Nové pojetí referenčních materiálů

Zbyněk Plzák

Ústav anorganické chemie AV ČR, v. v. i., 250 68 Řež

plzak@iic.cas.cz

EURACHEM-ČR

Nové pojetí referenčních materiálů

- nové definice
- výběr a použití RM
- co představuje metrologická návaznost
- strukturovaný systém chemických měření
- informační zabezpečení

Co je RM a CRM?

– Referenční materiál (RM)

materiál, dostatečně homogenní a stabilní vzhledem k jedné či více specifikovaným vlastnostem, u kterého se stanovilo, že se hodí pro jeho zamýšlené použití v měřicím procesu

– Certifikovaný referenční materiál (CRM)

je referenční materiál (RM) charakterizovaný metrologicky platným postupem pro jednu či více specifikovaných vlastností, doprovázený certifikátem referenčního materiálu, který poskytuje hodnotu specifikované vlastnosti, její přidruženou nejistotu a prohlášení o metrologické návaznosti

Podle TNI POKYN ISO 30:2016 Referenční materiály – Vybrané termíny a definice

O referenčních materiálech: ISO REMCO – ISO Guides – Pokyny ISO

ISO Guide 30:**2015** Reference materials -- Selected terms and definitions
Přeloženo jako Referenční materiály - Vybrané termíny a definice TNI Pokyn ISO 30:2016
ISO Guide 31:**2015** Reference materials -- Contents of certificates, labels and accompanying documentation. Přeloženo jako Referenční materiály – Obsah certifikátů, označení a doprovodných informací TNI Pokyn ISO 31:2017
ISO Guide 33:**2015** Reference materials -- Good practice in using reference materials. Přeloženo jako Referenční materiály - Správná praxe při jejich používání TNI POKYN ISO 33:2016
ISO Guide 34:2009, General requirements for the competence of reference material producers. Přeloženo jako Všeobecné požadavky na způsobilost výrobců referenčních materiálů TNI POKYN ISO 34:2013
nahrazeno jako základ pro akreditace **ČSN EN ISO 17034:2017** Všeobecné požadavky na kompetenci výrobců referenčních materiálů
ISO Guide 35:**2017** Reference materials – Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability. Přeloženo jako Referenční materiály - Návod pro charakterizaci a posouzení homogenity a stability TNI POKYN ISO 35:2019
ISO Guide 80:2014, Guidance for the in-house preparation of quality control materials (QCMs) Přeloženo jako Příručka pro vlastní přípravu materiálů pro řízení kvality (QCM) TNI POKYN ISO 80:2015

Co je RM a CRM – ISO REMCO 2005 → → VIM3 2006 (TNI 01 0115:2009 Mezinárodní metrologický slovník - Základní a všeobecné pojmy a přidružené termíny) (VIM))

- **Reference material (RM)**
  *Material, sufficiently homogeneous and stable regarding one or more specified properties, used in **calibration**, in assignment of a value to another material, or in quality assurance.*

- **Certified reference material (CRM)**
  *Reference material, accompanied by documentation issued by an authoritative body and referring to valid **procedures** used to obtain specified property value with **uncertainty** and **traceability***

Co je RM a CRM – ISO REMCO 2005 → → VIM 2006 RM poznámky

Referenční materiál (RM)

nositel hodnoty:

- voda definované čistoty pro kalibraci viskozimetru
- lidské sérum obsahující cholesterol bez přidělené hodnoty - určení preciznosti
- rybí tkáň se stanoveným hmotnostním zlomkem dioxinu určená ke kalibraci

Referenční materiál (RM)

nositel vlastnosti:

- barevná tabulka pro specifikaci barev
- vzorek s DNA obsahující určitou sekvenci nukleových kyselin
- moč obsahující androstendion

pro dané měření může být referenční materiál použit buď pro kalibraci anebo pro řízení kvality jako kontrolní vzorek, nikoliv současně

