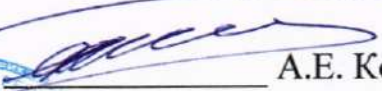


**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ»
(ФГБУ «ВНИИМС»)**

**Заместитель директора
по производственной метрологии
ФГБУ «ВНИИМС»**


А.Е. Коломин



**М.п.
«18» июля 2024 г.**

Государственная система обеспечения единства измерений.

**Хромато-масс-спектрометры жидкостные
с тройным квадруполом SILab L-ClinMS**

Методика поверки

МП 205-16-2024

Москва 2024 г.

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящая методика распространяется на хромато-масс-спектрометры жидкостные с тройным квадруполем SILab L-ClinMS (далее – хромато-масс-спектрометры), изготовленные фирмой "Hangzhou EXPECLIN Medical Technology Co., Ltd.", Китай, и устанавливает методы и средства их первичной поверки после выпуска из производства и после ремонта и периодической поверки в процессе эксплуатации.

Прослеживаемость поверяемого СИ обеспечивается:

- к единице массовой доли, воспроизводимой государственным первичным эталоном ГЭТ 208-2024 в соответствии с государственной поверочной схемой для средств измерений содержания органических и элементарноорганических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах, утвержденной Приказом Росстандарта от 10.06.2021 г. № 988, с применением в качестве эталонов единиц величин ГСО;

- к единице массы (кг), воспроизводимой государственным первичным эталоном ГЭТ 3-2020 в соответствии с государственной поверочной схемой для средств измерений массы, утвержденной Приказом Росстандарта от 04.07.2022 г. № 1622, с применением в качестве эталонов единиц величин ГСО;

- к единице оптической плотности, воспроизводимой государственным первичным эталоном ГЭТ 156-2015 в соответствии с государственной поверочной схемой для средств измерений спектральных, интегральных, редуцированных коэффициентов направленного пропускания, диффузного и зеркального отражений и оптической плотности в диапазоне длин волн от 0,2 до 20,0 мкм, утвержденной Приказом Росстандарта от 27.11.2018 г. № 2517, с применением в качестве эталонов единиц величин ГСО.

При определении метрологических характеристик поверяемого средства измерений используется метод косвенных измерений.

2 ПЕРЕЧЕНЬ ОПЕРАЦИЙ ПОВЕРКИ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

2.1 При проведении поверки выполняют операции, приведенные в таблице 1.

Таблица 1 - Операции поверки

Наименование операции поверки	Номер пункта методики поверки	Обязательность проведения операции при поверке	
		первичной	периодической
1 Внешний осмотр	7	Да	Да
2 Подготовка к поверке средства измерений	8	Да	Да
3 Проверка программного обеспечения средства измерений	9	Да	Да
4 Опробование средства измерений:	10	Да	Да
– определение отношения сигнал/шум	10.1	Да	Да
5 Определение метрологических характеристик и подтверждение соответствия средства измерений метрологическим требованиям:	11	Да	Да
– определение относительного среднегоквадратического отклонения (СКО) выходного сигнала	11.1	Да	Да
6 Оформление результатов поверки	12	Да	Да

2.2 Если при проведении той или иной операции поверки получен отрицательный результат, дальнейшее выполнение поверки прекращают.

2.3 Поверка по отдельному измерительному каналу (источнику и типу ионизации:

APCI+, ESI+ или ESI-) в соответствии с порядком, утвержденным приказом Министерства промышленности и торговли РФ № 2510 от 31.07.2020 г. «Об утверждении порядка проведения поверки средств измерений, требований к знаку поверки и содержанию свидетельства о поверке», проводится на основании письменного заявления владельца средства измерений или лица, предоставившего его на поверку.

3 ТРЕБОВАНИЯ К УСЛОВИЯМ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВЕРКИ

3.1 При проведении поверки соблюдают следующие условия:

- температура окружающего воздуха, °С	от +18 до +25
- атмосферное давление, кПа	от 84,0 до 106,7
- относительная влажность воздуха, %	от 20 до 60

4 ТРЕБОВАНИЯ К СПЕЦИАЛИСТАМ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИМ ПОВЕРКУ

К проведению поверки допускаются поверители средств измерений в соответствии с областью аккредитации организации, аккредитованной в национальной системе аккредитации на проведение поверки средств измерений согласно законодательству Российской Федерации об аккредитации, прошедшие инструктаж по технике безопасности и ознакомленные с эксплуатационными документами.

Для получения экспериментальных данных с прибора допускается участие персонала, обслуживающего средство измерений (под контролем поверителя).

5 МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К СРЕДСТВАМ ПОВЕРКИ

5.1 При проведении поверки применяют средства, приведенные в таблице 2.

