

Nové pojetí referenčních materiálů

Zbyněk Plzák

Ústav anorganické chemie AV ČR
250 68 Řež

plzak@iic.cas.cz

Nové pojetí referenčních materiálů

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

Co je RM a CRM?

- **Referenční materiál (RM)**
je materiál nebo látka, jejíž jedna nebo více hodnot vlastností je dostatečně homogenní a dobře stanovená, aby mohl(a) být použit(a) ke kalibraci přístroje, posouzení měřící metody nebo k přiřazení hodnot materiálům
- **Certifikovaný referenční materiál (CRM)**
je referenční materiál, doprovázený certifikátem, jehož jedna nebo více vlastností je certifikována postupem, který vytváří návaznost na správnou realizaci jednotky, v níž jsou hodnoty vlastností vyjádřeny, a jehož každá certifikovaná hodnota doprovázena nejistotou při uvedené hladině spolehlivosti

ISO REMCO – ISO Guides – Pokyny

- ISO 30 termíny, definice
- ISO 31 certifikát
- ISO 32 kalibrace v anal. chemii a použití CRM
- ISO 33 používání CRM
- ISO 34 požadavky na způsobilost výrobců RM
- ISO 35 certifikace RM
- Quality Control Materials (QCM) připravuje se

WWW.ISO.CH

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

– 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 přiřazené hodnoty - určení přesnosti
- rybí tkáň se stanoveným hmotnostním zlomkem dioxinu určená ke kalibraci

pro dané měření může být referenční materiál použit buď pro kalibraci anebo pro zabezpečení jakosti

Referenční materiál (RM)

nositel vlastnosti:

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

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

Certifikovaný referenční materiál (CRM)

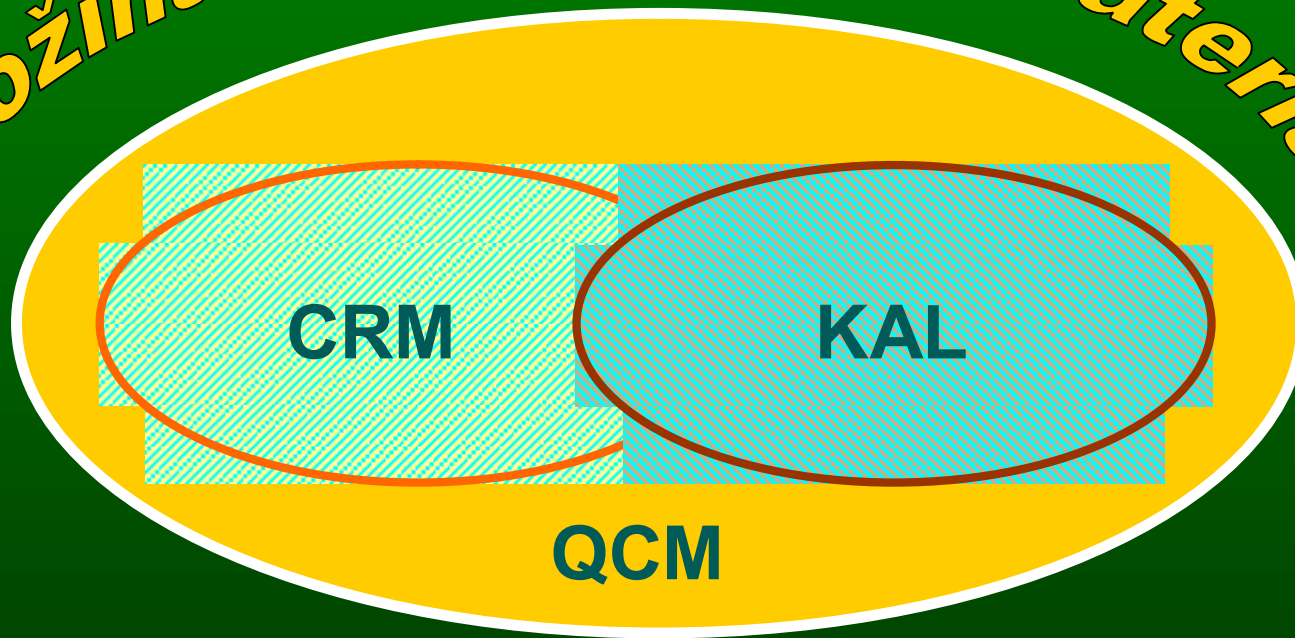
Příklad:

- lidské sérum s určenou hodnotou koncentrace cholesterolu a její nejistotou uvedenou v přiloženém certifikátu používané jako kalibrátor nebo jako kontrolní vzorek pro pravdivost měření

certifikovaný referenční materiál je specifickým pojmem uvnitř referenčních materiálů

Nové pojetí RM

Množina referenčních materiálů



DEFINICE VIM

Návaznost: vlastnost **výsledku měření** nebo **hodnoty** etalonu (standardu), kterou může být určen vztah k uvedeným **referencím**, zpravidla národním nebo mezinárodním etalonům (standardům), **nepřerušným řetězcem porovnávání**, jejichž **nejistoty jsou uvedeny**

uvedené reference

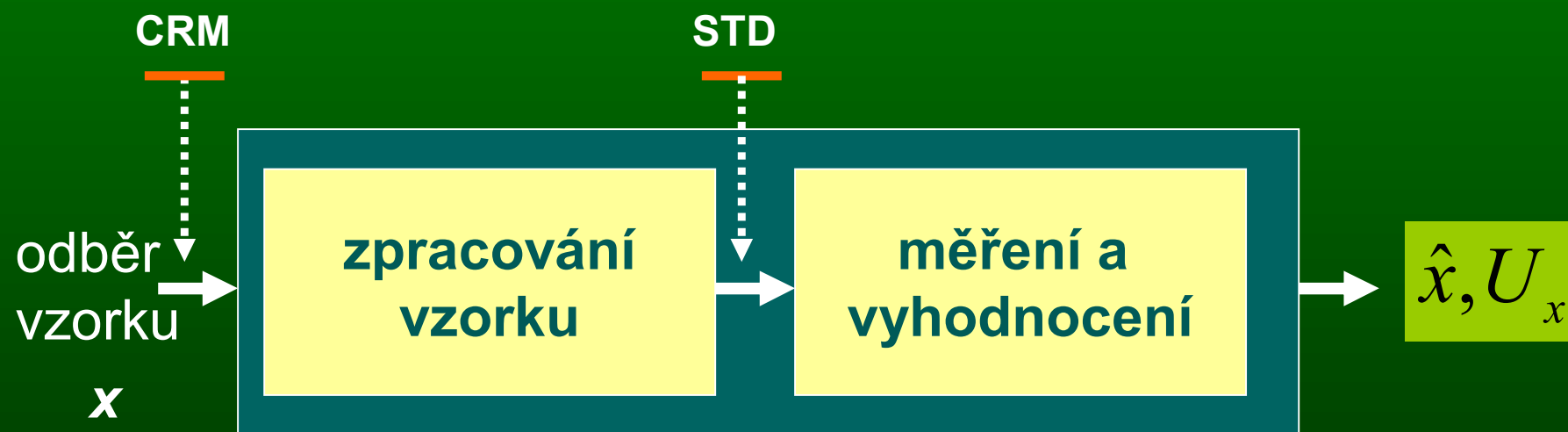
uvedené nejistoty

Problémy...

- nedostatek referenčních standardů
- neexistence vazeb ke společnému základu
- patřičný způsob používání standardů v laboratořích
- patřičný 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 (2003)**

