту 5.2б. Данные для построения карты CUSUM

Значения	16	18	18	14	16	15	1в	17	18
Значение — цель	-1	-1	1	-3	-1	-2	1	0	1
CUSUM	-1	-2	-3	-4	-5	-7	-6	-6	-5
Значение	18	16	18	15	16	17	21	17	21
Значение — цель	1	-1	1	-2	-1	0	4	0	4
CUSUM	-4	-5	-4	-6	-7	-7	-3	-3	1
Значение	20	22	19	19	21	22	20	21	20
Значение — цель	3	5	2	2	4	5	3	4	3
CUSUM	4	9	1	13	17	22	25	29	32
Значение	19	22	21	21	21	22	21	21	—
Значение — цель	2	5	4	4	4	5	4	4	—
CUSUM	34	39	43	47	51	56	60	64	—

Пределы предупреждения должны быть обозначены на уровне 14 и 20 единиц, а пределы действия — на уровне 12,5 и 21,5, как показано на рисунке к тесту 6.2а. Результаты измерений 18 и 19 свидетельствуют о выходе системы «из-под контроля». Измерение 18 попадает в промежуток между пределами предупреждения и действия, измерение 19 находится на уровне предела предупреждения, а измерение 20 выпадает за предел действия. Все три точки расположены по одну сторону от среднего значения.

Пределы предупреждения должны быть обозначены на уровне 15,7 и 18,3, а пределы действия — на уровне 15 и 19, как показано на рисунке к тесту 6.2б. И вновь система «выходит из-под контроля» во время измерений 18 и 19.

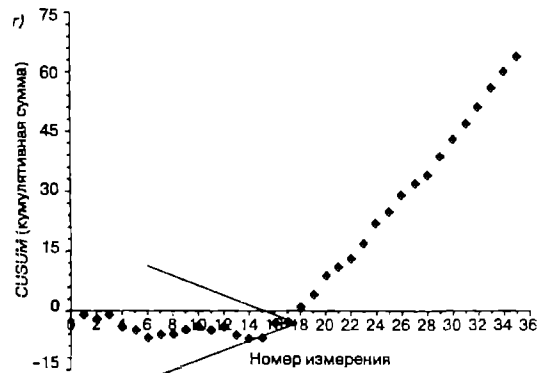
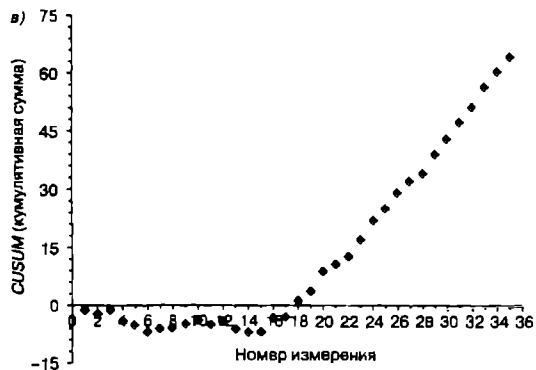
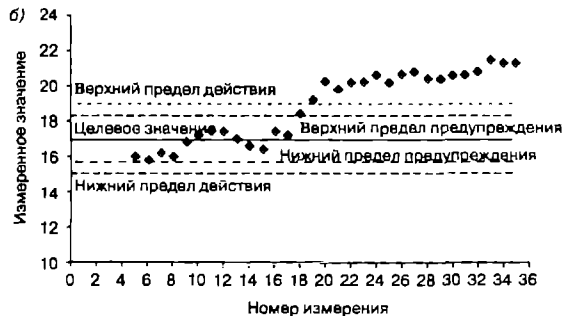


Рис. к тексту 6.2. а) Карта Шухарта с обозначенными пределами предупреждения и действия на уровне ± 2 стандартных отклонений соответственно; б) карта скользящего среднего ($n = 5$) с обозначенными пределами предупреждения и действия на уровне $\pm 2\sqrt{n}$ и $\pm 3\sqrt{n}$ стандартных отклонений соответственно; в) карта $CUSUM$; г) карта $CUSUM$ с V-маской

Измерение 18 попадает в промежуток между пределами предупреждения и действия, а измерение 19 выпадает за предел действия. Отметим сглаживающий эффект от усреднения данных. Ступенчатое изменение результатов здесь визуально более заметно, чем на карте Шухарта.

