ICS 71.100.70
Y 42

# 中华人民共和国国家标准

GB/T XXXXX-XXXX/ ISO 12787: 2011

# 化妆品色谱分析方法验证通则

Validation criteria for analytical results of cosmetics using chromatographic techniques

（ISO 12787:2011，IDT）

（征求意见稿）

XXXX－XX－XX 发布　　XXXX－XX－XX 实施

国家市场监督管理总局
中国国家标准化管理委员会　发布

# 前 言

本标准按照 GB/T 1.1-2009 给出的规则起草。

本标准使用翻译法等同采用 ISO 12787:2011 《化妆品　分析方法　色谱法分析结果的验证通则》（英文版）。

本标准的附录 A、B 为资料性附录。

本标准由中国轻工联合会提出。

本标准由全国香料香精化妆品标准化技术委员会（SAC/TC 257）归口。

本标准起草单位：

本标准主要起草人：

# 化妆品色谱分析方法验证通则

## 1 范围

本标准确定了化妆品分析方法结果验证应符合的特性参数，以确保由方法所得最终结果的置信度、可靠性和质量保证。标准给出的分析程序适用于单个实验室对给定样品进行色谱分析的验证确认。

## 2 术语和定义

**2.1.1**

**分析物 analyte**

样品中待测或待确定的化学物质。

**2.1.2**

**偏差 bias**

测试结果的期望值与公认的参考值之间的差异。

**2.1.3**

**回收率 recovery**

加入或添加到测试样本中的分析物的量反应在特定测量结果中的比例。

**2.1.4**

**提取后基质加标物 post-extraction spiked matrix standards (PoMES)**

提取程序结束后、分析程序开始前加入已知量待测成分标准物质的样品。

注：PoEMS也被称为“基质匹配标准物”或“加标分析物溶液(FAS)”，用于确定样品分析步骤的偏差。

**2.1.5**

**提取前基质加标物 pre-extraction spiked matrix standards (PrEMS)**

在分析程序开始前加入已知量待测成分标准物质的样品。

注：PrEMS也被称为“加标物”或“加标分析物”(FAP)，用于样品中待测分析物的校准和定量。

**2.1.6**

**基质效应 matrix effect**

样品测试过程中因待测物以外其他物质的存在而直接或间接影响待测物响应的现象。

注：对于相同的分析物浓度，基质效应可导致色谱峰面积的增加或减少。

**2.1.7**

**提取率 extraction yield**

从样品基质提取的分析物的量与样品中存在的分析物的量之间的比率。

**2.1.8**

**溶剂标准校准曲线 solvent standard calibration curve**

通过测定至少5个浓度水平标准校正溶液仪器检测器响应值所获得的分析物校准曲线。

**2.1.9**

**质控标准 control standard**

用于校准溶剂标准校准曲线的独立标准溶液。

**2.2** 与分析结果的验证标准有关的条款

**2.2.1**

**准确度 accuracy**

测试值或测量值(一组测试结果的平均值)与真值间的一致程度。

注：准确度通常以偏差表示。

**2.2.2**

**检测限 limit of detection (LoD)**

分析物能够以合理统计确定性可靠地区别于零而被测定出来的最小量。

**2.2.3**

**定量限 limit of quantification (LoQ)**

在声明的实验条件下以指定置信水平定量检出且满足一定精密度和准确度的最小值。

**2.2.4**

**线性 linearity**

表述分析方法在一定范围内提供仪器响应或结果与样品中分析物浓度或量的能力。

**2.2.5**

**测量不确定度 measurement uncertainty (MU)**

与测量结果相关联的参数，其表征可以合理地赋予被测量之值的分散性。

**2.2.6**

**精确度 precision**

在规定的条件下，独立的测试或测量结果的一致程度。

注意：精确度仅取决于随机错误的分布，与真实值或指定值无关。

**2.2.7**

**工作范围 working range**

分析方法在已证明的合适置信水平，样品中分析物浓度(数量)上下限之间的区间。

**2.2.8**

**重复性 repeatability**

在一组重复性测量条件下的测量精密度，即相同测量程序、相同操作者、相同测量系统、相同操作条件和同一实验室并且在短时间段内对同一被测量重复测量的精密度。

**2.2.9**

**中间精密度 intermediate precision**

在一组测量条件下的测量精密度，即同一实验室由不同操作者在不同时间内使用不同设备使用相同测试方法在相同测量条件下对同一被测量获得独立测试结果的精密度。

**2.2.10**

**再现性 reproducibility**

在重现性测量条件下的测量精确度，即不同实验室在不同时间使用相同测试方法对对同一被测量获得独立测试结果的精密度。

**2.2.11**

**选择性 selectivity**

分析方法在所述测试条件及样品基质中存在其他组分的情况下可以准确且特异性地确定目标分析物的能力。

**2.2.12**

**灵敏度 sensitivity**

测量系统的示值变化除以相应被测量的量值变化所得的商。

**2.2.13**

**特异性 specificity**

测量分析方法在确定的分析条件下检测和区分共存组分中被测物的能力。

**2.2.14**

**目标浓度 target concentration**

用以表述样品中分析物浓度的量值。

**2.2.15**

**确认 validation**

通过试验提供客观有效证据证明特定检测方法满足预期的用途。

**2.2.16**

不对称性 **asymmetry**

描述色谱峰形状的参数。

注：理论上假定色谱峰为高斯形状并且峰形是对称的。

**2.2.17**

分离度 **resolution**

色谱柱分离色谱峰的能力，通常用两个相邻色谱峰的分离程度表示。

## 3 总则

化妆品因配方类型而呈现成分复杂、易变的特点，需采用已有的或拟开发的通用分析方法对其品质进行评估判定。这些方法旨在广泛采用、便于理解和易于转移，其中一些可能未经严格认证。

将分析方法应用于化妆品需要特定的验证确认规范以确保结果的可靠性。对于化妆品而言，分析方法的选择和使用必须根据方法的适用范围和样品基质，选择需要确认的方法特性参数，通过验证试验所提供的有效数据，确保检测结果的准确性与可靠性。在此背景下，本标准给出了化妆品分析方法验证和确认的一般规则，用以评估所用方法的适宜性与可靠性。方法确认的典型特征参数包括特异性，选择性，回收率，置信区间，检测限，定量限，精确度，准确度和线性。

方法确认的特征参数应视检测对象的样品基质而定。同一或类似样品基质仅需确认首批被测样品的方法特性参数，所得确认结果可扩展到相同浓度范围的其他样品。因此，已验证确认的化妆品分析方法无需在常规检测中遵循本确认程序再次验证。如需进行额外确认应根据样品基质提出具体方法验证的建议。