www.eurachem.com

- **Kvalimetrie 14 (2004)**

www.eurachem.cz

Základní principy zajištění návaznosti

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

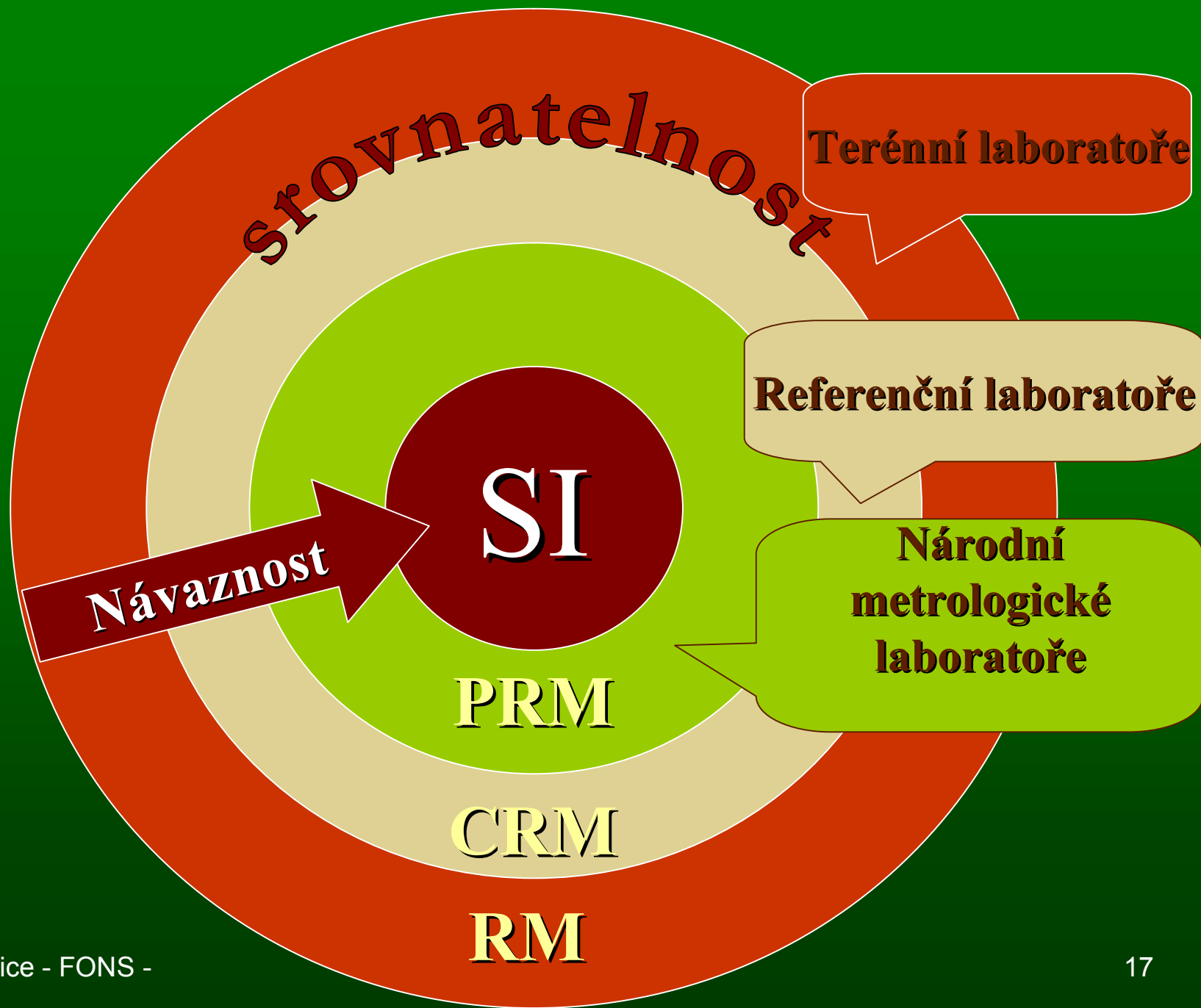
- **odhad hodnoty měřené veličiny y lze získat pomocí výrazu** kde y se vypočítá z $x_1 \dots x_m$ za použití vztahu f , který platí za podmínek specifikovaných pomocí $x_{m+1} \dots x_n$
- **validace** pomocí vhodných testů prověří, zda rovnice uvedená výše je adekvátní za použitých podmínek
- y pak prokazuje návaznost k $x_1 \dots x_n$
- **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

- Návaznost je klíčovým prvkem moderních systémů jakosti 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 dostatečným prostředkem zajištění návaznosti**
- **Zlepšení** stavu návaznosti výsledků chemických měření lze docílit jen **řešení chemických problémů měření**, ne fyzikálních



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 absolutní výsledek se vypočítává exaktním fyzikálně-chemickým vztahem mezi touto veličinou a hodnotou stanovené složky. Např. gravimetrie, titrace, coulometrie, hmotnostní spektrometrie s izotopovým zředováním

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 přidavkem (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

- Definice: Takové RM, jejichž vlastnost (látkové množství) je certifikována primární metodou
- Existující PRM: prvky, sloučeniny a jejich roztoky, plyny a směsi plynů
- Zda se jedná o PRM zjistíme někdy z názvu, většinou však jen z certifikátu
- Ani nejznámější výrobci RM jako (U.S.) NIST, BCR nemají primární matriční RM

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 rizika ev. zdravotní nezávadnost.