Таблица 2 - Средства поверки

Операции поверки, требующие применения средств поверки	Метрологические и технические требования к средствам поверки, необходимые для проведения поверки	Перечень рекомендуемых средств поверки
8.1.3	Средства измерений температуры окружающей среды в диапазоне измерений от 10 °С до 30 °С с абсолютной погрешностью не более ± 1 °С. Средства измерений относительной влажности воздуха в диапазоне от 15 % до 70 % с абсолютной погрешностью не более ± 3 %. Средства измерений атмосферного давления в диапазоне измерений от 84,0 до 106,7 кПа с абсолютной погрешностью не более ± 3 кПа.	Барометр-анероид метеорологический БАММ-1, рег. № 5738-76. Прибор комбинированный Testo мод. 608-H1, рег. № 53505-13.
8.1.1, 10.1, 11.1	Контрольные растворы с массовой концентрацией резерпина 1, 10 мкг/дм ³ . Контрольные растворы с массовой концентрацией левомицетина 1, 10 мкг/дм ³ . Вспомогательные средства поверки: Весы лабораторные по ГОСТ OIML R 76-1-2011 с пределом взвешивания 200 г. Колбы мерные наливные 2-100-2, 2-1000-2, ГОСТ 1770-74. Пипетки с одной отметкой 1-2-1, 1-2-25, ГОСТ 29169-91.	Контрольные растворы, приготовленные из ГСО 12061-2022, ГСО 10165-2012 по методике, приведенной в приложении А.

Операции поверки, требующие применения средств поверки	Метрологические и технические требования к средствам поверки, необходимые для проведения поверки	Перечень рекомендуемых средств поверки
	стаканы В-1-50ТС, ГОСТ 25336-82. Вода для лабораторного анализа степень чистоты 1, ГОСТ Р 52501-2005. Метанол марки А, ГОСТ 2222-95.	

5.2 Допускается применение других средств поверки, обеспечивающих определение метрологических характеристик поверяемых СИ с требуемой точностью.

5.3 Все средства измерений для поверки должны быть утвержденного типа, поверены и соответствовать требованиям методики поверки. Стандартные образцы, используемые при поверке, должны быть утвержденного типа, соответствовать требованиям методики поверки и иметь действующие паспорта с не истекшим сроком годности.

6 ТРЕБОВАНИЯ (УСЛОВИЯ) ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВЕРКИ

6.1 При проведении поверки выполняют требования безопасности, изложенные в РЭ хромато-масс-спектрометра.

7 ВНЕШНИЙ ОСМОТР СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

При внешнем осмотре устанавливают

- соответствие комплектности поверяемого хромато-масс-спектрометра требованиям эксплуатационной документации;
- четкость маркировки;
- исправность механизмов и крепежных деталей;
- отсутствие видимых механических повреждений, влияющих на работоспособность хромато-масс-спектрометра.

8 ПОДГОТОВКА К ПОВЕРКЕ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

8.1 Перед проведением поверки выполняют следующие подготовительные работы.

8.1.1 Готовят контрольные растворы резерпина и/или левомецетина в метаноле со значениями массовой концентрации 1; 10 мкг/дм³. Методика приготовления контрольных растворов приведена в приложении А.

8.1.2 Перед проведением поверки хромато-масс-спектрометр готовят к работе в соответствии с руководством по эксплуатации.

8.1.3 Проверяют условия проведения поверки, измеряя температуру, давление и влажность.

9 ПРОВЕРКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

Запускают ПО хромато-масс-спектрометра, открывают вкладку Help/About.

В открывающемся окне высвечивается наименование ПО и номер версии.

Результаты операции поверки считают положительными, если идентификационные данные ПО соответствуют приведенным в разделе «Программное обеспечение» описания типа средства измерений.

10 ОПРОБОВАНИЕ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

При опробовании определяют отношение сигнал/шум.

10.1 Определение отношения сигнал/шум

Определение отношения сигнал/шум выполняют на хромато-масс-спектрометре, укомплектованном капилляром (материал PEEK, 0,1 мм внутренний диаметр, длина не менее 50 см). Определение отношения сигнал/шум проводят с использованием контрольного раствора резерпина в метаноле с массовой концентрацией 1 мкг/дм³ и/или левомецетина в метаноле с массовой концентрацией 1 мкг/дм³, приготовленного по методике, приведенной в Приложении А. Устанавливают в соответствии с руководством по эксплуатации режим ионизации: APCI+ , ESI+ или ESI- (таблица 3).

Вводят пробу контрольного раствора (объем инъекции - 10 мкл). Находят отношение сигнал/шум (S/N) для резерпина для перехода m/z 609,3 > 195,0 и/или для левомецетина для перехода m/z 321,0 > 152,0. Значения отношения сигнал/шум рассчитывают с помощью программного обеспечения при условиях: сглаживание Wave_Filter, smoothing times- 1, levels – 5, noise 0.5 min.

