



中华人民共和国国家标准

GB/T 15000.5—2023/ISO Guide 80:2014

标准样品工作导则 第 5 部分：质量控制样品的内部研制

Directives for the work of reference materials—
Part 5: The in-house preparation of quality control materials(QCMs)

[ISO Guide 80:2014, Guidance for the in-house preparation of
quality control materials(QCMs), IDT]

2023-08-06 发布

2023-08-06 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 质量控制样品(QCM)	2
5 质量控制样品(QCM)的用途	2
6 质量控制样品(QCM)内部研制的步骤	3
7 原料的技术要求	3
7.1 基体类型、匹配性和互换性	3
7.2 特性和特性值	4
7.3 单元规格	4
7.4 样品总量	4
8 质量控制样品(QCM)的制备	4
8.1 原料采集	4
8.2 加工制备	5
8.3 分装和包装	6
9 均匀性	7
9.1 概述	7
9.2 分析方法	8
9.3 均匀性数据的统计处理	8
10 测定和赋值	10
11 稳定性	10
11.1 概述	10
11.2 稳定性评估	11
11.3 QCM有效期评定	11
12 运输	11
13 质量控制样品(QCM)文件	11
13.1 概述	11
13.2 质量控制样品(QCM)应有的信息	11
13.3 QCM单元标签	12
13.4 其他有用信息	12
14 储存	12

14.1 概述 12

14.2 储存条件监控 12

15 质量控制样品(QCM)的使用 13

15.1 概述 13

15.2 最小取样量 13

15.3 混合程序 13

15.4 干基校正 13

15.5 QCM 容器启封后的保存 13

附录 A (资料性) 案例 1 煤质量控制样品(QCM)的研制 14

附录 B (资料性) 案例 2 地质和冶金质量控制样品(QCM)的研制 16

附录 C (资料性) 案例 3 叶酸强化面粉质量控制样品(QCM)的研制 22

附录 D (资料性) 案例 4 铝土矿质量控制样品(QCM)的研制 27

附录 E (资料性) 案例 5 药物质量控制样品的研制 32

附录 F (资料性) 案例 6 “水中溴酸盐”质量控制样品的研制 36

参考文献 42

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件是 GB/T 15000《标准样品工作导则》的第5部分。GB/T 15000 已经发布了以下部分：

- 第1部分：在技术标准中陈述标准样品的一般规定；
- 第2部分：常用术语及定义；
- 第3部分：标准样品 定值和均匀性与稳定性评估；
- 第4部分：证书、标签和附带文件的内容；
- 第5部分：质量控制样品的内部研制；
- 第6部分：标准样品包装通则；
- 第7部分：标准样品生产者能力的通用要求；
- 第8部分：标准样品的使用。

本文件等同采用 ISO Guide 80:2014《质量控制样品的内部研制指南》，文件类型由 ISO 的指南文件调整为我国的国家标准。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由全国标准样品技术委员会(SAC/TC 118)提出并归口。

本文件起草单位：中国标准化协会、武汉科技大学、大连民族大学、中国计量大学、中国检验认证集团辽宁有限公司、山东分析测试中心、中标能效科技(青岛)有限公司、北京华塑晨光科技有限责任公司。

本文件主要起草人：徐建平、徐大军、何平、田文、陈颖、李金霞、杨春晟、唐本玲、胡晓燕、安子怡、石雨婷、曹际娟、叶子弘、吴斌、王晓、陈剑、陈宏愿。

引言

标准样品(RM)因其具有多种用途而在测量实验室中得到广泛应用,实验室认识到根据特定用途来选择合适的样品是很重要的。有证标准样品(CRM),即那些特性值和相关不确定度由计量学上有效程序确定的样品,主要用于方法确认和校准以便提供计量校准溯源性。

计量质量控制(即测量质量而非产品质量的控制)标准样品的研制是一项重要的活动,为测量系统处于统计控制之下的日常监测提供了合适样品。该样品不要求通过计量学验证的程序来确定,可由实验室内部(以下简称“内部”)熟悉样品特征的实验人员研制,即可满足特定的质量控制需求。

足够均匀和稳定的 RM 对于计量质量控制目的是必要的,计量质量控制的目的如:证明测量系统处于统计控制下,其表现符合期望和提供可靠的结果;而测量结果的正确度在此并不关键。不同领域采用不同的术语来描述这些样品(例如,内部标准样品、质量控制样品、核查样品等)。为简化和避免重复,本文件统一使用术语“质量控制样品(QCM)”。

在标准样品技术体系中,GB/T 15000《标准样品工作导则》是指导我国标准样品工作的基础性和通用性标准。GB/T 15000 旨在确立普遍适用于标准样品生产者制备、定值、包装储存、分发和应用工作的准则,由 8 个部分构成。

- 第 1 部分:在技术标准中陈述标准样品的一般规定。目的在于规定技术标准制定中陈述标准样品的一般要求、标准样品与技术标准的关系、选择标准样品的技术准则等。
- 第 2 部分:常用术语及定义。目的在于规定与标准样品有关的术语和定义,特别是用于标准样品产品说明书、证书和相应的研制报告中的术语。
- 第 3 部分:标准样品 定值和均匀性与稳定性评估。目的在于就技术问题提供更具体的指导,并提供标准样品均匀性、稳定性评估和定值过程的基本模型。
- 第 4 部分:证书、标签和附带文件的内容。目的在于确立适用于编写标准样品证书、标签和附带文件内容时需要遵守的相关要求。
- 第 5 部分:质量控制样品的内部研制。目的在于规范和指导质量控制样品的研制和使用。
- 第 6 部分:标准样品包装通则。目的在于确立适用于标准样品包装和储存运输方面的基本规则。
- 第 7 部分:标准样品生产者能力的通用要求。目的在于规定有关组织管理和运行要求,以确保标准样品生产者能够生产出符合要求的标准样品。
- 第 8 部分:标准样品的使用。目的在于为标准样品的正确使用提供指导。

通常,QCM 只在有限的范围内(有限的特性值)供特定实验室进行测定时使用。本文件中的 QCM 是 RM,据此 ISO Guide 34¹⁾[1]对 RM 研制的要求是适用的。然而,如果样品仅限其研制实验室的内部使用,某些要求(例如,运输稳定性)则可放宽。当 QCM 的研制与 CRM 相关时,研制者可参考 ISO Guide 34 和 ISO Guide 35^[2]获得进一步的指导。适用时,本文件将直接引用上述指南中的相关部分。

众所周知,CRM 由公认的标准样品生产者研制并在市场上销售。而 QCM 则经常由某一实验室为内部使用而自行研制。研制质量控制样品的原因可能是下列一种或几种情况:

- 需要一个尽可能接近日常样品的 RM 用于质量控制;
- 需要一个适用于日常的 RM 来补充 CRM;

1) ISO Guide 34:2000 被 ISO 17034:2016 替代,原指南文件废止。ISO 17034:2016 已等同转化为 GB/T 15000.7—2021。

——没有合适的 CRM;

——无需使用 CRM 的所有特性(即溯源性和规定特性值的不确定度)的场景。

因此,许多实验室需要 QCM 的目的是使研制样品所需的时间和精力最小化。本文件的附录给出了许多研究案例,举例说明如何处理这些数据以确认 QCM 的适用性。

标准样品工作导则

第5部分：质量控制样品的内部研制

1 范围

本文件提供了用于质量控制(QC)的标准样品的基本特征,适用于由有能力的人员在实验室内研制标准样品的过程(以避免因运输条件引起的不稳定性)。本文件也适用于很稳定的样品(在运输过程中所关注的特性值没有显著变化的风险)。

本文件的主要用户是需要研制特定的质量控制样品(QCM)的实验室人员。如果有运输要求,例如实验室有不同的应用地点或能力验证计划,QCM的研制宜参考ISO Guide 34和ISO Guide 35的相关要求。

ISO Guide 34和ISO Guide 35中对研制标准样品(RM)的详细描述也适用于研制QCM。但对“内部”QCM的要求低于对有证标准样品(CRM)的要求。QCM的研制包括均匀性和稳定性评估,提供表征相关特性及其变化的指示值,以便于使用。本文件提供了样品应满足的质量标准,以证明测量系统处于统计控制之下。有关QCM的应用指南,如绘制质量控制图,已在参考文献[3]、[4]、[5]、[6]中涵盖,故本文件未包含。

本文件的框架和结构在主要章节提供了研制QCM的一般信息,在附录中包含了一些行业的特定案例研究。案例研究并非完整的“操作手册”,而是突出涵盖了研制QCM时的关键考虑因素。案例研究的复杂程度和详细性各不相同,包含了行业特定的专业术语,但可提供一系列供实验室工作人员汲取的信息。

参与研制QCM的各方需要对所研制的样品类型有一定的了解,需注意基体效应和污染等方面的潜在问题。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

ISO 3534-1 统计学词汇及符号 第1部分:一般统计术语与用于概率的术语(Statistics—Vocabulary and symbols—Part 1: General statistical terms and terms used in probability)

注:GB/T 3358.1—2009 统计学词汇及符号 第1部分:一般统计术语与用于概率的术语(ISO 3534-1:2006, IDT)

ISO Guide 30 标准样品 常用术语及定义(Reference materials—Selected terms and definitions)

注:GB/T 15000.2—2019 标准样品工作导则 第2部分:常用术语及定义(ISO Guide 30:2015, IDT)

ISO/IEC Guide 99 国际计量学词汇 基本和通用概念和相关术语(VIM)[International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms(VIM)]

3 术语和定义

ISO Guide 30、ISO/IEC Guide 99、ISO 3534-1界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

信息值 indicative value

CRM 证书或其他文件中所包含的量或特性的值,其仅用于提供信息(即不是由生产者或认证机构确定的标准值)。

注:赋予 QCM 的值仅是参考值,不具有计量溯源性。ISO Guide 30:1992^[7]采用术语“非标准值”来描述仅供参考的量值。

4 质量控制样品(QCM)

术语“质量控制样品”或“QCM”是为了简化本文件重复使用“日常用于评估测量程序精密度的标准样品”而设定的。本文件无意定义一种标准样品的新类别。这类样品在各种参考文献中被称为“内部标准样品”“质控样”“核查样”“设置样品”等。

在没有合适的 CRM 的情况下,实验室可用 QCM 来评价测量结果的重复性、中间精密度、再现性。QCM 不能用于建立测量结果的计量溯源性或正确度评价。

QCM 宜始终满足标准样品的基本要求,即其特性值宜足够均匀和稳定。均匀性水平宜小于预期的测量过程的标准偏差,或小于一个判定值,该值是基于可接受的实验室能力评定或“标准化”的结果而设定的。QCM 的稳定性宜至少覆盖预期的应用周期。

5 质量控制样品(QCM)的用途

QCM 的主要功能是为实验室提供一种经济的手段,用于定期(如每天、每周或每月)检查试验程序的精密度。

虽然 CRM 在所有情形下都能替代 QCM,但 QCM 不能替代 CRM;在测量过程中 QCM 是对 CRM 有限和特定用途的补充。根据 ISO Guide 34 的原则研制的 CRM,对于建立计量溯源性的概念是十分必要的,在标准样品中也是最高规格的。QCM 不需要具有计量溯源性的标准值,因此其不能用于建立计量溯源性和评定不确定度。对于方法确认和不确定度评估,QCM 只能在有限的范围内使用(例如,作为总测量不确定度中的精密度分量)。

QCM 的用途包括(但不限于):

- QC 图制作:展示实验室内测量过程控制,或确认实验室质量控制过程的有效性,或展示在一定周期内证明测量过程的控制;
- 结果比较:例如,当测量过程已知有变化时,比较两个或多个相关样品系列短期或长期的结果;
- 方法研究:建立一致性(宜使用有证标准样品进行方法确认);
- 仪器核查;
- 重复性和再现性研究:通过在较长的时间周期内,对仪器、操作人员等不同条件下反复使用 QCM,评价测量过程或实验室的长期再现性或稳健性;
- 作为核查样:例如,确认两个或多个实验室(如提供者和用户)测量结果的等效程度,此处样品本身是稳定的;
- 操作人员的变动性监测;
- 环境条件(如温度、湿度)任何变化的影响。

在确认一个测量过程是否处于统计受控状态时(见参考文献[3]、[4]、[5]、[6]),实验室表现的可接受性通常是通过将 QCM 测量结果的标准差或极差与预先建立的标准进行比较来进行评估的。如果结论为不完全受控,实验室需要采取相关行动。最简单的方案是重复进行上述“可疑”的测量,或者是重新校准仪器。

QCM 应用的更深入讨论见 ISO Guide 33^[10]。

无论预期用途如何,都有必要评估 QCM 的均匀性和稳定性^[11]。

6 质量控制样品(QCM)内部研制的步骤

QCM 的根本目的是监测变化。通常需要用更务实和简便的方法来开展均匀性和稳定性评估工作,达到开发成本与预期用途之间的平衡。

任何标准样品的研制都需要具备一定的技术水平和组织能力。在很多情况下,“内部”QCM 的研制,也是由熟悉所用材料和工艺的、有技术能力的人员来制备的。

图 1 的流程图总结了典型的内部研制 QCM 所涉及的关键步骤,更多的详细描述见参考文献 [12]和[13]。材料可由第三方采购、加工、分装和包装,这些第三方拥有专门的设备和/或专业知识。候选样品还可以是满足用户特定用途的市售产品(例如,从一个独立批次产品中抽取的适当规格的食品)。

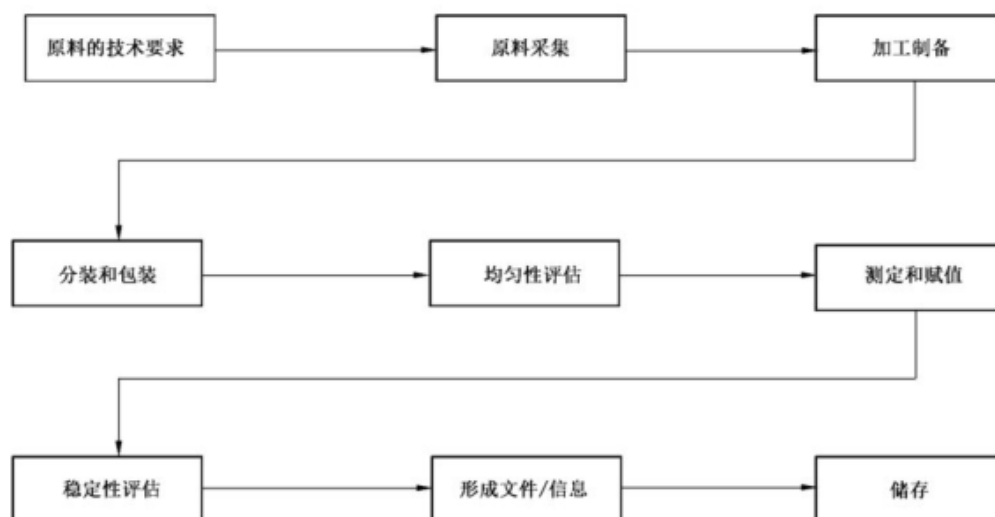


图 1 典型 QCM 研制的关键步骤

注：任何步骤都能分包给有技术能力的分包方。

7 原料的技术要求

QCM 的技术要求和选择的关键是材料要尽可能接近实际样品且数量充足。

7.1 基体类型、匹配性和互换性

通常,测量结果的不确定度源自测量过程的两个主要阶段:

- 包括消解、萃取、净化等样品制备过程;
- 采用适当技术对待测样品特性值进行测定。

基体标准样品的适用性和范围是所有标准样品用户和研制者的重要考虑因素。

QCM 的基体宜与常规测试样品的基体相同或尽可能相近,这样,QCM 的满意结果才能真正代表测试样品的满意结果。这种基体匹配要求了解常规样品测量所用的分析程序,以便对实际测量样品和不同基体的物理/化学特性的差异程度进行判断,这种差异程度可导致基体对特定测量程序的不同响

应。例如,在分析过程中,冻干食物与水分含量较高的类似食品可能表现出不同的基体效应。

通常,QCM 为特定目的而研制,材料的特性在测定中与样品能密切匹配。

在临床化学领域,互换性具有重要意义,另有文献详述^[14]。

实际上,通常在难以找到合适基体的 CRM 时,才需要研制 QCM。QCM 研制者会采用实际问题中的特定基体/特性组合,因此匹配性不存在问题。

7.2 特性和特性值

与所有标准样品一样,QCM 宜对在常规测试样品的测量中特别重要的特性进行测定。QCM 的这些特性宜与测试样品中的相应特性尽可能相近。因此,需要预先对一定量的候选物进行初筛测量,以确保选择最适合的基体。

7.3 单元规格

单元规格是指单一包装单元 QCM 的样品量。制备 QCM 时,单元规格根据预期的用途确定,即无论样品用于单项分析或多项测量,单元内所含样品量都是足够的。

7.4 样品总量

需要对应采集的候选原料总量进行估算。原则上需综合考虑以下因素:

- 实验室每年需要的单元数量;
- 单元规格;
- 制备产率;
- 便于均匀化处理的样品量;
- 预期维持供给时间的长度和样品稳定性;
- 所需储存设施的类型和规模。

8 质量控制样品(QCM)的制备

8.1 原料采集

用于 QCM 制备的散装物料的采集和加工,特别是需要大量物料的情况下,初看起来可能十分困难。然而,有下列可行的选项:

- 过量取样;
- 准确称量配制。

原材料的加工是 QCM 研制过程中的重要环节,是 QCM 成本的重要组成部分。因此,使用简单易行的加工方法是控制加工成本的最佳选择。宜根据特性值和基体的自身特点编制针对不同 QCM 的研制程序。

通常,研制液态基体 QCM 比研制相应的固态样品容易。主要原因是,即使采用相当基础的设备(例如,装有桨叶或磁力搅拌器的大型混合容器),也可获得均匀的液体样品。同时,液体也容易加标、过滤或与添加剂及稳定剂混合。对于固体原料,需经粉碎、研磨、混合和筛分等相应过程,达到均匀相对而言较为困难,尤其是批量(>20 kg)较大时。当大批量生产时,上述技术需要大量投资研发关键设备。

无论是液体还是固体 QCM,在制备过程中防止沾污都非常重要。尤其是要防止对预期测量过程有潜在影响的物质的引入,如相似的材料或空白基体的污染。因此,在整个操作过程中,所有最终所用容器(如瓶、样品管、长颈瓶)均一定要仔细清洗并干燥,以消除潜在的污染。

当采集生物样本时,例如用于医学实验室测量程序的控制,需要考虑下列特殊情况:

- 保留和使用患者剩余样本来研制 QCM 的伦理问题;

- 保留和使用购买的患者剩余样本来研制 QCM 的法律责任；
- 医学实验室研制 QCM 需要保证所选的样品有高度的真实性，避免使用错误识别的生物体；
- 采集的用于 QCM 研制的材料宜进行潜在的健康危害风险筛查，尤其是研制时涉及使用受污染的锋利物品或可能形成气溶胶。

8.2 加工制备

8.2.1 概述

样品原材料取样完成后，可能需要多个加工阶段，以确保样品具有满足预期用途的均匀性和稳定性。以下子条款描述了更常见的过程。

8.2.2 干燥

除去基体中的水分使样品更容易处理，且有利于改善长期稳定性和短期稳定性。土壤及类似基体的干燥可在室温或升高温度条件下进行，这取决于待定的特性，因为高温会使得易挥发的组分产生部分损失。干燥也减少了微生物生长的可能，这在生物样品中尤为重要。冻干是处理温度敏感特性或基体的一种有效技术手段。

8.2.3 粉碎和研磨

对于固体原料，破碎、铣削、研磨以及其他减小颗粒大小的方法，常常是保证颗粒尺寸一致性和改善均匀性所需要的。对于大批量样品来说这个过程很慢，可能要几天才能完成。宜注意避免研磨过程中器具引起的污染。对于可能含有有毒组分的大量特定物质的研磨宜考虑健康和安全方面的问题。处理聚合物、生物、油/脂肪和热不稳定的样品，可能需要在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ （干冰）或 $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ （液氮）下采用超低温粉碎。

8.2.4 筛分

在粉碎/铣削和研磨后进行筛分可改善样品的均匀性。一些特定的材料，如土壤、矿石、灰分及生物样，可用标准筛去除不符合规定粒径的颗粒。

然而，要注意筛分有时会改变基体组分，筛除的比例过大和筛去了某一组分，分析物的浓度都会发生变化，基体会失真。在这种情况下不能筛分。

8.2.5 混合

批量固体原料宜利用辊压机、振动筛或圆筒形混匀仪等设备混匀，此步骤通常在研磨和筛分后进行。

混合两种或两种以上基体相似、特性量值不同的原料，可研制特定特性量值的 QCM，或研制一系列相似的可覆盖一定被测物含量范围的 QCM，或从已有的标准样品制备 QCM。

为得到均匀的混合物，被混合的物料宜具有相似的密度和粒径分布。

8.2.6 过滤

在装瓶之前对溶液进行过滤，除去会影响样品均匀性的颗粒或纤维状固体。然而，有些液体由于黏稠、活性组分被过滤器吸附有潜在的损失或者会引入污染等原因，不能过滤。合格的过滤器是避免活性组分的损失的关键。

通常情况下，液体、水和渗滤液在装瓶（或装安瓿瓶）前用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 滤膜过滤。

8.2.7 稳定化

有些分析物在溶液中是不稳定的,因此,在制备过程中需要进行稳定化处理。例如,金属在中性或碱性介质中会水解或氧化产生沉淀,一般采取调节溶液的 pH 到低于 2 来解决此问题。质量浓度为 1 mg/L 的铜溶液可抑制藻类生长。不同的样品需要进行不同的处理,如需要加入抗氧化剂、防腐剂或稳定剂等。

8.2.8 灭菌

灭菌可用于处理土壤、污水、污泥和生物样品中可能含有的持久性病原体,使其达到稳定。样品中可能含有孢子,在储存过程中会发生霉变,因此会引起整批样品或个别单元的组分发生变化。在分成最终单元和包装前,这类有机体需要灭活。

在对任何候选 QCM 灭菌前,重要的问题是要考虑拟采用的灭菌处理过程对样品的影响,尤其是那些温度升高会降解的样品。

高压灭菌是一种廉价而方便的灭菌方法,可用于耐高温的样品(如沉积物中的金属样品)处理。高压灭菌可针对整批样品在最终均匀化和分装前进行,也可针对最终样品。然而,重要的是要确保样品中心温度达到 121 °C。

辐照可用于最终包装单元(如安瓿瓶、样品瓶或袋)。伽马辐照是一种便捷的常温灭菌方式,它引起基体组分的改变比高压灭菌要小。需要小心确定辐照剂量,以便有效地消除病原体又不对样品(如巧克力)产生不利影响。但是多数实验室不具备伽马辐照条件,需要专业的分包方。

8.3 分装和包装

8.3.1 概述

样品制备完成后,需要分装和包装。为了确保 QCM 符合预期的充分均匀和稳定,以下条款描述了分装过程和容器选择的一些供参考的关键点。

8.3.2 容器的选择

为生产高性价比的 QCM,需要认真考虑选择适当的独立单元容器。如果容器使用不当,样品会很快降解,可能需要花费大量人力物力重新制备。容器的类型选择取决于样品的稳定性和需要保存的时间。有些特殊的样品采用双层(如聚乙烯袋内装样品瓶)包装可防止降解和污染。

以下事例说明需要仔细考虑容器及其密封性:

——如果容器密封不严,有机样品中水分会发生变化,容器宜选择带锥型塑料内塞的纹盖而非简单的螺纹盖。密封罐、铝箔袋或压封盖带隔膜衬垫的样品管密封性更佳。

注: 锥型塑料内塞是圆锥形聚乙烯衬垫,比简单的螺旋盖提供更好的密封。

——氧敏感样品宜在惰性气体环境(氮气或氩气)保护下制备和分装。

——含低浓度金属(如 mg/kg 或更低)的水样不宜使用玻璃容器,因为金属可能随时间吸附到瓶壁上。此时,使用带旋盖的高密度聚乙烯(HDPE)瓶更合适,但有水透过瓶壁挥发而损失的潜在问题。这一问题可通过储存在冰箱(而不是在室温下)里来解决,或使用氟处理的聚乙烯瓶。

——QCM 被容器中浸出杂质污染的可能性也宜考虑。例如,由于铁元素从罐壁渗入食物基体,罐装食品 QCM 的铁含量会在不同罐内产生不可预期的增加。含酸性水溶液的瓶子(玻璃或 HDPE)也可能存在浸出的问题。一般来说,对于可能与 QCM 相互影响的容器宜在使用前用适当的浸出实验来评估风险。

——对相对惰性的基体,如土壤和其他干的环境或生物样品,有旋盖的玻璃瓶即能满足要求。棕色玻璃可防止由于光照而导致的变质。

——含有相对容易挥发组分的 QCM,如某些有机溶剂,通常要用带隔膜衬垫的压封盖的玻璃瓶或者用火焰密封安瓿瓶。样品瓶或安瓿瓶宜优选棕色以减少光照的影响。

对特定的 QCM,可能要进行一些前期的试验,包括空白研究,来甄别最合适的容器。

如果样品需要反复开启容器使用,也可评估重复开启和密封对样品的影响。

如果包装单元是一次性使用的,宜考虑使用防篡改密封。

8.3.3 分装步骤

样品混匀后,分装过程的关键是要保持其均匀性。即在分装过程中,或完成全部样品分装期间,不宜再引入不均匀性。分装产生的不均匀可能有以下几种情况。

由不同挥发性液体混合物组成的基体(如水中乙醇),在长时间的分装过程中,可能会产生某种组分选择性挥发,导致从最初单元到最后单元的特性值呈上升或下降趋势。通过防止样品挥发和在能够保持准确的前提下尽快完成分装,以减小这种影响。

所有液体和溶液在分装过程中都应连续搅拌。如有颗粒物的存在可能会影响待测特性,分装前宜过滤。

宜注意固态颗粒物基体,如土壤、沉积物、工业产品等,在分装过程中应确保较细的颗粒不会分层。要特别注意,当从大桶中取样时,应确保没有垂向分层。筛分自由流动的粉末样品能使每一单元包装的颗粒组分相近。操作得当时,缩分能减小分层,并使单元间的变差变小。使用成品缩分设备分装这类样品不会引入不均匀性。ISO 14488:2007^[15]中有更详细的颗粒样品分装和抽样叙述。

含有高脂肪食品基体(如鲑鱼酱)可能有分层的趋势。如果产生这种现象宜在不断搅拌下分装和/或在基体中加入添加剂以减缓分离进程。

一般原则是,分装样品工作宜尽快完成,以尽可能减小基体变得不均匀的可能性。分装过程中宜采取适当的步骤,保持样品的均匀。可能需要舍弃最初和/或最后部分样品,尤其是特别容易发生分离效应的复杂基体样品。

对于用于痕量分析的 QCM,要特别注意在样品分装过程中不能引入杂质(如来自空气、设备、实验室容器等),因其会改变被测量的特性值。

9 均匀性

9.1 概述

均匀性是一个相对概念,QCM 所需的均匀性水平,取决于对测量过程中所用样品量的期望变差的理解(见 7.3)。在所有情形下,不均匀性水平导致的对测定结果的影响宜小于测量过程的预期变差或低于设定的临界值。

候选 QCM 分装成最小包装单元后,确认各单元间特性量值是否存在差异是非常重要的。对于某些 QCM 基体,例如真溶液,如果制备过程中已经过滤(去除颗粒物)且充分混合,原则上无需进行正式的均匀性检验。这种样品公认为本质上均匀。然而,由于存在被沾污(如包装时引入)或分装不当的风险,宜进行一个简化的均匀性研究。

对于一些更复杂的基体,如食品、土壤以及固态基体,由于其存在固有的非均匀性问题,因此需要进行规范的均匀性研究。宜选择足够量的能够代表整批次的 QCM 单元,对选定的特性进行分析。在某些情况下可选择有一个代表性的特性来代表和量化多个类似特性的均匀性。这需要科学的证据或前期试验证明这些特性有类似的均匀性趋势或者已知在样品中有很强的均匀分布趋势(如合金中一些金属)。

对数据进行统计和对均匀性是否充分的检验用电子制表软件很容易完成(见 9.3)。ISO Guide 35 详述了均匀性评估的所有要素并给出了进行均匀性研究的推荐方法和均匀性数据统计处理的所有细节

和实例。

均匀性包含两个方面,单元间均匀性和单元内均匀性。单元间均匀性反映样品每一单元之间测量结果的变差。单元内均匀性反映了能代表整个单元的最小取样量。宜确保日常分析的典型取样量比最小取样量大或至少要相等。

9.2 分析方法

均匀性评价宜选择重复性很好的经确认的方法。选择的单元宜能代表整个批次,数量取决于单元总数。

多单元批次的均匀性检验抽样指南^[16]建议是:样品总单元数量为“ n ”,则抽取均匀性试验样品数量为“ n ”的立方根的 3 倍。例如 600 到 1 000 个单元抽取 27 到 30 个单元重复分析。这是很费时和费力的工作。减小 QCM 均匀性评价抽样数量的影响研究^[2]表明,在某些情况下抽样量为 10 个单元重复分析就足够了。因此,为降低制备 QCM 的成本,可减少均匀性检验的抽样量,宜根据实际情况具体分析。

ISO Guide 35 提到实际上在某些情况下,检测所有特性的均匀性从技术或经济上是不可行的。如果只选择几个特性进行均匀性评价,这些特性一定要对其他特性具有代表性(例如,基于建立的物理和化学关系)。

合适的均匀性评价方法如下所示:

- 从最终包装中随机抽取 g 份样品, $g \geq 10$;
- 由每份样品制备两个子样,并采取适当的措施,以避免因制备过程导致的子样差异(以可抽取单元内子样为前提);
- 将 $2g$ 个测试样品随机排序,每个样品得到一个测试结果,在重复性条件下完成所有样品的测试;
- 计算算术平均值 $\bar{x}$,样品内标准偏差 s_w 和样品间标准偏差 s_s ,见 9.3。

宜进行测量以便将测量漂移与样品批次中的任何趋势区分开来。这可通过随机顺序或倒序测量来实现。

9.3 均匀性数据的统计处理

宜用 ISO Guide 35 的原理对均匀性进行统计评估。

本实例引自 ISO Guide 35:2008 的 B.3(土壤中铬)对 10 个单元重复测量的均匀性研究,数据见表 1。

表 1 10 个单元的均匀性研究

单元编号	结果 1 mg/kg	结果 2 mg/kg	平均值 mg/kg	方差 mg/kg
1	121.3	128.74	125.02	27.68
2	120.87	121.32	121.10	0.10
3	122.4	122.96	122.68	0.16
4	117.60	119.66	118.63	2.12
5	110.65	112.34	111.50	1.43
6	117.29	120.79	119.04	6.12

表 1 10 个单元的均匀性研究 (续)

单元编号	结果 1 mg/kg	结果 2 mg/kg	平均值 mg/kg	方差 mg/kg
7	115.27	121.45	118.36	19.10
8	118.96	123.78	121.37	11.62
9	118.67	116.67	117.67	2.00
10	126.24	123.51	124.88	3.73

总平均值为 120.02 mg/kg。

需要评估这些数据以确定样品用作 QCM 是否充分均匀。作为 QCM 应用时,瓶间标准偏差宜不大于实验室内再现性标准偏差的三分之一(可由现有的控制图数据获得,或由该方法的再现性和重复性数据获得)。这类似于推荐用于能力验证样品的均匀性可接受限值的方法。

观察这组数据时,宜考虑到样品的本质(在本例中是土壤)和这种变差是否在可接受限内。

第一步有效的评估方法为图解法,这可使任何不一致的特征(如离群样品、趋势或其他系统影响)轻易识别。

表 1 的数据图解见图 2。可见没有明显的趋势,只是单元内双重检测结果有变异性,且单元 5 的数据需要调查分析。

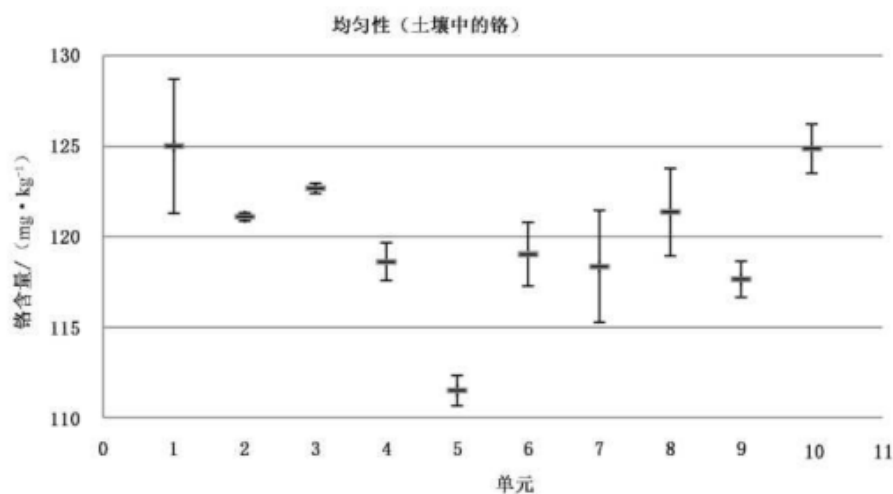


图 2 数据图

通过统计分析确定单元内、单元间标准偏差来完善数据的图表分析。使用电子制表软件进行单因素方差分析得出的数值见表 2。

表 2 单因素方差分析的结果

变差源	平方和(SS)	自由度(v)	均方(MS)
单元间	284.94	9	31.67
单元内	74.05	10	7.41
总和	358.99	19	

单元间方差用下式估计：

$$s_A^2 = \frac{MS_{\text{between}} - MS_{\text{within}}}{n_0} = \frac{31.67 - 7.41}{2} = 12.13 (\text{mg}^2/\text{kg}^2)$$

单元间标准偏差为方差的平方根：

$$s_{bb} = s_A = \sqrt{12.13} = 3.48 (\text{mg}/\text{kg})$$

重复性标准偏差可由下式计算：

$$s_r = \sqrt{MS_{\text{within}}} = \sqrt{7.41} = 2.72 (\text{mg}/\text{kg})$$

结果表明较高的单元间不均匀性是由单元 5 引起的。如果此不均匀性高于预设的限值并且使 QCM 不再适用，有必要进一步处理样品来提高均匀性。此种情况下，适合的做法是进一步分析单元 5 的数据，以确定是否有任何技术原因质疑此数据的有效性，导致其离群。

其他评估 QCM 均匀性的实例见附录 A～附录 F。

10 测定和赋值

QCM 用于监测测量过程的变化。为有效监测测量过程，需给出 QCM 的特性值。同时也需要给出单元间不均匀性可能引起的特性值的方差。

确定特性值的一种有效方法是采用均匀性研究得到的总平均值。特性值合理的期望区间可通过计算该总平均值的偏差来评估。均值的偏差还可用于建立控制图警示限。通常，用 2 倍或 3 倍标准偏差建立警示限和控制限（也描述为控制限的上下限）。

11 稳定性

11.1 概述

不同样品具有不同类型的（不）稳定性。鉴于长期历史数据和经验，有些样品无需考虑稳定性；有些需要考虑但无法检测；有些可检测和评价；另一些则遵循一定的物理和化学规律。

通常可用 ISO Guide 34 和 ISO Guide 35 所述的稳定性研究方法来评定。如果样品不需要运输到研制地点以外的地方，就不需要短期稳定性试验。对样品所有特性量的稳定性评估是一项费时费力的工作，如果有充分的检查和证据表明异常结果来自于错误的测试样品、测量过程中仪器漂移或质控样降解，可不必对所有的特性量进行稳定性检验。然而研制 QCM 时一定要权衡稳定性检测和调查方法漂移的成本。

值得指出的是有些 QCM 需要重复使用，研究包装单元启封后的稳定性特别重要。

QCM 需要有足够的稳定性；以便用户能够确信样品在使用期间（某些情况下可达数年），特性值不会发生明显变化。

仔细选择样品容器能解决一些影响稳定性的固有问题（如对氧气、光照和水分的敏感性，组分挥发

性)。

有些样品(如冶金样品)本身很稳定,有些样品低温储存能延长稳定期。

制备过程中的失误或意外引入污染/杂质都会显著影响稳定性。

11.2 稳定性评估

对标准样品进行全面的稳定性评估是一个代价高且耗时耗力的过程,并不适用于本文件所指的、在所使用的实验室内部研制的 QCM。实验室很可能具有该 QCM 基体类型和特性量值的稳定性研究经验,或者已经从类似样品获得完善的背景信息。

但是,使用量值发生显著变化的 QCM 可能导致很大的经济损失(例如,放行了不合格的产品,或不放行合格产品),则使用 QCM 的实验室宜具有当 QCM 给出非预期结果时采取措施的程序。这些可能的措施包括使用新制备的校准品、与有证标准样品比较,反复进行灵敏度检查以确认 QCM 结果的任何偏离或变化趋势。更多的信息可参照 ISO 关于质控图的标准(如 ISO 7870-1、ISO/IEC 17025^[18])

有必要进行规范的稳定性评估时,宜参考 ISO Guide 35。实例见附录 F(案例 6)。

11.3 QCM 有效期评定

实验室的质量体系要求标准样品和试剂标明有效期^[19]。标准样品研制中,对最终有效期的确定最有争议。有效期的确定涉及根据样品特性的过去行为预测其未来行为。有效期确定宜基于 QCM 基体类型和特性值的稳定性研究经验以及其他背景信息。标明的有效期不是绝对的,当某个 QCM 给出了非预期结果时,使用该 QCM 的分析人员宜按实验室规定采取措施。

特别稳定的样品可不需要标明有效期,但需要声明原因。典型的声明是:“本品为矿石中元素分析用冶金 QCM,矿石自身稳定性极佳,在推荐的保存条件下 QCM 的稳定性良好”。

12 运输

一般,本文件所述的样品是在本地研制和使用(即无需广泛分发)。还有些样品本身特别稳定,即便运输其特性值也不会有变化。

如果需要运输宜有运输稳定性评定,具体参照 ISO Guide 35。

13 质量控制样品(QCM)文件

13.1 概述

像实验室试剂一样,QCM 宜有合适的标签、有安全和有效的使用说明。详细的标准样品证书和标签的描述可参照 ISO Guide 31^[20]。

13.2 质量控制样品(QCM)应有的信息

以下是 QCM 用户宜得到的信息:

- 样品名称和材料的描述;
- 编号和/或批号;
- 制备日期;
- 预期的用途和特别的使用说明(例如,特定干燥程序或给出干基校正,如适用);
- 信息值(适用时);
- 得到一致结果的最小取样量(依据均匀性研究的取样量);

- 储存说明；
- 有效期信息；
- 用户使用特殊安全注意事项。

13.3 QCM 单元标签

每个单元的 QCM 宜有清晰的标签,以使它能够与样品信息明确联系。因此,标签包含如下必要内容:

- 样品名称和描述；
- 编号和/或批号；
- 危害性和安全标识,适用时；
- 储存的环境条件包括温度和湿度；
- 制备日期；
- 预期的失效日期。

在标签上提供以下附加信息也是很有用的:

- 单元规格(如 20 g)；
- 独立单元编号(在出现非期望结果时,这有助于辨别分装过程中特性量变化的趋势)。

13.4 其他有用信息

如果使用 QCM 时遇到疑问或研制新批次样品时,需要与 QCM 研制相关的信息。按以下形式保留与研制 QCM 相关的数据档案是一个很好的做法:

- 相关技术指标；
- 原料的来源和制备方法；
- 独立包装单元的容器类型；
- 分装方法；
- 对样品所采用的稳定化和灭菌的特殊处理方法；
- 样品的补充数据(如粒度、水分含量等)；
- 所有样品制备方法的详细描述；
- 特定的经验教训,以避免研制新批次和相关 QCM 时导致隐患和代价高昂的错误。

14 储存

14.1 概述

QCM 制备完成后,要在适当的条件下妥善储存,以保证样品不变。一般来说是要确保包装容器密封、远离热源、避光和防潮。

在适当温度下避光储存(如室温、4℃或-18℃)通常是确保长期稳定性的关键。对于那些基体稳定性存疑的 QCM,如食品基体和水溶液,宜在低于室温下长期贮存。对于特性/基体稳定性较好的样品,如含金属土壤或多氯联苯(PCBs),通常可在常温下长期储存。

14.2 储存条件监控

储存条件宜定期监测,以确保储存条件合适,如温度。适宜的方法是每天监控并记录冰箱和冰柜的温度,一旦失控,可及时采取措施(例如,转移储存地点,如果可能,对样品还宜进行后续适用性评价)。

15 质量控制样品(QCM)的使用

15.1 概述

所有标准样品,无论是采购的还是自制的,都宜有使用说明书。其内容宜包含保存和使用的详细信息,包括取子样和干基校正的特定说明。

15.2 最小取样量

所有的标准样品(均匀的溶液和气体除外)本质上是不均匀的,但对于实际使用来讲,如果取足够大的样本量就能将这种不均匀性降低到一个可接受的值。

最小取样量是能代表整个单元目标特征属性值的最小子样本。通常情况下,最小取样量用于评估整个样本的均匀性。因此,说明中给出的最小取样量为保守估计,而不是绝对的最小量。

15.3 混合程序

长期存放的多组分混合物基体样品,可能会发生沉淀和离析。因此,在取子样前将各部分整体混合非常重要。通常简单地摇晃即可。如果样品需要搅拌重新充分混合后才能使用,这时宜注意避免引入任何可能干扰测量程序的杂质。

有时,取子样前简单的目视检查就能辨别样品的不均匀性,比如结块。

15.4 干基校正

许多特性值都是用样品干基含量表示。其优点是潜在水分的吸收不影响特性值,缺点是特性值取决于干基的检测方法。研究^[21]表明不同的干燥方法(如烘箱、卡尔费休滴定、真空干燥箱)的结果有显著差异,尤其是当检测对象不同时。

对水分敏感的样品,控制水分含量的首选方法是合适的包装。然而,水分含量可能随时间不断变化,因此,每次使用前宜采用一致的干基校正方法。

15.5 QCM 容器启封后的保存

反复打开和密封标准样品的包装容器会增加污染的风险。在 QCM 研制过程中,宜考虑包装容器重复打开和密封,以及反复冻融对样品稳定性和均匀性的影响。

注:这并不总是容易的,正如标准样品 BCR-522(牛血裂解液中的血红蛋白氰化物)所说明的那样,冷冻后的样品不能很好地重新溶解。

如果可能,包装单元的规格最好根据分析用量来设计。这样,每个单元一旦打开就尽快用完,以避免潜在的降解。这种情况下,将 QCM 分装成一些小的、单次使用的单元是有利的。

如果 QCM 的包装启封后还要保存,宜选择在对样品稳定性没有影响的条件下保存。这种保存条件宜保护样品不受意外污染并在用户使用说明中给出。

附 录 A
(资料性)

案例 1 煤质量控制样品(QCM)的研制^[34]

A.1 研究目的

根据适用 ISO 标准,某煤炭检测实验室使用某质控样进行日常质量控制分析。经测算,包装规格为 1 L 的罐子,其内容物约 1 kg 煤粉,足够进行一周的分析检测,实验室计划在未来一年使用该材料,计算可得约需要 100 kg 原材料,该批原材料最大粒径为 50 mm。
实验室希望所用质控标准样品能代表发电厂所用的混合煤。

A.2 采样

样品取自于传送带,经粉碎和过筛后得到最大粒径为 10 mm 的煤粉,分样为每份 10 kg 的 6 份煤。再次重复上述过程。实验室将此包装为 12 个塑料袋,每个塑料袋有 10 kg 混合煤。

A.3 检验材料的适用性

从任意一个塑料袋中取样,分析样品中的挥发分、灰分含量、总热值(近似分析),以及碳、氢、氮及硫含量(元素分析)。依据含量水平及热值分析结果,来确认该材料的适用性。

A.4 样品制备

将煤在干燥室温空气中去除多余水分、过筛,分成 10 份,再分装。
使用实验室十管分样器进行分装。为消除不同袋子之间可能存在的差异性,使用表 A.1 中的分装方法。

表 A.1 分装方法

01	02	03	04	05	06	07	08	09	10		
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
01.01	02.02	03.03	04.04	05.05	06.06	07.07	08.08	09.09	10.10	→	A
01.02	02.03	03.04	04.05	05.06	06.07	07.08	08.09	09.10	10.01	→	B
01.03	02.04	03.05	04.06	05.07	06.08	07.09	08.10	09.01	10.02	→	C
01.04	02.05	03.06	04.07	05.08	06.09	07.10	08.01	09.02	10.03	→	D
01.05	02.06	03.07	04.08	05.09	06.10	07.01	08.02	09.03	10.04	→	E
01.06	02.07	03.08	04.09	05.10	06.01	07.02	08.03	09.04	10.05	→	F
01.07	02.08	03.09	04.10	05.01	06.02	07.03	08.04	09.05	10.06	→	G
01.08	02.09	03.10	04.01	05.02	06.03	07.04	08.05	09.06	10.07	→	H
01.09	02.10	03.01	04.02	05.03	06.04	07.05	08.06	09.07	10.08	→	I
01.10	02.01	03.02	04.03	05.04	06.05	07.06	08.07	09.08	10.09	→	J

使用动态分样法,将 10 个袋子(表中第一行)的样本分装成 100 个子样。子样的编号方式表明了其来自哪个样本(第一对数字)和哪个分样管(第二对数字)。子样的组合方式为从 A 到 J 的混合样品,均

由每个袋中的一个子样和每个动态分样器管路中的一个子样组合而成。

第二步,继续将 A 到 J 10 个混合样品再分为 100 个子样。将样品置于罐内小塑料袋中。在 10 个罐子中,随机选择 2 个子样进行均匀性检定。对这些样品进行瓶间均匀性研究分析,检测其水分、灰分和总热值。

密封装有 100 个子样的罐子并做标签,标签上标明混合日期以及第二次子样的序列号。将装有混合样本 A 到 J 的罐子分别按 1 到 10 进行排序。实验室考虑从样品制备开始即保存相关记录,以确保在必要的时候进行根本原因分析。

A.5 瓶间均匀性研究

对这批 100 个罐子抽取 10 个进行瓶间均匀性研究,每个样品重复测定两次。通过单因素方差分析方法确定瓶间标准偏差^[22]。根据以往经验,所选参数(如灰分含量和总热值)的瓶间标准偏差不宜大于测试的重复性标准偏差。在均匀性研究中,这两个参数都符合这一要求。

A.6 测定(表征)

实验室使用休哈特(Shewhart)控制图进行质量控制。标准偏差通过之前类似混合样品的质量控制图获得。平均值来自对一个罐子内的样品在连续 10 天内进行的 10 次测量。在第 1 天和第 10 天,用类似基体的有证标准物质/标准样品确证实验结果。对数据进行数据分析,若无离群值,将 10 次测量得到的平均值赋值给质量控制样品。

附录 B

(资料性)

案例 2 地质和冶金质量控制样品(QCM)的研制^[35]

B.1 总则

研制的材料来源于拥有分析设备的客户使用的各种地质和冶金颗粒样品(基体匹配),通常是 600 kg/单元。这些样品包括矿石、精矿、进料、尾矿、矿渣和没有矿物化的岩石、土壤和沉积物,但不限于这些。

B.2 项目初始化

制备内部标准样品的需求起源于难以找到一种合适的商业的标准样品来分析一种独特基体的样品。

B.3 原材料的来源

考虑下列因素。

- 质量控制样品的基体一定要与样品尽可能接近。在富矿中混合成分相似的贫矿或者低品矿,研制不同浓度梯度和预设定基体的质控样。一旦材料成分满足要求,即可进入下一步的制备程序。
- 根据品级不同,将原材料在不同的设备中储存和制备,以避免交叉污染。贵金属浓缩物需要另外的维护步骤。
- 原材料的量宜足够使用一个试验周期或者使用足够长的时间让它能及时被更新,可与替代材料有一段同时使用的时间。
- 对毒性太大或成本太高的物质应考虑大量制备的安全性、成本及大量获得的难度。

B.4 质控样的制备

制备程序是指通过压碎、粉碎、筛选、分离和包装等步骤把固态地质和冶金原材料制备成均匀的矿粉。此处谨慎使用了术语“均匀的”。这些材料通常是由全部小于 75 μm 或者 43 μm 矿物颗粒组成。一般情况下,术语“均匀的”会受到质量的限制,而且经常会依据“适用的某种目的”来评价。

使用的设备包括:

- a) 颚式破碎机,能将材料全部破碎至 $\leq 5\text{ mm}$;
- b) 闭路式研磨机,研磨至 43 μm ,过筛率 $\geq 50\%$;
- c) 超声摇动筛粉器,具备 75 μm 或者 43 μm 筛网;
- d) 大型 10 杯旋转分离器;
- e) 100 L 塑料滚筒;
- f) V 型混匀机或者同类机器;
- g) 50 L 塑料滚筒;
- h) 大型天平;
- i) 包装机器;
- j) 各种记号笔、聚乙烯塑料袋、标签、包装带。

B.5 原材料的压碎,混合和磨粉

为减少制样误差,在制样之前,需要将用于制备预定浓度的各种原材料压碎到 $\leq 5\text{ mm}$ 。压碎过程

通常使用颚式破碎机来完成,也可使用其他的破碎机来加速压碎过程。

样品抽取本来就很难而且因为偏析容易产生取样误差。可采用下列步骤使样品达到一个大致的品级:

- 从样品堆的不同区间和不同高度随机抽取 30 份子样,每份大约 500 g,尽量从样品堆的中间取样;
- 混合所有子样,然后迅速分成每个 5 kg 的样品;
- 把样品磨粉然后用常规方法分析。

标准样品的最终预定浓度是由其组分的浓度计算得到的。取样过程中的误差决定了组分和混合物浓度计算的准确度。混合物的组分浓度可简单地由下列公式给出(i 元素的浓度为 C_i):

$$C_i = \sum C_{ij} W_j$$

式中:

C_{ij} ——元素 i 在组分 j 中的浓度;

W_j ——组分 j 的质量分数。

例如,低品的材料含有 Cu 0.50 g/t,进料含有 Cu 4.00 g/t,那么由 100 kg 空白和 400 kg 进料混组成的混合物 Cu 的计算浓度为:

$$C_i = 0.50 \times 100 / (100 + 400) + 4.00 \times 400 / (100 + 400) = 3.30 (\text{g/t})$$

在把材料磨粉之前,计算好每种所需要加入的压碎材料的量,把压碎的材料在一个混合器或者 V 型混匀机中混合。如果需要混合的材料超过了混匀机的容量,可分批处理材料来达到所需混合物的成分。

闭路式研磨机兼具混匀功能,是首选设备。干磨法能较好的避免原材料的浸取和氧化价态的变化。在磨一种新的标准样品之前清理干净磨粉容器,但磨同一种材料的过程中不需要清理。总计研磨了大约 100 kg 材料以后,在研磨结束后开始筛选材料。与硅酸盐或硫化矿相关的物质不同,多数具有延展性的金属颗粒难以研磨至较小粒度,因此材料要尽可能筛到所允许的最大粒度,过大的部分返回重新磨粉。通过了筛网的部分用来制备生产质控样。在使用大超声筛网器之前,需要检查筛网的孔洞是否适合还有筛网的边缘是否破损。筛网在使用前需要仔细清洁。这个步骤需持续到颗粒过大的材料小于 1 kg,多余的材料用环保的方法废弃。

B.6 研磨后材料的混匀

最终筛出来的材料需要被分成质量相同的若干等份,每一份材料都需要 V 型混匀机能装得下。这些等份被标记为滚筒 1、滚筒 2、滚筒 3,以此类推。注意:如果颗粒大小不适合混匀机的话,那么材料就需要进一步更细筛分。混匀机不能装满否则无法顺利工作。

在开始混合之前,材料不能含多余的水分,否则会在 V 型混匀机里结成难分解的小块。取一份样品做水分含量测试,在 60 °C 下过夜烘干。如果样品含水率 > 2%,所有的样品在进行下一步之前都需要在 60 °C 下烘干。记录含水率。样品不能在更高的温度下烘干,以免矿物(例如钛硅钠泥矿或者石膏等)分解为其他物质。

每一个原始的滚筒,滚筒 1、滚筒 2、滚筒 3,以此类推(都是相同质量),都一定要在 V 型混匀机中均匀搅拌至少 4 h,而且每一份都不能超过混匀机最大刻度。例如,600 kg 的标准样品宜被分为 4 个滚筒,每个约 150 kg,然后在 100 L 容量的 V 型混匀机中搅拌(体积会超出 50 L 混匀机容量)。在每个均匀化滚筒中的材料都是用一个干净的大型 10 杯旋转分离器来进行分离。旋转分离器的进料速度和旋转速率被调整为每杯原材料至少要 30 的量,最好是 35。将每一份分离物称重。如果每次称重的超过 2%,这些分离物需要重新混合,再进行混合和分离。每个滚筒的各个分离物被标记为 A、B、C 到 J。把每个滚筒的 A、B、C 等重新组合成 10 份新的混合物,再把这些新的混合物(A~J)在 V 型混匀机中搅拌 4 h。使用 10 杯旋转分离器分离这些均匀化的滚筒,然后再检查每一份的相对标准偏差(RSD)。从 A、

B、C 中分离出的 10 份被标记为 1 到 10。再把从 A、B、C 中分离出的 1 到 10 号混合成 10 份新的混合物。再重复上述步骤。新的 10 分混合物再重新标记,比如 D1 到 D10。再在 V 型混匀机里混匀 4 h。(见图 B.1)

对这 10 组混合物进行均匀性检验。如果均匀性检验失败,那么就需要把每个滚筒的试样再重新混匀 4 h,分离和再混合(重复上述步骤),再对新的试样进行均匀性检验。

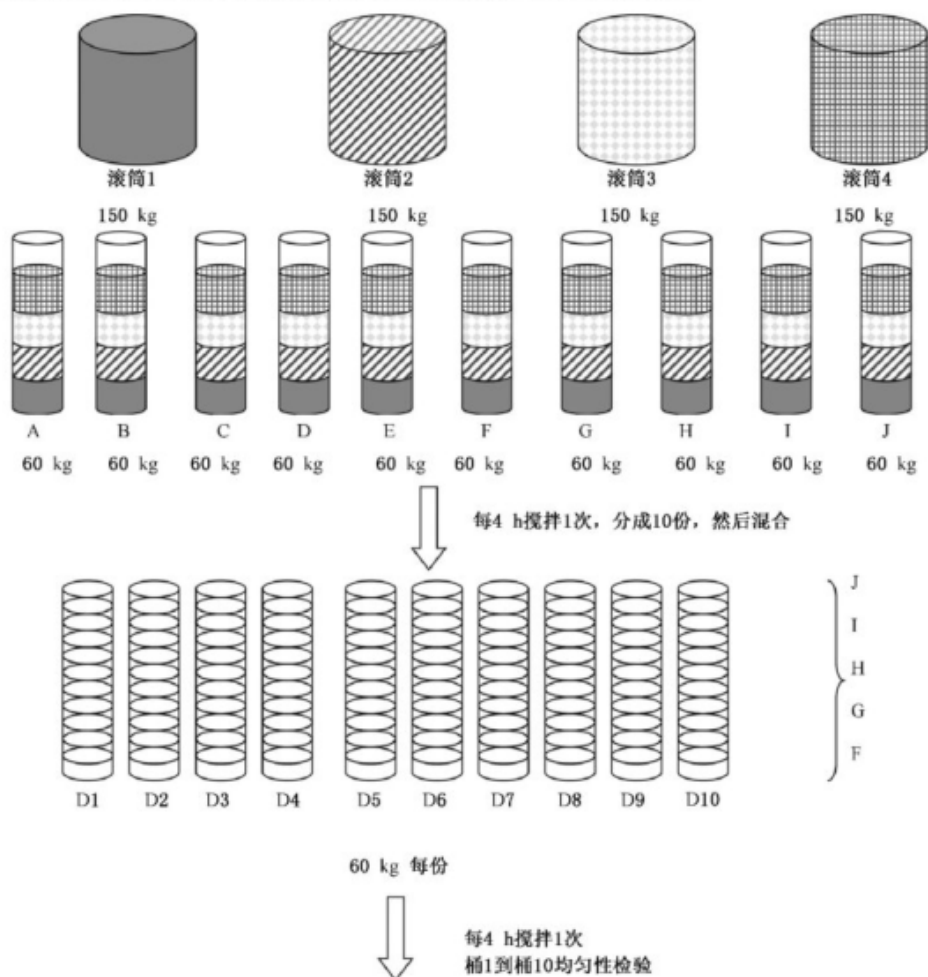


图 B.1 分离和混合的流程图

B.7 均匀性检验

在每组的 60 kg 的分离试样中(D1~D10),最少随机选出 5 个送到实验室检测,最好是使用材料日常检测方法来进行分析。使用干净的螺旋取样器从样品表面不同的地方和不同的深度取样,也可使用其他随机系统的或者随机分层的取样方法。

当样品送入实验室后,顺序就在工作表上分好了。换句话说,每个分离物/滚筒的试样都按顺序来分析,第一个后面接着第二个。如果从分离物中试样按顺序分析,斜率或者仪器的偏差所产生的统计学差异就和样品的成分无关,而是由分析过程的误差造成。样品按顺序进行分析。

从实验室得来的数据被转换成电子表格来进行数据处理和统计分析。处理好的数据中的异常值首先用肖夫内(Chauvenet)定律来分析(见表 B.1)。

表 B.1 用电子表格来分析肖夫内异常值

目标	方程
平均值(Mean)	=AVERAGE
标准偏差(Standard deviation)	=STEDV
数目(Count)	=COUNT
拒绝概率[Rejection probability(RP)]	=1/(2 * count)
范围(Range)	=-NORMSINV(0.5 * RP)
拒绝限(Rejection limit)	=range * stedv
肖夫内异常值(Chauvenet outlier)	=if[ABS(value-mean)>RL,fail,pass]

根据数据的标准偏差选出异常值。把数据中的异常值删除以后,数据的标准偏差就变化了,接着选出第二轮的异常值然后还有第三次的。移除连续的异常值的时候需要注意,在这个阶段目标是决定数据的分散性而不是确定真值。给出一个粗略的指导建议,如果需要删除 $\geq 10\%$ 的数据量(删除的数据是有问题或者不好的分析结果)来获得一个可接受的相对标准偏差,在得出最终结果之前要求做重复分析。(删除的数据是有问题或者不好的分析结果)。

如果材料的总体精密度不好(总体的方差大于材料的预期级别和实验室或方法的要求),制备的过程就可停止然后找出分析结果不好的原因。材料的不均匀可能是由粒径不够细或者混合不均匀造成。在以往的例子中,进一步混合材料不会导致结果中错误的增加。例如,材料总体精密度差可能是由于筛选不好,磨粉/压碎不充足,过度的磨粉/压碎,质量分析不好等原因。材料制备过程需要根据精密度差的原因来调整。一个简单的偏度检验可用来辨别不好的数据中是正态还是偏态。泊松分布或者对数正态分布会使确认过程复杂化并且还可能会表明不充分的磨粉或者压碎过程。有效的偏度表格限被定为置信概率为90%。

一个单因子方差分析(ANOVA)被用来测试假设在统计学意义上的2个或者2个以上样品的平均值是相同的,比如从同一个总体上取得的样品平均值是相同的。在95%的置信限下,只有5%的几率能指出批量之间的差别。如果方差分析指出滚筒的总体平均数存在差别,那么样品就要重新均匀化(见图B.2)。

滚筒 1	滚筒 2	滚筒 3	滚筒 4	滚筒 5	滚筒 6	滚筒 7	滚筒 8	滚筒 9	滚筒 10
0.245	0.245	0.237	0.251	0.265	0.228		0.250	0.244	0.242
0.254	0.234	0.252	0.240	0.240	0.248	0.248	0.255	0.249	0.255
0.276	0.245	0.249	0.255	0.250	0.253	0.265	0.243	0.245	0.258
0.261	0.245	0.268	0.254	0.259	0.244	0.250	0.262		0.275
0.254	0.269	0.249	0.236	0.257	0.257	0.237	0.256	0.269	0.253

方差分析:单因素
小结

组别	观测数	求和	平均值	方差
滚筒 1	5	1.29	0.258	0.000 134
滚筒 2	5	1.238	0.247 6	0.000 166
滚筒 3	5	1.255	0.251	0.000 124
滚筒 4	5	1.236	0.247 2	7.47E-05
滚筒 5	5	1.271	0.254 2	9.17E-05
滚筒 6	5	1.23	0.246	0.000 126
滚筒 7	4	1	0.25	0.000 133
滚筒 8	5	1.266	0.253 2	5.07E-05
滚筒 9	4	1.007	0.251 75	0.000 137
滚筒 10	5	1.283	0.256 6	0.000 142

方差分析

变异来源	SS	ν	MS	F 值	P 值	F 临界值
组间	0.000 722	9	8.2×10^{-5}	0.686 767	0.716 084	2.137 528
组内	0.004 44	38	0.000 117			
总计	0.005 162	47				

注： F 值 $< F$ 临界值（滚筒间均匀性是可接受的）。

图 B.2 电子表格方差分析测试均匀性检验

若材料通过了上述所有的均匀性检验标准,仅针对均检取样量和均检分析方法,材料是均匀的,并且适用于做均匀性检验时使用,这一点很重要(对于检验方法来说,RSD%是特定的)。进一步来说,计算瓶间不均匀性,可用 2 个方差分析方案来计算。如果组间 MS 大于组内 MS,那么瓶间方差是用组间 MS 减去组内 MS,然后除以每单元重复测定的次数。瓶间标准偏差是方差的平方根(见 9.3)。如果组间 MS 小于组内 MS,那么瓶间不均匀性的计算就根据案例 4 来计算。可从 ISO Guide 35 来找到进一步的解释。

B.8 包装

一旦均匀性检验完成了,材料就可进行包装。作为内部实验室使用的话,每个滚筒中的试样用旋转分离器分为 10 kg 一个的小桶。如果材料需要长时间保存的话,材料的包装可根据方法的要求来进行,根据不同的基体类型可能的要求有密封,加氮气填充,包装成 150 g/单元的样品,或者在玻璃瓶中密封。完成包装之后,随机抽取至少 10 个最小包装单元来验证包装过程不会导致样品离析或者成分丢失。这些最小包装单元间的相对标准偏差可与方法要求的相对标准偏差和原始均匀化测试中的相对标准偏差进行比对。

作为经常使用的基体的成熟的制备方法,最终包装中随机选择出来的试样分析得出的相对标准偏差可用来证明该标准样品足够均匀,满足各种使用目的。

B.9 设定接受极限

作为一种用于监控一个方法的一致性和重复性的材料,可认为其足以根据溯源性来给其他质量控制样品赋值,甚至包括标准样品赋值和长期方法重复性的验证。在这种情况下,材料将和简单说明书一起使用,简单说明书包括平均值和根据 2 个方向的 2 个标准偏差得来的性能的一页描述,最后要由实验室质量管理者签名。

附 录 C

(资料性)

案例 3 叶酸强化面粉质量控制样品(QCM)的研制^[36]

C.1 介绍

自 2009 年 9 月起,澳大利亚规定面包制作时在强化面粉中加入叶酸,其中叶酸强化量为 2 mg/kg~3 mg/kg(面粉)。实验室测定叶酸量的分析方法需在规定的范围内检测并精确定量所添加的叶酸(成分)。实验室检测结果需与行业整体评估相一致且符合食品标准法则。此处描述的样品是按照能力验证(PT)研究样品的程序制备的,随后被用作内部质控标准样品。目前,已将其用于分析方法的开发并用来确保分析不同批次间结果的可比性。在样品制备过程中,商业叶酸的纯度和叶酸在混合容器壁上的吸附量是两个重要的问题。

在本案例中,制备此样品的同时即开发测定面粉中初始叶酸的分析方法。由于没有可靠的方法测定叶酸在样品中的均匀性,所以采用另一种测定方法。

碳酸钡通常被用于证明(验证)在预期强化水平内混合工艺能否确保混合的均匀性。将碳酸钡(与预计叶酸相似的浓度)与不同面粉样品混合,此方法证明,一种固体如模拟替代叶酸的碳酸钡能均匀地分布在面粉基质中。通过电感耦合等离子体质谱(ICPMS)分析面粉样品中钡的含量,发现其按预期的浓度均匀分布在面粉中。因此,假定混合工艺能够以预期的浓度制备出均质样品,即该工艺是被验证过的。

当开发叶酸分析方法时,也将该工艺用于分析类似步骤制备的叶酸/面粉能力验证研究样品。但是(研究结果表明),虽然叶酸能均匀分布在面粉中,但却不能达到预期浓度。最终,物料守恒实验表明,(部分)叶酸吸附在不锈钢混合容器的表面,这也是研究样品中叶酸浓度比预期的强化水平低的原因。实际上,叶酸是淡黄色的,也使吸附结果更容易判定。进一步的实验表明,不锈钢容器可能最不适合用于混合叶酸,聚丙烯容器可能是最好的选择。

C.2 样品描述和说明

叶酸强化白面粉,叶酸浓度 1.86 mg/kg。

C.3 制备

质控样品的制备步骤见图 C.1。

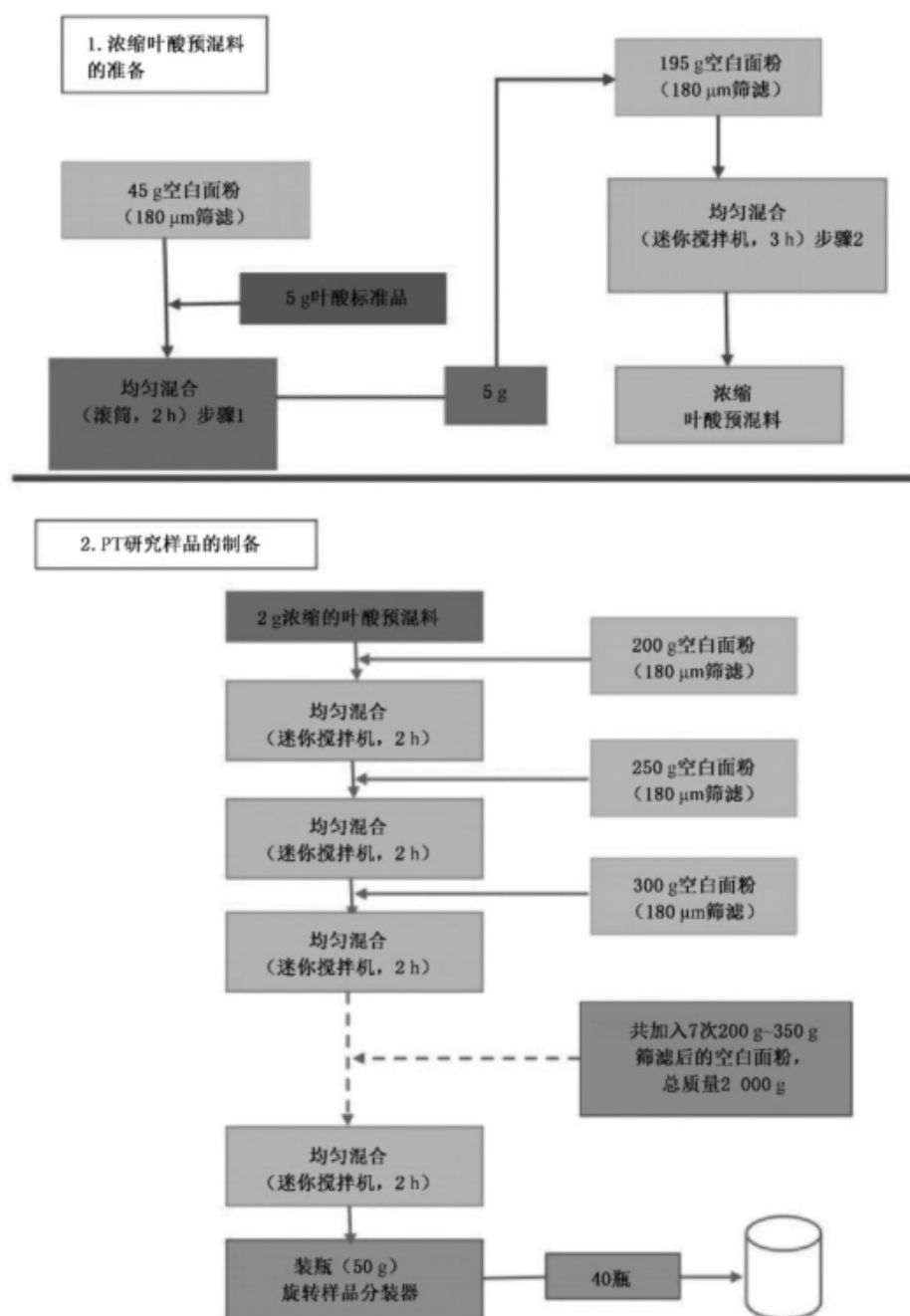


图 C.1 制备步骤

C.3.1 问题

以下问题需要考虑：

- 用于强化面粉的商业化叶酸的纯度测定；
- 叶酸在混合容器表面的吸附；
- 由于光敏性造成叶酸的降解(文献)；
- 基质(面粉)贮存过程中被昆虫(如象鼻虫)污染而变质的危险；
- 用一种固体(粉末)强化另一种固体(粉末)；

- 粒度大小的均一性；
- 二次取样。

C.3.2 方法

下列方法用于解决上述问题。

- 用于强化面粉的商业叶酸的纯度：一瓶商业来源的叶酸其标签上标明叶酸含量为“约 98%”，但并未明确此含量为质量分数还是摩尔分数。生产商的“分析证书”标明此产品含有 8% 的水分，这表明“约 98%”是指叶酸在有机组分（即叶酸和相似结构的杂质）中的纯度，而不是叶酸在所谓纯物质中的总纯度。在这种情况下，内部纯度评估（定量核磁共振，热重分析和费歇尔滴定法）可用于确定叶酸的总纯度。也可用不同供应商提供的商业化叶酸进行标准比对。
- 光敏性：在箔纸包盖或其他遮光的容器内进行样品制备。
- 降低由昆虫引起的基质（面粉）变质风险：将最终产品放置在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 环境中过夜存放，以杀死任何可能存在的昆虫幼虫。
- 用一种固体（粉末）强化另一种固体（粉末）：均匀混合筛滤后的叶酸和白面粉，使用重量分析法制备浓缩的预混料。将适量的预混料与筛滤后的空白面粉均匀混合，制备出最终产品。为了确保均匀性，混合过程是分阶段完成的。约 200 g 的未强化面粉中加入（适量的）浓缩面粉预混料后，混合物在迷你搅拌机中反复滚动以达到混合均匀的目的。每 2 h 加入约 200 g 的未强化面粉至混合物中直至达到预期浓度。
- 混合容器表面的吸附：通过重复分析法得出的（采用上述工艺制备的）强化面粉中叶酸浓度低于预期的重量分析结果。随后采用严格的物料守恒方法，通过分析叶酸强化面粉样品制备各阶段中空容器壁的洗出液，来确定制备过程中吸附在各混合容器表面的叶酸量。测试不同材质的容器（有机玻璃、金属、聚丙烯）是否可减少样品的吸附量，但并不能避免吸附的问题。因此，重量分析设防水平并不能用于分配叶酸在面粉中的质量分数。
- 粒度的均一性：混合前的面粉和叶酸都要用 $180\text{ }\mu\text{m}$ 的筛子过滤。
- 取子样：叶酸强化的材料通过旋转分装器分为 50 g 一份。

C.4 分包和包装（如任何污染问题、选择性蒸发、特殊的密封要求）

C.4.1 问题

以下问题需要考虑：

- 容器的吸附；
- 光敏性。

C.4.2 方法

以上问题可如下处理：

- 使用有聚丙烯旋盖的容器以减少吸附量，且便于样品材料的取用；
- 宜室温避光保存。

C.5 均匀性

C.5.1 均匀性实现和确认

通过浓缩预混料的连续稀释和完全混匀实现均匀性（见 C.3.2）。

数据分析显示在制备均质样品过程中，样品含有预期的钡（质量）浓度。

测试方法中使用叶酸和碳酸钡在混合样品制备过程中有相似的表现。但在制备过程中发现叶酸会吸附在混合容器的容器壁上,因此假设是不成立的。(见以上讨论)。

在后续面粉中叶酸的能力验证研究过程中多次检测了此方法制备出的样品的均匀性。在这些研究中,通过 7×1 g 叶酸子样(一式两份)的分析来确定样本的均匀性。(具体方法是)采用精确匹配的同位素稀释液(处理样品后),通过液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)在选定的反应模式下检测得出(样品中的)叶酸质量分数。

本方法还采用方差分析确定了瓶内(分析)和瓶间的方差。

C.5.2 数据和数据处理的实例

在没有适用的叶酸分析方法的前提下制备了内部质量控制样品(见前面关于讨论使用碳酸钡均匀性的重新验证)。以下提供的数据是通过研究一种类似的能力验证研究材料、用类似浓度、按描述的步骤强化得到的,用于确定叶酸强化小麦面粉质控材料的同质性(见图 C.2)。

研究 S3 叶酸

瓶子编码	A	B
301	2.39	2.36
306	2.39	2.30
307	2.35	2.37
314	2.29	2.45
317	2.37	2.36
323	2.32	2.27
325	2.36	2.42

方差分析:单因素
小结

组别	观测数	求和	平均值	方差
1	2	4.757	2.378 5	0.000 42
2	2	4.685	2.342 5	0.003 784
3	2	4.723	2.361 5	0.000 265
4	2	4.741	2.370 5	0.013 285
5	2	4.728	2.364	0.000 032
6	2	4.584	2.292	0.001 152
7	2	4.78	2.39	0.001 352

方差分析

变异来源	SS	v	MS	F 值	P 值	F 临界值
组间	0.012 476	6	0.002 079 3	0.717 365	0.649 2	3.865 968 853
组内	0.020 29	7	0.002 898 6			
总计	0.032 766	13				

编制人_____ 审核人_____

图 C.2 制备步骤

为了进一步指导如何计算瓶间非均匀性,两种情况下可能使用方差分析。如果组间均方比组内均方大,那么瓶间方差即为组内均方减组间均方,再除以每个单元做的平行测量次数(附录 B)。瓶间标准偏差是这个瓶间方差的平方根,如 9.3 所示。如果组间均方比组内均方小,则瓶间非均匀性按照附录 D 计算。详解见 ISO Guide 35。

C.5.3 稳定性实现和确认

首先,叶酸的稳定性是基于文献而假定的。

面粉的稳定性也是一个关注点,这可通过在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 处理最终样品来解决。

样品的稳定性,通过分析一段时期内多批量样品,未观察到任何变化趋势(即为稳定性好)。

C.6 贮藏和处理

室温下,干燥环境避光贮藏。室温贮藏是基于先前文献的假设并通过实践证明了其可行性。

基于均匀性测试要求,最小样品量为 1 g 。

安全提示:无毒,仅供实验室使用,禁止食用。

附录 D

(资料性)

案例 4 铝土矿质量控制样品(QCM)的研制^[37]

D.1 介绍

铝业实验室使用铝土矿质量控制样品来监控每日和每批次的分析过程。应用控制图法^[28]对铝土矿质量样品中的有效铝、活性硅和主要氧化物含量分析值进行评估,可检查分析过程的稳定性,评价不同时间不同分析人员的中间精密度标准偏差。

注 1: 有效铝是指在拜耳法的类似条件下,溶解于腐蚀性溶液(150 ℃)中的氧化铝含量。

注 2: 活性硅是指在拜耳法的类似条件下,与氢氧化钠(150 ℃)反应的二氧化硅含量。

D.2 样品描述和说明

含有高含量三水铝石的铝土矿洗矿。

D.3 制备

D.3.1 问题

以下问题需要解决:

- 样品要有足够量,满足给定时间段内的分析需求,同时要有足够量用于实验室内的样品处理;
- 粒度小于 150 μm ;
- 避免样品污染;
- 减小标准样品单元间的不均匀。

D.3.2 方法

按如下方法进行处理:

- 每批次约 5 kg 铝土矿洗矿经烘干、破碎、研磨,然后过 150 μm 筛;样品混匀后,用旋转式分样器分装为 200 g/瓶;
- 为防止样品污染,使用惰性气体进行填充。

D.3.3 包装要求

包装要求是:

- 使用带旋盖的塑料瓶或玻璃瓶;
- 标准样品包装单元贴上明晰的标签。

D.4 均匀性

D.4.1 均匀性结果和确认

自然界中物质(如矿石)的组分是不均匀的。在制备过程中需用适当的方法减少批次间的不均匀性。

为了评价均匀性,标准样品每批次均要分层随机抽取子样。对于每个抽取的子样,测定指标包括有效氧化铝、活性硅和主要氧化物,在重复性条件下,每个子样进行重复测定 3 次。

单因素方差分析方法,通过比较单元内和单元间的标准偏差来进行计算。由样品带来的不确定

度,用总平均值的百分比来表示,可采用单因素方差分析计算得出。

D.4.2 数据和数据统计实例

在重复性条件下测定有效氧化铝质量分数(%),为了消除不同瓶之间的测量倾向性,采取随机抽取样品的方式进行测量,见表 D.1。

表 D.1 有效氧化铝含量的分析结果

瓶编号	有效氧化铝 %(质量分数)	瓶编号	有效氧化铝 %(质量分数)
3	50.2	3	50.2
5	50.0	5	50.0
6	50.0	6	50.0
7	50.0	7	50.0
11	50.0	11	50.0
13	50.0	13	50.0
15	50.0	15	50.0
21	50.0	21	50.0
23	50.0	23	50.0
24	50.1	24	50.1

分析方法:

碱融[NaOH(80g/L);150 °C消解,加入 C₆H₁₁O₇Na 和 KF],HCL 滴定。

称样量 0.65 g。

采用 *h* 和 *k* 统计方法计算数据的一致性。图 D.1 中的 *h* 图和 *k* 图表明,均匀性检验中瓶与瓶之间数据结果无明显差异。

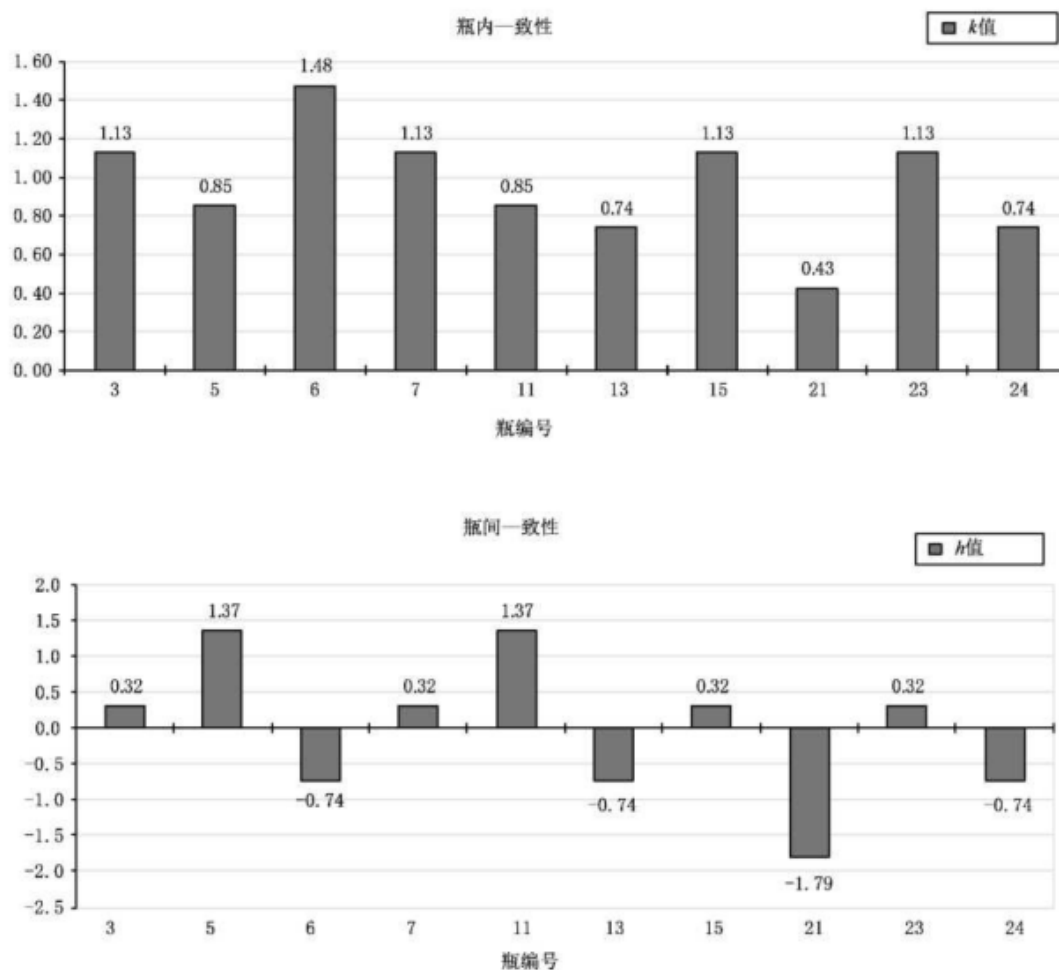


图 D.1 瓶内和瓶间一致性图

单因素方差分析法^[22]通过比较单元内和单元间的标准偏差来进行计算。单元内标准偏差(S_{in})即为对分析的标准偏差进行评估,单元间标准偏差(S_{sam})即为对样品制备的标准偏差进行评估。见表 D.2 和表 D.3。

表 D.2 方差分析:单因素

组	测量次数	总和	平均值	方差
瓶 3	3	150.1	50.033 33	0.023 333
瓶 5	3	150.2	50.066 67	0.013 333
瓶 6	3	150	50	0.04
瓶 7	3	150.1	50.033 33	0.023 333
瓶 11	3	150.2	50.066 67	0.013 333
瓶 13	3	150	50	0.01
瓶 15	3	150.1	50.033 33	0.023 333

表 D.2 方差分析:单因素(续)

组	测量次数	总和	平均值	方差
瓶 21	3	149.9	49.966 67	0.003 333
瓶 23	3	150.1	50.033 33	0.023 333
瓶 24	3	150	50	0.01

表 D.3 方差分析:方差来源

方差来源	SS (离均差平方和)	ν (自由度)	MS (均方)	F 值	P 值	F 临界值
组间	0.027	9	0.003	0.163 636	0.995 792	2.392 814
组内	0.366 666 7	20	0.018 333			
合计	0.393 666 7	29				

$S_{an}=0.018$

$S_{sam}=0$

使用方差分析进行瓶间不均匀性的评估,有两种计算方法。如果组间 MS 大于组内的 MS,瓶间的 MS 减去瓶内的 MS,再除以每单元重复测定次数即可得到瓶间方差(见附录 C)。瓶间标准偏差即为瓶间方差的平方根,具体见 9.3。如果瓶间 MS 小于瓶内 MS,瓶间不均匀性可由下列公式计算得出,详见 ISO Guide 35。

当分析方法的重复性较差时,由样品制备引入的不确定度分量可由下列公式计算^[24]:

$$u_{sam}=\sqrt{s_{sam}^2+\frac{MS_{within}}{n}\sqrt{\frac{2}{\nu_{MS_{within}}}}}$$

$u_{sam}=0.044$

式中:

MS_{within}——瓶内均方;

$\nu_{MS_{within}}$ ——各自的自由度。

制样引入的不确定度,以总平均值的百分比来表示,低于 0.1%,因此,认为该标准物质是均匀的。

D.5 稳定性结果和确认

基于标准样品的自然属性,在正确的储存和取用条件下,标准样品是稳定的。

D.6 储存和取用

D.6.1 储存温度和其他环境条件

标准样品单元应存储于室温条件下,干燥环境中。

D.6.2 最小取样量要求

最小取样量即为用于均匀性评估的称样量,即为 0.65 g。

D.6.3 安全信息

避免扩散到空气中,以免被吸入、眼睛接触或者皮肤接触。

依据无机化学和矿物废物的相关处理规定或要求处置废弃的标准样品。

附 录 E

(资料性)

案例 5 药物质量控制样品的研制^[38]

E.1 介绍

药物研发和商品化过程中建立质控样是一项非常复杂的任务,需要深入理解(整个过程)。在此过程的起始阶段,制药企业需要考虑建立质控样以评估原材料、加工过程的杂质、中间产物、代谢产物、降解产物和活性药物成分(APIs)^[25]等。

候选药物研发的每一个阶段都需要质控样,以保证最终的药物产品具有最高的品质。如果没有官方的质控样,制药企业往往需要建立内部质控样。

用于质控样生产的原料采集和制备是一项非常艰巨的任务,有时需要的量非常大。高品质的质控样要求苛刻、生产昂贵,因此如果通过其他渠道能够得到的话,实验室就不必自己去制备了。然而,如有必要,可为非专业实验室提供指南,指导其制备质控样用于质量控制。需要考虑的关键问题包括:原料的选择(适宜性,本地材料或混合材料,材料制备等)、可追溯性、测试结果、制备和包装(均匀性、受污染程度等)、稳定性测试、价值分配活动、不确定性评估、文件记录、赋值审核机制、贮藏与分销等。

需要注意的是生物制剂(大分子)并不在本文件的范围内。

E.2 药厂建立质控样时总体的选择准则

E.2.1 概述

选择一个材料作为参考质控样的准则非常复杂,依赖于多种因素,目前为止并没有解决这个问题的妙法,每种情况都有差异。以下是选择质控样的总体流程,以及一个药物企业选择标准的特定示例。

原材料收集之后需要经过大量的前处理过程,以保证材料具有合适的均匀性和稳定性以达到预期目标。

通过干燥除去水分和溶剂是一些普遍的步骤,从而保证材料更容易处理并提高稳定性。除去水分同时能降低微生物生长的可能性,尤其对于生物材料是一个特定的问题,通常会采取冷冻干燥的方式。需要注意的是这篇文章的范畴仅局限于小的有机质控样。

磨样之后过筛是另外一个附加步骤,用于提高材料的均匀性。大体积的固体材料需要通过彻底的混合以保证均匀。

有些分析物可能不太稳定,这需要加入合适的盐来稳定材料。

E.2.2 原料规格

质控样的制备过程宜采用最常见的合成工艺,制得纯度最高和含杂质(如残留溶剂和重金属等)最少的样品。原材料的物理特性也是非常重要的,宜具有较小的吸湿性、自由流动的晶体结构和最小的聚集性或成块性。

杂质定义为原料药、药物制剂或辅料在生产或储存过程中所引入的有机物、无机物或残留溶剂等。杂质应在生产过程中进行全程控制,加工相关的杂质宜尽量保持在最低限度内以避免降解和产生不应有的药理学效应。如易于水解的化合物应完全干燥后除去水分并贮藏于干燥器皿中。包含高比例有机挥发性杂质的质控样随着溶剂的挥发可能会导致纯度的变化。

如果质控样是盐的形式,一定要确定盐的含量,以便可以校正纯度的含量。将分子量应用于校正将不会考虑在合成过程中可能产生的残余盐。

E.2.3 原料的采购

由用户、合同制造商或二级公司合成的质控样一定要经过鉴定。质控样和原料药最初合成时可能都是同样的步骤。质控样宜有尽可能高的纯度,原料药需要经过进一步纯化后才能成为质控样(原料药的纯化步骤宜完整描述出来并附于管理文档中)。

E.2.4 加工

选择的原材料可根据需要进行干燥、去溶剂、重结晶或纯化。如果原料易结块的话,加上一个去结块的步骤。大颗粒可通过研磨来减小体积。为增加稳定性,不同的盐类或特定的添加剂需要加入原料中。对于纯度小于95%的原料或混合物,需要充分的混合或均匀化,以确保混合物的均匀性。旧的或具有活性药成分批次的样品经过新的测试后也可继续使用,只要其特性在可接受的范围内。

E.2.5 评定确认

对于最初批次的样品,一个示范性的资质评定周期第一年时需分别在第3个月、第6个月和第12个月开展,之后每年一次。基于此情况,在预期贮藏条件和加速贮藏条件下,开发过程中质控样最好在3个月后进行评估。有机杂质分析方法的确认宜在整个加速贮藏条件评估完成后进行。资质重新评定项目的时间取决于质控样的规定使用寿命、稳定性和临床项目的长短。如果最初批次的样品在开始一年内比较稳定的话,接下来的批次只需要进行年度评定即可。在所有的研究情景下,需要建立一个策略来概述质控样、批次、贮藏条件、测试频率、分析步骤、验收标准和报告标准^[26]。

有机杂质。有机杂质的鉴定是开发合适分析方法中最具挑战性的部分,因为这些杂质对于母体化合物是独一无二的,并且不同的降解途径会产生不同的杂质。在合成、纯化和贮藏过程中产生的实际的和潜在的有机杂质一定要进行定性定量鉴定。质控样的合成宜进行评估以预测和鉴定原材料中产生的潜在杂质。潜在的降解产物也可能在贮藏过程中产生。开发过程中短期(受迫性降解)和长期(加速条件下的评估)的强制破坏试验宜进行评估。长期胁迫试验的设计依赖于设定的贮藏条件。

有机杂质的量可通过高效液相色谱和紫外检测方法进行鉴定。与降解产物和产品相关的化合物可通过面积百分比或标准品的相对丰度进行评估。具体采用哪种技术来获得这种数据主要依赖于杂质和相关化合物的数量以及参考质控样的降解途径。

可考虑采用如下方案以减少采用面积百分比和相对响应因子方法对纯度评估的影响。如果分析结果表明杂质含量为0.05%,并且杂质的相对响应因子为标准品的一半(如杂质的数量表现出相对于标准品数量的50%检测信号响应),那么实际杂质含量为0.1%,这种水平可能不足以影响总体的纯度结果。如果基于面积百分比得到的杂质含量为1%,那实际杂质含量为2%,这种水平就会影响总体的纯度。

鉴定每种杂质相对响应因子的方法是一个更精确的过程,但需要考虑一些潜在的困难。由于每种组分需要分离出来并逐一鉴定每种的相对响应因子,因此该方法尚需要进一步开发改进。另外,随着质控样使用时间的延长,新的未知杂质会被检测到。新杂质的相对响应因子需要进行鉴定,并且如果新的未知物足够重要而影响纯度的话,则该方法需要进行改进。以上都是原料药开发过程中需要确认的信息。

来自原材料、合成、纯化和贮藏过程中的杂质需要慎重考虑,因为它们可能产生与质控样不相关的检测响应信号。在这种情况下,采用峰百分比的方法进行定量就不合适了,更多的是将杂质分离鉴定,以保证能使用合适的质控样或者对相对响应因子进行鉴定。若质控样是一种盐,则阳离子检测响应值不能代表质控样。在这种情况下,阳离子需要有一个特定的参考标准,并且需建立一个单独的定量分析方法。

无机杂质。无机杂质如金属和非可燃材料等,传统上是通过药典中的步骤进行评估。如果在初始鉴定中无机杂质少于之前报导的阈值,无需进一步分析。

残留溶剂。原料药开发过程中可能存在的残留溶剂需要进行评估,可通过检查合成途径进行估算。《美国药典》(USP)残留溶剂概述中详细记载了评估的通过程。然而,某些生产过程的残留溶剂可能比较特殊,因此需要特定的测试步骤。另外,如果 USP 中记载的步骤不适于评估的质控样,或合成过程中使用的溶剂并不包括在 USP 中时,也需要采用额外特定的测试步骤。在初始鉴定中,如果残留溶剂(USP 中称为有机挥发性杂质)少于之前报导的阈值,之后的分析就不再需要了。但如果存在的残留试剂量对纯度造成了影响,那接下来的资质再评定阶段就需要进行评估。

E.2.6 分装和包装

大块的质控样人为地或自动分成小包装。有些物质在容器未紧密封口的情况下会失水或吸潮,因此,采用有隔膜衬垫的钳口样品管比较合适。样品管最好选择棕色以避免光照的影响。每个样品管的分装量取决于其用途,频繁的开闭盛放质控样的容器会增加污染的风险,重复的冻融样品也会影响样品的稳定性。因此,当分析需要大量的标准品时宜进行分装,避免在大的容器中重复使用。

光照敏感的样品置于棕色的样品管中,高温敏感的样品置于低温下贮藏,带有大量溶剂的样品需要仔细存放。

内在不均匀的基质材料长期贮藏时可能会引起沉降或分离,因此在分装成小样品时一定要进行充分的混匀,可通过简单的摇晃容器(瓶)即可。

对于湿度敏感的样品,适当包装对于控制水分含量是比较适宜的方法。

E.2.7 均匀性评估

对于纯度小于 95% 的材料或混合物,为保证其均匀性,有必要进行充分的混合或均匀化处理。这些混合物需要进行均匀性评估。

E.2.8 文件要求

理想状况下,需要制作一个遵循 ISO Guide 31 的文件以及一个涵盖样品鉴定和赋值的报告。

对于定量用的标准品,宜指定其纯度值,同时基于以往经验和稳定性提供重新测试的日期。对于定性用的标准品(如保留时间标记物或杂质混合物),只要进行了色谱确认以证明检测过杂质后,并不需要指定其纯度值(超过检测限)。

经检验后的质控样会发布一个分析证书(COA),其涵盖了所有的必要信息,包括化学名称、目录号、批号、测试日期、重新测试日期(大部分质控样经重新确认后可继续使用,因此并不需要标注有效期,而是重新测试日期)。其他特殊的操作说明,如危险类别、光照或热敏感性都宜包含在分析证书中。

E.2.9 贮藏条件

质控样通常生产成本较高,供应有限,因此要考虑材料如何贮藏、分配和控制是非常重要的。一旦贮藏条件确认之后,质控样宜用一个合适的环境监测系统持续监控。宜将材料贮藏在至少两个不同的地方,以防止出现持续的偏离正常的贮藏条件。材料宜贮藏在安全的环境中,在可控的获取和分配范围内。尽管有些材料在常温下证实是稳定的,但大部分固体或粉末材料最好冷藏或冷冻以保证经过重新测试后货架期能够延长。

E.2.10 数量

在早期的产品研发阶段(阶段 3 之前),10 g~100 g 的样品批次可被定义为质控样。当项目发展至阶段 3 之后,一个中试规模的大量样品(500 g~1 000 g)即被视为质控样。

E.3 建立质控样采用的选择准则实例

E.3.1 概述

下面的例子描述的准则适用于讨论中的特定标准,宜被视为一个选择质控样的指南而不是总体要求。

E.3.2 材料的规格

化合物 X 是一水合物和单丙烯乙二醇,选择目前最常用的合成过程制备得到有代表性批次的样品。该批次纯度较高(大于 99%),仅包含小于 0.1%的残留溶剂。化合物 X 是自由流动的晶体物质,结块和成团部分较少。

E.3.3 材料的收集

材料通过实验室内部供应,早期通过实验室规模的生产得到,后期进行中试规模的生产。

E.3.4 加工过程

化合物 X 通过合成过程中最终的结晶化步骤被制备成一种晶体材料,平均粒径大小 $10\ \mu\text{m} \sim 20\ \mu\text{m}$ 。该材料容易形成软的结块,因此有时需要采用去结块的步骤。并不需要其他附加的加工步骤。

E.3.5 分装和包装

大块的质控样人为地或自动分成小包装。每个样品管的样品重量为 120 mg,分装于棕色样品管中,用塞子塞住,折边,标记后贮藏于安全的冰箱中。每个批次质控样取最少 2%的量(最多 500 mg)留存于一个安全的低温贮藏容器中至少 3 年。

E.3.6 均匀化评估

化合物 X 的生产过程经过优化后得到较高纯度和均匀度的材料。该物质的均匀性通过不同地点的不同分析人员和实验室进行持续监控。不需要独立进行均匀性评估。

E.3.7 文件要求

经初始检验后将会发布一个分析证明书(COA),质控样每年测试一次进行资质重新评定,然后发布一个新的分析证明书。当质控样发给消费者时需要附带提供一个内部物料安全数据表。该化合物既不是光敏感的也不具有吸湿性。不需要其他特殊的操作说明。

E.3.8 贮藏要求

大包装的标准品贮藏在安全的冷冻柜中,小型瓶装的标准品放入冷藏箱中。

E.3.9 数量

在早期的产品研发阶段(阶段 3 之前),10 g~100 g 的样品批次可被定义为质控样。当项目发展到阶段 3 之后,一个中试规模的大量样品(500 g)即被视为质控样。

附录 F

(资料性)

案例 6 “水中溴酸盐”质量控制样品的研制^[39]

F.1 介绍

本案例介绍液体测试样品的制备。这看似不重要,但是对工作任务进行详细分析之后就会发现有几个非常重要的问题需要解决。目的是为了制备不同类型的水中溴酸盐低浓度加标样品。

溴酸盐是臭氧消毒剂和水中的天然成分反应而形成的副产物,在《欧盟饮用水指南》(DWD)^[27]中规定了限值(最大允许质量浓度为 10 $\mu\text{g/L}$)。摄入大量的溴酸盐可导致如恶心、呕吐、腹泻、腹痛症状。溴酸盐也是生物体内的活性氧化剂,动物试验研究表明其可导致肿瘤发生率的增加。

显而易见,需要建立欧盟规章规定的浓度水平上的可靠分析方法。本案例涉及 5 种类型水样均匀性和稳定性的处理和评价,即:软饮用水、硬饮用水、矿物质水、游泳池水和原水。另外,还包括超纯水空白和标准的制备。本案例已用于国际标准化组织在方法更新^[28]过程中的内部比对活动。参考文献[29]和[30]也对本案例进行了更为详细的描述。

F.2 材料描述与说明

F.2.1 软饮用水。

F.2.2 硬饮用水。

F.2.3 矿物质水。

F.2.4 游泳池水。

F.2.5 原水。

F.2.6 超纯水介质人工溴酸盐标准溶液。

F.2.7 用于空白的超纯水(如 F.4 中所述的 1 类水)。

F.3 加标液体样品制备中主要考虑的因素

F.3.1 称量法制备加标溶液

需要考虑下列因素:

- 使用检验和校准过的天平(溯源至 SI);
- 使用具有足够分辨率的天平;
- 天平不确定度计算公式;
- 购买溴酸盐的纯度及不确定度;
- 溴酸钾中溴酸根的摩尔分数。

F.3.2 液体的均匀性检验

需要考虑下列因素:

- 需要确认没有来自于末端容器或处理过程中其他源的污染;
- 需要确认不受充装顺序的影响;
- 需要确认样品之间没有延迟效应或记忆效应的影响;
- 在整个充装过程中待充装样品一定要仔细混匀;
- 在制备程序较长的工作中需要防止蒸发,对于挥发性组分和溶液尤其重要。

F.4 测试样品的制备

浓缩储备液通过称量法以溴酸钾制备, KBrO_3 纯度 $>99.8\%$ 的美国化学学会 (ACS) ISO 试剂等级, 溶于 1 类水中 [$18 \text{ M}\Omega \cdot \text{cm}$ 、 $0.056 \mu\text{S}/\text{cm}$ 、总有机碳 (TOC) $< 10 \mu\text{g}/\text{L}$]。通过将 0.638 g KBrO_3 (BrO_3^- 在 KBrO_3 中的摩尔分数为 76.58%) 溶于 486.50 g 1 类水中, 制备成浓度为 $1\,005.5 \text{ mg}/\text{L}$ 的溴酸盐储备液。称取 53.414 g 储备液, 用 1 类水稀释至 535.62 g , 得到 $100.27 \text{ mg}/\text{L}$ 的中间储备液。

《欧盟饮用水指南》(DWD) 规定相关测量的精密度和准确度为 $\pm 25\%$, 溴酸盐的纯度 (99.8%) 已经足够。声称纯度和实际纯度之间几个百分数的适度偏差相对于 25% 来说仍然是很好的。纯度的不确定度是基于专家对供应商提供的有关杂质信息判断得出的 (B 类不确定度)。该不确定度分量被判定为, $U=0.2\%$ ($k=2$) 因为溴酸盐的纯度不会超过 100% 。另外, 采购溴酸盐标准时, 选择能获得的质量最好的标准, 以制备优质加标液。

在加标之前需要将所有类型的水过 $0.45 \mu\text{m}$ 的滤膜。加标时, 准确称量部分中间储备液加入约 25 L 已知准确体积的样品中, 以获得不同类型水中的最终溴酸盐浓度。获得的浓度即为各类加标水的指定值 (参考值)。对于游泳池水, 不用加标。

所有溶液, 包括空白溶液, 均要包含浓度为 $50 \text{ mg}/\text{L}$ 的乙二胺作为稳定剂, 避免溶液制备完成之后由于臭氧的存在使溴转化为额外的溴酸盐。用液相色谱-电感耦合等离子体质谱联用仪测定空白溶液, 以检查溴酸盐的出现。若溴酸盐的浓度低于定量限 ($\text{LOQ}=0.5 \mu\text{g}/\text{L}$), 则该样品可作为空白使用, 满足此活动的目的。

充装通常使用安瓿灌封机, 它带有一种非常精确的活塞泵。这样, 略多于 50 mL 的不同类型的水被充入 60 mL 棕色窄口聚乙烯瓶中, 在分发之前储存于 4°C 。棕色塑料能避免瓶内成分暴露于光照。每种类型的水大约生产 400 份样品。灌封不同类型的水时, 先用 $1\,000 \text{ mL}$ 的 1 类水冲洗活塞泵至安瓿之间的传送管, 然后再最少弃取前 300 mL 要充装的水样, 再开始实际的充装。使用安装于电动机上的不锈钢螺旋桨持续搅拌装有不同加标水的圆筒。在充装前后分别手动取下和盖上聚丙烯旋盖。

F.5 均匀性

除空白之外, 对所有水样开展均匀性研究, 使用的方法基于带电感耦合等离子体质谱的高效液相色谱 (HPLC-ICP-MS)。采用的 HPLC-ICP-MS 系统包含一个带有真空除气器的四元泵。分析柱是阴离子交换柱 ($250 \text{ mm} \times 4 \text{ mm I.D.}$)。注射的样品体积为 $250 \mu\text{L}$ 。使用 $35 \text{ mmol}/\text{L}$ 的 NaOH 为洗脱剂以 $0.3 \text{ mL}/\text{min}$ 进行无梯度洗脱。

用于评价测试样品均匀性的试验设计与 ISO 13528^[32] 和国际理论和应用化学联合会 (IUPAC) 分析化学实验室能力测试的国际协调协议^[17] 设置的要求相符。

ISO 13528 描述了判定样品用于能力验证活动是否足够均匀的试验方法。这些试验将瓶间标准偏差与某项活动的目标标准偏差进行比较。在这种特别情况下, 宜核查在法规规定的性能限内样品是否足够均匀。因此, 每个指定值的目标标准偏差设置为 25% (对于每种测试水样), 这是 DWD 规定的精度。两种测试均表明所有测试样品用于溴酸盐分析都足够均匀 (见表 F.1)。

瓶间相对标准不确定度 (u_{bb}) 从 1.0% 到 6.0% 。 u_{bb} 是使用 ISO Guide 35 所述的方法进行评估的。

表 F.1 均匀性检验

	软水		硬水		矿泉水		游泳池水		原水		标准溶液	
测定结果(单位:μg/L)												
瓶号	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2
22	3.00	2.82	10.39	9.97	3.77	3.68	8.62	8.08	7.71	7.49	2.09	2.19
63	2.66	2.64	9.71	10.42	3.52	3.27	8.37	8.52	7.40	6.90	2.24	2.31
119	3.12	2.76	10.01	9.74	3.78	3.59	8.04	8.13	7.33	7.48	2.02	2.21
135	2.55	2.37	10.18	9.85	3.41	3.59	9.42	8.52	7.74	7.77	2.12	2.11
167	2.41	2.86	9.68	9.62	3.25	3.36	8.61	7.84	7.18	7.74	2.12	2.01
240	2.83	2.99	10.42	10.32	2.96	3.41	7.99	7.97	7.26	7.61	2.05	1.99
251	2.51	2.44	10.22	10.43	3.25	3.82	8.24	8.56	8.37	7.70	2.02	2.13
299	2.62	2.52	10.22	10.25	3.08	3.57	9.10	8.59	7.39	7.58	2.15	2.07
325	2.83	2.52	10.15	10.04	3.52	3.66	8.24	9.10	7.79	7.70	2.03	2.02
370	3.32	2.79	10.21	10.06	3.28	3.34	8.46	8.33	7.50	7.25	2.14	2.22
均值	2.73		10.09		3.46		8.44		7.54		2.11	
σ(25%)	0.682		2.524		0.864		2.109		1.886		0.528	
按照 ISO 13528 进行均匀性检验(单位:μg/L)												
0.3σ	0.205		0.757		0.259		0.633		0.566		0.158	
S _x	0.210		0.214		0.179		0.315		0.248		0.076	
S _w	0.203		0.218		0.217		0.377		0.256		0.068	
S _s	0.152		0.147		0.090		0.168		0.170		0.059	
S _s ≤σ?	是		是		是		是		是		是	
检验结果	通过		通过		通过		通过		通过		通过	
按照 IUPAC 分析化学实验室能力测试的国际协调协议 ^[17] 进行均匀性检验(单位:μg/L)												
S ² _{in}	0.041		0.048		0.047		0.142		0.066		0.005	
S ² _{sam}	0.023		0.022		0.009		0.028		0.029		0.003	
σ ² _{All}	0.051		0.573		0.067		0.400		0.320		0.025	
临界值	0.137		1.126		0.174		0.896		0.668		0.052	
S ² _{sam} ≤ 临界值?	是		是		是		是		是		是	
检验结果	通过		通过		通过		通过		通过		通过	

表 F.1 均匀性检验 (续)

	软水		硬水		矿泉水		游泳池水		原水		标准溶液	
测定结果(单位: $\mu\text{g/L}$)												
瓶号	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2
R_1 表示重复 1; R_2 表示重复 2。表中 ILC 评价(σ)的标准偏差是根据均匀性研究得出的平均值的分数(25%)计算的,而不是参考值的分数。 根据 ISO 13528:2005^[32]; S_x 为样品平均值的标准偏差; S_w 为瓶内标准偏差; S_b 为瓶间标准偏差。 根据 IUPAC 分析化学实验室能力测试的国际协调协议^[17]; S_m^2 为分析偏差(样品内/瓶); S_{nm}^2 为样品偏差(样品间/瓶); $\sigma_{\text{允}}^2$ 为允许的最大偏差 $(0.3\sigma)^2$。 临界值, $C = F_1 + F_2$, F_1 和 F_2 为常数,可根据均匀性研究使用的样品瓶数从 F 检验表中查出。												

F.6 $C = F_1 + F_2$ 稳定性

获得有关制备的分析基体的稳定性信息是必要的。稳定性研究可以不同的方式进行,但一种同步稳定性研究^[33]具有显著性和精确性的独特优势。测试三种温度水平(4 °C、18 °C 和 60 °C)的稳定性,其目的为:

- 在重复性条件下测定所有样品(这样就无需将重复性与长期重现性条件组合);
- 探求合适的样品运送条件(稳定性数据的线性回归分析表明考察期内的所有温度下样品都具有足够的稳定性);
- 在整个实验室间比对研究的过程中将降解的趋势定量化(大约两个月,即材料评估寿命)。

使用相关软件评估测试材料的稳定性,也可通过电子表格完成。

已经证明在 18 °C 以下时材料在整个活动开展时间范围内是稳定的。稳定性相对标准不确定度的范围为 2.5%~7.3%。

表 F.2 列出了在 18 °C 时 9 周保存期限的稳定性研究获得的软饮用水的标准不确定度(u_{st})。其他水的的结果以相同方式计算,并列于表 F.3 中的稳定性一列中。要求该材料的用户在接到样品之后将样品储存于 4 °C 下。

表 F.2 稳定性检验

瓶	软饮用水			
	结果单位: $\mu\text{g/L}$			
	周			
	0	3	5	7
1	3.11	2.69	3.18	2.88
2	3.03	2.94	3.19	2.83

表 F.2 稳定性检验 (续)

瓶	软饮用水			
	结果单位: $\mu\text{g/L}$			
	周			
	0	3	5	7
斜率	-0.014	$u_{st}(\mu\text{g/L})$ 0.12 $u_{st}(\%)$ 4.1		
标准误差(SE)斜率	0.026			
截距	3.032			
标准误差(SE)截距	0.117			
相关系数	0.045			
线性回归斜率的显著性(95%)	不显著			
线性回归斜率的显著性(99%)	不显著			
检验结果	稳定			

F.7 参考值和扩展不确定度的评估

根据《欧盟饮用水指南》，饮用水中溴酸盐的最大允许浓度为 $10\ \mu\text{g/L}$ 。因此，不同水样的溴酸盐浓度以此制备，即测试水样的加标水平不能超过此值。游泳池水由于含有初始溴酸盐，因此不用加标。游泳池水中溴酸盐的浓度参考值可从均匀性检验中获得。

空白样品中不能测出溴酸盐(低于检出限 $0.5\ \mu\text{g/L}$)。该样品被用于检测假阳性。

样品中的溴酸盐浓度用 X_{ref} 表示，见表 F.3。

X_{ref} 用于评价不同测试样品中溴酸盐测定的分析回收率的评估。

这些浓度相关的标准不确定度(u_{ref})将定值即加标过程(u_{char})、均匀性(u_{bb})和稳定性研究(u_{st})的贡献按照下式合成计算得出的：

$$u_{\text{ref}} = \sqrt{u_{\text{char}}^2 + u_{\text{bb}}^2 + u_{\text{st}}^2}$$

.....(F.1)

式中：

- u_{char} ——定值的标准不确定度(重量法制备)；
- u_{bb} ——均匀性研究获得的标准不确定度(瓶间偏差)；
- u_{st} ——稳定性研究获得的标准不确定度。

加标材料定值的标准不确定度(u_{char})的评估是依据测量不确定度表示指南(GUM)^[31]，将储备液制备过程中引起的不确定度合成，即使用天平不确定度公式、移液管加标和溴酸钾标准物质纯度不确定度。

扩展不确定度 U_{ref} 的计算使用扩展因子为 2，代表的置信水平大约为 95%。

对于游泳池水， U_{ref} 是基于实际测量的。因此，定值不确定度的贡献远大于称量法制备的加标样，见表 F.3。

表 F.3 不同测试材料中溴酸盐的浓度及不确定度

样品	称量法(加标)		均匀性	稳定性	合成	U_{rel}	U_{rel}
	X_{rel} $\mu\text{g/L}$	u_{char} $\mu\text{g/L}$	u_{lab} $\mu\text{g/L}$	u_{st} $\mu\text{g/L}$	u_{rel} $\mu\text{g/L}$	%	%
软饮用水	2.68	0.01	0.15	0.12	0.19	7.2	14.4
硬饮用水	10.00	0.02	0.15	0.51	0.53	5.3	10.5
矿泉水	3.00	0.01	0.09	0.16	0.19	6.3	12.7
游泳池水	8.44	0.60	0.17	0.21	0.66	7.8	15.6
原水	7.95	0.02	0.17	0.29	0.33	4.2	8.4

参 考 文 献

- [1] ISO Guide 34 General requirements for the competence of reference material producers
- [2] ISO Guide 35 Reference materials—General and statistical principles for certification
- [3] ISO 7870-1 Control charts—Part 1: General guidelines
- [4] ISO 7873 Control charts for arithmetic average with warning limits
- [5] ISO 7870-3:2020 Control charts—Part 3: Acceptance control charts
- [6] ISO 7870-2:2013 Control charts—Part 2: Shewhart control charts
- [7] ISO Guide 30 Terms and definitions used in connection with reference materials
- [8] ISO/IEC Guide 99: 2007 International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms(VIM)
- [9] ISO 3534-1:2006 Statistics—Vocabulary and symbols—Part 1: General statistical terms and terms used in probability
- [10] ISO Guide 33:2000 Uses of certified reference materials
- [11] EMONS, H, LINSINGER, T.P.J., GAWLIK, B.M. Reference Materials: terminology and use. “Can’t one see the forest for the trees?”, Trends in Analytical Chemistry, 2004, Vol. 23, p. 442 to 449
- [12] IAEA-TECHDOC-1350 Development and Use of Reference Materials and Quality Control Materials. International Atomic Energy Agency(IAEA), 2003, ISBN 92-0-103303-6
- [13] LAWN, R., ROPER, R., HOLCOMBE, G. STUART, B. Low-cost QC Laboratory Reference Materials-Investigation of Cost-effective Production Procedures. Laboratory of the Government Chemist(LGC), Teddington, 2001, LGC/VAM/2001/009
- [14] Guideline A. C53-A.Characterization and Qualification of Commutable Reference Materials for Laboratory Medicine, Clinical and Laboratory Standards Institute, CSLI, 2010
- [15] ISO 14488:2007 Particulate materials—Sampling and sample splitting for the determination of particulate properties
- [16] BS 5309-1:1993 Sampling Chemical Products—Part 1: Introduction and General Principles
- [17] THOMPSON, M., ELLISON, S.L.R. and WOOD, R. The International Harmonized Protocol for the Proficiency testing of Analytical Chemistry Laboratories. Pure and Appl. Chem., 2006, Vol. 78, p. 145 to 196
- [18] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [19] ILAC G19. Guidelines for forensic science laboratories. International Laboratory Accreditation Corporation, ILAC, Silverwater, 2002, pp. 15.
- [20] ISO Guide 31 Reference materials—Contents of certificates and labels
- [21] RUCKOLD, S., GROBECKER, K. H. and ISENGARD, H.-D. Determination of the contents of water and moisture in milk powder. Fresenius’ J. Anal. Chem., 2000, Vol. 368, p. 522 to 527
- [22] ISO 5725-2: 2019 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method
- [23] ISO 5725-6: 1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 6: Use in practice of accuracy values

- [24] LINSINGER, T. P. J., PAUWELS, J., VAN DER VEEN, A. M. H., SCHIMMEL, H. and LAMBERTY, A. Homogeneity and stability of reference materials. *Accreditation and Quality Assurance*, 2001, Vol. 6, p. 20 to 25
 - [25] USP Stimuli article by the USP Council of Experts. Primary and Secondary Reference Materials for Procedures to Test the Quality of Medicines and Foods. USP Reference Standards Committee, 2011
 - [26] BROWNE, D. Reference-Standard Material Qualification. *Pharmaceutical Technology*, 2009, 33 (4), p. 66 to 73
 - [27] Council Directive 98/83/EC. Official Journal of the European Communities of the 3rd November 1998(L330)on the quality of the water intended for human consumption
 - [28] ISO 11206:2011 Water quality—Determination of dissolved bromate—Method using ion chromatography(IC)and post column reaction(PCR)
 - [29] IMEP-25b;2009 Determination of bromate in drinking water. ISBN 978-92-79-14684-8
 - [30] CORDEIRO RAPOSO, F., ROBOUCH, P., DE LA CALLE, M. B., EMTEBORG, H., CHAROUD-GOT J. AND SCHMITZ, F. Determination of Dissolved Bromate in Drinking Water by Ion Chromatography and Post Column Reaction; Interlaboratory Study. *Journal of AOAC International*, 2011, Vol. 94, pp. 1592 to 1600
 - [31] ISO/IEC Guide 98-3:2008 Uncertainty of measurement—Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement(GUM:1995)
 - [32] ISO 13528 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons
 - [33] Lamberty A., Schimmel H., Pauwels J. The study of the stability of reference materials by isochronous measurements. *Fresenius J. Anal. Chem.* 1998, 360 pp. 359-361
 - [34] Case study 1—Preparation of a QCM from coal, This case study was provided by Adriaan M. H. van der Veen, NMi Van Swinden Laboratorium B.V., Thijsseweg 11, 2629 JA Delft, The Netherlands.
 - [35] Case study 2—Preparation of geological or metallurgical quality control materials (QCMs), This case study is based upon information provided by Vicky Anderson of Anglo Research, 8 Schonland Street Theta Johannesburg, P O Box 106, Crown Mines, 2025 Republic of South Africa.
 - [36] Case study 3—Preparation of a wheat flour fortified with folic acid quality control material (QCM), This case study was provided by Meg Croft and Stephen Davies, National Measurement Institute Australia, PO Box 138, North Ryde NSW 1670, Australia.
 - [37] Case study 4—Bauxite quality control material(QCM), This example was provided by Dr Maria Alice de Goes, CETEM, Rio de Janeiro - RJ-Brazil, 21941-908.
 - [38] Case study 5—Pharmaceutical reference standards, This case study is based on information provided by Iffaz Salahudeen, PhD, and Frank Hu, PhD, Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, New Brunswick, NJ, USA.
 - [39] Case study 6—Preparation of testing materials for “bromate in water”, This case study is based on information provided by Fernando Cordeiro, Inge Verbist, Håkan Emteborg, Jean Charoud-Got, Maria C. Contreras, Philip Taylor, and Beatriz de la Calle(JRC-Institute for Reference Materials and Measurements, Retieseweg 111, B-2440 Geel/Belgium)and Franz Schmitz(Landesbetrieb, Hessisches Landeslabor, Wiesbaden, Germany).
-