Podrobný popis certifikační studie obsahuje **Certifikační zpráva**

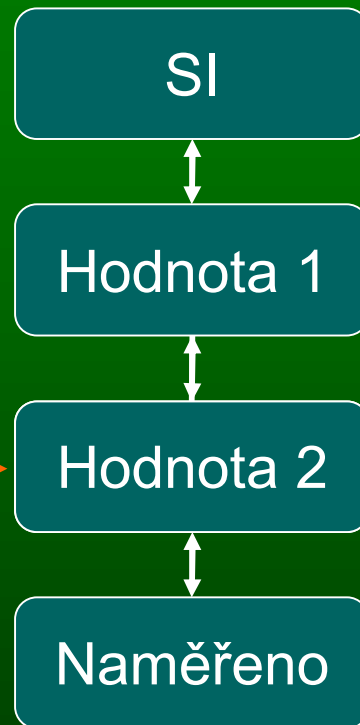
Pracovní RM (QCM)

- 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 ?

kalibrace vlastní
laboratorní
instrumentace
(analytického
postupu)

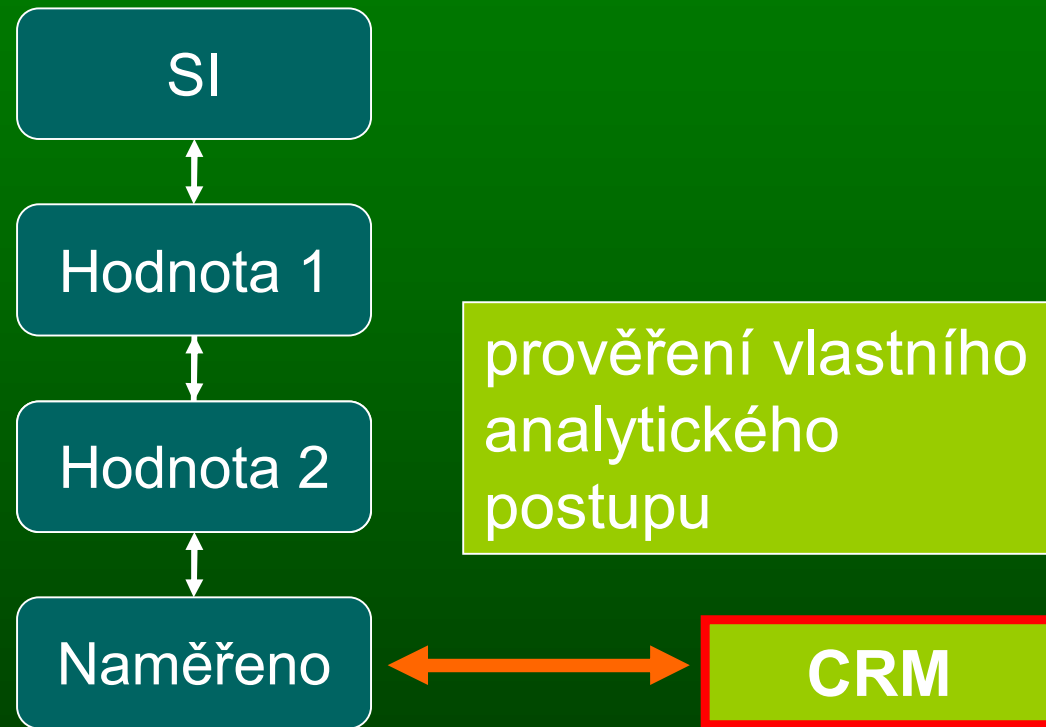
CRM



ANO - je
součástí
řetězce
návaznosti

Použití CRM pro validaci NÁVAZNOST ?

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 RM COMAR

www.comar.bam.de

- Mezinárodní databáze RM je od roku 2003 dostupná volně na internetu
- obsahuje více než 10 000 RM
- 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, IRMM(BCR), LGC Promochem, 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 jakosti)

Akreditace výrobců referenčních materiálů
(Pokyn ISO 34 + ISO 17025)

Test vychýlení (bias) analýzou RM

Application Note 1



Comparison of a measurement result with the certified value

July 2005

The comparison of a measurement result on a certified reference material with the certified value is explained. The method compares the difference between the certified and measured values with its uncertainty, i.e. the combined uncertainty of certified and measured value. Guidance on how to determine the standard uncertainties of certified values as well as standard uncertainties of measurement results is given.

Author: Thomas Linsinger
European Commission - Joint Research Centre
Institute for Reference Materials and
Measurements (IRMM)
Retieseweg 111, 2440 Geel, Belgium
Email: thomas.linsinger@cec.eu.int
www.erm-crm.org

Test vychýlení (bias) analýzou RM

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

x_e experimentálně stanoven hodnota

x_c certifikovaná hodnota

k koeficient rozšíření

u_e, u_c příslušné nejistoty

OBECNĚ

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

samozřejmě nesprávně !