Co je RM a CRM – ISO REMCO 2005 → → VIM 2006 CRM poznámky

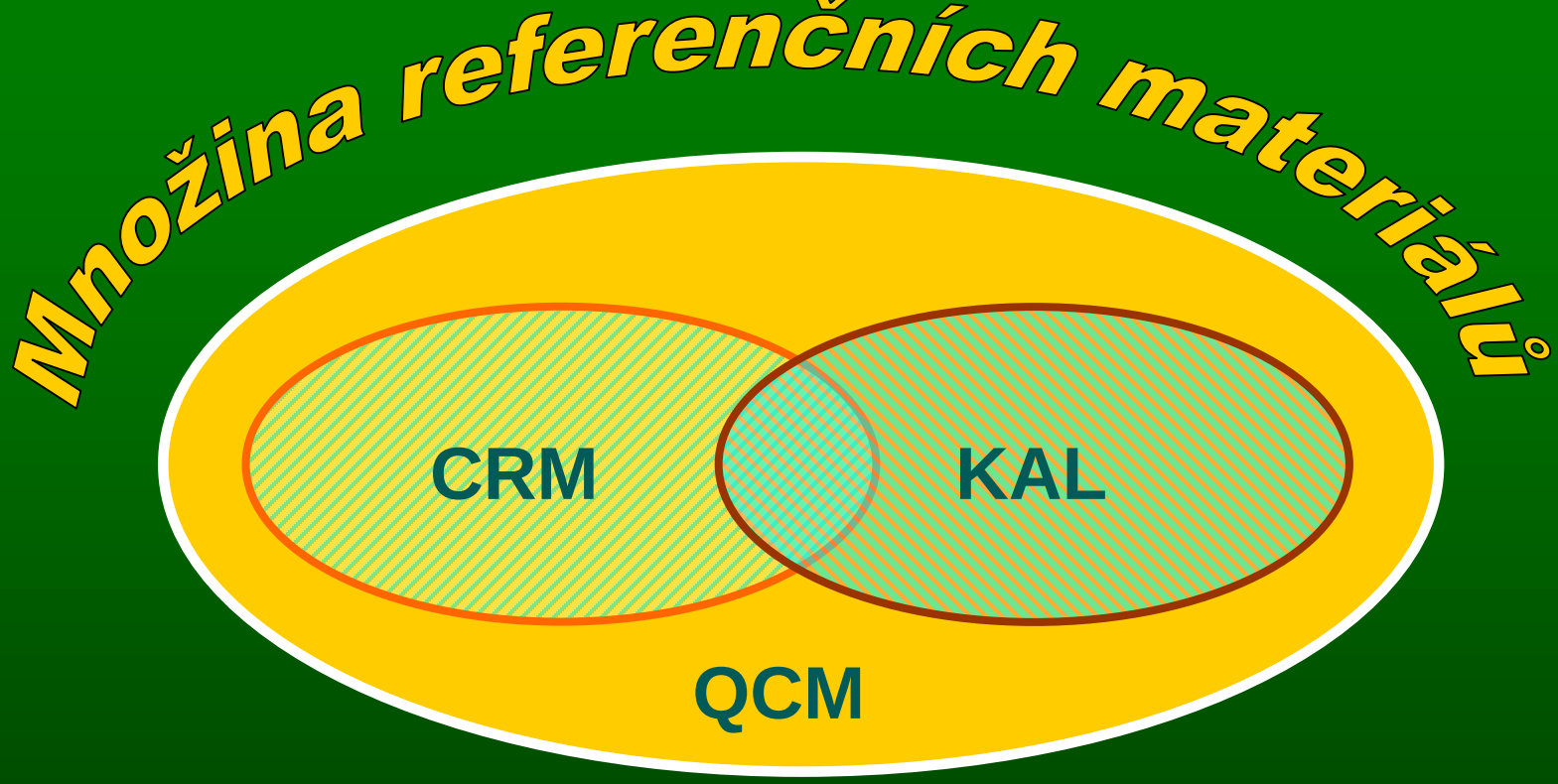
Certifikovaný referenční materiál (CRM)

Příklad:

- lidské sérum s přidělenou hodnotou koncentrace cholesterolu a její nejistotou uvedenou v přiloženém certifikátu používané jako kalibrátor nebo jako kontrolní vzorek pro pravdivost měření, stanovení vychýlení (bias)

certifikovaný referenční materiál je specifickým pojmem uvnitř *referenčních materiálů*