На карте *CUSUM* изменение направления графика четко заметно на 16 измерении. Изменение очевидно на измерениях 18 и 19. При построении карты *CUSUM* величина делений оси x и оси y должна быть одинаковой. Величина деления оси x должна представлять собой единицу, а деление оси y должно быть эквивалентно 2σ . В этом случае деления оси y представляют 3 единицы измерения (см. рис. к тесту 6.2а). V -маску нужно сконструировать так, чтобы длина отрезка d была эквивалентна двум делениям оси x . Величина угла θ равняется 22° приблизительно, а общая длина маски в горизонтальном направлении должна быть эквивалентна 12 делениям оси x . При помощи маски указанных размеров можно определить, что система «вышла из-под контроля» на измерении 16, что показывает рисунок к тесту 6.2г.

Ответ на тест 6.3

Неопределенность представляет собой параметр, характеризующий интервал значений, в который попадает ожидаемый результат количественного измерения.

Исходя из этого, правильным является ответ 4.

Ответ (1) неверен, поскольку погрешность представляет собой разность между результатом отдельного измерения и истинным значением количественно определяемой величины. Погрешность характеризует отдельный результат измерения, в то время как неопределенность относится к множеству результатов.

Если вы дали ответ (2), вы, вероятно, решили, что речь идет о разбросе результатов повторных измерений. Они на самом деле составляют совокупность, однако подобное множество относится к одному источнику неопределенности, в то время как на результат конкретного измерения влияет несколько источников неопределенности. Прецизионность измерения указывает на связанную с этим измерением случайную погрешность, не принимаемая во внимание возможно связанные с измерением систематические погрешности. Важно понимать, что значение неопределенности включает влияние как случайной, так и систематической погрешности, и более того, принимает в расчет множество источников влияния там, где они известны и признаны значительными.

Ответ (3) является неправильным, поскольку точность и неопределенность не связаны тем образом, о котором идет речь.

Если вы дали ответ (5), прочтите еще раз определение понятия «неопределенность». Ожидается, что истинное значение попадает в интервал значений, обозначаемый неопределенностью, но не является пограничным значением.

Ответ (6) неправильный, поскольку неопределенность не является вероятностью, а представляет собой диапазон значений. Заметим, однако, что вероятность в виде доверительного интервала можно и нужно связать с неопределенностью.

Ответ на тест 6.4

Для мерной стеклянной посуды указан допуск; разумно предположить, что распределение является треугольным или прямоугольным. Стандартная неопределенность составляет 0,046 мл ($0,08/\sqrt{3}$) при прямоугольном распределении, или 0,033 мл ($0,08/\sqrt{6}$) при треугольном распределении.

Значение представлено в виде расширенной неопределенности, которую преобразуют в стандартную неопределенность делением указанного значения на коэффициент охвата. В данном случае, $k = 2$. Таким образом, стандартная неопределенность равняется 0,0002 г.

Неопределенность, указанная вместе со степенью чистоты, представляет собой установленный интервал. В подобных случаях обычно предполагают треугольное распределение, поскольку у нас нет оснований считать, что истинная величина степени чистоты будет ближе к 99,9%, чем к 99,8% или 100%. Поэтому стандартная неопределенность составляет $0,1/\sqrt{3} = 0,058\%$.

В данном случае нам известно стандартное отклонение результатов. Стандартная неопределенность представляет собой оценку неопределенности, выраженную в виде стандартного отклонения, поэтому никаких преобразований не требуется.

Ответ на тест 6.5

Помните, что мы работаем с математической моделью вида:

$$y = abc \text{ или } y = \frac{a}{b}.$$

Это означает, что мы должны объединить *относительные* стандартные неопределенности, а не просто стандартные неопределенности. В результате объединения относительных стандартных неопределенностей получим также относительную стандартную неопределенность.

Правильный ответ (4). На первый взгляд может показаться, что (4) описывает относительную стандартную неопределенность, но посмотрите внимательно. Выражение (4) можно переписать следующим образом:

$$\frac{u(y)}{y} = \sqrt{\left(\frac{u(a)}{a}\right)^2 + \left(\frac{u(b)}{b}\right)^2 + \left(\frac{u(c)}{c}\right)^2}.$$

Теперь очевидно, что левая часть данного уравнения представляет собой относительную стандартную неопределенность. Если обе части уравнения умножить на y , то уравнение преобразуется в (4).

Уравнение (1) неверно, потому что y не присутствует в одной части уравнения.

Уравнение (2) неверно, потому что оно на самом деле описывает величину, обратную стандартной неопределенности.

Уравнение (3) неверно, поскольку квадраты относительных стандартных неопределенностей здесь не складываются, а перемножаются.

Уравнение (5) неверно, поскольку здесь объединяются величины, обратные относительным стандартным неопределенностям компонентов.

Хорошо, если вы справились с этим заданием. Если вы выбрали неверный ответ, не расстраивайтесь, поскольку эти уравнения очень легко перепутать. Прочитайте раздел еще раз, и попытайтесь составить собственные упражнения для проверки правил объединения неопределенностей. Совершенствуйтесь на практике.

