



GUIDE 35

**Стандартные образцы. Общие
и статистические принципы
аттестации**

**Reference materials — General
and statistical principles for
certification**

iTeh STANDARDS FULL TEXT
(standards.iteh.ai)

ISO Guide 35:2006

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c3c132ed-1983-4a58-8268-119d5be36175/iso-guide-35-2006>

Ответственность за подготовку русской версии
несет GOST R (Российская Федерация) в
соответствии со статьёй 18.1 Устава ISO

Третье издание 2006

© ISO 2006

Отказ от ответственности при работе в PDF

Настоящий файл PDF может содержать интегрированные шрифты. В соответствии с условиями лицензирования, принятыми фирмой Adobe, этот файл можно распечатать или смотреть на экране, но его нельзя изменить, пока не будет получена лицензия на интегрированные шрифты и они не будут установлены на компьютере, на котором ведется редактирование. В случае загрузки настоящего файла заинтересованные стороны принимают на себя ответственность за соблюдение лицензионных условий фирмы Adobe. Центральный секретариат ISO не несет никакой ответственности в этом отношении. Adobe - торговый знак фирмы Adobe Systems Incorporated.

Подробности, относящиеся к программным продуктам, использованные для создания настоящего файла PDF, можно найти в рубрике General Info файла; параметры создания PDF были оптимизированы для печати. Были приняты во внимание все меры предосторожности с тем, чтобы обеспечить пригодность настоящего файла для использования комитетами-членами ISO. В редких случаях возникновения проблемы, связанной со сказанным выше, просьба проинформировать Центральный секретариат по адресу, приведенному ниже.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO Guide 35:2006

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c3c132ed-1983-4a58-8268-119d5be36175/iso-guide-35-2006>



ДОКУМЕНТ ЗАЩИЩЕН АВТОРСКИМ ПРАВОМ

© ISO 2006

Все права сохраняются. Если не указано иное, никакую часть настоящей публикации нельзя копировать или использовать в какой-либо форме или каким-либо электронным или механическим способом, включая фотокопии и микрофильмы, без предварительного письменного согласия ISO, которое должно быть получено после запроса о разрешении, направленного по адресу, приведенному ниже, или в комитет-член ISO в стране запрашивающей стороны.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Опубликовано в Швейцарии

Содержание

Страница

Предисловие	v
Введение	vi
1 Область применения	1
2 Нормативные источники	1
3 Термины, определения и обозначения	2
4 Обозначения	4
5 Планирование проекта аттестации	5
5.1 Общие положения	5
5.2 Подготовка проекта	5
5.3 Вопросы транспортировки	6
5.4 Сбор исходного материала	6
5.5 Анализ осуществимости проекта	7
5.6 Требуемый срок службы и срок хранения	7
5.7 Приготовление образца	7
5.8 Анализ однородности	9
5.9 Анализ стабильности	9
5.10 Выбор методов измерения	11
5.11 Аттестация	12
5.12 Краткое изложение плана осуществления проекта	12
6 Оценка неопределенности измерения	12
6.1 Основы для оценки неопределенности значения свойства (A)CO	12
6.2 Основная модель для характеристики партии	13
6.3 Источники неопределенности	15
6.4 Задачи, связанные с функциями распределения	15
6.5 Использование отношений	16
6.6 Выбор коэффициента охвата	16
6.7 Переаттестация	17
7 Анализ однородности	17
7.1 Вводная часть	17
7.2 Материалы	18
7.3 Понятие однородность	18
7.4 Практика	18
7.5 Измерения	19
7.6 Статистически обоснованные планы выборочного контроля и анализ тренда	19
7.8 Исследование однородности от упаковки к упаковке	20
7.9 Недостаточная сходимость метода измерений	22
7.10 Однородность внутри упаковки	22
8 Исследование стабильности	23
8.1 Типы (не)стабильности	23
8.2 Планирование экспериментов	24
8.3 Оценка результатов	25
8.4 Контроль стабильности	29
8.5 Определение срока хранения относительно долговременной стабильности	31
9 Определение значений свойств	31
9.1 Общие положения	31
9.3 Практические подходы	34
9.4 Выполнение измерения	35

