

EDITORŮ: **Miloslav Suchánek a David Milde**

KVALIMETRIE

22. Průvodce kvalitou v analytické chemii Pomůcka k akreditaci

Pokyn Eurachem/CITAC



EURACHEM-ČR

Řada příruček pro laboratoře

Pokyn Eurachem/CITAC

Průvodce kvalitou v analytické chemii

Pomůcka k akreditaci

Třetí vydání

Poděkování

Tento dokument byl vypracován členy Pracovní skupiny Eurachem pro vzdělávání a výcvik a dalšími, kteří byli za tímto účelem do skupiny kooptováni. Ti, kteří přispěli k tomuto vydání, jsou uvedeni níže. Autoři jsou též zavázáni dalším osobnostem a organizacím, které přispěli svou radou, komentáři a pomocí.

Přepracování tohoto pokynu bylo částečně podpořeno UK Government Department for Business, Energy & Industrial Strategy (BEIS).

Editor

Vicki Barwick LGC (UK)

Pracovní skupina

Fatma Akçadağ	TUBITAK Ulusal Metroloji Enstitüsü (UME) (TR)
Mine Bilsel	TUBITAK Ulusal Metroloji Enstitüsü (UME) (TR)
Renata Borroni	Department of Public Veterinary Health and Food Safety, Istituto Superiore di Sanità (IT)
Pedro Pablo Morillas Bravo	Canal de Isabel II Gestión (ES)
Ales Fajgelj	Mezinárodní agentura pro atomovou energii (člen CITAC)
Martina Hedrich	Federal Institute for Materials Research and Testing (BAM) (DE)
Nineta Hrastelj	EuCheMS
Perihan Yolcu Ömeroğlu	Uludag University (TR)
Mariana Arce Osuna	Centro Nacional de Metrologia (CENAM) (MX) (člen CITAC)
Marina Patriarca	Department of Public Veterinary Health and Food Safety, Istituto Superiore di Sanità (IT)
Elizabeth Prichard	konzultant (UK)
Riin Rebane	University of Tartu (EE)
Lorens Sibbesen	LAB Quality (DK)
Kevser Topal	TUBITAK Ulusal Metroloji Enstitüsü (UME) (TR)
Kyriacos Tsimillis	Celokyperský svaz chemiků (CY)
Isabelle Vercausse	Belab (BE)
Alex Williams	konzultant (UK)

Doporučený způsob citace

Tato publikace by se měla citovat* jako: „Pokyn Eurachem / CITAC: Průvodce kvalitou v analytické chemii Pomůcka k akreditaci, Barwick (Ed), třetí vydání 2016). ISBN 978-80-86322-10-0. Dostupný z www.eurachem.cz“

*může podléhat redakčním požadavkům jednotlivých časopisů

Průvodce kvalitou v analytické chemii: Pomůcka k akreditaci
Přeloženo z Guide to Quality in Analytical Chemistry, An Aid to Accreditation

Přeložili David Milde a Zbyněk Plzák
Editoři: Miloslav Suchánek a David Milde

Poděkování za finanční podporu patří MŠMT v rámci projektu LTV17015 a ÚNMZ v rámci projektu PRM 2017 VII/6/17.

Třetí anglické vydání 2016
Druhé české přepracované vydání, Praha 2017

Copyright © Eurachem 2016
Copyright © českého vydání Eurachem ČR 2017

ISBN 978-80-86322-10-0

Autorská práva k tomuto dokumentu jsou v držení přispívajících autorů. Veškeré dotazy týkající se reprodukce v jakémkoli médiu, včetně překladu, by měly směřovat do sekretariátu Eurachem.

Obsah

Předmluva	1
Zkratky a symboly	2
1 Poznámky pro čtenáře	4
2 Úvod	5
3 Definice a terminologie	7
4 Akreditace	10
5 Rozsah akreditace	12
6 Analytická úloha	13
7 Specifikace analytického požadavku	14
8 Analytická strategie	15
9 Nerutinní analýzy	16
10 Pracovníci	17
11 Odběr vzorků, manipulace a příprava	19
12 Prostředí	23
13 Zařízení	24
14 Reakční činidla a spotřební materiál	27
15 Metrologická návaznost	28
16 Nejistota měření	30
17 Metody/postupy pro kalibrace a zkoušky	32
18 Validace metod	33
19 Kalibrace	36
20 Referenční materiály	38
21 Řízení kvality a zkoušení způsobilosti	40
22 Počítače a počítači řízené systémy	42
23 Laboratorní audit a přezkoumávání	45
Dodatek A – Audit kvality: Oblasti zvláštního významu pro chemickou laboratoř	46
Dodatek B - Kalibrace přístrojů a kontroly funkčnosti	51
Seznam použité literatury	55

Předmluva

Toto vydání je revizí Pokynu CITAC/Eurachem, vydaného v roce 2002. Vydání z roku 2002 vzniklo z pokynu CITAC, který vycházel příručky Eurachem/WELAC.

Tato revize odráží změny, které byly zavedeny s publikací ISO/IEC 17025 ve verzi z roku 2005. Terminologie byla též aktualizována podle ISO/IEC 17000:2004, ISO 9000:2015 a třetího vydání mezinárodního metrologického slovníku – základní a všeobecné pojmy a přidružené termíny (JCGM 200:2012 – VIM).

Průvodce se zaměřuje na požadavky normy ISO/IEC 17025, zároveň je obsah užitečný i pro organizace, které usilují o akreditaci nebo certifikaci podle požadavků norem jako ISO 15189 nebo ISO 9001, nebo o dodržování zásad správné laboratorní praxe. Podobně, i když příručka má název Průvodce kvalitou v analytické chemii, se předpokládá, že bude také přínosem pro jiné obory než pouze pro chemii. Pro ty, kteří pracují v oblasti mikrobiologie, je třeba poznamenat, že Eurachem zveřejnil Pokyn zaměřený speciálně pro mikrobiologické laboratoře.†

Pokyn také poskytuje užitečné informace jak pro laboratoře, které chtějí zavést systém managementu kvality, ale neusilují o jeho formální uznání, tak i pro ty, kteří jsou zapojeni do vzdělávání a odborné přípravy.

Vydání Pokynu v roce 2002 obsahovalo rozsáhlou referenční a bibliografickou sekci. Pro zpřehlednění obsahuje sekce bibliografie v tomto vydání pouze literaturu citovanou v textu. Další dokumenty, týkající se akreditací a zajišťování (prokazování) kvality, lze nalézt v „seznamu četby“ pod položkou „publikace“ na internetových stránkách Eurachemu (www.eurachem.org).

† M. Eleftheriadou a KC Tsimillis (eds.), Pokyn Eurachem: Accreditation for microbiological laboratories (2. vydání 2013), ISBN 978-91-87017-92-6. Dostupné z www.eurachem.org. Též Kvalimetrie 5 - Akreditace laboratoří provádějících mikrobiologické zkoušení (EAL-G18, ČIA, 1996)

Zkratky a symboly

V této příručce se používají následující zkratky, zkratky a symboly.

AMC	Analytical Methods Committee of the RSC
AOAC International	celosvětově uznávaná normalizační organizace
BIPM	Mezinárodní úřad pro míry a váhy
CITAC	Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CRM	certifikovaný referenční materiál
EA	Evropská spolupráce pro akreditaci
ES	Evropská komise
EQA	Externí hodnocení kvality
EU	Evropská unie
GLP	Správná laboratorní praxe
GMP	Správná výrobní praxe
GUM	Vyhodnocení naměřených dat - Pokyn pro vyjádření nejistoty měření
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
IEC	Mezinárodní elektrotechnická komise
ILAC	International Laboratory Accreditation Cooperation
ISO	Mezinárodní organizace pro normalizaci
IUPAC	Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii
JCGM	Joint Committee for Guides in Metrology
k	koeficient rozšíření (používá se při výpočtu rozšířené nejistoty)
LIMS	system pro správu laboratorních informací
LOD	mez detekce
LOQ	mez stanovitelnosti
MLA	Mnohostranná dohoda
MRA	Dohoda o vzájemném uznávání
OECD	Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj
OIML	Mezinárodní organizace na legální metrologii
PCR	polymerázová řetězová reakce
PVC	polyvinylchlorid
QA	zajišťování (prokazování) kvality ¹
QC	řízení kvality
QMS	system managementu kvality

¹ Poznámka překladatelů: ČSN EN ISO 9000:2016 uvádí jako překladový ekvivalent pro *quality assurance* pouze *prokazování kvality*. To podle názoru překladatelů nevystihuje zažité pojetí tohoto slovního spojení v oblasti zkušebnictví, proto zde, i dále v textu, byl překlad doplněn o *zajišťování*.

RSC	Royal Society of Chemistry (UK)
PT	zkoušení způsobilosti
RM	referenční materiál
<i>s</i>	směrodatná odchylka
SI	Mezinárodní soustava jednotek
SOP	standardní operační (pracovní) postup
<i>u</i>	standardní nejistota měření
<i>U</i>	rozšířená nejistota měření
UV	ultrafialový
VCM	monomer vinylchloridu
VIM	Mezinárodní metrologický slovník – Základní a všeobecné pojmy a přidružené termíny
WHO	Světová zdravotnická organizace

1 Poznámky pro čtenáře

1.1 Cíle a záměry

1.1.1 Cílem této příručky je poskytnout laboratorním návod jak dodržovat osvědčené postupy u analytických činností, které uskutečňují. Příručka se vztahuje na rutinní i nerutinní analýzy jak kvalitativní, tak i kvantitativní. Oblastí výzkumu a vývoje se zabývá samostatný dokument [1].

1.1.2 Záměrem příručky je pomoci těm, kteří zavádějí systém managementu kvality (QMS) v laboratoři, a to zejména těm, kteří usilují o akreditaci podle požadavků normy ISO/IEC 17025 [2]. Těm, kteří se připravují na akreditaci, pomůže tento dokument objasnit význam znění této normy. Příručka bude též užitečná pro organizace, které se snaží o akreditaci nebo certifikaci podle požadavků norem, jako jsou ISO 15189 [3], ISO 15195 [4] nebo ISO 9001 [5], nebo

o dodržování zásad správné laboratorní praxe (SLP) [6] nebo správné výrobní praxe (GMP) [7], a pro ty organizace, které jsou zapojeny do posuzování analytických laboratoří podle těchto požadavků a zásad. Příručka by měla být též přínosem pro ty, kteří se zapojují do vzdělávání a výcviku.

1.1.3 Tato příručka se zaměřuje na technické aspekty managementu kvality v laboratoři, se zvláštním důrazem na ty oblasti, v nichž se vyžaduje interpretace chemických zkoušek nebo souvisejících měření. Aspekty managementu kvality, kterými se tato příručka podrobně nezabývá (například přezkoumávání smluv, záznamy, protokoly o zkouškách a stížnosti) jsou plně řešeny v jiných dokumentech, jako je ČSN ISO/IEC 17025 [2].

1.2 Terminologie

1.2.1 Při revizi této příručky byla pozornost zaměřena na aktualizaci terminologie a to tak, aby odrážela vývoj od předchozího vydání, publikovaného v roce 2002. Příručka používá, pokud je to možné, termíny definované v ČSN EN ISO/IEC 17000 [8], ČSN EN ISO 9000 [9] a třetím vydání VIM [10]. Ty jsou doplněny tam, kde je to nutné, terminologií používanou v ČSN ISO/IEC 17025 [2].

V některých případech může být obtížné rozhodnout, který termín se má používat, neboť se používá několik podobných termínů. Pro přehlednost je považováno za důležité používat termín konzistentně v celé příručce. Jedním z příkladů je termín používaný k popisu dokumentu, který obsahuje podrobný popis metody používané v laboratoři. Pro kvantitativní analýzu VIM, odkazuje na postup měření, ČSN EN ISO/IEC 17025 to označuje jako metodu, v ČSN EN ISO 15189 [3] jako laboratorní vyšetření a mnoho laboratoří odkazuje na svůj standardní operační postup (SOP). Podle jiné nedávné příručky Eurachem se pracovní skupina rozhodla dodržovat ISO/IEC 17025 a používat obecný pojem ‚metoda‘. Termín ‚koncentrace‘ se používá sám o sobě (tj. bez kvalifikace), když je vyžadována všeobecnost. V této příručce tento pojem představuje skupinu termínů, která zahrnuje hmotnostní zlomek, hmotnostní koncentraci, látkovou koncentraci, atd.

Termíny VIM z oboru analytické chemie jsou podrobněji vysvětleny v Pokynu Eurachem ‚Názvosloví analytického měření‘ [11].

2 Úvod

2.1 Každé analytické měření musí poskytovat výsledek, který je dostatečně přesný, aby umožňoval uživateli činit příslušná rozhodnutí a musí být vhodné pro daný účel. Každá laboratoř, nehledě na oblast analýzy, si uvědomuje potřebu prokazování kvality svých výsledků. V posledních desetiletích došlo k dohodě o tom, co je nezbytné pro dosažení kvality. Výchozím bodem je používat metodu, která byla validována. Hodnoty klíčových výkonnostních parametrů, např. preciznost, vychýlení-bias, získané během validace metody představují zdroj hodnot pro vyhodnocení nejistoty měření výsledků získaných pomocí validované metody. To stále nepostačuje k tomu, aby tvůrce výsledku mohl tvrdit, že jeho výsledek lze legitimně porovnat s výsledkem získaným v jiné laboratoři nebo v jinou dobu. Pro takové tvrzení je třeba metrologické návaznosti. Validace metod, nejistota měření a metrologická návaznost jsou klíčové pro dosažení spolehlivých výsledků a to je důvod, proč se objevují v ISO/IEC 17025 [2]. Nicméně jsou nezbytné ve všech laboratořích (velkých i malých) bez ohledu na požadavky na akreditaci. Jako pomoc laboratořím jsou na webových stránkách Eurachem dostupné pokyny týkající se validace metod, nejistoty měření a metrologické návaznosti [12-14]. Tato příručka ukazuje, kde validace metod, nejistota měření a metrologická návaznost zapadají do zajišťování (prokazování) kvality.

2.2 Vhodný systém managementu kvality poskytuje laboratoři možnost prokázat, že má odpovídající zařízení a vybavení k provádění specifických analýz a že činnosti vykonali způsobilí pracovníci řízeným způsobem podle dokumentované a validované metody. Management kvality by se měl zaměřovat na klíčové otázky, které určují kvalitu, cenu a včasnost výsledků a zároveň brání rozptylování energie na méně významné záležitosti.

2.3 Správný management kvality, včetně jeho formální uznání akreditací, certifikací atd., pomáhá zajistit, že výsledky jsou vhodné pro daný účel. Nicméně je důležité, aby si jak laboratoře, tak i jejich zákazníci uvědomili, že management kvality nemůže zaručit 100% spolehlivost jednotlivých výsledků. To má dva důvody:

i) Může docházet k lidským chybám, například když se zamění výsledky dvou vzorků. V řádně fungující laboratoři bude četnost lidských chyb malá, ale nikoliv nulová [15].

ii) Vyskytují se též náhodné a systematické chyby měření, které vedou k nejistotě výsledku měření. Pravděpodobnost, že se nějaký výsledek bude nacházet v udaném rozmezí nejistoty, bude záviset na použité konfidenční úrovni. Ale i v řádně vedené laboratoři se budou příležitostně vyskytovat vychýlené výsledky a velmi ojediněle bude odchylka i velká.

Úlohou managementu kvality je zavést opatření zaměřená na minimalizaci četnosti selhání kvality a identifikovat a opravit tyto nedostatky dříve, než výsledky budou předány odběrateli. Se zvyšujícím se úsilím managementu kvality lze očekávat, že počet selhání kvality se bude snižovat. Je nezbytné sladit náklady na management kvality s přínosem spočívajícím ve snížení četnosti selhání na přijatelnou (nenulovou) úroveň.

2.4 Zásady managementu kvality byly formalizovány v řadě zveřejněných norem a norem. Mezi ty nejvíce uznávané a používané v analytických laboratořích patří:

2.4.1 ISO/IEC 17025 [2]. Tato norma se vztahuje na laboratoře vytvářející systém managementu pro administrativní a technické činnosti laboratoře a činnosti související s kvalitou. Zaměřuje se na odbornou kompetenci (způsobilost) laboratoří provádět specifické zkoušky a kalibrace a je používána akreditačními orgány po celém světě jako soubor základních požadavků pro uznání způsobilosti laboratoře.

2.4.2 ISO 9001 [5]. Tato norma se týká především managementu kvality v zařízeních, která se zabývají výrobou nebo poskytováním služeb.

2.4.3 ISO 15189 [3]. Tato norma byla připravena speciálně se zaměřením na zdravotnické laboratoře provádějící zkoušky nebo vyšetření materiálů získaných z lidského těla. Tato norma, vycházející z ISO 9001 [5] a ISO/IEC 17025 [2], určuje požadavky, které jsou specifické pro zdravotnické laboratoře.

2.4.4 OECD Principles of Good Laboratory Practice (GLP) [6] (OECD principy ze správné laboratorní praxe (SLP)) a její národní a odvětvové ekvivalenty. Tyto zásady se týkají organizačních procesů a podmínek, za nichž probíhají laboratorní studie týkající se činností podléhajícím regulaci.

2.5 Současné normy jako ISO/IEC 17025 [2], ISO 9001 [5] a ISO 15189 [3] kladou důraz na neustálé zlepšování. Organizace by měla neustále zlepšovat efektivitu svého QMS (systému managementu kvality) prostřednictvím aktivit, jako jsou stanovení cílů kvality, přezkoumání závěrů auditu a přezkoumání systému managementu. ISO 9001 prosazuje přijetí procesního přístupu při vývoji, zavádění a zlepšování účinnosti QMS. Tento přístup je také označován jako „Plánuj-Proveď-Ověř-Jednej“ (angl. Plan-Do-Check-Act):

- Plánuj – stanovte cíle a procesy, které jsou nutné k dodání výsledků podle požadavků zákazníka a v souladu s politikou organizace.
- Dělej – implementujte procesy.
- Kontroluj – monitorujte a hodnotěte procesy a produkty vzhledem k obecným zásadám, cílům a požadavkům na produkt a uveďte výsledky.
- Jednej – podnikněte kroky k neustálému zlepšování výkonnosti procesu.

2.6 Laboratoř si zvolí normu (standard) podle svých potřeb. Nicméně, ústředním bodem této příručky je tvrzení, že technicky osvědčené postupy managementu kvality nezávisí na formálním QMS, který byl přijat.

2.7 Laboratoř se může rozhodnout k navržení vlastních postupů managementu kvality nebo se může držet jednoho ze zavedených standardů nebo směrnic. V druhém případě může deklarovat neformální shodu s normou nebo protokolem, nebo se v ideálním případě může podrobit nezávislému posouzení oficiálním expertním orgánem s cílem získat nezávislé schválení svého QMS. Takové nezávislé posouzení/schválení je známo jako akreditace, certifikace nebo shoda podle toho, která norma nebo jiný dokument se použije pro hodnocení. Zejména v oblasti zkoušení je akreditace někdy povinná, avšak ve většině případů laboratoř může svobodně rozhodnout, jaká opatření managementu kvality si přeje přijmout. Cesta nezávislého posouzení si získala výhody, zejména tam, kde zákazníci laboratoře vyžadují objektivní důkaz o technické kompetenci (způsobilosti) laboratoře. Objasnění pojmu „akreditace“ používaném v této příručce naleznete v části 3.4 a 4.

3 Definice a terminologie

Existuje celá řada důležitých termínů používaných v managementu kvality a posuzování shody, jejichž význam se může měnit v závislosti na kontextu, ve kterém jsou používány. Je důležité porozumět rozdílu mezi jednotlivými termíny. Klíčovým referenčním dokumentem je ISO/IEC 17000 [8]. Další termíny lze nalézt v ISO 9000 [9] a VIM [10]. Zde je uveden výběr termínů, se kterými se pravděpodobně můžeme setkávat v laboratoři.

3.1 KVALITA: Stupeň splnění požadavků souborem inherentních charakteristik (ISO 9000 [9])

3.2 SYSTÉM MANAGEMENTU: Soubor vzájemně provázaných nebo vzájemně působících prvků organizace pro stanovení politik, cílů a procesů k dosažení těchto cílů (ISO 9000 [9])

3.3 SYSTÉM MANAGEMENTU KVALITY: Část systému managementu týkající se kvality (ISO 9000 [9])

3.3.1 V praxi termíny ‚systém managementu‘ a ‚systém managementu kvality‘ se často zaměňují. V ISO/IEC 17025 [2] se používá ‚systém managementu‘, avšak v ISO 15189 [3] je dáována přednost ‚systému managementu kvality‘.

3.4 AKREDITACE: Potvrzení vydané třetí stranou vztahující se k orgánu posuzujícímu shodu, kterým je oznamováno formální potvrzení jeho odborné způsobilosti provádět specifické úlohy v oblasti posuzování shody (ISO/IEC 17000 [8]).

3.4.1 V souvislosti s laboratoří, která provádí měření, je akreditace formálním uznáním toho, že laboratoř je způsobilá k provádění specifických kalibrací nebo zkoušek. Mechanismus, podle kterého je udělována akreditace, je popsán v sekci 4 a základní požadavky popisuje ISO/IEC 17025 [2].

3.4.2 Akreditace se používá také v souvislosti s činnostmi založenými na ISO 9000 [9] k popisu procesu, jímž akreditační orgán formálně potvrdí certifikační orgán jako způsobilý k certifikaci organizací jako kompatibilních s řadou norem ISO 9000.

3.5 CERTIFIKACE: Potvrzení vydané třetí stranou, vztahující se k produktům, systémům nebo osobám (ISO/IEC 17000 [8])

3.5.1 Certifikace (někdy označovaná jako registrace) se liší od akreditace především v tom, že výslovně nezmiňuje odbornou způsobilost.

3.6 ZAJIŠŤOVÁNÍ (PROKAZOVÁNÍ) KVALITY (DŘÍVE ZABEZPEČENÍ JAKOSTI) (QA): Část managementu kvality zaměřená na poskytování důvěry, že požadavky na kvalitu budou splněny (ISO 9000 [9])

Mezi hlavní požadavky v laboratoři patří:

- QMS (systém managementu kvality);
- Vhodné laboratorní prostředí;
- Vzdělání, vycvičení a kvalifikovaní pracovníci;
- Postupy pro školení a záznamy;
- Specifikace pro reagencie, kalibrační standardy, etalony a standardy (včetně referenčních materiálů (RM));
- Vhodně udržované a kalibrované zařízení;
- Postupy pro odběr vzorků (pokud za tuto činnost zodpovídá laboratoř);
- Postupy pro zpracování vzorků;
- Dokumentované a validované metody;
- Metrologická návaznost výsledků;
- Vyhodnocení nejistoty měření;
- Postupy vnitřního řízení (kontroly) kvality;
- Účast ve zkoušení způsobilosti (PT) / externím hodnocení kvality (EHK);
- Postupy pro kontrolu a uvádění výsledků;
- Postupy pro provádění preventivních a nápravných opatření;
- Postupy pro interní audity a přezkoumání.

3.7 ŘÍZENÍ KVALITY (QC): Část managementu kvality zaměřená na poskytování důvěry, že požadavky na kvalitu budou splněny (ISO 9000 [9])

QC postupy se vztahují k zajištění kvality výsledků získaných pro konkrétní vzorky nebo sady vzorků a zahrnují:

- analýzu kontrolních vzorků (QC vzorků),
- analýzu měřicích standardů (včetně referenčních materiálů),
- analýzu slepých (blind) vzorků,

- analýzu slepých pokusů a vzorků reagensů [12],
- analýzu vzorků s přídavkem (spikované vzorky),
- analýzu duplicitních vzorků
- použití grafického znázornění řízení kvality pro sledování trendů,
- vyhodnocení korelace výsledků získaných pro různé charakteristiky vzorku, za předpokladu, že existuje známý vztah.

Další podrobnosti o řízení kvality jsou uvedeny v oddílu 21.