Ответ на тест 6.6

Вопрос касается этапов количественной оценки и объединения при расчете неопределенности. На первом этапе необходимо преобразовать все данные, еще не представленные в виде стандартной неопределенности (т.е. представленные без префикса u). В данном примере в эту категорию попадают данные, связанные с чистотой реактива ($\pm 0,1\%$), и информация из каталога производителя относительно объема раствора ($\pm 0,4$ мл).

Если речь идет о чистоте реактива, то у нас нет оснований полагать, что какое-либо значение в границах интервала от $-0,1\%$ до $+0,1\%$ более вероятно, чем любое другое значение. В таком случае следует сделать предположение о прямоугольном распределении, тогда стандартная неопределенность чистоты определяется выражением:

$$u(P) = 0.1/\sqrt{3} = 0.057\ 735.$$

В каталоге поставщика указано значение допуска производителя для мерной колбы объемом 1000 мл. В этом случае разумно предположить прямоугольное или треугольное распределение. Для большей устойчивости при первоначальной оценке неопределенности вы можете предположить, что распределение является прямоугольным (если вы выбираете треугольное распределение, то нельзя сказать, что это неправильно, однако в этом случае значение объединенной неопределенности будет несколько меньше).

$$u_2(V) = 0.4/\sqrt{3} = 0.230\ 94\ \text{мл.}$$

Вторая известная нам стандартная неопределенность связана с измерением объема жидкости в мерной колбе. Эта оценка была получена путем повторных измерений объема. Две стандартные неопределенности, связанные с объемом, необходимо объединить для получения единого значения. Можно воспользоваться непосредственно уравнением (6.12):

$$u(V) = \sqrt{0.1^2 + 0.230\ 94^2} = 0.251\ 66\ \text{мл.}$$

Две стандартные неопределенности, связанные с массой используемого гидрофталата калия КНР, можно объединить аналогичным образом:

$$u(M) = \sqrt{0.000\ 07^2 + 0.000\ 05^2} = 0.000\ 086\ 023\ \text{г.}$$

Сейчас у нас есть значения неопределенностей, связанных с каждым из параметров модели. Нужно объединить эти значения. Заметим, что на этом этапе

мы оставили большое количество значащих цифр — результат округлим, когда рассчитаем значение расширенной неопределенности.

$$u(M) = 0.000\ 086\ 023\ \text{г}$$

$$u(P) = 0.057\ 735.$$

$$u(V) = 0.251\ 66\ \text{мл}.$$

$$u(F) = 0.0017\ \text{г/моль}.$$

Следующий этап — расчет концентрации раствора КНР. Исходя из модели, концентрацию рассчитываем по уравнению:

$$C = \frac{1000 \times 20.4220 \times 99.9}{1000 \times 204.2236 \times 100} = 0.099\ 898\ \text{моль/л}.$$

Модель для C включает операции умножения и деления, таким образом, стандартную неопределенность параметра C рассчитываем по уравнению (6.13):

$$u(C) = 0.099\ 898 \times \sqrt{\left(\frac{0.000\ 086\ 023}{20.4220}\right)^2 + \left(\frac{0.057\ 735}{99.9}\right)^2 + \left(\frac{0.251\ 66}{1000}\right)^2 + \left(\frac{0.0017}{204.2236}\right)^2}$$

$$= 0.000\ 062\ 977\ \text{моль/л}.$$

Поскольку наша задача — представить численное значение для уровня достоверности 95%, мы должны умножить рассчитанную стандартную неопределенность на коэффициент охвата, равный 2. Получаем:

$$0.000\ 062\ 977 \times 2 = 0.000\ 125\ 95\ \text{моль/л}.$$

При расчетах мы сохраняли максимально возможное количество значащих цифр, а на конечном этапе следует округлить значения до уровня, совпадающего с входными данными. Таким образом, в отчете наш результат будет выглядеть так:

$$\text{Концентрация КНР} = 0,0999 \pm 0,0001\ \text{моль/л},$$

где указанная неопределенность представляет собой расширенную неопределенность (коэффициент охвата равен 2), что соответствует уровню достоверности приблизительно 95%.

Вы не забыли умножить стандартную неопределенность для концентрации на коэффициент охвата? Помните, что умножение на коэффициент охвата проводится только в самом конце вычислений, если вы хотите связать уровень достоверности со значением неопределенности, представленным в отчете. Сама по себе стандартная неопределенность соответствует приблизительно 68-процентному уровню достоверности, но этот уровень слишком низок для практического применения. Если вы хотите укрепить уверенность в точности измерений, вы можете воспользоваться коэффициентом охвата = 3 — это позволит повысить уровень достоверности до 99,7%. Здесь перед вами не ставили такой задачи, в противном случае расширенная неопределенность составила бы 0,00019.

