МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO 12787— 2016

Продукция парфюмерно-косметическая

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Критерии валидации аналитических результатов с использованием хроматографических методов

(ISO 12787:2011, Cosmetics — Analytical methods — Validation criteria for analytical results using chromatographic techniques», IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и общие правила проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Автономной некоммерческой организацией «ПАРФЮМТЕСТ» (АНО «ПАРФЮМТЕСТ») на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии международного стандарта, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 25 октября 2016 г. № 92-П)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2016 г. № 1837-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 12787—2016 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2018 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному стандарту ISO 12787:2011 «Косметика. Аналитические методы. Критерии подтверждения аналитических результатов с использованием хроматографических методов» («Cosmetics — Analytical methods — Validation criteria for analytical results using chromatographic techniques», IDT).

Международный стандарт разработан техническим комитетом по стандартизации ISO/TC 217 «Косметика» Международной организации по стандартизации (ISO).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного стандарта с целью применения обобщающего понятия в наименовании стандарта в соответствии с ГОСТ 1.5 (подраздел 3.6)

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

7 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Апрель 2019 г.

Информация о введении в действие (прекращении действия) настоящего стандарта и изменений к нему на территории указанных выше государств публикуется в указателях национальных стандартов, издаваемых в этих государствах, а также в сети Интернет на сайтах соответствующих национальных органов по стандартизации.

В случае пересмотра, изменения или отмены настоящего стандарта соответствующая информация будет опубликована на официальном интернет-сайте Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации в каталоге «Межгосударственные стандарты»

© ISO, 2011 — Все права сохраняются
© Стандартинформ, оформление, 2016, 2019



В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Термины и определения 1
2.1 Общие 1
2.2 Термины, относящиеся к критериям валидации аналитических результатов 2
3 Сущность метода 3
4 Общая информация 3
4.1 Матричный эффект 3
4.2 Дерево принятия решений 4
5 Первый этап. Минимальные критерии валидации для стандартных растворов 5
5.1 Общая информация 5
5.2 Оценка обнаружения и предел количественного определения в растворителе (дополнительно) . . 6
5.3 Аналитическое соответствие 6
5.4 Градуировка : прецизионность, линейность и точность 6
6 Второй этап. Скрининг проб 7
6.1 Общая информация 7
6.2 Скрининг проб 7
7 Третий этап. Количественный анализ 8
7.1 Общая информация 8
7.2 Аналиты, не определяемые или определяемые в концентрации меньше LoQ 8
7.3 Аналиты, обнаруживаемые при концентрации выше LoQ 8
8 Сводка 10
Приложение А (справочное) Пример выбора весового коэффициента 12
Приложение В (обязательное) Количественный анализ с целевым значением (упрощенный подход) . 13
Библиография 14

МКС 71.100.70

Поправка к ГОСТ ISO 12787—2016 Продукция парфюмерно-косметическая. Аналитические методы. Критерии валидации аналитических результатов с использованием хроматографических методов

В каком месте	Напечатано	Должно быть		
Предисловие. Таблица согласования	—	Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан

(ИУС № 7 2019 г.)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

Продукция парфюмерно-косметическая

АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Критерии валидации аналитических результатов с использованием хроматографических методов

Perfumery and cosmetics products. Analytical methods. Validation criteria for analytical results using chromatographic techniques

Дата введения —2018—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт устанавливает критерии валидации, при соблюдении которых результаты аналитических испытаний парфюмерно-косметической продукции должны обеспечивать уверенность в эффективности, надежности и качестве окончательного результата.

В настоящем стандарте описан аналитический подход, который может быть применен любой лабораторией, выполняющей анализы проб хроматографическими методами.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 Общие

2.1.1 **аналит** (analyte): Вещество, определяемое при анализе.

2.1.2 **смещение** (bias): Разница между математическим ожиданием результатов испытания и принятым опорным значением.

2.1.3 **степень извлечения** (recovery): Отношение количества аналита, обнаруженного соответствующим аналитическим методом, к ожидаемому количеству аналита.

2.1.4 **матричный стандартный раствор с добавкой после экстракции** (post-extraction spiked matrix standards, PoEMS): Пробы, прошедшие полную экстракцию и обогащенные искомым аналитом после завершения экстракции непосредственно перед детектированием.

Примечание — PoEMS также называют «Стандарты, согласованные по матрице» или «Обогащенные аналитические растворы (FAS)» и применяют для определения смещения.

2.1.5 **матричный стандартный раствор с добавкой до экстракции** (pre-extraction spiked matrix standards, PrEMS): Пробы, обогащенные искомым аналитом перед началом анализа.

Примечание — PrEMS также называют «Добавки» или «Обогащенная аналитическая порция (FAP)» и применяют для градуировки и количественного определения искомых аналитов в пробах (эффективность экстракции).

2.1.6 **матричный эффект** (matrix effect): Совокупный эффект от присутствия одного или более компонентов пробы, независимый от присутствия аналита, влияющий на измеренное количество аналита.

Примечание — Матричный эффект может увеличивать или уменьшать площадь хроматографического пика для некоторых концентраций аналита.

2.1.7 **выход при экстракции** (extraction yield): Отношение количества аналита, экстрагированного из матрицы пробы, к количеству аналита, присутствующего в пробе.

Издание официальное

2.1.8 **градуировочный график растворенного стандарта** (solvent standard calibration curve): Градуировочный график для аналита, полученный анализом не менее пяти различных градуировочных стандартов, приготовленных в определенном растворителе.

2.1.9 **контрольный стандарт** (control standard): Независимый стандартный раствор, используемый для контроля градуировочного графика растворенного стандарта.