3.8 AUDIT: Systematický, nezávislý, dokumentovaný proces pro získání záznamů, prohlášení, skutečností a jiných významných informací a pro jejich objektivní posouzení za účelem stanovení rozsahu, ve kterém jsou specifikované požadavky splněny (ISO/IEC 17000 [8])

3.8.1 V praxi mají audity kvality tři formy. Audit prováděný v laboratoři vlastním personálem, který je často označován jako ‚interní audit‘ nebo audit ‚první stranou‘. Mezi ‚externí audity‘ patří ‚audity druhou stranou‘ prováděné organizací zainteresovanou v laboratoři (například zákazníkem) a ‚audity třetí stranou‘, které jsou prováděny nezávislým externím subjektem, jakým je akreditační orgán. Audit třetí stranou, který provádí akreditační orgán jako součást procesu akreditace, se nazývá posuzování.

V této příručce se termín audit vztahuje na interní audit; posuzování se týká externího auditu třetí stranou.

3.9 PŘEZKOUMÁNÍ: Ověření vhodnosti, přiměřenosti a efektivnosti vybraných a stanovených činností s ohledem na plnění specifikovaných požadavků předmětem posuzování shody (ISO/IEC 17000 [8])

3.9.1 Přezkoumání kontroluje všechny aspekty systému managementu kvality, aby se zajistilo, že je stále efektivní a dosahuje stanovených cílů. Přezkoumání provádí vyšší vedení odpovědné za politiku kvality a práci laboratoře. Přezkoumání bude zahrnovat výsledky z interních auditů.

Více informací o auditu a přezkoumání jsou uvedeny v oddílu 23.

3.10 MĚŘENÁ VELIČINA: Veličina, která má být měřena (VIM [10])

3.10.1 Specifikace měřené veličiny by měla být dostatečně podrobná, aby se předešlo nejednoznačnosti. Je důležité si uvědomit, že měřená veličina není alternativou pro analyt [11].

3.11 **STANDARD, NORMA:** Výraz ‚standard‘ má v anglickém jazyce několik různých významů. V minulosti se používal především k označování tištěných norem, tj. obecně přijímaných postupů, specifikací, technických doporučení atd. a dále k označení chemických nebo fyzikálních standardů či etalonů používaných pro kalibrační účely. Aby se předešlo nedorozumění, je v tomto dokumentu používán termín norma pouze ve významu tištěných norem. Termín standard měření se používá pro popis chemických nebo fyzikálních standardů (etalonů) používaných ke kalibracím nebo validacím, jako jsou např. chemikálie stanovené čistoty a jejich odpovídající roztoky o známé koncentraci; UV filtry; závaží, atd. Certifikované referenční materiály (CRM) jsou jednou z důležitých kategorií standardů měření.

3.12 **REFERENČNÍ MATERIÁL (RM):** Materiál, dostatečně homogenní a stabilní, s referencí ke specifikovaným vlastnostem, které byly stanoveny tak, že se hodí pro jejich zamýšlené použití při měření nebo při zkoumání jmenovitých vlastností (VIM [10])

3.13 **CERTIFIKOVANÝ REFERENČNÍ MATERIÁL (CRM):** Referenční materiál, doprovázený dokumentem vydaným způsobilou osobou a poskytující jednu nebo více specifikovaných hodnot vlastnosti s přidruženými nejistotami a návaznostmi s použitím platných postupů (VIM [10])

3.14 **POSTUP MĚŘENÍ:** Podrobný popis měření podle jednoho nebo více měřicích principů a dané metody měření založený na modelu měření a zahrnující jakýkoliv výpočet k získání výsledku měření (VIM [10]).

Poznamenejme, že v ISO/IEC 17025 [2] a v této příručce se používá termín ‚metoda‘ (viz oddíl 1.2.1).

3.15 **METROLOGICKÁ NÁVAZNOST:** Vlastnost výsledku měření, pomocí níž může být výsledek vztahen ke stanovené referenci přes dokumentovaný nepřerušovaný řetězec kalibrací, z nichž každá přispívá k nejistotě měření (VIM [10])

3.16 **NEJISTOTA MĚŘENÍ:** Nezáporný parametr charakterizující rozptýlení hodnot veličiny

přiřazených k měření veličině na základě použité informace (VIM [10])

3.17 **VALIDACE METODY:** Potvrzení přezkoušením a poskytnutí objektivního důkazu, že jsou jednotlivé požadavky na specifické zamýšlené použití splněny. (ISO/IEC 17025 [2])

Povšimněme si, že VIM [10] poskytuje jinou, ale v zásadě podobnou, definici validace. Další informace o terminologii týkající se validace metody lze nalézt v Pokynech Eurachem o terminologii [11] a validaci metod [12].

4 Akreditace

4.1 Odkazy na akreditaci se v tomto a následujících oddílech vztahují k ISO/IEC 17025 [2]. Její požadavky jsou základem pro akreditaci udělovanou akreditačním orgánem a existují dohody na podporu rovnocennosti posuzování (viz oddíl 4.9). V EU platí zvláštní právní předpisy pro zřízení národních akreditačních orgánů (nařízení (ES) č. 765/2008 [16]).

4.2 Norma ISO/IEC 17025 [2] obsahuje dvě sady požadavků; jeden vztahující se k managementu laboratoře a druhý týkající se technických otázek.

4.2.1 Požadavky týkající se managementu laboratoře jsou velmi podobné požadavkům uvedeným v ISO 9001 [5]), tedy zajištění, aby politiky, postupy a příslušná dokumentace byly zavedeny pro:

- organizaci a delegování odpovědností,
- zřízení, vyhodnocování a zlepšování systému managementu kvality (QMS),
- řízení dokumentů a záznamů,
- zajištění, že se zákazníkům se jedná konzistentně (smlouvy, spolupráce, zpětná vazba),
- zabezpečení kvality dodávek, služeb a veškerých subdodavatelských prací,
- identifikaci a řešení jakýchkoli neshod ve vztahu k zavedenému systému managementu kvality (QMS),
- potvrzení stávajícího povědomí vedení o účinnosti a vhodnosti systému řízení kvality (QMS).

Uvedené požadavky naleznete v kapitole 4 normy.

POZNÁMKA: Tento Pokyn se konkrétně nezabývá žádnými z těchto problémů řízení kromě požadavků na interní audity a přezkoumání vedením (viz oddíl 23).

4.2.2 Požadavky týkající se odborné kompetence laboratoře k provádění určitých druhů zkoušek nebo kalibrací jsou uvedeny v kapitole 5 normy. Jsou předmětem detailních doporučení, která najdete v následujících částech této příručky.

4.3 Požadavky předních norem/protokolů kvality mají mnoho společných nebo podobných prvků. Například ISO/IEC 17025 [2] zahrnuje

prvky systému managementu ISO 9001 [5], vztahující se na laboratoře. Pro laboratoře, které v rámci organizace usilují o certifikaci podle normy ISO 9001 (a proto nechtějí získat hodnocení své technické způsobilosti třetí stranou jako v případě akreditace), ISO / IEC 17025 a tento Pokyn mohou být doporučeny jako užitečný nástroj pro zajištění kvalitní práce v těchto laboratořích.

4.3.1 Laboratoře, které vyhovují požadavkům ISO/IEC 17025 [2] budou pracovat v systému managementu kvality, který odpovídá principům ISO 9001 [5]. Nebudou proto vyžadovat separátní certifikaci podle požadavků ISO 9001 u těch činností, na které se vztahuje akreditace podle ISO/IEC 17025. Organizace se však může rozhodnout pro získání certifikace pro netechnické aktivity, které nejsou zahrnuty v akreditaci, například finance, lidské zdroje nebo prodej a marketing.

4.4 Akreditace se uděluje laboratoři pro specifikovaný soubor činností (např. zkoušky nebo kalibrace) na základě posouzení této laboratoře akreditačním orgánem. Takové posuzování obvykle zahrnuje posouzení užívaných metod, zařízení/prostředí, vybavení, personálu a prostředků řízení prováděných postupů. Kromě toho se bude zkoumat systém managementu kvality a související dokumentace laboratoře.

4.5 U metod bude zkoumáno, zda je zajištěno, že jsou technicky vhodné pro zamýšlený účel, že byly validovány a popsány jasně a jednoznačně a že jejich výkonnost je pod kontrolou (např. pomocí používání kontrolních diagramů kvality). Je možno předvést provedení zkoušek a tím prokázat, že jsou dodržovány dokumentované postupy a že jsou interpretovány jednotným způsobem. Výkon laboratoře v programech zkoušení způsobilosti (PT) nebo při jiných mezilaboratorních porovnáváních zkouškách bude též ústředním bodem. Posuzování může zahrnovat navíc ‚audit výkonnosti‘ nebo ‚audit měření‘, kdy se po laboratoři požaduje, aby analyzovala konkrétní vzorky a přitom dosáhla zároveň přijatelné úrovně přesnosti.

4.6 Odpovědností laboratoře je zajistit, aby všechny používané postupy byly vhodné pro zamýšlený účel. Proces posuzování zkoumá, zda jsou postupy vhodné pro daný účel.

4.7 Každý akreditační orgán má zavedené postupy, podle nichž pracuje, posuzuje laboratoře a uděluje akreditaci. Pro zajištění harmonizace

posuzování, samotný akreditační orgán musí pracovat v souladu s požadavky ISO/IEC 17011 [17].

4.8 Posuzovatelé jsou vybíráni podle stanovených kritérií. Kritéria výběru posuzovatelů jmenovaných akreditačními orgány jsou specifikovány v ISO/IEC 17011 [17]. Mezi ně patří požadavek na odborné znalosti ve specifických oblastech činnosti, která bude posuzována.

4.9 Přínos akreditace spočívá v tom, že umožňuje potenciálním zákazníkům získat důvěru v kvalitu práce prováděné v laboratoři. Od zavedení formálních požadavků na způsobilost laboratoří potvrzení udělované akreditací a jinými posuzováními získalo celosvětové uznání a hraje významnou roli v obchodě. Mnoho akreditačních orgánů pro laboratoře, (které byly hodnoceny a bylo zjištěno, že splňují příslušné požadavky, viz oddíl 4.7) podepsalo multilaterální dohody (MLA) s členy Evropské akreditace (EA) a nebo dohodu o vzájemném uznávání výsledků akreditace Mutual Recognition Arrangement (MRA) v rámci International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC).

5 Rozsah akreditace

5.1 Laboratoř může aplikovat management kvality na všechny své činnosti nebo jen na část z nich. Když laboratoř uplatňuje akreditaci nebo certifikaci podle určité normy, nebo dodržování požadavků specifické regulace, je třeba, aby bylo jasné, na které její činnosti se akreditace, certifikace nebo dodržování vztahuje. Formální přehled činností, které byly akreditovány podle ISO/IEC 17025 [2] nebo certifikovány podle ISO 9001 [5], se nazývá ‚rozsahem činnosti‘.

5.2 Význam termínu ‚rozsah činnosti‘ se v různých normách poněkud liší. Například pro laboratoře usilující o akreditaci podle ISO/IEC 17025 [2] se vyžaduje jasné prohlášení o činnostech, které mají být akreditovány (rozsah, předmět akreditace pozn. překladatele). Rozsah činnosti je obvykle definován na základě:

- i) sortimentu výrobků, materiálů nebo typů vzorků zkoušených nebo analyzovaných,
- ii) vlastností, jež budou určovány,
- iii) specifikace nebo používané metody/zařízení/techniky.

Pokyny týkající se definování rozsahu akreditace pro zkoušení, kalibrace nebo zdravotnické laboratoře dle příslušných norem je uveden v ILAC G18 [18].

Tento druh rozsahu činnosti je často označován jako ‚fixní rozsah činnosti‘. Soupis o akreditaci laboratoře bude obsahovat informace uvedené výše (i – iii) pro zkoušky, pro něž byla získána akreditace. Rozsah stanovovaných hodnot a nejistota měření se nemusí v rozsahu akreditace uvádět, nicméně musí být k dispozici relevantní dokumentace, aby se splnily požadavky ISO/IEC 17025.

5.3 Definice rozsahu ve specifických termínech se samozřejmě nejnadhěji uplatňuje u laboratoří provádějících rutinní zkoušky zavedenými metodami. ‚Fixní rozsah‘ však může být omezující, protože neumožňuje, aby nové nebo upravené metody mohly být snadno přidány do rozsahu akreditace laboratoře, i tam, kde její způsobilost

v obecné oblasti zkoušení byla již prokázána. Alternativou pro zkušební laboratoř je udělení možnosti ‚flexibilního rozsahu‘. Laboratoř musí udržovat seznam zkoušek začleněných pod jeho flexibilní rozsah, ale tento přístup umožňuje laboratoři zahrnout další činnosti do svého rozsahu akreditace na základě své vlastní validace, aniž by musela žádat akreditační orgán o rozšíření rozsahu (jak je popsáno v oddíle 5.4) [18-20]. Flexibilní rámec může zahrnovat scénáře jako například:

- i) použití nových nebo pozměněných zkoušek podle generické metody,
- ii) modifikace stávajících metod pro rozšíření jejich použitelnosti (např. řešit nové typy vzorků nebo analytů),
- iii) zařazení nově revidované metody nebo standardních metod, které jsou technicky ekvivalentní metodám, které již jsou předmětem akreditace laboratoře.

Flexibilní rozsah klade větší odpovědnost na laboratoř, co se týče prokazování, že metody jsou vhodné pro daný účel. Flexibilní rozsah také vyžaduje, aby laboratoř byla schopna prokázat, že má postupy jak odpovídajícím způsobem provádět akreditaci nových nebo revidovaných metod a aktualizace akreditovaných metod. Ačkoli pojetí flexibilního rozsahu je široce přijímáno, existují rozdíly v jeho implementaci v jednotlivých zemích.

5.4 Pokud nemá laboratoř akreditaci na ‚flexibilní rozsah‘ (jak je popsáno v oddíle 5.3) bude změna rozsahu (buď přidáním dalších zkoušek, nebo změnou metodiky existujících zkoušek) vyžadovat schválení akreditačním orgánem, který bude mít specifikované zásady pro takové situace. Obvykle je možné povolit jednoduché změny na základě přezkoumání dokumentace. Složitější změny, zejména pokud se týkají nových technik, mohou vyžadovat dodatečné posouzení.

6 Analytická úloha

6.1 Analýza je komplexní víceetapňová činnost, kterou lze shrnout do následujících dílčích úkolů. V případě potřeby jsou uvedeny odpovídající části tohoto Pokynu. Všimněme si, že analytická práce je často iterativní proces, spíše než lineární série kroků, jak je ukázáno níže. U rutinních měření nejsou všechny kroky nezbytné za všech okolností. Označení* značí vyšší význam u nerutinních analýz.

- Specifikace požadavků (oddíl 7);
- Přezkoumání informací*;
- Tvůrčí rozvaha *;
- Plán studie * (oddíl 8);
- Vzorkování (oddíl 11);
- Příprava vzorku;
- Předběžná analýza*;
- Identifikace/potvrzení složení;
- Kvantitativní analýza;
- Sběr dat a jejich přezkoumání;
- Interpretace dat/řešení problému;
- Uvádění výsledků/poradenství.

6.2 Ačkoliv různé normy zdůrazňují odlišná hlediska managementu kvality a některé z výše uvedených kroků výslovně neuvádí, je důležité, aby se zvažil management kvality každého kroku a tam, kde je to relevantní, se na něj zaměřila pozornost.

7 Specifikace analytického požadavku

7.1 Laboratoř má povinnost poskytovat svým zákazníkům takové analytické služby, které jsou vhodné pro řešení jejich problémů.

7.2 Klíčem k dobré analýze je jasná a odpovídající specifikace požadavků. Tuto specifikaci lze vytvořit ve spolupráci se zákazníkem, jemuž je třeba v případě potřeby pomoci s převodem jeho funkčních požadavků na odborný analytický úkol. Analytický požadavek se může vyvíjet v průběhu zakázky, ale měl by odrážet souhlas jak zákazníka, tak laboratoře. Každá ze stran by měla potvrdit, že analytický problém a jeho řešení chápe stejně. Specifikace analytického požadavku by se měla týkat následujících otázek:

- analytické souvislosti,
- požadované informace,
- kritičnost výsledku zkoušky,
- časového omezení,
- omezení nákladů,
- vzorkování, odběru vzorků,
- požadavků na metrologickou návaznost,
- nejistoty měření,
- požadavků na metodu, včetně přípravy vzorků,
- identifikace, konfirmace,
- požadavků QA/QC,
- vývoje metody/schválení.

7.3 Laboratoř musí mít stanoveny postupy pro přezkoumání požadavků, nabídek a smluv a udržovat záznamy o přezkoumání, včetně jakýchkoliv podstatných změn. Přezkoumání by mělo rovněž zahrnovat veškeré práce, které laboratoř zajišťuje subdodavatelsky. Úroveň dokumentace by měla odpovídat rozsahu a kritičnosti daného úkolu a měla by zahrnovat výstupy ‚přezkoumání informací‘ a ‚tvůrčí rozvahy‘.

7.4 Pokud zajišťuje laboratoř práce subdodavatelsky (buď pro krátkodobou potřebu, nebo na trvalém základě) musí být o tom zákazník informován a tam, kde je to vhodné, musí se získat jeho souhlas. ISO/IEC 17025 [2] uvádí další požadavky pro výběr subdodavatelů.

7.5 Laboratoř by měla informovat zákazníka o významu akreditace a statutu akreditovaných zkoušek nebo kalibrací zahrnutých do požadavku zákazníka.

8 Analytická strategie

8.1 Všechny analytické práce mají být odpovídajícím způsobem plánovány a dokumentovány. Úroveň vyžadovaných podrobností bude záviset na složitosti úkolu.

8.2 Plány budou obvykle obsahovat počáteční a zamýšlený koncový bod konkrétního úkolu společně se strategií k dosažení požadovaných cílů. Pokud je třeba v průběhu práce změnit strategii, plán by měl být odpovídajícím způsobem doplněn. Veškeré změny by měly být dokumentovány a o významných změnách by měl být zákazník informován.

9 Nerutinní analýzy

9.1 Za nerutinní analýzy lze považovat:

- úlohy, které jsou prováděny zřídka, ale pro něž je již stanovena spolehlivá metodika,
- úlohy, kde každý vzorek vyžaduje jiný přístup a metodika se určuje v průběhu práce.

Druhý případ se někdy označuje jako ‚ad-hoc analýzy‘. Pokyny pro zajištění kvality při výzkumu a vývoji u nerutinních analýz uvádí Pokyn Eurachem/CITAC CG2 [1].

9.2 Náklady na měření odrážejí náklady spojené s vývojem metody, validací metody, přístrojovým vybavením, spotřebním materiálem, průběžnou údržbou zařízení, vstupy pro personál, kalibrací, QC, atd. Mnohé z těchto nákladů jsou nezávislé na počtu vzorků, které jsou následně analyzovány pomocí takové metody. Proto pokud lze jedinou metodu použít pro velké množství vzorků, jsou jednotkové analytické náklady relativně nízké. V případech, kdy se musí metoda vyvíjet speciálně pro analýzu malého počtu vzorků, mohou být jednotkové analytické náklady velmi vysoké. U takových nerutinních analýz je možno snížit některé náklady použitím generických metod, tj. metod, které mají široké použití. V jiných případech je nejehospodárnějším řešením zadání prací ve formě subdodávky laboratoři, která se specializuje na určitý druh činností. Avšak i v případě subdodávek, platí požadavky uvedené v oddílu 7.4.

9.3 Měření lze s výhodou popsat v pojmech fáze izolace a fáze měření. Účelem fáze izolace je zjednodušit matici, v níž se nakonec provádí měření koncentrace analytu. Často se může izolační postup pro širokou škálu analytů v rozsahu matic vzorků lišit jen velmi málo. Vhodným příkladem generického izolačního postupu je technika rozkladu používaná k extrakci stopových kovů z potravin.

9.4 Obdobně platí, že po izolaci analytů z matrice, kdy jsou přítomny v relativně čistém prostředí, jako je například rozpouštědlo, postačí pro měření širokého rozsahu analytů jedna generická metoda (například plynová chromatografie nebo UV/VIS spektrofotometrie).

9.5 Dokumentování takových generických metod a postupů má být navrženo (např. ve formě tabulek) tak, aby jej bylo možno snadno doplnit o malé změny, které se vztahují k extrakci, čištění nebo k měření různých analytů. Parametry, které se mohou měnit, jsou velikost vzorku, množství a typ extrakčních rozpouštědel, podmínky extrakce, chromatografické kolony nebo podmínky separace nebo nastavení vlnové délky spektrometru.

9.6 Význam takových metod pro nerutinní analýzu spočívá v tom, že když vyvstane potřeba analyzovat kombinaci nového analytu a matrice, je často možné ji začlenit do stávajícího generického postupu s patřičnou dodatečnou validací, výpočtem nejistoty měření a dokumentováním. Tím se v porovnání s vývojem zcela nové metody minimalizují dodatečné náklady. V pracovním postupu je třeba stanovit kontroly, které se musí pro odlišný analyt nebo typ vzorků provést, aby bylo možné ověřit validitu analýzy. K tomu, aby bylo možné práci později opakovat přesně stejným způsobem, je třeba zaznamenat dostatečné množství informací. Když začne být určitá analýza rutinní, je možno přistoupit k jejímu validování a zdokumentování.

9.7 Nerutinní analýzu je možné akreditovat a většina akreditačních orgánů má politiku pro posuzování takových metod a jejich uvádění v předmětu akreditace nebo příslušném seznamu. Akreditace pomocí ‚flexibilního rozsahu‘, popsaná v oddílu 5.3, je jednou z možností. Odpovědností laboratoře je prokázat posuzovatelům, že při používání těchto postupů splňuje všechna kritéria příslušné normy kvality. Hlavním faktorem při rozhodování, zda je možné takové analýzy akreditovat, je zejména praxe, zkušenost a výcvik personálu.

10 Pracovníci

10.1 Vedení laboratoře musí identifikovat různé funkce v rámci laboratoře a zaznamenat je v organizačním schématu (také známém jako ‚organogram- organizační schéma‘).

10.2 Laboratorní management by měl formulovat cíle a popisy práce a v závislosti na nich požadované vzdělání, výcvik a dovednosti pracovníků pro jejich funkce. Měly by se zvažovat současné a předpokládané úkoly laboratoře, aby se dosahovalo kontinuálního zlepšování kvality.

10.3 Laboratorní management by měl obvykle definovat v postupech nebo v příručce kvality minimální požadavky na akademickou nebo odbornou kvalifikaci a zkušenosti nezbytné pro klíčové funkce v laboratoři. Pracovníci, kteří jsou pověřeni k provádění specializovaných úkolů, (např. určité druhy zkoušek nebo odběry vzorků) nebo kteří vydávají protokoly o zkouškách nebo ‚odborná stanoviska a interpretace‘, budou potřebovat zvláštní školení vhodné pro daný úkol, včetně prevence lidských chyb [15]. Všechny analýzy musí provádět kvalifikovaný, zkušený a kompetentní analytik, nebo se analýza musí provádět pod jeho dohledem. Další vyšší laboratorní personál bude mít obvykle podobné kompetence. Nižší formální kvalifikace může být přijatelná, pokud pracovníci mají rozsáhlé relevantní zkušenosti nebo rozsah jejich činnosti je omezený. Pracovníci procházející výcvikem nebo pracovníci bez odpovídající kvalifikace mohou provádět analýzy za předpokladu, že již prokazatelně absolvovali zaškolení na potřebné úrovni, že již prokazatelně dosáhli příslušné úrovně kompetence a pracují pod přiměřeným dohledem. Veškerá výuka a školení musí být dokumentovány a udržovány v záznamech o školení.

10.4 Za určitých okolností minimální požadavky na kvalifikaci a zkušenosti zaměstnanců, kteří provádějí určité typy analýzy, mohou být určeny v právních předpisech.

