

Opinnäytetyö (AMK)

Bio- ja elintarviketekniikka

Laboratoriotekniikka

2012

Maria Tuomi

LAITTEIDEN JA MENETELMIEN KÄYTTÖÖNOTTO LAADUNVARMISTUS- LABORATORIOSSA



TURUN AMMATTIKORKEAKOULU
TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

OPINNÄYTETYÖ (AMK) | TIIVISTELMÄ

TURUN AMMATTIKORKEAKOULU

Bio- ja elintarviketekniikka | Laboratoriotekniikka

2012 | Sivumäärä: 39

Ohjaajat: Ulla Helle, Taina Hovinen

Maria Tuomi

LAITTEIDEN JA MENETELMIEN KÄYTTÖÖNOTTO LAADUNVARMISTUSLABORATORIOSSA

Opinnäytetyö tehtiin Yara Suomi Oy:n Uudenkaupungin tehtaiden laadunvarmistuslaboratoriolle alkuvuodesta 2012. Työn tarkoituksena oli luoda laboratoriolle toimintaohje uusien laitteiden ja menetelmien käyttöönoton tueksi. Toimintaohjeen tekeminen tuli ajankohtaiseksi uusien laitehankintojen ja validointivastuiden muuttumisen myötä. Toimintaohjeen tarkoituksena on toimia työkaluna laboratoriossa toteutettavissa validoinneissa ja kvalifioinneissa.

Mallia toimintaohjeeseen haettiin lääketeollisuudesta ja laadunvarmistuslaboratorion vanhoista ohjeista. Laboratorion vesilaboratoriopuoli oli akkreditoitu maaliskuuhun 2012 asti, joten käytettävissä oli myös ISO/IEC 17025 -standardi. Lisäksi työssä tutkittiin SAP- ja LIMS-järjestelmien hyödyntämistä laitteiden ja menetelmien käyttöönotossa.

Toimintaohje saatiin valmiiksi ja se tullaan ottamaan käyttöön vuoden 2012 aikana. Lisäksi SAP-järjestelmän laitekorttien tiedot tullaan täydentämään ja laitevastuut määritetään tulevaisuudessa. LIMS-järjestelmän valvontakorttien mittausepävarmuuden laskentakaavojen hyödyntämistä tullaan tutkimaan lisää, kun järjestelmään on saatu uusin ohjelmistopäivitys.

ASIASANAT:

validointi, kvalifiointi, analyysimenetelmät, SAP R/3, LIMS, valvontakortti, mittausepävarmuus

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Biotechnology and Food Technology | Laboratory Technology

2012 | Total number of pages : 39

Instructors: Ulla Helle, Taina Hovinen

Maria Tuomi

QUALIFICATION AND VALIDATION IN QUALITY ASSURANCE LABORATORY

The thesis was commissioned by the quality assurance (QA) laboratory of the Yara Suomi Oy Uusikaupunki plant in early 2012. The aim of the thesis was to create a Standard Operating Procedure (SOP) for equipment qualification and method validation in the laboratory. Creating the SOP became essential when new equipment was invested in and the validation responsibilities were changed. The SOP will serve as a tool for validation and qualification performed in the laboratory.

Templates for the SOP were sought from the pharmaceutical industry and among the old SOPs of the QA laboratory. The water laboratory section of the QA laboratory was accredited until March 2012, which enabled the use of ISO/IEC 17025 standard. The exploitation of the SAP and LIMS systems in qualification and validation was also studied.

The SOP was completed and it will be implemented during the year 2012. Furthermore, the information fields of equipment log cards in the SAP system will be completed and the equipment responsibilities will be specified in the future. The utilisation of the formulas for calculating measurement uncertainty in the control charts in the LIMS system will be studied more as soon as the newest version of the system software is available.

KEYWORDS:

validation, qualification, analytical methods, SAP R/3, LIMS, control chart, measurement uncertainty

SISÄLTÖ

LYHENTEET	7
1 JOHDANTO	8
2 LAITEKVALIFIOINTI	10
2.1 Laitekvalifioinnin teoriaa	10
2.1.1 Asennuskvalifiointi	10
2.1.2 Toiminnan kvalifiointi	11
2.1.3 Suorituskyvyn kvalifiointi	12
2.1.4 Kvalifiointitarve eri laitetypyeille	13
2.2 Laitekvalifioinnin käytännön sovellutuksia	14
2.2.1 SAP-järjestelmän käyttö osana laitekvalifiointia	14
2.2.2 Laitekansion kokoaminen	16
2.2.3 Laitteiden käytöstä poistaminen	16
3 ANALYYSIMENETELMIEN VALIDOINTI	17
3.1 Spesifisyys ja selektiivisyys	17
3.2 Mittausalue ja lineaarisuus	17
3.3 Herkkyys	21
3.4 Toteamis- ja määrittäysraja	22
3.5 Tarkkuus	22
3.6 Täsmällisyys	22
3.7 Häiriöalttius	23
3.8 Säilyvyys	23
3.9 Mittausepävarmuus	24
4 MENETELMIEN VALIDOINTI KÄYTÄNNÖSSÄ	25
4.1 Validointisuunnitelma	25
4.2 Validoinnin toteutus	25
4.2.1 Validointiasteen valinta	25
4.2.2 Spesifisyyden ja selektiivisyyden määrittäminen	26
4.2.3 Mittausalueen ja lineaarisuuden määrittäminen	27
4.2.4 Herkkyyden määrittäminen	27
4.2.5 Toteamis- ja määrittäysrajan määrittäminen	28

4.2.6 Tarkkuuden määrittäminen	29
4.2.7 Toistettavuuden ja uusittavuuden määrittäminen	30
4.2.8 Häiriöalttiuden määrittäminen	31
4.2.9 Standardien, reagenssien ja näytteiden säilyvyyden määrittäminen	33
4.2.10 Mittausepävarmuuden määrittäminen	34
4.3 Validointitulosten tulkinta ja käsittely	35
4.3.1 Yleistä	35
4.3.2 LimsBOSS-ohjelman hyödyntäminen tulosten käsittelyssä	36
4.4 Validointiraportti	37
5 YHTEENVETO JA JATKOTOIMENPITEET	38
LÄHTEET	39

LIITTEET

Liite 1. Asennuskvalifiointi.

Liite 2. Toimintaohje: Uusien laitteiden ja menetelmien käyttöönotto laadunvarmistuslaboratoriossa.

KUVAT

Kuva 1. Esimerkki laitekortista, laitteen yleistiedot SAP-järjestelmässä.	15
Kuva 2. Esimerkki valvontakortista.	36

KUVIOT

Kuvio 1. Lineaarinen kalibroitikuvaaja.	19
Kuvio 2. Epälineaarinen (kaareutuva) kalibroitikuvaaja.	19
Kuvio 3. Lineaarisen kalibroinnin jäännöskuvaaja.	20
Kuvio 4. Epälineaarisen kalibroinnin jäännöskuvaaja.	21

TAULUKOT

Taulukko 1. Validointiasteen valinta	26
--------------------------------------	----

Taulukko 2. Esimerkki muutettavista tekijöistä.⁸
Taulukko 3. Esimerkki määritysyhdistelmistä.⁸

32
32

LYHENTEET

LIMS	Laboratory Information Management System. Ohjelma, jota käytetään näytteiden ja valvontanäytteiden tulosten syöttöön, tallentamiseen ja käsittelyyn.
QC-näyte	Valvontanäyte, joka esimerkiksi jäljittelee mitattavaa näytettä. (Quality Control)
SAP	Systems, Applications and Products in Data Processing. Järjestelmä, jota käytetään mm. hankintojen ja kunnossapitotoimien ohjaamiseen.
SYKE	Suomen Ympäristökeskus.
T&K-keskus	Tutkimus- ja kehityskeskus.

1 JOHDANTO

Yara Suomi Oy on osa Norjalaista Yara International ASA -konsernia, joka on maailman suurin mineraalilannoitteiden tuottaja¹. Uudenkaupungin tehtailla valmistetaan lannoitteiden lisäksi typpihappoa ja etsauskemikaaleja teollisuuden käyttöön. Laadunvarmistuslaboratorion tehtävänä on analysoida tuotannon näytteitä tietyn analyysiohjelman mukaisesti. Laboratoriossa työskennellään päivävuorossa jokaisena vuodenpäivänä.

Opinnäytetyön aiheeksi valikoitui uusien laitehankintojen myötä toimintamallin luominen laadunvarmistuslaboratorion laitteiden ja menetelmien käyttöönotolle. Uudenkaupungin tehtaat olivat vuoteen 2007 asti osa Kemira GrowHow -konsernia, jolloin Espoossa sijaitseva T&K-keskus toimi uusien laitteiden ja menetelmien kehittäjänä. Kun Kemira GrowHow myytiin Yara Internationalille, Espoon tutkimuskeskus suljettiin. Tämän jälkeen validointitoiminta siirtyi jokaiseen toimipaikkaan laboratorioiden tehtäväksi.

Toimipaikalla on omistajanvaihdoksen jälkeen tapahtunut muutoksia, jotka koskevat myös laboratorion toimintaa. Vuonna 2009 otettiin käyttöön ohjausjärjestelmä SAP R/3, jonka kautta toteutetaan esimerkiksi hankinnat ja kunnossapidon ohjaus. Laboratorion osalta SAP:n käyttö on vielä vähäistä, mutta jatkossa on tarkoitus ohjata kunnossapitotoimet SAP:iin kirjattujen laitekorttien kautta². Tämän lisäksi laboratoriossa on käytössä Software Point Oy:n LIMS-järjestelmä, joka on otettu käyttöön vuonna 2008. LIMS-järjestelmän hyödyntäminen on kehitysvaiheessa, joten työssä tarkastellaan myös mahdollisuuksia hyödyntää sen toimintoja vielä enemmän, esimerkiksi validointitulosten käsittelyssä.

Työn tavoitteena oli rakentaa sopiva toimintamalli uusien laitteiden ja menetelmien käyttöönotolle. Toimintamalli tehtiin toimintaohjeen muotoon. Toimintaohjeen enimmäispituudeksi sovittiin kymmenen sivua ja sen tulisi selkeyttää laboratorion henkilökunnalle, että mitä ja miten kussakin kvalifiointi- ja validointivaiheessa tulee tehdä.

Koska vanhat aiheeseen liittyvät laboratorion toimintaohjeet olivat melko suppeassa muodossa, päädyttiin etsimään mallia lääketeollisuudesta, jossa laitekvalifiointi ja menetelmien validointi on hiottu huippuunsa. Koska laadunvarmistuslaboratorion vesilaboratoriopuoli on ollut akkreditoitu, myös SFS-standardi ISO/IEC 17025 oli käytettävissä.

2 LAITEKVALIFIOINTI

2.1 Laitekvalifioinnin teoriaa

Laitekvalifiointi tarkoittaa sitä, että osoitetaan laitteen tai laitteiston toiminnan olevan toivotunlaista. Se voidaan jakaa neljään vaiheeseen, suunnittelun kvalifiointiin, asennuskvalifiointiin, toiminnan kvalifiointiin ja suorituskyvyn kvalifiointiin. Tässä työssä ei syvennytä suunnittelun kvalifioinnin osa-alueeseen enempää. Laitekvalifiointi tehdään joko itsenäisesti tai laitetoimittajan edustajan avulla. Suuremmissa laitekokonaisuuksissa, kuten ICP, tarvittavat asennustoimenpiteet suorittaa yleensä laitetoimittajan edustaja.

2.1.1 Asennuskvalifiointi

Asennuskvalifioinnilla tarkoitetaan dokumentoitua vahvistusta sille, että laitteisto ohjelmistoinen vastaa hyväksyttyä mallia ja laitetoimittajan suosituksia.³

Asennuskvalifiointi alkaa jo ennen laitteen saapumista laboratorioon. Ensin arvioidaan vastaako laite käyttäjän (laboratorion) vaatimuksia rakenteellisesti. Tämän jälkeen tarkastetaan ovatko laitteen sijoituspaikan olosuhteet laitetoimittajan antamien vaatimusten mukaiset. Olosuhteille voidaan antaa esimerkiksi vaatimuksia ilmankosteuden tai oheisliitäntöjen suhteen. Oheisliitäntöjä ovat esimerkiksi oikeanlaiset virtapistokepaikat, viemäröinti tai kaasuputkitukset.⁴

Kun laite on saapunut laboratorioon, tarkistetaan ulkoisesti, ettei laitteeseen ole tullut esimerkiksi kuljetuksesta aiheutuneita kolhuja. Mikäli laite on ulkoisesti kunnossa, tarkistetaan, että saapuneet osat täsmäävät tilauksen kanssa. Myös laitteen dokumentaation tulee olla kunnossa. Laitteen mukana täytyy tulla tarvittavat käyttöohjeet, turvallisuus- ja validointitodistukset sekä muut vastaavat dokumentit.⁴

Kun laite on osineen ja dokumentteineen todettu tilausta vastaavaksi, kootaan laitteisto. Kokoamisen jälkeen kytketään laitteeseen virta ja todennetaan, että laite toimii. Tämä tarkoittaa käytännössä esimerkiksi sitä, että alkaako laite suorittaa automaattisesti käynnistystoimenpiteitä.⁴

Asennuskvalifiointiin kuuluu myös laitekortin ja laitekansion laatiminen sekä asennuksen raportointi. Laitekortti voidaan tehdä laitteelle jo ennen laitteen saapumista tai viimeistään aloitettaessa laitteen kvalifiointia. Laitekortista tulisi löytyä laitteen ja ohjelmiston tunnistetiedot, jotka sisältävät ainakin valmistajan nimen, tyyppitunnuksen ja sarjanumeron. Lisäksi kortissa olisi hyvä olla maininta laitteen ja siihen liittyvien ohjeiden sijainnista. Muita tarpeellisia tietoja ovat tiedot laitteen spesifikaationmukaisuuden tarkistuksista, kopiot raporteista ja kalibroitodistuksista, huoltosuunnitelmat, laitteen vikatoiminnot ja muut vastaavat tiedot.⁵

Lopuksi asennuskvalifioinnin vaiheet dokumentoidaan asennusraporttiin, mikäli laitetoimittaja ei tee laitteen asennusta. Asennusraportti saa olla lyhyt, esimerkiksi taulukoitu lista (Liite 1) suoritetuista toimenpiteistä tekijän allekirjoittamana. Laboratorion pienlaitteiston (magneettisekoittajat ja muut vastaavat) kvalifiointi päättyy tässä vaiheessa. Asennusraportti liitetään laitekansioon muiden dokumenttien oheen. Asennuksen jälkeen suoritetaan toiminnan kvalifiointi.