2.2 Термины, относящиеся к критериям валидации аналитических результатов

2.2.1 **точность** (accuracy): Степень близости результата испытания (среднее значение, полученное из большого количества серий результатов испытаний) и принятого истинного значения.

Примечание — Точность, как правило, выражают через смещение.

2.2.2 **предел обнаружения** (limit of detection, LoD): Наименьшее количество аналита, которое может быть обнаружено с достаточной статистической значимостью.

2.2.3 **предел количественного определения** (limit of quantification, LoQ): Наименьшее количество аналита, которое возможно определить с приемлемой неопределенностью при стандартных условиях проведения испытания.

2.2.4 **линейность** (linearity): Способность метода давать результаты испытаний пропорциональные концентрации аналита.

2.2.5 **неопределенность измерения** (measurement uncertainty, MU): Параметр, связанный с результатом измерения, характеризующий разброс значений, которые могут быть обоснованно приписаны измеряемой величине.

2.2.6 **прецизионность** (precision): Степень близости между независимыми результатами испытаний, полученными в определенных условиях.

Примечание — Прецизионность зависит только от распределения случайных ошибок и не связана ни с истинным значением, ни с заданным значением.

2.2.7 **рабочий диапазон** (working range): Диапазон между максимальной и минимальной концентрациями (количеством) аналита в пробе, в котором обеспечивается приемлемая точность.

2.2.8 **повторяемость** (repeatability): Прецизионность в условиях повторяемости, при которых независимые результаты испытаний получают 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.

2.2.9 **промежуточная прецизионность** (intermediate precision): Прецизионность в условиях, при которых независимые результаты испытаний получают одним и тем же методом на идентичных объектах испытаний в одной и той же лаборатории разными операторами с использованием различного оборудования в разные дни.

2.2.10 **воспроизводимость** (reproducibility): Прецизионность в условиях воспроизводимости, т. е. условиях, при которых независимые результаты испытаний получают одним и тем же методом на идентичных объектах испытаний в разных лабораториях в разное время.

2.2.11 **избирательность** (selectivity): Способность метода определять точно и однозначно искомый аналит в присутствии других компонентов в матрице пробы при установленных условиях проведения испытания.

2.2.12 **чувствительность** (sensivity): Отношение изменения отклика измерительного прибора к соответствующему изменению входного сигнала.

2.2.13 **специфичность** (specificity): Способность метода измерять только требуемую величину.

2.2.14 **целевая концентрация** (target concentration): Концентрация аналита, используемая в качестве контрольной для определения концентрации аналита в пробе.

2.2.15 **валидация** (validation): Подтверждение путем экспертизы и представления объективного доказательства того, что особые требования, предназначенные для конкретного применения, соблюдены.

2.2.16 **асимметрия** (asymmetry): Показатель, описывающий форму хроматографического пика.

Примечание — В теории принимают, что пик имеет форму кривой нормального распределения (гауссианы) и что пики симметричны.

2.2.17 **разрешающая способность** (resolution): Способность колонки разделять хроматографические пики, которую выражают через разделение двух пиков.

3 Сущность метода

Ингредиенты, входящие в состав парфюмерно-косметической продукции, многообразны и сложны, что в основном обусловлено рецептурой. В настоящее время существуют или должны быть разработаны общие аналитические методы для оценки качества парфюмерно-косметической продукции. Эти обобщенные методы, некоторые из которых могут быть не аттестованы, предназначены для широкого применения и являются доступными и взаимозаменяемыми.

Применение аналитических методов испытания парфюмерно-косметической продукции требует особого подхода к валидации для обеспечения надежности результатов. Выбор и применение общего метода проведения аналитического испытания парфюмерно-косметической продукции должны быть обоснованы критериями валидации, характерными для матрицы пробы, для обеспечения надежности результатов. Настоящий стандарт содержит критерии валидации для применения общего метода испытания парфюмерно-косметической продукции, которые включают в себя специфичность, избирательность, степень извлечения, доверительный интервал, предел обнаружения, предел количественного определения, прецизионность, точность и линейность.

Критерии валидации необходимо установить для каждой матрицы пробы. Если используют простую матрицу, то критерии валидации необходимо установить только для проб, анализируемых впервые, и распространить их затем на другие пробы в том же диапазоне концентраций. Соответственно, этот подход не обязательно применять в рутинных испытаниях парфюмерно-косметической продукции, если критерии валидации были получены ранее. Особое внимание необходимо уделить матрице пробы, если требуется дополнительная валидация.

4 Общая информация

4.1 Матричный эффект

Если пробу подвергают экстракции до ввода в хроматографическую колонку (например, жидкостно-жидкостная или твердофазная экстракция), то степень извлечения, полученная на PrEMS с использованием градуировочного графика в растворителе, будет включать как матричный эффект пробы, так и выход при экстракции.

Применение PoEMS позволяет отличить матричный эффект и выход при экстракции, возникающий при подготовке пробы, от выхода при экстракции (экстракция аналита из матрицы парфюмерно-косметической продукции).

Важность приготовления PoEMS наряду с PrEMS и градуировочным графиком для получения различных критериев валидации результатов аналитических испытаний, таких как выход при экстракции и/или матричный эффект, показана на рисунке 1.

