



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ»
(ФГБУ «ВНИИИМТ» РОСЗДРАВНАДЗОРА)

СОГЛАСОВАНО

Заместитель генерального директора
ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора



Р.Н. Кашапов

М.п.

«07» марта 2024 г.

Государственная система обеспечения единства измерений

Системы жидкостной хромато-масс-спектрометрии для диагностики *in vitro*
HELICON® Inspero 5200

Методика поверки

ИМТ-МП-0045-2024

г. Москва
2024 г.

1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1.1 Настоящая методика поверки распространяется на системы жидкостной хромато-масс-спектрометрии для диагностики *in vitro* HELICON® Inspero 5200 (далее по тексту – системы), изготовленные Hangzhou EXPECLIN Medical Technology Co., Ltd., Китай, и устанавливает порядок и объём их первичной и периодической поверки.

1.2 При проведении поверки должна обеспечиваться прослеживаемость системы к:

– гэт3-2020 согласно государственной поверочной схеме, утвержденной Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 04 июля 2022 года № 1622 «Об утверждении Государственной поверочной схемы для средств измерений массы».

1.3 Метод, обеспечивающий реализацию методики поверки – метод косвенных измерений.

1.4 Поверка системы должна проводиться в соответствии с требованиями настоящей методики поверки.

1.5 В результате поверки должны быть подтверждены метрологические требования, приведенные в Приложении А.

2 ПЕРЕЧЕНЬ ОПЕРАЦИЙ ПОВЕРКИ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

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

Таблица 1 – Операции поверки

Номер раздела (пункта) методики проверки, в соответствии с которым выполняется операция поверки	Наименование операции	Обязательность выполнения операций поверки при	
		первичной проверке	периодической проверке
7	Внешний осмотр средства измерений	Да	Да
8	Подготовка к проверке и опробование средства измерений	Да	Да
9	Проверка программного обеспечения средства измерений	Да	Да
10	Определение метрологических характеристик средства измерений	Да	Да
11	Подтверждение соответствия средства измерений метрологическим требованиям	Да	Да

3 ТРЕБОВАНИЯ К УСЛОВИЯМ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВЕРКИ

3.1 При проведении поверки должны быть соблюдены следующие условия:

– температура окружающей среды, °C от +18 до +25
– относительная влажность воздуха, %, не более 60

4 ТРЕБОВАНИЯ К СПЕЦИАЛИСТАМ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИМ ПОВЕРКУ

4.1 К поверке систем допускаются специалисты, изучившие эксплуатационные документы на поверяемые средства измерений, средства поверки, настоящую методику поверки.

4.2 Минимальное количество специалистов для выполнения данной методики поверки – один.

4.3 К проведению поверки допускаются лица, соответствующие требованиям, изложенным в статье 41 Приказа Минэкономразвития России от 26.10.2020 года № 707 (ред. от 30.12.2020 года) «Об утверждении критериев аккредитации и перечня документов, подтверждающих соответствие заявителя, аккредитованного лица критериям аккредитации».

5 МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ К СРЕДСТВАМ ПОВЕРКИ

Таблица 2 – Средства поверки

Операции поверки, требующие применение средств поверки	Метрологические и технические требования к средствам поверки, необходимые для проведения поверки	Перечень рекомендуемых средств поверки
Основные средства поверки		
р. 10 Определение метрологических характеристик	Стандартный образец с аттестованным значением массовой доли левомицетина, массовая доля левомицетина не менее 95,0 %, допускаемые значения относительной погрешности аттестованного значения $\pm 2\%$ при $P=0,95$	Стандартный образец состава левомицетина ГСО 10165-2012
	Стандартный образец с аттестованным значением массовой доли резерпина, массовая доля резерпина не менее 95,0 %, допускаемые значения относительной погрешности аттестованного значения $\pm 2\%$ при $P=0,95$	Стандартный образец состава резерпина (Рзп-ВНИИМ-ЭС), ГСО 12061-2022
	Средства измерений переменного объема от 100 до 1000 мкл, предел допускаемого относительного среднего квадратического отклонения фактического объема дозы 1,0 %	Дозаторы пипеточные Eppendorf Research Plus одноканальные с переменным объемом дозирования от 100 до 1000 мкл, рег. № 55543-13
	Средство измерений массы по ГОСТ OIML R 76-1-2011 с верхним пределом взвешивания 200 г класса точности 1 – специальный	Весы неавтоматического действия МВ 210-А, рег. № 61317-15
	Средства измерений объема вместимостью 10 и 100 мл, 2-го класса точности с притертой пробкой по ГОСТ 1770-74	Колбы мерные вместимостью 10 и 100 мл по ГОСТ 1770-74
	Средства измерений объема вместимостью 50 мл со шкалой по ГОСТ 1770-74	Стаканы В-1-50ТС по ГОСТ 1770-74
Вспомогательные средства поверки		
р. 8 Контроль условий поверки (при подготовке к поверке и опробовании средства измерений)	Диапазон измерений температуры окружающей среды от $+15^{\circ}\text{C}$ до $+30^{\circ}\text{C}$, пределы допускаемой абсолютной погрешности измерений $\pm 2^{\circ}\text{C}$, измерение относительной влажности до 60 %, пределы допускаемой абсолютной погрешности измерений $\pm 3\%$.	Измеритель параметров микроклимата МЕТЕОСКОП-М, рег. № 32014-11.
Подготовка контрольных растворов – Приложение Б	Метанол особой чистоты для градиентной ВЭЖХ, по ТУ 20.14.22-003-62112778-2020	Метанол (метиловый спирт) CH_3OH по ТУ 20.14.22-003-62112778-2020