2.1.2 Toiminnan kvalifiointi

Toiminnan kvalifioinnilla tarkoitetaan dokumentoitua vahvistusta sille, että laitteisto toimii odotetusti koko oletetulla toiminta-alueella.³

Laitteen toiminnan kvalifioinnin tekee joko laitetoimittajan edustaja tai laboratorion henkilökunta. Toiminnan kvalifiointi tehdään yleensä laitteistokokonaisuudelle, ei yksittäisille osille. Mikäli esiintyy ongelmia jonkin osan toiminnassa, voidaan toiminnan kvalifiointi tarvittaessa tehdä myös yksittäiselle osalle. Mallia toiminnan kvalifioinnille voidaan hakea laitetoimittajan testeistä. Yleensä on hyvä, jos käytetään samanlaisille, mutta eri laitetoimittajan toimittamille laitteille samaa testausta, jolloin vertailu laitteiden välillä on helpompaa.⁴

Toiminnan kvalifiointia on esimerkiksi vaakojen tarkistaminen seurantapunnuksilla. Toiminnan kvalifioinnin taajuus riippuu pitkälti laitetyypistä, sen toiminnan vakaudesta ja laitteen toiminnan kvalifioinnille asetetuista hyväksymiskriteereistä. Taajuus valitaan niin, että voidaan luottaa laitteen toiminnan olevan kunnossa kvalifiointien välillä.⁴

Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että jokaiselle laitteelle määritetään laitteen käyttöohjeeseen toiminnan kvalifioinnin taajuus ja tätä taajuutta laboratorion henkilökunnan tulee noudattaa. Toiminnan kvalifiointia ovat esimerkiksi elektrodien kalibroinnit, vaakojen seuranta punnuksilla tai muut vastaavat toimet.

2.1.3 Suorituskyvyn kvalifiointi

Suorituskyvyn kvalifioinnilla tarkoitetaan dokumentoitua varmistusta sille, että laite on suorituskyvyltään riittävä⁵. Tämä tarkoittaa sitä, että laitteella saadaan täsmällisiä ja toistettavia tuloksia, jotka ovat menetelmälle ja laitteelle asetetuissa rajoissa. Laitteelle asetetut rajat määrittelee yleensä laitetoimittaja ja menetelmälle asetetut rajat määrittellään yhdessä asiakkaan kanssa, ellei kyseessä ole standardimenetelmä. Menetelmän rajat voivat olla laitteen suorituskyvylle asetettuja rajoja epätarkemmat, koska laitetoimittaja yleensä testaa laitteen suorituskyvyn sen ääri rajoilla.

Suorituskyvyn kvalifiointiin kuuluvat ennakkohuollot, hallitut muutokset laitteistossa ja laitteiston suorituskyvyn säännöllinen testaus. Olosuhteiden tulee olla samat kuin rutiinianalytiikassa, eli laitteistossa tulee käyttää esimerkiksi samoja kolonneja vertailumateriaaleille kuin näytteillekin. Suorituskyvyn kvalifiointi tehdään jokaisella käyttökerralla tai päivittäin.⁴

Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että useimpien menetelmien kohdalla analysoidaan vertailumateriaalia näytteiden ohessa. Vertailumateriaalina voidaan käyttää standardia, kaupallista vertailumateriaalia tai sisäistä QC-näytettä, joka on testattu useammassa yrityksen toimipaikan laboratoriossa. Vertailumateriaali käsitellään mahdollisuuksien mukaan samalla tavalla kuin näytteet ja sille saatu tulos merkitään valvontakorttiin. Menetelmäohjeesta tulee löytyä käytettävän

vertailumateriaalin tiedot ja analysointitaajuus sekä rajat hyväksytyille vertailunäytteen tuloksille. Laitekansiossa on mainittava ennakkohuoltotaajuus ja huoltotoimenpiteet.

Ennakkohuolto-ohjeet sisältävät sen milloin ja miten laite huolletaan, mitä uudelleenkvalifioidaan huollon jälkeen ja miten huoltotoimenpiteet dokumentoidaan. Laitteisiin tulisi merkitä tehdyn ja seuraavan huollon päiväykset. Ohjeissa tulee myös mainita laitetoimittajien huollot, kuten vuosihuolto ja toiminta ennakoimattoman huoltotarpeen ilmetessä. Ennakoimattomaan huoltotarpeeseen reagointi kuuluu laitevastaavan vastuulle. Epäkuntoiset laitteet tulee poistaa näkyviltä tai merkitä selvästi. Merkinnäissä tulee mainita, että laite on pois käytöstä ja käytöstä poiston päivämäärä sekä tekijä.⁶

2.1.4 Kvalifiointitarve eri laitetyppeille

Laitteet jaetaan kolmeen ryhmään niiden ominaisuuksien mukaan. Ensimmäisessä ryhmässä ovat laitteet, joilla ei ole mittauskykyä. Näille riittää yleensä pelkkä visuaalinen tarkastus. Toisessa ryhmässä ovat yksinkertaiset standardimittalaitteet, jotka kontrolloivat fysikaalisia parametreja, kuten lämpötilaa, painetta ja virtausta. Näille tehdään asennuskvalifioinnin lisäksi toiminnan kvalifiointi. Kolmannessa ryhmässä ovat tietokoneohjatut, monimutkaisemmat systeemit, kuten ICP ja HPLC, joille tehdään täydellinen kvalifiointi.⁴

Ensimmäisen ryhmän laitteet ovat yleensä laboratorion pienlaitteita, kuten magneettisekoittaja tai ultraäänihaude ilman lämpötoimintoa. Näille laitteille ei tarvitse tehdä laitekorttia eikä virallista kvalifiointia. Riittää, kun tarkistetaan, että laite on ulkoisesti kunnossa ja se toimii.

Toisen ryhmän laitteisiin kuuluvat pH-mittarit, vaa'at, lämpökaapit ja muut vastaavat yksinkertaiset standardimittalaitteet. Näille laitteille tehdään laitekortti ja laitekansiot, mutta laitekansioiden sisältö voi olla paljon suppeampi kuin monimuotoisemmilla laitteilla. Asennuskvalifioinnin lisäksi laitteiden toiminta tarkastetaan ja toiminnan kvalifiointi tehdään säännöllisesti. Käytännössä se merkitsee sitä, että esimerkiksi pH-mittarit kalibroidaan puskuriliuoksilla ja lämpökaappien

näyttämä tarkistetaan kalibroidulla lämpömittarilla säännöllisesti. Harvemmin kalibroitaviin laitteisiin tulee tehdä kalibroitimerkinnät, joista tulee ilmetä tehdyn ja seuraavan kalibroinnin ajankohdat⁵.

Kolmannen ryhmän laitteille tehdään kaikki tarvittavat toimenpiteet ennen käyttöönottoa ja sen aikana, jotta voidaan todeta, että laite toimii vaaditulla tavalla. Laitteen suorituskykyä tarkkaillaan vertailuliuksilla ja erilaisilla testeillä jokaisella käyttökerralla. Esimerkiksi ICP-laitteella analysoidaan tarkistusliuos ennen varsinaisia näytteitä ja näytteiden mukana analysoidaan sisäinen QC-näyte.

2.2 Laitekalibroinnin käytännön sovellutuksia

Uuden laitteen hankinta ja käyttöönotto aloitetaan kartoittamalla millaista laitetta tarvitaan ja mitä laitteelta vaaditaan. Tämän jälkeen varmistetaan, että laboratorion olosuhteissa on kaikki kunnossa laitteen vaatimuksia ajatellen. Kun laite on hankittu, sille tehdään laitekalibroinnin osa-alueista ne, jotka kyseiselle laitetyypille soveltuvat. Laitekalibroinnin suorittajan, eli yleensä laitevastaavan, tulisi jo etukäteen suunnitella laitteen käyttöönoton ajankohta ja tarvittavat kalibrointitoimet. Kun laitekalibrointi on tehty, kalibrointitoimet raportoidaan ja laitteen käyttöönotto hyväksytetään laboratoriopäälliköllä.

2.2.1 SAP-järjestelmän käyttö osana laitekalibrointia

SAP-järjestelmää käytetään laboratoriossa ostokehotteiden ja vikailmoitusten tekemiseen sekä laitteisiin liittyvien kustannusten seurantaan. Lisäksi SAP-järjestelmään kirjataan laitekortit.

Laitteen hankinnassa ostokehote tehdään SAP-järjestelmään, kun sopiva laite on löydetty. Laitteelle tehdään laitekortti (Kuva 1) joko ennen laitteen saapumista tai viimeistään siinä vaiheessa, kun laitetta aletaan kalibroida. Kun laite on saapunut ja asennuskalibrointi on tehty, kirjataan laite järjestelmään saapuneeksi.

Kuvassa 1 on esimerkki spektrofotometrin laitekortista. Laitekortin yleistiedoista tulee ilmi laitteen valmistaja, malli ja sarjanumero. Lisäksi laitteelle on annettu toiminnallinen tunnus, josta tulee ilmi, että laite sijaitsee Uudenkaupungin tehtaiden laboratoriossa ja se kuuluu spektrofotometreihin. Yleistietoihin on mahdollista lisätä myös laitteen paino ja mitat, hankintapäivämäärä, käyttöönottopäivämäärä sekä hankinta-arvo.

The screenshot shows the SAP 'Display Functional Location: Master data' window. The main data fields are as follows:

Field	Value	Field	Value
Functional loc.	UKI-LAB-M-SPEKTROFOTOMETRIT_1	Cat.	Technical system - stan
Description	SHIMADZU UV-1601		
Status	CRTE		

General data		Reference data	
Class		AcquistnValue	0,00
Object type		Acquisition date	
AuthorizGroup			
Weight	0,000		
Inventory no.			
		Size/dimension	
		Start-up date	

Manufacturer data			
Manufacturer	Shimadzu	ManufCountry	
Model number	UV-1601	Constr.yr/mth	/
ManufPartNo.			
ManufSerialNo.	A10753782144		

Kuva 1. Esimerkki laitekortista, laitteen yleistiedot SAP-järjestelmässä.

Laitekorttiin voidaan liittää myös skannatut kopiot kalibrointidistuksista, huolto-raporteista ja muista vastaavista dokumenteista. Vikailmoituksia laadittaessa laitekorttiin jäävät tiedot laitteen vikahistoriasta. Samalla on mahdollista seurata laitteelle kerääntyviä huolloista ja osien hankinnasta muodostuvia kustannuksia. Laitekortin sijaan kalibrointidistusten, huoltoraporttien ja muiden vastaavien dokumenttien kokoaminen laitekansioon on helpompaa ja tarkoituksenmukaisempaa. Laitekansiota säilytetään laitteen lähellä, eikä tarkastellakseen dokumentteja tarvitse kirjautua SAP-järjestelmään ja etsiä laitteen tietoja sieltä. Kuitenkin laitteen huoltohistorian tarkasteluun laitekortti on erittäin hyvä ja helppo tiedonlähde.

2.2.2 Laitekansion kokoaminen

Laitekansioon (laitteen käyttökansioon) kootaan käyttöohjeet, huolto-ohjeet, huoltosuunnitelma, kalibrointitodistukset, laitteeseen liittyvät menetelmäohjeet ja kaikki muu materiaali, mikä olennaisesti liittyy laitteen käyttöön ja toimintaan. Laitekansio säilytetään laitteen välittömässä läheisyydessä, jotta laitteen käyttäjällä on nopea pääsy laitekansion tietoihin. Laitteelle voidaan tehdä myös erillinen käyttöönottokansio, johon kvalifiointiraportit, testien raakatulokset ja muut käyttöönottoon liittyvät dokumentit kerätään. Mikäli kyseessä on kuitenkin yksinkertainen mittalaite, ei käyttöönottokansiota välttämättä tarvita vähäisen käyttöönottodokumentaation vuoksi. Tällöin esimerkiksi asennuskvalifiointi-raportti liitetään suoraan laitekansioon.

2.2.3 Laitteiden käytöstä poistaminen

Mikäli laitteessa ilmenee vikaa ja se menee epäkuntoon, on laite poistettava käytöstä välittömästi. Käytöstä poistettu laite on merkittävä selkeästi. Samalla on selvitettävä ilmenneen vian mahdollinen vaikutus aiempiin testauksiin ja kalibrointeihin.⁵

Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että laitteeseen merkitään esimerkiksi teksti ”Pois käytöstä” päiväyksen ja käytöstä poistajan nimikirjainten kera. Myös käytöstä poistamisen syy voidaan liittää lyhyesti merkintään. Tämän jälkeen laite poistetaan joko kokonaan käytöstä tai korjauksen jälkeen otetaan uudelleen käyttöön suorittamalla toiminnan ja/tai suorituskyvyn kvalifiointi.

3 ANALYYSIMENETELMIEN VALIDOINTI

Menetelmän validointi tarkoittaa sitä, että menetelmä osoitetaan kokeellisesti käyttötarkoitukseensa sopivaksi. Validointi käsittää useamman ominaisuuden testaamisen. Validoitavat ominaisuudet ovat spesifisyys ja selektiivisyys, mitta-alue ja lineaarisuus, herkkyys, toteamis- ja määritysraja, tarkkuus, täsmällisyys (eli toistettavuus ja uusittavuus) sekä häiriöalttius. Häiriöalttiuden arviointiin kuuluu osana myös liuosten säilyvyyden määrittäminen⁶. Halusin käsitellä tämän säilyvyyden määrittämisen omana aiheenaan, koska häiriöalttiuden määrittäminen on itsessään jo melko laaja toimenpide.

3.1 Spesifisyys ja selektiivisyys

Spesifisyys tarkoittaa menetelmän kykyä erottaa analyytti kaikesta muusta, mitä näytteessä mahdollisesti on⁶. Toisin sanoen, spesifinen menetelmä tuottaa vasteen vain yhdelle analyyttille, kun taas selektiivinen menetelmä tuottaa vasteen useille yhdisteille, mutta erottaa analyytin vasteen muista yhdisteistä⁸.