9.5	Рассмотрение особенностей, связанных со свойствами	39
10	Данные и оценка неопределенности	42
10.1	Модели	42
10.2	Форматы данных	43
10.3	Распределения	45
10.4	Отбор данных	46
10.5	Оценка данных	46
10.6	Оценка неопределенности	48
10.7	Оценка, основанная на неопределенности	48
10.8	Специальные вопросы	50
11	Аттестация	51
Приложение А (информативное) Статистические подходы		52
Приложение В (информативное) Примеры		57
Библиография		66

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO Guide 35:2006

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c3c132ed-1983-4a58-8268-119d5be36175/iso-guide-35-2006>

Предисловие

Международная организация по стандартизации (ISO) является всемирной федерацией национальных организаций по стандартизации (комитетов-членов ISO). Разработка международных стандартов обычно осуществляется техническими комитетами ISO. Каждый комитет-член, заинтересованный в деятельности, для которой был создан технический комитет, имеет право быть представленным в этом комитете. Международные правительственные и неправительственные организации, имеющие связи с ISO, также принимают участие в работах. ISO работает в тесном сотрудничестве с Международной электротехнической комиссией (IEC) по всем вопросам стандартизации в области электротехники.

Международные стандарты разрабатываются в соответствии с правилами Директив ISO/IEC, Часть 2.

Проекты руководств, принятые ответственным комитетом или группой, рассылаются комитетам-членам на голосование. Их опубликование в качестве Руководства требует одобрения, по меньшей мере, 75 % комитетов-членов, принимающих участие в голосовании.

Следует обратить внимание на то, что некоторые элементы этого документа могут быть объектом патентных прав. ISO не несет ответственности за идентификацию каких-либо или всех таких патентных прав.

Руководство ISO 35 подготовлено Комитетом ISO по стандартным образцам (PEMКО).

Настоящее третье издание аннулирует и заменяет второе издание (Руководство ISO 35:1989), в котором все пункты, относящиеся к оценке неопределенности измерения, были основательно пересмотрены. Данное издание также обеспечивает современное описание технических вопросов, относящихся к производству и аттестации стандартных образцов.

Введение

Производство, характеристика и аттестация стандартных образцов (RMs) являются ключевой деятельностью по улучшению и поддержанию всемирной когерентной системы измерений. В соответствии с Руководствами ISO 32 и 33 аттестованные стандартные образцы (CRMs) используются для калибровки, контроля качества и подтверждения правильности методов, а также для приписывания значений другим материалам, которые в свою очередь могут быть также CRMs. Кроме того, CRMs используются для поддержания или установления прослеживаемости к условным шкалам, таким как октановое число, шкалы твердости или pH. Наконец, но не в меньшей степени, отобранные чистые вещества также используются для поддержания международной температурной шкалы.

Для производителей аттестованных CRMs разработаны три Руководства ISO, которые помогают установке оборудования для производства и аттестации RMs, обеспечивая качество таким образом произведенных аттестованных CRMs в соответствии с требованиями конечного пользователя. Руководство ISO 34 устанавливает требования, которым должен удовлетворять производитель аттестованного CRM в отношении демонстрации его компетенции, в то же время это Руководство оказывает помощь в достижении этих требований. На достаточно общем уровне настоящее Руководство предлагает модели для исследований однородности, стабильности и характеристики предполагаемого аттестованного CRM. Руководство ISO 31 описывает формат и содержание Сертификатов для аттестованных CRMs.

В отдельных случаях настоящее Руководство можно представить как применение *Руководства по выражению неопределенности в измерениях* (GUM) в отношении особенностей производства аттестованных CRMs. Там, где это допустимо, настоящее Руководство делает Ссылку на GUM, так как последнее подробно описывает оценку неопределенности измеренного значения. Настоящее Руководство служит дополнением GUM в том смысле, что оно обеспечивает дополнение в отношении включения неопределенностей из-за оставшейся неоднородности подготовленной порции и нестабильности аттестованного CRM в неопределенность значений свойства и определение этих составляющих неопределенности.

Хотя настоящее Руководство разрабатывалось для поддержания наилучшей практики производства и характеристики CRM, использование его без тщательного рассмотрения являются ли специальные части приемлемыми для конкретного аттестованного CRM может послужить основой неправильного или недостоверного определения значений его свойств (или их неопределенностей). Пользователь настоящего документа должен считать, что оно не может заменить «критического обдумывания, интеллектуально честного и профессионального искусства» (GUM:1993, 3.4.8). Качество аттестованного CRM зависит как от этих аспектов, так и от использования соответствующих процедур и методов.