5.1 При проведении поверки рекомендуется применять средства поверки (эталоны), указанные в таблице 2.

5.2 Допускается применение средств поверки с метрологическими и техническими характеристиками, обеспечивающими требуемую точность передачи единиц величин поверяемому средству измерений, указанную в таблице 2.

5.3 Применяемые средства поверки должны быть исправны и поверены, применяемые средства поверки утвержденного типа в качестве эталонов единиц величин должны быть исправны и поверены с присвоением соответствующего разряда по требованию государственных поверочных схем.

6 ТРЕБОВАНИЯ (УСЛОВИЯ) ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПОВЕРКИ

6.1 При проведении поверки необходимо соблюдать требования безопасности, установленные ГОСТ 12.2.003-91 «Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Оборудование производственное. Общие требования безопасности». Также должны быть соблюдены требования безопасности, изложенные в эксплуатационных документах на поверяемые системы и применяемые средства поверки.

7 ВНЕШНИЙ ОСМОТР СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

7.1 При внешнем осмотре убедиться в:

- соответствии комплектности, приведенной в руководстве по эксплуатации системы;
- отсутствии механических повреждений, препятствующих нормальной работе;
- наличии маркировки на корпусе масс-спектрометра тройного квадрупольного из состава системы, маркировка должна быть хорошо различима и содержать товарный знак изготовителя, наименование и обозначение системы, серийный номер.

Результаты внешнего осмотра считать положительными, если система удовлетворяет вышеперечисленным требованиям.

Системы, имеющие дефекты, к поверке не допускаются.

Примечание – Допускается проводить поверку систем без запасных частей и принадлежностей, не влияющих на их работоспособность и на результаты поверки.

8 ПОДГОТОВКА К ПОВЕРКЕ И ОПРОБОВАНИЕ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

8.1 Перед проведением поверки необходимо выполнить следующие подготовительные работы:

- изучить эксплуатационную документацию на поверяемую систему и на применяемые средства поверки;
- выдержать систему в условиях окружающей среды, указанных в п. 3.1, не менее 2 ч, если она находилась в климатических условиях, отличающихся от указанных в п. 3.1, и подготовить её к работе в соответствии с эксплуатационной документацией;
- подготовить к работе средства поверки в соответствии с указаниями их эксплуатационной документации;
- приготовить контрольный раствор. Процедура приготовления контрольного раствора приведена в приложении Б;
- провести контроль условий поверки на соответствие требованиям, указанным в разделе 3, с помощью оборудования, указанного в таблице 2.

8.2 Система, имеющая дефекты, к поверке не допускается.

8.3 Опробование системы проводить в следующей последовательности:

- включить электропитание системы и в соответствии с руководством по эксплуатации подготовить систему к выходу на режим;
- убедиться в отсутствии функциональных ошибок.

Система допускается к дальнейшей поверке, если при опробовании успешно выполнены условия п. 8.3 и не выявлено функциональных ошибок.

9 ПРОВЕРКА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

Проверку идентификационных данных ПО проводить путем сличения идентификационных данных ПО, указанных в описании типа на системы, с идентификационными данными ПО, считанными с системы. Номер версии (идентификационные данные ПО) отображается в меню «About».

Система допускается к дальнейшей поверке, если программное обеспечение соответствует требованиям, указанным в описании типа.

10 ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

10.1 Определение чувствительности (отношение сигнал/шум).

10.1.1 Определение отношения сигнал/шум выполняют на детекторе масс-спектрометрическом с включенным режимом CPS (корректирующий фактор 0,1 для сигнала ниже 599 и корректирующий фактор 1,0 для уровня сигнала более 600). Определение отношения сигнал/шум проводят с использованием контрольного раствора с массовой концентрацией левомицетина 1 мкг/дм³, приготовленного по методике, указанной в Приложении Б. Настройки режимов ионизации, сканирования, детектирования, при которых проводят определение отношения сигнал/шум, приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Условия измерений

Режимные параметры	Значение
Настройки для масс-спектрометра (вкладка MS)	
Режим сканирования/Scan mode	MRM
Режим ионизации/Ionization mode:	
– для левомицетина	ESI-
– для резерпина	ESI+
Открыть газ соударения/Turn on CID gas	Да
Время окончания, мин/ End time (min)	6,0*
Название компонента/Compound name:	
– для левомицетина	CHL
– для резерпина	Reserpinum
Масса иона прекурсора, а.е.м./Precursor ion weight:	
– для левомицетина	321
– для резерпина	609
Масса дочернего иона, а.е.м./Product ion weight:	
– для левомицетина	152
– для резерпина	195
Время задержки, мин/Dwell time	0,5
Напряжение конуса/Cone voltage	50*
Энергия соударения/Collison energy	20*
Коэффициент разрешения/Resolution ratio	Unit-Unit
Пустое время, мин/Blank time	5
Время задержки, мин/Delay time	5
Скорость сканирования, мин/Inler scan time	0,05
Тип данных/Data type	Continuous graph/Непрерывный график
Настройка для жидкостного хроматографа (вкладка LC)	
Поток в колонке, мл/мин/Flow rate	0,4*
Примечание – * - параметры установить опытным путем, при опробовании.	

После выхода детектора масс-спектрометрического на режим вводят 10 мм³ контрольного раствора.

Вычисление отношения сигнал/шум производится во вкладке Хроматограмма/Chromatogram, тип вычисления отношения сигнал/шум: RMS (режим среднеквадратичного значения выходного сигнала).

10.1.2 Повторить п. 10.1.1 с использованием контрольного раствора с массовой концентрацией резерпина 1 нг/см³ (1 пг/мм³).

10.2 Определение относительного среднего квадратического отклонения выходного сигнала (по площади пика, по времени удержания).

10.2.1 Определяют относительное СКО выходного сигнала по контрольному раствору с массовой концентрацией 10 мкг/см³ левомицетина, приготовленного по методике, указанной в приложении Б, и при условиях, указанных в таблице 3, и в соответствии с руководством по эксплуатации.

Последовательно вводят 10 мм³ контрольного раствора. Контрольный раствор вводят в детектор масс-спектрометрический не менее 6 раз.

С помощью программного обеспечения определить относительное среднее квадратичное отклонение выходного сигнала по площади пиков и времени удержания. Операцию по вводу контрольных растворов повторяют несколько раз до получения шести достоверных результатов измерений.

10.2.2 Повторить п. 10.2.1 с использованием контрольного раствора с массовой концентрацией резерпина 10 нг/см³ (10 пг/мм³).

11 ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ МЕТРОЛОГИЧЕСКИМ ТРЕБОВАНИЯМ

11.1 Рассчитать относительное среднее квадратическое отклонение выходного сигнала по формуле:

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

где X_i – i -ое значение выходного сигнала (времени удержания или площади пика);

n – число измерений;

\bar{X} – среднее арифметическое значение параметра выходного сигнала (площади пика, времени удержания).

11.2 Система подтверждает соответствие метрологическим требованиям, если полученные значения относительного СКО не превышают пределов, указанных в Приложении А, отношение сигнал/шум не менее значений, указанных в Приложении А.

При невыполнении любого из вышеперечисленных условий (когда система не подтверждает соответствие метрологическим требованиям), поверку системы прекращают, результаты поверки признают отрицательными.

12 ОФОРМЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОВЕРКИ

12.1 Результаты поверки системы подтверждаются сведениями, включенными в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений, в соответствии с порядком, установленным действующим законодательством в области обеспечения единства измерений.

12.2 По заявлению владельца системы или лица, представившего её на поверку, положительные результаты поверки (когда система подтверждает соответствие метрологическим требованиям) оформляют свидетельством о поверке по форме, установленной в соответствии с действующим законодательством в области обеспечения единства измерений.

12.3 По заявлению владельца системы или лица, представившего её на поверку, отрицательные результаты поверки (когда система не подтверждает соответствие метрологическим требованиям) оформляют извещением о непригодности к применению средства измерений по форме, установленной в соответствии с действующим законодательством в области обеспечения единства измерений.

12.4 Протоколы поверки системы оформляются по произвольной форме.

Ведущий инженер-метролог

И.И. Буров

ПРИЛОЖЕНИЕ А (обязательное)
ОСНОВНЫЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМ

Таблица А.1 – Метрологические характеристики

Наименование характеристики	Значение
Чувствительность (отношение сигнал/шум) в режиме ионизации электросреем при отслеживании множественных реакций (MRM, переход m/z 321 → 152) при дозировании 10 пг левомицетина, не менее	25000:1
Предел допускаемого относительного среднего квадратичного отклонения (ОСКО) выходного сигнала при дозировании 100 пг левомицетина, %: – по площади пика	10,0
– по времени удержания	1,5
Чувствительность (отношение сигнал/шум) в режиме ионизации электросреем при отслеживании множественных реакций (MRM, переход m/z 609 → 195) при дозировании 10 пг резерпина, не менее	2000:1
Предел допускаемого относительного среднего квадратичного отклонения (ОСКО) выходного сигнала при дозировании 100 пг резерпина, %: – по площади пика	10,0
– по времени удержания	1,5

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (обязательное)
МЕТОДИКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ КОНТРОЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

Методика предназначена для приготовления контрольных растворов левомицетина и резерпина.

1. СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ, ПОСУДА, РЕАКТИВЫ

- 1.1 Стандартный образец состава левомицетина ГСО 10165-2012.
- 1.2 Стандартный образец состава резерпина (Рзп-ВНИИМ-ЭС), ГСО 12061-2022.
- 1.3 Весы неавтоматического действия МВ 210-А, рег. № 61317-15
- 1.4 Колбы мерные наливные 2-50-2, 2-100-2 по ГОСТ 1770-74.
- 1.5 Дозаторы пипеточные Eppendorf Research Plus одноканальные с переменным объемом дозирования от 100 до 1000 мкл.
- 1.6 Метанол особой чистоты для градиентной ВЭЖХ, по ТУ 20.14.22-003-62112778-2020.

2 ПРОЦЕДУРА ПРИГОТОВЛЕНИЯ

- 2.1 Приготовление контрольных растворов левомицетина и резерпина
 - 2.1.1 Приготовление раствора А с массовой концентрацией левомицетина/резерпина 100 мкг/см³.

В емкость для взвешивания, помещенную на чашу весов неавтоматического действия, вносят 10 мг левомицетина/резерпина. Дозатором пипеточным добавляют в емкость для взвешивания 1 см³ метанола, после чего переливают полученную смесь в колбу мерную вместимостью 100 см³. Повторяют данную операцию 2–3 раза для полного переноса контрольного вещества в колбу. Доводят объем смеси в колбе до метки метанолом. Тщательно перемешивают раствор.

- 2.1.2 Приготовление раствора Б с массовой концентрацией левомицетина/резерпина 10 мкг/см³.

1 см³ раствора А отбирают дозатором пипеточным и переносят в колбу мерную вместимостью 10 см³. Доводят объем раствора в колбе до метки метанолом. Тщательно перемешивают раствор.

- 2.1.3 Приготовление раствора В с массовой концентрацией левомицетина/резерпина 1 мкг/см³.

1 см³ раствора Б отбирают дозатором пипеточным и переносят в колбу мерную вместимостью 10 см³. Доводят объем раствора в колбе до метки метанолом. Тщательно перемешивают раствор.

- 2.1.4 Приготовление раствора Г с массовой концентрацией левомицетина/резерпина 0,1 мкг/см³ (100 нг/см³).

1 см³ раствора В отбирают дозатором пипеточным и переносят в колбу мерную вместимостью 10 см³. Доводят объем раствора в колбе до метки метанолом. Тщательно перемешивают раствор.

- 2.1.5 Приготовление раствора Д с массовой концентрацией левомицетина/резерпина 10 нг/см³ (10 пг/мм³).

1 см³ раствора Г отбирают дозатором пипеточным и переносят в колбу мерную вместимостью 10 см³. Доводят объем раствора в колбе до метки метанолом. Тщательно перемешивают раствор.

- 2.1.6 Приготовление раствора Е с массовой концентрацией левомицетина/резерпина 1 нг/см³ (1 пг/мм³).

1 см³ раствора Д отбирают дозатором пипеточным и переносят в колбу мерную вместимостью 10 см³. Доводят объем раствора в колбе до метки метанолом. Тщательно перемешивают раствор.

3 ХРАНЕНИЕ КОНТРОЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

3.1 Контрольный раствор А может храниться в герметично закрытом сосуде не более 30 дней; контрольные растворы Б, В и Г не более 10 дней.

3.2 Контрольные растворы Д и Е хранению не подлежат.