## 4 需考虑的因素

### 4.1 基质效应

如果样品进样前的处理过程含萃取步骤(例如液-液萃取或固相萃取)，根据溶剂标准曲线计算加标物即PrEMS的回收率，则体现了样品前处理过程的基质效应和提取率的影响。

方法学意义上，区分基质效应与样品制备过程(从化妆品基质中提取分析物)的提取率在于确定方法的准确性。采用基质匹配标准物即PoEMS可以区分基质效应和提取率。

图1说明制备PrEMS和溶剂标准校准曲线之外准备PoEMS的目的在于获得分析结果的不同验证指标，诸如提取率和/或基质效应。

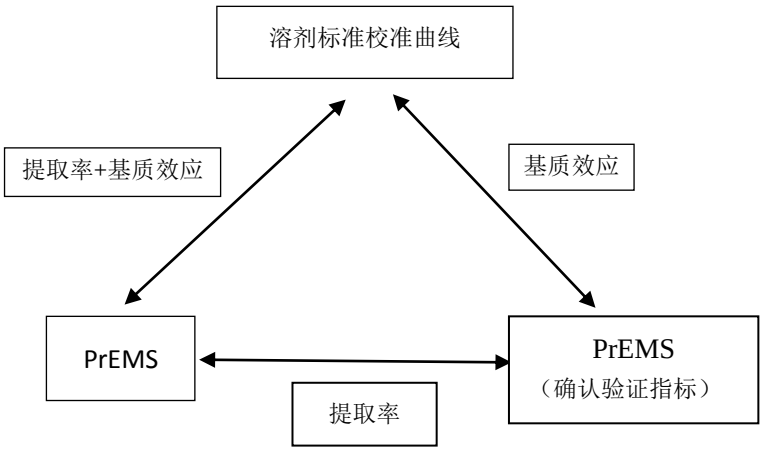


**图1 通过PrEMS，PoEMS和溶剂校准曲线获得分析结果的验证指标**

如样品分析过程包含萃取步骤，可通过测定PoEMS回收率(使用溶剂标准校准曲线)得出基质效应。PoEMS与PrEMS的回收率之差则给出了样品处理过程的提取率。

如样品分析过程未包含萃取步骤，则提取产率为100%，通过PrEMS回收率可得出基质效应。如通过溶剂标准校准曲线所得PrEMS回收率与期望值差异显著，应考虑基质效应对分析结果的影响。在此条件下建议采用标准添加法。

PrEMS或PoEMS制备条件如下：

—— 使用与样品制备相容的溶剂；

—— 使用尽可能少的溶剂将分析物引入测试溶液中；

—— 根据样品类型，加标样品(PrEMS)应通过将分析物溶液与样品混合，使之分散到液体样品并渗透/吸附至非液体或固态样品来制备(如分析物具有高挥发性，则应调整此步骤)；

—— 以校准范围内的分析物浓度估值水平制备PrEMS和PoEMS。

只有添加到化妆品基质中的化合物与基质中存在的化合物性质相似，才可使用该分析方法。否则，可选择待测物的有证标准品或具有代表性的标准样品作为替代物，对固体化妆品加标样品的使用尤应慎重。