Основательное знание материала и его свойств, а также методов измерения, используемых при исследовании однородности, стабильности и характеристики материала, наряду с серьезным знанием статистических методов, являются необходимыми для правильной обработки и интерпретации экспериментальных данных при реализации типового проекта аттестации. Именно такая комбинация этих требуемых знаний делает производство и аттестацию RMs такой сложной. Наибольшей проблемой таких проектов является сочетание таких знаний, позволяющее спокойно выполнить план проекта.

Большинство положений настоящего Руководства может быть применимо для производства RMs. Требования, такие как прослеживаемость значений свойств, необходимость полной оценки неопределенности измерений, среди всего прочего, распространяются на большинство RMs, чтобы служить, например, в качестве мер калибровки или в качестве средств для контроля метода или для приписывания значения другому материалу.

Фармакопейные эталоны и вещества созданы и распределяются фармацевтическими полномочными органами в соответствии с общими принципами настоящего Руководства. Существуют специальные руководства для производства такого рода RMs. Необходимо, однако, отметить, что фармацевтические уполномоченные используют различные подходы, чтобы предоставить пользователю информацию, указанную в сертификатах анализа, и о сроках годности. Кроме того, неопределенность их приписанных значений не приводится, так как это не разрешается предписанным применением этих RMs в соответствующих кратких описаниях-инструкциях

Стандартные образцы. Основные и статистические принципы аттестации

1 Область применения

В настоящем Руководстве изложены статистические принципы, чтобы помочь в понимании и развитии достоверных методов для установления значений свойств стандартного образца, включая оценку сопровождающего его значения неопределенности и установления его метрологической прослеживаемости. Стандартные образцы (RMs), которые описываются в данном Руководстве, обычно сопровождаются сертификатом и называются аттестованными стандартными образцами (CRM). Данное Руководство используют для установления полного потенциала CRMs, как помощь для обеспечения сравнимости, точности и совместимости результатов измерения с национальными или международными шкалами.

Для того чтобы быть сравнимыми в пределах границ и во времени, измерения должны быть прослеживаемыми с соответствующими опорными значениями. CRMs играют ключевую роль во внедрении концепции прослеживаемости результатов измерения в химии, биологии и физике среди других наук, связанных с материалами и/или образцами. В лабораториях используют CRMs, как легко доступные эталоны для установления прослеживаемости их результатов измерений с международными эталонами. Значения свойств, представленных CRMs, могут быть сделаны прослеживаемыми к единицам СИ или другим согласованным международным единицам через производство. Данное Руководство объясняет, как можно разработать методы, чтобы получить хорошо обоснованные значения свойств, прослеживаемые к соответствующим установленным опорным значениям. Оно охватывает очень широкий диапазон материалов (матрицы), начиная от газовых смесей, кончая биологическими материалами, а также очень широкий круг свойств - от химического состава до физических и иммунологических свойств.

Подходы, описанные в Руководстве, не являются исчерпывающими во всех отношениях по отношению к производству RM и установлению значений свойств, включая сопровождающие их неопределенности. Подходы, данные в этом Руководстве, можно считать основными для производства и оценки больших групп RMs, но необходимо вводить различные поправки в каждом частном случае. Описанные статистические методы иллюстрируют означенные подходы и предполагают, например, нормальное распределение данных. В частности, когда данные отличаются от нормального распределения, другие статистические методы могут быть более предпочтительными для получения достоверных оценок значений свойств, и сопровождающих неопределенностей. Данное Руководство описывает в общих чертах модели проектов для производства CRM.

2 Нормативные ссылки

Следующие документы необходимы для применения данного Руководства. Для датированных ссылок необходимы только перечисленные ниже издания. Для недатированных ссылок необходимы последние издания ссылочного документа (включая все поправки).

ISO 3534-1, *Статистика. Словарь и обозначения. Часть 1. Вероятность и основные статистические термины*

ISO Guide 30, *Термины и определения, используемые в связи с RM*

Руководство по выражению неопределенности в измерениях. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 1993, (данное издание было исправлено и отпечатано вновь в 1993)[†]

[†] Это издание было исправлено и переиздано в 1995 г.