Nové pojetí RM



KAL = kalibrátor,
QCM = materiál pro řízení kvality

DEFINICE VIM3

Metrologická návaznost:

vlastnost **výsledku měření**, pomocí níž může být výsledek vztažen ke **stanovené referenci** přes dokumentovaný nepřerušený řetězec **kalibrací**, z nichž každá se podílí svým příspěvkem na stanovené **nejistotě měření**

uvedené reference

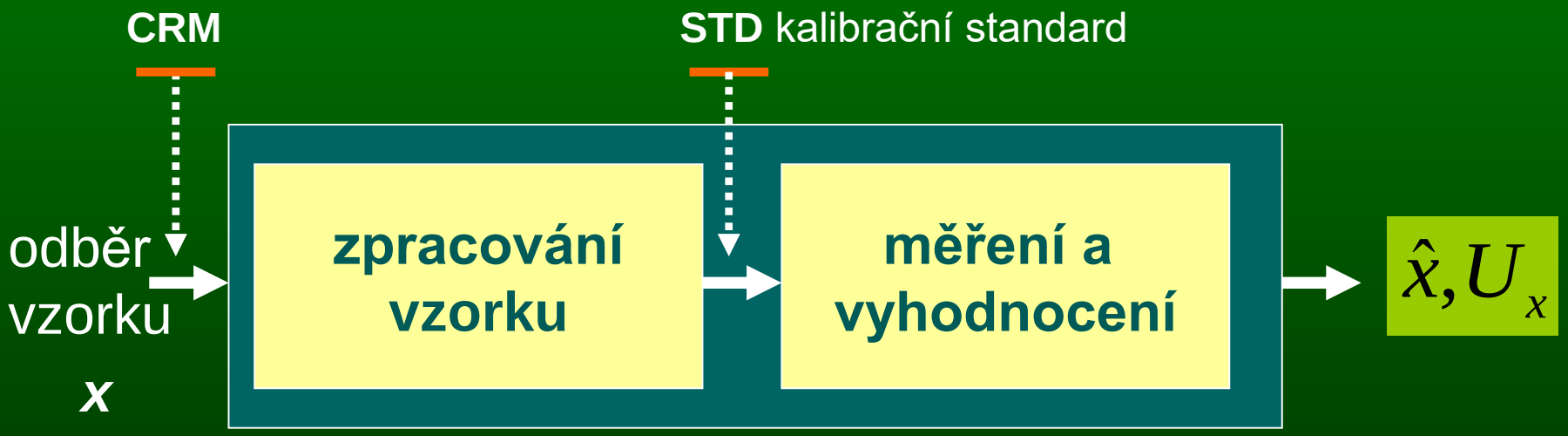
uvedené nejistoty

Problémy...

- nedostatek referenčních standardů
- neexistence vazeb ke společnému základu
- nepatřičný způsob používání standardů v laboratořích
- nepatřičný způsob používání nejistoty měření

Charakteristické rysy chemického měřicího procesu

- **nepřímá** měření – měříme absorbanci, plochy píků atd, existuje rovnice měření
- skládá se zpravidla ze **dvou** kroků



kalibrační funkce $z = B + Ax + e_z$

Příručka EURACHEM/CITAC: „Návaznost chemických měření“

- Traceability in Chemical Measurement, 2nd edition (2019) www.eurachem.org

- Kvalimetrie 24 (2019) www.eurachem.cz

Překlad vydán ve formátu pdf, ZDARMA KE STAŽENÍ

Základní principy zajištění návaznosti

$$y = f(x_1, x_2, \ldots x_m)\Big|_{x_{m+1}, x_{m+2} \ldots x_n}$$

- **odhad hodnoty měřené veličiny *y* lze získat pomocí výrazu kde *y* se vypočítá z $x_1 \ldots x_m$ za použití vztahu *f* , který platí za podmínek specifikovaných pomocí $x_{m+1} \ldots x_n$**
- **validace pomocí vhodných testů prověří, zda rovnice uvedená výše je adekvátní za použitých podmínek**
- ***y* pak prokazuje návaznost k $x_1 \ldots x_n$**
- **jestliže rovnice je adekvátní, pak vše, co je nutné pro prokázání návaznosti k vhodným referencím je, že všechny hodnoty x_1 až x_n mají sami o sobě návaznost nebo jsou definovaných hodnot**

