МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ
СТАНДАРТ

**ГОСТ
32881—
2014**

ПРОДУКТЫ ПИЩЕВЫЕ, ПРОДОВОЛЬСТВЕННОЕ СЫРЬЕ

Метод определения остаточного содержания нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2015

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и основной порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН Федеральным государственным бюджетным учреждением «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 30 сентября 2014 г. № 70-П)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Молдова	MD	Молдова-Стандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 30 сентября 2014 г. № 1239-ст ГОСТ 32881—2014 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2016 г.

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2015

В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Сущность метода 2
4 Условия выполнения измерений и требования безопасности 2
5 Средства измерений, вспомогательное оборудование, материалы и реактивы 2
6 Подготовка к проведению измерений 5
6.1 Подготовка лабораторной посуды и реактивов 5
6.2 Приготовление растворов 5
6.3 Приготовление градуировочных растворов 5
6.4 Построение градуировочной характеристики 7
6.5 Условия хроматографических измерений 10
7 Отбор и подготовка проб 10
7.1 Отбор проб 10
7.2 Подготовка проб 10
8 Порядок выполнения измерений 11
8.1 ВЭЖХ-МС/МС анализ 11
8.2 Контроль качества измерений 11
9 Обработка результатов измерений 12
10 Метрологические характеристики 12
11 Оформление результатов измерений 13
12 Контроль качества результатов измерений 14
12.1 Контроль полноты извлечения внутренних стандартов НПВЛС 14
12.2 Контроль неопределенности результатов измерений 14
Приложение А (обязательное) Контроль стабильности результатов измерений 15

65 СЕЛЬСКОЕ ХОЗЯЙСТВО

МКС 65.020.30, 67.050, 67.120

Поправка к ГОСТ 32881—2014 Продукты пищевые, продовольственное сырье. Метод определения остаточного содержания нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

В каком месте	Напечатано	Должно быть
Пункт 4.1	- температура окружающего воздуха . . . от 20 °С до 30 °С;	- температура окружающего воздуха . . . от 15 °С до 30 °С;
	- напряжение в питающей электросети . . . от 200 до 240 В;	—
	- частота переменного тока . . . от 49 до 51 Гц;	—
	- относительная влажность воздуха . . . от 40 % до 80 %.	- относительная влажность воздуха . . . от 20 % до 80 %.

(ИУС № 7 2017 г.)

65 СЕЛЬСКОЕ ХОЗЯЙСТВО

МКС 65.020.30, 65.120, 67.050, 67.120

Поправка к ГОСТ 32881—2014 Продукты пищевые, продовольственное сырье. Метод определения остаточного содержания нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

В каком месте	Напечатано	Должно быть
Раздел 2	—	ГОСТ 29245—91 Консервы молочные. Методы определения физических и органолептических показателей
Пункт 7.2.2. Последний абзац	—	Сухие молочные продукты восстанавливают по ГОСТ 29245 (пункт 3.4)

(ИУС № 10 2018 г.)

МКС 65.020.30, 65.120, 67.050, 67.120

Поправка к ГОСТ 32881—2014 Продукты пищевые, продовольственное сырье. Метод определения остаточного содержания нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

В каком месте	Напечатано	Должно быть
Раздел 2	ГОСТ 24104—2001 Весы лабораторные. Общие технические требования	—
Пункт 5.1, восьмое перечисление	по ГОСТ 24104	—
девятое перечисление	- весы микроаналитические, с наибольшим пределом взвешивания 52 г, с пределом абсолютной допускаемой погрешности не более ± 0,001 мг;	- весы специального класса точности по ГОСТ OIML R 76-1 с действительной ценой деления шкалы не более 0,1 мг;

(ИУС № 4 2020 г.)