Spesifisyyskokeilla varmistutaan, että mittalaitteesta saatu vaste muodostuu vain yhdestä analyytistä. Selektiivisyyskokeilla selvitetään eri taustatekijöiden aiheuttamaa systemaattista virhettä menetelmässä. Näytematriisi voi sisältää sellaisia aineita, jotka vahvistavat tai heikentävät analyytin vastetta, mutta eivät yksin anna havaittavaa signaalia.⁸

3.2 Mittausalue ja lineaarisuus

Mittausalueen yhtenä määritelmänä voidaan pitää pitoisuusaluetta, jolla lineaarisuus, tarkkuus ja täsmällisyys ovat kaikki asetetuissa rajoissa. Tämä voi tarkoittaa esimerkiksi sitä, että $R^2 \geq 0,995$, tarkkuuden määrittämisessä saatu saanto on $100 \pm 2 \%$ ja laboratorioden välinen uusittavuus on $\pm 3 \%$, kun on kyseessä näytteen pääkomponentin analysointi. Epäpuhtauksille ja hyvin pienille pitoi-

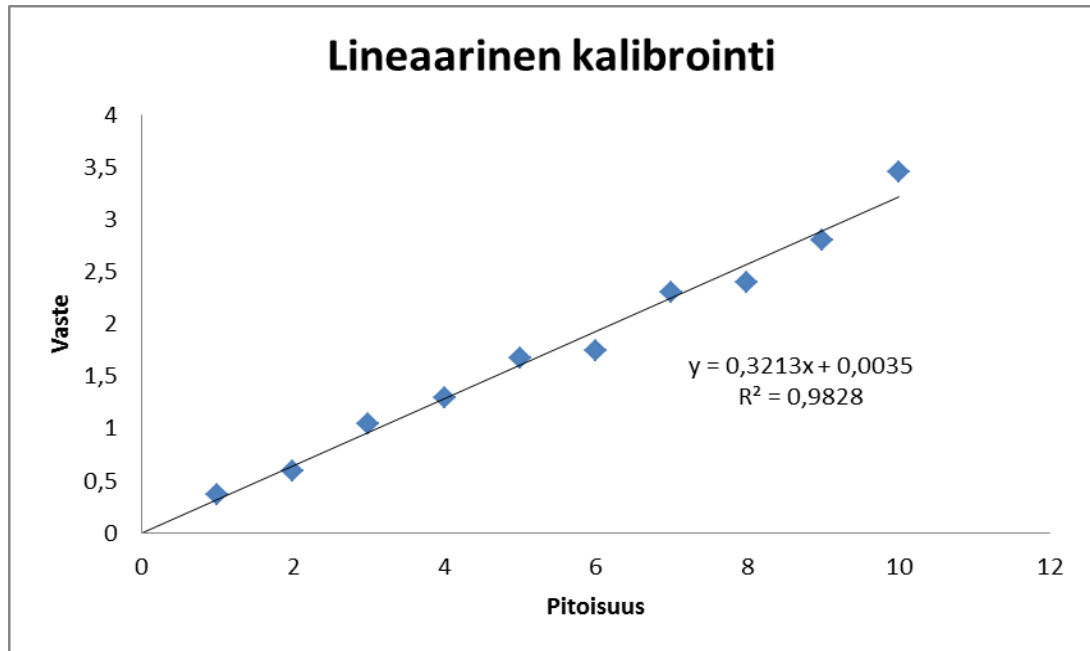
suuksille rajat voivat olla esimerkiksi $R^2 \geq 0,98$, saanto on $100 \pm 10 \%$ ja laboratorioden välinen uusittavuus on $\pm 15 \%$.⁶

Toisena mittausalueen määritelmänä pidetään analyytin pitoisuusaluetta, jossa menetelmää voidaan käyttää. Kalibrointialueen alkupäässä rajana ovat toteamis- ja määrittäysraja, ja loppupäässä rajat asettaa mittalaitteen detektiokyky, eli kyky havaita analyyttipitoisuuden muutokset. Tällöin mittausalueella voi olla yksi tai useampi alue, jolla menetelmä on lineaarinen, esimerkiksi pienille ja suurille pitoisuuksille voidaan tehdä omat kalibroinnit. Mittausalueen ei kuitenkaan aina tarvitse olla koko matkalta lineaarinen, vaan joskus epälineaarinen kalibrointikin voi olla hyväksyttävissä.⁸

Lineaarisuus mittaa kuinka hyvin analyyttisen vasteen ja analyytin konsentraation välinen kalibrointikuvaaja seuraa suoraa linjaa. Yleinen, mutta melko pinnallinen tapa mitata lineaarisuutta on määrittää kuvaajalle lineaarisen sovituksen korrelaatiokerroimen neliö, R^2 . Tämä voidaan tehdä Excelillä tai validoitavan laitteen omalla ohjelmalla sen jälkeen, kun kalibrointikuvaaja on mitattu. Yleisiä hyväksytyjä raja-arvoja ovat $R^2 \geq 0,995$ tai $R^2 \geq 0,999$.⁶

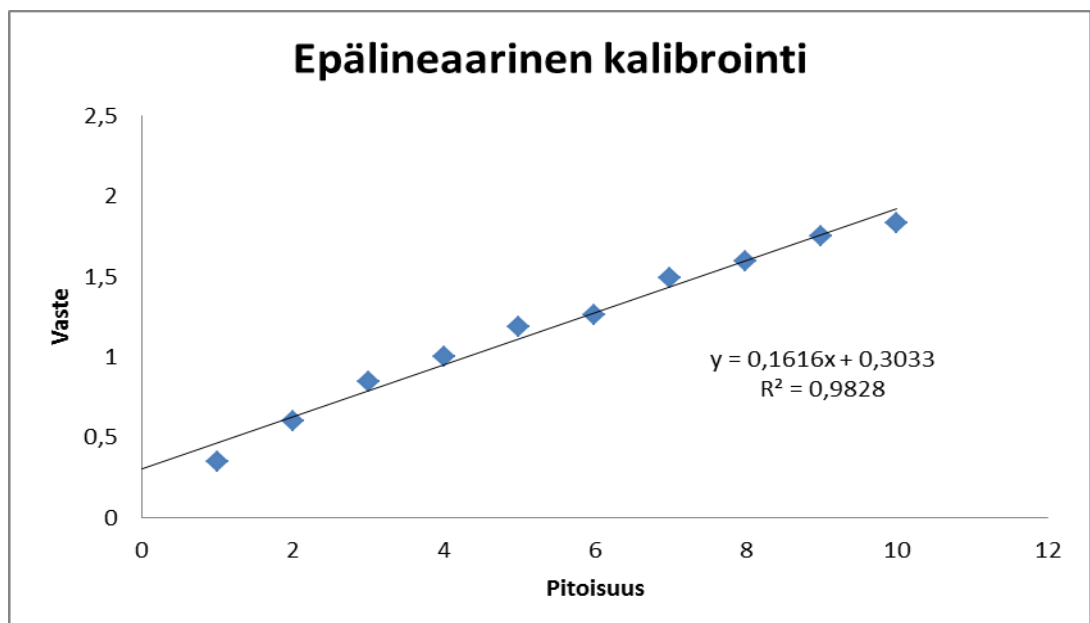
R^2 voi olla sama kahdella erilaisella kuvaajalla, vaikka vain toinen kalibrointikuvaaja on lineaarinen (kuvio 1) ja toinen ei (kuvio 2). Kuvaajien korrelaatiokerroimien neliöt ovat kuitenkin kummassakin tapauksessa huonot, $R^2 \leq 0,99$. Tämä kertoo sen, että mittauksissa on joko suuri hajonta lineaarisen kalibroinnin osalta tai kalibrointi ei ole lineaarinen. Epälineaariseen kalibrointiin sopii paremmin toisenlainen sovite, esimerkiksi toisen asteen yhtälö.

Toinen lineaarisuuden ehto on se, että kalibrointikuvaajan sovite leikkaa y-akselin läheltä nollaa (y-intercept ≈ 0). Tavoitteena voi olla esimerkiksi $\pm 2 \%$ suhteutettuna analyytin pitoisuustasoon tai $\pm 10 \%$, kun on kyseessä pienistä pitoisuuksista.⁶



Kuvio 1. Lineaarinen kalibrointikuvaaja.

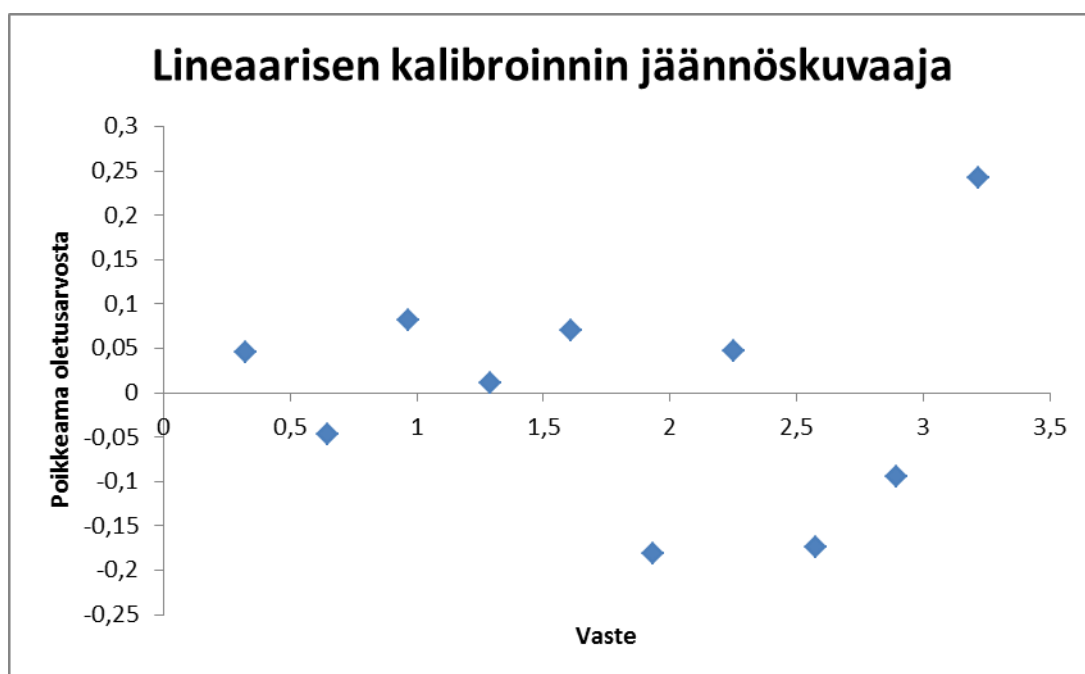
Kuviossa 1 kalibrointikuvaajan sovitteen y-akselin leikkauskohta on 0,0035, joka on hyvin lähellä nollaa. Pitoisuustasoon suhteutettuna tämä on alle 0,1 %, joten tämä lineaarisuuden ehto täyttyy, mikäli tavoitteena on esimerkiksi ± 2 %.



Kuvio 2. Epälineaarinen (kaareutuva) kalibrointikuvaaja.

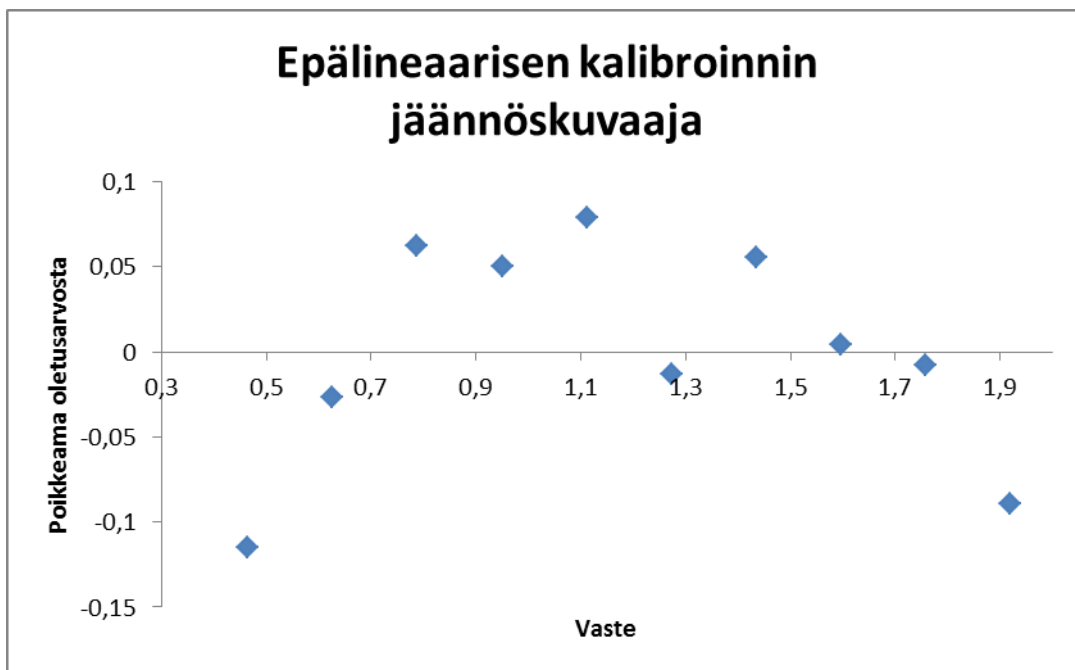
Kuviossa 2 kalibroitikuvaajan soviteen y-akselin leikkauskohta on 0,3033, joka on visuaalisesti tarkasteltuna melko kaukana origosta. Pitoisuustasoon suhteutettuna tämä on noin 3 %, joka ei täytä lineaarisuuden ehtoa, jos tavoitteena on ± 2 %.

Kalibroitikuvaajasta voidaan muodostaa myös jäännöskuvaaja, joka on hyvin havainnollinen, kun halutaan tutkia onko kalibrointi lineaarinen vai epälineaarinen. Jäännöskuvaaja muodostetaan vähentämällä mitatuista arvoista kalibroitikuvaajan soviteen yhtälöllä lasketut oletusarvot. Tällöin saadaan jäännösarvo, joka tarkoittaa mitatun arvon ja lasketun arvon erotuksen poikkeamaa kalibroinnin sovitteesta.



Kuvio 3. Lineaarisen kalibroinnin jäännöskuvaaja.

Kuviossa 3 on kuvattu lineaarisen kalibroinnin (Kuvio 1) jäännöskuvaaja. Kuvaajasta nähdään, että kuvion 1 mitatut arvot poikkeavat lineaarisesta sovitteesta tasaisesti nollassa molemmin puolin, jolloin voidaan olettaa kuvaajan olevan lineaarinen.