Zlatá pravidla návaznosti

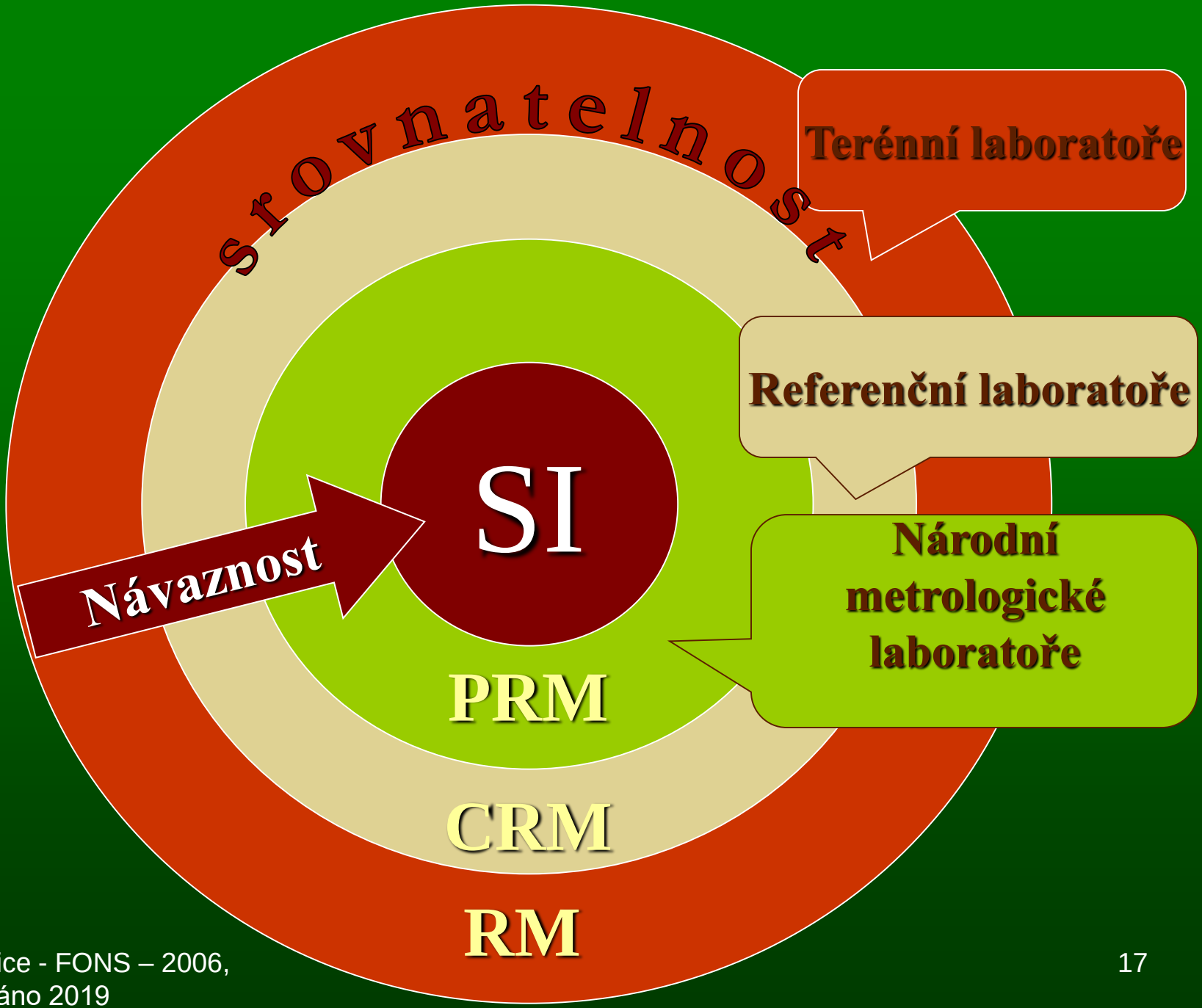
- Metrologická návaznost je klíčovým prvkem moderních systémů kvality a vzájemného uznávání výsledků chemických měření