10.5 Vedení laboratoře musí zajistit, aby veškerý personál byl dostatečně proškolen tak, aby byl způsobilý pro provádění zkoušek a obsluhu zařízení. Tam, kde je to potřeba, bude školení zahrnovat principy a teorii tvořící základ konkrétních technik. Tam, kde je to možné, objektivní míry (výkonnostní kritéria) by měly sloužit k posuzování dosažení způsobilosti během školení. Pouze analytici, kteří mohou prokázat nezbytnou způsobilost nebo kteří pracují pod odpovídající dohledem, mohou provádět zkoušky vzorků. Musí existovat program

průběžného vzdělávání a musí být dokumentován. Na podporu dosažení příslušných kompetencí pracovníků a zajištění, že i budoucí potřeby laboratoře budou splněny, by měla být zavedena školení a plány rozvoje pro veškerý personál. Udržování způsobilosti se musí sledovat například kontrolou výkonu dosaženého v QC a PT. Je třeba zvážit potřebu pravidelného doškolování pracovníků, zejména (ale nejen), pokud nějaká metoda nebo technika není pravidelně používána. Ačkoli vedení laboratoře je odpovědné za zajištění odpovídajícího školení, je nutno zdůraznit, že velmi důležitým prvkem zejména u zkušenějších analytiků je sebevzdělávání. Je třeba vydat příslušné zmocnění před tím, než pracovníci budou schopni začít provádět analýzy samostatně.

10.6 Management laboratoře musí vést a udržovat aktuální záznamy o školení, která každý zaměstnanec absolvoval. Účelem těchto záznamů je prokázat, že jednotliví pracovníci byli dostatečně vyškoleni a že byla posouzena jejich kompetence provádět konkrétní úkoly. V některých případech může být vhodné uvést určitá omezení při dokladování způsobilosti. Záznam pro každou osobu by měl zpravidla zahrnovat:

- akademické vzdělání,
- vnější a vnitřní kurzy, které absolvovali,
- odpovídající výcvik na pracovišti (podle potřeby i přeškolení).

Případně také:

- účast v programech QC nebo PT, s doprovodnými údaji,
- účast v mezilaboratorních porovnáváních,
- spolupráci při validaci metod,
- odborné články a prezentace publikované na konferencích.

10.7 V některých případech může být vhodnější vztahovat způsobilost ke konkrétním technikám měření než k celým metodám.

10.8 Je nutné zajistit přístup k záznamům o školení v průběhu každodenní práce. Přístup k dalším osobním údajům, které obvykle vede laboratoř centrálně, může být omezen vnitrostátními právními předpisy o ochraně osobních údajů.

10.9 V případě dočasných zaměstnanců, dodavatelů, stážistů a dalších nově zaměstnaných pracovníků se mají dodržovat vhodné postupy

s ohledem na jejich kompetenci a povědomí o příslušných požadavcích QMS.

10.10 Pracovníci musí podepsat prohlášení o mlčenlivosti.

11 Odběr vzorků, manipulace a příprava

11.1 Měření a výsledky zkoušek jsou požadovány z různých důvodů, včetně zjišťování přítomnosti látky v materiálu, stanovení průměrné hodnoty analytu v celém materiálu, stanovení profilu koncentrace analytu v materiálu, nebo určení lokální kontaminace v materiálu. V některých případech, například pro forenzní analýzu, může být vhodné prozkoumat celý materiál. V jiných případech je vhodné odebrat vzorek. Je zřejmé, že způsob, jakým se vzorky odebírají, bude záviset na důvodu analýzy.

11.2 Pokud zkoušený vzorek není reprezentativní vůči původnímu materiálu, nelze vztáhnout výsledek analýzy k jeho vlastnostem, bez ohledu na to, jak dobrá je analytická metoda nebo jak pečlivě je provedena analýza. Plány odběru vzorků mohou být náhodné, systematické nebo sekvenční a mohou být prováděny za účelem získání kvantitativních nebo kvalitativních informací, nebo k určení shody či neshody se specifikací.

11.3 Vzorkování vždy přispívá k nejistotě měření [21]. Se zdokonalováním analytických metod a tím, jak metody umožňují nebo dokonce vyžadují použití menších zkoušených vzorků, vzrůstá stále více význam nejistot souvisejících s odběrem vzorků, což vede ke zvýšení celkové nejistoty procesu měření. Nejistota měření související s odběrem dílčích vzorků atd., prováděná v laboratoři, musí být vždy zahrnuta do nejistoty výsledku zkoušky, ale nejistota měření související se základním postupem odběru vzorků (prováděná před předáním vzorku laboratoři a často mimo její kontrolu) se obvykle zpracovává samostatně.

11.4 Problémy související s odběrem vzorků byly studovány v mnoha oblastech zkoušení a byly validovány a publikovány vhodné postupy. Postupy odběru vzorků jsou někdy předepsány v právních předpisech, jako je například nařízení EU týkající se některých kontaminantů v potravinách [22]. Analytici by se měli také přiměřeně odkazovat na národní nebo odvětvové normy. Tam, kde nejsou specifické metody k dispozici, analytik by se měl opírat o své zkušenosti nebo přizpůsobit metody z podobných aplikací. V případě pochybností by se měl vždy považovat předmětný materiál, a veškeré vzorky z něho odebrané, za heterogenní.

11.5 Volba vhodného vzorku nebo vzorků z většího množství materiálu je velmi důležitým krokem v procesu měření. Jen zřídka se jedná o přímočarý proces. V ideálním případě platí, že pokud mají mít konečné výsledky praktický

význam, musí fázi odběru vzorků provádět pracovník kvalifikovaný pro odběr vzorků, který rozumí celkovým souvislostem analýzy, nebo se odběr musí provádět pod jeho vedením. Takovou osobou může být zkušený analytik nebo někdo speciálně vyškolený k odběru vzorků. V případech, kdy není praktické využít tak kvalifikované osoby pro odběr vzorků, doporučuje se, aby se laboratoř dohodla se zákazníkem na poskytnutí poučení a případné praktické asistenci, aby bylo zajištěno přiměřené odebírání vzorků, jak je to jen možné.

11.6 Národní akreditační orgány mají své vlastní postupy pro akreditaci vzorkování a mohou akreditovat odběr vzorků jako samostatnou činnost.

11.7 Při dokumentování odběru vzorků je důležité zajistit, aby byly všechny používané termíny jasně definovány tak, aby byl postup srozumitelný i dalším uživatelům. Dále je důležité zajistit, aby při porovnávání dvou samostatných postupů byla použita terminologie konzistentní. Například je třeba postupovat opatrně při používání slova ‚bulk‘, neboť se tento termín může vztahovat jak na spojené vzorky, tak na nerozdělenou hmotu.

11.8 Jeden z nejlepších přístupů k terminologii odběru vzorků uvádějí doporučení vydaná IUPAC [23], kde jsou popsány termíny používané při odběru vzorků volně loženého nebo baleného zboží. IUPAC též vydal samostatný návod k terminologii používané v odběru vzorků půdy [24]. Přehled terminologie týkající se odběru vzorků uvádí i Eurachem [21]. V případě odběru vzorků u volně loženého nebo baleného zboží redukuje odběr vzorků původní zásilku prostřednictvím dávek nebo šarží, přírůstků, primárních nebo hrubých vzorků, složených nebo souhrnných vzorků, podvzorků nebo sekundárních vzorků na laboratorní vzorek. Laboratorní vzorek, pokud je heterogenní, může být dále zpracován na zkušební vzorek. Laboratorní vzorek nebo zkušební vzorek se považuje za konec postupu vzorkování. Činnosti v rámci tohoto postupu mohou být předmětem nejistoty vzorkování. Činnosti prováděné po tomto kroku jsou obecně považovány za ‚analytické operace‘, které nepřispívají k nejistotě spojené s odběrem vzorků.

11.9 Pro účely níže uvedených doporučení se používají následující definice, vycházející z těch, které navrhuje IUPAC [23]:

Vzorek: Část materiálu vybraná tak, aby reprezentovala větší celek materiálu.

Podvzorek (podíl vzorku): Tento termín může označovat: část vzorku získaného výběrem nebo dělením; samostatnou jednotku podílu odebraného jako část vzorku; finální jednotku vícestupňového odběru vzorků.

Laboratorní vzorek: Vzorek nebo podvzorek dodaný do laboratoře.

Zkušební vzorek: Vzorek připravený z laboratorního vzorku, z něhož jsou odebírány zkoušené vzorky (navážky) pro analýzu.

Příprava vzorku: Postupy pro vyčlenění zkoušeného vzorku z laboratorního vzorku. Mezi ně patří: laboratorní zpracování; míchání; rozmělnování; sypání na kužel a kvartování; dělení žlábkovacím děličem (riffing); mletí a drcení.

Zkoušený vzorek: Pojem se vztahuje ke skutečné části materiálu odebrané pro analýzu ze zkušebního vzorku.

Zacházení se vzorkem: Přestože není definován IUPAC, tento termín se často používá k odkazování na manipulaci, které jsou vzorky vystaveny po výběru z původního materiálu až do likvidace všech vzorků a zkoušených vzorků.

11.10 Proces vzorkování by měl být popsán v podrobném plánu vzorkování. Ten by měl určit počet a velikost podílů, které se musí odebrat z výchozího materiálu a popisují, jak laboratorní vzorek získat. Velikost a počet odebraných zkušebních vzorků z laboratorního vzorku se musí též zdokumentovat. Plány odběru vzorků by měly být navrženy tak, aby výsledné údaje reprezentovaly předmětné parametry a dovolovaly zodpovězení všech otázek, uvedených v požadavcích na analýzu.

11.11 Existují důležitá pravidla, která je třeba dodržovat při navrhování, přizpůsobení a dodržování plánu vzorkování.

11.11.1 Je třeba porozumět problémům odběru vzorků a následné analýzy a podle toho navrhnout plán vzorkování. Použitá strategie vzorkování bude záviset na povaze problému, například zda:

- i) se požaduje průměrná koncentrace analytu v materiálu,
- ii) se požaduje profil analytu v materiálu,
- iii) je podezření, že materiál je kontaminován konkrétním analytem,
- iv) kontaminující látky jsou distribuovány heterogenně v materiálu (vyskytují se v ohniscích),

- v) mohou existovat ke zvážení jiné neanalytické faktory, včetně charakteru posuzované oblasti.

11.11.2 Obezřetně je třeba postupovat za předpokladu, že se jedná o homogenní materiál, a to i tehdy, když daný materiál se jako homogenní jeví. Pokud je materiál zjevně ve dvou či více fyzikálních fázích, může se distribuce analytu v každé fázi lišit. Může být vhodné po oddělení fází s nimi zacházet jako se samostatnými vzorky. Obdobně může být vhodné fáze spojit a homogenizovat tak, aby vznikl jediný vzorek. U pevných látek může být koncentrace analytu značně proměnlivá, pokud distribuce velikosti částic základního materiálu je významně široká a časem může docházet k usazování materiálu. Před odběrem vzorku může být zapotřebí, je-li to reálné, materiál promíchat a docílit reprezentativní distribuci velikosti částic. Obdobně se koncentrace analytu v pevných látkách může měnit v případech, kdy různé části materiálu podléhaly různým zatížením. Uvažujme například měření monomeru vinylchloridu (VCM) v materiálu láhve z PVC. Koncentrace VCM se výrazně liší podle toho, zda se měří hrdlo láhve, boční stěny láhve nebo její dno.

11.11.3 Je třeba brát v úvahu vlastnosti vyšetřovaného analytu (analytů). Těkavost, citlivost na světlo, tepelná nestálost a chemická reaktivita mohou mít zásadní význam při navrhování strategie odběru vzorků a při volbě zařízení, vzorkovnic a podmínek skladování. Zařízení používané pro odběr vzorků a dílčích vzorků, manipulaci se vzorky, jejich přípravu a extrakci se musí vybírat tak, aby se zabránilo nežádoucím změnám vlastností vzorku, které by mohly ovlivnit konečné výsledky. Je třeba uvážit významnost gravimetrických nebo volumetrických nejistot při odběru vzorků a každé kritické zařízení kalibrovat. Někdy je třeba stabilizovat vzorek přidávkem chemikálie, jako např. kyseliny nebo antioxidačního činidla. To je zvláště významné ve stopové analýze, kdy existuje nebezpečí adsorpce analytu na stěnách vzorkovnice.

11.11.4 Někdy je třeba po odběru vzorku uvážit další použití zbytku původního materiálu a jeho hodnotu. Špatně zvolené vzorkování, zejména je-li destruktivní, může celou zásilku učinit nepoužitelnou nebo ji jinak znehodnotit.

11.11.5 Bez ohledu na to, jaká strategie se pro odběr vzorků použije, je velmi důležité, aby

osoby odebírající vzorky vedly přehledné záznamy o použitých postupech, aby bylo možno proces odběru vzorků přesně opakovat.

11.11.6 V případech, kdy se z původního materiálu odebírá více než jeden vzorek, je vhodné zahrnout do dokumentace, jako její součást, znázornění (plánek) odběrových míst. To usnadní pozdější opakování odběru a rovněž pomůže činit závěry z výsledků zkoušek. Typickým příkladem, kdy je takový diagram užitečný, je odběr vzorků půd z rozlehlé oblasti k monitorování spadu komínových emisí.

11.11.7 Jestliže laboratoř neodpovídá za fázi odběru vzorků, měla by v protokolu uvést, že vzorky byly analyzovány tak, jak byly dodány. Pokud laboratoř prováděla nebo řídila odběry vzorků, měla by uvést použité postupy a komentovat všechna případná omezení, vztahující se k příslušným výsledkům.

11.12 Jakmile se dostane do laboratoře, může laboratorní vzorek (vzorky) vyžadovat další zpracování, jako je odstranění cizího materiálu, dělení nebo mletí a drcení, aby byl vhodný pro analýzu.

11.13 Pokud není uvedeno jinak, zkoušený vzorek (navážka pro analýzu) musí být vzorkem reprezentativním. Aby se zajistilo, že zkoušený vzorek (u pevných vzorků navážka) je vskutku homogenní, může být nutné snížit velikost částic mletím anebo drcením. Avšak pokud je laboratorní vzorek velký, může být nutné nejprve jej rozdělit. Je třeba dbát na to, aby nedocházelo k segregaci během dělení. V některých případech bude nutné rozdrtit nebo hrubě rozemlít vzorek před rozdělením do zkušebních vzorků. Vzorek může být rozdělen pomocí různých mechanismů, včetně použití kuželu a kvartování, zařízení se žlábkou, prostřednictvím rotačního děliče vzorků nebo odstředivého rozdělovače. Krok snížení velikosti částic může být proveden buď ručně (třecí miska s tloučkem) nebo mechanicky pomocí drtičů nebo mlýnků. Během těchto procesů se musí dbát na zabránění křížové kontaminace vzorků, musí se zajistit, že v zařízení nemůže dojít ke kontaminaci vzorku (např. kovy) a že složení vzorku se nezmění (např. ztrátou vlhkosti). Mnoho standardních metod analýzy obsahuje sekci popisující podrobně přípravu laboratorních vzorků před odebráním zkoušeného vzorku pro analýzu. V jiných případech se legislativa zabývá tímto hlediskem jako obecným problémem.

11.14 Analytické operace začínají odběrem známého množství (zkoušený vzorek, navážka)

z laboratorního vzorku nebo zkoušeného vzorku, a pokračují prostřednictvím různých operací k finálnímu měření.

11.15 Balení vzorků a nástroje používané k manipulaci se vzorky musí být voleny tak, aby všechny povrchy, které přijdou do kontaktu se vzorkem, byly v zásadě inertní. Je třeba věnovat obzvláštní pozornost možné kontaminaci vzorků kovy nebo změkčovadly, které se do vzorku vyluhují ze vzorkovnice nebo z jejího uzávěru. Balení by mělo rovněž zajistit, aby manipulace se vzorkem nevytvářela žádné chemické, mikrobiologické či jiné riziko.

11.16 Laboratoř musí mít postupy pro čištění všech položek použitých k odběru vzorků, včetně baněk a pomocného zařízení. O procesech čištění se mají uchovávat záznamy.

11.17 Uzávěr balení by měl dostatečně zajistit, aby nedocházelo k úniku vzorku ze vzorkovnice a aby samotný vzorek nemohl být kontaminován. Za určitých okolností, například jsou-li vzorky odebírány pro právní účely, může být vzorek zapečetěn, aby přístup k němu byl možný pouze porušením pečeti. Potvrzení neporušeného stavu pečeti je pak součástí protokolu o analýze.

11.18 Štítek na vzorku je důležitým prvkem dokumentace a měl by vzorek identifikovat ve vztahu k příslušejícím plánům (vzorkování) a záznamům. Označení štítkem je zvláště důležité pro následující analytický proces v případech, kdy byl vzorek rozdělen, byly odebrány dílčí vzorky nebo byl nějak modifikován. V takových případech je vhodné poskytnout doplňující informace, jako je odkaz na hlavní vzorek a na veškeré procesy použité k extrahování vzorku nebo k odběru dílčích vzorků. Štítek musí být pevně připevněn k obalu vzorku a podle okolností musí být odolný vůči vyblednutí, autoklávování, potřísnění vzorkem nebo chemikáliemi a vůči přiměřeným změnám teploty a vlhkosti. V mnoha laboratořích, zejména těch zpracovávajících velké množství vzorků, se vzorky označují pomocí čárových kódů, které jsou propojeny do laboratorního informačního systému (LIMS).

11.19 Některé vzorky, například ty, které figurují v soudních sporech, mohou mít speciální požadavky na označení a dokumentování. Štítek například může vyžadovat identifikaci každého, kdo manipuloval se vzorkem, včetně toho, kdo jej odebral, a analytiků, kteří se účastnili zkoušení. To může být podloženo předávacími listy, dokládajícími, že jedna osoba (uvedená na štítku) odevzdala vzorek proti podpisu další osobě, čímž se

dokazuje, že byla dodržena kontinuita předávání vzorku. Tento proces se obvykle nazývá ‚dodavatelským řetězcem/systémem zpětného vysledování‘ (‚chain of custody‘).

11.20 Vzorky musí být uchovávány při vhodné teplotě a takovým způsobem, aby neexistovalo žádné riziko pro laboratorní personál a byla zachována neporušenost vzorků. Skladovací prostory se musí udržovat v čistém stavu a musí být uspořádány tak, aby nevzniklo riziko kontaminace či vzájemné kontaminace a aby nedošlo k poškození obalů

a případných pečeti. Měl by se vyloučit výskyt extrémních podmínek prostředí (například teplota či vlhkost), které by mohly změnit složení vzorku, což může vést ke ztrátě analytu rozkladem nebo adsorpcí nebo ke zvýšení koncentrace analytu (mykotoxiny). V případě potřeby by měly být použity prostředky pro monitorování prostředí. Mělo by být zajištěno odpovídající zabezpečení, zabráňující neoprávněnému přístupu ke vzorkům.

11.21 Všichni pracovníci, jichž se týká správa systému nakládání se vzorky, by měli být náležitě proškoleni. Laboratoř by měla mít dokumentované obecné zásady pro uchovávání a likvidaci vzorků.

11.22 Aby bylo možno plně vyhodnotit analytický výsledek pro účely posouzení shody či z jiných důvodů, je nutné znát plán odběru vzorků a jeho statistické základy. Postupy odběru vzorků za účelem zkoumání proměnných veličin [25-29] předpokládají, že kontrolovaná veličina je měřitelná a řídí se normálním rozdělením. Naproti tomu odběr vzorků pro kontrolu podle atributů (vlastností) - přejímku srovnáváním [30-35] je metoda, kdy se buď jednotka produktu klasifikuje jako shodná nebo neshodná, nebo se počítají neshody v jednotce produktu se zřetelem na stanovenou množinu požadavků. Při kontrole podle atributů je riziko související s přijetím/zamítnutím neshod určeno přijatelnou úrovní kvality nebo mezní kvalitou pro vyřazení, definovanými vhodným statistickým způsobem.

12 Prostředí

12.1 Vzorky, činidla, etalony a standardy měření (referenční materiály) musí být uloženy tak, aby byla zajištěna jejich integrita. Zejména platí, že vzorky musí být uloženy a používány nebo zkoušeny takovým způsobem, aby nemohlo docházet ke vzájemné kontaminaci. Je vhodné, aby činidla, standardy a vzorky pro měření byly uloženy na různých místech. Laboratoř by měla dbát, aby nedocházelo k jejich poškození, kontaminaci nebo ztrátě identity s přihlédnutím k tomu, jaké specifické požadavky stanovuje dodavatel či jsou uvedeny v metodách (např. teploty skladování).

12.2 Prostředí laboratoře by mělo být dostatečně prostorné, čisté a upravené, aby se zajistilo, že nedojde ke snížení kvality prováděných prací. Tam, kde je to rozhodující pro kvalitu práce, laboratoř musí udržovat dokumentované postupy a záznamy týkající se procesů úklidu.

12.3 Může být vhodné omezit přístup do určitých prostor laboratoře z důvodu povahy prací, které se v nich vykonávají. Přístup mohou mít pouze oprávnění pracovníci a toto musí být popsáno v postupech a zaznamenáno i jména pracovníků majících takové oprávnění. Tato omezení mohou být zavedena pro zajištění bezpečnosti nebo kvůli náchylnosti ke kontaminaci nebo interferencím. Mezi typické případy může patřit práce s výbušninami, radioaktivními materiály, karcinogeny, forenzní vyšetřování, techniky polymerázové řetězové reakce a stopová analýza. Tam, kde taková omezení jsou zavedena, měli by být pracovníci informováni o:

- i) určeném použití konkrétních prostor,
- ii) omezeních, která se vztahují na práci v rámci tohoto prostoru,
- iii) důvodech, které vedou k vyhlášení těchto omezení,
- iv) postupech, které budou následovat, pokud budou tato omezení porušena.

12.4 Pokud se nekompatibilní činnosti provádějí v sousedících prostorách, musí se podniknout opatření s cílem zajistit jejich účinné oddělení. Oddělení může být z hlediska prostoru (tj. provádění činností v různých prostorách laboratoře) nebo času (tj. plánování práce tak, aby neslučitelné činnosti se děly postupně, s odpovídajícími postupy očisty mezi nimi).

12.5 Při volbě prostor pro nové práce je třeba vzít v úvahu jejich předchozí využití. Před použitím by se mělo zajistit, že vybrané prostory jsou bez kontaminace. Dekontaminační postupy mohou být vhodné tam, kde se mění způsob užívání prostředí nebo zařízení nebo kde se vyskytla náhodná kontaminace.

12.6 Laboratoř musí zajistit vhodné podmínky prostředí a kontroly nezbytné pro konkrétní zkoušky nebo fungování určitého zařízení. To by mělo zahrnovat posouzení dopadů a požadovanou kontrolu:

- teploty,
- vlhkosti vzduchu,
- vibrací,
- mikrobiální kontaminace přenášené vzduchem a prachem,
- osvětlení.

Kromě toho by se měla zvážit potřeba sledování radiace a konkrétních služeb (např. rozvodu plynů nebo demineralizované vody).

Kritické podmínky prostředí musí být sledovány a udržovány v předem stanovených mezích. Monitorovací zařízení musí být řádně udržováno, ověřeno nebo kalibrováno.

12.7 Porušení kritických podmínek prostředí může být indikováno buď monitorovacími systémy, nebo analytickým řízením kvality konkrétních zkoušek. Dopad takových selhání je možno posoudit jako součást studie robustnosti metody během její validace (viz oddíl 18.13) a podle potřeby pak vytvořit havarijní postupy. Každá taková událost musí být sledována jako neshoda v systému managementu kvality.

12.8 Správná likvidace reagensů a vzorků nemá přímý vliv na kvalitu analýzy vzorků, ale je součástí správné laboratorní praxe a měla by být v souladu s národními právními předpisy týkajícími se se životního prostředí, bezpečnosti a ochrany zdraví.

13 Zařízení

(viz také příloha B)

13.1 Kvalifikace zařízení

13.1.1 Ačkoli se o tom výslovně nezmiňuje ISO/IEC 17025 [2], proces kvalifikace zařízení – definovaný jako proces k zajištění toho, že výkonnost zařízení je vhodná pro zamýšlené použití, od návrhu až po každodenní použití – je základním prvkem správného managementu zařízení laboratoře. Kvalifikace zařízení se obvykle dělí do čtyř úrovní nebo fází, každá se zabývá různými aspekty historie zařízení:

- úroveň I (Design Qualification, kvalifikace návrhu DQ) – výběr přístroje a dodavatele,
- úroveň II (Installation Qualification, kvalifikace při instalaci, IQ) – instalace a uvolnění pro použití,
- úroveň III (Operational Qualification, funkční kvalifikace, OQ) – periodické a motivované kontroly přístroje,
- úroveň IV (Performance Qualification, provozní kvalifikace, PQ) – kontroly přístroje při používání.