Международный словарь основных и общих терминов в метрологии. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 1993

ПРИМЕЧАНИЕ «Руководство по выражению неопределенности в измерениях» в дальнейшем будем писать, как "GUM", а Международный словарь основных и общих терминов в метрологии. "VIM".

3 Термины, определения и обозначения

Термины и определения для целей данного документа даются в ISO 35434-1, ISO Guide 30 и VIM. Используемые обозначения даются в Разделе 4.

3.1
стандартный образец
reference material
RM
материал (вещество), достаточно однородный и стабильный относительно одного или более определенных свойств, которые были установлены, чтобы он был пригодным для предполагаемого использования в измерительном процессе

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Стандартный образец – это родовой термин.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Свойства могут быть количественными или качественными (например, идентичность веществ или образцов).

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Направление использования могут включать калибровку измерительной системы, оценку методики выполнения измерений, установление значений для других материалов, контроль качества.

ПРИМЕЧАНИЕ 4 Стандартный образец может быть использован только для специальной цели в данном измерении.

3.2
аттестованный стандартный образец
certified reference material
CRM
стандартный образец, характеризованный метрологически достоверной процедурой для одного или более определенных свойств, сопровождаемый сертификатом, который содержит значение специфического свойства, связанную с ним неопределенность и информацию о его метрологической прослеживаемости

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Понятие «значение» включает в себя качественные характерные признаки, такие как тождественность или порядок следования. Неопределенности для таких признаков могут быть выражены как вероятности.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Метрологически достоверные процедуры для производства и аттестации стандартных образцов приведены, среди прочих, в Guide ISO 34 и данном Руководстве.

ПРИМЕЧАНИЕ 3 Guide ISO 31 рекомендует содержание сертификатов.

3.3
значение свойства
property value
(стандартного образца) значение, приписанное величине, представляющей физическое, химическое или биологическое свойство аттестованного стандартного образца

3.4
характеризация
characterization
(стандартного образца) – процесс определения значений свойства стандартного образца, как часть процесса аттестации

ПРИМЕЧАНИЕ 1 Процесс характеристики обеспечивает получение значений свойств, которые должны быть определены количественно.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 При аттестации партии характеристика относится к значениям свойства всей партии.

3.5

однородность от упаковки к упаковке **between-bottle homogeneity**

изменение свойства стандартного образца от упаковки к упаковке

ПРИМЕЧАНИЕ Понимается, что термин «однородность от упаковки к упаковке» используется для разных видов упаковки (например, пробирок, пузырьков, ампул, флаконов, бутылочек) и других геометрических форм для испытываемых образцов.

3.6

однородность внутри упаковки **within-bottle homogeneity**

изменение свойства в одной упаковке стандартного образца

3.7

смешивание **blending**

смесь двух или более матричных материалов для получения материала с определенными свойствами

3.8

матричный материал **matrix material**

материал (вещество), отобранный из естественной природы, промышленной продукции или ином месте

ПРИМЕРЫ Почва, питьевая вода, воздух.

3.9

присадка (добавка) **spiking**

добавление известного количества соединения или элемента к матричному материалу (веществу)

3.10

кратковременная стабильность **short-term stability**

стабильность свойства стандартного образца во время транспортировки при определенных условиях перевозки

3.11

долговременная стабильность **long-term stability**

стабильность свойства стандартного образца при определенных условиях хранения у поставщика аттестованного стандартного образца

3.12

срок службы **life time**

(стандартного образца) временной интервал, в течение которого стандартный образец может быть использован

3.13

срок хранения **shelf life**

(стандартного образца или аттестованного стандартного образца) временной интервал, в течение которого поставщик аттестованного стандартного образца гарантирует его стабильность

ПРИМЕЧАНИЕ Срок хранения эквивалентен сроку действия сертификата (его юридической силе), как описано в Guide ISO 31.