- Návazné jsou jenom takové výsledky, které jsou „ukotveny“ ke společnému základu, přednostně mezinárodně uznávanému

- Návaznost je vlastnost výsledku měření a vztahuje se k uvedeným referencím na udané úrovni nejistoty

Zlatá pravidla návaznosti - pokračování

- Validace metody je často nejdůležitějším krokem k zajištění návaznosti
- Kalibrační standardy jsou důležité u fyzikálních měření, u chemických nejsou sami o sobě dostatečným prostředkem zajištění návaznosti
- Zlepšení stavu návaznosti výsledků chemických měření lze docílit jen řešením chemických problémů měření, ne fyzikálních


srovnatelnost
Terénní laboratoře
Referenční laboratoře
Národní metrologické laboratoře
Návaznost
SI
PRM
CRM
RM

RM chemického složení

- čisté látky s certifikovaným obsahem hlavní složky, případně nečistot
- standardní roztoky a směsi plynů (připravené obvykle gravimetricky)
- matriční RM, připravené z reálných přírodních nebo technických materiálů, výjimečně i synteticky tak, aby co nejvíce odpovídaly složení analyzovaných vzorků

Použití referenčních materiálů

- **hodnocení**
  - validace metody
  - vyhodnocení nejistoty výsledku
  - verifikace správného provedení metody

- **přenosu hodnot**:
- při kalibraci měřicího (analytického) přístroje nebo systému
- při zajištění návaznosti výsledků
- při zajištění návaznosti hodnot nižších tříd RM a standardů

Třídění analytických metod a použití CRM

- **metody s výpočtem** („kalkulovatelné“, definitivní nebo absolutnívýsledek se vypočítává exaktním fyzikálně-chemickým vztahem mezi touto veličinou a hodnotou stanovené složky. Např.gravimetrie, titrace, coulometrie, hmotnostní spektrometrie s izotopovým zřeďováním

CRM - pro prověření metody, analyzovány jako neznámý vzorek

- **relativní metody**, obsah stanovené složky ve vzorku - porovnáním signálů s připraveným standardem známého obsahu, přičemž se předpokládá, že vliv matrice je zanedbatelný nebo se vhodnou operací (separace, maskování, korekce, apod.) eliminuje. Např. spektrofotometrie, atomová absorpční spektrometrie, chromatografie, polarografie

CRM- prověření metody analýzy, příprava kalibračních roztoků přídavkem (spikování)

- **komparativní metody** –lze kalibrovat jen vhodnými matričními RM. Např. rentgenová fluorescenční spektroskopie anebo infračervená spektroskopie s pevnými vzorky, atomová absorpce s pevnými vzorky

CRM – kalibrace měření

PRIMÁRNÍ REFERENČNÍ MATERIÁLY (PRM)

- Takové RM, jejichž vlastnost (látkové množství) je certifikována **primární metodou** (metody, jejichž výsledky jsou přijímány bez reference ke standardu měřené veličiny – viz „metody s výpočtem“)

- Existující PRM: prvky, sloučeniny a jejich roztoky, plyny a směsi plynů

- Materiály pro nejvyšší úrovně metrologické infrastruktury

Výběr chemických CRM

- dostupnost, matricová shoda (často problém u matricových RM)
- velikost hodnoty (vhodnost pro daný pracovní rozsah)
- nejistota certifikované hodnoty RM
- homogenita a stabilita RM, nároky na skladování
- schopnost poskytnout důkaz návaznosti RM
- metrologická úroveň měřicích metod použitých při stanovení certifikovaných hodnot RM
- metrologická úroveň a postavení výrobce RM v mezinárodním (nebo národním) metrologickém systému
- cena

Je výhodné podaří-li se získat RM, jehož nejistota je menší nebo rovna jedné třetině nejistoty metody vlastní analýzy.
Při výběru RM chemického složení může charakter matrice a koncentrační úroveň hrát významnější roli než hodnota nejistoty