**4.2 决策树**

下图所示决策树表明对方法性能指标验证和确认的实施步骤：

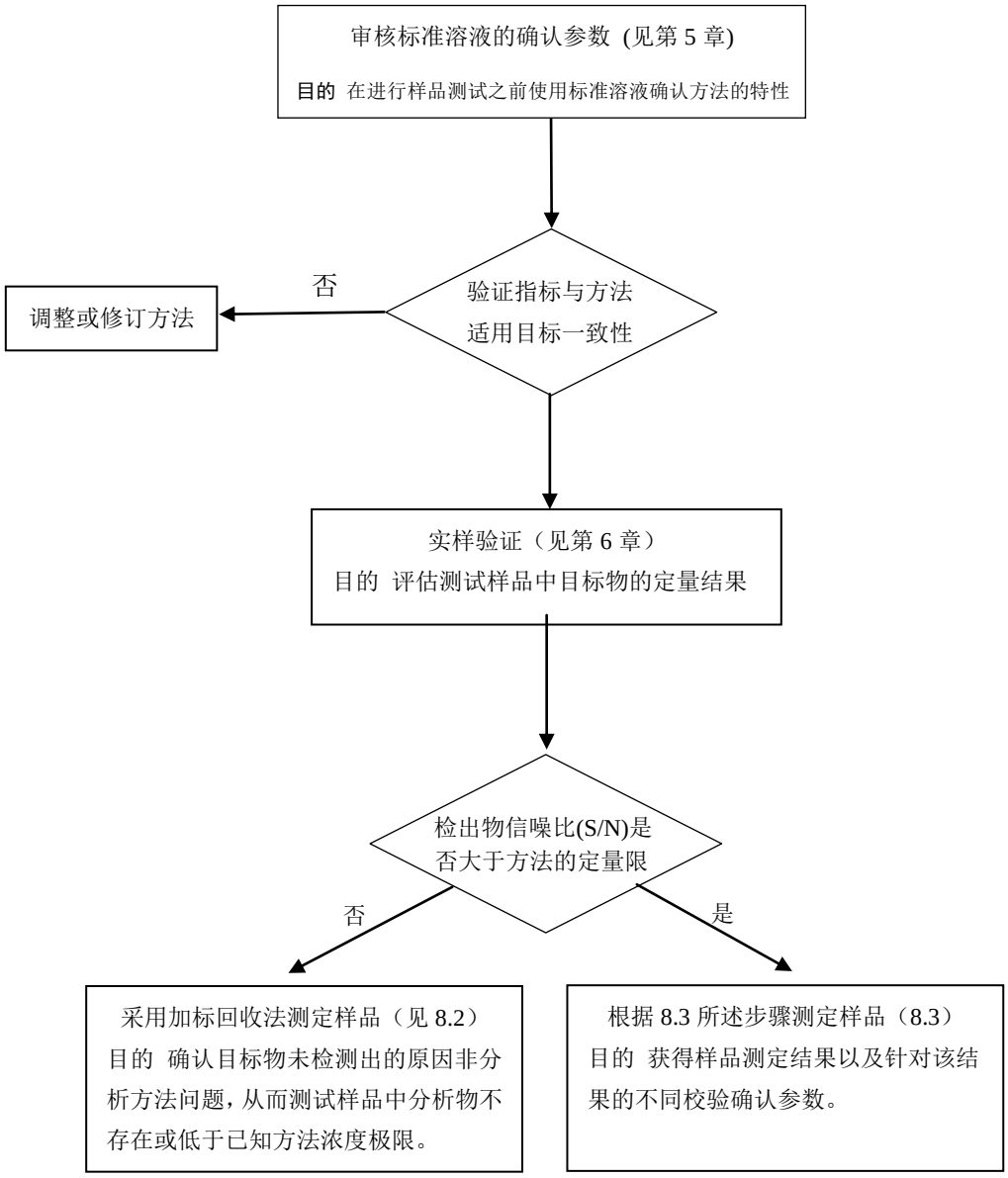


图2　方法的目的与实施步骤

## 5　第一步 标准溶液的基本特性参数

### 5.1 概述

第一步旨在对样品进行测试之前，使用标准溶液确定分析方法的主要特性参数。

首先应检查一些通用指标参数以确定测定条件。例如，确定测量仪器的一致性 (进样重复性、检测器线性等)以及分析物在溶液中的稳定性。

需要考虑的测定结果验证指标包括：

—— 使用标准溶液确定方法的检出限(LoD)和定量限(LoQ)；

—— 色谱分析的一致性，如分离度(Rs)和不对称性(As)；

—— 分析物响应信号的线性范围；

—— 标准精度或精密度。

该步骤应在分析测试程序开始前实施。如方法的任何分析参数(如校准溶剂，进样体积，色谱柱类型，分离条件等)有所改变，则应重新实施上述步骤以检查先前的验证数据是否适用。

**5.2 估算标准溶液的方法检出限和定量限(可选)**

**5.2.1 测试**

使用稀释溶剂重复进样以监测对分析物的任何潜在干扰并估算其在溶剂中的检出限。

以方法最低可接受浓度的标准溶液进样，评估方法对分析物的检出限和定量限。

**5.2.2 结果分析**

使用稀释溶剂，通过测量分析物预期保留时间的噪声水平(信号强度的标准偏差)来确定检测限。检出限定义为产生信号3倍标准偏差的值时的分析物浓度(即$S/N$=3)。