4 Обозначения

A_i обозначение смещения (ANOVA*)

a число групп (ANOVA)

B_i обозначение смещения (ANOVA)

b число подгрупп (ANOVA)

ε обозначение погрешности (ANOVA)²⁾

k коэффициент охвата

MS средне-квадратическое значение (ANOVA)

n число наблюдений

n_o (эффективное) число элементов (под)групп (ANOVA)

p число лабораторий, участвующих в совместном исследовании

s_{bb} стандартное отклонение (не)однородности от упаковки к упаковке

s_{lor} стандартное отклонение, связанное с недостатком сходимости

s_{lts} стандартное отклонение долговременной (не)стабильности

s_r стандартное отклонение повторяемости (сходимости)

s_{stab} стандартное отклонение вследствие (не)стабильности

s_{sts} стандартное отклонение кратковременной (не)стабильности

s_{wb} стандартное отклонение однородности внутри упаковки

SS сумма квадратов (ANOVA)

* Дисперсионный анализ

²⁾ (в настоящем Руководстве термин «погрешность» используется в строго статистическом смысле как разность между наблюдаемым значением величины и её математическим ожиданием) (дисперсионный анализ)

u_{bb}	стандартная неопределенность, связанная с (не)однородностью от упаковки к упаковке
u_{char}	стандартная неопределенность, связанная с характеристикой
u_{CRM}	стандартная неопределенность значения свойства
u_{lts}	стандартная неопределенность, связанная с долговременной (не)стабильностью
u_{sts}	стандартная неопределенность, связанная с кратковременной (не)стабильностью
U_{CRM}	расширенная неопределенность значения свойства
x_{char}	значение свойства, полученное при характеристике
x_{CRM}	значение свойства CRM
δx_{bb}	обозначение погрешности для (не)однородности от упаковки к упаковке
δx_{lts}	обозначение погрешности для долговременной (не)стабильности
δx_{sts}	обозначение погрешности для кратковременной (не)стабильности
x_{ij}	результат единичного измерения в эксперименте (ANOVA)
μ	математическое ожидание (среднее по совокупности)

ПРИМЕЧАНИЕ 1 В некоторых пунктах используются обозначения для иллюстрации типичных подходов к решению статистических задач в проектах аттестации и они поясняются в тексте.

ПРИМЕЧАНИЕ 2 Обозначения *MS* и *SS* были приняты из литературы и не соответствуют правилам ISO в отношении использования обозначений. Однако чувствуется, что для четкости понимания следует отдать предпочтение условным обозначениям, принятым в научной литературе.

5 Планирование проекта аттестации

5.1 Общие положения

Производство CRM требует большого объема планирования перед началом работы над проектом. Основная часть планирования связана с необходимым количеством требуемого материала, а также с планированием однородности, стабильности и проведения характеристики. Планирование также включает выбор соответствующих методов измерения для таких процедур. Число отбираемых проб является очень важной переменной в процессе планирования. Число проб и количество сырьевого материала зависит от этих факторов. В разделах о проверке однородности (Раздел 7), проверке стабильности (Раздел 8) и характеристике (Разделы 9 и 10) данного Руководства будут представлены рекомендации, как планировать и выполнять эти процессы в рамках проекта аттестации. Изучение осуществимости может также являться частью плана проекта.

5.2 Подготовка проекта

Планирование проекта начинается с определения того, какой CRM должен быть произведен. Типичный пример такого определения гласит:

«подготовка CRM почвы, содержащего ряд следовых элементов при соответственно значимом уровне концентрации для экоаналитической химии с неопределенностью аттестованных значений менее или равной значению $x \%$ »

Данное определение охватывает проект достаточно хорошо. Важность для химии окружающей среды может различаться от случая к случаю, но это достаточно сужает диапазон материалов. Более того, слово «почва» также ограничивает число вариантов для матрицы. Во всех случаях очень важно определить, что должно быть произведено. На этапе планирования проекта подготовка может быть определена более подробно. И, наконец, заданная неопределенность будет служить гарантией того, что материал (вещество) будет подходящим для предназначенного использования. Например, неопределенности, связанные со значениями, воспроизводимыми калибровочными эталонами, должны быть значительно меньше, чем неопределенности, связанные со значениями свойств материалов для признания пригодности аналитических методов определения следовых элементов в окружающей среде.

Правильный выбор «установленных опорных значений», к которым «привязываются» значения свойств, является основной проблемой проектирования. Выбор сильно зависит от наличия опорных эталонных значений, которые необходимы для конкретного CRM, чтобы обеспечить лабораториям, выполняющим эти измерения в плановом порядке, и которые технически доступны. Так как CRMs главным образом используются для того, чтобы в дальнейшем сделать измерения прослеживаемыми, выбор необходимых опорных значений является ключевым для значения созданного CRM, как метрологически, так и коммерчески.