Kuvio 4. Epälineaarisen kalibroinnin jäännöskuvaaja.

Kuviossa 4 on kuvattu epälineaarisen kalibroinnin (Kuvio 2) jäännöskuvaaja. Kuvaajasta nähdään, että kuvion 2 mitatut arvot poikkeavat lineaarisesta sovitteesta kaareutuvasti. Arvot ovat sovitteen alapuolella alussa ja lopussa sekä keskivaiheilla arvot ovat suurimmaksi osaksi sovitteen yläpuolella. Tästä voidaan päätellä, että kuvaaja on epälineaarinen.

3.3 Herkkyys

Menetelmän herkkyys tarkoittaa menetelmän kykyä havaita näytepitoisuuksien pienet vaihtelut. Menetelmä on sitä herkempi, mitä suuremman muutoksen pienikin pitoisuuden muutos antaa vasteelle. Linearisessa kalibroinnissa herkkyys on kalibroitisuoran kulmakerroin.⁸ Herkkyyttä eli sovitteen kulmakerrointa voidaan hyödyntää laadunvarmistuksessa tarkkailemalla siinä tapahtuvia muutoksia. Käytännön sovellutuksia on kuvattu kappaleessa 5.2.4 Herkkyuden määrittäminen.

3.4 Toteamis- ja määrittämissrajat

Toteamisrajalla tarkoitetaan sitä analyysipitoisuutta, joka eroaa nollatasosta merkittävästi ja osoittaa, että näytteessä on tutkittavaa analyysiä. Määrittämissrajalla tarkoitetaan vastaavasti pienintä analyysipitoisuutta, joka voidaan määrittää näytteestä hyväksyttävällä tarkkuudella ja täsmällisyydellä.⁸

Toteamisrajalle on vaatimuksena, että se eroaa riittävästi taustasta. Se, mikä on riittävä ero taustasta, on menetelmäkohtaista. Yleensä toteamisrajana käytetään nollanäytteiden rinnakkaismääritysten keskiarvoa kerrottuna kolminkertaisella keskihajonnalla. Määrittämissrajan vaatimuksena on se, että kyseisellä pitoisuudella on toteutettava menetelmässä määritetty hyväksyttävä tarkkuus ja täsmällisyys.

3.5 Tarkkuus

Tarkkuudella tarkoitetaan menetelmän kykyä antaa oikeita tuloksia. Tarkkuus muodostuu systemaattisesta ja satunnaisesta virheestä, joiden summaa kutsutaan menetelmän kokonaisvirheeksi. Mitä pienempi kokonaisvirhe on sitä tarkempi on menetelmä. Tarkkuutta voidaan seurata valvontakorttien avulla, jolloin vertailuarvona käytetään tunnettua standardipitoisuutta tai tuntemattomalle pitoisuudelle useamman määrittämissrajan keskiarvoa.⁸

3.6 Täsmällisyys

Menetelmän täsmällisyydellä tarkoitetaan menetelmän toistettavuutta ja uusittavuutta. Toistettavuus on mittaustulosten paikkansapitävyyttä lyhyellä aikavälillä, kun käytetään samaa menetelmää ja samaa tai eri laitetta ja tekijää samassa laboratorioissa. Uusittavuus taas on mittaustulosten paikkansapitävyyttä samalla tai eri menetelmällä, eri laitteilla ja tekijöillä eri laboratorioissa pitkällä aikavälillä. Uusittavuudesta laboratorion sisällä voidaan puhua silloin, kun mittaustuloksia on käsiteltävänä pitkältä aikaväliltä.⁸

Toistettavuudessa tulosten hajonta voi olla määrityssarjan sisäistä ja/tai sarjojen välistä. Sarjojen sisäinen hajonta voi aiheutua esimerkiksi kontaminaatiosta, kun taas sarjojen välinen hajonta voi johtua muutoksista kalibroinnissa.⁸

Uusittavuusvaihtelun tulisi olla suurempi kuin toistettavuusvaihtelun. Mikäli sisäinen uusittavuus on selvästi huonompi kuin vertailukokeilla tutkittu laboratorioden välinen uusittavuus, on menetelmä validoitava uudelleen¹¹. Yleensä laboratorion sisäinen uusittavuusvaihtelu on noin $\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$ siitä tasosta mikä laboratorioden välinen uusittavuusvaihtelu on⁶.

3.7 Häiriöalttius

Häiriöalttius tarkoittaa menetelmän kykyä antaa hyväksyttäviä tuloksia, vaikka menetelmään tehtäisiin tarkoituksella pieniä muutoksia⁴. Poikkeamia tehdään useampia yhtä aikaa, jolloin saadaan menetelmän herkkyys häiriöitä kohtaan määritettyä mahdollisimman tehokkaasti⁸. Esimerkki häiriöalttiuden käytännön sovellutuksesta on kuvattu kappaleessa 5.2.8 Häiriöalttiuden määrittäminen.

3.8 Säilyvyys

Toisinaan halutaan tutkia voidaanko käyttää pidemmän aikaa samoja kalibrointistandardeja tai reagensseja työajan ja kalliiden kemikaalien säästämiseksi. Säilyvyystutkimuksissa mittaukset tehdään aina tuoreita standardeja ja reagensseja vastaan, mikäli esimerkiksi reagensseille ei ole jo aiemmin määritetty säilyvyysaika kyseisessä pitoisuudessa.

Rinnakkaismääritysten määrä ja säilyvyystutkimuksen kesto riippuu tutkittavasta menetelmästä ja siitä kuinka kauan reagenssien tai standardien toivotaan säilyvän. Rinnakkaismäärityksiä tulee tehdä vähintään yhtä monta kuin tuoreilla reagensseilla ja standardeilla tehdään. Säilyvyystutkimuksen keston tulee olla vähintään yhtä pitkä kuin oletettu reagenssien säilyvyysaika on, mutta mielellään pidempi. Jos säilyvyysajaksi toivotaan esimerkiksi viikkoa, tulisi reagenssien säilyvyyttä tutkia vielä pari päivää toivotun ajan jälkeen.

3.9 Mittausepävarmuus

Mittausepävarmuus on arvio, joka ilmoittaa rajat, joiden välissä näytteen todellinen arvo on valitulla todennäköisyydellä. Mittausepävarmuuden arvioinnissa on huomioitava kaikki mittauksen epävarmuustekijät.⁸

Mittausepävarmuuden arviointiin vaikuttavat menetelmän ja asiakkaan vaatimukset sekä se miten kapeat rajat analyttipitoisuudelle on annettu. Epävarmuustekijöitä mittausepävarmuuden arvioinnissa ovat esimerkiksi käytetyt referenssimateriaalit, itse menetelmät, laitteet, ympäristöolot, käyttäjät sekä testattavan kohteen ominaisuudet ja kunto.⁸

Mittausepävarmuus koostuu systemaattisesta ja satunnaisesta virheestä. Satunnaisvirhettä voidaan yleensä vähentää lisäämällä havaintojen määrää. Todellista satunnaisvirheen määrää ei voida tietää, mutta yleensä mittaustulosten keskiarvon keskihajontaa käytetään kuvaamaan osaa satunnaisvirheestä. Systemaattinen virhe taas pysyy aina samana tai se muuttuu ennustettavalla tavalla, vaikka mittaus toistettaisiin lukemattomia kertoja.⁷

4 MENETELMIEN VALIDOINTI KÄYTÄNNÖSSÄ

4.1 Validointisuunnitelma

Validointisuunnitelma laaditaan ennen validoinnin aloittamista. Siitä täytyy tulla ilmi ainakin käytettävä laitteisto tunnistetietoineen, validoitavat ominaisuudet, validoinnin alustava aikataulu ja vaatimukset hyväksytylle validoinnille.⁸

Validointisuunnitelma tarkistutetaan ja hyväksytetään laadunvalvontakemistillä ja laboratoriopäälliköllä. Hyväksytty suunnitelma merkitään laadunvalvontakemistin tai laboratoriopäällikön allekirjoituksella. Suunnitelman allekirjoitettu paperiversio säilytetään laitekansiossa ja sähköinen versio laboratorion verkkosivustolla.

4.2 Validoinnin toteutus

4.2.1 Validointiasteen valinta

Validointiasteen valinta riippuu siitä onko käytössä uusi menetelmä, vanha menetelmä, SFS-standardimenetelmä, uusi laite vai jo käytössä oleva laite. Validoitavien ominaisuuksien määrä on suurin silloin, kun on kyseessä uusi ei-standardimenetelmä ja uusi laite. Pienimmillään uuden laitteen voi ottaa käyttöön pelkällä laitevalifioinnilla, jos jo käytössä olevaa menetelmää siirretään samanlaiselta laitteelta toiselle. Mikäli laboratorioon tulee uusi laite, jolle on olemassa valmiit menetelmät, riittää yleensä pelkkä laitevalifiointi. Lisäksi voidaan uudelleenvalidoida joitain ominaisuuksia, joista tärkeimmät ovat tarkkuus ja täsmällisyys. Poikkeamat validointiasteen valinnassa on hyväksyttävä laboratoriopäälliköllä. Validointiasteen valinta on kuvattu taulukossa 1.

Taulukko 1. Validointiasteen valinta

Validointityyppi	Validointiaste
Uusi menetelmä ja uusi tai käytössä oleva laite, ei-SFS-standardi	Täydellinen menetelmän validointi, sisältäen kaikki validoitavat ominaisuudet. Laitekvalifiointi.
Uusi menetelmä ja uusi laite, jolle olemassa SFS-standardi tai laitevalmistajan kehittämä menetelmä	Tarkistetaan/määritetään mittausalue, määritysraja, lineaarisuus, toistettavuus, uusittavuus ja tarkkuus. Laitekvalifiointi.
Uusi menetelmä ja käytössä oleva laite, SFS-standardi	Mittausalue, määritysraja, lineaarisuus, toistettavuus, uusittavuus ja tarkkuus.
Käytössä oleva menetelmä ja uusi erilainen laite tai menetelmän automatisointi	Laitekvalifiointi ja mittausalue, lineaarisuus, määritysraja ja tarkkuus (QC, vertailukoe).
Uusi näytematriisi menetelmälle	Tarkkuus, täsmällisyys (QC ja vertailukoe, jos mahdollista).
Käytössä oleva menetelmä ja uusi samanlainen laite	Laitekvalifiointi.

4.2.2 Spesifisyyden ja selektiivisyyden määrittäminen

Spesifisyyden määrittämiseen voidaan käyttää nollanäytteitä, näytematriisia ilman analyyttiä ja itse analyyttiä sekä samankaltaisia yhdisteitä, lähtöaineita, hajoamistuotteita ja epäpuhtauksia.⁸

Selektiivisyyttä voidaan määrittää tekemällä mittauksia standardiliuoksesta ennen ja jälkeen näytematriisilisäyksen. Toinen tapa on määrittää standardiliuoksen takaisinsaanto, jolloin näytteeseen tehdään tunnettuja standardilisäyksiä. Muita tapoja selektiivisyyden arviointiin ovat varmennettujen vertailuaineiden analysointi ja pitoisuuden tarkistus toisella menetelmällä.⁸

Selektiivisyys voidaan myös määrittää vertailemalla kalibroitaisuora näytematriisiin tehtyyn kalibroitaisuoraan, eli tekemällä ns. standardilisäyssiä. Kun kalibrointi on tehty kummallakin tavalla, tutkitaan onko kalibrointien lineaarisen

regressiosovituksen kulmakertoimissa merkittävää eroa. Hyväksyttävä ero kulmakertoimissa on $\pm 5\%$, jolloin voidaan sanoa, ettei matriisi aiheuta häiriötä eri pitoisuustasoilla.⁸

4.2.3 Mittausalueen ja lineaarisuuden määrittäminen

Jos menetelmällä mitattavien näytteiden analyyttipitoisuus ei ole tiedossa tai se vaihtelee suuresti, voidaan sopiva mittausalue rääkälöidä menetelmän määritysrajan ja mittalaitteen suorituskyvyn mukaan. Tällöin käytetään vähintään kuutta eri standardipitoisuutta ja kalibrointinollaa kalibroinnin tekemisessä. Kalibroinnissa käytetään joko varmennettuja vertailuaineita tai itse puhtaista aineista kalibroidulla vaa'alla punnittuja ja laimennettuja vertailuaineita.⁸

Kun mittausalue on testattu, voidaan lineaarisuus määrittää ensin silmämääräisesti kalibrointikuvaajasta. Kun sopiva alue tai alueet on valittu, niille tehdään omat, vähintään viiden tai kuuden standardipitoisuuden kalibrointisarjat.⁸

Kun näytteen analyyttipitoisuus on tiedossa, voidaan kalibroinnin lineaarisuus testata esimerkiksi viidellä standardilla alueella, joka on 0,5 - 1,5 kertaa odotettu analyttikonsentraatio. Lisäksi kalibrointiin otetaan mukaan kalibrointinolla ja kalibrointi tehdään kolmesti, aina uusilla standardeilla ja kalibrointinollalla.⁶

4.2.4 Herkkyyden määrittäminen

Herkkyyttä ei tarvitse varsinaisesti erikseen määrittää, vaan se saadaan suoraan lineaarisuuden määrittämisestä saadun lineaarisen regressiosovitteen yhtälön kulmakertoimesta.⁸

$$y = a + bx$$

Yhtälössä a on suoran ja y -akselin leikkauspiste ja b kulmakerroin.⁸

Muutos lineaarisen regressiosovitteen kulmakertoimessa kertoo esimerkiksi ICP-laitteella uudesta kalibrointitarpeesta. Kun ICP-laitteella käytetään Re-

slope-standardointia eli kalibroinnin sovite tarkistetaan ja korjataan kalibrointinollalla ja yhdellä standardilla, voidaan havaita kulmakertoimen muuttuvan riippuen laitteen kunnosta ja ajasta, joka on kulunut viimeisestä kalibroinnista. Kun kulmakertoimelle on asetettu esimerkiksi rajat 0,6 - 1,4 kertaa alkuperäisen kalibroinnin kulmakerroin, tulee kalibrointi tehdä kokonaan uudelleen uusilla standardeilla koko kalibrointialueelle rajojen ylittyessä. Ennen uutta kalibrointia laite on huollettava.

