

УТВЕРЖДАЮ

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

А.Н. Щипунов

«17» мая 2017 г.



ИНСТРУКЦИЯ
ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРЫ ЖИДКОСТНЫЕ ТАНДЕМНЫЕ
WATERS XEVO
Методика поверки
МП-671-1434-2017

р.п. Менделеево,
2017 г.

СОДЕРЖАНИЕ

1	Операции поверки	3
2	Средства поверки	3
3	Требования безопасности	3
4	Условия поверки	4
5	Подготовка к поверке	4
6	Требования к квалификации поверителей	6
7	Проведение поверки	6
8	Оформление результатов поверки	8
	Приложение А Методика приготовления контрольных растворов	9
	Приложение Б Протокол поверки	12

Введение

Настоящая методика поверки распространяется на хромато-масс-спектрометры жидкостные tandemные Waters Xevo (далее – хромато-масс-спектрометры) с детекторами: tandemным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Xevo TQD; или tandemным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Xevo TQ-S Micro; или tandemным квадрупольным масс-спектрометрическим детектором Xevo TQ-XS, изготавливаемые фирмой «Waters Corporation», США, и устанавливает методику их первичной и периодических поверок.

Интервал между поверками – один год.

1 Операции поверки

1.1 При проведении поверки должны выполняться операции, указанные в таблице 1.

Таблица 1 – Операции поверки

Наименование операции	Номер пункта инструкции
Внешний осмотр	7.1
Опробование:	7.2
Определение метрологических характеристик:	7.3
– определение чувствительности (отношение сигнал/шум)	7.3.1
– определение относительного среднего квадратического отклонения выходного сигнала	7.3.2
– определение относительного изменения выходного сигнала за 8 часов непрерывной работы	7.3.3

2 Средства поверки

2.1 При проведении поверки применяют следующие основные и вспомогательные средства поверки:

- резерпин фармакопейный (фармакопейная статья ФС № 423267-96), содержание основного вещества не менее 98 %;
- ацетонитрил для жидкостной хроматографии о.с.ч. ТУ 6-09-5449-89;
- вода 1-й степени чистоты по ГОСТ Р 52501-2005;
- кислота муравьиная по ГОСТ 5848-73;
- ACQUITY UPLC колонка C18 (2,1 x 50 мм, 1,7 мкм, номер 186002350);
- колбы 2-100-2, 2-200-2, 2-1000-2 по ГОСТ 1770-74;
- цилиндры 2-100-2, 2-500-2, 2-1000-2 по ГОСТ 1770-74;
- бутылка 1 л;
- весы электронные ВСЛ-200/0,1А класса точности специальный по ГОСТ 24104-01.

2.2 Допускается применение других средств поверки, допущенных к применению в РФ, обеспечивающих определение метрологических характеристик с требуемой точностью.

2.3 Все средства измерений, используемые при поверке, должны иметь действующие свидетельства о поверке, а стандартные образцы – действующие паспорта.

2.4 Контрольные растворы для поверки готовятся согласно Приложению А настоящей методики.

3 Требования безопасности

3.1 Требования безопасности должны соответствовать рекомендациям, изложенным в руководствах по эксплуатации на хромато-масс-спектрометры и средства поверки.

3.2 При работе следует также руководствоваться «Основными правилами безопасной работы в химической лаборатории», а также соблюдать ГОСТ 12.2.091-2012 «Безопасность электрического оборудования для измерения, управления и лабораторного применения».

3.3 При работе необходимо соблюдать «Противопожарные нормы» согласно СНиП 2.01.02.

3.4 Лица, допускаемые к работе, должны иметь соответствующую техническую квалификацию и подготовку, ежегодно проходить проверку знаний техники безопасности.

4 Условия поверки

4.1 При проведении поверки соблюдают следующие условия:

– температура окружающего воздуха, °С	от 15 до 25;
– атмосферное давление, кПа	от 84 до 106;
– относительная влажность воздуха, %	от 20 до 80;
– напряжение питания сети, В	от 187 до 242;

5 Подготовка к поверке

5.1 Подготовительные операции должны быть проведены в соответствии с руководством по эксплуатации. Перед проведением испытаний выполнить следующие подготовительные работы.

5.2 Приготовление подвижной фазы

5.2.1 Для обеспечения требуемой чувствительности хромато-масс-спектрометров применяют растворители и воду в соответствии с п. 2.1. Все используемые растворители фильтруют непосредственно перед использованием.

Для предотвращения загрязнений изделия из стекла и мерную посуду не моют моющими средствами. Посуду промывают растворителями, которые будут использоваться при поверке.

5.2.2 Приготовление раствора А

В мерный цилиндр вместимостью 200 см³ вносят 100 см³ ацетонитрила, а затем переносят ацетонитрил в мерный цилиндр вместимостью 1 дм³.

В другой мерный цилиндр вместимостью 1 дм³ вносят 900 см³ воды. Затем переносят 700 см³ воды в цилиндр с ацетонитрилом, перемешивают. Оставляют смесь на несколько минут до восстановления температуры смеси до комнатной, доливают до метки водой, перемешивают. Переливают полученный раствор в бутылку вместимостью 1 дм³ и закрывают крышкой.

На бутылку наклеивают этикетку «Раствор А – ацетонитрил : вода = 10 : 90».

5.2.3 Приготовление раствора С

В мерный цилиндр вместимостью 250 см³ вносят 200 см³ ацетонитрила, а затем переносят ацетонитрил в мерный цилиндр вместимостью 1 дм³.

В другой мерный цилиндр вместимостью 1 дм³ вносят 800 см³ воды. Затем переносят 700 см³ воды в цилиндр с ацетонитрилом, перемешивают. Оставляют смесь на несколько минут до восстановления температуры смеси до комнатной, доливают до метки водой, перемешивают.

Пипеткой вместимостью 1 см³ вносят 1 см³ муравьиной кислоты в мерный цилиндр со смесью ацетонитрила с водой.

Переливают полученный раствор в бутылку вместимостью 1 дм³ и закрывают крышкой.

На бутылку наклеивают этикетку «Раствор С – ацетонитрил : вода = 20 : 80 + 0,1 % объемной доли муравьиной кислоты».

5.3 Перед проведением поверки готовят контрольные растворы, содержание анализируемых компонентов в которых приведены в таблице 2. Относительная погрешность аттестованного значения не более 5 %. Процедура приготовления контрольных растворов приведена в приложении А.

Таблица 2 – Контрольные растворы

Контрольный раствор	Массовая концентрация, мкг/дм ³	Объем пробы, мкл	Элюент	Скорость потока элюента, см ³ /мин	Детектор
Резерпин в ацетонитриле (для определения отношения сигнал/шум)	0,01	5	Контрольный раствор С - «ацетонитрил : вода = 20 : 80 + 0,1 % объемной доли муравьиной кислоты»	0,4	Масс-спектрометрический детектор Xevo в исполнении - Xevo TQD, - Xevo TQ-S Micro, - Xevo TQ-XS
Резерпин в ацетонитриле (для определения относительного среднего квадратического отклонения выходных сигналов)	1,0				

5.4 Хромато-масс-спектрометров готовят к работе в соответствии с РЭ.

5.4.1 Капилляры для подачи растворителей от подающих головок А1 и В2 насоса, капилляры «Seal Wash», «Weak Wash» и «Strong Wash» опускают в резервуар с раствором А; капилляры от подающих головок А2 и В1 – в резервуар со 100 % ацетонитрилом.

Промывают систему подачи растворов, насос, автоинжектор и иглу следующим образом:

- капилляры системы подачи растворителей промывают указанными выше растворами в течение 10 минут со скоростью 2 мл/мин;
- насос промывки плунжеров промывают несколько минут раствором А;
- раствором А промывают иглу;
- автоинжектор промывают не менее 5 раз в соответствии с руководством по эксплуатации растворителями «Weak Wash» и «Strong Wash».

Виалы с контрольными растворами помещают в термостатируемое отделение для анализируемых образцов.

5.4.2 Промывка системы

Промывают капилляры системы подачи растворителей от подающих головок А1 и В1, используя смесь от подающих головок А1и В1 состава А1:В1=50:50 со скоростью потока 2 мл/мин в течение 10 минут. Повторяют промывку для капилляров системы подачи растворителей А2 и В2 в тех же условиях.

10 мкл раствора А вводят 10 раз. После каждого ввода промывают систему раствором А объемом 2000 мкл.

5.4.3 Подсоединяют колонку с колоночным фильтром в соответствии с руководством по эксплуатации. Следят за правильным подсоединением во избежание выхода из строя ячейки детектора. Помещают колонку в термостат колонки.

Перед присоединением выхода колонки к детектору колонку промывают 100 % ацетонитрилом со скоростью потока 0,1 мл/мин не меньше 1 часа.

После присоединения колонки, хроматограф выдерживают 1 час (до уравнивания всех процессов, протекающих в колонке) до проведения испытаний.

6 Требования к квалификации поверителя

6.1 К проведению поверки хромато-масс-спектрометров допускается персонал со среднетехническим или высшим образованием, имеющим опыт работы со спектрометрами, ознакомленный с руководством по эксплуатации (РЭ).

7 Проведение поверки

7.1 Внешний осмотр

7.1.1 При проведении внешнего осмотра проверить:

- отсутствие механических повреждений и ослабленных элементов конструкции, сохранность пломб, чистоту разъемов, состояние соединительных кабелей.
- целостность корпуса, внешних элементов, отсутствие повреждений органов управления.

7.1.2 Оборудование имеющее дефекты, бракуется и дальнейшей поверке не подлежит.

7.2 Опробование

7.2.1 Запустить программу управления прибором, дождаться завершения операции по автоматическому тестированию. Результат автотестирования должен быть положительный.

7.2.2 Проверка идентификационных данных программного обеспечения проводится в соответствии с процедурой, приведенной РЭ.

7.2.2.1 При запуске хромато-масс-спектрометра на мониторе отображается идентификационное название ПО и номер версии, которые должны соответствовать следующим данным: для ПО MassLynx: идентификационное наименование ПО – MassLynx, номер версии - 4.0 или выше; для ПО UNIFI: идентификационное наименование ПО – UNIFI, номер версии - 1.5 или выше. Это является положительным результатом проверки идентификационных данных ПО.

7.3 Определение метрологических характеристик

7.3.1 Отношение сигнал/шум определяют для масс-спектрометрического детектора при условиях, указанных в таблице 3, после выхода детектора на режим.

Таблица 3 – Условия определения отношений сигнал/шум

Устанавливаемые параметры	Детектор
	Масс-спектрометрический детектор в исполнении Xevo TQD, Xevo TQ-S Micro, Xevo TQ-XS
Источник ионизации	Электроспрей при атмосферном давлении
Полярность источника ионизации	Положительная
Элюент	Ацетонитрил : вода = 80 : 20 + 0,1 % объемной доли муравьиной кислоты
Скорость потока, см ³ /мин	0,4
Объем дозирования пробы	5 мкл
Температура в термостате	40 °C
Напряжение на конусе	40 V

Продолжение таблицы 3

Поток осушающего газа	550 л/мин
Температура осушающего газа	200 °С
Детектирование	Заданная масса MRM-перехода: 609.3>195.0 а.е.м.
Используемая колонка	ACQUITY UPLC C18 (2,1 x 50 мм, 1,7 мкм, номер 186002350) или аналогичная

7.3.1.1 В хромато-масс-спектрометр вводят пробу контрольного вещества (резерпина), измеряют высоту пика в условных единицах интенсивности. Уровень флуктуационных шумов при определении отношения сигнал/шум измеряют в условных единицах интенсивности. Допускается использование инструментов программного обеспечения для расчета отношения сигнал/шум.

7.3.1.2 Повторить действия, указанные в п. 7.3.1.1, ещё четыре раза.

7.3.1.3 Результаты поверки по п. 7.3.1 считаются положительными, если наименьшее значение отношения сигнал/шум в серии из пяти измерений составляет не менее, чем указано в таблице 4.

Таблица 4 – Допустимые значения соотношения сигнал/шум

Вариант исполнения масс-спектрометра	Отношение сигнал/шум, не менее
Xevo TQD	50:1
Xevo TQ-S Micro	250:1
Xevo TQ-XS	2500:1

7.3.2 Определение относительного среднего квадратического отклонения выходных сигналов.

Измерения проводят после выхода хромато-масс-спектрометра на режим. Условия выполнения измерений должны соответствовать приведенным в разделе 3.

7.3.2.1 Контрольный раствор (таблица 2) вводят в хромато-масс-спектрометр не менее 6 раз, измеряют значения выходных сигналов (времен удерживания и площадей пиков) вычисляют среднее арифметическое значение выходных сигналов (\bar{X}).

7.3.2.2 Относительное среднее квадратическое отклонение выходных сигналов рассчитывают по формуле (1):

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

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

Значения относительного среднего квадратического отклонения выходных сигналов не должны превышать пределов, указанных в таблице 5.

7.3.3 Определение относительного изменения выходного сигнала за 8 часов непрерывной работы.

7.3.3.1 Условия измерения аналогичны, описанным в разделе 3. Через 8 часов непрерывной работы проводят операции по 6.3.2.

7.3.3.2 Относительное изменение выходного сигнала за 8 часов непрерывной работы хроматографа рассчитывают по формуле (2):

$$\delta = \frac{|\bar{X}_t - \bar{X}|}{\bar{X}} \cdot 100 \quad (2)$$

7.3.3.3 Значения относительного изменения выходных сигналов не должны превышать значений, приведенных в таблице 5.

Таблица 5 – Допустимые значения ОСКО выходных сигналов и относительное изменение выходного сигнала за 8 часов непрерывной работы

Вариант исполнения масс-спектрометра	Относительное среднее квадратическое отклонение выходных сигналов (%)		Относительное изменение выходного сигнала (по площадям пиков) за 8 часов непрерывной работы (%), не более
	по времени удерживания	по площадям пиков	
- Xevo TQD, - Xevo TQ-S Micro, - Xevo TQ-XS	0,5	5	10

8 Оформление результатов поверки

8.1 Результаты поверки хромато-масс-спектрометра заносят в протокол (Приложение Б).

8.2 При положительных результатах поверки оформляется свидетельство о поверке установленного образца в соответствии с Приказом Минпромторга № 1815 от 02.07.2015. При этом знак поверки в виде наклейки наносится на свидетельство о поверке.

8.3 При отрицательных результатах поверки выдается извещение о непригодности с указанием причины непригодности в соответствии с Приказом Минпромторга № 1815 от 02.07.2015.

Начальник лаборатории № 671
ФГУП «ВНИИФТРИ»



А.А. Стахеев

Приложение А

1. МЕТОДИКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ КОНТРОЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

Методика предназначена для приготовления контрольных растворов резерпина:

- массовая концентрация резерпина $0,01 \text{ мг/дм}^3$ в растворе «ацетонитрил : вода = 20 : 80 + 0,1 % муравьиной кислоты».
- массовая концентрация резерпина $1,0 \text{ мг/дм}^3$ в растворе «ацетонитрил : вода = 20 : 80 + 0,1 % муравьиной кислоты».

1 СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЙ, ПОСУДА, РЕАКТИВЫ

1.1 Раствор ацетонитрил : вода = 20 : 80 + 0,1 % муравьиной кислоты раствор С п.4.2.3 Методики поверки.

1.2 Резерпин фармакопейный (содержание основного вещества не менее 98 %).

1.3 Вода 1-й степени чистоты по ГОСТ Р 52501-2005.

1.4 Весы электронные ВСЛ-200/0,1А класса точности специальный по ГОСТ 24104-01.

1.5 Колбы 2-100-2, 2-250-2 ГОСТ 1770-74.

1.6 Пипетка градуированная 1–2–1–1 по ГОСТ 29227 (I).

2 ПРОЦЕДУРА ПРИГОТОВЛЕНИЯ

2.1 Приготовление контрольного раствора резерпина

2.1.1 Приготовление исходного раствора резерпина

Взвешивают 500 мг резерпина, добавляют в стакан 10 мл раствора С, перемешивают. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 100 см^3 . Ополаскивают стакан 5 мл раствора С, переносят раствор в ту же мерную колбу, доводят раствором С до метки, перемешивают.

Содержание резерпина в исходном растворе (C_0 , мг/дм^3) рассчитывают по формуле (А1):

$$C_0 = \frac{m}{V_{100} \cdot 10^{-3}}, \quad (\text{A1})$$

где m – масса резерпина, мг

V_{100} – вместимость мерной колбы, $V = 100 \text{ см}^3$.

2.1.2 Приготовление раствора резерпина с массовой концентрацией 50 мг/дм^3 .

1 см^3 исходного раствора резерпина переносят пипеткой вместимостью 1 см^3 в мерную колбу вместимостью 100 см^3 . Доводят до метки раствором С, перемешивают.

Массовую концентрацию в мг/дм^3 резерпина в контрольном растворе (C_1) находят по формуле (А2):

$$C_1 = \frac{C_0 \cdot V_n}{V_{100}}, \quad (\text{A2})$$

где V_n – вместимость пипетки, $V_n = 1 \text{ см}^3$;

V_{100} – вместимость мерной колбы, $V_{100} = 100 \text{ см}^3$.

2.1.3 Приготовление раствора резерпина с массовой концентрацией 0,2 мг/дм³.

1 см³ раствора резерпина с массовой концентрацией C₁ переносят пипеткой вместимостью 1 см³ в мерную колбу вместимостью 250 см³. Доводят до метки раствором С, перемешивают.

Массовую концентрацию в мг/дм³ резерпина в контрольном растворе (C₂) находят по формуле (A3):

$$C_2 = \frac{C_1 \cdot V_n}{V_{250}}, \quad (A3)$$

2.1.4 Приготовление контрольного раствора резерпина с массовой концентрацией 1 мкг/дм³.

0,5 см³ раствора резерпина с массовой концентрацией C₂ переносят пипеткой вместимостью 1 см³ в мерную колбу вместимостью 100 см³. Доводят до метки раствором С, перемешивают.

Массовую концентрацию в мг/дм³ резерпина в контрольном растворе (C_{K1}) находят по формуле (A4):

$$C_{K1} = \frac{C_2 \cdot V_n}{V_{100}}, \quad (A4)$$

2.1.5 Приготовление контрольного раствора резерпина с массовой концентрацией 0,01 мкг/дм³.

1 см³ раствора резерпина с массовой концентрацией C_{K1} переносят пипеткой вместимостью 1 см³ в мерную колбу вместимостью 100 см³. Доводят до метки раствором С, перемешивают.

Массовую концентрацию в мг/дм³ резерпина в контрольном растворе (C_{K2}) находят по формуле (A5):

$$C_{K2} = \frac{C_{K1} \cdot V_n}{V_{100}}, \quad (A5)$$

3 ОЦЕНКА ПОГРЕШНОСТИ АТТЕСТОВАННОГО ЗНАЧЕНИЯ

3.1 Относительную погрешность аттестованного значения концентрации контрольного раствора 1 – $\delta_{C_{k1}}$, контрольного раствора 2 – $\delta_{C_{k2}}$ оценивали по

формулам (A6) и (A7) соответственно:

$$\delta_{C_{k1}} = \sqrt{\left(\frac{\partial C_{k1}}{\partial m} \cdot \Delta m\right)^2 + \left(\frac{\partial C_{k1}}{\partial P} \cdot \Delta P\right)^2 + \left(\frac{\partial C_{k1}}{\partial V_{100}} \cdot \Delta V_{100}\right)^2 + \left(\frac{\partial C_{k1}}{\partial V_{250}} \cdot \Delta V_{250}\right)^2 + \left(\frac{\partial C_{k1}}{\partial V_{II}} \cdot \Delta V_{II}\right)^2} = 2,8 \%, \quad (A6)$$

$$\delta_{C_{k2}} = \sqrt{\left(\frac{\partial C_{k2}}{\partial m} \cdot \Delta m\right)^2 + \left(\frac{\partial C_{k2}}{\partial P} \cdot \Delta P\right)^2 + \left(\frac{\partial C_{k2}}{\partial V_{100}} \cdot \Delta V_{100}\right)^2 + \left(\frac{\partial C_{k2}}{\partial V_{250}} \cdot \Delta V_{250}\right)^2 + \left(\frac{\partial C_{k2}}{\partial V_{II}} \cdot \Delta V_{II}\right)^2} = 3,1 \%, \quad (A7)$$

где Δm - предел допускаемой погрешности весов равный 0,0005 г;

ΔP – абсолютная погрешность значения содержания основного вещества равная 2 %;

ΔV_{100} – допускаемая погрешность номинальной вместимости колбы 2-го класса на 100 мл равная 0,2 мл;

ΔV_{250} – допускаемая погрешность номинальной вместимости колбы 2-го класса на 250 мл равная 0,3 мл;

ΔV_{π} - предел допускаемой погрешности по сливаемому объему пипетки равный 0,006 мл.

3.2 Таким образом, относительная погрешность аттестованного значения $\delta_{C_{k_1}}$ для контрольного раствора 1 составляет 2,8 %, относительная погрешность аттестованного значения $\delta_{C_{k_2}}$ для контрольного раствора 2 составляет 3,1 %, что не превышает 5 %.

Приложение Б

ПРОТОКОЛ ПОВЕРКИ

1 Тип СИ: _____

Принадлежит: _____

Наименование поверяемого прибора _____

Дата изготовления (ввода в эксплуатацию или ремонта) _____

Изготовитель (или ремонтное предприятие) _____

Зав. № детектора (по паспорту):

Вид поверки: _____

Дата поверки: _____

Место проведения поверки: _____

2 Условия поверки:

температура окружающего воздуха

атмосферное давление

относительная влажность

напряжение переменного тока

частота сети

3 Документ, по которому проведена поверка:

4 Средства поверки:

5 Результаты поверки

Наименование параметра	Допускаемое значение параметра	Установленное значение параметра по результатам поверки	Заключение о пригодности прибора поверяемым параметрам
Проведение внешнего осмотра			
Опробование			
– версия программного обеспечения			
Определение метрологических характеристик:			
– определение отношения сигнал/шум			

Определение метрологических характеристик при автоматическом дозировании.

5.1. Определение относительного СКО выходного сигнала

№ измерения	Время удерживания (t), мин	Площадь пика (S), у.е.
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Результаты определения относительного СКО выходного сигнала (по площади пика)

Допустимое значение, %, не более	Результат определения значения, %
5	

Результаты определения относительного СКО выходного сигнала (по времени удерживания)

Допустимое значение, %, не более	Результат определения значения, %
0,5	

5.2. Определение относительного изменения выходного сигнала за 8 часов непрерывной работы.

№ измерения	Время удерживания (t), мин	Площадь пика (S), у.е.
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Результаты определения относительного изменения выходного сигнала за 8 часов по площади пика

Допустимое значение, %, не более	Результат определения значения, %
10	

Заключение: Метрологические характеристики соответствуют (не соответствуют) описанию типа, _____ зав. № _____ годен (не годен) к эксплуатации в качестве средства измерений.

На основании результатов поверки выдано свидетельство (извещение о непригодности)

№ _____

Поверитель _____

Дата поверки _____