Certifikát musí udávat

- technický popis RM a jeho analytické a metrologické určení
- homogenitu a stabilitu
- **nejmenší analyzované množství**, pro něž údaje certifikátu platí
- **certifikované hodnoty** jednoznačně definovaných složek, jejich **nejistoty**
- způsob a vstupy certifikace; metody, účastnické laboratoře, případně laboratorní průměry, metodiku určení certifikovaných hodnot, použitou statistiku
- zdroje, metodiku odhadu a statistické vyjádření nejistoty
- **návody k použití, pokyny pro skladování** a operativní uchovávání apod.
- necertifikované hodnoty a další doplňující informace, pokud jsou pro použití relevantní (charakteristiky matrice, obsah ovlivňujících složek)
- biologická a hygienická risika ev. zdravotní nezávadnost.

Podrobný popis certifikační studie obsahuje **Certifikační zpráva**

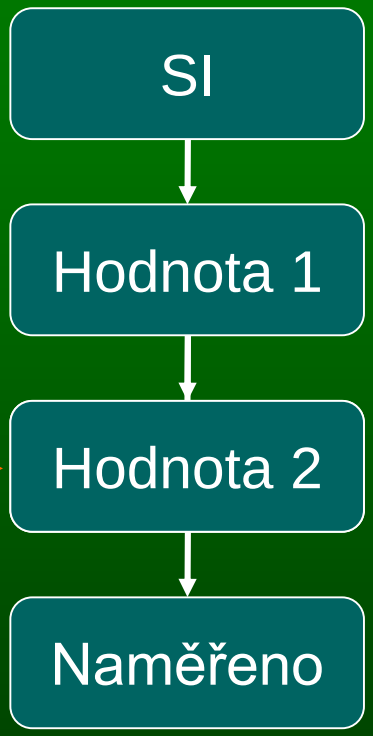
Pracovní RM (QCM)

- přípravu v dostatečném množství pokrývajícím několikaletou spotřebu laboratoře
- prokazatelnou homogenitu a stabilitu
- charakterizaci obsahu analytu metodou, která zajišťuje eliminaci chyby v co největší míře
- kvantitativní odhad nejistoty deklarované hodnoty analytu

Použití CRM pro kalibraci NÁVAZNOST výsledku?

kalibrace vlastní laboratorní instrumentace (analytického postupu)