4.2.5 Toteamis- ja määrittämissrajien määrittäminen

Toteamisraja voidaan määrittää nollanäytteiden avulla ja se lasketaan seuraavalla kaavalla:⁸

$$\mu_B + 3s$$

Mikäli nollanäyte ei anna vastetta, käytetään standardia, joka on lähellä arvioitua määrittämissrajaa. Toteamisrajan määrittämisessä tehdään vähintään 10 mittaus-⁸

Määrittämissraja voidaan määrittää samoilla nollanäytteillä kuin toteamisraja. Tällöin lasketaan määrittämissraja seuraavalla kaavalla:⁸

$$\mu_B + 10s$$

Hajonta voidaan kertoa myös viidellä tai kuudella, mikäli hyväksyttävä tarkkuus ja täsmällisyys toteutuvat kyseisellä pitoisuudella. Määrittämissraja voidaan määrittää myös vertailukäyrän pienimmän standardin avulla ja se voidaan tarkistaa tekemällä näytteeseen määrittämissrajaa pienempi standardilisäys. Näissä tapauksissa käytetään myös aina vähintään 10 mittaus-⁸

4.2.6 Tarkkuuden määrittäminen

Tarkkuus voidaan määrittää, kun on käytössä näyte, jonka todellinen pitoisuus tiedetään. Tarkkuus on poikkeaman määrä todellisesta pitoisuudesta, se ilmoitetaan yleensä prosentteina ja lasketaan seuraavan laskentakaavan mukaisesti:⁸

$$\text{Tarkkuus} - \% = \frac{100(X - \mu)}{\mu}$$

Kaavassa X on saatu tulos ja μ todellinen pitoisuus.¹¹

Tarkkuutta voidaan arvioida usealla tavalla. Saatuja tuloksia voidaan verrata esimerkiksi toisella menetelmällä saatuihin tuloksiin tai osallistumalla vertailukokeisiin. Yksi hyvä tapa myös tarkkuuden arviointiin on tehdä saantokokeita.⁸

Saantokokeessa määritetään eri päivinä esimerkiksi 10 samaa pitoisuutta olevaa näytettä ja 10 näytettä, joihin on tehty standardilisäys. Kaikista näytteistä tehdään rinnakkaismääritykset. Määritysten jälkeen lasketaan saantoprosentti, saantoprosentin keskiarvo näyteparia kohti, saantojen keskiarvo ja keskihajonta sekä keskiarvon keskivirhe. Saantoprosentin tavoiteväli on $100 \pm 5 \%$ ja se lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$R = \frac{(S - U)100\%}{C}$$

Kaavassa R on saantoprosentti, C on lisätyn standardiliuoksen tunnettu pitoisuus, U on näytteen alkuperäinen mitattu pitoisuus ja S on lisäyksen sisältävän näytteen mitattu pitoisuus.⁸

Keskiarvon keskivirhettä käytetään systemaattisen virheen arvioinnissa ja se lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$s_R = \frac{s}{\sqrt{m}}$$

Kaavassa s_R on keskiarvon keskivirhe, s on keskihajonta ja m on mitattujen sarjojen määrä.⁸

Todellisen saannon arvon sijoittumisen arvioinnissa käytetään 2-suuntaista t-testiä ja 95 % todennäköisyyttä. Esimerkiksi 10 näytteelle ja 10 standardilisäysnäytteelle on t-testissä yhdeksän vapausastetta 95 % todennäköisyydellä, jolloin kaavaksi saadaan:

$$X \pm (1,833 \times s_R)$$

Kaavassa X on tulosten keskiarvo ja s_R on keskiarvon keskivirhe. Mikäli kaavalla laskettu saanto ei ole merkitsevästi tavoitevälin ulkopuolella, ei menetelmässä ole systemaattista virhettä.⁸

4.2.7 Toistettavuuden ja uusittavuuden määrittäminen

Toistettavuuden määrittäminen tapahtuu analysoimalla esimerkiksi näytteitä, standardiliuoksia, nollanäytteitä tai näytteitä standardilisäyksellä. Pelkkien standardien määrittäminen ei yleensä riitä, koska niiden hajonta voi poiketa paljonkin varsinaisten näytteiden hajonnasta. Nollanäytteitä käytetään silloin, kun halutaan tutkia lähellä määrittämissä olevien pitoisuuksien hajontaa. Näytteet tulee mitata satunnaisjärjestyksessä, eli samaa pitoisuutta ei määritetä peräkkäisinä näytteinä. Testinäytteiden tuloksista vähennetään nollanäytteen lukema, ellei määrittämisessä ole jo huomioitu tätä.⁸

Toistettavuutta voidaan arvioida rinnakkaismäärittäyksillä tai ilman. Ilman rinnakkaismäärittäyksiä toistettavuuden määrittäminen toteutetaan esimerkiksi 10 eri päivänä. Tuloksista lasketaan keskiarvo ja suhteellinen keskihajonta.⁸

Rinnakkaismäärittäyksillä toistettavuuden arviointi tapahtuu analysoimalla esimerkiksi pareittain 10 eri pitoisuutta olevaa näytettä, joiden tuloksille lasketaan keskiarvo, keskihajonta ja suhteellinen keskihajonta. Mikäli vaikuttaa siltä, että suhteellinen keskihajonta ei ole riippuvainen pitoisuudesta, voidaan suhteelliset keskihajonnat yhdistää käyttäen seuraavaa kaavaa:⁸

$$s_r = \sqrt{\frac{1}{n} \sum s_{ri}^2}$$

Kaavassa s_r on yhdistetty suhteellinen keskihajonta, s_{ri} on parituloksen keskihajonta ja n on mittausten määrä, joka edellä olevassa esimerkissä on 10.⁸

Tämän jälkeen määritetään satunnaisvirheen luottamusväli (95 % todennäköisyydellä) t-testillä käyttäen seuraavaa kaavaa:

$$\pm t_{0,05} \times s_r$$

Kaavassa s_r on yhdistetty suhteellinen keskihajonta ja $t_{0,05}$ on t-testin arvo 95 % todennäköisyydellä. Se saadaan t-testitaulukosta ja se riippuu käytössä olevan vapausasteen suuruudesta (määritysten lukumäärästä).

Tulosten hajonta määrää sen, että montako rinnakkaisnäytettä ja montako sarjaa käytetään toistettavuuden arvioinnissa. Mikäli sarjojen sisäinen hajonta on pienempi kuin sarjojen välinen hajonta, pidetään rinnakkaisnäytteiden määrä pienenä ja sarjojen määrä suurena, esimerkiksi kaksi rinnakkaista määritystä 10 näytesarjalla. Jos sarjojen sisäinen hajonta taas on suurempi kuin sarjojen välinen hajonta, voidaan rinnakkaismääritysten määräksi valita esimerkiksi neljä ja sarjojen määräksi viisi.⁸

Menetelmän uusittavuutta arvioidaan osallistumalla esimerkiksi SYKE:n järjestämiin vertailukokeisiin, jolloin vertaillaan laboratoriossa käytettävällä menetelmällä saatuja tuloksia muiden laboratorioiden saamiin tuloksiin. Uusittavuutta voidaan arvioida myös analysoimalla varmennettuja vertailuaineita.⁸

4.2.8 Häiriöalttiuden määrittäminen

Standardimenetelmien häiriöalttius on yleensä jo määritetty, joten niitä validoitaessa ei tarvitse häiriöalttiuden määrittästä tarvitse tehdä. Muille menetelmille häiriöalttius voidaan määrittää valitsemalla esimerkiksi seitsemän eri ominaisuutta tai olosuhdetta, joita muutetaan tarkoituksella menetelmässä. Tällaisia voivat olla esimerkiksi näytteen sekoitusnopeus, titrausnopeus, indikaattorimäärä, lämpötila, näytemäärä tai muu vastaava.

Häiriöalttiuden määrittämisessä muutokset taulukoidaan siten, että muutetut tekijät listataan ja ensimmäiseen sarakkeeseen kirjataan menetelmän normaali tekijä ja toiseen sarakkeeseen kirjataan poikkeava tekijä⁸. Taulukossa 2 on esimerkki häiriöalttiuden määrittämisestä. Määrittämisessä on muutettu sekoitusnopeutta titrauksen aikana, titrausnopeutta, indikaattorimäärää, näytteen lämpötilaa, kloorin poistoa, näytemäärää ja titrausliuoksen tarkistusliuoksen pitoisuutta. Normaalit olosuhteet on kuvattu isoilla kirjaimilla ja poikkeavat olosuhteet pienillä kirjaimilla.

Taulukko 2. Esimerkki muutettavista tekijöistä.⁸

Tekijä	Normaali (A...G)	Poikkeama (a...g)
Sekoitus titrauksen aikana	A: juuri havaittava	a: voimakas
Titrausnopeus	B: normaali	b: hyvin hidas
Indikaattorimäärä	C: 0,10 ml	c: 0,15 ml
Näytteen lämpötila	D: 22 °C	d: 16 °C
Kloorin poisto	E: tehty	e: ei tehty
Näytemäärä	F: 100 ml	f: 98 ml
Titrausliuoksen tarkistus	G: 0,1 M HCl-liuoksen konsentraation tarkistus	g: 0,02 M HCl-liuoksen konsentraation tarkistus

Tämän jälkeen tehdään yhteensä kahdeksan eri määrittäystä. Ensimmäisessä määrittämisessä olosuhteet ovat kaikki normaaleja eli sellaisia kuin ohjeessa on mainittu. Seitsemässä muussa määrittämisessä tehdään useampi hallittu muutos kerrallaan (Taulukko 3).⁸

Taulukko 3. Esimerkki määrittäsyhdistelmistä.⁸

Tekijä	1	2	3	4	5	6	7	8
A tai a	A	A	A	A	a	a	a	a
B tai b	B	B	b	b	B	B	b	b
C tai c	C	c	C	c	C	c	C	c
D tai d	D	D	d	d	d	d	D	D
E tai e	E	e	E	e	e	E	e	E
F tai f	F	f	f	F	F	f	f	F
G tai g	G	g	g	G	g	G	G	g
Tulos	s	t	u	v	w	x	y	z

Määrittämisestä saadut tulokset voidaan tulkita siten, että jokaisen muutetun tekijän tulosten keskiarvoa verrataan normaalitilan tulosten keskiarvoon. Tämä tarkoittaa käytännössä sitä, että esimerkiksi tekijän A tuloksista s, t, u ja v lasketaan keskiarvo, josta vähennetään muutetun tekijän a tuloksista w, x, y, z laskettu keskiarvo. Tämä laskenta suoritetaan erikseen jokaiselle tekijälle. Lisäksi lasketaan tulosten keskihajonta, joka on realistinen arvio menetelmän täsmällisyydestä.⁸

Lopuksi saatujen keskiarvoparien erotukset lajitellaan suurimmasta pienimpään niiden itseisarvon mukaan. Näin saadaan tekijät järjestettyä sen mukaan minkä tekijän muutos vaikuttaa eniten tulokseen eli aiheuttaa eniten häiriötä. Tuloksista huomioidaan vaikutus lopulliseen tulokseen, eli mikäli näytteiden tulokset ilmoitetaan yhden desimaalin tarkkuudella, eivät erot kolmen desimaalin tarkkuudella ole merkittäviä.⁸

4.2.9 Standardien, reagenssien ja näytteiden säilyvyyden määrittäminen

Mikäli reagensseille tai standardeille on jo määritetty käyttöaika, ei niiden säilyvyyttä tarvitse testata enää erikseen. Tällaisia ovat esimerkiksi standardimenetelmien reagenssit ja standardiliuokset. Mikäli reagensseille, standardeille tai näytteille ei ole määritetty säilyvyyttä aiemmin, tutkitaan niiden säilyvyys vertai-

lemalla niillä saatuja mittaustuloksia aina tuoreita standardeja ja reagensseja vastaan.

Esimerkkinä voidaan pitää laboratoriossa tehtyä kokeilua, jossa tutkittiin, voidaananko seleenin määrittämiseen käytettäviä standardeja ja vertailunäytettä käyttää pidempään kuin yhden päivän ajan. Vertailunäytteitä ja standardeja mitattiin tuoreita standardeja vastaan viikon ajan. Tulokset eivät näyttäneet merkittävästi muuttuvan tänä aikana, joten standardeille ja vertailunäytteille sovittiin käyttöäksi yksi viikko. Vertailunäytteelle tavoite oli, että mitattu pitoisuus pysyy hälytysrajojen sisäpuolella ($2s$ -raja) ja standardeille vaatimuksena oli, että ero tuoreeseen standardiin pysyy $\pm 10\%$ sisällä.