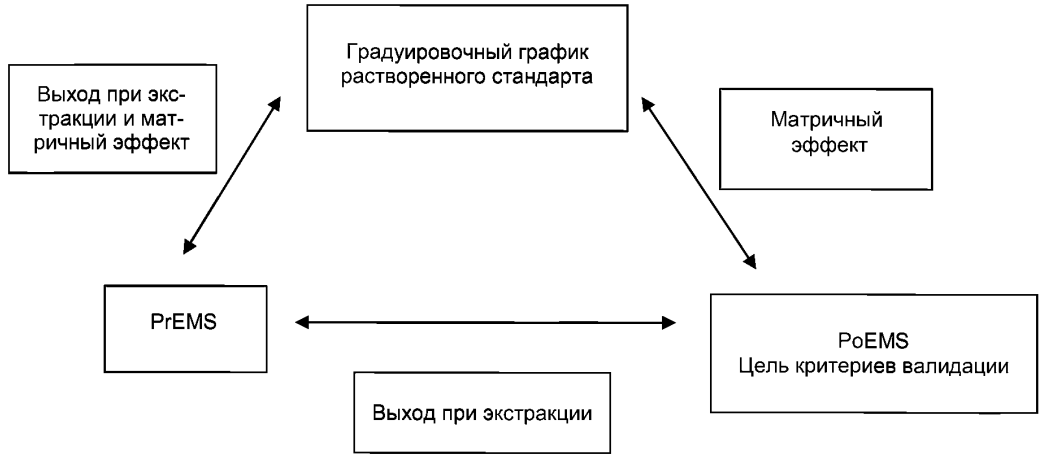


Рисунок 1 — Критерии валидации результатов аналитических испытаний, полученных с использованием PrEMS, PoEMS и градуировочного графика растворенного стандарта

Если выполняют экстракцию, то матричный эффект представлен степенью извлечения для PoEMS (с использованием стандартного градуировочного графика растворенного стандарта). Разница между степенью извлечения PoEMS и PrEMS представляет выход при экстракции.

Если экстракцию не выполняют, то выход при экстракции составляет 100 % и матричный эффект представлен степенью извлечения PrEMS (или PoEMS). Если степень извлечения, полученная для PrEMS с использованием стандартного градуировочного графика растворенного стандарта, значительно отличается от ожидаемого значения, то необходимо предположить наличие матричного эффекта. В этом случае рекомендуется использовать метод стандартной добавки.

Подготовку PrEMS и PoEMS проводят при следующих условиях:

- использование растворителя, совместимого с подготовкой пробы;
- использование минимально возможного количества растворителя для введения аналита в испытуемый раствор;
- в зависимости от типа пробы пробы с добавками (PrEMS) необходимо подготовить смешиванием раствора аналита с пробой, позволяя ему распределиться в жидких пробах и проникнуть/адсорбироваться на нежидких или твердых пробах (этот этап должен быть отработан, если аналит является сильно летучим веществом);
- PrEMS и PoEMS должны применяться с расчетной концентрацией аналита внутри диапазона градуировки.

Данный аналитический подход возможно применять только в том случае, если компонент, добавленный в матрицу парфюмерно-косметической продукции, ведет себя аналогично компоненту, представленному в матрице. В качестве альтернативы могут применяться сертифицированные или хорошо изученные стандартные образцы. Использование проб с добавками в твердые пробы должно быть предметом тщательного анализа.

4.2 Дерево принятия решений

Дерево принятия решений, представленное на рисунке 2, показывает предлагаемый подход и различные этапы выполнения.