使用低浓度标准溶液多次重复进样，计算每次所得结果的标准偏差。定量限定义为产生信号10倍标准偏差时的分析物浓度(即$S/N$=10)[15][16][17]。

注 1：检测限或定量限可通过重复测试含少量分析物的样品所得标准偏差进行估算(通常至少需要六次独立测试)；

注 2：检测限可由所建立的校准曲线原点获得估值[7]；

注 3：使用适当的数据分析软件也可同时得出检测限量(检测限或定量限)的估值。

**5.3 分析的一致性**

**5.3.1 测试**

根据校准曲线预期线性范围的高端浓度水平配制标准溶液并进样测定。如测试中使用到内标物，可在标准溶液配制过程中添加。

用稀释溶剂进样测定。

**5.3.2 结果分析**

检查以下必要的一致性参数。

—— 分离度(如果检测到多个色谱峰，则必须审核此参数)：如果 Rs>1.5，则认为两个峰之间的色谱分离是令人满意的；

—— 分析物峰的不对称性：如果 0.8 <As <1.5，则可以认为色谱峰的对称性是令人满意的；

—— 检测特异性：必要时。

确保在分析物和内标(如使用)的保留时间内溶剂没有干扰峰。

### 5.4 校准：精确度，线性和准确度

#### 5.4.1 概述

本节描述了估算精密度、线性度和准确度的推荐方法。

#### 5.4.2 测试

通过稀释三种不同的标准储备液，然后进样分析，制备三条独立的溶剂校准曲线(至少含 5 个浓度水平)。不同的校准水平应沿校准范围均匀分布，三条校准曲线应使用相同的水平。