М Е Ж Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й С Т А Н Д А Р Т

ПРОДУКТЫ ПИЩЕВЫЕ, ПРОДОВОЛЬСТВЕННОЕ СЫРЬЕ

Метод определения остаточного содержания нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

Food products, food raw materials. Method for determination of the non-steroidal anti-inflammatory drug residue content by high performance liquid chromatography — mass spectrometry

Дата введения — 2016—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на пищевые продукты в части молока, молочных продуктов, мяса и мясных продуктов, мяса и продуктов из мяса птицы, а также продовольственное сырье и устанавливает метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (далее — ВЭЖХ-МС/МС) для определения остаточного содержания нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в диапазоне измерений от 0,1 до 1000,0 мкг/кг.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на следующие межгосударственные стандарты:

ГОСТ 12.1.005—88 Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны

ГОСТ 12.1.007—76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности

ГОСТ 12.1.018—93 Система стандартов безопасности труда. Пожаровзрывобезопасность статического электричества. Общие требования

ГОСТ 12.1.019—79 Система стандартов безопасности труда. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты

ГОСТ 12.2.085—2002 Сосуды, работающие под давлением. Клапаны предохранительные. Требования безопасности

ГОСТ OIML R 76-1—2011 Государственная система обеспечения единства измерений. Весы неавтоматического действия. Часть 1. Метрологические и технические требования. Испытания

ГОСТ 61—75 Реактивы. Кислота уксусная. Технические условия

ГОСТ 199—78 Реактивы. Натрий уксуснокислый 3-водный. Технические условия

ГОСТ 1770—74 (ИСО 1042—83, ИСО 4788—80) Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Общие технические условия

ГОСТ 2603—79 Реактивы. Ацетон. Технические условия

ГОСТ ИСО 5725-6—2003 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике

ГОСТ 5848—73 Реактивы. Кислота муравьиная. Технические условия

ГОСТ 6709—72 Вода дистиллированная. Технические условия

ГОСТ 7269—79 Мясо. Методы отбора образцов и органолептические методы определения свежести

ГОСТ 9147—80 Посуда и оборудование лабораторные фарфоровые. Технические условия

ГОСТ 13867—68 Продукты химические. Обозначения чистоты

ГОСТ 22300—76 Реактивы. Эфиры этиловый и бутиловый уксусной кислоты. Технические условия

Издание официальное

ГОСТ 24104—2001 Весы лабораторные. Общие технические требования

ГОСТ 25336—82 Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры

ГОСТ 26809—86 Молоко и молочные продукты. Правила приемки, методы отбора и подготовка проб к анализу

ГОСТ 27752—88 Часы электронно-механические кварцевые настольные, настенные и часы-будильники. Общие технические условия

ГОСТ 29227—91 (ИСО 835-1—81) Посуда лабораторная стеклянная. Пипетки градуированные. Часть 1. Общие требования

ГОСТ 31467—2012 Мясо птицы, субпродукты и полуфабрикаты из мяса птицы. Методы отбора проб и подготовка их к испытаниям

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если ссылочный стандарт заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться заменяющим (измененным) стандартом. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Сущность метода

Количественное определение остаточного содержания нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (далее — НПВЛС) проводят методом внутреннего стандарта по площадям пиков идентифицированных соединений с помощью градуировочной характеристики, полученной при анализе градуировочных растворов известных соединений в аналогичных условиях.

4 Условия выполнения измерений и требования безопасности

4.1 При выполнении измерений соблюдают следующие условия:

- температура окружающего воздуха ..... от 20 °С до 30 °С;
- атмосферное давление ..... от 84 до 106 кПа;
- напряжение в питающей электросети ..... от 200 до 240 В;
- частота переменного тока ..... от 49 до 51 Гц;
- относительная влажность воздуха ..... от 40 % до 80 %.

4.2 Хроматографические измерения проводят в условиях, указанных в инструкции по эксплуатации соответствующего средства измерения или оборудования.

4.3 Применяемые в работе реактивы относятся к веществам 1-го и 2-го класса опасности по ГОСТ 12.1.007, при работе с ними необходимо соблюдать требования безопасности, установленные для работ с токсичными, едкими и легковоспламеняющимися веществами по ГОСТ 12.1.005.

4.4 Помещения, в которых проводится анализ и подготовка проб, должны быть оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией.

4.5 Приготовление градуировочных растворов проводят под тягой в вытяжном шкафу.

4.6 При проведении испытаний соблюдают требования ГОСТ 12.2.085.

