

Эмануэль А., Турковский Г., Гейне М., Гейне Д., Моисеева О.

Уважаемые Коллеги!

В данной небольшой статье мы бы хотели обсудить ряд методических сложностей, связанных с применением терминов «верификация» и «валидация» применительно к сфере лабораторной медицины.

Мы высказываем лишь свое частное мнение, не претендуем на стопроцентную объективность и «правильность» трактовки данной проблемы и призываем коллег к обсуждению данной темы.

На сегодня данные термины все чаще и чаще применяются в профессиональной среде. При этом их однозначной и общепринятой трактовки не существует.

Причина этого, как нам кажется, кроется в том, что достаточно много нормативных документов используют данные термины, причем область применения этих документов различная.

Основная путаница с данными терминами в РФ связана, как мы видим, с тем, что мало внимания обращают именно на область применения документов, где эти термины используются. Так, если ИСО 15189 применим для медицинских рутинных лабораторий, то нет смысла идеологию верификации и валидации из данного стандарта перекладывать на производителей или на органы надзора за обращением медицинских изделий. Также и с ИСО 13485. Этот стандарт применим к производителям медицинских изделий (МИ) и идеология верификации и валидации, изложенная в данном стандарте, должна ограничиваться производителями МИ.

Рассмотрим основные документы, применимые к сфере лабораторной диагностики, где встречаются данные термины.

1. ИСО 9000:2005 (ГОСТ ISO 9000-2011) «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь»
  2. ИСО 9001:2008 (ГОСТ ISO 9001-2011) «Системы менеджмента качества. Требования»
  3. ИСО 13485:2003 (ГОСТ ISO 13485-2011) «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования»
  4. ИСО 15189:2012 на момент опубликования статьи находится в процессе перевода) «Медицинские лаборатории. Требования по качеству и компетентности»
  5. Международный метрологический словарь (VIM)
  6. GHTF/SG3/N99-10:2004 (Edition 2), Quality Management Systems - Process Validation Guidance
  7. CLSI EP 15-A2 User verification of performance for precision and trueness
  8. CLSI H57-A Protocol for evaluation, validation, and implementation of coagulometers
  9. CLSI H26-A2 Validation, verification, and quality assurance of automated hematology analyzers
- См. также другие частные CLSI стандарты по валидации и верификации.

Итак. Необходимо разделять процедуры верификации и валидации для:

1. Производителей оборудования и реагентов для диагностики ин витро. Здесь можно ориентироваться на:
  1. ИСО 13485
  2. Рекомендации GHTF
  3. Протоколы CLSI
2. Медицинских рутинных лабораторий

1. ИСО 15189
2. Протоколы CLSI
3. Испытательных лабораторий
  1. ИСО/МЭК 17025
4. Органов надзора
  1. Национальные, ведомственные требования

Международный метрологический словарь (VIM) применим ко всем участникам рынка, коль скоро мы говорим об ин-витро диагностике, которая просто пронизана метрологией от начала до конца.

И общие стандарты ИСО серии 9000 по менеджменту качества также могут быть использованы как база или ориентир.

В ИСО 9000 даются следующие определения данных терминов:

**Верификация** — подтверждение посредством представления объективных свидетельств того, что установленные требования были выполнены.

Примечания:

- термин «верифицирован» используют для обозначения соответствующего статуса
- деятельность по подтверждению требования может включать в себя:
  - осуществление альтернативных расчетов
  - сравнение спецификации на новый проект с аналогичной документацией на апробированный проект
  - проведение испытаний и демонстраций
  - анализ документов до их выпуска

**Валидация** — подтверждение посредством представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены.

Примечания:

- термин «валидирован» используют для обозначения соответствующего статуса
- условия применения могут быть реальными или смоделированными

**Рассмотрим эти же определения, данные в международном метрологическом словаре (VIM):**

**верификация**

**поверка (средства измерений)\***

*предоставление объективных свидетельств того, что данный объект полностью удовлетворяет установленным требованиям*

*ПРИМЕР 1 Подтверждение того, что данный стандартный образец, как заявлено, является однородным для значения величины и соответствующей методики измерений вплоть до образца массой 10 мг.*

*ПРИМЕР 2 Подтверждение того, что технические характеристики или законодательные требования к измерительной системе соблюдены.*

*ПРИМЕР 3 Подтверждение того, что целевая неопределенность может быть достигнута.*

*ПРИМЕЧАНИЕ 1 Там, где это уместно, должна приниматься во внимание неопределенность измерений.*

*ПРИМЕЧАНИЕ 2 Объектом может быть, например, процесс, методика измерений, материал, вещество или измерительная система.*

*ПРИМЕЧАНИЕ 3 Установленными требованиями могут быть, например, такие, которые*

удовлетворяют спецификации изготовителя.