4.2.10 Mittausepävarmuuden määrittäminen

Mittausepävarmuuden arviointiprosessi on jaettu neljään vaiheeseen ja se etenee seuraavasti:

1. Spesifioi mitattava suure.
2. Tunnista epävarmuustekijät.
3. Mittausepävarmuuden määrittäminen:
 - a. Yksinkertaista lähteet ryhmittelemällä olemassa olevan tiedon perusteella.
 - b. Laske ryhmitellyt komponentit.
 - c. Laske muut komponentit.
 - d. Muuta komponentit keskihajonnoiksi.
4. Mittausepävarmuuden laskeminen:
 - a. Laske yhdistetty mittausepävarmuus.
 - b. Katselmoi ja arvioi uudelleen, jos tarpeen.
 - c. Laske laajennettu mittausepävarmuus.⁷

Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että ensin määritellään selkeästi mitattava suure ja pitoisuusalue, jolle mittausepävarmuus arvioidaan. Toisessa vaiheessa kootaan kaikki kyseisen suureen mittaukseen liittyvät epävarmuustekijät näytteenotosta mittajaan. Kolmannessa vaiheessa määritetään mittausepävarmuus, joka voidaan tehdä kahdella tavalla. Ensimmäisessä jokaisen epävar-

muustekijän keskihajonta lasketaan erikseen ja sen jälkeen tekijät yhdistetään. Toisessa yhdistetty mittausepävarmuus lasketaan suoraan valvontanäytteiden tulosten keskihajonnoista. Lopuksi lasketaan laajennettu mittausepävarmuus.⁷

Mittausepävarmuuden määrittämisessä käytetään satunnaisvirheen arvioinnissa näytteiden rinnakkaisia tuloksia ja systemaattisen virheen arvioinnissa vertailumateriaalien tuloksia. Mittausepävarmuus lasketaan seuraavalla kaavalla:⁸

$$u_c = \sqrt{\sum u_i^2}$$

Laajennettu mittausepävarmuus lasketaan kaavalla:⁸

$$U = k \times u_c$$

Kaavoissa u_i on yksittäinen epävarmuustekijä, u_c on mittausepävarmuus, U on laajennettu mittausepävarmuus ja k on kerroin. Melko yleisesti laajennetun mittausepävarmuuden laskemisessa käytetään 95 % luotettavuusväliä, jolloin kertoimeksi tulee 2.⁸

4.3 Validointitulosten tulkinta ja käsittely

4.3.1 Yleistä

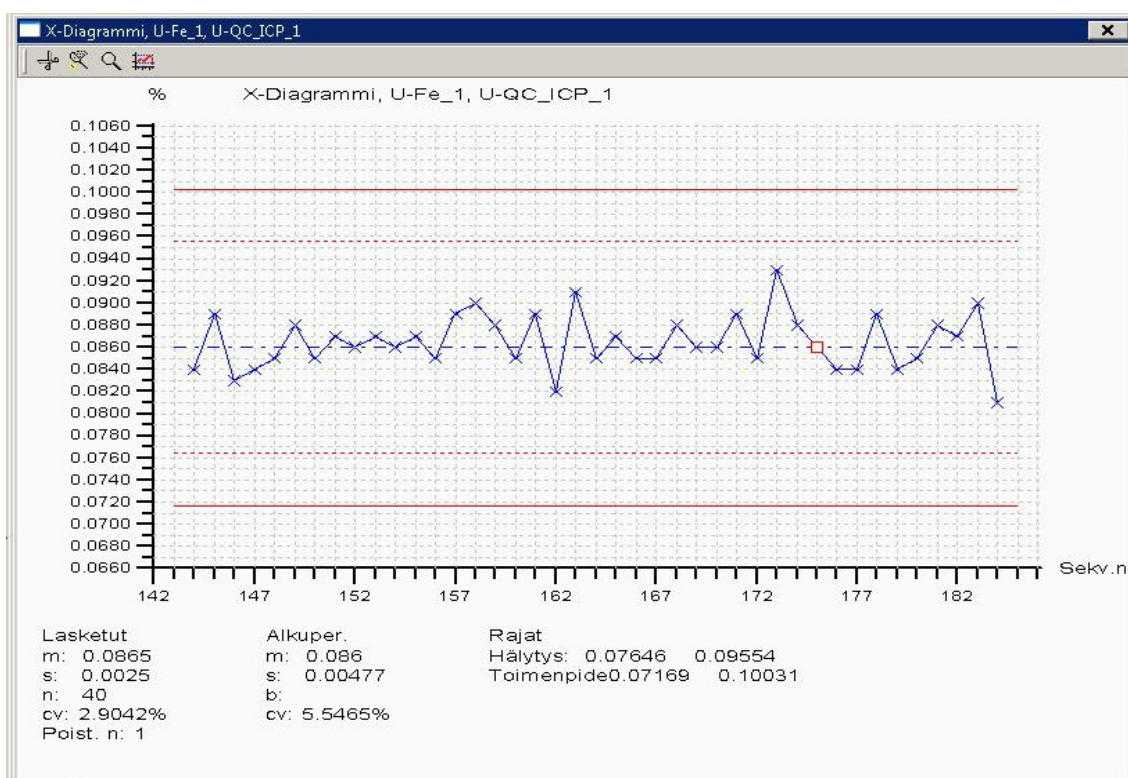
Validointituloksia verrataan annettuihin vaatimuksiin. Mikäli kyseessä on standardimenetelmän validointi, verrataan tuloksia standardissa asetettuihin vaatimuksiin ja päätetään sen perusteella, että voidaanko menetelmä ottaa käyttöön. Jos kyseessä ei ole standardimenetelmä, asetetaan menetelmän validointituloksille vaatimukset, joiden tulee olla realistisella tasolla. Tällaisilla menetelmillä tärkeimmät kriteerit ovat niiden tarkkuus ja toistettavuus.⁸

Edellä mainitun validoinnin vaatimuksista keskustellaan laadunvalvontakemistin, laboratoriopäällikön ja asiakkaan kanssa ennen validoinnin aloitusta. Yleisesti voitaneen pitää vaatimustasoa samankaltaisena kuin tällä hetkellä käytössä.

tössä olevien menetelmien vaatimustasot. Validointitulokset ilmoitetaan numeroa tarkemmin kuin näytteiden tulokset on tarkoitus ilmoittaa⁸.

4.3.2 LimsBOSS-ohjelman hyödyntäminen tulosten käsittelyssä

LIMS-järjestelmää voidaan käyttää jossain määrin validointitulosten tulkinnassa. Tämä tapahtuu luomalla valvontanäytteelle tai -standardille valvontakortti. Valvontakorttiin syötetään validoinnissa saadut tulokset, jolloin Valvontanäytteet-moduulissa olevat laskentakaavat laskevat näytteen tuloksille keskiarvon (m), keskihajonnan (s) ja suhteellisen keskihajonnan (cv) (Kuva 2).



Kuva 2. Esimerkki valvontakortista.

Ohjelmassa on olemassa myös laskentakaavat mittasarjan keskihajonnalle, mittasarjojen välisten variaatioiden keskihajonnalle, yksittäisen mittauksen kokonaismittausepävarmuuden arvioinnille ja suhteelliselle mittaus-epävarmuudelle. Nämä laskentakaavat näkyvät vain, jos X-diagrammi on asetettu näyttämään tulosten keskiarvoa.⁹

Tällä hetkellä X-diagrammia ei ole asetettu näyttämään tulosten keskiarvoa, joten edellä mainittuja laskentakaavoja ei voida hyödyntää. Tämä johtuu siitä, että kyseinen järjestelmä on yhteinen kaikille toimipaikoillemme Suomessa ja nykyisessä versiossa ei ole mahdollisuutta vaihtaa laskentakaavojen asetuksia ilman, että kaikki valvontakortit muuttuisivat samalla. Kun järjestelmä on otettu käyttöön, on asetukset tehty ensimmäisenä järjestelmän käyttöönottaaneen toimipaikan toiveiden mukaan.

Ohjelmistolle on tulossa versiopäivitys keväällä, jonka jälkeen valvontakorttien laskentakaavat voidaan räätälöidä analyysimenetelmäkohtaisesti¹⁰. Kun versiopäivitys on tehty, jatketaan valvontakorttien käytön kehittämistä validointitulosten käsittelyssä.

4.4 Validointiraportti

Validointisuunnitelmaa voidaan käyttää validointiraportin pohjana. Raportissa ilmoitetaan ainakin käytetty laitteisto, validoidut ominaisuudet, validoinnin suoritus lyhyesti, saadut validointitulokset ja tuloksista tehdyt johtopäätökset⁹. Raportti tarkistutetaan ja hyväksytetään laadunvalvontakemistillä ja laboratorio-päälliköllä. Validoitu menetelmä voidaan ottaa käyttöön, kun validointiraportti on hyväksytty. Hyväksyntä varmistetaan laadunvalvontakemistin tai laboratorio-päällikön allekirjoituksella. Validointiraportin allekirjoitettu paperiversio säilytetään laitekansiossa ja sähköinen versio laboratorion verkkoasemalla.

5 YHTEENVETO JA JATKOTOIMENPITEET

Työn päätavoite, valmis toimintaohje, saavutettiin ja se on laboratoriopäällikön hyväksyttävänä. Opinnäytetyön liitteenä (Liite 2) on vielä hyväksymätön versio toimintaohjeesta. Toimintaohjeen pituus ja sisältö palvelevat kutakuinkin tarkoitustaan laadunvarmistuslaboratorion työkaluna uusien laitteiden ja menetelmien käyttöönotossa. Kun toimintaohje on hyväksytty, tulisi sen mukaan toimia uusia laitteita ja menetelmiä käyttöönotettaessa.

Työn tarkoituksena oli myös tutustua SAP-järjestelmän laitekortteihin. Niihin ei valitettavasti ehditty keskittyä niin paljon kuin oli tarkoitus. Laitekorttien tiedot tulisi kuitenkin tulevaisuudessa täydentää. Samalla laitevastuiden määrittely on tarpeen, jotta jokaisella laitteella olisi laitteen validointi- ja huoltotarpeesta huolehtiva ihminen. Laitevastuut tullaan määrittelemään vuoden 2012 aikana.

Lisäksi tarkoituksena oli tutkia LIMS-järjestelmän hyödyntämistä tulosten käsittelyssä. Tätä tulee jatkaa, kun uusi versiopäivitys mahdollistaa lisätutkimukset. Versiopäivityksen jälkeen voidaan aloittaa jostain sillä hetkellä käynnissä olevasta validoinnista ja tehdä kyseisen validoinnin vertailumateriaaleille valvontakortit. Kyseiselle analyysille tulee tällöin asettaa X-diagrammi näyttämään tulosten keskiarvoa, jotta mittasarjojen keskihajonnat ja mittausepävarmuus saadaan laskettua.

Mitä muihin aiheeseen liittyviin toimintaohjeisiin tulee, tulisi esimerkiksi mittausepävarmuutta käsittelevä vanha toimintaohje päivittää, kun LIMS-järjestelmän valvontakortteja voidaan hyödyntää tilastollisessa tulosten käsittelyssä. Myös laitevastaavien toimenkuvien tulisi olla dokumentoidussa muodossa, jotta kaikki laitteisiin liittyvät ylläpitotoimet olisivat varmasti ajan tasalla.

LÄHTEET

- 1 Yara Suomi Oy. PowerPoint-esitys. (2011) Yara Suomi Harjavalta-Uusikaupunki esittely.
- 2 Hovi, Toni. (2012) Laboratorioanalyttikko. Yara Suomi Oy. Uusikaupunki. Suullinen tiedonanto 6.3.2012.
- 3 European Commission. Working Party on Control of Medicines and Inspections. Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice. Title: Qualification and validation. Belgia (2001). S. 10. [Online, viitattu 21.2.2012]. Saatavilla [www-muodossa: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/v4an15_en.pdf)
- 4 Huber, Ludwig, Dr. Laboratory Equipment Qualification and System Validation. LabCompliance. [Online, viitattu 21.2.2012]. Saatavilla [www-muodossa: http://www.labcompliance.com/tutorial/aiq/default.aspx?sm=d_f](http://www.labcompliance.com/tutorial/aiq/default.aspx?sm=d_f)
- 5 SFS-EN ISO/IEC 17025 -standardi. 2000-08-21. Testaus- ja kalibrointilaboratorioiden pätevyys. Yleiset vaatimukset. Ss. 26, 28.
- 6 Harris, Daniel C. Quantitative Chemical Analysis. Sixth edition. Toinen painos (2003). W.H. Freeman and Company. USA. Ss. 723-729.
- 7 EURACHEM / CITAC Guide CG 4. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. Second Edition. 2000. Ss. 5,12,14-16. [Online, viitattu 21.2.2012]. Saatavilla [www-muodossa: http://www.eurachem.org/guides/pdf/QUAM2000-1.pdf](http://www.eurachem.org/guides/pdf/QUAM2000-1.pdf)
- 8 Mäkinen, Suortti et. al. Suomen Ympäristökeskuksen moniste 59. Ohjeita ympäristönäytteiden kemiallisten analyysimenetelmien validointiin. Helsinki (1996). Ss. 6-65.
- 9 SoftwarePoint Oy. LimsBOSS 4.1 -ohje.
- 10 Tuononen, Lari. (2012) System Specialist. SoftwarePoint Oy. Sähköpostikeskustelu 5.-7.3.2012.

Asennuskvalifiointi

Laite:

Aihe	Ok	Huomautettavaa	Pvm/tekijä
Laite tilattu			
Laitteen oheisliitännät kunnossa			
Laite saapunut			
Laitteessa ei ulkoisia vaurioita			
Tilaus täsmää saapuneisiin osiin			
Käyttöohje			
Laite koottu			
Laitteeseen tulee virta			
Laite suorittaa aloitustoimenpiteet			

Muita tietoja

Päivämäärä ja allekirjoitus

Asennuskvalifiointi hyväksytty



Paperitulos on valvomaton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

1 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

UUSIEN LAITTEIDEN JA MENETELMIEN KÄYTTÖÖNOTTO LAADUNVARMISTUSLABORATORIOSSA

1 Soveltamisala

Tämä toimintamalli on tarkoitettu Yara Suomi Oy:n Uudenkaupungin tehtaiden laadunvarmistuslaboratoriossa tehtävien uusien menetelmien ja laitteiden käyttöönottojen tueksi. Käyttöönotot tehdään joko itsenäisesti tai laitetoimittajan edustajan tuella. Toimintamallia voidaan soveltuvin osin hyödyntää myös asiakkaiden kanssa yhteistyönä tehtävien laitteiden käyttöönottojen tukena.

2 Yleistä validoinnista ja kvalifoinnista

Validointi ja kvalifointi tarkoittavat jonkin asian päteväksi osoittamista, analytiikassa menetelmien ja laitteiden toimivuuden pätevimistä. Yleisesti menetelmien pätevimisen kohdalla puhutaan validoinnista ja laitteiden pätevimisen kohdalla kvalifoinnista. Toisinaan riittää pelkkä laitekvalifointi, kun on kyse yksinkertaisemmasta laitteesta tai menetelmästä.

2.1 Laitekvalifointi

Laitekvalifointi koostuu kolmesta eri vaiheesta, asennuskvalifoinnista, toiminnan kvalifoinnista ja suorituskyvyn kvalifoinnista.

Asennuskvalifointi voi alkaa jo ennen kuin laite on fyysisesti laboratoriossa. Etukäteen käydään läpi laitteistolle asetetut vaatimukset esimerkiksi sähkön, putkitusten, kaasulinjojen tai ilmanvaihdon suhteen. Kun laite on saapunut, luodaan laitteelle laitekansio ja SAP-laitekortti. Vaurioiden varalta suoritetaan visuaalinen tarkastus ja tarkastetaan, että kaikki tilatut osat ja manuaalit ym. tarvittava dokumentaatio ovat lähetyksen mukana. Laite kootaan ja tehdään kytkennät ohjeiden mukaisesti. Kokoamisen jälkeen testataan, että laitteeseen tulee virta ja laite toimii kuten sen kuuluu toimia. Asennuksen tekee joko laboratorion oma henkilökunta tai laitetoimittajan edustaja.