注：对于低浓度分析物的测定，校准曲线的第一个校准浓度水平应与溶剂中的定量限值相对应(标准溶液中检测限值的2到3倍)，其浓度范围上限通常视检测器的信号输出量程而定。

#### 5.4.3 结果分析

结果分析步骤如下：

a) 使用统计分析方法确定校准曲线的精确度，如通过方差同质性检验结果的显著性差异。

注：同一操作者在同一天进行的重复测量表明基于标准溶液的方法重复性。在不同时间和/或由不同操作者进行的重复测量则为中间精密度的估值。

b) 使用分析验证软件包或检查数据图上的不同回归因子评估校准曲线的线性：

—— 确定相关系数 $R^2$ (推荐值为 0.990 或更高)；

—— 通过检查线性回归分析中的残差确定各校准水平的相对浓度偏差;

—— 确定线性回归分析产生的校准曲线斜率和 Y 截距；

—— 确定 Y 轴截距的相对标准偏差(RSD)，用以确认 Y 截距是否显著区别于零。

注：如果所得回归模型即使采用加权因子也是非线性，则可以定义更窄的浓度范围或选择非线性回归模型。有关如何使用加权因子选择适当的回归模型的示例参见附录A.

标准溶液的方法准确度可通过各校准水平的偏差分析进行评估(每个校准水平有三个值)。

## 6 第二步 样品筛选

### 6.1 概述

第二步旨在评估样品中分析物的定量结果。

### 6.2 样品筛选

#### 6.2.1 测试

按第一步确定的线性浓度范围制备校准溶液系列并进样测定。

制备质控标准并进样测定。

制备添加内标的及不加内标的样品并进样测定(如使用内标参照物)。

**7.2.2 结果分析**

在校验决定系数 $R^2$ 及接受控制标准所得结果后，确认色谱图中是否存在对分析物的干扰，必要时也可考虑对内标物的干扰。使用标准校准曲线评估样品中的分析物量。

样品筛选结果将呈现为下述两种情况之一：

—— 样品不含分析物，或所含分析物的量低于基质定量限(S/N<10)(见 8.2)

—— 样品中分析物的量高于基质定量限(S/N>10)(见 8.3)

## 7 第三步 测定

**8.1 概述**

依据每一待测样品基质确定方法特性参数。需验证的特性参数仅限于首批分析样品，所得验证数据可适用于所有相同基质、相同浓度范围内的检测样品。

确定方法特性参数后，可在校正确认首批分析样品的最终结果或考虑到测量结果的不确定性后，使用外部定量校准曲线进行其他样品的分析测试。

**8.2 未检出或检出值低于定量限的分析物**

**8.2.1 概述**

这些测定的目的是确保测量信号不受干扰物或分析程序的影响，例如，提取率不佳的情况。

基质定量限可根据分析物测定信号与背景噪声之比为 10 的加标浓度值来估算。

注：基质定量限也可在校验分析物初始浓度后对照其加标回收率通过溶剂校正曲线估算。此种估算可能会受制于样品基质效应的影响(由样本基质引起的测量信号的减弱或增强)。

**8.2.2 加标回收率的测定**

**8.2.2.1 测试**

制备不加标的样品并进样测定。

制备不同浓度水平的加标(PrEMS)样品并进样分析，其浓度值可为定量限的 1、5、10 倍数关系(定量可由 6.2 中所给出的程序使用标准溶液确定)。

**8.2.2.2 结果分析**

使用加标和未加标样品检查样品基质中分析物的检测特异性。方法的特异性指标参数应在定量分析前予检查确认以满足分析物定性及峰形的要求。特异性可由任何相关程序和/或参考物质(见参考文献 15)加以校验。如果仍存在疑问，可采用其他方法或检测仪器分析测定。通过对每个加标和未加标样品的信