*ПРИМЕЧАНИЕ 4 В законодательной метрологии, как это определено в VIML[53], и в общем, при оценке соответствия, верификация относится к исследованиям и клеймению и/или выдаче свидетельства о поверке измерительной системы.*

*ПРИМЕЧАНИЕ 5 Поверку не следует путать с калибровкой. Не всякая верификация является валидацией.*

*ПРИМЕЧАНИЕ 6 В химии верификация идентичности объекта или реакции требует описания структуры*

## **валидация**

### **аттестация\***

*верификация, при которой установленные требования связаны с предполагаемым использованием*

*ПРИМЕР Методика измерений, обычно используемая для измерения массовой концентрации азота в воде, может быть валидирована также и для измерений в сыворотке крови человека.*

\*Обратите внимание.

Приравнивание верификации к поверке СИ появляется ТОЛЬКО в русскоязычном переводе. В оригинале этого нет! То есть мы наблюдаем первую трактовку термина верификации.

И уже здесь мы видим некоторый диссонанс, обращаясь к примечанию 2, где сказано, что объектом (судя по всему объектом верификации) может быть процесс и т.д. При чем здесь поверка?

Действительно, если рассмотреть поверку СИ, то это будет не что иное, как верификация, которую проводит внешняя структура, имеющая на это специальное право (аккредитацию) в рамках конкретной национальной системы надзора за СИ. Но верификация, как видится, гораздо шире. Поверка – частный случай верификации, причем именно для РФ и именно со стороны внешних к организации структур.

И тоже самое касается валидации. Термин «аттестация» вводится лишь в русскоязычной версии словаря. И опять-таки, аттестация является частным случаем валидации.

Итак. Если говорить о верификации и валидации с позиции национальной системы метрологического обеспечения, то эти термины, по сути, означают поверку и аттестацию.

Но и в ИСО 9000, и в оригинале международного метрологического словаря, данные термины трактуются шире.

Рассмотрим ИСО 9001.

В **ИСО 9001** мы встречаем эти термины в следующих пунктах:

п.7.1 Планирование процессов жизненного цикла продукции

с) необходимую **деятельность по верификации и валидации**, мониторингу, измерению, контролю и испытаниям **для конкретной продукции**, а также критерии приемки продукции

п.7.3 Проектирование и разработка

п.7.3.1 Планирование проектирования и разработки

б) проведение анализа, **верификации и валидации**, соответствующих каждой стадии проектирования и разработки

п.7.3.3 Выходные данные проектирования и разработки

Выходные данные...должны быть представлены в форме, подходящей для проведения

**верификации** относительно входных требований...

#### п.7.3.5 **Верификация проекта и разработки**

**Верификация** должна осуществляться в соответствии с запланированными мероприятиями с целью удостовериться, что выходные данные проектирования и разработки соответствуют входным требованиям...

#### 7.3.6 **Валидация проекта и разработки**

**Валидация** проекта и разработки должна осуществляться в соответствии с запланированными мероприятиями с целью удостовериться, что полученная в результате продукция соответствует требованиям к установленному или предполагаемому использованию, если оно известно. Где это возможно, **валидация** должна быть завершена до поставки или применения продукции...

#### 7.3.7 Управление изменениями проекта и разработки

... Изменения должны быть проанализированы, **верифицированы и валидированы**...

### 7.4 Закупки

#### 7.4.3 **Верификация закупленной продукции**

Организация должна разработать и осуществлять контроль и другую деятельность, необходимую для обеспечения соответствия закупленной продукции установленным требованиям к закупкам.

Если организация или ее потребитель предполагает осуществить верификацию у поставщика, то организация должна установить меры по верификации и порядок выпуска продукции в информации по закупкам.

### 7.5 Производство и обслуживание

#### 7.5.2 **Валидация процессов производства и обслуживания**

Организация должна валидировать все процессы производства и обслуживания, результаты которых не могут быть верифицированы последующим мониторингом или измерениями, из-за чего недостатки становятся очевидными после начала использования продукции или после предоставления услуги.