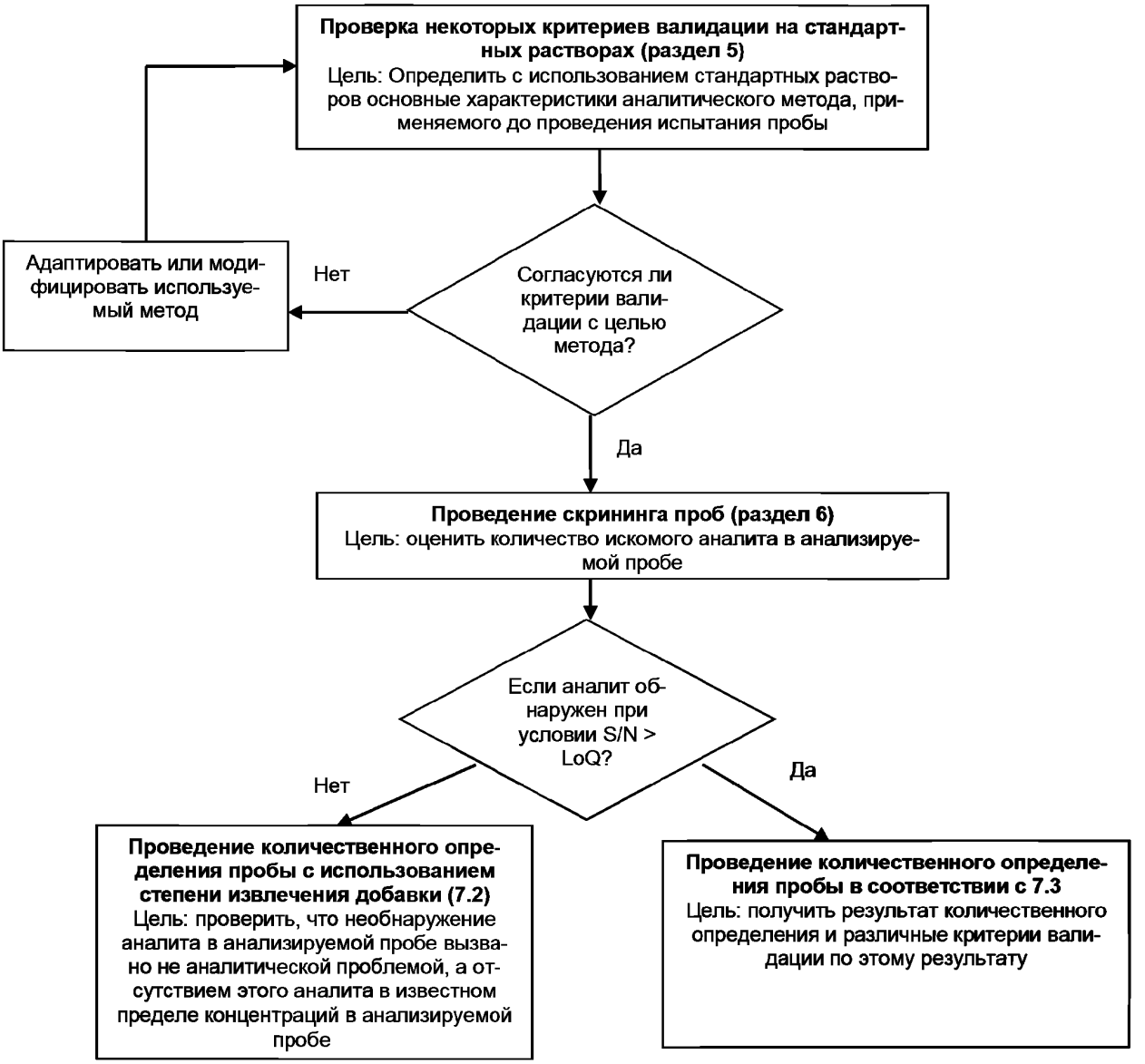


Рисунок 2 — Дерево принятия решений. Цель подхода и этапы выполнения

5 Первый этап. Минимальные критерии валидации для стандартных растворов

5.1 Общая информация

Цель первого этапа — определить с использованием стандартных растворов основные характеристики аналитического метода до проведения испытаний проб.

При этом сначала должно быть проверено выполнение некоторых общих критериев, чтобы установить условия количественного определения.

Например, должно быть установлено соответствие критериям как оборудования (повторяемость ввода, градуировка детектора и др.), так и стабильности аналита в растворе.

Рассматриваемыми критериями валидации аналитических результатов являются:

- предел количественного определения (LoQ) и предел обнаружения аналита (LoD) с применением стандартных растворов;

- параметры хроматографического анализа, например коэффициент разрешения R_s и асимметрия пика A_s;
- линейный диапазон аналитического сигнала;
- точность стандарта.

Первый этап проводят один раз в начале аналитической программы. Этот этап выполняют снова или подтверждают пригодность ранее полученных данных, если какой-нибудь параметр изменился (растворитель, объем ввода, тип хроматографической колонки, условия разделения и др.).

5.2 Оценка обнаружения и предел количественного определения в растворителе (дополнительно)

5.2.1 Количественное определение

Для контроля возможного воздействия на аналит и для оценки LoD в растворителе два раза вводят растворитель.

Вводят стандарт низкой концентрации для оценки LoD и LoQ аналита в стандартных растворах.

5.2.2 Результаты анализа

С использованием растворителя для разбавления определяют LoD, измеряя уровень шума (среднеквадратическое отклонение интенсивности сигнала) при ожидаемом времени удерживания аналита, проводя при этом два параллельных определения. LoD определяют как трехкратное стандартное отклонение (отношение S/N = 3).

С использованием стандартного раствора низкой концентрации рассчитывают стандартное отклонение, полученное для каждого ввода. LoQ определяют как десятикратное стандартное отклонение концентрации аналита, производящего сигнал (отношение S/N = 10) [15] — [17].

Примечания

1 Оценка LoD или LoQ может быть получена использованием стандартных отклонений пробы, содержащей небольшое количество аналита (обычно требуется не менее шести параллельных измерений).

2 Для LoD оценку можно получить с использованием исходного градуировочного графика.

3 Оценка значений (LoD или LoQ) также может быть получена с использованием аналитического программного обеспечения.

5.3 Аналитическое соответствие

5.3.1 Количественное определение

Готовят и вводят стандартный раствор на уровне предполагаемой концентрации для верхнего предела градуировочного графика. Если применяют внутренний стандарт, то добавляют его при подготовке раствора.

Вводят используемый для разбавления растворитель.

5.3.2 Результаты анализа

Контролируют следующие параметры соответствия:

- коэффициент разрешения (обязательно, если обнаружено более одного хроматографического пика): хроматографическое разделение двух пиков считают удовлетворительным, если $R_s > 1,5$;
- асимметрия пика аналита: асимметрию хроматографического пика считают удовлетворительной, если $0,8 < A_s < 1,5$;
- специфичность обнаружения, при необходимости.

Необходимо убедиться в отсутствии мешающих пиков при вводе растворителя при временах удерживания аналита и внутреннего стандарта (если последний используется).

5.4 Градуировка: прецизионность, линейность и точность

5.4.1 Общая информация

В настоящем подразделе изложен рекомендуемый подход к оценке прецизионности, линейности и точности.

5.4.2 Количественное определение

Устанавливают три независимых градуировочных графика (содержащие не менее пяти уровней концентраций), разбавляя три различных исходных стандартных раствора и затем вводя их. Градуировочные уровни должны равномерно распределяться по диапазону градуировки и быть одними и теми же для всех трех градуировочных графиков.

Примечание — Для определения аналитов в низкой концентрации первый градуировочный уровень должен соответствовать пределу количественного определения аналита (двух- или трехкратный LoD в стандартных растворах). Верхний предел обычно прогнозируют на основании изменения отклика прибора.

5.4.3 Результаты анализа

Результаты анализа представляют следующим образом.

a) Определяют прецизионность градуировочного графика, используя статистический анализ, например проверку однородности дисперсии.