Следует установить область, в которой должен использоваться CRM. В большинстве случаев, область применения подразумевается при подготовке проекта, но иногда необходимы дальнейшие уточнения. Область применения необязательно должна исключать другие виды использования, но следует помнить, что такие применения не обязательно предусматриваются сертификатами или представляемой документацией. Область применения RM, для которой он предназначен, может определяться законодательной деятельностью и/или международными договорами.

5.3 Вопросы транспортировки

ISO Guide 35:2006

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/c3c132ed-1983-4a58-8268->

Прежде чем начать работу, важно знать, можно ли перевозить готовые CRM согласно действующим правилам. Многие CRMs представляют опасность в отношении здоровья или безопасности при прямом воздействии данного материала на человека. Правильная упаковка и соответствующая маркировка являются важнейшими требованиями для соответствия правилам транспортировки потенциально опасных товаров. Иногда законодательство или правила запрещают транспортировку материалов, обладающих определенными свойствами (например, вирусы, болезни), что может означать, что CRM вообще не могут подлежать продаже. Рекомендуется всесторонне анализировать вопросы транспортировки и упаковки, прежде чем приступить к реализации проекта аттестации.

5.4 Сбор исходного материала

Первой задачей в проекте аттестации является определение достаточного количества исходного материала с желаемыми свойствами. Для матричных материалов, следует помнить, что могут быть ограничения, связанные со свойствами материалов. Некоторые сочетания «материал-свойство» довольно редки или могут быть редкими в сочетании с другими свойствами. Часто необходимо находить компромисс. В некоторых случаях данную проблему можно решить при помощи смешивания и/или добавок.

Количество необходимого материала должно определяться нижеперечисленным:

- число необходимых образцов (C)RM,
- необходимость изучения осуществимости,
- число проб, необходимых для изучения однородности,
- число проб, необходимых для изучения стабильности,

- число проб, необходимых для характеристики исходного материала создаваемого CRM,
- количество материала, необходимого для одного измерения.

Требуемое число проб, необходимых для исходного материала для CRM, является предметом коммерции и должно быть тщательно спланировано заранее. Важной переменной является число образцов, которые будут распространяться в период срока службы CRM. Ввиду того, что срок службы является функцией действующей стабильности, то эта переменная также влияет на количество необходимого сырья. Например, многие микробиологические вещества имеют ограниченную стабильность, поэтому их время жизни будет короче, чем, например, у сухого отложения, аттестованного на следовые элементы. Для равного числа образцов, поставляемых в год, число необходимых проб для микробиологических материалов должно быть меньше, чем для сухого отложения. С другой стороны, для микробиологических CRMs потребуется больше проб, необходимых для проверки стабильности в первый год(ы), или во время всего срока службы материала.

5.5 Анализ осуществимости проекта

Изучение выполнимости возникает, когда дело касается осуществимости производства и характеристики достаточно однородного и стабильного CRM (см. Ссылку [11]). Решение таких вопросов, как наилучшая подготовка пробы, стабильность материалов или пригодность их для предназначенной цели, оправдывает включение изучения выполнимости в проект (см. Ссылки [11], [12]). Иногда изучение осуществимости производят для того, чтобы дать возможность лабораториям – вероятным участникам характеристики точно настроить свое оборудование и отработать свои методики. Рекомендуется иметь партию материала, слегка отличающегося от материала, используемого для разрабатываемого CRM, для изучения осуществимости проекта в целях характеристики.

5.6 Требуемый срок службы и срок хранения

Ожидаемый срок службы стандартного образца является важной переменной при планировании проекта аттестации. Другим параметром, связанным со стабильностью, является срок годности CRM. Могут быть приняты меры, зависящие от природы механического воздействия, влияющего на стабильность материала, для увеличения срока службы и/или годности. Рассматривая действие воды на образец, можно сказать, что чрезмерное высушивание или, наоборот, высокая влажность может дестабилизировать материал. Во многих случаях влажность играет ключевую роль в механизмах, ведущих к нестабильности матрицы и/или параметров. В других случаях стерилизация или пастеризация материала могут рассматриваться как меры по приостановке бактериальной активности. Однако эти меры могут также негативно влиять на стабильность. Вся информация, связанная со стабильностью и условиями хранения, может быть найдена в различной литературе или получена от пользователей подобных типов материалов (в промышленности и т.д.). Во время приготовления растворов различные добавки могут увеличить срок службы и/или срок хранения. Срок хранения материала является функцией условий хранения, так же как и функцией качества исследования стабильности. Последнее определяет границы возможной экстраполяции результатов (см. 8.5).