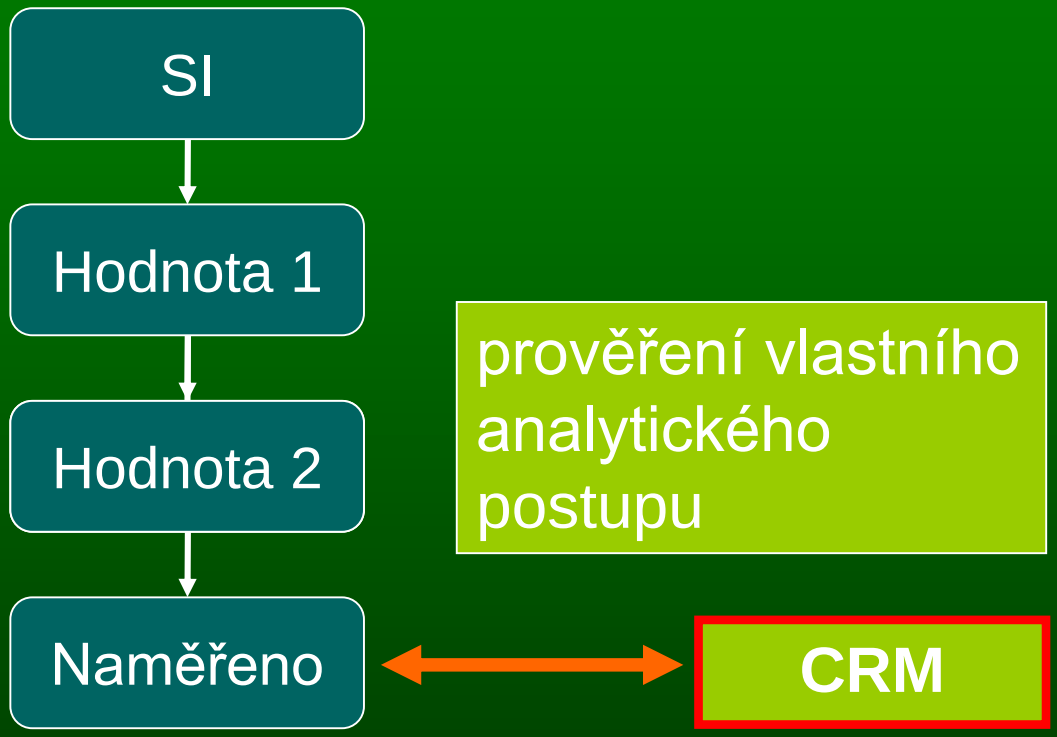
CRM



ANO - je součástí řetězce návaznosti

Použití CRM pro validaci NÁVAZNOST výsledku?

NE - není součástí řetězce návaznosti



Zlatá pravidla používání RM

- **Je-li referenční materiál použit ke kalibraci, pak nelze stejný materiál použít k validaci ani k ověření této měřicí metody. Oba postupy musí být nezávislé.**

- **Použije-li laboratoř ke kalibraci chemikálie komerčních dodavatelů nebo z výzkumných programů, může často z těchto zdrojů získat údaje prokazatelně deklarující jejich identitu a čistotu. Uživatel zodpovídá za zhodnocení takových údajů o kvalitě použitých chemikálií včetně nutnosti provést doplňující experimenty**

Databáze CRM COMAR

www.comar.bam.de

- **mezinárodní nekomerční databáze CRM je od roku 2003 dostupná volně na internetu**
- **obsahuje více než 7 000 CRM**
- **průběžně aktualizována**
- **umožňuje pohodlný přístup k plným textům certifikátů a certifikačních zpráv pokud je výrobce zpřístupnil**

Další informační zdroje: Katalogy a webové stránky výrobců a dodavatelů [NIST, EC-JRC (dříve IRMM, BCR), LGC, BAM, v ČR Analytika, 2Theta, ČMI, dodavatelé chemikálií]

Indikátory kvality RM

Iniciativa předních evropských výrobců

BIPM – JCTLM – WG REFERENČNÍ MATERIÁLY
Seznam CRM a měřicích postupů odpovídajících požadavkům IVD MD (ISO 15194, ISO 15193)

BIPM – MRA – Seznam CRM (výrobce má zavedený systém managementu kvality)

Akreditace výrobců referenčních materiálů
(EN ISO 17034:2017)

Test vychýlení (bias) analýzou RM

www.eurachem.cz

Metodický list 3

EURACHEM-ČR
2018

Editor: Zbyněk Plzák (plzak@iic.cas.cz)

Porovnání výsledků s certifikovanou hodnotou CRM

Certifikované referenční materiály (CRM), zejména matricové, představují materiály, jejichž složení může být blízké analyzovaným vzorkům. Analýza těchto materiálů, u nichž je hodnota měřené vlastnosti nejčastěji obsahu či koncentrace analytu známa, představuje nezastupitelný nástroj k ověření, zda získáváme postupem analýzy zavedeným v laboratoři pravdivé výsledky. Opakovaná analýza CRM poskytuje soubor dat, jehož průměrná hodnota se typicky liší od vztažné hodnoty uvedené v certifikátu. O tom, jak zhodnotit tento rozdíl, jak rozhodnout zda použitý postup analýzy poskytuje výsledky s významným vychýlením, pojednává tento Metodický list. Jeho cílem je též upozornit na dokument, publikovaný na webových stránkách Evropských referenčních materiálů (ERM), věnovaný stejné problematice.

Test vychýlení (bias) analýzou RM

$$|x_e - x_c| \leq k\sqrt{u_e^2 + u_c^2}$$

x_e experimentálně stanovená hodnota

x_c certifikovaná hodnota

k koeficient rozšíření

u_e, u_c příslušné nejistoty výsledku experimentu a certifikované hodnoty

OBECNĚ

Používám CRM a tudíž je zřejmé, že moje výsledky jsou automaticky správné.

samozřejmě nesprávně !