Úroveň I se zabývá počáteční fází výběru zařízení a dodavatele. V této fázi jsou specifikovány klíčové funkčnosti a definovány úrovně výkonnosti. Kromě toho jsou definovány požadavky na další služby, včetně kalibrace, údržby a školení, podle potřeb týkajících se zamýšleného využití přístroje a vlastní způsobilosti laboratoře.

Úroveň II pojednává o úkonech, které se mají provést a zdokumentovat, když zařízení je dodáno a nainstalováno, před tím, než může být zapojeno do rutinního používání. Takové úkony budou obvykle spočívat v kontrole, zda zařízení bylo dodáno v dobrém stavu, podle objednávky a v posouzení jeho plné funkčnosti ve zvoleném prostředí. Jedná se o úvodní kontroly prováděné dodavatelem, následované úplnou kontrolou klíčových výkonnostních parametrů přístroje, bez zřetele na nějakou analytickou metodu. V případě potřeby se v rámci této etapy provádí kalibrace. Uvolnění pro další používání se musí zdokumentovat a schválit osobou odpovídající za přístroj.

Provedení těchto kontrol před uvolněním pro používání tvoří základ pro periodické hodnocení funkčnosti přístroje (úroveň III). Musí se provádět v časových intervalech, které závisí na četnosti používání a poznatcích o stabilitě přístroje v daných

podmínkách používání. Tyto kontroly se musí též provádět při přestěhování přístroje, nebo po zásadních opravách nebo činnostech údržby. Pro měřicí zařízení musí být sestaven proces „metrologické confirmace“ (dále vysvětlen v oddíle 13.2.2), aby se zajistilo, že jeho příslušné metrologické charakteristiky jsou neustále pod kontrolou. Přejímací kritéria pro testované parametry by měly vzít v úvahu specifikace od výrobce přístroje, jakož i požadavky pro zamýšlené použití zařízení.

Posléze by měly být naplánovány kontroly výkonu zařízení při rutinním používání, ke každodennímu potvrzení, že se dosahuje stejná úroveň kvality (úroveň IV). Tyto kontroly jsou obvykle součástí samotné analytické metody, pokud jde o analytickou odezvu slepého pokusu a kalibračních standardů. Regulační diagramy pro takové odezvy, stejně jako QC vzorky, které se používají jako součást analytických metod, umožňují záznam a sledování výkonu zařízení v čase. Další pokyny a praktické příklady (např. pro kvalifikaci spektrofotometrů, hmotnostních spektrometrů, HPLC) jsou k dispozici [36].

13.2 Kategorie zařízení

13.2.1 Veškerá zařízení používaná v laboratořích (včetně souvisejícího softwaru) musí mít vyhovující specifikaci pro zamýšlený účel a musí být udržována a metrologicky kontrolována ve shodě s jejich použitím. (viz oddíl 13.2.2). Zařízení běžně používaná v analytické laboratoři se dělí do následujících skupin:

- i) obecné servisní vybavení, které se nepoužívá k měření nebo s minimálním vlivem na měření (např. varné plotýnky, míchadla, skleněné nádoby nepoužívané k odměřování objemů a nádoby pro hrubá odměřování objemů) a laboratorní topné nebo ventilační systémy;
- ii) měřicí zařízení, včetně volumetrického vybavení (např. baňky, pipety, pyknometry, byrety) a další vybavení (např. hustoměry, trubkové viskozimetry tvaru U, teploměry, časoměrná zařízení, spektrometry, chromatografy, elektrochemická měřidla, váhy);
- iii) fyzikální etalony (závaží, referenční teploměry);

iv) počítače a datové procesory.

13.2.2 Laboratoře mohou získat pokyny týkající se správy procesů měření a metrologické confirmace měřících zařízení z ISO 10012 [37], kde mohou nalézt pomoc s návrhem účinných metrologických procesů. Podle definice uvedené v této normě ‚metrologická confirmace‘ obvykle zahrnuje kalibraci a kontrolu stavu kalibrace; údržbu nebo opravu, následovanou rekalibrací podle potřeby; srovnání s metrologickými požadavky pro zamýšlené použití; a označení plombou nebo štítkem podle potřeby. Typickými příklady ukazatelů, pro které by měly být stanoveny metrologické požadavky, jsou: měřicí rozsah, rozlišení, opakovatelnost a pravdivost.

13.3 Obecné servisní zařízení

13.3.1 Obecné servisní zařízení se zpravidla udržuje pouze čištěním a kontrolami bezpečnosti provozu, uskutečněnými podle potřeby. Metrologické kontroly jsou nezbytné v případech, ve kterých nastavení může významně ovlivnit zkoušku nebo výsledek analýzy (např. teplota muflové pece nebo lázeň s konstantní teplotou). Tyto kontroly se musí plánovat, zdokumentovat a zaznamenat.

13.4 Měřicí přístroje

13.4.1 Parametry některého volumetrického (a obdobného) skleněného nádobí jsou závislé na konkrétních faktorech, které mohou být ovlivněny metodami čištění apod. Kromě nutnosti striktních postupů pro údržbu, taková zařízení mohou vyžadovat pravidelnější a naplánované metrologické kontroly, v závislosti na použití. Například technické parametry pyknometrů, trubicových viskozimetrů, pipet a byret jsou závislé na ‚smáčivosti‘ a povrchovém napětí. Postupy čištění se musí zvolit tak, aby nedocházelo k narušování těchto vlastností. Taková plánovaná údržba a metrologické kontroly činnosti musí být zdokumentovány a zaznamenány.

13.4.2 Je třeba věnovat pozornost možné kontaminaci vznikající buď z vlastního materiálu samotného zařízení, který nemusí být inertní, nebo kontaminacím z předchozího použití. V případě odměrného nádobí mohou být kritickými faktory postupy čištění, skladování a samo uložení volumetrického nádobí, zejména pro stopové analýzy, kdy může hrát významnou roli vyluhování a adsorpce.

13.4.3 Správné používání ve spojení s periodickým servisem, čištěním a kalibrací nemusí nutně zajistit, že přístroj funguje odpovídajícím způsobem. Podle

potřeby se musí dělat periodické kontroly technických parametrů (např. kontrola odezvy, stability a linearity zdrojů, senzorů a detektorů, separační účinnosti chromatografických systémů, rozlišení, nastavení a přesnosti vlnové délky spektrometrů, atd.), viz příloha B. Laboratoře musí zajistit, že zařízení pro zkoušky a kalibraci (a veškerý související software) jsou chráněny proti neoprávněným úpravám a podléhají systematickému přístupu při přenosu korekčních faktorů. Mohou se požadovat další dodatečné kontroly, když zařízení bylo použito mimo laboratoř, například při provádění testů v terénu.

13.4.4 Četnost takových kontrol technických parametrů může být určena v návodech pro použití nebo v pracovních postupech. Pokud tomu tak není, pak bude určena podle zkušeností a na základě potřeby, typu a předchozí výkonnosti zařízení. Interval mezi kontrolami by měly být kratší než doba, v níž se v praxi projeví posun parametrů zařízení vně přijatelných mezí.

13.4.5 Často je možné začlenit kontroly výkonnostních parametrů – kontroly vhodnosti systému (system suitability checks) – do zkušebních postupů (například založené na úrovni očekávané odezvy detektoru nebo odezvy senzoru na referenční materiály, rozlišení směsí složek v separačních systémech, spektrálních charakteristikách standardů - etalonů, atd.). Tyto kontroly musí být uspokojivě dokončeny a zaznamenány dříve, než bude zařízení použito.

13.4.6 V některých případech jsou zkouška a její provedení ve skutečnosti definovány použitým zařízením a pak je nutné potvrdit, že dané zařízení je ve shodě s odpovídajícími specifikacemi. Například hodnoty teploty vzplanutí určitého hořlavého vzorku jsou závislé na rozměrech a geometrii přístroje použitého ke zkoušení.

13.5 Fyzikální etalony

13.5.1 Tam, kde jsou kritické fyzikální parametry pro správné provedení určité zkoušky, musí mít laboratoř příslušný kalibrační etalon jako prostředek kalibrace nebo k němu musí mít přístup.

13.5.2 Etalony by měly být uchovávány a používány tak, aby se zachovala jejich kalibrační funkce. Zvláštní pozornost by měla být věnována doporučením pro skladování uvedeným v dokumentaci dodávané s etalonem. Certifikáty a další příslušná dokumentace by měly být uchovávány takovým způsobem, aby byly snadno dostupné, pokud standardy měření (etalony) jsou

používány i poté, a to tak dlouho, jak je považováno za nezbytné, k dokumentování metrologické návaznosti měření, která je s nimi spojena. Kontroly stavu kalibrace by měla probíhat v pravidelných intervalech a laboratoře by měly stanovit kritéria přijatelnosti pro výsledky svých metrologických kontrol.

13.6 Počítače a datové procesory

13.6.1 Požadavky na počítače jsou uvedeny v oddílu 22.

14 Reakční činidla a spotřební materiál

14.1 Kvalita činidel a jiných spotřebních materiálů musí odpovídat jejich zamýšlenému použití. Je třeba věnovat pozornost výběru, nákupu, převímce a skladování činidel.

14.2 Dodavatelé kritických reagensů a spotřebního materiálu by měli být hodnoceni a schvalováni; příslušné dokumenty a záznamy by se měly uchovávat. Účelem takového hodnocení je předcházet odchylkám od očekávané kvality výsledků měření, které mohou vzniknout z nedostatků při dodržení požadavků u některých kritických dodávek. Tento proces by měl vycházet z hodnocení rizik pro činidla a dodávané materiály. Mezi klíčové pokládané otázky lze zařadit:

- Co se může stát, když by daný produkt přestal splňovat příslušné specifikace?
- Jaké by byly důsledky pro laboratorní práce?
- Proč k takovému selhání může dojít?
- Existují faktory, které mohou snížit buď pravděpodobnost takového selhání, nebo jeho následky? Je taková úroveň rizika přijatelná?

Další pokyny týkající se posuzování a managementu rizik obsahují dokumenty ISO [38-40].

14.3 Dokumenty vztahující se k nákupu činidel a další skutečnosti ovlivňující kvalitu laboratorního provozu musí obsahovat přiměřený popis objednávky. Objednávka musí jasně identifikovat požadované specifikace a účel, pro který jsou činidla zakoupena. Tyto dokumenty by měly být přezkoumávány a schvalovány podle potřeby před předáním.

14.4 V případech, kdy je kvalita činidel pro zkoušku kritická, měla by se kvalita nové šarže ověřit proti předchozí šarži, pokud je starší šarže stále použitelná. Avšak ve všech případech, chemikálie a další spotřební materiál by měly být kontrolovány a ověřeny, zda splňují stanovené specifikace.

14.5 Činidla dodaná do laboratoře by měla být označena datem přijetí, otevření a expirace spolu s jménem osoby, která otevřela činidlo. Laboratoř musí zajistit, že používání činidel je v souladu s datem jejich expirace. Za tímto účelem by se mělo používat pravidlo FIFO (First In-First Out - „první dodán, první pryč“) nebo FEFO (First Expired-First Out - „první expiroval- první pryč“).

14.6 Stupeň kvality všech používaných kritických činidel (včetně vody) by měl být v postupu uveden spolu s pokyny pro opatření, která je třeba dodržet při jejich přípravě, skladování a používání. Tato opatření zahrnují toxicitu, hořlavost, stabilitu vůči teplu, vzduchu a světlu, reaktivitu s jinými chemikáliemi, reaktivitu vůči určitým obalům a jiná rizika. Činidla a referenční materiály připravené v laboratoři by měly mít označení, která identifikují látku, koncentraci, rozpouštědlo (je-li jiné než voda), veškerá speciální opatření nebo rizika, omezení použití a datum přípravy nebo expirace. Osoba odpovědná za přípravu musí být identifikovatelná buď ze štítku, nebo ze záznamů.

15 Metrologická návaznost

15.1 Formální definice metrologické návaznosti je uvedena v 3.15. Praktickou příručku vydaly Eurachem/CITAC [14] a IUPAC [41]. Návaznost je nezbytná, protože poskytuje vazbu, která zajistí, že výsledky měření získané v různých laboratořích nebo v různých časových obdobích budou srovnatelné. K dosažení tohoto cíle je nutné propojit všechny jednotlivé výsledky měření k nějaké společné stabilní referenci. Takovými referenčními body mohou být jednotka měření (nejlépe z těch, která jsou v mezinárodně uznávaném systému jednotek, SI), postup měření, např. standardní (normalizovaná) metoda nebo referenční materiál. Kompletního řetězce návaznosti se dosáhne prostřednictvím hierarchie kalibrace sestávající z primárních etalonů (nebo jiných standardů měření vysoké úrovně), které se používají k vytvoření sekundárních etalonů - standardů měření, které se mohou použít pro kalibraci pracovních standardů, a souvisejících měřících systémů. Laboratoře obvykle nakupují své etalony (standards) od komerčních výrobců. Tyto jsou dodávány s certifikáty prokazujícími jejich návaznost na etalony (standards) vyšší úrovně. ILAC dokument P10 [42] popisuje obecné zásady ILAC vůči požadavkům na metrologickou návaznost uváděnými v ISO/IEC 17025 [2] a ISO 15189 [3], a poskytuje laboratořím návod jak řešit otázky návaznosti. Je třeba poznamenat, že každý krok v řetězci návaznosti zvyšuje nejistotu. Tam, kde je to možné, by se návaznost na jednotky SI jednotky prostřednictvím vhodných etalonů (standardů) měla zdokumentovat s cílem podpořit porovnatelnost výsledků měření v čase a místě. Je známo, že některé výsledky měření (např. pH, koncentrace některých biologických látek, tvrdost) nemají jednotky SI, ale i ty lze vymezit. Tyto výsledky měření by měly být návazné na mezinárodně dohodnuté reference (například stupnice pH, referenční materiály WHO nebo Mohsovu stupnici). I když návaznost k SI je ideálem, není jedinou možností pro počátek řetězce návaznosti.

15.2 Výsledky chemických měření jsou založeny na výpočtu hodnoty měřené veličiny pomocí modelu (rovnice) měření, která obsahuje hodnoty dalších veličin, jako jsou hmotnost, objem, koncentrace chemických standardů atd. Aby předmětný výsledek měření byl návazný, musí být návazné též všechny veličiny, které se vyskytují v rovnici. Další veličiny, které se nevyskytují v rovnici měření, jako jsou např. pH, teplota atd., mohou rovněž významným způsobem ovlivnit

výsledek. V takovém případě výsledky měření, používané k regulaci těchto veličin, musí být též návazné k příslušným referencím. Pro ostatní měření (např. procento tuku v potravinách) porovnatelnost výsledků měření lze dosáhnout pouze použitím dohodnutých metod. V takových případech je pak měřená veličina definována metodou a návaznost je zajištěna, jak je popsáno v oddílu 15.5.

15.3 Zajištění návaznosti fyzikálních veličin, jako je hmotnost, objem atd., lze snadno dosáhnout na úrovni nejistoty potřebné pro analytická měření kalibrací příslušného zařízení dle stanovených postupů pomocí etalonů. Problémovými oblastmi pro analytiku jsou obvykle kalibrace a validace metod. Kalibrace je obecně založena na opakovaném měření vhodných kalibrátorů majících hodnoty s prokazatelnou návazností, např. čisté látky nebo roztoky čistých látek. Důležitými hledisky jsou identita a čistota zvolených referenčních materiálů, přičemž identita je častějším problémem v organické chemii, kde se často vyžadují strukturní podrobnosti a kde může snadno dojít k záměně s obdobnými složkami. Nejistota čistoty látky použité jako referenční materiál, stejně jako příspěvky z přípravy souboru standardů, bude součástí bilance nejistoty pro výsledky měření spolu s vlastní nejistotou kalibrace (viz příručka Eurachem/CITAC [1] pro podrobnější zpracování této otázky). Pouze v případě některých organických materiálů, kdy mohou být problémy s čistotou a stabilitou zásadní, nebo kde se požaduje nízká nejistota, bude čistota představovat hlavní problém. Hlavním problémem v chemické analýze je různé analytické chování atomů a molekul v závislosti na jejich okolním prostředí, tedy látka v čisté vodě se bude chovat odlišně od téže látky ve vzorku potravin, odpadní vody nebo krve. Toto se nazývá ‚vlivem matrice‘. Tedy vedle kalibrace měřícího zařízení spoléhá návaznost výsledků měření v analytice také na validaci, abychom zajistili, že metoda ve skutečnosti měří to, na co je k měření určena (např. hmotnostní zlomek metylrtuti v rybách) a potvrzení, že rovnice měření pro výpočet výsledků, včetně vhodných faktorů ‚výťažnosti‘, je-li to nezbytné, je platná. Kromě toho validace poskytuje důležité informace o výkonnosti metody, které lze využít k odhadu nejistoty výsledků měření [1, 43]. Podrobnější diskuse o validaci metody je uvedena v oddílu 18.

15.4 V mnoha analýzách, kde jsou obecně potřebné extrakce, rozklady, derivatizace nebo

zmýdelňování, může být hlavním problémem získání uspokojivých údajů o množství analytu v původním vzorku v porovnání k množství přítomnému ve vzorku na konci procesu měření. Vychýlení může být způsobeno nekompletní výtěžností analytu z matrice vzorku, ztrátami při zpracování, kontaminací nebo interferencemi. Podrobný popis těchto otázek je podán v publikaci IUPAC [44]. Mezi dostupné strategie pro řešení problému vychýlení metod patří:

- použití primárních nebo referenčních metod se známým a malým vychýlením (systematickou chybou),
- porovnání s certifikovanými referenčními materiály s podobnou matricí,
- měření vzorků s přídavkem a slepých vzorků,
- studie ztrát, kontaminace, interferencí a vlivů matrice,
- mezilaboratorní studie podle ISO 5725 [45-50].

Stanovení návaznosti výsledků měření u vzorků vyžadujících extenzivní zpracování vyžaduje vztáhnout vychýlení měření k odpovídajícím deklarovaným referenčním hodnotám, jako jsou například hodnoty matricových referenčních materiálů. Je třeba poznamenat, že měření výtěžnosti vzorků s přídavkem nemusí nutně zcela simulovat extrakci nativního analytu ze vzorků. Obvykle mohou nastat potíže s extrakcí z pevných látek. Například přidaný analyt je volně dostupný na povrchu částic vzorku, zatímco nativní analyt je pevně vázán uvnitř částic, a tudíž hůře extrahovatelný. Potíže mohou též činit, za určitých okolností, kapalné vzorky, nebo i vzorky po rozkladu. Například v biologických vzorcích, asociace s biomolekulami nositele může být odpovědná za snížení extrahovaného množství ve srovnání s extrakcí téhož analytu přidaného do vzorku. Je důležité si uvědomit, že faktory výtěžnosti, je-li použita, se stávají součástí modelu měření a jako takové, budou vždy přispívat k nejistotě měření výsledku koncového měření.

V ostatních případech omezení pro dosažení návaznosti až k SI pochází z obtížnosti vyhodnocení vychýlení (bias) a jeho nejistoty, například u výtěžnosti analytů z komplexních matic. Jednou z možností je definovat měřenou veličinu metodou a zajistit návaznost jak je popsáno v oddílu 15.5. Taková měření mají „nižší úroveň“ návaznosti, ale mají také menší nejistoty měření, vzhledem ke stanoveným referencím. Případně lze vychýlení odhadnout a provádět korekci a odhad nejistoty náležející odhadovanému vychýlení zahrnout do

vyhodnocení celkové nejistoty. V mnoha případech se korekce na vychýlení neprovádí, ale bere se v úvahu při odhadu nejistoty měření [43].

15.5 Většinu výsledků měření z chemické analýzy lze učinit v zásadě návazné k molu. V případech, kdy je analyt definován postupem, jako je například extrahovatelný tuk nebo protein vztahovaný ke stanovení dusíku, pak zajištění návaznosti výsledků měření k molu není proveditelné. V takových případech je veličina definována metodou a změny v protokolu (např. jiné rozpouštědlo nebo odlišný konverzní faktor) vedou k odlišné měřené veličině. Při použití takových metod je návaznost vázána k dohodnuté metodě, např. k standardní (normalizované) metodě, která musí být přesně dodržována, jakož i k odpovídajícím jednotkám SI pro veličiny použité pro výpočet výsledku, např. hmotnosti a objemu, hodnotám poskytovaným metodou nebo hodnotám, jejichž nositeli jsou referenční materiály. Tyto metody se nazývají empirické metody.

16 Nejistota měření

16.1 Nejistota měření je formálně definována v odstavci 3.16. Správná praxe ve vyhodnocování nejistoty měření je popsána v mezinárodní příručce [51] a doporučení pro harmonizaci hodnocení nejistoty jsou dány EA [52]. Interpretace pro chemická měření, včetně několika zpracovaných příkladů, je uvedena v Pokynu Eurachem/CITAC [1]. Nejistota měření charakterizuje rozsah hodnot, přiřaditelných měřené veličině na dané konfidenční úrovni. S každým výsledkem měření je spojená nejistota, která vyplývá z chyb vznikajících v různých fázích odběru vzorků a analýzy a z nedokonalé znalosti faktorů, ovlivňujících výsledek. Aby měla měření praktický význam, je nezbytné mít určité znalosti o jejich nejistotě. Prohlášení o nejistotě, přiřazené výsledku, poskytuje zákazníkovi informaci o „kvalitě“ výsledku.

16.2 ISO/IEC 17025 [2] požaduje, aby laboratoře vyhodnocovaly nejistotu svých výsledků měření. Rovněž existuje požadavek uvádět nejistoty měření za určitých okolností, například když je to zapotřebí k interpretaci výsledku zkoušky (což je poměrně častý případ) nebo pokud o to žádá zákazník.

16.3 Odhad nejistoty měření poskytuje několik výhod jak pro akreditované, tak i neakreditované laboratoře, včetně:

- Lepší znalosti (celkových či jednotlivých) faktorů, které ovlivňují výsledek měření. To může poskytnout klíčové informace pro zlepšení/optimalizaci metody a identifikaci účinných a nákladově efektivních nápravných opatření, pokud je to nutné.
- Jasný a kvantitativní údaj o kvalitě výsledků měření.
- Konkurenční výhodu vzhledem k přidané hodnotě, kterou odhad nejistoty může poskytnout zákazníkům, a to zejména při posuzování shody se specifikacemi.
- Méně přísnou kontrolu ovlivňujících veličin (např. okolní teplota, hodnota pH vzorku), u kterých prokazuje hodnocení nejistoty, že poskytují zanedbatelný příspěvek k celkové nejistotě výsledku měření.

16.4 Na výsledek analytického měření má vliv celá řada faktorů. Například vlivy teploty na měřidla objemu, odražené a rozptýlené světlo ve spektroskopických přístrojích, změny zdrojového elektrického napětí, interpretace postupu analytikem

a nedokonalé výtěžnosti extrakce, to vše může potenciálně ovlivnit výsledek. Pokud je to rozumně možné, musí se takové chyby minimalizovat externí kontrolou nebo přímo korigovat například použitím vhodného korekčního koeficientu. Přesný vliv na výsledek jednotlivého měření je však nemožné získat. Je tomu tak proto, že se různé faktory mění experiment od experimentu, a že vliv každého z faktorů na výsledek není nikdy přesně znám. Z tohoto důvodu se musí pravděpodobný rozsah odchylky jen odhadovat.

16.5 Každý krok v procesu měření - jako je příprava vzorku, extrakce, předčištění, zakoncentrování nebo ředění, kalibrace přístrojů (včetně přípravy RM), instrumentální analýzy a zpracování získaných dat - bude přispívat k nejistotě měření. Primárním úkolem při získávání odhadu hodnoty nejistoty výsledku měření je identifikace závažných zdrojů nejistoty a přiřazení hodnoty ke každému významnému příspěvku. Jednotlivé příspěvky se pak musí sloučit, aby bylo možno získat výslednou hodnotu. (návod viz [1]). O jednotlivých identifikovaných zdrojích nejistoty, hodnotě každého příspěvku a o zdroji hodnoty (například opakovaná měření, údaje převzaté z literatury, údaje CRM, atd.) je třeba vést záznamy.