5.7 Приготовление образца

5.7.1 Вводная часть

Затруднительно дать общее руководство по приготовлению стандартных образцов. Данный подпункт представляет собой руководство по некоторым специфическим аспектам, но он не является исчерпывающим. Здесь собраны положения, нуждающиеся в тщательном рассмотрении, которые зачастую очень важны для достижения успеха в реализации проекта аттестации.

5.7.2 Синтетические материалы

Синтетические стандартные образцы, такие как чистые вещества, растворы и газовые смеси, приготавливаются совершенно иным способом, нежели большинство матричных стандартных образцов. Для подготовки чистых веществ может быть необходима техника очистки для уменьшения

общего количества примесей. Выбор такой техники зависит от главного интересующего нас компонента, и может включать в себя технологии дистилляции, перегонки, опреснения, выпаривания и т.д. и/или рекристаллизации. После процесса разделения (если готовится партия CRM) партия подвергается последующим действиям, как описано в 5.7-5.9

Многие растворы и газовые смеси готовятся методами гравиметрии, для которых может часто быть получен прочно установившейся бюджет неопределенности. Чистота (или состав) исходных материалов входит в модель для расчёта состава стандартного образца - кандидата в CRM, как и ее неопределенность. Для подготовки партии материалов также широко используются волюметрические технологии. Обычно волюметрические методы более просты в обращении, но обычно связаны также с большей неопределенностью, чем в случае применения гравиметрических методов.

5.7.3 Смешивание материалов

Если конкретное значение свойства предполагается быть очень высоким или очень низким, то может быть рассмотрено смешивание двух и более матриц. Данный процесс лучше всего проводить с подобными матрицами, хотя понятие "подобный" может иметь широкое разнообразие значений. Для правильного смешивания материал должен находиться в таком состоянии, чтобы отсутствовало скопление частиц. Обычно содержание влаги в материале является доминантным фактором. Если материал высушен на воздухе, то обычно (но необязательно всегда) скопление частиц исчезает при хорошем перемешивании. То же самое относится к материалам, ведущим себя как суспензии. Существует потенциальная проблема, когда скопление (агломераты) не исчезают во время перемешивания. Некоторый уровень агломерации частиц может оказаться неизбежным. Например, соевый порошок с содержанием менее 2 % воды всё ещё остаётся липким.

Следующим требованием для должного смешивания различных матриц является достаточная схожесть плотностей и распределений размеров частиц смешиваемых материалов, а распределения к тому же – достаточно узкими. Это существенно снижает риски разделения. При подходящих технологиях и правильной реализации уменьшения размера частиц и технологии смешивания обычно можно получить партию материала с хорошими свойствами однородности и стабильности.

В случае сомнений можно провести быстрые испытания на однородность нескольких порций смешанного материала в отношении однородности аттестуемых свойств. Такое исследование можно проводить на небольшом количестве порций, но достаточно большом, чтобы получить представление об однородности. Считается, что 10 порций могут обеспечить значимые результаты для принятия решения о пригодности смешанного материала дальнейших процессах.

5.7.4 Присадка (добавление)

Имеются случаи, когда внесение добавок рассматривается в качестве приемлемого метода для производства стандартного образца. В таких случаях используются извлечения, подготовленные из твердотельных веществ. Другим примером является комплект из трех CRMs образцов полихлорированных бифенилов в свином жире, где CRM при повышенных температурах является жидкостью. Прочими примерами, где присадка является хорошим методом для получения CRMs с желаемыми свойствами, являются жидкости, металлы и сплавы, масла и составы атмосферы на рабочем месте.