噪比审核评估基质中分析物的定量限。

样品中分析物的最终评估结果如下：

分析物浓度值<基质定量限

注：如果使用目标浓度值进行分析，则可参照附录B中所述简化之前的方法。

### 8.3 检出值高于定量限的分析物

#### 8.3.1 概述

这些试验的目的旨在确定样品中分析物浓度及若干验证参数，例如：基质效应，提取率，准确度和置信区间。这些是通过对 6 个制备样品的统计分析来确定的，即 3 个未加标样品，2 个 PrEMS 和 1 个 PoEMS。

由 PoEMS 和/或 PrEMS 所得回收率值可确定分析结果的不同验证标准。

—— 相较于校准标准物的 PoEMS 回收率显示是否存在基质效应；

—— 相较于校准标准物的 PoEMS 和 PrEMS 回收率之差给出分析过程的提取率；

—— 相较于 PoEMS 的 PrEMS 的回收率给出分析结果的准确度；

—— 对重复性测定结果的统计分析可给出 RSD 和置信区间。

#### 8.3.2 测试

制作溶剂标准校准曲线，涵盖全部预期样品浓度及其浓度值的 2 倍范围(以便正确量化 PoEMS 或 PrEMS)。该校准范围应在 5.4 中确定的线性校准范围内。

制备质控标准并进样测定。

制备一至三个未加标样品并进样测定分析物含量。如需确定最终结果的 RSD 或置信区间，应至少测定三个未加标样品。

所有样品处理完成后，以第 6 章样品筛选估算确定的分析物浓度水平添加样品的最终提取物，制备 PoEMS 并进样测定(如样品处理不含提取过程，则此步骤是可忽略)。

注1：可能的话，用之前的未加标样品制备PoEMS。

以分析物浓度估值水平制备一种或两种加标溶液(PrEMS)并进样测定。如需确定最终结果的 RSD 或置信区间，则应至少测定两个加标样品。

制备并测定空白溶剂样品以确保检测的特异性。

注2：如果样品前处理未包含提取过程(仅简单稀释)，PrEMS的制备则类似于基质匹配标准物(PoEMS)。

注3：如加标溶液被稀释至校准范围内，则相应地，未加标溶液也应以相同方式稀释以维持相同的基质效效应(如果存在)。

**8.3.3 结果分析**

**8.3.3.1 总述**

校验校准曲线的决定系数 $R^2$，同时审核质控标准相对于校准标准的偏差。

**8.3.3.2 基质特异性**

用 PoEMS(无萃取程序时的 PrEMS)及对应的未加标样品校验全部特异性参数。

—— 分离度因子(必要时)；

—— 不对称因子；

—— 分析物选择性(检测)。

注：使用另一种方法或检测仪器可帮助确认确认测定方法的选择性。

**8.3.3.3 基质效应的评估**

如果 PoEMS(或无萃取程序时的 PrEMS)中校准标准物的加标回收率与对应的校准标准(在第一步 6.4 中确定)所得准确度(偏差)存在差异，则应怀疑存在基质效应的干扰。

**8.3.3.4 提取率的估算**

在校正初始分析物浓度后，可通过加标样品 PrEMS 相对于 PoEMS 的加标回收率估算提取率，也可在确认无基质效应时由溶剂标准校准曲线估算。

注：如无提取过程则无此必要。

**8.3.3.5 准确度**

由 PrEMS 相对于校准标准的加标回收率(或不同加标样品的平均回收率)评估精确度。

存在基质效应时，由 PrEMS 相对于 PoEMS 的加标回收率评估准确度。

**8.3.3.6 分析物浓度**

样品中分析物的最终浓度由以下方式中的一种确定。

—— 不存在基质效应的影响时，分析物相对于校准标准物的浓度值表示为未加标样品三次重复测定的平均浓度值与相对标准偏差之和。

注 1：必要时，可根据提取率校正该结果。

—— 存在基质效应的影响时，可采用标准添加法[42]确定分析物的浓度，也可考虑单点标准添加法[15][43][44]。如方法验证至少分析测定了三个未加标样本和两个加标样本，可由具有置信区间的均方线性回归给出最终结果。