16.6 Součástí nejistoty je možno vyhodnocovat jednotlivě nebo v příhodných skupinách [43, 53]. Data ze studie preciznosti v rámci validace metody mohou například sloužit k odhadu celkového příspěvku náhodné variability, pocházející z řady kroků v průběhu procesu měření. Obdobně může být odhad celkového vychýlení (bias) a jeho nejistoty odvozen z analýzy matricově podobných certifikovaných referenčních materiálů a ze studií s přidávkou (spiky).

16.7 Když se složky nejistoty odhadují po skupinách, je nicméně důležité zaznamenat zdroje nejistoty patřící do určité skupiny a zaznamenat hodnoty jednotlivých složek nejistoty, pokud jsou dostupné, pro kontrolu příspěvku skupiny.

16.8 Pokud se používají informace z mezilaboratorních studií, je třeba uvažovat nejistoty, které v nich nejsou obsaženy. Další pokyny k tomuto tématu lze nalézt v ISO 21748 [54].

16.9 Všechny příspěvky nejistoty se musí vyjádřit u každého zdroje jako směrodatné odchylky nebo relativní směrodatné odchylky [51]. V některých případech to bude vyžadovat konverzi

dat. Nejistota vyjádřená jako směrodatná odchylka se nazývá „standardní nejistotou“ a má symbol u . Podrobnosti o tom, jak vypočítat standardní nejistoty z různých typů dat, lze nalézt v Pokynu Eurachem/CITAC [13]. Je zde rovněž vysvětleno slučování jednotlivých složek k získání kombinované standardní nejistoty.

16.10 Pro vyjádření nejistoty výsledku na určité konfidenční úrovni by měla být celková nejistota vyjádřena jako násobek vypočtené kombinované standardní nejistoty (tento násobek se nazývá rozšířenou nejistotou, U). Doporučený násobitel (koeficient rozšíření, k) je 2, to znamená, rozšířená nejistota je rovna $2u$. Mají-li příspěvky původ v chybách s normálním rozdělením, odpovídá tato hodnota přibližně 95% konfidenčnímu intervalu.

16.11 Obvykle není nutné vyhodnocovat nejistoty pro každou zkoušku a typ vzorku. Běžně dostačuje vyhodnotit nejistotu v rámci rozsahu metody a použít takto získané informace k odhadu nejistoty měření výsledků získaných touto metodou při jejím rutinním používání.

16.12 Nejistota výsledku měření by se měla sdělovat takovým způsobem, aby umožňoval zákazníkům interpretovat výsledky jednoznačně, přičemž se zohlední úroveň důvěryhodnosti, kterou je jim možno přičítat. Výsledek měření se proto obvykle udává jako $y \pm U$, s vyznačením použitého koeficientu rozšíření (k), očekávané konfidenční úrovně a popisu nebo odkazu na postup použitý pro vyhodnocení nejistoty.

16.13 Počet platných číslic používaných při uvádění výsledku měření a jeho nejistoty by měly být v souladu s možnostmi měření. Tedy pro většinu analytických měření hodnoty pro rozšířenou nejistotu by měly být vykazovány na ne více než dvě platné číslice. Výsledek měření by měl být zaokrouhlován [55] v souladu s uváděnou nejistotou. Například u výsledku $215,342 \text{ mg kg}^{-1}$ s odhadem kombinované standardní nejistoty $5,12 \text{ mg kg}^{-1}$, který odpovídá rozšířené nejistotě $10,24 \text{ mg kg}^{-1}$, uváděným výsledkem by měl být: $215 \text{ mg kg}^{-1} \pm 10 \text{ mg kg}^{-1}$ ($k = 2$, 95% konfidenční úroveň).

17 Metody/postupy pro kalibrace a zkoušky

17.1 Laboratoř odpovídá za to, že používá postupy, které jsou vhodné pro požadované použití. Laboratoř může použít vlastní posouzení, může zvolit metodu po konzultaci se zákazníkem, nebo metoda může být upřesněna v nařízení nebo zákazníkem. Jsou-li metody stanoveny zákazníkem, musí laboratoř zajistit kapacitu pro jejich provedení a dosažení požadavků na kvalitu předem dohodnutých se zákazníkem.

17.2 Normy o kvalitě často upřednostňují používání normalizovaných (standardních) postupů² nebo postupů otestovaných v mezilaboratorních studiích, pokud je to možné. Zatímco tento přístup je žádoucí v případech širokého používání metody nebo v případě legislativních předpisů, může mít někdy laboratoř svoji vlastní, vhodnější metodu. Nejdůležitějším aspektem při rozhodování je to, zda je metoda vhodná pro zamýšlený účel, validována odpovídajícím způsobem a zdokumentována a zda poskytuje výsledky návazné k uvedeným referencím s patřičnou úrovní nejistoty.

17.3 Validace normalizovaných (standardních) metod nebo metod otestovaných mezilaboratorním porovnáváním by neměla být považována za samozřejmost. Laboratoř by se měla ujistit, že validace metody odpovídá požadovanému účelu a že pracovníci laboratoře jsou schopni dosahovat uváděné výkonnostní parametry postupu. Pokyny k tématu verifikace výkonnosti normalizované (standardní) metody uvádí ISO 21748 [54].

17.4 Metody vyvinuté v laboratoři musí být validovány odpovídajícím způsobem, zdokumentovány a schváleny před použitím. Odhad nejistoty by měl být součástí tohoto procesu validace. Pokyny pro validaci metod a nejistotu měření jsou uvedeny v oddílech 18 a 16, v uvedeném pořadí.

17.5 Dokumentace metod musí obsahovat:

- informace o rozsahu použitelnosti metody a jakýchkoli omezeních,
- hodnoty klíčových výkonnostních charakteristik, jako je opakovatelnost, vychýlení (bias) a mez detekce,
- postupy kalibrace a řízení kvality (QC).

Měly by být připojeny též informace o tom, jak se musí výsledek uvádět, včetně prohlášení o jeho nejistotě měření, spolu s pokyny, jak se vypořádat se selháním nebo s výsledky zkoušek mimo specifikace. Pokyn ke zkoumání a uvádění výsledků mimo specifikaci poskytuje IUPAC/CITAC [56]. Pro dokumentaci metod může být vhodné přijmout společný formát, například jako v normě ISO 78-2 [57], která poskytuje užitečný vzor. Dokumentace metod je rovněž diskutována v příručce Eurachem o validaci metod [12]. Kromě toho jsou dostupné informace z jiných zdrojů, jako jsou národní normalizační orgány a akreditační orgány.

17.6 Vývoj v metodice a technikách bude vyžadovat, aby se metody čas od času měnily. Modifikace metod může být také nutná v důsledku zjištění špatné výkonnosti ve zkoušení způsobilosti, nebo nesplnění kritéria interního řízení kvality. Způsob dokumentace musí proto podléhat přiměřenému řízení dokumentů. Na každé kopii metody by se měly uvádět číslo a datum vydání, vydávající instituce a číslo kopie. Ze záznamů se musí zjistit, která verze metody je schválena k používání.

17.7 Zastaralé metody by měly být staženy, ale musí být zachovány pro účely archivace a zřetelně označeny jako neplatné. Měl by být stanoven rozdíl ve výkonnosti mezi revidovanými a vyřazovanými metodami tak, aby bylo možné porovnávat staré a nové údaje.

17.8 Když jsou metody upravovány, je třeba zvážit, zda je také třeba aktualizovat validaci. To bude záviset na rozsahu a významu změn. Modifikace může být menšího charakteru, zahrnující odlišné velikosti vzorku, odlišná činidla atd. Alternativně může představovat významné změny, jako je například použití odlišných technologií a metodologie. Revalidace by se měla rovněž zvážit po změnách v umístění nebo změně instrumentace. Rozsah revalidace bude záviset na povaze změny. Laboratoř, s přihlédnutím k povaze svých zkoušek, by měla stanovit pravidla týkající se rozsahu požadované revalidace.

17.9 Vyžaduje se pravidelná (i když ne nutně častá) revize výkonnosti, aby zajistilo, že metody jsou stále vhodné pro daný účel. To se může provádět celkovým přezkoumáním výsledků těch postupů pro zajištění kvality výsledků zkoušek, které laboratoř používá, jako jsou výsledky interní kontroly kvality dat a výsledky zkoušení způsobilosti (PT).

² Poznámka překladatelů: normalizovanou metodou je míněna metoda publikovaná v technické normě. Standardní metoda je pojem širší zahrnující i normalizované metody.

18 Validace metod

18.1 Dříve, než je metoda předána do rutinního užívání, musí se provést kontrola k zajištění toho, že výkonnostní charakteristiky metody jsou pochopeny a musí být prokázáno, že metoda je vědecky vhodná pro podmínky, za kterých má být používána. Tyto kontroly jsou souhrnně označovány jako validace. Validací metody se pomocí systematických laboratorních studií stanoví, že metoda je vhodná pro daný účel, tj. že její výkonnostní charakteristiky jsou schopny produkovat výsledky v souladu s potřebami zákazníka. Validační studie metody začíná jasnými, dostatečně podrobnými a jednoznačnými popisy jak měřené veličiny, tak metody. Pokyny, jak toho dosáhnout, poskytuje Eurachem v dokumentech [11, 12]. Dalším krokem je specifikace kritérií, která mají být splněna, pokud jde o analytickou výkonnost. V některých případech mohou být jasné uvedena v nařízeních (viz např. Nařízení Komise (ES) č. 333/2007 [22]), ale obvykle je úkolem laboratoře převádět potřeby zákazníka na analytické požadavky. Nejdůležitější výkonnostní charakteristiky obvykle zahrnuté ve validační studii jsou:

- selektivita (řešení možných problémů s interferencemi),
- pracovní rozsah a linearita,
- mez detekce / mez stanovitelnosti,
- preciznost (jediná laboratoř: opakovatelnost, mezilehlá preciznost),
- pravdivost (zabývající se vychýlením, výtěžností a návazností),
- robustnost,
- nejistota měření.

Výše uvedené charakteristiky jsou vzájemně propojeny. Mnohé z nich přispívají k celkové nejistotě měření. U rutinních aplikací poskytují údaje generované v průběhu příslušně plánované validační studie nejkompaktnější informace pro spolehlivé vyhodnocení nejistoty měření (viz oddíl 16).

Dobrá praxe při validaci metod je popsána v příručce Eurachem [12], ke které odkazujeme čtenáře pro podrobnější vysvětlení a návod k tomuto tématu. Všimněme si, že neexistuje jednohlasná shoda ohledně interpretace některých z výše uvedených pojmů a konvencí používaných při jejich stanovování. Při uvádění validačních dat je proto vhodné uvést všechny použité konvence.

18.2 Rozsah validace musí být jasně uveden v dokumentované metodě, aby uživatelé mohli posoudit vhodnost metody pro své konkrétní potřeby. To lze provést odpovídajícím souhrnem výsledků a odkazem na samostatnou validační zprávu.

18.3 Standardní metody jsou normálně vyvinuty a validovány mezilaboratorně skupinou odborníků [45-50]. Tento vývoj by měl zahrnovat zvažování všech potřebných aspektů validace a související nejistoty. Nicméně, odpovědnost zůstává stále na uživateli, aby zajistil, že validace dokumentovaná v metodě je dostatečně kompletní, aby plně uspokojila jeho potřeby. To znamená, že by měly být identifikovány a vyhodnoceny všechny faktory, které by mohly ovlivnit výsledky měření v rámci stanoveného rozsahu metody, avšak nejsou dostatečně zahrnuty v mezilaboratorní studii, a to z hlediska jejich příspěvku k parametrům, které podléhají validaci, a zejména k odhadu nejistoty měření. I když je validace dokončena, uživatel si bude muset ověřit, že dokumentované výkonnostní charakteristiky (např. pravdivost a preciznost) mohou být ve vlastní laboratoři dosaženy a že jsou vhodné pro daný účel.

18.4 Jak bylo uvedeno výše, existují různé možnosti týkající se terminologie a procesu validace metod. Další informace o terminologii naleznete v příručce VIM [10] a pokynu Eurachem [11]. Následující vysvětlení doplňují ta, která jsou uvedena v ostatních částech tohoto pokynu a která mají poskytnout spíše návod než konečný pohled. Následující parametry se většinou týkají *kvantitativních metod*, ale některé další poznámky týkající se kvalitativních metod uvádí kapitola 18.10.

18.5 **Selektivita** metody se týká rozsahu, v jakém může být metoda použita pro stanovení určitých analytů ve směsích nebo maticích bez interferencí jiných složek s podobnými charakteristikami. Použitelnost metody by měla být zkoumána s použitím různých vzorků, od čistých měřicích standardů až po směsi s komplexními maticemi. V každém případě by měla být stanovena výtěžnost analyzovaných látek a měly by být řádně uvedeny vliv očekávaných interferencí. Jakákoli omezení použitelnosti metody by měla být zaznamenána v dokumentaci k metodě.

18.6 **Pracovní rozsah a linearita:** Pro kvantitativní analýzu je pracovní rozsah metody určen zkoumáním laboratorních vzorků s různými

koncentracemi analytu a stanovením koncentračního rozsahu, pro který lze dosáhnout přijatelné nejistoty. Předpokladem pro provedení stanovení je vytvoření kalibrační funkce koncového měřicího přístroje. Z tohoto důvodu může být důležité zvážit odděleně pracovní rozsah metody a pracovní rozsah přístroje. V obou případech je pracovní rozsah obecně rozsáhlejší než lineární rozsah, který je určen analýzou určitého počtu vzorků různých koncentrací analytu a výpočtem regresní statistiky z výsledků, obvykle s použitím metody nejmenších čtverců. Pro pracovní rozsah přístroje nemusí být vztah odezvy analytu na koncentraci zcela lineární, aby byla metoda účinná. Není-li pro určitý postup dosaženo linearity, měl by být určen vhodný algoritmus pro kalibraci. Pracovní rozsah musí být stanoven pro každou matici uvedenou v rozsahu metody.

18.7 **Mez detekce (LOD)** je nejnižší množství analytu, které může být detekováno metodou při určené míře spolehlivosti. Její hodnota se pravděpodobně bude lišit u různých typů vzorků. LOD je komplexní parametr, který je obzvláště důležitý při analýze na stopové úrovni. Podrobnější vysvětlení a pokyny naleznete v pokynu Eurachem [12].

18.8 **Mez stanovitelnosti (LOQ)** je nejnižší koncentrace analytu, která může být určena s přijatelnou úrovní nejistoty a může být proto libovolně nastavena jako požadovaná dolní mez pracovního rozsahu metody. Podrobnější vysvětlení a pokyny naleznete v pokynu Eurachem [12].

18.9 **Preciznost** je míra těsnosti shody mezi vzájemně nezávislými výsledky měření získanými za stanovených podmínek. Obvykle se vyjadřuje statistickými parametry, které popisují rozložení výsledků, obvykle směrodatnou odchylkou. Preciznost obecně závisí na koncentraci analytu a tato závislost by měla být stanovena a zdokumentována. Určení „specifikovaných podmínek“ je důležitým aspektem hodnocení preciznosti měření. *Opakovatelnost* je druh preciznosti, u které se očekává, že bude představovat nejmenší rozdíly ve výsledcích. Jedná se o míru variability výsledků, pokud jsou měření provedena na stejném materiálu jedním analytikem, který používá stejnou metodu a zařízení v krátkém časovém rozmezí. Mezilehlá preciznost poskytuje odhad rozptýlení výsledků, jestliže jsou měření na stejném materiálu prováděna v jediné laboratoři za použití stejné metody v prodloužené časové lhůtě, a proto za podmínek, které jsou mnohem variabilnější než podmínky opakovatelnosti. Ostatní parametry se mohou v průběhu studie měnit (např. analytik, činidla, zařízení) a je důležité, aby byly

tyto údaje zdokumentovány. Očekává se, že reprodukovatelnost představuje největší rozptýlení ve výsledcích a je měřítkem variability výsledků měření v různých laboratořích. Preciznost je složkou nejistoty měření (viz oddíl 16). Všimněte si, že existují některé zvláštní aspekty týkající se preciznosti, pokud jde o kvalitativní měření (viz oddíl 18.10).

18.10 Tvrzení o preciznosti popsané v oddíle 18.9 se týkají kvantitativní analýzy. O kvalitativní analýze lze pojednávat poněkud jiným způsobem. Kvalitativní analýza je vlastně měření, které poskytuje odpověď ano/ne na dané prahové hodnotě analytu. Pro kvalitativní metody nemůže být preciznost vyjádřena jako relativní směrodatná odchylka nebo směrodatná odchylka, ale může být vyjádřena jako pravdivě či falešně pozitivní (a negativní) poměr. Tyto poměry by měly být stanoveny při několika koncentracích: pod, při a nad prahovou hodnotou. Je třeba použít údaje z potvrzující metody, pokud je vhodná metoda k dispozici. Pokud taková metoda k dispozici není, mohou být analyzovány slepé vzorky s přídavkem standardu a bez přídavku standardu. Další informace o stanovení výkonnosti kvalitativních metod naleznete v pokynu Eurachem [12].

18.11 Potvrzení (identity) vyžaduje měření více než jednou technikou, přičemž techniky jsou založeny na různých fyzikálně-chemických principech. Potvrzení zvyšuje důvěru v získaný výsledek. V některých aplikacích, například analýza neznámých organických sloučenin plynovou chromatografií, je nezbytné používat potvrzující (konfirmační) techniky.

18.12 **Pravdivost** metody se obecně odhaduje jako vychýlení (bias), tedy systematickou chybou. Ke stanovení vychýlení při validaci se běžně používají tři přístupy:

- i) analýza RM,
- ii) experimenty výtěžnosti pomocí vzorků s přídavkem standardu a
- iii) srovnání s výsledky získanými pomocí jiné metody.

Otázky spojené s odhadem vychýlení (bias) a výtěžnosti jsou popsány v oddíle 15.4.

18.13 **Robustnost (ruggedness, robustness)** poskytuje informace o spolehlivosti metody během normálního používání. Studie robustnosti hodnotí schopnost metody zůstat neovlivněna malými odchylkami v parametrech metody. Jedná se o záměrně zavedení malé změny v metodě

a prozkoumání následků. Může být potřebné zvážit velký počet faktorů, ale protože většina z nich bude mít zanedbatelný vliv, obvykle bude možné měnit několik najednou, zejména pokud se používají nástroje pro plánování pokusů. Běžně používaný přístup je popsán v dokumentu AOAC [58] a praktický příklad jeho uplatnění v oblasti testování reziduí léčiv v potravinách živočišného původu je uveden v rozhodnutí Komise 657/2002/ES [59]. Robustnost je třeba stanovit pro metody vyvinuté v laboratoři. Nicméně obvykle není nezbytné, aby každá laboratoř prováděla testování robustnosti při implementaci standardní (normalizované) metody používané v rámci svého rozsahu, protože robustnost by měla být již stanovena před publikací této metody.

19 Kalibrace

19.1 Kalibrace je definována jako „činnost, která za specifikovaných podmínek v prvním kroku stanoví vztah mezi hodnotami veličiny s nejistotami měření poskytnutými etalony a odpovídajícími indikacemi s přidruženými nejistotami měření a ve druhém kroku použije tyto informace ke stanovení vztahu pro získání výsledku měření z indikace“ [10]. Diskuse k pojmu kalibrace lze nalézt v pokynu Eurachem [11]. Obvyklý způsob provádění kalibrace je podrobit známé množství veličiny (např. pomocí měřicího standardu) procesu měření a sledovat měřicí odezvy v očekávaném pracovním rozsahu. Podrobnější informace o referenčních materiálech jsou uvedeny v oddíle 20. Pokyny pro lineární kalibrace s využitím referenčních materiálů jsou uvedeny v normě ISO 11095 [60].

19.2 Celkový program pro kalibraci v chemické laboratoři musí být navržen tak, aby zabezpečil, že všechna měření, která mají významný vliv na výsledek zkoušky nebo kalibrace jsou návazná na standardy měření, nejlépe na národní nebo mezinárodní etalony, například CRM (viz oddíl 15). Tam, kde je to vhodné a kde je to možné, měly by být používány certifikované referenční materiály. Tam, kde formálně určené standardy měření (etalony) nejsou k dispozici, by měl být zvolen materiál s vhodnými vlastnostmi, homogenitou a stabilitou, nebo by se měl připravit v laboratoři a používat jako laboratorní standard. Požadované vlastnosti tohoto materiálu by měly být charakterizovány opakovaným testováním, pokud možno ve více než jedné laboratoři a pomocí různých validovaných metod (viz Pokyn ISO 35 [61]).

19.3 Analytické zkoušky mohou být rozděleny do obecných tříd podle typu požadované kalibrace.

19.3.1 Některé analytické zkoušky kriticky závisí na měření fyzikálních vlastností, jako je měření hmotnosti v gravimetrii a objemu měření v odměrné analýze. Vzhledem k tomu, že tato měření mají významný vliv na výsledky zkoušky, vhodný kalibrační program je pro tyto veličiny zásadní. Požadavky a metody pro kalibraci a kontrolu vah jsou popsány v pokynu Euramet [62], zatímco postupy používané při kalibraci odměrného zařízení, například pro pístové pipety a byrety, jsou popsány v ISO 8655 [63-69]. Kromě toho je třeba zvážit kalibrace měřicích přístrojů, které jsou použity ke stanovení čistoty a koncentrace všech chemických standardů.

19.3.2 Kde se používá zkouška k měření empirické vlastnosti vzorku, například bodu vzplanutí (flashpoint), je zařízení často definováno v národní nebo mezinárodní standardní metodě a návazné RM by měly být používány pro účely kalibrace tam, kde jsou k dispozici. Nové nebo nově pořízené vybavení musí být před použitím kontrolováno v laboratoři k zajištění shody se specifikovaným designem, rozměry a výkonnostními charakteristikami.

19.3.3 Přístroje, které vyžadují kalibraci jako součást svého běžného provozu, jako jsou spektrometry, nebo přístroje používané pro chromatografii, mají být kalibrovány pomocí referenčních materiálů známého složení (obvykle roztoky čistých chemikálií).

19.3.4 V některých případech lze kalibraci celého analytického procesu provést porovnáním výstupu měření vzorku s výstupem vzniklým pomocí vhodného RM, který byl podroben celému analytickému procesu jako vzorek. RM může být buď syntetická směs připravená v laboratoři z materiálů známé (a pokud možno certifikované) čistoty, nebo to mohou být zakoupené matriční certifikované RM. Nicméně v těchto případech musí být zajištěna těsná shoda mezi zkušebním vzorkem a matričním RM, pokud jde o povahu matrice a koncentrace analytu. Návod na používání referenčních materiálů poskytuje Pokyn ISO 33 [70].

19.4 V mnoha případech se kalibrace provádí pouze během závěrečné měřicí fáze. Například kalibrace plynového chromatografu může být provedena pomocí řady měřicích standardů, což jsou syntetické roztoky sledovaného analytu při různých koncentracích. Tato kalibrace nebere v úvahu faktory, jako jsou kontaminace nebo ztráty, ke kterým dojde během přípravy takových vzorků, nebo v průběhu extrakce a derivatizace. Proto je nezbytné v rámci procesu validace metody prozkoumat potenciální problémy kontaminace a ztrát užitím matričních referenčních materiálů nebo vzorků s přidavkem standardu během celého měřicího procesu, a navrhnout odpovídajícím způsobem postup každodenní kalibrace a kontrol QC vzorky (viz také oddíl 15.4).

19.5 Individuální kalibrační programy se stanoví na základě konkrétních požadavků analytické metody. Může být nezbytné kontrolovat kalibraci přístroje po každém jeho vypnutí, po servisu nebo

jiné podstatné údržbě. Úroveň a četnost kalibrace by měla být založena na předchozích zkušenostech a měla by probíhat alespoň podle doporučení výrobce. Návod na kalibraci uvádí příloha B, která zahrnuje typické kalibrační intervaly pro různé typy jednoduchých přístrojů a určuje parametry, které mohou vyžadovat kalibraci u složitějších analytických přístrojů. Požadovaná četnost kalibrace bude záviset na stabilitě měřicího systému, požadované míře nejistoty a závažnosti práce. Přístroje jako jsou chromatografy a hmotnostní spektrometry, které jsou ovlivněny driftem, mohou vyžadovat časté použití kontrol driftu a recalibrace v průběhu jednotlivé sekvence měření. Další pokyny pro stanovení vhodných kalibračních intervalů jsou dány OIML [71].