Таблица 3 – Режимные параметры

Характеристика	Значение		
	APCI+	ESI+	ESI-
Режим ионизации			
Напряжение на распыляющем капилляре (Capillary)*, кВ	-	6	4,5-5,0
Ток на игле коронного разряда (Corona needle current)*, мкА	5	-	-
Напряжение на конусе (Sampling cone)**, В	50	50	50
Энергия соударения (Collision energy)**, эВ	50	50	20
Напряжение на плате конуса (Curtain plate)*, В	600	600	400-600
Температура газа десольватации (Desolvation gas)*, °C	400-500	700	400-500
Поток распыляющего газа (Nebulizer gas)*, дм ³ /мин	0,6	1,2	1,3-1,5
Поток газа десольватации (Desolvation gas)*, дм ³ /мин	5	11	8
Блокирующий газ (Blockback gas)*, дм ³ /мин	1,1	1,5	1
Входное напряжение (Inlet voltage)*, В	5000	5000	4000
Напряжение отражения (Deflection voltage)*, В	400	400	-400
Напряжение умножителя (Multiplier voltage)***, В, не менее	2200	2200	2200
Элюент*	метанол		
Скорость потока элюента*, см ³ /мин	0,4		
Объем вводимой пробы, мм ³	10		
Контрольный раствор	резерпина		левомецетина
Переход MRM	609,3 → 195,0		321,0 → 152,0

* - Параметры могут варьироваться

** - Параметры оптимизируются опытным путем при опробовании

*** - По умолчанию 2200 В, можно прибавлять с шагом 200 В. Максимум 3800 В.

Результаты проверки считают положительными, если значения отношения сигнал/шум не менее значений, приведенных в таблице 4.

Таблица 4 - Метрологические характеристики

Наименование характеристики	Значение	
Диапазон массовых чисел, а.е.м.	от 5 до 1000	
Источник ионизации	ESI	APCI
Отношение сигнал/шум, не менее: - при дозировании 10 пг резерпина, положительная ионизация, при отслеживании множественных реакций (MRM) по пику дочернего иона m/z 195,0 (m/z родительского иона 609,3)	120 000:1	25 000:1
Предел допускаемого значения относительного СКО выходного сигнала (положительная ионизация), % - времени удерживания - площади пика	1,5 6	2 6
Отношение сигнал/шум, не менее: - при дозировании 10 пг левомицетина, отрицательная ионизация, при отслеживании множественных реакций (MRM) по пику дочернего иона m/z 152,0 (m/z родительского иона 321,0)	90 000:1	-
Предел допускаемого значения относительного СКО выходного сигнала (отрицательная ионизация), % - времени удерживания - площади пика	1 4	- -

11 ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ МЕТРОЛОГИЧЕСКИМ ТРЕБОВАНИЯМ

11.1 Определение относительного среднего квадратического отклонения (СКО) выходного сигнала

Определение относительного СКО выходного сигнала выполняют на хромато-масс-спектрометре, укомплектованном аналитической колонкой с обращенно-фазовым сорбентом. Выбирают режим ионизации: APCI+, ESI+ или ESI-. Измерения проводят после выхода хромато-масс-спектрометра на режим при условиях, указанных в таблице 3, и в соответствии с руководством по эксплуатации. Используют контрольный раствор резерпина в метаноле с массовой концентрацией 10 мкг/дм³ и/или левомицетина в метаноле с массовой концентрацией 10 мкг/дм³, приготовленный по методике, приведенной в Приложении А.

Контрольный раствор вводят в хромато-масс-спектрометр не менее 6 раз (объем инъекции - 10 мкл), измеряют значения выходного сигнала (площади пиков и времени удерживания) и вычисляют их среднее арифметическое значение. Повторяют операцию несколько раз до получения шести достоверных измерений. Относительное среднее квадратическое отклонение выходного сигнала рассчитывают по формуле

$$\sigma = \frac{100}{\bar{X}} \sqrt{\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}, \quad (1)$$

где $\bar{X}$ – среднее арифметическое значение параметра выходного сигнала (площади пика, времени удерживания);

X_i - значение параметра выходного сигнала (площади пика, времени удерживания) при i -ом измерении;

n – количество измерений.

Результаты проверки считают положительными, если значения относительного СКО выходного сигнала не превышают значений, приведенных в таблице 4.

12 ОФОРМЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОВЕРКИ

12.1 Результаты поверки хромато-масс-спектрометра заносят в протокол произвольной формы.

12.2 Результаты поверки передаются в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений. При положительных результатах поверки оформляют свидетельство о поверке в соответствии с действующим законодательством в области обеспечения единства измерений по письменному заявлению владельца или лица, представившего средство измерений на поверку.

12.3 На хромато-масс-спектрометр, не удовлетворяющий требованиям настоящей методики поверки, в соответствии с действующим законодательством в области обеспечения единства измерений оформляется извещение о непригодности с указанием причин по письменному заявлению владельца или лица, представившего средство измерений на поверку.