注 2：标准添加法也可在无基质效应影响的情况下使用。

**8.3.3.7** 置信区间(可选)

置信区间可由标准添加方法确定，也可由菲勒尔定理(Fieller theorem)估算[45]。

## 8 概要

下表显示了在方法确认各步骤中进行的测定数量。

表 1 各验证步骤的测定数量

| | 标准溶液基本特性参数 | 样品筛选 | 测定 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 第一步 | 第二步 | 第三步 | | |
| | | | 分析物未检出或 S/N < LoQ | | 分析物检出 S/N> LoQ |
| | | | 加标回收率测定 | 目标值测定 | |
| 溶剂标准校准浓度水平 | 5 (LoQ) + 15 (5x3) 线性 | 5 | | | 5 |
| 未加标样品 | | 1 | 1 | 1 | 1(3) [a] |
| 加标样品(处理前)即 PrEMS | | | 3 | 1 | 1(2) [a] |
| 加标样品(处理后)即 PoEMS | | | | | 1 |
| 校验标准 | | 1 | | | 1 |

[a] 如需确定最终测定结果的 RSD 或置信区间

# 附 录 A

（资料性附录）

# 加权因子选择示例

## A.1 采用不同加权因子校正后各校准水平的平均浓度

表 A.1 平均浓度

| 实际校准水平浓度 | 测量浓度<br>未加权, mg/kg | 测量浓度<br>加权：1/*x*, mg/kg | 测量浓度<br>加权：1/*y*, mg/kg | 测量浓度<br>加权：$1/x^2$, mg/kg | 测量浓度<br>加权：$1/y^2$, mg/kg |
|---|---|---|---|---|---|
| 10.2681 | 8.628 | 9.750 | 9.744 | 10.139 | 10.154 |
| 20.5362 | 19.591 | 20.688 | 20.684 | 20.951 | 20.976 |
| 51.3405 | 50.715 | 51.740 | 51.743 | 51.646 | 51.698 |
| 102.681 | 103.418 | 104.323 | 104.336 | 103.624 | 103.722 |
| 205.362 | 209.921 | 210.58 | 210.616 | 208.662 | 208.853 |
| 513.405 | 512.643 | 512.609 | 512.705 | 507.216 | 507.674 |
| 1026.81 | 1024.701 | 1023.493 | 1023.693 | 1012.226 | 1013.134 |
| 2053.62 | 2054.406 | 2050.838 | 2051.246 | 2027.758 | 2029.572 |

## A.2 采用不同加权因子校正后各校准水平的相对误差

表 A.2 相对误差

| 实际校准水平浓度<br>mg/kg | 相对绝对误差<br>未加权, % | 相对绝对误差<br>加权：1/*x*, % | 相对绝对误差<br>加权：1/*y*, % | 相对绝对误差<br>加权：$1/x^2$, % | 相对绝对误差<br>加权：$1/y^2$, % |
|---|---|---|---|---|---|
| 10.2681 | 15.970 | 5.043 | 5.107 | 1.260 | 1.116 |
| 20.5362 | 4.601 | 0.739 | 0.720 | 2.021 | 2.139 |
| 51.3405 | 1.219 | 0.779 | 0.783 | 0.596 | 0.696 |
| 102.681 | 0.718 | 1.599 | 1.611 | 0.919 | 1.014 |
| 205.362 | 2.220 | 2.541 | 2.559 | 1.607 | 1.700 |
| 513.405 | 0.148 | 0.155 | 0.136 | 1.205 | 1.116 |
| 1 026.81 | 0.205 | 0.322 | 0.304 | 1.420 | 1.332 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 2053.62 | 0.038 | 0.135 | 0.116 | 1.259 | 1.171 |
| 误差和 | 25.120 | 11.314 | 11.335 | 10.287 | 10.284 |