19.6 Postupy pro provádění kalibrací musí být náležitě zdokumentovány jako součást konkrétní analytické metody nebo jako obecný dokument pro kalibrace. Dokumentace by měla obsahovat návod, jak provádět kalibraci a průběžné kontroly stavu kalibrace, jak stanovit nejistotu kalibrace, jak

často jsou kalibrace a kontroly vyžadovány a kroky, které je třeba přijmout v případě selhání kalibrace. Popis, jak odhadnout nejistoty spojené s lineární kalibrační křivkou získanou pomocí metody nejmenších čtverců, je uveden v pokynu Eurachem/CITAC [1]). Četnostní intervaly pro kalibraci fyzikálních etalonů by měly být také uvedeny, a kde je to možné, měly by se vytvořit i postupy a plány pro průběžné kontroly stavu jejich kalibrace.

19.7 Kalibrace odměrného laboratorního skla se primárně provádí nepřímo určením hmotnosti konkrétního objemu vody o známé hustotě při dané teplotě [72]. Pokud se skleněné nádobí následně používá pro kapaliny, které mají vlastnosti, jež jsou velmi odlišné od vody (smáčení přípravku, povrchové napětí atd.), lze očekávat zvýšení nejistoty odměřeného objemu. To platí zejména pro odměrné skleněné nádobí kalibrované k odměřování určitého objemu. U metod pro získání výsledku s nízkou celkovou nejistotou se doporučuje stanovovat objem nepřímo prostřednictvím hmotnosti a hustoty konkrétních kapalin.

20 Referenční materiály

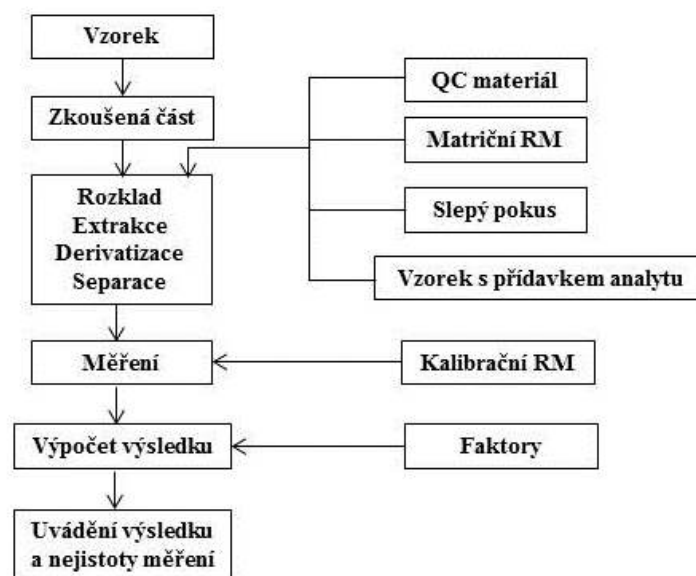
20.1 K referenčním materiálům se vztahuje série ISO dokumentů [61, 70, 73-76].

20.2 Referenční materiály a certifikované referenční materiály jsou definovány v oddílu 3. Používají se pro kalibraci, validaci metody, vyhodnocení nejistoty měření, řízení kvality a pro účely školení. Avšak konkrétní RM lze použít pouze pro jeden účel v měření, například pro kalibraci nebo pro účely QA. Obrázek 1 ukazuje typický analytický proces a ilustruje použití referenčních materiálů ve vztahu ke kalibraci, validaci metody a QC.

20.3 Referenční materiály mohou mít různé formy, včetně RM čistých látek, matričních RM a roztoků nebo směsí. Následují příklady RM:

- chlorid sodný o čistotě 99 %,
- vodný roztok síranu měďnatého s hmotnostní koncentrací 10 g l^{-1} a chloridu hořečnatého 20 g l^{-1} ,
- práškový polymer s konkrétní distribucí molekulové hmotnosti,
- pevný krystal s teplotou tání v rozmezí $150\text{--}151 \text{ }^\circ\text{C}$,
- sušené mléko ve formě prášku obsahující známé množství vitamínu C.

20.4 U mnoha typů analýz se kalibrace může provádět pomocí materiálů připravených v laboratoři z chemikálií o známé čistotě a složení (např. roztoky známé koncentrace). Některé chemikálie lze zakoupit s certifikátem od výrobce, který uvádí čistotu. Případně lze od renomovaných dodavatelů zakoupit chemikálie s uvedenou, ale necertifikovanou čistotou. Bez ohledu na zdroj je zodpovědností uživatele zajistit, že kvalita takových materiálů je vhodná pro daný účel. Někdy další zkoušky budou muset být prováděné v laboratoři. Nová výrobní šarže chemikálie by za normálních okolností měla být porovnána vůči té předchozí. V ideálním případě by všechny chemikálie používané jako RM měly být pořizovány od výrobců se zavedenými systémy managementu kvality. Avšak QMS automaticky nezaručuje kvalitu výrobků od daného výrobce a laboratoře by měly přijmout veškerá přiměřená opatření k potvrzení kvality kritických materiálů. Kontrola nečistot je důležitá zejména pro stopové analýzy, kde mohou způsobovat interference. Pozornost je třeba věnovat doporučením o uchování a použitelnosti, která uvádí výrobce. Kromě toho je zapotřebí opatrnosti, protože dodavatelé neposkytují vždy informace o všech nečistotách.



Obrázek 1 – Příklad typického analytického procesu ukazující roli RM

20.5 Použití vhodných referenčních materiálů umožňuje analytikovi prokázat návaznost výsledků kalibrační zařízení, validovat metody a monitorovat jejich výkonnost. RM mohou rovněž sloužit jako přenosové standardy měření pro porovnání metod. Jejich použití je důrazně doporučeno všude, kde je to vhodné.

20.6 Nejistota spojená s uvedenou čistotou CRM ve formě čisté látky musí být posouzena s ohledem k nejistotě spojené s dalšími aspekty metody. V ideálním případě by nejistota spojená s hodnotou vlastnosti RM, používané pro účely kalibrace neměla přispívat více než jednou třetinou k celkové nejistotě měření.

20.7 Důležitým faktorem při výběru RM je jejich komutabilita. Je to vlastnost RM, jíž je prokázáno, že se chovají podobně jako zkušební vzorky za stejných podmínek měření. Pojem je definován ve VIM [10] a je diskutován v dalších pokynech Eurachem [11]. Specifické pokyny pro použití RM v laboratorní medicíně jsou zveřejněny CLSI [77]. Obecně, složení RM by mělo být co nejbližší vzorkům. Tam, kde potenciálně existují interference matrice, by ideálně měla být metoda validována pomocí odpovídajících matričních RM certifikovaných spolehlivým způsobem. Pokud takový materiál není k dispozici, může být přijatelné použít vzorek s přídavkem RM.

20.8 Je důležité, aby všechny používané CRM byly připraveny a charakterizovány odborně platným způsobem. Uživatelé CRM by si měli uvědomit, že ne všechny materiály jsou vyráběny se stejnou mírou náročnosti. Podrobnosti o studiích homogenity a stability, metody používané k certifikaci, nejistoty a kolísání uvedených hodnot analytu jsou obvykle k dispozici od výrobce a měly by sloužit k posouzení jejich spolehlivosti. Materiál musí být doprovázen certifikátem, který zahrnuje odhad nejistoty spojené s certifikovanou hodnotou. ISO 17034 [75] určuje kritéria způsobilosti výrobců RM.

20.9 Referenční a certifikované referenční materiály by měly být zřetelně označeny tak, aby mohly být jednoznačně identifikovány a odkazovány na doprovodné certifikáty nebo jinou dokumentaci. Měly by být k dispozici informace označující dobu použitelnosti, podmínky skladování, oblast použití a omezení používání. RM připravené v laboratoři, např. roztoky, by se měly považovat za činidla a pro tento účel tak i označovat (viz oddíl 14.6).

20.10 Zacházení se standardy měření by je mělo chránit před kontaminací nebo degradací. Postupy pro školení zaměstnanců by měly tyto požadavky odrážet.

21 Řízení kvality a zkoušení způsobilosti

21.1 Význam termínů „řízení kvality“ (QC) a „zajišťování (prokazování) kvality“ (QA) (dříve se používal překladový ekvivalent „zabezpečování jakosti“ pozn. překladatele) se často liší podle kontextu. Podle ISO 9000 [9], QA řeší činnosti, které laboratoř provozuje, aby poskytla jistotu, že budou splněny požadavky na kvalitu, zatímco QC popisuje jednotlivá opatření, které se skutečně používají ke splnění těchto požadavků (viz oddíly 3.6 a 3.7).

21.2 Jakmile byla kritéria výkonnosti metody nastavena a validace metody úspěšně dokončena, je třeba, jako součást laboratorního QMS, používat v běžném provozu konkrétní kontroly k ověření skutečnosti, že metoda zůstává pod kontrolou, tedy že její výkon je stále vhodný pro účel. Během validační fáze se metoda do značné míry používá na vzorky se známým obsahem. Jakmile je metoda v rutinním používání, aplikuje se na vzorky s neznámým obsahem. Proto vhodné QC by mělo být naplánováno a implementováno, aby bylo možno průběžně sledovat analytickou výkonnost mezi šaržemi a dny. Úroveň a druh QC bude záviset na povaze, závažnosti a četnosti analýzy, velikosti série, stupni automatizace a obtížnosti zkoušky a také na zkušenostech získaných během procesů vývoje a validace. QC může mít různé formy, buď uvnitř laboratoře (interní) nebo mezi laboratořemi (externí).

21.3 **Interní QC** se týká postupů prováděných laboratorním personálem při nepřetržitém monitorování operací a výsledků měření, aby bylo možné rozhodnout, zda jsou výsledky dostatečně spolehlivé k jejich uvolnění [78-80]. Jedná se o opakovanou analýzu stabilních zkušebních vzorků, slepých pokusů, standardních roztoků nebo materiálů, které jsou podobné těm, jež jsou použity pro kalibraci, vzorků s přídatkem standardu, slepých vzorků a QC vzorků. Doporučuje se používat regulační diagramy, zejména pro sledování výsledků získaných z analýzy QC vzorků [81-85].

21.3.1 Úroveň přijatého QC musí být prokazatelně dostatečná k zajištění platnosti výsledků. Různé typy QC mohou být použity ke sledování různých typů proměnlivosti v rámci procesu. QC vzorky analyzované v intervalech v rámci série vzorků budou indikovat drift v systému. Použití různých typů slepých pokusů bude označovat jakýkoli příspěvek signálu přístroje z jiných zdrojů, než je analyt. Duplicitní

analýzy rutinních zkušebních vzorků poskytnou údaje o opakovatelnosti.

21.3.2 QC vzorky jsou typické vzorky, které jsou dostatečně stabilní a homogenní a jsou dostupné v dostatečném množství, aby bylo možné je opakovaně analyzovat v průběhu času. Pokud výsledky QC vzorku jsou přijatelné, je pravděpodobné, že výsledky vzorků ze stejné série jako QC vzorek se mohou brát za spolehlivé. K rychlému posouzení, zda je výsledek z QC přijatelný, jsou výsledky obvykle zobrazeny v regulačním diagramu. Často používaný regulační diagram (známý jako diagram hodnot x nebo Shewhartův diagram) je tvořen centrální linií představující střední hodnotu QC vzorku a dvěma dalšími čarami popisovanými jako varovné meze a regulační meze (výstražné meze, akční meze). Tyto meze jsou nastaveny na $\pm 2s$ a $\pm 3s$ od střední hodnoty, kde s je experimentálně získaný odhad směrodatné odchylky nebo cílová směrodatná odchylka na základě požadavku. Podrobná kritéria pro hodnocení výsledků QC oproti mezím jsou nutná, neboť umožňují laboratořím co nejlepší využití výsledků QC a přijetí vhodných opatření, pokud je to nezbytné [1279, 80, 82]. Chceme-li nastavit reálné meze v regulačním diagramu, musí počáteční měření QC vzorku k odhadnutí směrodatné odchylky odrážet způsob, jakým má být tato metoda reálně denně používána. Pokud se to neudělá, experimentálně získaná směrodatná odchylka bude nerealisticky malá, což bude mít za následek nastavení mezí regulačního diagramu, které nebude možné dodržet při běžném používání. Vzhledem k tomu, že počáteční odhad s je často založen na relativně malém počtu dat, je obecně vhodné přehodnotit meze po roce nebo po shromáždění dostatečného počtu výsledků [80]. Během tohoto období směrodatná odchylka získaná z výsledků QC vzorku poskytne spolehlivý odhad mezilehlé preciznosti metody.

21.3.3 Použití různých typů slepých pokusů umožňuje analytikovi zajistit, aby výsledky získané pro zkušební vzorky mohly být vhodně korigovány a aby se odstranily jakékoliv příspěvky k odezvě, které nelze přiřadit analytu.

21.3.4 Analýza replik rutinních zkušebních vzorků je prostředkem pro kontrolu změn preciznosti v analytickém procesu, což by mohlo

nepříznivě ovlivnit výsledek [86]. Repliky mohou být v sérii hned za sebou, aby se zkontrolovala opakovatelnost. Analýza slepých (anonymních) vzorků je ve skutečnosti formou opakované analýzy a poskytuje prostředky pro kontrolu preciznosti. Skládá se z opakovaných měření alikvotů umístěných v analytické šarži, třeba vedením laboratoře, a nazývá se tak proto, že analytik obvykle neví o totožnosti alikvotů nebo že jsou to replikáty. Analytik tedy nemůže předjímat, že by konkrétní výsledky měly nějak souviset. Standardy nebo materiály podobné těm, které jsou používány pro kalibraci, umístěné v intervalech v analytické šarži, umožňují kontrolovat, zda je odezva analytického procesu na analyt stabilní.

21.3.5 Je odpovědností vedení laboratoře stanovit a zdůvodnit vhodnou úroveň QC, založenou na posouzení rizik s přihlédnutím ke spolehlivosti metody, kritičnosti práce a proveditelnosti opakování analýzy, pokud je výsledek vzorku QC nepřijatelný. Je všeobecně uznáváno, že pro rutinní analýzu postačuje úroveň vnitřního QC 5%, tj. 1 z každých 20 analyzovaných vzorků by měl být vzorkem QC. Pro robustní rutinní metody s vysokou průchodností vzorku však může být rozumná i nižší úroveň QC. U složitějších postupů není úroveň 20% neobvyklá a někdy může být požadována dokonce až 50%. V některých odvětvích, například při analýze vody, jsou k dispozici pokyny na požadovanou úroveň QC [87]. U nepravidelných analýz je vždy nutné provést validaci celého systému. To může typicky zahrnovat použití RM, který obsahuje certifikovanou nebo známou koncentraci analytu, následované opakovanými analýzami vzorku a vzorku s přísadkou (vzorek, ke kterému bylo záměrně přidáno známé množství analytu). Tyto analýzy, častěji prováděné, by měly být předmětem systematických postupů QC, zahrnujících použití regulačních diagramů a kontrolních vzorků.

21.4 **Zkoušení způsobilosti (externí hodnocení kvality):** Pravidelná účast ve zkoušení způsobilosti (PT), známá také jako externí hodnocení kvality (EQA), je uznávaným způsobem, jak může laboratoř sledovat svou výkonnost, a to na základě svých vlastních požadavků i ve srovnání s dalšími účastníci se laboratořemi. PT pomáhá odhalit variabilitu mezi laboratořemi (reprodukovatelnost) a za určitých okolností i systematické chyby (bias). Programy PT a další typy mezilaboratorních porovnávání jsou považovány za důležité

prostředek ke sledování míry rovnocennosti výsledků měření na národní a mezinárodní úrovni.

21.5 Akreditační orgány uznávají přínos těchto programů a důrazně povzbuzují laboratoře k účasti na PT/EQA jako nedílné součásti jejich managementu kvality. Je důležité sledovat výsledky PT a podle potřeby provádět opatření. V určitých případech mohou akreditační orgány stanovit účast v určitém programu PT jako požadavek na akreditaci. Přínos PT je samozřejmě jen tak dobrý, jako jsou samotné programy. Požadavky na způsobilost poskytovatelů PT jsou popsány ve standardu ISO/IEC 17043 [88]. Statistické aspekty programů PT jsou popsány v normě ISO 13528 [89]. Praktické informace o výběru, použití a interpretaci programů PT jsou uvedeny v pokynu Eurachem [90]. Informace o velkém počtu programů lze nalézt v databázi EPTIS (www.eptis.bam.de). Pro nově se objevující oblasti analýzy nebo zejména pro vzácné aplikace však nemusí existovat žádné programy, které by byly plně vhodné. Tato a další omezení jsou brána na zřetel v pokynech EA o úrovni a četnosti účasti v PT [91] a pokynu IUPAC/CITAC o výběru a používání programů zkoušení způsobilosti pro omezený počet účastníků [92].

21.6 ISO/IEC 17025 [2] uvádí, že je třeba analyzovat údaje o řízení kvality a pokud se zjistí, že nesplňují předem definovaná kritéria, musí být podniknuty plánované kroky k nápravě problému a zabránění uvádění nesprávných výsledků. Údaje získané z činnosti QC a účasti v PT by proto měly být bezodkladně kontrolovány a interpretovány porovnáním s předem stanovenými mezemi. Navíc se doporučuje zaznamenat výsledky a přezkoumat trendy v datech získaných z QC/PT. QMS laboratoře by měl zahrnovat postup (postupy) pro identifikaci neshodné práce ve vztahu k výsledkům QC a PT a postupy pro identifikaci a provádění vhodných nápravných opatření.

22 Počítače a počítači řízené systémy

22.1 V laboratoři mají počítače širokou škálu použití včetně:

- kontroly kritických podmínek prostředí,
- monitorování a kontroly zásob,
- plánů kalibrace a údržby,
- kontroly zásob činidel a měřicích standardů,
- plánování experimentů,
- statistické analýzy dat,
- plánování vzorků a sledování pracovní výkonnosti,
- tvorby regulačních diagramů,
- monitorování zkušebních postupů,
- kontroly automatizovaných přístrojů,
- zaznamenávání, ukládání, vyhledávání, zpracovávání dat manuálně nebo automaticky,
- přenos dat,
- vlastní instrumentální zpracování dat,
- porovnávání dat vzorků a knihoven (např. porovnávání hmotnostních spekter),
- sledování vzorků,
- generování zkušebních protokolů,
- zpracování textů,
- komunikace,
- systému pro správu laboratorních informací (LIMS)

Eurolab [93] vypracoval pokyny pro správu počítačů a softwaru v laboratořích v souvislosti s akreditací podle ISO/IEC 17025 [2].

22.2 Rozhraní a kabely poskytují fyzické propojení mezi různými částmi počítače nebo mezi různými počítači. Je důležité, aby se rozhraní a kabely vybraly tak, aby vyhovovaly konkrétní aplikaci, protože mohou vážně ovlivnit rychlost a kvalitu přenosu dat.

22.3 Prostředí při chemickém zkoušení vytváří zvláštní nebezpečí pro provoz počítačů a ukládání elektronických médií. Pokyny lze obvykle nalézt v návodu k obsluze, avšak je třeba věnovat zvláštní pozornost tomu, aby nedošlo k poškození chemickými, mikrobiologickými nebo prachovými kontaminacemi, teplem, vlhkem a magnetickým polem.

22.4 Počáteční kontrola by měla ověřit co nejvíce aspektů činnosti počítače. Podobné kontroly by se měly provést, pokud se změní používání počítače, nebo po údržbě nebo revizi softwaru. Pokud je počítač používán ke shromažďování a zpracování dat spojených s chemickým zkoušením, je pro validaci této funkce obvykle dostatečné předpokládat správnou funkci, pokud počítač produkuje očekávané odpovědi při zadávání známých parametrů. Výpočty počítačových programů lze ověřit porovnáním s ručně generovanými výsledky. Je třeba poznamenat, že některé chyby se objeví pouze tehdy, když je zadána konkrétní sada parametrů. Z tohoto důvodu je nutné zajistit, aby soubor dat, který má být použit pro validaci, poskytoval všechny proměnné, které se mohou vyskytnout během předpokládaného použití. Pro validaci jsou potřebné nejméně tři sady údajů. Pokud je použit komerční software, může být validace nahrazena certifikátem poskytnutým výrobcem. Ve všech případech musí být software před použitím ověřen. Při chemických zkouškách mohou být pro účely shromažďování a manipulace s daty prováděny vhodné kontroly pomocí CRM pro počáteční validaci a se sekundárním měřicím standardem, jako je QC vzorek, který se používá pro pravidelné opakované kontroly. Měla by se vzít v úvahu všechna doporučení výrobce. Postup validace použitý pro konkrétní systém a veškerá data zaznamenaná během validace by měla být zdokumentována. Může být obtížné ověřit tyto systémy odděleně od analytického přístroje, který produkuje původní signál. Obvykle je celý systém ověřen v jednom kroku, a to pomocí chemických měřicích standardů. Taková validace je obvykle přijatelná. Validace vyžadovaná v konkrétních případech je popsána v oddílech 22.4.1-22.4.6.

22.4.1 *Softwarové aplikace pro zpracování textu* se široce používají v laboratořích pro generování různých dokumentů. Laboratoř by měla zajistit, aby bylo použití balíků pro zpracování textu dostatečně pod kontrolou, aby se zabránilo tvorbě neautorizovaných zpráv nebo jiných dokumentů. V nejjednodušších případech, kdy počítač funguje v podstatě jen jako elektronický psací stroj, je validace dosaženo manuální kontrolou a schválením tištěných nebo elektronických kopií. Složitější systémy načítají a zpracovávají data a automaticky vytvářejí zprávy v předem určených formátech. Takové systémy budou vyžadovat dodatečné kontroly.

22.4.2 Softwarové aplikace tabulkových procesorů se běžně používají v laboratořích pro ukládání, shromažďování, shrnutí a prezentaci dat, pro výpočet výsledků měření z výstupů přístrojů, pro tvorbu diagramů a pro provádění statistické analýzy. Pro určité aplikace (zejména statistickou analýzu) lze použít spíše integrované funkce než ruční zadání příslušných rovnic. V obou případech by měly být tabulkové procesory validovány, aby se potvrdilo, že všechny použité rovnice a integrované funkce navrací správnou hodnotu. Zvláště důležité je zjistit, zda jsou uvedeny správné vstupní údaje. Tabulkové procesory lze ověřit pomocí testovací datové sady a porovnáním výsledků s manuálními výpočty. Měly by být zavedeny postupy, které by minimalizovaly riziko nesprávného zadávání/přenosu dat a zajistily, že po výpočtu tabulkovým procesorem nebude možné žádné výpočty (úmyslně nebo náhodně) upravovat.

22.4.3 Přístroje řízené mikroprocesorem budou normálně mít vlastní kontrolní rutinu, která se aktivuje při zapnutí přístroje a bude zahrnovat rozpoznávání a kontrolu všech periferních zařízení. Software není často přístupný. Ve většině případů může být validace provedena zkoušením různých aspektů funkce přístroje pomocí známých parametrů, např. testováním pomocí RM, fyzikálních nebo chemických měřicích standardů nebo QC vzorků.

22.4.4 Systémy manipulace nebo zpracování dat, integrační systémy. Výstup z měřicích přístrojů bude nutné, než bude možné jej zpracovat, převést na digitální signál pomocí analogově digitálního převodníku. Digitalizovaná data se pak pomocí softwarového algoritmu převádějí do rozpoznatelného signálu (čísla, píky, spektra podle systému). Programované instrukce jsou poskytovány algoritmem pro řadu faktorů, např. rozhodování o tom, kde píky začínají a končí, zda číslo by mělo být zaokrouhleno nahoru nebo dolů. Algoritmus je běžným zdrojem neočekávaného výkonu a validace by měla testovat logiku, podle níž algoritmus rozhoduje.