Валидация должна продемонстрировать способность этих процессов достигать запланированных результатов.....

#### 7.5.4 Собственность потребителей

... Организация должна идентифицировать, верифицировать, защищать и сохранять собственность потребителя, предоставленную для использования или включения в продукцию...

### 7.6 Управление оборудованием для мониторинга и измерений

*русскаяязычный официальный перевод:* ... Там, где необходимо обеспечить имеющие законную силу результаты, измерительное оборудование должно быть:

а) откалибровано и/или поверено в установленные периоды и или перед его применением по эталонам, передающим размеры единиц в сравнении с международными или национальными эталонами. При отсутствии таких эталонов база, использованная для калибровки или поверки, должна быть зарегистрирована.

... Кроме того, организация должна оценить и зарегистрировать правомочность предыдущих результатов измерений, если обнаружено, что оборудование не соответствует требованиям

*в оригинале:* Where necessary to ensure **valid** results, measuring equipment shall

a) be calibrated or **verified**, or both, at specified intervals, or prior to use, against measurement standards traceable to international or national measurement standards; where no such standards

exist, the basis used for calibration or **verification** shall be recorded.

...In addition, the organization shall assess and record the **validity** of the previous measuring results when the equipment is found not to conform to requirements.

#### 8.2.2 Внутренние аудиты

...Руководство, ответственное за проверяемые области деятельности, должно обеспечить, чтобы все необходимые коррекции и корректирующие действия предпринимались без излишней отсрочки для устранения обнаруженных несоответствий и вызвавших их причин. Последующие действия должны включать в себя верификацию принятых мер и отчет о результатах верификации.

#### 8.2.4 Мониторинг и измерения продукции

Организация должна осуществлять мониторинг и измерять характеристики продукции в целях верификации соблюдения требований к продукции.

И т. д.

Из анализа применения данных терминов можно сделать следующие выводы:

1. Необходимо различать валидацию, применительно к процессам и к продукции
2. Термин «верификация» часто используется как близкий по смыслу к «подтверждению»
3. Валидация более сложное, как процесс, действие

Попробуем разобраться в этом более детально. И обратимся уже непосредственно к специальным стандартам ИСО 13485 и ИСО 15189.

По логике, изделие сначала должно быть разработано. Поэтому начнем мы с ИСО 13485. Укажем основные дополнения по терминам валидация и верификация, которые встречаются в ИСО 13485 по сравнению с ИСО 9001.

Важное дополнение появляется в разделе 7.3 Проектирование и разработка.

В ИСО 9001 не акцентируется процесс передачи проекта из отдела разработок на производство. В ИСО 13485 этот акцент сделан:

*...проведение анализа, верификации, валидации и деятельности по передаче проекта (см. примечание), соответствующих каждой стадии проектирования и разработки;*

*Примечание – Деятельность по передаче проекта во время процесса проектирования и разработки гарантирует верификацию результатов проектирования и разработки на пригодность к производству до того, как они станут окончательными техническими характеристиками...*

Очень важное дополнение касается подпункта 7.3.6 Валидация проекта и разработки.

Приведем его полностью:

##### **7.3.6 Валидация проекта и разработки**

*Валидация проекта и разработки должна осуществляться в соответствии с запланированными мероприятиями (7.3.1), чтобы удостовериться, что полученная в результате продукция соответствует требованиям к установленному или предполагаемому использованию. Валидация должна быть завершена до поставки или применения продукции (примечание 1).*

*Записи результатов валидации и всех необходимых действий должны поддерживаться в рабочем состоянии (4.2.4).*

*Организация должна проводить клинические исследования и/или оценку рабочих характеристик*

медицинского изделия, как часть валидации проекта и разработки, в соответствии с требованиями национальных или региональных правовых актов (примечание 2).

*Примечание 1 – Если медицинское изделие можно подвергнуть валидации только после сборки и установки в месте применения, поставка не считается законченной, пока продукция официально не будет передана потребителю.*

*Примечание 2 – Предоставление медицинского изделия для проведения клинических исследований и/или оценки рабочих характеристик не считается поставкой.*

Обратите внимание. Появилось конкретное указание на то, что часть валидации нового изделия являются клинические испытания и/или оценка рабочих характеристик. Также важно подчеркнуть указание стандарта на национальные правила. Например, в США применяют руководства CLSI для проведения валидации продукции. В идеологии CLSI валидация отличается от верификации глубиной и объемом проводимых исследований.