Toiminnan kvalifointi tehdään koko laitekokonaisuudelle, ei vain yksittäisille osille. Toiminnan kvalifointi tehdään laitetoimittajan ohjeiden mukaisesti, jos laitetoimittajan edustaja ei itse suorita laitteen käyttöönottoa. Toiminnan kvalifointiin kuuluvat esim. vaakojen tarkistukset seurantapunnuksilla koko sille käyttöalueelle, jolla vaakaa oletetaan käytettävän. Laitteille on yleensä annettu tietyt vaatimukset, joiden täytyy täytyä tarkistusvaiheessa. Toiminnan kvalifointi tehdään säännöllisesti laitteen käyttöönoton jälkeen.

Suorituskyvyn kvalifointiin kuuluvat mm. ennakkohuollon suunnittelu, muutoksenhallinta ja säännöllinen testaus, johon sisältyvät esimerkiksi kalibroinnit, vertailunäytteiden analysoinnit ym. Suorituskyykyä itse asiassa kvalifoidaan joka kerta, kun laitetta käytetään. Esimerkiksi ICP:n tarkistusluoksen määrityksen voidaan katsoa kuuluvan suorituskyvyn kvalifointiin. Suorituskyvyn kvalifointi ja menetelmien validointi menevät jonkin verran lomittain.

2.2 Menetelmien validointi

Validoitavat ominaisuudet on esitelty lyhyesti kappaleessa 4 ja validointiasteet kappaleessa 5. Validoinnin suunnittelu, toteutus, tulosten käsittely ja raportointi on kuvattu kappaleissa 6, 7 ja 9.

Asiakirjan laatija: Maria Tuomi
Asiakirjan koodi ja versio: Intrassa ID
Liiteasiakirjat:
Viiteasiakirjat:

Hyväksynyt: XX.XX.200X Päivää ja kirjoita nimesi

Asiakirjan tarkastaja: xx.xx.200x NN
Sisällön ylläpito: Laboratoriopäällikkö/laadunvalvontakemisti



Paperituloste on valvoton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

2 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

3 Kvalifiointityypit

Laboratoriolaitteet jaetaan kolmeen eri kvalifiointityyppiin sen mukaan miten yksinkertaisesta tai monimuotoisesta laitteesta on kyse. Laitekorttiin tulee sisällyttää tieto siitä mihin tyyppiin laite kuuluu.

Ensimmäisen luokan laitteet ovat laitteita, joilla ei ole mittauskykyä. Tällaisia laitteita ovat esimerkiksi magneettisekoittajat tai ultraäänihauteet ilman lämpötoimintoa. Ensimmäisen luokan laitteille riittää asennuskvalifiointi. Näille ei tarvitse välttämättä tehdä laitekorttia/kansiota.

Toisen luokan laitteet ovat yksinkertaisia standardimittalaitteita, jotka mittaavat fysikaalisia ominaisuuksia kuten lämpötilaa tai painetta. Tällaisia laitteita ovat esimerkiksi pH-mittarit, vaa'at ja autoklaavit, ja niille riittää asennuskvalifioinnin lisäksi kalibrointi ja/tai laitteen suorituskyvyn tarkistaminen esimerkiksi vertailumateriaalien avulla ennen käyttöönottoa ja/tai jokaista käyttökertaa. Varsinaista menetelmien validointia ei välttämättä tarvita tämän tyyppin laitteiden menetelmille.

Kolmannen luokan laitteille eli monimuotoisemmille tietokoneohjatuille laitteille, kuten ICP ja HPLC, tehdään edellä mainittujen toimien lisäksi suorituskyvyn kvalifiointi ja laitteistossa käytettävien menetelmien validoinnit riippuen menetelmätyypistä.

Luokan kaksi ja kolme laitteille tulisi olla laitekansiot, joissa säilytetään esim. ennakkohuoltosuunnitelma, laitteeseen liittyvät työohjeet ja laitepäiväkirja. Laitepäiväkirjaan kirjataan toiminnan tai suorituskyvyn kannalta olennaiset testitulokset säännöllisin väliajoin tai jokaisen käyttökerran aluksi.

4 Validoitavat ominaisuudet

4.1 Spesifisyys ja selektiivisyys

Spesifinen menetelmä tuottaa vasteen vain yhdelle analytyille. Selektiivinen menetelmä taas tuottaa vasteen useille yhdisteille, mutta se erottaa analytyin vasteen muiden yhdisteiden vasteista.

4.2 Mittausalue ja lineaarisuus

Mittausalue tarkoittaa sitä analytyin pitoisuusalueetta, jossa menetelmää voidaan käyttää. Mittausalueen rajoina ovat toteamis- tai määritysraja alkupäässä ja mittalaitteen detektiokyky loppupäässä. Mittausalue voi kattaa useita lineaarisuusalueita, jolloin pienillä ja suurilla pitoisuuksilla voi olla eri kalibrointisuorat.

Mittausalueen lineaarinen pitoisuusalue tarkoittaa kalibrointikäyrän suoraa osaa, joka täyttää lineaarisuuden ehdot. Ensimmäisessä käytetään pienimmän neliösumman suoraa kalibrointifunktion sovituksessa. Pienimmän neliösumman suoran yhtälö on muotoa:

$$y = a + bx$$

a = suoran ja y-akselin leikkauspiste

b = suoran kulmakerroin

Asiakirjan laatija: Maria Tuomi
Asiakirjan koodi ja versio: Intrassa ID
Liiteasiakirjat:
Viiteasiakirjat:

Hyväksynyt: XX.XX.200X Päivää ja kirjoita nimesi

Asiakirjan tarkastaja: xx.xx.200x NN
Sisällön ylläpito: Laboratoriopäällikkö/laadunvalvontakemisti



Paperituloste on valvoton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

3 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

4.3 Herkkyys

Menetelmän herkkyys tarkoittaa sen kykyä havaita pienet vaihtelut näytteen pitoisuudessa. Mitä herkempi menetelmä on, sitä suurempi muutos tapahtuu vasteessa pitoisuuden muuttuessa.

4.4 Toteamis- ja määritysraja

Toteamisraja on se pitoisuus, jolla voidaan todeta näytteestä määritettävän yhdisteen olemassaolo. Pitoisuuden tulee antaa vaste, joka eroaa kalibroitinollasta merkittävästi.

Määritysraja on pienin pitoisuus, joka voidaan määrittää näytteestä hyväksyttävällä tarkkuudella ja täsmällisyydellä. Pitoisuuden vasteen tulee poiketa merkittävästi kalibroitinollasta.

4.5 Tarkkuus

Tarkkuus tarkoittaa menetelmän kykyä antaa todellisia tuloksia eli tulosten keskiarvon yhtäpitävyyttä todellisen tai hyväksytyn arvon kanssa. Tarkkuudella viitataan menetelmän kokonaisvirheeseen, joka muodostuu systemaattisesta ja satunnaisesta virheestä.

4.6 Täsmällisyys; toistettavuus ja uusittavuus

Täsmällisyys tarkoittaa tulosten keskinäistä yhtäpitävyyttä, kun määritystä toistetaan useita kertoja. Täsmällisyys arvioidaan keskihajonnan avulla. On olemassa kaksi täsmällisyyden mitta, toistettavuus ja uusittavuus.

Toistettavuus tarkoittaa mittatulosten yhtäpitävyyttä lyhyellä aikavälillä, kun käytetään samaa menetelmää ja samaa tai eri laitetta ja tekijää samassa laboratoriossa. Toistettavuuden arvioinnissa tarkkaillaan näytesarjojen sisäistä ja välistä hajontaa. Sisäinen hajonta voi johtua esimerkiksi kontaminaatiosta tai analyysilaitteen epästabiiliudesta. Sarjojen välinen hajonta taas voi johtua siitä, että kalibroitinokuvaaja ei ole lineaarinen kaikilla pitoisuustasoilla. Sarjalla tarkoitetaan tässä tapauksessa yhtä näytepitoisuutta, josta tehdään useampi rinnakkaismääritys.

Uusittavuus tarkoittaa mittatulosten yhtäpitävyyttä pitkällä aikavälillä, kun käytetään samaa tai eri menetelmää ja eri laitteita, laboratorioita ja tekijöitä. Uusittavuudella voidaan tarkoittaa myös laboratorion sisäistä uusittavuutta, jolloin tarkastellaan mittaustuloksia pitkällä aikavälillä.

4.7 Häiriöalttius

Menetelmän tulisi olla mahdollisimman epäherkkä häiriöille eli sen häiriöalttiuden tulisi olla pieni. Häiriöalttiutta testataan tekemällä kokeita, joissa tehdään useampia pieniä muutoksia analyysitekniikassa. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että pipetoidaan pari prosenttia pienempi määrä näytettä, muutetaan näytteen lämpötilaa ja pH:ta ja määritetään näiden muutosten vaikutus analyysituloksiin. Mikäli pienet muutokset eivät vaikuta merkittävästi tulokseen, voidaan menetelmän häiriöalttiuden sanoa olevan pieni.

4.8 Säilyvyys

Säilyvyyttä voidaan tutkia silloin, kun halutaan käyttää esimerkiksi samaa vertailunäytettä tai kalibroitinstandardeja pidemmän aikaa. Näytteen tai standardiliuoksen säilyvyys tarkoittaa sitä, että sen antama vaste ei muutu merkittävästi ($\pm 5\%$) tietyin ajan kuluessa.

Asiakirjan laatija: Maria Tuomi
Asiakirjan koodi ja versio: Intrassa ID
Liiteasiakirjat:
Viiteasiakirjat:

Hyväksynyt: XX.XX.200X Päivää ja kirjoita nimesi

Asiakirjan tarkastaja: xx.xx.200x NN
Sisällön ylläpito: Laboratoriopäällikkö/laadunvalvontakemisti



Paperituloste on valvomaton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

4 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

4.9 Mittausepävarmuus

Mittausepävarmuus on tulosten luotettavuuden arviointia eli arvio siitä millä välillä todellinen arvo on valitulla todennäköisyydellä. Mittausepävarmuuden määrittämiseksi on kartoitettava kaikki mittauksen epävarmuustekijät. Mittausepävarmuus lasketaan systemaattisen ja satunnaisen virheen avulla. Systemaattinen virhe määritetään kontrollinäytteiden tai varmennettujen vertailumateriaalien avulla ja satunnainen virhe määritetään varsinaisten näytteiden rinnakkaismääritysten hajonnasta. Mittausepävarmuus lasketaan kaavalla:

$$u_c = \sqrt{\sum u_i^2}$$

Laajennettu mittausepävarmuus lasketaan kaavalla:

$$U = k \times u_c$$

u_i = yksittäinen epävarmuustekijä
 u_c = mittausepävarmuus
 U = laajennettu mittausepävarmuus
 k = kerroin = 2 (95 % luotettavuusvälillä)

5 Validointityypit ja -aste

Validointityyppejä on useita ja validointiaste riippuu validointityypistä. Hierarkia laajimmasta menetelmän validoinnista suppeimpaan menee seuraavassa järjestyksessä:

1. Uusi menetelmä ja uusi tai käytössä oleva laite, ei-SFS-standardi
 - Täydellinen menetelmän validointi, sisältäen kaiken kappaleessa 3 mainitun sisällön. Laitekvalifiointi.
2. Uusi menetelmä ja uusi laite, jolle olemassa SFS-standardi tai laitevalmistajan kehittämä menetelmä
 - Tarkistetaan/määritetään mitta-alue, määritysraja, lineaarisuus, toistettavuus, uusittavuus ja tarkkuus. Laitekvalifiointi.
3. Uusi menetelmä ja käytössä oleva laite, SFS-standardi
 - Mitta-alue, määritysraja, lineaarisuus, toistettavuus, uusittavuus ja tarkkuus.
4. Käytössä oleva menetelmä ja uusi erilainen laite tai menetelmän automatisointi
 - Laitekvalifiointi ja mitta-alue, lineaarisuus, määritysraja ja tarkkuus (QC, vertailukoe)
5. Uusi näytematriisi menetelmälle
 - Tarkkuus, täsmällisyys (QC ja vertailukoe, jos mahdollista)
6. Käytössä oleva menetelmä ja uusi samanlainen laite
 - Laitekvalifiointi.

Lisäksi joskus voidaan ottaa käyttöön uusi menetelmä vertailemalla rinnakkain uudella menetelmällä saatuja tuloksia käytössä olevan menetelmän tuloksiin. Tästä kerrotaan lisää kappaleessa 8.

Asiakirjan laatija: Maria Tuomi
Asiakirjan koodi ja versio: Intrassa ID
Liiteasiakirjat:
Viiteasiakirjat:

Hyväksynyt: XX.XX.200X Päivää ja kirjoita nimesi

Asiakirjan tarkastaja: xx.xx.200x NN
Sisällön ylläpito: Laboratoriopäällikkö/laadunvalvontakemisti



Paperituloste on valvomaton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

5 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

6 Validointisuunnitelma

Ennen validoinnin aloitusta tehdään validointisuunnitelma. Validointisuunnitelmasta täytyy tulla ilmi seuraavat asiat:

- Käytettävä laitteisto yksiselitteisin tunnistetiedoin
- Mitä validoinnissa tutkitaan eli validoitavat ominaisuudet
- Validoinnin alustava aikataulu
- Validoinnin tavoitearvot (esim. RSD \leq 2,0 %, ym. vaatimukset)

Validointisuunnitelma esitetään, tarkistutetaan ja hyväksytetään laadunvalvontakemistillä ja laboratoriopäälliköllä ennen validoinnin aloittamista. Validointisuunnitelma säilytetään paperiversiona laitteen käyttöönottokansiossa ja sähköisenä versiona laboratorion verkkosemalla kansiossa Kehitys.

7 Suoritus

7.1 Spesifisyyden ja selektiivisyyden määrittäminen

Jos voidaan olettaa, että menetelmä on spesifinen, tehdään spesifisyyskokeita. Kokeissa analysoidaan nollanäytteitä, näytematriisi ilman analyyyttiä ja itse analyyytti sekä samankaltaiset yhdisteet, lähtöaineet ja epäpuhtaudet ym. Yksi määrittäminen kustakin näytetyypistä riittää.

Selektiivisyyskokeissa selvitetään eri taustatekijöiden mahdollisesti aiheuttamaa systemaattista virhettä. Tämä tapahtuu esim. standardilisäysmenetelmällä, jolloin lasketaan standardilisäyksen takaisinsaanto. Selektiivisyyskokeissa voidaan käyttää myös varmennettua vertailumateriaalia tai vertailla saatuja tuloksia toisella, erilaisella menetelmällä.