22.4.5 Automatizovaný systém řízený počítačem. Tento systém může zahrnovat jeden nebo více z výše uvedených příkladů, provozovaných buď současně, nebo v řízené časové posloupnosti. Takové systémy budou normálně validovány ověřením toho, zda je provoz uspokojivý (včetně fungování za extrémních podmínek) a zda je systém

spolehlivý před tím, než bude povoleno jeho používání bez dozoru. Validace by se měla skládat z validace jednotlivých komponent a z celkové kontroly dialogu mezi jednotlivými komponenty a řídicím počítačem. Mělo by být provedeno posouzení pravděpodobných příčin poruchy systému. Důležité je, aby počítač, rozhraní a propojovací kabeláž měly dostatečnou kapacitu pro požadované úkoly. Pokud je nějaká část systému přetížena, jeho provoz se zpomalí a může dojít ke ztrátě dat. To by mohlo mít vážné důsledky tam, kde operace zahrnují časově řazené rutiny. Pokud je to možné, řídicí software by měl být přizpůsoben tak, aby identifikoval a upozornil na jakoukoli takovou poruchu a označil příslušná data. Použití QC vzorků a standardů v časových intervalech v šaržích vzorků by pak mělo být dostatečné pro sledování správného výkonu na denní bázi. Výpočtové rutiny lze zkontrolovat pomocí testů se známými hodnotami parametrů. Je třeba zkontrolovat elektronický přenos dat, aby se zajistilo, že během přenosu nedošlo k žádnému porušení. Toho lze dosáhnout na počítači pomocí „ověřovacích souborů“, ale pokud je to proveditelné, přenos by měl být zálohován v tištěné podobě.

22.4.6 Systémy pro zprávu laboratorních informací jsou široce používány jako způsob řízení laboratorních činností. LIMS je počítačový systém se softwarem, který umožňuje elektronické porovnávání, výpočet a šíření dat, které jsou často přijímány přímo z analytických přístrojů. Obsahuje možnosti zpracování textu, databáze, tabulkový procesor a zpracování dat. Může též provádět různé funkce včetně: registrace a sledování vzorků, přiřazení a přidělení testů, generování pracovních listů, zpracování zachycených dat, QC, finanční kontrolu a vytváření zpráv. Provoz LIMS může být omezen na vlastní laboratoř nebo může být součástí počítačového systému celé společnosti. Informace lze zadávat ručně nebo stahovat přímo z analytických přístrojů nebo jiných elektronických zařízení, jako jsou čtečky čárových kódů. Výstup informace může být buď elektronický, nebo v tištěné podobě. Elektronické výstupy by se mohly skládat ze surových nebo zpracovaných dat zapisovaných do jiných počítačů buď v rámci organizace, nebo vzdáleně. Podobně mohou být informace staženy na externí úložné zařízení. Tam, kde se data přenášejí z jednoho systému na jiný, může existovat riziko poškození dat pro nekompatibilitu systémů nebo nutnosti

přeformátovat informace. Dobře navržený systém umožňuje dosažení vysoké úrovně QA, a to přímo od vstupu vzorku až po vypracování závěrečné zprávy. Zvláštní validační požadavky zahrnují řízení přístupu k různým funkcím a tzv. prověřovací záznam (audit trail) pro záznam změn a správu souborů. Pokud jsou data přenášena elektronicky, je nutné vytvořit bezpečnostní kontroly k ochraně dat před poškozením a neoprávněným přístupem.

22.5 ISO/IEC 17025 [2] má zvláštní požadavky týkající se kontroly dokumentů a záznamů. Jakýkoli elektronický systém používaný pro generování a správu dokumentů/záznamů proto musí splňovat tyto požadavky. V mnoha ohledech mohou elektronické systémy zjednodušit správu a kontrolu dokumentů. Je však třeba ještě zvážit řadu klíčových aspektů. Ty zahrnují:

- dostupnost,
- bezpečnost, zejména kontroly proti neoprávněné úpravě,
- zpřístupňování - budou dokumenty/záznamy stále přístupné po budoucích hardwarových/softwarových aktualizacích?

23 Laboratorní audit a přezkoumávání

23.1 O terminologii pojednávají oddíly 3.8 a 3.9.

23.2 Důležitým aspektem managementu kvality je pravidelné přezkoumání QMS vedením laboratoře. Obecně platí, že všechny aspekty QMS by měly být zkoumány nejméně jednou ročně. Systém zahrnuje dva způsoby přezkoumání:

- i) Má se zkoumat, zda dokumentace QMS je dostatečná, aby umožnila přiměřenou a konzistentní implementaci, a zda pracovníci postupují podle popsanych postupů. Toto šetření se běžně nazývá interní audit (na rozdíl od externího hodnocení, které je prováděno akreditačními orgány).
- ii) QMS by se měl přezkoumat, zda splňuje požadavky laboratoře, jejich zákazníků, a pokud je to vhodné, normy managementu kvality. Po určité době se změní potřeby laboratoře a jeho zákazníků a QMS by se měl vyvíjet tak, aby i nadále plnil svůj účel.

Tento druhý typ šetření je obecně známý jako přezkoumání systému managementu a měl by se provádět nejméně jednou ročně. Provádí ho vedení laboratoře a čerpá při tom informace z mnoha zdrojů. Mezi ně patří výsledky interních auditů, externího posouzení, výkon v programech PT, interní studie QC, revize postupů, vývoj trhu, stížnosti zákazníků a pochvaly, atd. ISO 19011 [94] uvádí postupy pro auditování systémů managementu.

23.3 Program interních auditů a přezkoumání systému managementu je obvykle delegován vedením laboratoře na manažera kvality laboratoře, který je odpovědný za zajištění toho, aby auditóři měli správné technické znalosti, výcvik, vedení a pravomoci potřebné ke své práci. Časový plán interního auditu pro specifické oblasti laboratoře se musí vypracovat každý rok, včetně kritéria auditu a zahrnutých pracovníků. Výsledky se uvádějí při přezkoumávání systému managementu. Interní auditu obvykle provádí manažer kvality nebo jiní pracovníci laboratoře, kteří pracují mimo oblast, kterou prošetřují. Tam, kde je počet zaměstnanců malý, to nemusí být vždy možné. Někdy je nutné vyžádat si externí osobu (aby provedla audit, nebo přezkoumávání systému managementu) nebo jinou kvalifikovanou osobu k provedení samotného auditu nebo za asistence kvalifikované osoby pracující v oblasti.

23.4 Audity mohou být prováděny dvěma základními způsoby:

- i) U horizontálního interního auditu posoudí auditor detailně jednotlivé aspekty QMS, například kalibrace, postupy školení a záznamy nebo zprávy.
- ii) U vertikálního interního auditu si auditor vybere vzorek a bude sledovat jeho postup od vzorkování (nebo obdržení vzorku) až po hlášení výsledku (výsledků) a likvidaci vzorku. Dále prošetří všechny aspekty QMS týkající se zkoušení (kalibrace, výsledky z účasti v PT, řízení kvality, kontrolu přístrojů, atd.).

ISO/IEC 17025 [2] uvádí, že cyklus interních auditů by měl být obvykle dokončen do jednoho roku.

23.5 Kontrolní seznam s příklady aspektů chemické laboratoře, které by mohly být důležité pro šetření během interního auditu je uveden v příloze A tohoto pokynu. Je požadováno, aby všechny body příslušné normy ISO byly zahrnuty a kontrolovány během daného období interního auditu. Následně je vyžadována zpráva dokumentující neshody a nedostatky a určení časového období požadovaného k provedení náprav a zlepšení systému managementu kvality. Je nezbytné, aby tyto body byly sledovány a bylo je možné uzavřít v určitém časovém období. Laboratoř by měla také sledovat a prokázat účinnost provedených akcí.

23.6 Přezkoumání systému managementu by se mělo provádět v pravidelných intervalech. Jednou za rok je to obvykle dostatečné, i když pro laboratoře s rozsáhlými obory akreditace, může být nutné rozdělit přezkoumání systému managementu do samostatných modulů, které mohou být šetřeny v průběhu roku. Laboratoř by měla stanovit postup pro plánování, provádění a podávání zpráv o přezkoumávání systému managementu a následných krocích – včetně dlouhodobého programu, obsahující záležitosti uvedených v oddílu 23.2.

Dodatek A – Audit kvality: Oblasti zvláštního významu pro chemickou laboratoř

A.1 Osoby pracující v laboratoři

- i) Osoby pracující v laboratoři, které pracují se specifickým zařízením, provádějí zkoušky nebo kalibrace, hodnotí výsledky, podepisují protokoly o zkouškách a kalibrační certifikáty nebo poskytují stanoviska a interpretace, jsou kvalifikováni na základě odpovídajícího vzdělání, výcviku, zkušenosti nebo prokázané dovednosti.
- ii) Výcvik pro konkrétní úkoly se provádí podle stanovených kritérií, která jsou relevantní pro současné a předpokládané úkoly laboratoře. Účinnost výcviku se vyhodnocuje. Aktuální záznamy o výcviku se uchovávají.
- iii) Zkoušky a kalibrace jsou prováděny pouze kvalifikovanými analytiky. Osoby procházející výcvikem mají odpovídající dohled.
- iv) Výkon pracovníků provádějících analýzy je monitorován auditorem.
- v) Výkon autorizovaných osob pracujících v laboratoři je monitorován průběžně.

A.2 Prostory a podmínky prostředí

- i) Laboratorní prostředí je vhodné pro prováděnou práci.
- ii) Laboratorní služby a vybavení jsou adekvátní pro prováděnou práci.
- iii) Je adekvátně oddělena potenciálně konfliktní práce.
- iv) Laboratorní prostory jsou dostatečně čisté a uklizené, aby se zajistilo, že kvalita prováděné práce není ohrožena.
- v) Odpovídajícím způsobem jsou odděleny příjem vzorku, příprava, čištění a prostory pro měření, aby se zajistilo, že kvalita prováděné práce není ohrožena. V případě malých laboratoří, kde dělení prostoru není proveditelné, je vyžadováno řízení času (tj. efektivní plánování různých aspektů práce).
- vi) Dodržování bezpečnostních a zdravotních předpisů je v souladu s požadavky QMS.
- vii) Podmínky prostředí jsou sledovány a zaznamenávány tam, kde je to specifikováno v metodách nebo postupech nebo tam, kde ovlivňují kvalitu výsledků. Zkoušky a kalibrace se zastaví, když podmínky prostředí ohrožují výsledky zkoušek nebo kalibrací.
- viii) Přístup do prostor a jejich použití ovlivňující kvalitu testů nebo kalibrací je udržován a patřičně řízen.
- ix) Jsou prováděna opatření k zajištění pořádku v laboratoři. Zvláštní postupy jsou implementovány v případě potřeby, například pokud konkrétní čisticí protokoly jsou požadovány k zajištění kvality výsledků.

A.3 Zařízení

- i) Laboratoř má k dispozici veškeré zařízení potřebné pro správné provedení zkoušek nebo kalibrací. Používané zařízení (a související software) je vhodné pro zamýšlený účel.

- ii) Příslušné pokyny pro používání a údržbu zařízení (včetně příruček) jsou k dispozici.
- iii) Zařízení používají oprávněné osoby pracující v laboratoři.
- iv) Důležité přístroje jsou správně udržovány a jsou vedeny záznamy o této údržbě.
- v) Zařízení je před použitím kalibrováno nebo kontrolováno.
- vi) Jsou ustaveny programy pro metrologickou kontrolu přístrojů.
- vii) Kritická zařízení (např. váhy, teploměry, skleněné nádoby, měřiče času, pipety) jsou jednoznačně určena, vhodně kalibrována (s odpovídající návazností), a jsou k dispozici odpovídající certifikáty nebo jiné záznamy prokazující návaznost na národní etalony.
- viii) Kalibrované zařízení je odpovídajícím způsobem označeno nebo jinak identifikováno, aby bylo zajištěno, že nebude zaměněno za nekalibrované zařízení. Zároveň je nutné zajistit, že stav kalibrace (včetně data poslední kalibrace a data nebo vypršení platnosti kritérií, kdy je nutná recalibrace) je uživatelům jasný.
- ix) Kalibrační postupy a kontroly výkonu přístrojů jsou zdokumentované a dostupné uživatelům. Tyto postupy by měly zahrnovat kritéria pro přijetí i v případě, že je metrologická kontrola prováděna externě.
- x) Kontroly výkonu přístrojů a kalibrační postupy jsou prováděny v přiměřených intervalech a ukazují, že kalibrace je udržována a každodenní výkon je přijatelný. V případě potřeby jsou přijata vhodná nápravná opatření.
- xi) Průběžné kontroly potřebné k udržení důvěry v kalibrovaný stav přístrojů se provádějí podle definovaných postupů.
- xii) Zkušební a kalibrační zařízení, včetně hardwaru a softwaru, je chráněno proti úpravám, které by zrušily platnost výsledků zkoušení nebo kalibrace.
- xiii) Tam, kde kalibrace vedou k nastavení korekčních faktorů, má laboratoř postupy, které zajistí, že jsou správně aktualizovány jejich kopie (např. v softwaru přístroje či tabulkovém procesoru).
- xiv) Záznamy o kalibraci, kontrolách výkonnosti a nápravných opatření jsou uchovávány.

A.4 Zkušební metody a validace metod

- i) Metody vyvinuté v laboratoři jsou vhodné pro zamýšlené použití, plně dokumentované, vhodně validované a schválené pro použití.
- ii) Zavedení zkušebních a kalibračních metod vyvinutých v laboratoři je plánovaná činnost a je přiřazena kvalifikované osobě pracující v laboratoři.
- iii) Laboratoř demonstruje, že standardní metody (publikované/oficiální) jsou vhodné pro daný účel a že může být dosaženo publikovaných výkonnostních úrovní.
- iv) Změny v metodách jsou zdokumentovány, technicky odůvodněné, povolené a přijaté zákazníkem.
- v) Autorizované kopie publikovaných a oficiálních metod jsou k dispozici.
- vi) Nejaktuálnější verze metody je k dispozici analytikovi.
- vii) Analytici pracují podle předepsaných metod (dodržují předepsané metody).
- viii) Metody vyvinuté v laboratoři obsahují při nejmenším následující informace:
 - a) odpovídající identifikaci,
 - b) rozsah,

- c) popis typu zkoušené nebo kalibrované položky,
 - d) parametry nebo množství a rozsahy, jež budou stanoveny;
 - e) přístroje a zařízení, včetně požadavků na technické parametry,
 - f) chemikálie, měřicí standardy (včetně RM), se specifikacemi na čistotu,
 - g) vyžadované podmínky prostředí a jakékoliv potřebné období stabilizace/ustálení,
 - h) popis postupu, včetně:
 - upevnění identifikačních značek, manipulace, přepravy, skladování a přípravy položek,
 - kontrol, které je třeba provést před započítáním práce,
 - kontrol, že zařízení pracuje správně a tam, kde je to vyžadováno, provedení kalibrace a nastavení zařízení před každým použitím,
 - způsobu záznamu pozorování a výsledků,
 - jakýchkoli bezpečnostních opatření, která mají být dodržována.
 - i) kritéria nebo požadavky pro schválení/zamítnutí,
 - j) data, jež mají být zaznamenána a metody analýzy a prezentace,
 - k) nejistotu nebo postup odhadu nejistoty.
- ix) Metody obsahující zadanou časovou osu pro přezkum.

A.5 Činidla a standardy měření (včetně referenčních materiálů)

- i) Laboratoř má program a postup pro kalibraci svých standardů (etalonů). Postupy by měly zahrnovat kritéria přijatelnosti.
- ii) Standardy (etalony) jsou kalibrovány subjektem, který může poskytnout návaznost.
- iii) Standard (etalon) se používá jen pro jeden účel (například kalibrace nebo ověřování výkonu).
- iv) Standardy (etalony) jsou kalibrovány před a po jakékoli úpravě.
- v) Provádějí se kontroly potřebné k udržení důvěry ve stav kalibrace referenčních, primárních, převáděcích nebo pracovních standardů (etalonů) a referenčních materiálů podle definovaných postupů a plánů.
- vi) Standardy (etalony) potřebné pro zkoušky jsou snadno dostupné.
- vii) Standardy (etalony) jsou certifikovány nebo jsou používány ty „nejlepší“, které jsou k dispozici.
- viii) Příprava pracovních standardů měření a činidel je dokumentována.
- ix) Hodnoty vlastností RM jsou návazné na SI jednotky měření tam, kde je to možné, nebo na hodnoty vlastností příslušných CRM. RM připravené v laboratoři jsou kontrolovány tak, jak je to technicky a ekonomicky proveditelné.
- x) Standardy (etalony), referenční materiály a činidla jsou řádně označeny a správně uloženy. Kde je to vhodné, data „otevření“ a „použijte do“ jsou uvedena na štítku.
- xi) Nové šarže standardů (etalonů) a činidel, která jsou rozhodující pro výkon metody, jsou před použitím porovnávány se starými šaržemi.
- xii) Při zkouškách se používá správná čistota každého materiálu.
- xiii) Tam, kde jsou standardy (etalony) certifikovány, jsou kopie certifikátu k dispozici pro kontrolu.

A.6 Řízení kvality

- i) Pro každou metodu existuje odpovídající úroveň QC.
- ii) QC vzorky jsou zkoušeny podle definovaných postupů s požadovanou četností a existuje aktuální záznam výsledků a prováděných akcí, pokud výsledky předčily rozhodné meze.
- iii) Tam, kde se používají regulační diagramy, výkon se udržuje v přijatelných mezích.
- iv) Výsledky z náhodných opakovaných analýz vzorků vykazují přijatelnou míru shody s původními analýzami.
- v) Údaje QC se analyzují a pokud se zjistí, že jsou mimo předem definovaná kritéria, musí být podniknuty plánované kroky k nápravě problému a zabránění uvádění nesprávných výsledků.
- vi) Výkon v programech PT a mezilaboratorních porovnáních je vyhovující a nepoukazuje na žádné skutečné nebo potenciální problémy.
- vii) Existuje účinný systém pro propojení výsledků výkonu z PT do každodenní QC.

A.7 Zacházení se zkušebními položkami

- i) Je k dispozici účinný dokumentovaný systém pro příjem zkoušené položky, identifikace zkoušené položky proti žádosti o analýzu, ukazující průběh analýzy, vydávání zpráv a sledování osudu zkoušených položek.
- ii) Zkoušené položky jsou řádně označeny a skladovány.
- iii) Po přijetí jsou uchovávány záznamy o abnormalitách nebo odchylkách od normálních nebo specifikovaných podmínek, jak je popsáno ve zkušební metodě.
- iv) Laboratoř má postupy a vhodná zařízení pro zabránění poškození, ztrátám nebo poškození zkoušené položky během skladování, zpracování a přípravy.
- v) Podmínky skladování zkoušených položek jsou monitorovány a zaznamenávány.

A.8 Záznamy

- i) Laboratorní deníky/pracovní listy nebo jiné záznamy ukazují datum zkoušky, analytika, podrobnosti o analytu/analytech ve vzorku, pozorování, QC, všechny hrubé výpočty, všechny relevantní výstupy z přístroje (např. chromatogramy), nezpracovaná data a příslušné kalibrační údaje.
- ii) Laboratorní deníky/pracovní listy jsou psány nesmazatelně, chyby jsou přeškrtnuty, nikoli vymazány nebo zničeny a záznamy jsou podepsány analytiky.
- iii) Tam, kde je chyba opravena, je dohledatelná osoba, která provedla opravu.
- iv) Laboratoř má postupy pro kontrolu přenosu údajů a výpočtů a používá je.
- v) Pozorování, výpočty a údaje jsou zaznamenávány v okamžiku, kdy jsou pořízeny.
- vi) U záznamů uchovávaných elektronicky, laboratoř přijme vhodná opatření, aby nedošlo k jejich ztrátě nebo změně původních dat.

A.9 Protokoly o zkouškách

- i) Protokol o zkoušce poskytuje informace o výsledcích měření v jasné, přesné, výstižné podobě a jednoznačným způsobem.
- ii) Informace uvedené v protokolech jsou v souladu s požadavky normy a zákazníka a odráží jakékoliv opatření provedená v dokumentované metodě.
- iii) Protokol o zkoušce obsahuje následující informace:

- a) nadpis,
 - b) název a adresu laboratoře;
 - c) jednoznačnou identifikaci protokolu o zkoušce a na každé stránce identifikaci a jasnou identifikaci na konci protokolu o zkoušce nebo kalibračního certifikátu,
 - d) jméno a adresu zákazníka,
 - e) identifikaci použité metody a, v případě potřeby, odkaz na mezinárodní normy,
 - f) popis stavu a jednoznačnou identifikaci položky, která byla zkoušena nebo kalibrována,
 - g) datum příjmu zkoušené položky a datum provedení zkoušky,
 - h) odkaz na plán odběru vzorků nebo postup odběru objasňující, zda vzorkování bylo provedeno v laboratoři nebo jiným orgánem,
 - i) výsledky zkoušky se správným počtem platných číslic a kde je to vhodné, jednotky měření,
 - j) jméno, funkci a podpis nebo ekvivalentní identifikaci osoby schvalující protokol o zkoušce nebo kalibrační certifikát,
 - k) případně prohlášení, že výsledky se vztahují pouze k položkám zkoušení nebo kalibrace.
- iv) V případě, že je to vhodné, protokol o zkoušce obsahuje rovněž prohlášení o odhadované nejistotě výsledků, jakož i názory a interpretace a další dodatečné informace, které mohou vyžadovat specifické metody, zákazníci nebo skupiny zákazníků.
- v) Pokud protokol o zkoušce obsahuje výsledky testů provedených subdodavateli, jsou tyto výsledky jasně označeny.
- vi) Pokud protokol o zkoušce obsahuje výsledky z akreditovaných metod, je obsažena příslušná akreditační značka. V případě, že protokol o zkoušce obsahuje výsledky jak z akreditovaných, tak i neakreditovaných metod, je to jasně rozlišeno.

A.10 Různé

- i) Jsou zavedeny dokumentované postupy pro zpracování dotazů, stížností a selhání systému.
- ii) K dispozici jsou dostatečné doklady o nápravných opatřeních (v případě selhání systému) a preventivních opatřeních. Účinnost je hodnocena v obou případech.
- iii) Příručka kvality laboratoře je aktuální a je přístupná všem příslušným pracovníkům.
- iv) Existují dokumentované postupy pro subdodavatelské práce, včetně ověření vhodnosti subdodavatelů.
- v) Vertikální audity na náhodných vzorcích (tj. kontroly prováděné na vzorku, zkoumající všechny postupy související s jeho zkoušením od příjmu až do vydání zprávy a uchování vzorku a likvidace) neukazují na žádné problémy.

Dodatek B - Kalibrace přístrojů a kontroly funkčnosti

B1 Účelem pravidelné kalibrace je:

- i) Zlepšení odhadu odchylky mezi referenční hodnotou a hodnotou získanou použitím měřicího přístroje (korekce).
- ii) Zlepšení nejistoty v této odchylce, v okamžiku použití přístroje.
- iii) Ujištění, že nedošlo k žádným změnám měřidla, které by mohly vyvolat pochybnosti o výsledcích získaných během tohoto období.

B.1.1 Před stanovením kalibračních období musí laboratoř znát:

- i) Maximální přípustnou chybu (MPCH), s jakou může přístroj provádět měření;
- ii) Faktory související s typem přístroje, možným poškozením a posunem v čase (drift) a doporučením výrobce.
- iii) Rozsah, v jakém se měřicí přístroj používá, závažnost podmínek prostředí (vlhkost, teplota) a úroveň odbornosti pracovníků používajících měřicí přístroj.
- iv) Trend údajů získaných z předchozích kalibračních záznamů.
- v) Poměr nákladů a přínosů.

B.1.2 Pokyny týkající se kalibrace zařízení při běžném použití v analytických laboratořích na nichž může záviset kalibrace jiných přístrojů jsou uvedeny v tabulce B1. Tabulka B2 uvádí pokyny pro validaci zařízení a ověření výkonu. Komplexnější informace jsou k dispozici v literatuře [71] a také v návodech k použití zařízení.

Tabulka B1 - Pokyny pro kalibrace a kalibrační kontroly laboratorních zařízení

Tyto informace jsou poskytovány pro orientační účely a konkrétní frekvence bude vycházet z potřeb, typu a předchozí výkonnosti zařízení.