Примечание — Количественное определение в тот же день тем же аналитиком указывает на повторяемость использованного аналитического метода на стандартных растворах. Количественное определение, проводимое в разные дни и/или разными аналитиками, указывает на оценку внутрилабораторной прецизионности.

b) Оценивают линейность градуировочных графиков с использованием, например, программного обеспечения для валидации аналитических методов или путем проверки различных параметров регрессии на графике данных:

- определяют коэффициент детерминации R^2 (рекомендуемое значение 0,990 или более);
- определяют отклонение относительной концентрации (смещение) на каждом градуировочном уровне путем анализа остатков в линейном регрессионном анализе;
- определяют угол наклона и отрезок, отсекаемый на оси *Y*, для прямой, полученной при линейном регрессионном анализе;
- определяют относительное стандартное отклонение (RSD) для отрезка, отсекаемого на оси *Y*, которое может быть использовано для оценки значимости отклонения отрезка, отсекаемого на оси *Y*, от нуля.

Примечание — Если полученная регрессионная модель нелинейна даже с использование весового коэффициента, то возможно или определить самый узкий диапазон концентраций, или выбрать нелинейную регрессионную модель. В приложении А приведен пример выбора подходящей регресионной модели с использованием весового коэффициента.

Точность метода со стандартным раствором может оцениваться на каждом градуировочном уровне путем анализа смещения, полученного в трех параллельных испытаниях (три значения для каждого уровня).

6 Второй этап. Скрининг проб

6.1 Общая информация

Цель второго этапа — оценить количество аналита в пробе.

6.2 Скрининг проб

6.2.1 Количественное определение

Готовят и вводят градуировочный раствор с концентрацией, находящейся в диапазоне линейности, определенном на первом этапе.

Готовят и вводят контрольный стандарт.

Готовят и вводят пробу(ы) с внутренним стандартом и без внутреннего стандарта (если он используется).

6.2.2 Результаты анализа

После проверки коэффициента детерминации R^2 и принятия результатов, полученных для контрольного стандарта, проверяют хроматограмму пробы на наличие мешающих влияний на аналиты, включая внутренний стандарт (при необходимости). Оценивают количество аналита в пробе с использованием стандартного градуировочного графика.

Полученный результат будет соответствовать одному из двух случаев:

- проба не содержит аналит или содержит аналит в концентрации меньше, чем LoQ в матрице (S/N < 10) (см. 7.2);
- проба содержит аналит в количестве, превышающем LoQ в матрице (S/N > 10) (см. 7.3).

7 Третий этап. Количественный анализ

7.1 Общая информация

Критерии валидации определяют для каждой матрицы проб, представленных на анализ. Данные по валидации необходимо определить только для проб, анализируемых впервые, и применить для всех проб соответствующей матрицы. Данный подход должен быть применен только для концентрации аналита в том же диапазоне.

После того, как критерии валидации результатов аналитических испытаний установлены, количественное определение при испытании других проб может быть проведено с использованием градуировочного графика методом внешнего стандарта либо после корректировки окончательного результата в соответствии с валидационными критериями, полученными для первых анализируемых проб, либо представляют результат с учетом неопределенности измерений.

7.2 Аналиты, не определяемые или определяемые в концентрации меньше LoQ

7.2.1 Общая информация

Цель данного анализа — убедиться в том, что измеряемый сигнал не подвержен влиянию мешающих соединений и не связан с проблемами при выполнении аналитической процедуры, например плохим выходом аналита при проведении экстракции.

LoQ в матрице можно оценить, как добавленную концентрацию, которая дает отношение S/N в пробе, равное 10.

Примечание — LoQ в матрице также может быть установлен контролем выхода, полученного на пробах с добавками, после корректировки исходной концентрации аналита с использованием градуировочного графика растворенного стандарта. Данный анализ может предупреждать возможный матричный эффект (подавление или усиление количественного сигнала с учетом матрицы пробы).

7.2.2 Проведение количественного определения пробы с использованием степени извлечения добавки

7.2.2.1 Количественный анализ

Готовят и вводят пробы без добавок.

Готовят и вводят различные пробы с добавками (PrEMS), например, при 1 LoQ, 5 LoQ и 10 LoQ (значение LoQ определяют с использованием стандартных растворов, как указано в 5.2).

7.2.2.2 Результаты анализа

Проверяют специфичность обнаружения аналита в матрице проб с использованием проб с добавками и без добавок. Критерий специфичности должен быть проверен до количественного определения для того, чтобы оценить идентификацию аналита и чистоту пика. Специфичность может быть подтверждена необходимым способом и/или с использованием справочной литературы [15]. Если остаются сомнения, то количественный анализ может быть проведен с использованием другого метода или детектора. Оценивают LoQ аналита в матрице, проверяя отношение S/N для каждой пробы, с добавками и без добавок.

Окончательную оценку содержания аналита в пробе представляют следующим образом: концентрация аналита меньше LoQ для матрицы.

Примечание — Если количественный анализ выполняют с использованием значения целевой концентрации, то предыдущий подход может быть упрощен (приложение В).

7.3 Аналиты, обнаруживаемые при концентрации выше LoQ

7.3.1 Общая информация

Цель данных испытаний — определить концентрацию аналита в пробе и некоторые параметры валидации, например матричный эффект, выход при экстракции, точность и доверительный интервал. Эти параметры определяют с применением статистического анализа для шести подготовленных проб: трех проб без добавок, двух PrEMS и одной PoEMS.

Выходы, полученные из PoEMS и PrEMS, приводят к нахождению различных критериев валидации результатов аналитических испытаний:

- степень извлечения PoEMS относительно градуировочных стандартов показывает, присутствует или нет матричный эффект;

- разница между выходами PoEMS и PrEMS относительно градуировочных стандартов дает выход при экстракции в процессе анализа;

- степень извлечения, полученная для PrEMS относительно PoEMS, дает точность аналитического результата;

- RSD и доверительный интервал могут быть получены статистическим анализом результатов параллельных испытаний.