**A.3** 数据阐述与回归模型的选择

最佳的回归模型是给出最低误差总和的模型。在该示例中，不使用加权因子的误差之和显著高于使用任何加权因子的误差之和。由于不同加权因子的误差总和之间只有微小的差异，因此可以使用最为简单的 $1/x$ 加权因子。

# 附件B

（规范）

# 目标值测定（简化方法）

## B.1 总述

如果使用目标浓度值进行测定，则可以通过以下方式简化 7.2.2 中给出的一般方法。

## B.2 方法

准备一份标准样品。

准备相同的加入了目标浓度值提取物的样品(PrEMS)。

## B.3 结果分析

使用加标和未加标样品，检查样品基质中分析结果的特异性，并计算 S/N 比值增加值。

a) 如果加标样品(PrEMS)的信噪比(S/N)10 倍于未加标样品：

—— 对于该样品，分析物可在目标浓度下测量

—— 结果如下：

分析物浓度值<目标浓度值

b) 如果加标样品的信噪比(S/N)未达至不加标样品的 10 倍：

—— 对于该样品，分析物无法在目标浓度下定量;

—— 此时有必要确定样品基质定量限。

就一般方法而言，使用溶剂校准曲线校准分析物浓度初始值后通过审核加标回收率可实现对基于目标浓度值测定的结果判定。此种确定方法可能会受制于样品基质效应的影响(由样本基质引起的定量信号的减弱或增强。

# 参考文献

[1] ISO 3534-2, Statistics — *Vocabulary and symbols — Part 2: Applied statistics*

[2] ISO 5725-1, *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions*

[3] ISO5725-2, *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibity of a standard measurement method*

[4] ISO5725-3, *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method*

[5] ISO5725-4, *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method*

[6] ISO5725-6, *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 6: Use in practice of accuracy values*

[7] ISO11843-1, *Capability of detection — Part 2: Methodology in the linear calibration case*

[8] VESSMAN J., STEFEN RI., et al., Selectivity in Analytical Chemistry, *Pure Appl. Chem*, 2001,Vol.73, No.8, pp.1381-1386

[9] Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(H1), ICH Harmonised Tripartite Guideline, November 2005

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

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

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

[13] GARFIELD, F.M., KLESTA, E. and HIRSCH, J., Quality Assurance Principles for Analytical Laboratories (3rd Edition), AOAC International, Gaithersburg, MD (2000), Chapter 9 (“Methods and Analyses”)

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

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

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

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

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

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

[20] De la validation des méthodes d'analyse a l'évaluation de l'incertitude des résultats de mesure, M. DESENFANT, M. PRIEL, C. RIVIER, BNM-LNE, http://www.lne.fr/publications/actes_11e_congres_metrologie/81.pdf

[21] L'apport des méthodes statistiques dans la maîtrise de la qualité des analyses, A. JARDY, et J. VIAL, Analusis, 1999, 27, N° 6

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

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

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

[25] Estimation de la limite de détection et de quantification d'une méthode d'analyse, Résolution OENO 7/2000

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

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

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

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

[30] Validation des procedures analytiques quantitatives — Harmonisation des démarches. Commission SFSTP, Ph Hubert, et co, STP Pharma pratiques, vol. 13, N°3, mai/juin 2003

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[40] BAILEY, C., BARWICK, V., Laboratory Skills Training Handbook, LGC 2007, available at http://www.nmschembio.org.uk/PublicationArticle.aspx?m=115&amid=643

[41] BARWICK, V., Preparation of Calibration Curves: A Guide to Best Practice, LGC 2003, LGCVAM2003032 (http://www.nmschembio.org.uk/PublicationArticle.aspx?m=115&amid=472)

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

[43] GARRIDO FRENICH, A., MARTÍNEZ VIDAL, J.L., FERNÁNDEZ MORENO, J.L, ROMERO-GONZÁLEZ, R.,

Compensation for matrix effects in gas chromatography — Tandem mass spectrometry using a single point standard addition, Journal of chromatography, 1216, pp. 4798-4808, 2009

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

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