12.4 Знак поверки наносится на свидетельство о поверке (если оно оформляется).

Начальник отдела ФГБУ "ВНИИМС"



С.В. Вихрова

Инженер 1 категории ФГБУ "ВНИИМС"



Д.Р. Гуммель

ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное)

МЕТОДИКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ КОНТРОЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

А.1 СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ, ПОСУДА, РЕАКТИВЫ

А.1.1 ГСО 12061-2022 стандартный образец состава резерпина (Рзп-ВНИИМ-ЭС), интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли резерпина от 99,3 % до 99,85 %, границы допускаемых значений абсолютной погрешности аттестованного значения СО при $P=0,95 \pm (0,46 \cdot (100-w))$ %, где w – массовая доля резерпина, %.

А.1.2 ГСО 10165-2012 стандартный образец состава левомицетина, интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли левомицетина от 95,0 % до 100,0 %, границы допускаемых значений относительной погрешности аттестованного значения СО при $P=0,95 \pm 2$ %.

А.1.3 Весы лабораторные по ГОСТ OIML R 76-1-2011, с наибольшим пределом взвешивания 200 г.

А.1.4 Колбы мерные наливные 2-100-2, 2-1000-2, ГОСТ 1770-74.

А.1.5 Пипетки с одной отметкой 1-2-1, 1-2-25, ГОСТ 29169-91.

А.1.6 Стаканы В-1-50ТС, ГОСТ 25336-82.

А.1.7 Вода для лабораторного анализа, ГОСТ Р 52501-2005.

А.1.8 Дистиллированная вода, ГОСТ Р 58144-2018.

А.1.9 Метанол марки А, ГОСТ 2222-95.

А.2 ПРОЦЕДУРА ПРИГОТОВЛЕНИЯ КОНТРОЛЬНОГО РАСТВОРА РЕЗЕРПИНА

А.2.1. Приготовление исходного раствора резерпина с массовой концентрацией 10 мг/дм^3

Взвешивают в стакане 10,0 мг резерпина, добавляют 25 см^3 раствора метанола, перемешивают. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 см^3 . Ополаскивают стакан метанолом, раствор переносят в мерную колбу, доводят до метки метанолом, перемешивают.

А.2.2 Приготовление раствора резерпина с массовой концентрацией $0,1 \text{ мг/дм}^3$
 1 см^3 раствора, приготовленного по А.2.1, переносят в мерную колбу вместимостью 100 см^3 и доводят до метки метанолом. Тщательно перемешивают.

А.2.3 Приготовление контрольного раствора резерпина с массовой концентрацией $0,01 \text{ мг/дм}^3$ (10 мкг/дм^3)
 1 см^3 раствора, приготовленного по А.2.1, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 см^3 и доводят до метки метанолом. Тщательно перемешивают.

А.2.4 Приготовление контрольного раствора резерпина с массовой концентрацией $0,001 \text{ мг/дм}^3$ (1 мкг/дм^3)
 1 см^3 раствора, приготовленного по А.2.2, переносят в мерную колбу вместимостью 100 см^3 и доводят до метки метанолом. Тщательно перемешивают.

А.3 ПРОЦЕДУРА ПРИГОТОВЛЕНИЯ КОНТРОЛЬНОГО РАСТВОРА ЛЕВОМИЦЕТИНА

А.3.1. Приготовление исходного раствора левомицетина с массовой концентрацией 10 мг/дм^3

Взвешивают в стакане 10,0 мг левомицетина, добавляют 25 см^3 раствора метанола, перемешивают. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 см^3 . Опо-

ласкивают стакан метанолом, раствор переносят в мерную колбу, доводят до метки метанолом, перемешивают.

А.3.2 Приготовление раствора левомицетина с массовой концентрацией $0,1 \text{ мг/дм}^3$

1 см^3 раствора, приготовленного по А.3.1, переносят в мерную колбу вместимостью 100 см^3 и доводят до метки метанолом. Тщательно перемешивают.

А.3.3 Приготовление контрольного раствора левомицетина с массовой концентрацией $0,01 \text{ мг/дм}^3$ (10 мкг/дм^3)

1 см^3 раствора, приготовленного по А.3.1, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 см^3 и доводят до метки метанолом. Тщательно перемешивают.

Используют свежеприготовленный раствор левомицетина.

А.3.4 Приготовление контрольного раствора левомицетина с массовой концентрацией $0,001 \text{ мг/дм}^3$ (1 мкг/дм^3)

1 см^3 раствора, приготовленного по А.3.2, переносят в мерную колбу вместимостью 100 см^3 и доводят до метки метанолом. Тщательно перемешивают.

Используют свежеприготовленный раствор левомицетина.