Так как в РФ не действуют аналогичные руководства CLSI стандарты, производители вынуждены самостоятельно разрабатывать процедуры по верификации и валидации. В приложении №1 приведена выдержка и процедуры верификации проекта. В приложении №2 – из процедуры валидации. Обратите внимание, содержание данных процедур – несколько упрощенные и где-то искаженные рекомендации CLSI протоколов. Огромный плюс по наличию таких нормативных документов на национальном уровне – стандартизация процедур по верификации и валидации новой продукции, выполняемых как у производителя, так и уполномоченными органами и испытательными центрами, задействованными в системе регулирования оборота медицинских изделий.

Укажем ряд других дополнений:

#### **7.5.1.2.2 Деятельность по монтажу**

*Если это целесообразно, организация должна разработать документированные требования, содержащие критерии приемки для монтажа и **верификации монтажа** медицинских изделий.*

*Если в соответствии с согласованными требованиями потребителя монтаж может осуществляться кем-либо другим, кроме организации или ее уполномоченного представителя, то организация должна предоставить документированные требования к монтажу и верификации.*

#### **7.5.1.2.3 Деятельность по обслуживанию**

*Если установлено требование к обслуживанию, то организация должна разработать документированные процедуры, рабочие инструкции, сопутствующие материалы и соответствующие методики измерения, при необходимости, в целях осуществления деятельности по обслуживанию и **верификации** ее соответствия указанным требованиям.*

Очень важное дополнение касается валидации процессов, и мы приводим данное требование полностью:

### **7.5.2 Валидация процессов производства и обслуживания**

#### **7.5.2.1 Общие требования**

*Организация должна подтверждать все процессы производства и обслуживания, результаты которых нельзя проверить посредством последовательного мониторинга или измерения. К ним относятся все процессы, недостатки которых становятся очевидными только после начала использования продукции или после предоставления услуги.*

*Валидация должна продемонстрировать способность этих процессов достигать запланированных результатов.*

*Организация должна разработать меры по этим процессам, включая, если это приемлемо:*

- a) определенные критерии для анализа и утверждения процессов;*
- b) утверждение соответствующего оборудования и квалификации персонала;*
- c) применение конкретных методов и процедур;*
- d) требования к записям (4.2.4);*
- e) повторную валидацию.*

*Организация должна разработать документированные процедуры по валидации применения компьютерного программного обеспечения (и изменений данного программного обеспечения и/или его применения) для производства и обслуживания, которое влияет на способность продукта соответствовать установленным требованиям. Такие прикладные программы должны утверждаться до их применения.*

Приведем пример. Стерильный шприц. Как можно доказать, что данный конкретный шприц в упаковке действительно стерилен? Только разрушив упаковку и проведя ряд специальных исследований. Но при этом изделие будет уже испорчено. Это частный случай, о котором говорит стандарт – результат процесса нельзя проверить без разрушения изделий. Такой процесс называется специальным и требует валидации. В чем ее суть. Проводится детальная поэтапная стандартизация процесса производства. Описываются требования к помещениям и условиям окружающей среды, применяемому оборудованию и расходным материалам, квалификации персонала, выполнению рабочих процедур и т.д. и т.п. После чего производится большая партия изделий, которая подвергается стопроцентному контролю. И если в одних и тех же условиях мы получили 1 000 (к примеру) единиц продукции, отвечающей требованиям, то с известной вероятностью (которую необходимо рассчитать) мы и 1 001 изделие тоже будет соответствовать требованиям. Под валидацией, в данном случае мы говорим о валидации специального процесса, понимается весь комплекс работ, связанных с обеспечением гарантии того, что результат процесса будет соответствовать требованиям. Приведем классические приемы специальных процессов, которые наиболее часто встречаются при производстве медицинских изделий: стерилизация, герметизация, лиофилизация, разливка и т.п. Важно, что в промышленном производстве все равно остается выборочный контроль, который уже является верификацией произведенной продукции!