7.3.2 Количественный анализ

Устанавливают стандартный градуировочный график растворенного стандарта, охватывающий все значения концентрации для оцениваемых проб и проб с добавками (для того, чтобы корректно определить PoEMS или PrEMS). Данный градуировочный диапазон должен находиться в диапазоне линейности градуировки, определяемом в 5.4.

Готовят и вводят контрольный стандарт.

Готовят и вводят одну, две или три пробы без добавок для определения количества аналита. Если для получения окончательного результата требуется установить RSD или доверительный интервал, то должны быть проведены количественные анализы не менее трех проб без добавок.

Готовят и вводят PoEMS, вводя добавку аналита в экстракт конечной пробы после обработки всех проб при предполагаемой концентрации аналита. Предполагаемую концентрацию аналита определяют в процессе скрининга проб согласно разделу 6 (этот этап является опциональным, если не используют экстракцию).

Примечание — При возможности для приготовления PoEMS используют ранее подготовленную пробу без добавок.

Готовят и вводят один или два раствора с добавками (PrEMS) при расчетном значении количества аналита. Если для окончательного результата необходимо представить RSD или доверительный интервал, то должны быть проведены количественные анализы не менее двух проб с добавками аналита.

Готовят и вводят холостую реактивную пробу для обеспечения специфичности количественного анализа.

Примечания

1 Если экстракцию не проводят (простое разбавление), подготовка PrEMS аналогична подготовке стандарта с матрицей, соответствующей матрице пробы (т. е. PoEMS).

2 Если для попадания в градуировочный диапазон необходимо провести разбавление растворов с добавками, то при подготовке проб без добавок проводят соответствующее разбавление тем же способом, чтобы нивелировать возможный матричный эффект.

7.3.3 Результаты анализа

7.3.3.1 Общая информация

Контролируют коэффициент детерминации R^2 для градуировочного графика и смещение контрольного стандарта относительно градуировочного стандарта.

7.3.3.2 Специфичность матрицы

С использованием PoEMS (т.е. применяют PrEMS, если не проводят экстракцию) и соответствующей пробы без добавок контролируют параметры специфичности:

- коэффициент разрешения (при необходимости);
- коэффициент асимметрии;
- селективность (обнаружение).

Примечание — Использование другого метода или детектора может помочь подтвердить селективность количественного анализа.

7.3.3.3 Оценка матричного эффекта

Если степень извлечения добавок из PoEMS (PrEMS, если не проводят экстракцию) относительно градуировочных стандартов отличается от точности (смещения), полученной для соответствующего градуировочного стандарта (определение на первом этапе по 5.4), то предполагают наличие матричного эффекта.

7.3.3.4 Оценка выхода при экстракции

Выход при экстракции можно оценить после корректировки исходной концентрации аналита на степень извлечения из проб с добавками (PrEMS) относительно PoEMS или стандартного градуировочного графика растворенного стандарта, если матричный эффект отсутствует.

Примечание — Если экстракцию не проводят, то выход при экстракции не оценивают.

7.3.3.5 Точность

Точность может быть оценена с помощью степени извлечения добавок (или средней степени извлечения, если проанализированы различные пробы с добавками) из PrEMS относительно градуировочных стандартов.

Если матричный эффект наблюдается, то точность может быть определена посредством сравнения степени извлечения PrEMS относительно PoEMS.

7.3.3.6 Концентрация аналита

Окончательную концентрацию аналита в пробе определяют следующими способами:

- если матричный эффект отсутствует, то концентрацию аналита определяют относительно градуировочных стандартов как среднеарифметическое значение для проб без добавок плюс RSD, выраженное в процентах, если количественный анализ проводят в трех параллельных определениях.

Примечание — Результат при необходимости может быть скорректирован на выход при экстракции;

- если матричный эффект присутствует, то концентрацию аналита определяют с использованием метода стандартных добавок [42] Также может быть рассмотрен подход с одиночной стандартной добавкой [15], [43], [44]. Если анализируют не менее трех проб без добавок и двух проб с добавками, то окончательный результат может быть получен с использованием линейной среднеквадратической регрессии с доверительным интервалом.

Примечание — Метод стандартной добавки также может быть применен в отсутствии матричного эффекта.

7.3.3.7 Доверительный интервал (необязательно)

Доверительный интервал может быть определен с использованием метода стандартной добавки. Доверительный интервал можно оценить с использованием подхода «теоремы Филлера» [45].

8 Сводка

Число количественных анализов для выполнения каждого этапа валидации представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Число количественных анализов для выполнения каждого этапа валидации

Вид испытаний	Критерии валидации с использованием стандартного раствора	Скрининг пробы	Количественный анализ		
Этапы	Первый этап	Второй этап	Третий этап		
—	—	—	Аналит не определяется или S/N < LoQ		Аналит определяется или S/N > LoQ
—	—	—	Количественный анализ с использованием степени извлечения добавки	Количественный анализ с использованием целевого значения	—
Градуировочные уровни растворенного стандарта	5 (LoQ) + + 15 (5 × 3) линейность	Пять	—	—	Пять
Пробы без добавок	—	1	1	1	1 (3)[a]
Пробы с добавками (до обработки), т. е. PrEMS	—	—	3	1	1 (2)[a]

Окончание таблицы 1

Вид испытаний	Критерии валидации с использованием стандартного раствора	Скрининг пробы	Количественный анализ		
Этапы	Первый этап	Второй этап	Третий этап		
Пробы с добавками (после обработки), т. е. PoEMS	—	—	—	—	1
Проверка стандарта	—	—	—	—	1
[a] Если RSD или доверительный интервал определяют при окончательном результате количественного анализа.					