Selektiivisyys voidaan selvittää myös kalibrointikuvaajien vertailulla. Ensimmäinen kalibrointi tehdään normaaleilla kalibrointistandardeilla ja toinen näytematriisiin tehdyillä standardeilla. Mikäli lineaarisen regressiosovituksen kulmakertoimet (ks. kappale 4.2) ovat likimain samat ($\pm 5\%$), matriisi ei aiheuta häiriötä eri pitoisuustasoilla eli menetelmä on selektiivinen.

7.2 Mittausalueen ja mittausalueen lineaarisuuden määrittäminen

Sopiva mittausalue räätälöidään mitattavien näytteiden pitoisuuden ja laitteen suorituskyvyn mukaan. Menetelmän mittausalue määritetään käyttämällä vähintään kuutta eri standardipitoisuutta ja kalibrointinollaa.

Mittausalueen lineaarisuus määritetään mittausalueen määrittämisen jälkeen. Kalibrointikuvaajasta valitaan silmämääräisesti lineaarinen alue tai alueet, joille tehdään omat vähintään kuuden standardipitoisuuden kalibrointisarjat. Kalibrointikuvaajan sovitteelle lasketaan yhtälö ja korrelaatiokertoimen neliö.

7.3 Herkkyyden määrittäminen

Linearisessa kalibroinnissa herkkyys on sama kuin suoran kulmakerroin. Mitä suurempi kulmakerroin on sitä herkempi on myös menetelmä. Mikäli halutaan määrittää herkkyys epälineariselle kalibroinnille, voidaan tutustua SYKE:n moniste nro 59:ään (ks. lähteet, ss. 28-29).

Asiakirjan laatija: Maria Tuomi
Asiakirjan koodi ja versio: Intrassa ID
Liiteasiakirjat:
Viiteasiakirjat:

Hyväksynyt: XX.XX.200X Päivää ja kirjoita nimesi

Asiakirjan tarkastaja: xx.xx.200x NN
Sisällön ylläpito: Laboratoriopäällikkö/laadunvalvontakemisti



Paperituloste on valvoton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

6 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

7.4 Toteamis- ja määritysrajan määrittäminen

Toteamisraja määritetään ajamalla noin 10 nollanäytettä tai lähellä nollaa olevaa standardia, jos nollanäyte ei anna vastetta. Toteamisraja lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$Toteamisraja = \mu_B + 3s$$

Määritysraja voidaan määrittää kuten edellä tai standardinäytteen avulla. Käytetään toteamisrajan määrittämisen tuloksia tai tehdään noin 10 mittausnäytettä lähellä nollaa olevasta standardista tai pienimmästä kalibroitistandardista. Saatua määritysrajaa voidaan tarkistaa määritysrajaa pienemmällä standardiläisyyksellä näytteeseen.

$$Määritysraja = \mu_B + 5s, 6s \text{ tai } 10s$$

μ_B = nollanäytteiden tulosten keskiarvo
s = nollanäytteiden tulosten keskihajonta

7.5 Tarkkuuden määrittäminen

Tarkkuuden arviointi tehdään saantokokeiden avulla. Määritetään eri päivinä esimerkiksi 10 samaa pitoisuutta olevaa näytettä ja näytettä, johon on tehty standardiläisyys. Tehdään kaikista näytteistä rinnakkaismäärittäminen. Lasketaan saantoprosentti, saantoprosentin keskiarvo per näytepari, saantojen keskiarvo ja keskihajonta sekä keskiarvon keskivirhe. Saantojen tavoite on 100±5%.

Keskiarvon keskivirhe voidaan laskea kaavalla:

$$s_R = \frac{s}{\sqrt{m}}$$

s_R = keskiarvon keskivirhe
s = keskihajonta
m = sarjojen määrä

Systemaattinen virhe voidaan laskea seuraavalla kaavalla:

$$\beta = x - \mu$$

Tarkkuus (%) voidaan laskea kaavalla:

$$Tarkkuus (\%) = \frac{100 \times (x - \mu)}{\mu}$$

β = virhe
x = määrittämällä saatu tulos
 μ = todellinen tulos



Paperituloste on valvomaton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

7 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

7.6 Toistettavuuden määrittäminen

Toistettavuutta voidaan arvioida rinnakkaismäärittäyksillä tai ilman. Toistettavuuden määrittäminen toteutetaan mieluiten useilla eri pitoisuuksilla ja sarjoilla. Jos voidaan olettaa, että sarjojen välinen hajonta on suurempi kuin sisäinen hajonta, pidetään rinnakkaismäärittäysten määrä pienenä ja sarjojen määrä suurena. Mikäli asia on päinvastoin, voidaan rinnakkaisnäytteiden määräksi valita esimerkiksi 4 kpl ja sarjojen määräksi 5 kpl.

Näytteet mitataan satunnaisessa järjestyksessä ja niiden tulee olla homogeeniset. Toistettavuuden määrittämisessä käytetyt näytteet voivat olla esimerkiksi normaaleja näytteitä, QC-näytteitä, standardiliuoksia, nollanäytteitä tai standardilisäysnäytteitä. Pelkkien standardien testaaminen ei riitä, koska näytteillä voi olla eri hajonta kuin standardeilla.

Kun toistettavuuden määrittäminen tehdään ilman rinnakkaismäärittäyksiä täytyy määrittäminen toteuttaa esimerkiksi 10 eri päivänä. Toistettavuuden arvioimiseksi lasketaan tulosten keskiarvo ja keskihajonta, joka ilmoitetaan yleensä prosentteina.

Kun määrittäminen toteutetaan rinnakkaisilla näytteillä, ajetaan esimerkiksi 10 eri näyteparia, jotka kattavat koko kalibrointialueen. Näytteiden tuloksille lasketaan keskiarvo, keskihajonta ja suhteellinen keskihajonta.

7.7 Uusittavuuden määrittäminen

Uusittavuutta voidaan määrittää osallistamalla vertailukokeisiin tai analysoimalla varmennettuja vertailunäytteitä. Laboratorion sisäistä uusittavuutta voidaan arvioida, kun on saatu riittävän paljon ja pitkältä ajalta tuloksia.

7.8 Häiriöalttiuden määrittäminen

Häiriöalttius määritetään muuttamalla hallitusti menetelmän olosuhteita. Valitaan halutut tekijät, jotka saattavat rutiinimäärittäyksessä poiketa menetelmästä. Ensimmäinen määrittäminen tehdään täysin menetelmän mukaisesti ja se toimii vertailukohtana muille määrittämisille. Loput määrittämiset tehdään muuttamalla eri tekijöitä, useampia yhtä aikaa. Lopuksi tuloksia verrataan toisiinsa. Tekijät voidaan esimerkiksi listata ja järjestää sen mukaan kuinka suuri poikkeama kyseisen tekijän muutoksella on saatu menetelmän mukaiseen määrittämiseen verrattuna.

Kannattaa tutustua häiriöalttiuden määrittämisen esimerkkiin SYKE:n moniste nro 59:ssä (ks. lähteet, ss. 51-53).

7.9 Säilyvyyden määrittäminen

Jos standardeille tai vertailunäytteille ei ole jo määritetty säilyvyysaikoja, voidaan säilyvyyttä tutkia halutulla aikavälillä niin, että tutkittavat standardit/näytteet ajetaan aina tuoretta kalibrointia vasten.

7.10 Mittausepävarmuuden määrittäminen

Mittausepävarmuus määritetään kartoittamalla eri epävarmuustekijät, jotka koskevat kyseistä mittauksia. Mittausepävarmuus lasketaan mittauksista, jolloin kannattaa hyödyntää esimerkiksi valvontakorttien tai vertailumateriaalien mittauksista saatuja tuloksia.

Asiakirjan laatija: Maria Tuomi
Asiakirjan koodi ja versio: Intrassa ID
Liiteasiakirjat:
Viiteasiakirjat:

Hyväksynyt: XX.XX.200X Päivää ja kirjoita nimesi

Asiakirjan tarkastaja: xx.xx.200x NN
Sisällön ylläpito: Laboratoriopäällikkö/laadunvalvontakemisti



Paperitulos on valvoton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

8 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

Tuloksista huomioidaan esim. vertailumateriaalilla tehtyjen mittausten uusittavuus, vertailumateriaalin sertifiikatissa mainittu epävarmuus, laitteiston suorituskyvyn tarkkuudet ja epävarmuudet, todellisen ja mitatun tuloksen erotus, erot vertailumateriaalin ja varsinaisen näytteen koostumuksissa ja työvaiheet, jotka tehdään näytteelle, mutta ei vertailumateriaalille. Saatuja arvoja voidaan vertailla vertailukokeiden tuloksiin. Esimerkkejä mittausepävarmuuden laskemisesta löytyy SYKE:n moniste nro 59:stä (ks. lähteet, ss. 54-61).

8 Kahden menetelmän toisiinsa vertaaminen

Kun halutaan vertailla kahta menetelmää, se voidaan tehdä pienelläkin aineistolla. Kahden menetelmän vertailussa mitataan samaa näytettä (esim. QC) 10 - 30 kertaa. Tuloksille lasketaan keskiarvot ja varianssit (keskihajonnan neliö). Kun oletetaan, että tulokset jakautuvat normaalisti ja varianssit ovat samanlaisia, voidaan tuloksille tehdä t-testi.

Varianssien samanlaisuus voidaan testata F-testillä ($S_1 > S_2$):

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

Jos teoreettinen F-arvo on suurempi kuin F-arvo laskien, voidaan varianssien sanoa olevan yhtä suuria.

S^2 on yhdistetty varianssi, joka lasketaan alla olevalla kaavalla, kun tulosten lukumäärä on kummallakin menetelmällä sama:

$$S^2 = \frac{(s_1^2 + s_2^2)}{2}$$

Mikäli tulosten lukumäärä menetelmillä on eri, tutustu SYKE:n moniste nro 59:n laskuesimerkkiin (ks. lähteet, s. 62).

Tulosten keskiarvojen samanlaisuus voidaan testata t-testillä:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{S^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Jos teoreettinen t-arvo on suurempi kuin laskettu t-arvo, voidaan keskiarvojen sanoa olevan samanlaisia. F- ja t-testit voidaan suorittaa Excelillä laskien.

9 Validointitulosten tulkinta ja käsittely

Standardimenetelmissä validointituloksia verrataan standardin asettamiin vaatimuksiin ja päätetään sen perusteella, voidaanko menetelmä ottaa käyttöön. Muissa menetelmissä vaatimusten tulee olla realistisella tasolla ja näistä on keskusteltava ennen validoinnin aloittamista laadunvalvontakemistin, laboratoriopäällikön ja asiakkaan kanssa. Tärkeimmät kriteerit tämän kaltaisille menetelmille on niiden tarkkuus ja toistettavuus. Validoinnissa saadut tulokset ilmoitetaan numeroa tarkemmin kuin normaalit tulokset. Tulosten tulkinnassa ja käsittelyssä voidaan käyttää apuna Exceliä, laitteiden omia ohjelmia tai LimsBOSS-ohjelman valvontakortteja.

Asiakirjan laatija: Maria Tuomi
Asiakirjan koodi ja versio: Intrassa ID
Liiteasiakirjat:
Viiteasiakirjat:

Hyväksynyt: XX.XX.200X Päivää ja kirjoita nimesi

Asiakirjan tarkastaja: xx.xx.200x NN
Sisällön ylläpito: Laboratoriopäällikkö/laadunvalvontakemisti



Paperituloste on valvomaton kopio.
Voimassa / tulostettu: 20.3.2012

TOIMINTAOHJE
Harjavalta-Uusikaupunki
Analyysipalvelut

9 (9)

Voimaantulopäivämäärä

xx.xx.200x

Tulosten paperiversiot kerätään laitteen käyttöönottokansioon ja kansio säilytetään laitteen läheisyydessä. Tulosten sähköiset versiot säilytetään laboratorion verkkoasemalla kansiossa Kehitys.

10 Raportointi

Kun validointi on tehty ja validoinnin tulokset käsitelty, tehdään validointiraportti. Validointiraportin pohjana käytetään validointisuunnitelmaa, jossa on esitetty validoinnin tavoitteet. Validointiraportista on tultava ilmi seuraavat asiat:

- Käytetty laitteisto
- Validoidut ominaisuudet ja suoritus lyhyesti
- Validoinnin tulokset
- Loppupäätelmät

Kun validointiraportti on tehty ja siitä käy ilmi, että asetetut tavoitteet täyttyvät, tarkistutetaan ja hyväksytetään raportti laadunvalvontakemistillä ja laboratoriopäälliköllä. Validoitu menetelmä ja/tai laite voidaan ottaa käyttöön, kun validointiraportti on hyväksytty. Validointiraportti säilytetään paperiversiona laitteen käyttöönottokansiossa ja sähköisenä versiona laboratorion verkkoasemalla kansiossa Kehitys.

11 Vastuut ja valtuudet

Laboratorion henkilökunta vastaa tämän ohjeen noudattamisesta validointimenettelyjen aikana. Validointien toteutusvastuu on laitevastaavilla ja hyväksymisvastuu laadunvalvontakemistillä ja laboratoriopäälliköllä.

12 Turvallisuus- ja ympäristöasiat

Validointien aikana noudatetaan yleisiä laboratorion turvallisuusohjeita. Käytettävien kemikaalien käyttöturvallisuustiedotteisiin on tutustuttava huolella ja mahdolliset ympäristöä koskevat riskitekijät on huomioitava.

13 Lähteet

- 1 Suomen ympäristökeskuksen moniste (nro) 59. Ohjeita ympäristönäytteiden kemiallisten analyysimenetelmien validointiin.
- 2 Laitekvalifionti: http://www.labcompliance.com/tutorial/aig/default.aspx?sm=d_f

Viimeiset muutokset

15.03.2012 Uusi toimintaohje, jolla korvattu toimintaohje *Uusien menetelmien valinta ja validointi* (ID257).

Jakelu Voimassa oleva versio on sähköisessä muodossa Harjavalta-Uusikaupunki toimipaikan Intranetissä.

Asiakirjan laatija: Maria Tuomi
Asiakirjan koodi ja versio: Intrassa ID
Liiteasiakirjat:
Viiteasiakirjat:

Hyväksynyt: XX.XX.200X Päivää ja kirjoita nimesi

Asiakirjan tarkastaja: xx.xx.200x NN
Sisällön ylläpito: Laboratoriopäällikkö/laadunvalvontakemisti