Таким образом, чем выше желательный уровень достоверности результата измерения, тем шире должна быть полоса неопределенности, окружающая результат. На первый взгляд это утверждение противоречиво, однако, если вы проанализируете его, то увидите, что оно вполне логично.

Глава 7

Ответ на тест 7.1

1. Среднее значение, стандартное отклонение, робастное среднее (медиана) и робастное стандартное отклонение (MAD_p) представлены в таблице к тесту 7.1.

Таблица к тесту 7.1. Данные, полученные в ходе раунда программы *PT*, при определении влаги в ячмене

Идентификационный номер лаборатории	Результат, весовые %	$ x_i - \text{медиана} $	$z = \frac{x_i - X}{\hat{\sigma}}$
1	13,4	0,0	0,0
2	13,5	0,1	0,5
3	13,4	0,0	0,0
4	13,2	0,2	-0,1
5	13,6	0,2	1,0
6	12,7	0,7	-3,5
7	13,3	0,1	-0,5
8	13,6	0,2	1,0
9	13,6	0,2	1,0
10	13,4	0,0	0,0
11	13,2	0,2	-1,0
12	13,7	0,3	1,5
13	13,4	0,0	0,0
14	13,3	0,1	-0,5
15	13,7	0,3	1,5
16	13,2	0,2	-1,0
17	13,3	0,1	-0,5
<i>Среднее</i>	13,4		
<i>Стандартное отклонение</i>	0,24		
<i>Медиана</i>	13,4		
	<i>MAD</i>	0,2	
	<i>MAD_E</i>	0,3	

Для расчета робастного стандартного отклонения представленного набора данных в первую очередь следует рассчитать абсолютную разность между

каждым результатом и медианным значением, а затем найти медиану для этих значений. Абсолютное отклонение от медианы (MAD) составляет 0,2% массовых. Эту величину преобразуют в эквивалент стандартного отклонения путем умножения на 1,483: робастное стандартное отклонение, $MAD_E = 1,483 \times 0,2 = 0,3\%$ массовых.

2. В общем, робастное среднее (медиану) следует использовать в качестве целевого значения. Эта оценка является более надежной, поскольку влияние экстремальных значений уменьшается. В данном примере робастные оценки среднего значения и стандартного отклонения не слишком отличаются от обычных статистических оценок, поскольку данный набор данных не содержит действительно экстремальных значений.

Расчитанные для каждой лаборатории z -индексы представлены в таблице к тесту 7.1.

Расчет индексов проводился на основании опорного значения 13,4% масс и целевого диапазона 0,2% массовых.

3. Показатели лаборатории 6 признаны неудовлетворительными, поскольку рассчитанный по их результатам z -индекс $> |3|$. Z -индексы для всех других лабораторий оказались $< |2|$; это означает, что их показатели можно признать удовлетворительными.

Глава 9

Ответ на тест 9.1

1. Стандарт *ISO 9001:2000* относится к общей деятельности организации, которая может включать проведение аналитических исследований либо для обслуживания производственного процесса либо в качестве отдельной услуги. Тем не менее, ситуация, описанная в задании, требует внедрения стандарта для формирования основы менеджмента качества в аналитической лаборатории. Поэтому более приемлемым выбором будет стандарт, непосредственно относящийся к научным аспектам работы, т. е. *GLP* или *ISO/IEC 17025*.

2. Стандарт *ISO/IEC* относится непосредственно к способности лаборатории проводить определенного типа анализы/исследования — он проверяет компетентность лаборатории. Поэтому данный стандарт пригоден для создания в лаборатории основы системы менеджмента качества в предложенной ситуации. Тем не менее, в определенных обстоятельствах влияние других факторов делает более обоснованным выбор *GLP* (см. пункт 3).

3. Если результаты аналитических исследований являются частью предписанных испытаний, то оправдано внедрение принципов *GLP*. Вы должны знать, как будут использованы данные, полученные в вашей лаборатории. Если, например, работа является частью исследования, по результатам которого будет принято решение об одобрении применения нового пестицида при производстве пищевых продуктов, предпочтительно выбрать соответствие принципам *GLP*. В ситуации, описанной в задании, безопасность пестицида

уже установлена, и разрешение его применения подтверждено. Ваши экспериментальные данные будут использованы для контроля остаточного содержания пестицида — необходимо проверить, не превышает ли содержание пестицида установленный уровень. В этом случае аккредитация по стандарту *ISO/IEC 17025* является предпочтительной.