Обратим внимание, что существует отдельный документ GHTF, посвященный валидации специальных процессов, созданный в помощь производителям медицинских изделий: GHTF/SG3/N99-10:2004 (Edition 2), Quality Management Systems - Process Validation Guidance

Отдельные правила существуют для валидации программного обеспечения, о чем также дано указание в ИСО 13485.

Теперь перейдем непосредственно к лабораториям и обратимся к стандарту ИСО 15189. Мы будем пользоваться версией 2012г. Мы обратимся к наиболее значимым разделам, где упоминается верификация и валидация.

В первую очередь мы встречаем термины «верифицировать, верификация» в разделе, посвященном оборудованию:

*П.5.3.1.2 Приемочные испытания оборудования (проверка приемлемости оборудования)  
Лаборатория должна верифицировать при установке и до использования, что оборудование соответствует требованиям и обеспечивает необходимые функциональные характеристики.*

*П.5.3.1.4 Калибровка оборудования и метрологическая прослеживаемость*  
*с) Верификация требуемой точности измерений и функционирование измерительной системы в установленных интервалах*

*п.5.3.1.5 Обслуживание и ремонт оборудования*

*...После ремонта должно быть показано посредством верификации, что оборудование соответствует установленным критериям приемлемости...*

*...Если оборудование выведено из прямого контроля лаборатории, то перед тем, как вернуть его в рутинную работу, необходимо провести верификацию его характеристик.*

Реагенты и расходные материалы.

*П.5.3.2.3 Реагенты и расходные материалы – приемочные испытания (проверка приемлемости)*

*При изменении состава набора реагентов или процедуры (методике); новая партия (лот); новая поставка, должны быть верифицированы характеристики до использования для проведения исследований.*

*Расходные материалы, которые влияют на результат исследования, должны быть верифицированы в отношении функциональных характеристик перед использованием для исследований.*

*П. 5.5 Аналитический процесс (examination process)*

*П.5.5.1 Выбор, верификация и валидация процедур исследований*

*Лаборатория должна выбирать те процедуры исследований (в российской терминологии методики исследований), которые были валидированы для предполагаемого использования.*

В данном случае имеется в виду, что методики исследований должны быть валидированы производителем (и/или органами государственной регистрации).

*П.5.5.1.2 Верификация процедур исследований (методик исследований)*

*Валидированные процедуры исследований (методики исследований), которые используются в лаборатории без каких либо модификаций, должны быть независимо верифицированы лабораторией перед тем как использованы для рутинных исследований.*

В данном случае под валидированными опять таки понимается валидация, проведенная НЕ лабораторией, а производителем (возможно, с участием испытательных центров и т.д.). Также обращаем внимание на НЕЗАВИСИМЫЙ характер верификации. В российской практике часто встречается ситуация, когда поставщик реагентов самостоятельно проводит «адаптацию». Эта адаптация не является верификацией. Верификация проводится персоналом лаборатории, независимо от поставщика, уже после того, как поставщик выполнил все обязательства, настроил тест систему и т.п.

В США разработаны специальные правила проведения верификации (см. рекомендации CLSI)

*Лаборатория должна получать от производителя или от создателя методики информацию, для подтверждения функциональных характеристик методики.*

*Независимая верификация лабораторией должна подтвердить путем получения объективных доказательств (в форме функциональных характеристик), что методика соответствует заявленным характеристикам выполнения исследования. Заявленные функциональные характеристики, подтвержденные в процессе верификации, должны*



*соответствовать предназначенному применению результатов исследования.*

*Лаборатория должна документировать процедуру верификации и зарегистрировать полученные результаты. Персонал, обладающий на это правом, должен пересматривать результаты верификации и регистрировать результаты пересмотра.*

#### *5.5.1.3 Валидация процедур исследований (методик исследований)*

*Лаборатория должна производить валидацию методик исследования, полученных из следующих источников:*

- a) нестандартные методы;*
- b) методы, разработанные лабораторией;*
- c) стандартные методы, примененные вне области своего предназначенного применения;*
- d) валидированные методы, подвергшиеся модификации.*

То есть. Если мы используем методику от производителя без изменений, мы должны провести ряд экспериментов, чтобы подтвердить, что ее основные характеристики, которые заявил производитель, достигаются в наших уникальных условиях (с нашими помещениями, условиями окружающей среды, персоналом, организацией процессов и процедур, используемом оборудовании, в том числе вспомогательном (дозаторы, центрифуги т.п.), то есть что данная методика (например, реагенты) будет работать так, как заложено производителем у нас. Это и есть верификация.