Typ zařízení	Požadavek	Doporučená frekvence
Váhy	Plně návazná kalibrace	Ročně v prvních 3 letech, následně méně často, na základě uspokojivého výkonu
Kalibrační závaží	Plně návazná kalibrace	Každých 5 let
Kontrolní závaží	Zkontrolujte oproti kalibrovanému závaží nebo zkontrolujte na vahách okamžitě po návazné kalibraci	Každé 2 roky
Odměrné sklo	Gravimetrická kalibrace na požadovanou toleranci	Ročně
Pipety	Plně návazná kalibrace	Ročně
Hustoměry (pracovní)	Jednobodová kalibrace srovnáním s referenčním hustoměrem	Ročně
Hustoměry (referenční)	Jednobodová kalibrace s použitím měřicího standardu o známé hustotě	5 let
Tlakoměry	5 let	Jeden bod
Referenční teploměry (kapalina ve skle)	Plně návazná kalibrace Jeden bod (např. kontrola bodu ledu)	Každých 5 let Ročně
Referenční termočlánky	Plně návazná kalibrace Ověření proti referenčnímu teploměru	Každé 3 roky Ročně
Pracovní teploměry a termočlánky	Ověření oproti referenčnímu teploměru v teplotním rozmezí teploty led nebo pracovního rozsahu teploty	Ročně

Poznámka: Některé přístroje budou kalibrovány v akreditované kalibrační laboratoři a měly by přinejmenším poskytovat výsledky návazné na národní standardy měření (etalony).

Tabulka B2 Pokyny pro validaci zařízení a ověření funkčnosti

Tyto informace jsou poskytovány pro orientační účely a konkrétní frekvence bude vycházet z potřeb, typu a předchozí výkonnosti zařízení.

Typ zařízení	Požadavek	Doporučená frekvence
Váhy	Zkontrolujte nulu a odečtěte hmotnost kontrolního závaží	Denně / každé použití
Pipety	Zkontrolujte přesnost a preciznost dávkovaného objemu gravimetricky	Pravidelně (definuje se s přihlédnutím k četnosti a povaze použití)
Zařízení s regulovanou teplotou	(a) Zjištění stability a stejnoměrnosti teploty (b) Monitorování teploty	(a) Zpočátku, pravidelně, při dokumentované frekvenci a po opravě/úpravě (b) Denně / každé použití
Měřiče času	Zkontrolujte proti národnímu časovému signálu	Ročně
pH metry	Nastavte pomocí nejméně dvou tlumících roztoků vhodné kvality	Denně / každé použití

B2 Následující aspekty níže uvedených přístrojů může být nutné kontrolovat v závislosti na metodě:**B2.1 Chromatografické zařízení:**

- i) celková kontrola systému, preciznost opakovaných nástřiků vzorku, přenos,
- ii) výkon kolony (kapacita, rozlišení, retence),
- iii) výkon detektoru (výstup, odezva, šum, drift, selektivita, linearita),
- iv) systémy na vytápění/termostatování (pravdivost, preciznost, stabilita, charakteristiky nárůstu teploty),
- v) autosampler (pravdivost a preciznost časových rutin).

B2.2 Kapalinové a iontové chromatografy:

- i) složení mobilní fáze,
- ii) systém dodávání mobilní fáze (tlak, preciznost, pravdivost, bez pulsů).

B2.3 Elektrodové měřicí systémy, včetně vodivosti, pH a iontově selektivních elektrod:

- i) drift elektrody nebo snížená odezva,
- ii) kontrola pevného bodu a směrnice pomocí chemických standardů měření.

B2.4 Zařízení na ohřev/chlazení, včetně lyofilizátorů, mrazniček, pecí, horkovzdušných sterilizátorů, inkubátorů, přístrojů na určení bodu tání a varu, olejových lázní, sušáren, parních sterilizátorů a vodních lázní:

- i) periodická kalibrace systému pro snímání teploty pomocí vhodného kalibrovaného teploměru nebo pyro sondy,

- ii) tepelná stabilita,
- iii) rychlosti a cykly ohřevu/chlazení,
- iv) teplotní gradienty v sušárnách a pecích,
- v) schopnost dosáhnout a udržet tlak nebo vakuum.

B2.5 Spektrometry a spektrofotometry, včetně atomové absorpce, fluorimetrické, indukčně vázané plazma optické emise, infračervené, luminiscenční, hmotnostní, nukleární magnetická rezonance, ultrafialové/viditelné a rentgenové fluorescenční:

- i) zvolená pravdivost vlnové délky, preciznost, stabilita,
- ii) stabilita zdroje,
- iii) výkon detektoru (rozlišení, selektivita, stabilita, linearita, pravdivost, preciznost),
- iv) poměr signál k šumu,
- v) kalibrace detektoru (hmotnost, vlnová délka, frekvence, absorbance, transmitance, šířka štěrbin, intenzita atd.),
- vi) ve vhodných případech vnitřní regulátory teploty a indikátory.

B2.6 Mikroskopy:

- i) rozlišovací schopnost,
- ii) výkonnost za různých světelných podmínek (fluorescence, polarizace atd.),
- iii) kalibrace nitkového kříže (pro měření délky).

B2.7 Autosamplery:

- i) pravdivost a preciznost časovacích systémů,
- ii) spolehlivost sekvenčních programů,
- iii) pravdivost a preciznost systémů dodávání vzorků.

Seznam použité literatury

Seznam aktuálních odkazů týkajících se kvality v analytických měřeních naleznete v seznamu dokumentů Eurachem, který je k dispozici v sekci Publikace na webových stránkách Eurachem www.eurachem.org.

1. Pokyn Eurachem/CITAC CG2: Quality assurance for research and development and non-routine analysis (1998). (Zajištění kvality ve výzkumu a vývoji a u nerutinálních analýz). Dostupné z www.eurachem.org.
2. ČSN ISO / IEC 17025: 2005, Posuzování shody – Všeobecné požadavky na způsobilost zkušebních a kalibračních laboratoří. ČNI, Praha 2005.
3. ČSN EN ISO 15189:2012 ed. 2, Zdravotnické laboratoře - Požadavky na kvalitu a způsobilost. ÚNMZ, Praha 2013.
4. ČSN EN ISO 15195:2004, Laboratorní medicína - Požadavky na referenční měřicí laboratoře. ČNI, Praha 2004.
5. ČSN EN ISO 9001:2015, Systémy managementu kvality - Požadavky. ÚNMZ, Praha 2016.
6. Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2004/10/ES ze dne 11. února 2004 o harmonizaci právních a správních předpisů týkajících se používání zásad správné laboratorní praxe a ověřování jejich používání při zkouškách chemických látek (kodifikované znění).
7. Směrnice Komise 2003/94/ES ze dne 8. října 2003, kterou se stanoví zásady a pokyny pro správnou výrobní praxi pro humánní léčivé přípravky a hodnocené humánní léčivé přípravky. Úřední věstník Evropské unie L 262/22, 14.10.2003.
8. ČSN EN ISO/IEC 17000:2005, Posuzování shody - Slovník a základní principy. ČNI, Praha 2005.
9. ČSN EN ISO 9000:2016, Systémy managementu kvality - Základní principy a slovník. ÚNMZ, Praha 2016.
10. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), JCGM 200:2012, www.bipm.org. Předchozí verze byla publikována jako ISO/IEC Guide 99:2007, ISO, Ženeva (2007).
[Český překlad: TNI 01 0115:2009, Mezinárodní metrologický slovník - Základní a všeobecné pojmy a přidružené termíny (VIM). ÚNMZ, Praha 2009.]
11. V. J. Barwick a E. Prichard (eds.) Eurachem Guide: Terminology in analytical measurement – Introduction to VIM 3 (2011). ISBN 978-0-948926-29-7. Dostupné z www.eurachem.org.
[Český překlad: KVALIMETRIE 18. M. Suchánek, D. Milde (eds.), Eurachem-ČR, Praha 2013, ISBN 80-86322-06-8.]
12. B. Magnusson a U. Örnemark (eds.) Eurachem Guide: The fitness for purpose of analytical methods – A laboratory guide to method validation and related topics (2nd ed. 2014). ISBN 978-91-87461-59-0. Dostupné z www.eurachem.org.
[Český překlad: KVALIMETRIE 20, Vhodnost analytických metod pro daný účel. M. Suchánek a D. Milde (eds.), druhé české vydání, Eurachem-ČR Praha 2015, ISBN 978-80-86322-00-1.]
13. S. L. R. Ellison, A. Williams (eds.), Pokyn Eurachem/CITAC CG4: Quantifying uncertainty in analytical measurement, (3rd ed. 2012). ISBN 978-0-948926-30-3. Dostupné z www.eurachem.org.
[Český překlad: KVALIMETRIE 19, Stanovení nejistoty analytického měření, M. Suchánek a D. Milde (eds.), čtvrté české přepracované vydání, Eurachem-ČR Praha 2014, ISBN 978-80-86322-07-0.]
14. S. L. R. Ellison, B. Král, M. Rösslein, M. Salit, A. Williams (eds.), Pokyn Eurachem/CITAC: Traceability in chemical measurement. A guide to achieving comparable results in chemical measurement, (1st ed. 2003). Dostupné z www.eurachem.org.

[Český překlad: součást KVALIMETRIE 14, Návaznost chemických měření. Průvodce k dosažení srovnatelných výsledků chemických měření. M. Suchánek (ed.), Eurachem-ČR, Praha 2004, ISBN 80-86322-02-5.]

15. I. Kuselman, F. Pennechi, IUPAC/CITAC Guide: Classification, modelling and quantification of human errors in a chemical analytical laboratory (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.*, 88(5), 477-515 (2016).
 16. Nařízení (ES) č. 765/2008 Evropského parlamentu a Rady z 9. července 2008 požadavky na akreditaci a dozor nad trhem týkající se uvádění výrobků na trh a kterým se zrušuje nařízení (EHS) č. 339/93, *Úřední věstník Evropské unie*, L 218/30, 13.8.2008.
 17. ČSN EN ISO/IEC 17011:2005, Posuzování shody - Všeobecné požadavky na akreditační orgány akreditující orgány posuzující shodu. ČNI, Praha 2005.
 18. ILAC G18:04/2010, Guideline for the formulation of scopes of accreditation for laboratories, ILAC (2010). Dostupné z www.ilac.org.
 19. LAB 39, UKAS Guidance on the implementation and management of flexible scopes of accreditation within laboratories, UKAS (2004). Dostupné z www.ukas.com.
 20. EA-2/15 M:2008, EA Requirements for the accreditation of flexible scopes, EA (2008). Dostupné z www.european-accreditation.org.
 21. M. H. Ramsey and S. L. R. Ellison (eds.), Eurachem/EUROLAB/CITAC/Nordtest/AMC Guide: Measurement uncertainty arising from sampling: a guide to methods and approaches, Eurachem (2007). ISBN 978-0-948926-26-6. Dostupné z www.eurachem.org.
- [Český překlad vydán jako součást KVALIMETRIE 15, Nejistota měření vyplývající z odběru vzorků: Metodická příručka s postupy, M. Suchánek (ed.), Eurachem-ČR 2008, ISBN 80-86322-03-3]
22. Nařízení Komise (ES) č. 333/2007 ze dne 28. března 2007, kterým se stanoví metody odběru vzorků a metody analýzy pro úřední kontrolu obsahu olova, kadmia, rtuti, anorganického cínu, 3-MCPD a benzo(a)pyrenu v potravinách, *Úřední věstník Evropské unie* L 88/29, 29.3.2007.
 23. W. Horwitz, Nomenclature for sampling in analytical chemistry (IUPAC Recommendations 1990), *Pure Appl. Chem.*, 62(6), 1193-1208 (1990).
 24. P. de Zorzi, S. Barbizzi, M. Belli, G. Ciceri, A. Fajgelj, D. Moore, U. Sansone, M. van der Perk, Terminology in soil sampling (IUPAC Recommendations 2005), *Pure Appl. Chem.*, 77(5), 827-841 (2005).
 25. ISO 3951-1:2013, Sampling procedures for inspection by variables – Part 1: Specification for single sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection for a single quality characteristic and a single AQL, ISO, Geneva (2013).
 26. ISO 3951-2:2013, Sampling procedures for inspection by variables – Part 2: General specification for single sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection of independent quality characteristics, ISO, Geneva (2013).
 27. ISO 3951-3:2007, Sampling procedures for inspection by variables – Part 3: Double sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection, ISO, Geneva (2007).
 28. ISO 3951-4:2011, Sampling procedures for inspection by variables – Part 4: Procedures for assessment of declared quality levels, ISO, Geneva (2011).
 29. ISO 3951-5:2006, Sampling procedures for inspection by variables – Part 5: Sequential sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for inspection by variables (known standard deviation), ISO, Geneva (2006).
- [Zavedeny v ČSN ISO 3951-1 až 5, Statistické přejímky měřením, část 1-5 (2008-2013).]

30. ISO 2859-1:1999, Sampling procedures for inspection by attributes – Part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection, ISO, Geneva (1999).
31. ISO 2859-2:1985, Sampling procedures for inspection by attributes – Part 2: Sampling plans indexed by limiting quality (LQ) for isolated lot inspection, ISO, Geneva (1985).
32. ISO 2859-3:2005, Sampling procedures for inspection by attributes – Part 3: Skip-lot sampling procedures, ISO, Geneva (2005).
33. ISO 2859-4:2002, Sampling procedures for inspection by attributes – Part 4: Procedures for assessment of declared quality, ISO, Geneva (2002).
34. ISO 2859-5:2005, Sampling procedures for inspection by attributes – Part 5: System of sequential sampling plans indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection, ISO, Geneva (2005).
35. ISO 2859-10:2006, Sampling procedures for inspection by attributes – Part 10: Introduction to the ISO 2859 series of standards for sampling for inspection by attributes, ISO, Geneva (2006). [Zavedeny v ČSN ISO 2859 Statistické přejímky srovnáváním, části 1-5 a 10, (1992-2007).]
36. Official Medicine Control Laboratories (OMCL) Network of the Council of Europe. Qualification of equipment. PA/PH/OMCL (08) 73 2R Core document and Annexes. Dostupné z <https://www.edqm.eu/en/quality-management-guidelines-86.html>.
37. ISO 10012:2003, Measurement management systems – Requirements for measurement processes and measuring equipment, ISO, Geneva (2003).
38. ČSN ISO 31000:2010, Management rizik - Principy a směrnice. ÚNMZ, Praha 2010.
39. TNI 01 0350:2010, Management rizik - Slovník (Pokyn ISO 73). ÚNMZ, Praha 2010.
40. ČSN EN 31010:2011, Management rizik - Techniky posuzování rizik. ÚNMZ, Praha 2011.
41. P. De Bievre, R. Dybkaer, A. Fajgelj, D. Brynn Hibbert, Metrological traceability of measurement results in chemistry: Concepts and implementation (IUPAC Technical Report), Pure Appl. Chem., 83(10), 1873-1935 (2011).
42. ILAC P10:01/2013, ILAC Policy on the traceability of measurements results, ILAC (2013). Dostupné z www.ilac.org. [Český překlad: ILAC-P10:01/2013 Politika ILAC pro návaznost výsledků měření dostupné z www.cia.cz.]
43. B. Magnusson, T. Näykki, H. Hovind, M. Krysell, Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories, Nordtest Report TR 537 (ed. 3.1 2012). Dostupné z www.nordtest.info.
44. M. Thompson, S. Ellison, A. Fajgelj, P. Willetts, R. Wood, Harmonised guidelines for the use of recovery information in analytical measurements, Pure Appl. Chem., 71(2) 337-348 (1999).
45. ISO 5725-1:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions. ISO, Ženeva 1994.
46. ISO 5725-2:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. ISO, Ženeva 1994.
47. ISO 5725-3:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method. ISO, Ženeva 1994.
48. ISO 5725-4:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method. ISO, Ženeva 1994.

49. ISO 5725-5:1998, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 5: Alternative methods for the determination of the precision of a standard measurement method. ISO, Ženeva 1998.
50. ISO 5725-6:1994, Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 6: Use in practice of accuracy values. ISO, Ženeva 1994.
[Normy byly v ČR zavedeny jako ČSN ISO 5725, části 1-6:1997-1999, Přesnost (správnost a shodnost) metod a výsledků měření. ČNI, Praha 1997-1999. (V těchto českých normách je však používána terminologie, která nikdy nebyla oblastí chemických vlastní a je v rozporu se současným konsenzem uvedeným v překladu mezinárodního metrologického slovníku VIM3 TNI 010115:2009, poznámka překladatele.)]
51. Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM), JCGM 100:2008 (corrected version 2010), www.bipm.org. Printed as ISO/IEC Guide 98-3:2008, ISO, Ženeva 2008.
[Český překlad TNI 01 4109-3:2011, Nejistoty měření - Část 3: Pokyn pro vyjádření nejistoty měření (GUM:1995) (Pokyn ISO/IEC 98-3). ÚNMZ, Praha 2011.]
52. EA-4/16 G:2003, EA guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing, EA (2003). K dispozici z www.european-accreditation.org. V češtině dostupné jako EA-4/16 G:2003 Směrnice EA o vyjadřování nejistoty v kvantitativním zkoušení (2006) na www.cia.cz.
53. Measurement uncertainty revisited, Technical Report 1/2007, Eurolab (2007). Dostupné na www.eurolab.org.
[Český překlad: EUROLAB TZ 1/2006 Pokyn pro vyhodnocení nejistoty měření (Eurolab-CZ, 2009) dostupný z <http://www.4e.cz/dokumenty.htm>.]
54. ČSN ISO 21748, Návod pro použití odhadů opakovatelnosti, reprodukovatelnosti a pravdivosti při odhadování nejistoty měření. ÚNMZ, Praha 2012.
55. ČSN ISO 80000-1:2011, Veličiny a jednotky - Část 1: Obecně. ÚNMZ, Praha 2011.
56. I. Kuselman, F. Pennechi, C. Burns, A. Fajgelj, P. de Zorzi, IUPAC/CITAC Guide: Investigating out-of-specification test results of chemical composition based on metrological concepts (IUPAC Technical Report), Pure Appl. Chem., 84(9), 1939-1971 (2012).
57. ISO 78-2:1999, Chemistry - Layouts for standards – Part 2: Methods of chemical analysis, ISO, Geneva 1999.
58. W. J. Youden, E. H. Steiner, statistická příručka AOAC, AOAC International (1975). ISBN 0-935584-15-3.
59. Rozhodnutí Komise z 12. srpna 2002, kterým se provádí Rady směrnice 96/23/ES, pokud jde o provádění analytických metod a interpretaci výsledků, úřední věstník Evropské unie, L221/8, 17.8.2002.
60. ČSN ISO 11095, Lineární kalibrace s použitím referenčních materiálů. ČNI, Praha 1997.
61. ISO Guide 35:2006, Reference materials - General and statistical principles for certification, ISO, Ženeva 2006.
62. Guidelines on the Calibration of Non-Automatic Weighing Instruments, EURAMET Calibration Guide No. 18 Version 4.0 (11/2015).
63. ČSN EN ISO 8655-1 2002 Pístové objemové odměrné přístroje - Část 1: Termíny, všeobecné požadavky a doporučení pro uživatele. ČNI, Praha 2003.
64. ČSN EN ISO 8655-2:2002: Pístové titrační přístroje – část 2: Pístové pipety. ČNI, Praha 2003.
65. ČSN EN ISO 8655-3:2002: Pístové titrační přístroje – část 3: Pístové byrety. ČNI, Praha 2003.

66. ČSN EN ISO 8655-4: 2002: Pístové objemové odměrné přístroje – část 4: Zařízení ke zředování. ČNI, Praha 2003.
67. ČSN EN ISO 8655-5:2002: Pístové objemové odměrné přístroje – část 5: Dávkovače. ČNI, Praha 2003.
68. ČSN EN ISO 8655-6:2002: Pístové objemové odměrné přístroje – část 6: Gravimetrická metoda zkoušení. ČNI, Praha 2003.
69. ČSN EN ISO 8655-7:2005: Pístové objemové odměrné přístroje – část 7: Negravimetrické metody pro hodnocení charakteristik přístroje. ČNI, Praha 2006.
70. TNI ISO Pokyn 33: Referenční materiály - Správná praxe při jejich používání. ÚNMZ, Praha 2016.
71. OIML D 10/ILAC-G24: Guidelines for the determination of calibration intervals of measuring instruments. ILAC (2007). Dostupné z www.ilac.org.
72. ČSN EN ISO 4787: Laboratorní sklo - Odměrné přístroje - Metody zkoušení kapacity a použití. ÚNMZ, Praha 2011.
73. TNI Pokyn ISO 30:2015 - Referenční materiály - vybrané termíny a definice. ÚNMZ, Praha 2016.
74. TNI Pokyn ISO 31:2015 - Referenční materiály - Obsah certifikátů, označení a doprovodných informací. ÚNMZ, Praha 2017.
75. ČSN EN ISO 17034:2016 Všeobecné požadavky na způsobilost výrobců referenčních materiálů. ÚNMZ, Praha 2017.
76. TNI Pokyn ISO 80:2014 Příručka pro vlastní přípravu materiálů pro řízení kvality (QCM). ÚNMZ, Praha 2015.
77. CLSI. Characterization and qualification of commutable reference materials for laboratory medicine: Approved guideline. CLSI document EP30-A, Clinical and Laboratory Standards Institute (2010). ISBN 1-56238-726-X.
78. Compendium of analytical nomenclature (IUPAC orange book). Dostupné z www.iupac.org.
79. M. Thompson, R. Wood, Harmonised guidelines for internal quality control in analytical chemistry laboratories, (IUPAC technical report), Pure Appl. Chem., 67 (4), 649-666 (1995).
80. H. Hovind, B. Magnusson, M. Krysell, U. Lund, and I. Mäkinen, Internal quality control – Handbook for chemical laboratories, Nordtest technical report 569, (4th ed. 2011). Dostupné z www.nordtest.info.
81. ČSN ISO 7870-1:2014 - Regulační diagramy - Část 1: Všeobecné pokyny. ÚNMZ, Praha 2010.
82. ISO 7870-2:2014 - Control Charts - Part 2: Shewhart control charts, ISO, Ženeva 2013.
83. ČSN ISO 7870-3:2014 - Regulační diagramy - část 3: Přejímací regulační diagramy. ÚNMZ, Praha 2014.
84. ISO 7870-4:2011 – Control Charts - Part 4: Cumulative sum charts. ISO, Ženeva 2011.
85. ISO 7870-5:2014 - Control Charts - Specialized control charts. ISO, Ženeva 2014.
86. AMC technical brief č. 9, Feb 2002, M. Thompson (ed.) A simple fitness-for-purpose control chart based on duplicate results obtained from routine test materials. Dostupné z www.rsc.org.
87. ISO/TS 13530:2009, Water quality – Guidance on analytical quality control for chemical and physicochemical water analysis. ISO, Ženeva 2009.
88. ČSN EN ISO/IEC 17043:2010, Posuzování shody - Všeobecné požadavky na zkoušky způsobilosti. ÚNMZ, Praha 2010.

89. ISO 13528:2015, Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison. ISO, Ženeva, 2015.
90. I. Mann, B. Brookman (eds.), PokynEurachem: Výběr, použití a interpretace programů zkoušení způsobilosti (PT), (2nd ed. 2011). Dostupné z www.eurachem.org.
[Český překlad vydán jako součást KVALIMETRIE 17, Mezilaboratorní porovnávání a zkoušení způsobilosti, M. Suchánek (ed.), Eurachem-ČR 2010, ISBN 80-86322-05-X.]
91. EA-4/18 INF: 2010, Guidance on the level and frequency of proficiency testing participation, EA (2010). Dostupné z www.european-accreditation.org. [Český překlad: Návod k určení úrovně a četnosti účasti ve zkoušení způsobilosti (2011), dostupné z www.cia.cz.]
92. I. Kuselman, A. Fajgelj, IUPAC/CITAC Guide: Selection and use of proficiency testing schemes for a limited number of participants – chemical analytical laboratories (IUPAC Technical Report), Pure Appl. Chem., 82 (5), 1099 - 1135 (2010).
93. Eurolab Technical Report No. 2/2006, Guidance for the management of computers and software in laboratories with reference to ISO/IEC 17025/2005, Eurolab (2006). Dostupné na www.eurolab.org. [Český překlad: EUROLAB TZ 2/2006 Pokyny pro management počítačů a softwaru v laboratořích se zřetelem k normě ISO/IEC 17025:2005“ (Eurolab-CZ, 2006) dostupný z <http://www.4e.cz/dokumenty.htm>.]
94. ČSN EN ISO 19011, Směrnice pro auditování systémů managementu. ÚNMZ, Praha 2012.