Ответ на тест 9.2

Все необходимые аудитору качества трудно перечислить. Зачастую легче выявить человека, не подходящего на должность аудитора, чем указать с уверенностью на того, кто станет хорошим аудитором. Аудитор должен быть человеком безукоризненно честным. Для оценки научных аспектов проверяемой работы необходимо обладать техническими знаниями в достаточном объеме. Аудитор должен вести себя дружелюбно, не надменно. Он должен обладать способностью, не отвлекаясь, концентрироваться на текущей работе. Еще одно полезное качество — способность высказать объективное мнение о работе и обсуждать эти вопросы с подвергаемой аудиту стороной спокойно, не проявляя негативных эмоций. Человек, постоянно пытающийся «посрамить» других, не станет хорошим аудитором.

Библиография¹

1. Crosby, N. and Patel, L., *General Principles of Good Sampling Practice*, ISBN 0-85404-412-4, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1995.
2. Lawn, R., Thompson, M. and Walker, R. F., *Proficiency Testing in Analytical Chemistry*, ISBN 0-85404-432-9, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1997.
3. Huber, L., *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*, ISBN 1-57491-080-9, Interpharm Press, Buffalo Grove, IL, USA, 1998.
4. Baiulescu, G., Stefan, R.-I. and Aboul-Enein, H. Y., *Quality and Reliability in Analytical Chemistry* (Analytical Chemistry Series), ISBN 0-84932-3762, Interpharm Press/CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2000.
5. Burgess, C., *Valid Analytical Methods and Procedures*, ISBN 0-85404-482-5, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2000.
6. Garfield, F., Klesta, M. E. and Hirsch, J., *Quality Assurance Principles for Analytical Laboratories*, 3rd Edition, ISBN 0-935584-70-6, Association of Official Analytical Chemists (AOAC) International, Gaithersburg, MD, USA, 2000.
7. Eurachem/CITAC, *Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement*, Eurachem/CITAC Guide, 2nd Edition, ISBN 0-948926-15-5, (Eurachem), Co-operation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC), 2000. [<http://www.eurachem.org>] (accessed 11 December, 2006).
8. Kenkel, J., *A Primer on Quality in the Analytical Laboratory*, ISBN 1-566-70516-9, Lewis Publishers, Boca Raton, FL, USA, 2000.
9. Prichard, E., *Analytical Measurement Terminology*, ISBN 0-85404-443-4, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2001.
10. LGC, *In-House Method Validation. A Guide for Chemical Laboratories*, ISBN 0-94892-618-X, LGC, Teddington, UK, 2003.
11. Mullins, E., *Statistics for the Quality Control Chemistry Laboratory*, ISBN 0-85404-671-2, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2003.
12. Chan, C. C., Lee, Y. C., Lam, H. and Zhang, X.-M. (Eds), *Analytical Method Validation and Instrument Performance Verification*, ISBN 0-471-25953-5, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2004.
13. Taylor, J. K. and Cihon, C., *Statistical Techniques for Data Analysis*, 2nd Edition, ISBN 1-58488-385-5, Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 2004.
14. Wenclawiak, B., Koch, M. and Hadjicostas, E., *Quality Assurance in Analytical Chemistry*, ISBN 3-54040-57-8, Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2004.

¹ Список построен в хронологическом порядке. *Quality Assurance in Analytical Chemistry E. Prichard and V. Barwick © 2007 LGC Limited.*

15. Funk, W., Dammann, V. and Donnevert, G., *Quality Assurance in the Analytical Laboratory*, ISBN 3-527-31114-9, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2006.

16. Hibbert, D. B., *Quality Assurance in the Analytical Chemistry Laboratory*, ISBN 978-0-19-516212-7 (Hardback) ISBN 978-0-19-516213-4 (Paperback), Oxford University Press Inc., 198 Madison Avenue, NY, USA, 2007.

Глоссарий терминов

Данный раздел представляет пояснение терминов, упоминавшихся в тексте. Он не претендует на полноту охвата, однако содержит краткое описание терминов, зачастую вызывающих затруднение или не вполне понятных неопытному читателю.

ANOVA (анализ вариаций — дисперсионный анализ) — статистическая процедура, применяемая для а) контроля значительных различий между средними значениями нескольких наборов результатов, или б) оценки вариативности, обусловленной влиянием нескольких независимых факторов.

Аккредитация — признание третьей стороной компетентности организации в выполнении работы в определенной/заявленной области.

Аналит — вещество, подвергаемое анализу.

Аудит — систематический, независимый и документированный процесс получения свидетельств аудита и объективного их оценивания с целью установления степени выполнения согласованных критериев аудита.

Валидация — подтверждение на основании объективных свидетельств выполнения определенных требований для конкретного применения.

Верификация — подтверждение того, что рабочие характеристики методики, установленные в процессе валидации, могут быть осуществлены.

Внешний аудит — аудит, проводимый внешними независимыми организациями (аудит третьей стороной) или лицами, заинтересованными в работе организации, например, заказчиками (аудит второй стороной).

Внутренний аудит — аудиты, самостоятельно проводимые организацией с целью анализа системы менеджмента (т. н. аудит первой стороной).

Внутрилабораторная воспроизводимость/промежуточная прецизионность — прецизионность в условиях, когда независимые результаты измерений получают при помощи одинаковых методик на идентичных исследуемых образцах в одной и той же лаборатории разными операторами на разном оборудовании в разные дни.

Воспроизводимость — прецизионность в условиях воспроизводимости, т. е. в условиях, при которых результаты измерений (или испытаний) получают одним и тем же методом, на идентичных объектах испытаний, в разных лабораториях, разными операторами, с использованием различного оборудования.

Дисперсия — квадратный корень из стандартного отклонения.

Доверительный интервал — область вокруг среднего, в которую с заданной вероятностью попадают измеряемые значения. Например, для нормального распределения, около 95% значений попадают в интервал, ограниченный $\pm 2s$.

Извлечение — если известно количество аналита добавляют к анализируемой пробе, а затем анализируют пробу на содержание данного аналита

определенным методом, «извлечение» представляет собой количество обнаруженного данным методом анализа в виде доли от общего количества введенного анализа.

Измеряемая характеристика (measurand) — конкретная характеристика, подвергаемая измерению.

Калибровка — операция, устанавливающая при помощи измерений одного или нескольких стандартов соотношение между значением сигналом прибора и характеристиками стандартов.

Контроль качества — часть системы менеджмента, сосредоточенная на выполнении требований качества.

Контрольные карты — построение контрольной карты производится путем ежедневного нанесения данных, полученных при анализах образцов контроля качества (КК), для проверки попадания результатов в установленные пределы.

Коэффициент вариации — отношение стандартного отклонения к среднему, зачастую выражаемое в процентных долях (см. также «Относительное стандартное отклонение»).

Линейность — характеристика метода, позволяющая получать результаты измерений, пропорциональные концентрации анализа.

Материал для контроля качества — материал, характеристики которого полностью установлены в лаборатории или третьей стороной, аналогичный по составу анализируемым пробам, стабильный, однородный и доступный в больших количествах, чтобы его можно было использовать в течение длительного периода времени для мониторинга рабочих параметров методики.

Матрица — совокупность всех компонентов исследуемого образца, за исключением анализа.

Неопределенность измерения — параметр, связанный результатом измерения, характеризующий разброс значений, которые могли бы быть приписаны измеряемой характеристике. В широком смысле, неопределенность измерения — мера сомнения в достоверности результата измерения.

Обеспечение качества — часть менеджмента качества, сосредоточенная на обеспечении гарантий выполнения требований качества.

Образец сравнения — материал, достаточно однородный и стабильный в отношении одной или нескольких характеристик, признанный соответствующим заданной цели.

Относительное стандартное отклонение — отношение стандартного отклонения к среднему значению (см. также «Коэффициент вариации»).

Первичный метод — метод, обладающий высочайшими метрологическими характеристиками, включающий полностью описанные и понятные операции, для которого полную неопределенность можно записать в единицах СИ.

Повторяемость — прецизионность в условиях повторяемости, т. е. в условиях, при которых независимые результаты измерений (или испытаний) получаются одним и тем же методом на идентичных объектах испытаний, в одной и той же

лаборатории, одним и тем же оператором, с использованием одного и того же оборудования, в пределах короткого промежутка времени.

Погрешность — разность между результатом измерения и истинным значением измеряемой характеристики.

Правильность — степень близости среднего значения, полученного на основании большой серии результатов измерений, к опорному значению. Правильность обычно выражают через систематическую погрешность.

Предел воспроизводимости — значение, которое с доверительной вероятностью 95 % не превышает абсолютной величиной разности между результатами двух измерений (или испытаний), полученными в условиях воспроизводимости.

Предел количественного определения — наименьшее содержание аналита, которое может быть количественно определено по данной методике анализа в указанных условиях и с заданной доверительной вероятностью.

Предел обнаружения — наименьшее содержание аналита, при котором он может быть обнаружен по данной методике анализа в указанных условиях и с заданной доверительной вероятностью.

Предел повторяемости — значение, которое с доверительной вероятностью 95% не превышает абсолютной величиной разности между результатами двух измерений (или испытаний), полученными в условиях повторяемости.

Предписывающие правила — основные требования, изложенные в Федеральном законе о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметике (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*), Законе об общественном здравоохранении (*Public Health Service Act*), правилах *FDA* (например, *GLP*), не входящие в часть 11.

Прецизионность — степень близости друг к другу независимых результатов измерений, полученных в конкретных установленных условиях.

Примечания: 1) Прецизионность зависит только от распределения случайных ошибок и никак не связана с истинным или приписанным значением. 2) Степень прецизионности обычно выражают в терминах погрешности и вычисляют как стандартное отклонение результатов измерений. Чем меньше прецизионность, тем больше стандартное отклонение. 3) «Независимые результаты измерений» — результаты, полученные способом, на который не оказывает влияния никакой предшествующий результат, полученный при испытаниях того же самого или подобного объекта. 4) Количественное значение меры прецизионности критически зависит от регламентированных условий. Крайними случаями совокупностей таких условий являются условия повторяемости и условия воспроизводимости.

Проба с добавками — проба, приготовленная с добавлением известного количества аналита к матрице, идентичной или максимально приближенной к матрице исследуемой пробы.

Проверка квалификации — подтверждение технических показателей лаборатории путем межлабораторных сравнений.

Прослеживаемость — свойства результата измерения, заключающиеся в возможности установления его связи с эталоном посредством непрерывной

документированной цепи сличений, имеющих установленные неопределенности.

Рабочий диапазон — область значений между верхней и нижней границами концентрации аналита в пробе (включая эти концентрации), которые могут быть определены по данной методике с приемлемым уровнем неопределенности.

Разность (residual) — разность между наблюдаемым сигналом и значением, предсказанным калибровочной функцией.

Расширенная неопределенность — количественные значения, определяющие границы интервала, в пределах которого находится большая часть распределения значений, могущих быть приписанными измеряемой характеристике.

Селективность — способность определять необходимый компонент на фоне посторонних примесей, содержащихся в исследуемой матрице.

Сертификация — признание третьей стороной соответствия установленным требованиям. Обычно связана с продукцией, процессами, системами или персоналом.

Сертифицированный образец сравнения (CRM) — материал сравнения, прошедший метрологически достоверную процедуру оценки одной или нескольких установленных характеристик, сопровождаемый сертификатом, в котором указано значение установленной характеристики, связанной с ней неопределенности и информация о метрологической прослеживаемости.

Систематическая погрешность — погрешность, вызывающая предсказуемые изменения ожидаемых результатов, либо всегда в сторону увеличения, либо всегда в сторону уменьшения.

Систематическая погрешность — разность между ожидаемым результатом анализа и принятым опорным значением.

Случайная погрешность — погрешность, вызывающая непредсказуемые колебания результатов измерений.

Соответствие заданной цели — формальный процесс оценки методики на предмет соответствия конкретному применению.

Среднее — среднее (арифметическое) значение совокупности данных.

Стандартная неопределенность — неопределенность измерения, выраженная в виде стандартного отклонения.

Стандартная операционная процедура — подробная письменная инструкция по достижению единообразия при выполнении определенных действий.

Стандартная погрешность предсказания — стандартное отклонение предсказанного значения, полученного по модели линейной регрессии.

Стандартное отклонение — мера разброса измеренных значений.

Стандартное отклонение среднего — мера разброса средних значений.

Стьюдента, t-критерий — статистический критерий определения наличия значимой разницы между двумя средними величинами, учитывающий неопределенности, связанные с обеими величинами.

Точность — разность между результатом единичного измерения и принятым опорным значением.

Устойчивость (испытание на устойчивость) — исследование степени, в которой на результаты аналитической процедуры влияют небольшие изменения процедуры.

Чувствительность — изменение сигнала измерительного инструмента, деленное на соответствующее изменение входного сигнала.

Единицы СИ и физические постоянные

Единицы СИ

В этой книге, как правило, используются единицы измерения системы СИ. Тем не менее, следует отметить, что есть отдельные исключения, связанные с прежней практикой, например, волновое число (см^{-1}) и энергия ионизации (эВ).

Основные единицы системы СИ и физические величины

Величина	символ	Единица СИ	символ
Длина	l	Метр	М
Масса	m	Килограмм	Кг
Время	t	Секунда	С
Электрический ток	I	Ампер	А
Термодинамическая температура	T	Кельвин	К
Количество вещества	N	Моль	моль
Сила света	I_v	Кандела	кд

Приставки для единиц СИ

Множитель	Приставка	Символ
10^{21}	зетта	Z
10^{18}	экса	E
10^{15}	пета	P
10^{12}	тера	T
10^9	гига	G
10^6	мега	M
10^3	кило	k
10^3	гекто	h
10	дека	da
10^{-1}	деци	d
10^{-2}	санتي	c
10^{-3}	мили	m
10^{-6}	микро	μ
10^{-9}	нано	n
10^{-12}	пико	p
10^{-15}	фемто	f
10^{-18}	атто	a
10^{-21}	zepto	z