Приложение А
(справочное)

Пример выбора весового коэффициента

А.1 Средние концентрации с учетом различных весовых коэффициентов на каждом градуировочном уровне

Таблица А.1 — Средние концентрации

Реальная концентрация на градуировочном уровне, мг/кг	Измеренная концентрация без весового коэффициента, мг/кг	Измеренная концентрация/ весовой коэффициент $1/x$, мг/кг	Измеренная концентрация/ весовой коэффициент $1/y$, мг/кг	Измеренная концентрация/ весовой коэффициент $1/x^2$, мг/кг	Измеренная концентрация/ весовой коэффициент $1/y^2$, мг/кг
10,2681	8,628	9,750	9,744	10,139	10,154
20,5362	19,591	20,688	20,684	20,951	20,976
51,3405	50,715	51,740	51,743	51,646	51,698
102,681	103,418	104,323	104,336	103,624	103,722
205,362	209,921	210,58	210,616	208,662	208,853
513,405	512,643	512,609	512,705	507,216	507,674
1026,81	1024,701	1023,493	1023,693	1012,226	1013,134
2053,62	2054,406	2050,838	2051,246	2027,758	2029,572

А.2 Относительные погрешности с учетом различных весовых коэффициентов на каждом градуировочном уровне

Таблица А.2 — Относительные погрешности

Реальная концентрация на градуировочном уровне, мг/кг	Относительная погрешность без весового коэффициента, %	Относительная погрешность/ весовой коэффициент $1/x$, %	Относительная погрешность/ весовой коэффициент $1/y$, %	Относительная погрешность/ весовой коэффициент $1/x^2$, %	Относительная погрешность/ весовой коэффициент $1/y^2$, %
10, 2681	15,970	5,043	5,107	1,260	1,116
20,5362	4,601	0,739	0,720	2,021	2,139
51,3405	1,219	0,779	0,783	0,596	0,696
102,681	0,718	1,599	1,611	0,919	1,014
205,362	2,220	2,541	2,559	1,607	1,700
513,405	0,148	0,155	0,136	1,205	1,116
1026,81	0,205	0,323	0,304	1,420	1,332
2053,62	0,038	0,135	0,116	1,259	1,171
Сумма погрешностей	25,120	11,314	11,335	10,287	10,284

А.3 Интерпретация данных и выбор регрессионной модели

Наилучшей регрессионной моделью является модель, дающая наименьшую сумму погрешностей.

Например, сумма погрешностей без использования весового коэффициента значительно выше суммы погрешностей с использованием какого-либо весового коэффициента. Так как различие между суммами ошибок для различных весовых коэффициентов небольшое, то весовой коэффициент $1/x$ можно применять как наиболее простой.

Приложение В
(обязательное)

Количественный анализ с целевым значением (упрощенный подход)

В.1 Общее

Если количественный анализ проводят с использованием значения целевой концентрации, то общий подход, изложенный в 7.2.2 настоящего стандарта, может быть упрощен следующим способом.

В.2 Количественный анализ

Готовят пробу без добавок.

Готовят такую же пробу после ее обогащения при значении целевой концентрации (PrEMS).

В.3 Результаты анализа

Проверяют специфичность обнаружения аналита в матрице проб с использованием проб с добавками и без добавок и рассчитывают увеличение отношения S/N.

a) Если отношение S/N в пробе с добавками (PrEMS) увеличивается в 10 раз по сравнению с пробой без добавок:

- для этой пробы количественное определение аналита проводят при целевой концентрации;
- результат может быть представлен следующим образом: концентрация аналита < значения целевой концентрации.

b) Если отношение S/N в пробе с добавками (PrEMS) не увеличивается в 10 раз по сравнению с пробой без добавок:

- для этой пробы количественное определение аналита невозможно провести при целевой концентрации;
- необходимо определить LoQ матрицы проб.

Что касается общего подхода, то интерпретацию результатов при проведении количественного анализа с применением целевой концентрации возможно осуществить с помощью проверки степени извлечения, полученной для пробы с добавками после корректировки с исходным значением аналита с использованием градуировочного графика растворенного стандарта. Такое определение может предотвратить возможный матричный эффект (подавление или усиление количественного сигнала с учетом матрицы проб).

Библиография

[1] ISO 3534-2, Statistics — Vocabulary and symbols — Part 2: Applied statistics (Статистика. Словарь и условия обозначения. Часть 2. Прикладная статистика)

[2] ISO 5725-1, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные принципы и определения]

[3] ISO 5725-2, 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 [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений]

[4] ISO 5725-3, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные показатели прецизионности стандартного метода измерений]

[5] ISO 5725-4, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений]

[6] ISO 5725-6, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 6: Use in practice of accuracy values (Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике)

[7] ISO 11843-2, Capability of detection — Part 2: Methodology in the linear calibration case (Статистические методы. Способность обнаружения. Часть 2. Методология в случае линейной калибровки)

[8] Vessman, J., Stefan, R.I., et al., Selectivity in Analytical Chemistry, Pure Appl. Chem, 2001, Vol. 73, No. 8, pp. 1381—1386

[9] Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2 (R1), ICH Harmonised Tripartite Guideline, November 2005

[10] Harmonized Guidelines for Single Laboratory Validation Methods of Analysis (IUPAC Technical Report). Pure Appl. Chem., Vol. 74, No. 5, pp. 835—855, 2002