Главной проблемой, связанной с добавлением является достижение достаточной однородности и стабильности аттестованного стандартного образца. Правильное использование метода добавления может привести к тому, что материал будет удовлетворять требованиям однородности и стабильности, даже в твердом состоянии. Приемлемым методом присадки для твердых веществ является, например, метод "начального смачивания", когда компонент, который добавляют, растворяется в соответствующем количестве растворителя, который является достаточным для полного смачивания поверхности твердого тела. Растворитель должен быть выбран таким образом, чтобы процесс испарения мог быть контролируемым. Если скорость испарения слишком высока, то добавка может выделяться из пор и скапливаться. В таком случае добавка недостаточно хорошо связывается с поверхностью, тем самым, оказывая влияние на стабильность материала. Слишком малые скорости испарения приведут к перемещению других компонентов матрицы или даже к их потере.

Для некоторых групп матричных CRM метод добавления, однако, является неприемлемым для получения материала с желаемыми свойствами, которые должны быть аттестованы так как это может стать причиной получения CRM полностью отличающихся от обычных нормальных образцов. Как правило, можно ожидать большинство отклонений при смешивании природных и добавленных аналитов, приводящих к различиям, например, в режиме экстракции. Эквивалентность добавленного материала природному (загрязненному) материалу должна быть поэтому проверена для того, чтобы сделать материал, представляющим реальные пробы.

5.7.5 Гомогенизация (приведение к однородности) и деление

Выбранный материал обычно претерпевает несколько ступеней подготовки, прежде чем он станет стандартным образцом. Необходимые ступени в данном процессе включают сушку, уменьшение размера частиц, просеивание, стабилизацию и разделение/фасовку. При планировании проекта необходимо установить, насколько расширена будет подготовка образца. Например, возможно подготовить отобранный материал так, что он может быть измерен непосредственно как экстракт. Но во многих случаях предпочтительнее, чтобы подготовка пробы позволяла оставлять отобранный материал в первоначальном состоянии, хотя неоднородность должна обычно уменьшаться, а стабильность — увеличиваться, в результате процесса подготовки пробы. Требуемая неопределенность значений свойства RM и требуемый срок службы устанавливаются требованиями в отношении выбора методов подготовки образца. Необходимо помнить, что способ, с помощью которого материал готовится для стандартного образца, влияет на возможное использование материала. Например, поставка экстракта делает невозможным проверку точности этапа экстракции в лаборатории потребителя. Поэтому, цели подготовки CRM должны быть учтены при решении вопроса о том, как сырье готовится к пригодности быть аттестованным для использования затем в качестве CRM.

5.8 Анализ однородности

Анализ однородности партии необходим для демонстрации того, что партия упаковок (единиц) является однородной. Вопрос об обеспечении качества является таким же важным, как и определение остаточного изменения от упаковки к упаковке партии, которое является компонентом неопределенности для включения в оценку неопределенности значения свойства CRM. Даже если предполагать, что материал однороден, как в случае с растворами, оценка неоднородности от упаковки к упаковке является необходимой. Когда дело касается стандартных образцов, находящихся в твердом состоянии, включая суспензии и осадки, должно быть предусмотрено исследование однородности внутри упаковки, чтобы определить минимальное ее значение в образце. В принципе анализ однородности не добавляет неопределенность исследуемого значения свойства. Число необходимых дополнительных проб в основном зависит от изучения однородности от упаковки к упаковке. Минимальное количество упаковок, выбранных случайно, находится между 10 и 30 упаковками, но должно быть не менее 10.

Оптимальное количество проб для исследования однородности может быть выбрано с помощью методов статистического планирования. Такие методы обычно учитывают невозможность определения какой-либо неоднородности, например, из-за неопределенности измерения. Более того, число упаковок зависит от размера партии таким образом, что число отобранных проб из партии может рассматриваться "представительным" всей партии. Данное требование должно согласовываться с неопределенностью измерений, которое является (при воспроизводимых условиях) функцией стандартного отклонения повторяемости измерения и числа повторных выборок. Вышеупомянутые статистические методы помогают сбалансировать число упаковок и число повторных выборок, чтобы выбрать наилучший подход.

5.9 Анализ стабильности

Целью анализа стабильности является определение уровня нестабильности исходного материала для стандартного образца после подготовки или подтверждения стабильности материала. Даже «стабильные» материалы могут показывать нестабильность одного или более значений свойства. Различия между стабильностью могут быть проявляться при:

— условиях хранения (долговременная стабильность) и