Производные единицы СИ со специальными наименованиями и символами

Физическая величина	Единица СИ		Выражение через основные и производные единицы СИ
	название	символ	
Частота	Герц	Гц	1 Гц = 1 с ⁻¹
Сила	Ньютон	Н	1 Н = м·кг·с ⁻²
Давление, напор	Паскаль	Па	1 Па = Н/м ²
Энергия, работа, количество теплоты	Джоуль	Дж	1 Дж = 1 Н·м
Мощность	Ватт	Вт	1 Вт = Дж/с
Электрический заряд, количество электричества	Кулон	Кл	1 Кл = 1 А·с
Электрический потенциал, разность потенциалов, электродвижущая сила, напряжение	Вольт	В	1 В = Дж·К ⁻¹
Электрическая емкость	Фарада	Ф	1 Ф = 1 Кл·В ⁻¹
Электрическое сопротивление	Ом	Ом	1 Ом = 1 В·А ⁻¹
Электрическая проводимость	Сименс	См	1 См = 1 ом ⁻¹
Магнитный поток, поток магнитной индукции	Вебер	Вб	1 Вб = 1 В·с
Плотность магнитного потока	Тесла	Тл	1 Тл = Вб/м ²
Магнитная индукция, индуктивность	Генри	Гн	1 Гн = Вб/А
Температура по Цельсию	Градус Цельсия	°С	1 С = 1 К
Световой поток	Люмен	лм	1 лм = кд·ср
Освещенность	Люкс	лк	1 лк = 1 кд·ср
Активность радионуклида	Беккерель	Бк	1 Бк = 1 с ⁻¹
Поглощенная доза, энергия излучения	Грэй	Гр	1 Гр = 1 Дж·кг ⁻¹
Эквивалентная доза	Зиверт	Зв	1 Зв = 1 дж·кг ⁻¹
Плоский угол	РадIAN	рад	1°
Телесный угол	Стерeдиан	ср	1°

*Рад и ср можно включать или не включать в выражения для производных единиц.

Физические постоянные**Рекомендованные значения отдельных физических постоянных***

Постоянная	Символ	Значение
Ускорение свободного падения (под действием силы гравитации)	g_0	9,80665 м·с ⁻² **
Постоянная атомной массы (универсальная атомная единица массы)	m_0	1,660 538 782(83) × 10 ⁻²⁷ кг
Число Авогадро	L, N_A	6,022 141 79 (30) × 10 ²³ моль ⁻¹

Постоянная	Символ	Значение
Постоянная Больцмана	k	$1,380\ 6504(24) \times 10^{-23}$ Дж·К ⁻¹
Отношение заряда электрона к его массе	$-e/m_e$	$1,602\ 176\ 487(40) \times 10^{-18}$ Кл
Элементарный заряд (заряд электрона)	e	$1,602\ 176\ 487(40) \times 10^{-19}$ Кл
Постоянная Фарадея	F	96 485,3399(24) Кл·моль ⁻¹
Температура замерзания воды	T _{юз}	273,16 К ^{**}
Молярная газовая постоянная	R	8,314 472(15) Дж·К ⁻¹ ·моль ⁻¹
Молярный объем идеального газа (при T = 273,15 К и p = 101,325 кПа)	V _m	$22,413\ 996(39) \times 10^{-3}$ м ³ ·моль ⁻¹
Постоянная Планка	h	$1,054\ 571\ 628(53) \times 10^{-34}$ Дж·с
Скорость света в вакууме	c	299 792 458 м·с ⁻¹
Стандартная атмосфера	Атм	101 325 Па ^{**}

*Показаны приблизительные значения, числа в скобках следует понимать как численнов значение стандартной впопделенности, относящиеся к последним цифрам показанного результата. (Например, F = (96 485,3399 ± 0,0024) Кл·моль⁻¹).

**Точно определенны значения.

Причард Э., Барвик В.
Контроль качества в аналитической химии
Перевод с английского языка под ред. И. В. Болдырева

ISBN 978-5-91884-023-8



ЦОП «Профессия»
Санкт-Петербург, 190020, а/я 140
Тел./факс: (812) 313-54-14
URL: www.epcprof.ru
e-mail: info@epcprof.ru, shop@epcprof.ru

Интернет-магазин и *on-line* заказ книг издательства www.epcprof.ru

Подписано в печать 20.04.2014. Формат 70 × 100 ¹/₁₆. Усл. печ. л. 26.
Тираж 700 экз. Заказ № 60.

Отпечатано с готовых диалозитивов в ООО «ИПК «Бионт»».
1990266 г. Санкт-Петербург, Средний пр. ВО, д. 86,
тел. (812) 322-68-43