[11] AOAC® Peer Verified Methods Program, Manual on Policies and Procedures, AOAC International, Arlington VA 22201-3301, USA

[12] AOAC Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals (December 12, 2002)

[13] Garfield, F.M., Klesta, E. and Hirsch, J., Quality Assurance Principles for Analytical Laboratories (3rd Edition), AOAC International, Gaithersburg, MD (2000), Chapter 9 («Methods and Analyses»)

[14] Food and Drug Administration, CFSAN/Office of Food Additive Safety: Guidance for Industry — Preparation of Premarket Submissions for Food Contact Substances: Chemistry Recommendations, December 2007

[15] 2002/657/EC: Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results [notified under document number C(2002) 3044]

[16] Text on validation of analytical procedures: methodology Q2A, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 27/10/1994

[17] Text on validation of analytical procedures: methodology Q2B, ICH Harmonised Tripartite Guideline, 06/11/1996

[18] Thompson, M., Ellison, S., Fajgelj, A. et al., International Union of Pure and Applied Chemistry «Harmonized guidelines for the use of recovery information in analytical measurement», resulting from the Symposium on Harmonisation of Quality Assurance, 4-5 September 1996

[19] Quality Assurance Document 2005, Validation of analytical Procedures, EDQM-quality assurance documents for the OMCL network — 2005

[20] De la validation des methodes d'analyse a revaluation de l'incertitude des resultats de mesure, M. Desenfant, M. Priel, C. Rivier, BNM-LNE, gost.e-ecolog.ru

[21] L'apport des methodes statistiques dans la maitrise de la qualite des analyses, A. Jardy, et J. Vial, Analusis, 1999, 27, N° 6

[22] Recommandations harmonisees pour la validation des methodes d'analyse par un seul laboratoire (rapport technique), Resolution OENO 8/2005 (OIV)

[23] EURACHEM Guidance Document No. 1/WELAC Guidance Document No. WGD 2: Accreditation for chemical laboratories: Guidance on the interpretation of the EN 45000 series of standards and ISO/IEC Guide 25:1993. Available from the EURACHEM Secretariat, PO Box 46, Teddington, Middlesex, TW11 ONH, UK

[24] Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Reviewer Guidance, Validation of Chromatographic Methods, November 1994

[25] Estimation de la limite de detection et de quantification d'une methode d'analyse, Resolution OENO 7/2000

[26] Green, J.M., A practical Guide to Analytical Method Validation, Analytical Chemistry May 1, 1996, (68), pp. 305A—309A

[27] Guide de validation analytique, rapport d'une commission SFSTP, I. Methodologie, STP Pharma pratiques, 2 (4), pp. 205—226, 1992

[28] Guide de validation analytique, rapport d'une commission SFSTP, II. Exemples d'application, STP Pharma pratiques, 2 (4), pp. 227—239, 1992

[29] Guidelines on method validation to be performed in support of analytical methods for agrochemical formulations, CIPAC 3807

[30] Validation des procedures analytiques quantitatives — Harmonisation des demarches. Commission SFSTP, Ph Hubert, et co, STP Pharma pratiques, vol. 13, № 3, mai/juin 2003

[31] Caporal, J., Chapuzet, E., Validation analytique: du protocole au rapport, STP Pharma pratiques, 7(5), pp. 360—363, 1997

[32] Guidance for Industry Analytical Procedures and Methods Validation, US Department of Health and Human Services, FDA, August 2000

[33] Guidelines for the validation of analytical methods for active constituent, agricultural and veterinary chemical products, October 2004, APVMA (Australian Pesticides and Veterinary Medecines Authority)

[34] Harmonisation of strategies for the validation of quantitative analytical procedures A SFSTP proposal — Part I, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 36, (2004), pp. 579—586

[35] Validation des procedures analytiques quantitatives: harmonisation des demarches partie II statistiques, STP Pharma pratiques, 16 (1), pp. 30—127, 2006

[36] Harmonized guidelines for single laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report), Pure Appl Chem, 74 (5), pp. 835—55, 2002

[37] Eurachem, The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, 1998

[38] International Vocabulary of Metrology — Basic and General Concepts and Associated Terms VIM, 3rd edition, JCGM 200:2008

[39] AOAC® Peer Verified Methods Program, Manual on Policies and Procedures, AOAC International, Arlington VA 22201—3301, USA

[40] Bailey, C., Barwick, V., Laboratory Skills Training Handbook, LGC 2007, available at gost.e-ecolog.ru

[41] Barwick, V., Preparation of Calibration Curves: A Guide to Best Practice, LGC 2003, LGCVAM2003032 (gost.e-ecolog.ru)

[42] Miller, J.C., Miller, J.N., Statistics for Analytical Chemistry, Halsted Press, New York, pp. 117—120, (2nd edition)

[43] Garrido Frenicn, A., Martinez Vidal, J.L., FernAndez Moreno, J.L, Romero-GonzAlez, R., Compensation for matrix effects in gas chromatography — Tandem mass spectrometry using a single point standard addition, Journal of chromatography, 1216, pp. 4798—4808, 2009

[44] Antler, M., Maxwell, E.J., et al., Online Standard Additions Calibration of Transient Signals for Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, Anal Chem, 79, pp. 688—694, 2007

[45] European Pharmacopoeia 6.0; 5.3 Statistical Analysis of Results of Biological Assays and Tests

УДК 665.58:006.354 МКС 71.100.70

Ключевые слова: парфюмерно-косметическая продукция, аналитические методы, критерии валидации, хроматографические методы анализа

Редактор *Е.И. Мосур*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *Р.А. Ментова*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 04.04.2019. Подписано в печать 25.04.2019. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,10.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» для комплектования Федерального информационного фонда стандартов, 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru