

СОГЛАСОВАНО

Первый заместитель генерального
директора - заместитель по научной
работе ФГУП «ВНИИФТРИ»



А.Н. Щипунов

«03» 02 2021 г.

Государственная система обеспечения единства измерений

Масс-спектрометры TSQ

МЕТОДИКА ПОВЕРКИ

651-21-012 МП

р.п. Менделеево
2021 г.

Общие положения

Настоящая методика распространяется на масс-спектрометры TSQ (далее по тексту – масс-спектрометры), изготавливаемые «Thermo Fisher Scientific wissenschaftliche Geräte GmbH», Германия, и устанавливает процедуру, методы и средства их первичной и периодической поверок. Прослеживаемость результатов измерений при поверке масс-спектрометров TSQ обеспечивается согласно ГОСТ Р 8.735.0-2011 «ГСИ. Государственная поверочная схема для средств измерений содержания компонентов в жидких и твердых веществах и материалах. Основные положения».

Объем первичной и периодической поверок приведен в таблице 1.

Интервал между поверками – 12 месяцев.

1 Перечень операций поверки

1.1 При проведении первичной и периодической поверок выполняют операции, указанные в таблице 1.

Таблица 1 – Операции поверки

Наименование операции	Номер пункта методики поверки	Проведение операции при	
		первичной (после ремонта)	периодической поверке
1 Внешний осмотр	5	да	да
2 Подготовка к поверке и опробование	6	да	да
3 Проверка программного обеспечения (далее – ПО)	7	да	да
4 Определение метрологических характеристик	8	да	да
4.1 Определение отношения сигнал/шум	8.1	да	да
4.2 Определение относительного среднего квадратического отклонения (далее - ОСКО) выходного сигнала	8.2	да	да
4.3 Определение предела детектирования массовой доли	8.3	да	да
4.4 Определение относительного изменения выходных сигналов за 4 ч непрерывной работы	8.4	да	да

1.2 Не допускается проведение поверки отдельных измерительных каналов или отдельных автономных блоков или меньшего числа измеряемых величин или на меньшем числе поддиапазонов измерений.

1.3 Масс-спектрометры могут использоваться совместно с хроматографами утвержденного типа и удовлетворяющими техническим требованиям, указанным в таблице 2.

Таблица 2 - Требования к хроматографам

Наименования характеристики/параметра	Значение характеристики (описание параметра)
Термостатирование колонки	Наличие
Тип дозатора	Автоматический или ручной
Насос	Наличие

1.4 Допускается применять для периодической поверки масс-спектрометра контрольные растворы левомицетина или резерпина (по выбору).

1.5 При получении отрицательных результатов при выполнении любой из операций, приведенных в таблице 1, поверка прекращается и масс-спектрометр признается непригодным к применению.

2 Требования к условиям проведения поверки

2.1 Поверку масс-спектрометров проводить при следующих условиях:

- температура окружающей среды, °С от +15 до +27;
- атмосферное давления, кПа от 84 до 106,7;
- относительная влажность окружающего воздуха при 25 °С, % от 20 до 80.

3 Требования к специалистам, осуществляющим поверку

3.1 К проведению поверки допускаются лица, имеющие высшее или среднее техническое образование, изучившие руководство по эксплуатации и имеющие навык работы с масс-спектрометрами. Для получения данных, необходимых для поверки, допускается участие операторов, обслуживающих масс-спектрометр (под контролем поверителя).

4 Метрологические и технические требования к средствам поверки

4.1 При проведении поверки должны применяться средства поверки, указанные в таблице 3.

Таблица 3 – Средства поверки

Номер пункта методики поверки	Наименование и тип (условное обозначение) основного или вспомогательного средства поверки; обозначение нормативного документа, регламентирующего технические требования, и (или) метрологические и основные технические характеристики средства поверки
9.1 – 9.4	Вода 1-й степени чистоты по ГОСТ Р 52501-2005. Ацетонитрил для высокоэффективной жидкостной хроматографии по СТП ТУ СОМР 3-074-06. Метанол для хроматографии кв. «хч» по ТУ 6-09-1709-77. Резерпин по ФС № 423267-96. ГСО 10165-2012 стандартный образец левомицетина. Колбы мерные 2 класса точности по ГОСТ 1770-74. Пипетки градуированные 2 класса точности по ГОСТ 29227-91. Весы лабораторные II класса точности по ГОСТ OIML R 76-1-2011, верхний предел взвешивания 200 г

4.2 Вместо указанных в таблице 3 средств поверки допускается применение других средств поверки, обеспечивающих определение метрологических характеристик поверяемых масс-спектрометров с требуемой точностью.

4.3 Применяемые средства поверки должны быть исправны, поверены и иметь действующие свидетельства о поверке, используемые ГСО и реактивы – паспорта.

5 Требования по обеспечению безопасности проведения поверки

5.1 Требования безопасности при поверке должны соответствовать требованиям, изложенным в настоящей методике поверки, руководстве по эксплуатации (РЭ) на масс-спектрометры, а также в эксплуатационной документации на поверочное оборудование и средства измерений.

6 Внешний осмотр средства измерений

6.1 При проведении внешнего осмотра должно быть установлено соответствие масс-спектрометров следующим требованиям:

- отсутствие механических повреждений и ослабленных элементов конструкции, сохранность пломб, чистота разъемов, состояние соединительных кабелей.

- целостность корпуса, внешних элементов, отсутствие повреждений органов управления.

6.2 Результаты внешнего осмотра считать положительными, если выполняются требования п. 6.1. В противном случае поверка прекращается и масс-спектрометр признают негодным к применению.

7 Подготовка к поверке и опробование средства измерений

7.1 Подготовка масс-спектрометра к поверке выполняют в соответствии с руководством по его эксплуатации.

7.2 Перед проведением поверки готовят контрольные растворы в соответствии с приложением А настоящей методики.

7.3 Опробование масс-спектрометра заключается в его включении, запуске ПО и проверке общего функционирования: выход на режим, соответствие окон на дисплее, отсутствие сообщений об ошибке.

7.4 Результаты опробования считать положительными, если на дисплее появляется стартовое окно программы управления масс-спектрометром и отсутствуют сообщения об ошибках. В противном случае поверка прекращается и масс-спектрометр признают негодным к применению.

8 Проверка программного обеспечения средства измерений

8.1 Идентификация ПО осуществляется следующим образом:

- в главном окне программы в строке команд щелкнуть мышью на команде «Help» («Помощь»). В открывшемся окне щелкнуть мышью по строке «About Home Page» («О программе»), в результате чего откроется окно, в котором приведены идентификационное название ПО и номер версии.

8.2 Результаты проверки считать положительными, если версия программного обеспечения «Xcalibur» 3.0 и выше. В противном случае поверка прекращается и масс-спектрометр признают негодным к применению.

9 Определение метрологических характеристик средств измерений

9.1 Определение отношения сигнал/шум

9.1.1 Ввести 1 мкл контрольного раствора «Левомецетин Г» (массовая концентрация 5 мкг/дм³ левомецетина) и с помощью ПО определить отношение сигнал/шум для пика левомецетина m/z для 321.1-152.1 (мониторинг выбранных ионов для детекторов с тройным квадруполем, окно экстракции при сборе хроматограмм 0.4 Da), в режиме отрицательной ионизации электроспреем с источником ионов ESI или H-ESI, в режиме регистрации SRM, параметры источников ионизации описаны в руководстве по эксплуатации. В расчете используется среднее квадратическое значение шума (RMS). Шумы выбирают на хроматограмме в диапазоне не менее 20 секунд.

9.1.2 Ввести 1 мкл контрольного раствора «Резерпин Г» (массовая концентрация 2 мкг/дм³ резерпина) и с помощью ПО определить отношение сигнал/шум для пика резерпина m/z для 609.2-195.1 (мониторинг выбранных ионов для детекторов с тройным квадруполем, окно экстракции при сборе хроматограмм 0.4 Da), в режиме положительной ионизации электроспреем с источником ионов ESI или H-ESI, в режиме регистрации SRM,

параметры источников ионизации описаны в руководстве по эксплуатации. В расчете используется среднее квадратическое значение шума (RMS). Шумы выбирают на хроматограмме в диапазоне не менее 20 секунд.

9.1.3 Результаты поверки считать положительными, если отношения сигнал/шум удовлетворяет требованиям значениям, приведенным в графе 4 таблицы 4. В противном случае поверка прекращается и масс-спектрометр признают негодным к применению.

Таблица 4

Контрольное вещество	Массовая концентрация, мкг/дм ³	Режим ионизации	Отношение сигнал/шум, не менее
1	2	3	4
Резерпин	2	Электроспрей	100:1
Левомецетин	5	Электроспрей	100:1

9.2 Определение ОСКО выходного сигнала

9.2.1 Определение ОСКО выходного сигнала проводить по контрольному раствору с массовой концентрацией 100 мкг/дм³ левомецетина или резерпина. Объем вводимой пробы – 1 мкл.

9.2.2 Контрольный раствор ввести 5 раз, измерить значения выходных сигналов (площадь пика и время удерживания) и вычислить их среднее арифметическое значение.

С помощью ПО определить ОСКО выходного сигнала по времени удерживания и площади пика. Или провести расчет ОСКО в % вручную по формуле (1):

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

где S_i – значение параметра выходного сигнала (площадь пика, время удерживания); \bar{S} – среднее арифметическое значение параметра выходного сигнала, n – число измерений.

9.2.3 Результаты поверки считать положительными, если значения ОСКО выходных сигналов масс-спектрометра не превышают значений, приведенных в таблице 5. В противном случае поверка прекращается и масс-спектрометр признают негодным к применению.

Таблица 5

Характеристика выходного сигнала	Предел допускаемого ОСКО выходного сигнала, %
По площади пика	5,0
По времени удерживания	2,0

9.3 Определение предела детектирования массовой доли

9.3.1 При определении предела детектирования C_{\min} использовать среднее арифметическое значение площадей пиков (\bar{S}), полученное при определении значений ОСКО в п. 9.2.2 (формула (1)).

9.3.2 Предел детектирования C_{\min} , %, рассчитать по формуле (2):

$$C_{\min} = \frac{2\Delta X \cdot m}{\bar{S} \cdot U} \cdot 100, \quad (2)$$

где ΔX - измеренная по п. 8.1 величина уровня флуктуационных шумов, имп;

m - масса введенного контрольного вещества, г; \bar{S} - среднее арифметическое значение площадей пиков, имп·с; U - расход элюента, см³/мин. Рекомендованный поток элюента при определении предела детектирования составляет от 1,0 см³/мин.

Массу введенного контрольного вещества m рассчитать по формуле (3):

$$m = C_0 \cdot V_g, \quad (3)$$

где C_0 - концентрация контрольного вещества в растворе, г/см³ ($2 \cdot 10^{-9}$ г/см³ для резерпина и $5 \cdot 10^{-9}$ г/см³ для левомицетина); V_g - объем вводимого контрольного вещества (0,001 см³).

9.3.3 Результаты поверки считать положительными, если предел детектирования массовой доли C_{\min} не превышает 10^{-8} %.

9.4 Определение относительного изменения выходных сигналов за 4 ч непрерывной работы

9.4.1 Условия и порядок измерений аналогичны описанным в п. 9.2. Через 4 часа непрерывной работы повторить измерения.

Относительное изменение параметров выходного сигнала за 4 часа непрерывной работы масс-спектрометра рассчитать по формуле (4):

$$\delta = \pm (|S_t - S|/S) \cdot 100\% , \quad (4)$$

где S - значение параметра выходного сигнала (площадь пика, время удерживания) в начале измерений (время работы $t = 0$ ч); S_t - среднее арифметическое значение параметра выходного сигнала через 4 часа непрерывной работы.

9.4.2 Результаты поверки считать положительными, если значения относительного изменения выходных сигналов находятся в пределах: по площади пика ± 10 %, по времени удерживания ± 5 %.

10 Подтверждение соответствия средства измерений метрологическим требованиям

10.1 Результаты поверки по определению отношения сигнал/шум считать положительными, если измеренные значения удовлетворяют значениям, приведенным в графе 4 таблицы 4.

10.2 Результаты поверки по определению ОСКО выходных сигналов считать положительными, если измеренные значения не превышают значений, приведенных в таблице 5.

10.3 Результаты поверки по определению предел детектирования массовой доли считать положительными, если предел детектирования массовой доли C_{\min} не превышает 10^{-8} %.

10.4 Результаты поверки по определению значения относительного изменения выходных сигналов за 4 ч непрерывной работы считать положительными, если измеренные значения находятся в пределах: по площади пика ± 10 %, по времени удерживания ± 5 %.

10.5 При поверке масс-спектрометров Orbitrap установлено, что их максимальные пределы относительного изменения выходного сигнала за 4 часа непрерывной работы по площади пика составляют ± 10 %, что соответствует требованиям, предъявляемым к рабочим средствам измерений по действующей государственной поверочной схеме для

средств измерений содержания компонентов в жидких и твердых веществах и материалах, утвержденной приказом Росстандарта № 896-ст от 13 декабря 2011 г.

11 Оформление результатов поверки

11.1 Результаты поверки масс-спектрометра подтверждаются сведениями о результатах поверки средств измерений, включенными в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений. По заявлению владельца масс-спектрометра или лица, представившего его на поверку, на средство измерений наносится знак поверки, и (или) выдается свидетельство о поверке и (или) в паспорт тахеометра вносится запись о проведенной поверке, заверяемая подписью поверителя и знаком поверки, с указанием даты поверки, или выдается извещение о непригодности к применению средства измерений.

11.2 Результаты поверки оформить в соответствии с приказом № 2510 от 31.07.2020 г. Министерства промышленности и торговли Российской Федерации.

Начальник НИО-6
ФГУП «ВНИИФТРИ»

Начальник лаборатории 670
ФГУП «ВНИИФТРИ»

В.И. Добровольский

А.А. Стахеев

ПРИЛОЖЕНИЕ А

МЕТОДИКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ КОНТРОЛЬНОГО РАСТВОРА

А.1 Для приготовления контрольного раствора левомицетина применяют следующее оборудование и реактивы:

- колбы мерные 2-го класса точности с притёртой пробкой по ГОСТ 1770-74;
- пипетки градуированные 2-го класса точности по ГОСТ 29228-91;
- ГСО 10165-2012 Стандартный образец левомицетина;
- метанол для хроматографии кв. «ХЧ» по ТУ 6-09-1709-77;
- дистиллированная вода по ГОСТ 6709-72;
- весы лабораторные II класса точности по ГОСТ OIML R 76-1-2011 с пределом взвешивания 200 г.

Количество растворителя, необходимое для получения раствора требуемой концентрации, вычисляют, используя формулу (А.1):

$$C_{i_i} = C_{o_i} \cdot \frac{V_{o_i}}{V_k}, \text{ где} \quad (\text{А.1})$$

- C_{i_i} – расчетная (требуемая) концентрация компонента в контрольном растворе;
- C_{o_i} – действительное значение концентрации компонента в растворе, используемом в качестве исходного для разбавления;
- V_{o_i} – объем раствора, используемого в качестве исходного для разбавления;
- V_k – общий объем приготовленного раствора.

А.1.2 Приготовление контрольного раствора 100 мг/дм³ (раствор «Левомецетин А»)

В мерную колбу вместимостью 100 см³ помещают навеску левомицетина $m = 10,0$ мг, доводят до метки метанолом. Срок хранения раствора – 7 дней в холодильнике.

А.1.3 Приготовление раствора «Левомецетин Б» 1 мг/дм³

1 см³ раствора «Левомецетин А» отбирают с помощью пипетки и переносят его в мерную колбу вместимостью 100 см³, доводят до метки метанолом.

А.1.4 Приготовление раствора «Левомецетин В» 100 мкг/дм³

10 см³ раствора «Левомецетин В» отбирают с помощью пипетки и переносят его в мерную колбу вместимостью 100 см³, доводят до метки метанолом.

А.1.5 Приготовление раствора «Левомецетин Г» 5 мкг/дм³

5 см³ раствора «Левомецетин В» отбирают с помощью пипетки и переносят его в мерную колбу вместимостью 100 см³, доводят до метки метанолом.

Таблица А1 - Характеристики СИ, используемых для приготовления контрольных растворов

Наименование СИ	Наименование НТД на СИ	Измеряемая величина	Значение измеряемой величины	Пределы допускаемой абсолютной погрешности
Колба мерная 1-100-2	ГОСТ 1770-74	Объем, V ₂	100 см ³	$\Delta V_2 = \pm 0,20 \text{ см}^3$
Пипетка 2-2-5	ГОСТ 29169-91	Объем, V ₁	5 см ³	$\Delta V_1 = \pm 0,015 \text{ см}^3$
Пипетка 2-2-10	ГОСТ 29169-91	Объем, V ₁	10 см ³	$\Delta V_1 = \pm 0,04 \text{ см}^3$

При использовании средств измерений и стандартных образцов и реактивов, указанных в п.А.1 настоящего приложения, относительная погрешность контрольного раствора, приготовленного по данной методике, находится в пределах $\pm 5 \%$

А.2 Для приготовления контрольного раствора резерпина применяют следующее оборудование и реактивы:

- резерпин по ФС № 423267-96;
- ацетонитрил для жидкостной хроматографии;
- дистиллированная вода по ГОСТ 6709-72;
- колбы мерные 2-го класса точности с притёртой пробкой по ГОСТ 1770-74;
- пипетки градуированные 2-го класса точности по ГОСТ 29228-91;
- весы лабораторные II класса точности по ГОСТ OIML R 76-1-2011 с пределом взвешивания 200 г.

А.2.1 Приготовление элюента «ЭР» резерпина

В мерную колбу вместимостью 300 мл помещают 100 мл ацетонитрила и 100 мл воды. Перемешивают раствор.

А.2.2 Приготовление растворов резерпина в элюенте

А.2.2.1 Приготовление исходного раствора «Резерпин А»

Взвешивают 10 мг резерпина в бюксе. Градуированной пипеткой добавляют в бюксу 2 см³ элюента «ЭР», после чего сливают полученную смесь в мерную колбу вместимостью 100 см³. Повторяют данную операцию 2-3 раза для полного переноса контрольного вещества в колбу. Доводят объём раствора в колбе до метки элюентом «ЭР».

Массовая концентрация резерпина в растворе «Резерпин А» составляет 100 мг/дм³.

А.2.2.2 Приготовление контрольного раствора «Резерпин Б»

1 см³ контрольного раствора «Резерпин А» градуированной пипеткой помещают в мерную колбу вместимостью 100 см³ и доводят объём до метки элюентом «ЭР».

Массовая концентрация резерпина в растворе «Резерпин Б» составляет 1 мг/дм³.

А.2.2.3 Приготовление контрольного раствора «Резерпин В»

10 см³ контрольного раствора «Резерпин Б» градуированной пипеткой помещают в мерную колбу вместимостью 100 см³ и доводят объём до метки элюентом «ЭР».

Массовая концентрация резерпина в растворе «Резерпин В» составляет 100 мкг/дм³.

А.2.2.4 Приготовление контрольного раствора «Резерпин Г»

2 см³ контрольного раствора «Резерпин В» градуированной пипеткой помещают в мерную колбу вместимостью 100 см³ и доводят объём до метки элюентом «ЭР».

Массовая концентрация резерпина в растворе «Резерпин Г» составляет 2 мкг/дм³.

Таблица А2 - Характеристики СИ, используемых для приготовления контрольных растворов

Наименование СИ	Наименование НТД на СИ	Измеряемая величина	Значение измеряемой величины	Пределы допускаемой абсолютной погрешности
Колба мерная 1-300-2	ГОСТ 1770-74	Объём, V ₂	300 см ³	$\Delta V_2 = \pm 0,4 \text{ см}^3$
Колба мерная 1-100-2	ГОСТ 1770-74	Объём, V ₂	100 см ³	$\Delta V_2 = \pm 0,20 \text{ см}^3$
Пипетка 2-2-1	ГОСТ 29169-91	Объём, V ₁	1 см ³	$\Delta V_1 = \pm 0,015 \text{ см}^3$
Пипетка 2-2-10	ГОСТ 29169-91	Объём, V ₁	10 см ³	$\Delta V_1 = \pm 0,04 \text{ см}^3$

А.2.4 При использовании средств измерений и стандартных образцов и реактивов, указанных в п.А.2 настоящего приложения, относительная погрешность контрольного раствора, приготовленного по данной методике, находится в пределах $\pm 5 \%$