В США проводят верификацию следующих характеристик:

- Линейность (рабочий диапазон) по CLSI EP6-A
- Прецизионность CLSI EP15-A2
- Правильность CLSI EP15-A2
- Аналитическую чувствительность CLSI EP17-A
- Референтные интервалы CLSI C28-A

Полная верификация проводится для методов средней группы риска.

Для высокой группы риска рекомендуется внутри лаборатории также провести валидацию! Как видно, в США рекомендации более жесткие, чем ИСО 15189.

Валидируют:

- Линейность (рабочий диапазон) по CLSI EP6-A (в данном случае верификация и валидация совпадают!!!)
- Прецизионность CLSI EP5-A2 (эксперимент по валидации более жесткий, чем при верификации)
- Правильность CLSI EP9-A2 (эксперимент по валидации более жесткий, чем при верификации)
- Аналитическую чувствительность CLSI EP17-A (верификация и валидация совпадают!!!)
- Аналитическая специфичность CLSI EP14-A2, EP7-A2 (эксперимент по валидации более жесткий, чем при верификации)
- Референтные интервалы CLSI C28-A (верификация и валидация совпадают!!!)

Также отметим, что в США единые протоколы CLSI используют и производители, и рутинные лаборатории и испытательные центры, где проводят испытания новых методов для нужд регистрации. Поэтому путаницы с терминами верификация и валидация НЕТ!

Обратим внимание на примечания к пункту по валидации ИСО 15189:

*Примечание — Функциональные характеристики методики исследования должны*

*включать в себя точности измерения, правильности измерения, прецизионности измерения, в том числе повторяемости измерения и промежуточной прецизионности измерения, неопределенности измерения, аналитической специфичности, включая интерферирующие вещества, аналитическую чувствительность, предел обнаружения и предел количественного определения, интервал измерения, диагностическую специфичность и диагностическую чувствительность.*

В данном примечании в функциональные характеристики внесена неопределенность измерения. Эта проблема выходит за рамки настоящей статьи, но мы хотим порекомендовать Коллегам изучить рекомендации CLSI по выражению неопределенности измерений для лабораторной медицины: CLSI C51-A.

Подведем итог.

Валидация и верификация – это процедуры подтверждения соответствия.

Верификация всегда относится к каким-либо характеристикам, которые мы подтверждаем.

Валидация – больше относится к стандартизации набора процедур, из которых состоит процесс, для гарантии того, что результат процесса будет соответствовать требованиям.

Посмотрите, даже если мы говорим о валидации в рамках ИСО 15189 и CLSI стандартов, мы все равно делаем акцент на предполагаемом использовании, на уникальных характеристиках производителя или рутинной лаборатории и т.п. А это, в общем виде, характеристики процесса.

Если же не вдаваться в философские обобщающие размышления о сути данных терминов, то полезно различать:

- Валидацию специальных процессов на производствах
- Валидацию методов и методик исследований
- Валидация программного обеспечения
- Валидация оборудования, при его установке
- В метрологической практике частным случаем валидации является аттестация
  
- Верификацию различных объектов:
  - Верификация закупаемой продукции это подтверждение, что она соответствует заявленным требованиям. По сути – входной контроль
  - Верификация выполненных действий (например, корректирующих. Это подтверждение того, что предпринятые нами действия действительно устранили причину наблюдаемых несоответствий)
  - Верификация результативности повышения квалификации (мы подтверждаем, что в результате проведенного обучения персонал стал лучше выполнять свою работу)
  - Верификация характеристик методики исследования (мы подтверждаем путем проведения экспериментов, что в наших условиях выполняются заявленные технические характеристики)
  - В метрологической практике частным случаем верификации является поверка СИ.

И т.д.

**Приложение № 1. Выдержка из процедуры по верификации проекта и разработки, созданной на базе требования и.7.3 ИСО 13485**

**3.1 Предел чувствительности**

1	Измерить абсорбцию бланка (десятикратное определение). Рассчитать значение абсорбции бланка $A_{\text{бланк}}$ . Рассчитать стандартное отклонение $SD_{\text{бланк}}$ .
2	Развести калибратор до назначенного предела чувствительности Измерить разведенный калибратор согласно процедуре определения (десятикратное определение). Рассчитать значение абсорбции для разведенного калибратора $A_{\text{кал}}$ , отбросив наибольшее и наименьшее значения. Рассчитать стандартное отклонение $SD_{\text{кал}}$ .
3	Если выполняется следующее неравенство: $A_{\text{бланк}} + 2 \times SD_{\text{бланк}} \leq A_{\text{кал}} - 2 \times SD_{\text{кал}}$ , предел чувствительность подтвержден.
3	Рапорт должен содержать следующие данные: а) Система(ы) измерения б) Поставщики и лоты реагентов

**3.2 Интервал измерения**

1	Приготовьте 5 растворов для тестирования с разными концентрациями (активностями) исследуемого вещества, покрывающими весь интервал измерения. Измерить эти растворы согласно процедуре определения (десятикратное определение для каждого раствора) Рассчитать значения концентрации (активности) $C_{\text{тест}}$ , отбросив наибольшее и наименьшее значение для каждого раствора.
2	Если для всех тестовых растворов выполняется следующее неравенство: $\frac{C_{\text{тест}} - C_{\text{кал}}}{C_{\text{тест}}} \times 100\% \leq 5\%$ где $C_{\text{кал}}$ является концентрацией калибратора, интервал измерения подтвержден
3	Рапорт должен содержать следующие данные: а) Система(ы) измерения б) Поставщики и лоты реагентов

**3.3 Воспроизводимость**

1	Тест на воспроизводимость включает > 10 повторов для измерений внутрисерийной вариабельности > 10 повторов для измерения межсерийной вариабельности. Измерить тестируемы растворы согласно процедуре определения (десятикратное определение) При измерении межсерийной вариабельности в один день должно быть измерено $\leq 3$ серий.
---	--

2	<p>Рассчитать значения концентрации (активности) <math>C_{\text{тест}}</math></p> <p>Рассчитать стандартное отклонение (SD)</p> <p>Рассчитать коэффициент вариабельности (CV)</p>
3	Интервал измерения подтвержден, если значения CV соответствуют входным данным
4	<p>Рапорт должен содержать следующие данные:</p> <p>а) число повторов при определении внутрисерийной вариабельности</p> <p>б) число серий</p> <p>в) временной интервал между всеми сериями (для межсерийной вариабельности)</p> <p>г) число разных операторов</p> <p>д) число калибраторов</p> <p>е) число разных систем измерения используемых с одной целью</p> <p>ж) поставщики и лоты реагентов</p>

### 3.4 Стабильность

1	Стабильность определяется в соответствии с процедурой принятой для Отдела Технического Контроля от 09.10.2007.
2	<p>Рапорт должен содержать следующие данные:</p> <p>а) Система(ы) измерения</p> <p>б) Поставщики и лоты реагентов</p>

### 3.5 Интерференции

1	Измерить образец согласно процедуре
2	Добавить в образец намеченное количество аналита, тестируемого для выявления интерференции и измерить образец.
3	<p>Если выполняется следующее неравенство:</p> $\frac{C_{\text{образец}} - C_{\text{образец аналит}}}{C_{\text{образец}}} \times 100\% \leq 5\%$ <p>Интерференции нет (при тестируемой концентрации)</p>
3	<p>Рапорт должен содержать следующие данные:</p> <p>а) Система(ы) измерения</p> <p>б) Поставщики и лоты реагентов</p> <p>в) Как добавлялся аналит</p>

Приложение № 2 Выдержка из процедуры по валидации проекта и разработки, созданной на базе требований ИСО 13485.

Валидация является процедурой сравнения со стандартным методом или с другим аналогичным сертифицированным (СЕ маркированным) коммерческим набором. Сравнение производится на образцах, взятых у пациентов с разными диагнозом, чтобы измеренные значения покрывали весь интервал измерения. Число образцов должно быть  $\geq 20$ . Анализ результатов осуществляется посредством анализа линейной регрессии следующего графика: данные, полученные исследуемым набором против данных, полученных референтным набором. Результатом валидации, описанным в рапорте по валидации является уравнение линейной регрессии вместе с коэффициентом корреляции ( $R$  или  $R^2$ ). Также рапорт должен описывать систему измерения, оператора, поставщиков и набор реагентов.

Итоговой валидацией является факт успешного прохождения клинических испытаний в соответствующем национальном органе по регистрации изделий.