4.7 При выполнении измерений на хромато-масс-спектрометре следует соблюдать правила электробезопасности в соответствии с ГОСТ 12.1.019, пожаровзрывобезопасности — по ГОСТ 12.1.018 и инструкции по эксплуатации средства измерения или оборудования.

4.8 К выполнению измерений методом ВЭЖХ-МС/МС допускаются лица, владеющие техникой ВЭЖХ-МС/МС и изучившие инструкции по эксплуатации применяемого средства измерения или оборудования.

5 Средства измерений, вспомогательное оборудование, материалы и реактивы

5.1 Для определения остаточного содержания НПВЛС применяют следующие средства измерений, вспомогательное оборудование и материалы:

- масс-спектрометр с диапазоном измерений от 5 до 1250 атомных единиц массы (а. е. м.), массовым разрешением не менее 1250, точностью измерения массы не ниже 0,2 а. е. м., с режимом получения и анализа фрагментных ионов (режим МС/МС);

- систему высокоэффективную жидкостную хроматографическую, состоящую из бинарного насоса со смесителем, термостата хроматографической колонки, обеспечивающего температуру нагрева до 50 °С;

- колонку хроматографическую обращено-фазную длиной не менее 150 мм с диаметром частиц сорбента не более 5,0 мкм;

- компьютер с установленным программным обеспечением для управления масс-спектрометром и обработки результатов измерений;

- картриджи для твердофазной экстракции объемом не менее 3 $см^3$, заполненные обращенно-фазным сорбентом С18 с размером диаметра частиц не более 50 мкм;

- фильтры нейлоновые мембранные с диаметром пор не более 0,2 мкм;

- часы электронно-механические по ГОСТ 27752;

- весы неавтоматического действия высокого класса точности по ГОСТ OIML R 76-1 с пределами допускаемой абсолютной погрешности не более ± 0,01 г или весы лабораторные по ГОСТ 24104 высокого или специального класса точности, с наибольшим пределом взвешивания 500 г и ценой поверочного деления 1,0 мг;

- весы микроаналитические, с наибольшим пределом взвешивания 52 г, с пределом абсолютной допускаемой погрешности не более ± 0,001 мг;

- модуль термостатируемый нагревательный с системой отдувки растворителей инертным газом и максимальной температурой термостатирования 60 °С;

- встряхиватель (шейкер) вибрационный для пробирок орбитального типа движения с амплитудой встряхивания 3 мм и диапазоном скоростей от 150 до 2500 об./мин;

- измельчитель-гомогенизатор погружной лабораторный со скоростью измельчающей насадки от 200 до 5000 об./мин;

- центрифугу лабораторную рефрижераторную со скоростью вращения не менее 4000 об./мин и диапазоном задаваемых температур от 4 °С до 20 °С, с адаптерами для пробирок вместимостью 15 $см^3$;

- баню ультразвуковую с рабочей частотой не менее 20 Гц и объемом не менее 1 $дм^3$;

- pH-метр с набором электродов, с диапазоном измерений от 0 до 14 ед. pH и с пределами абсолютной погрешности измерений ± 0,01 pH;

- термостат воздушный для обеспечения температурного режима термостатирования от 5 °С до 70 °С;

- шкаф сушильный лабораторный с рабочим диапазоном температур от 50 °С до 200 °С;

- систему получения деионизированной воды высокой чистоты;

- холодильник бытовой с цифровым контроллером температуры и рабочим диапазоном температур от 0 °С до 5 °С;

- камеру лабораторную морозильную с цифровым контроллером температуры и рабочим диапазоном температур от минус 30 °С до минус 40 °С;

- пипетки одноканальные переменной вместимости 2,5—10,0 $мм^3$, 5—25 $мм^3$, 20—100 $мм^3$, 200—1000 $мм^3$ с допустимой относительной погрешностью дозирования по метанолу и ацетонитрилу не более 1 %;

- виалы (флаконы) стеклянные вместимостью 2 $см^3$ с завинчивающимися крышками и тефлоновыми прокладками 9 мм;

- пробирки полипропиленовые вместимостью 15 $см^3$ с завинчивающимися крышками;

- пробирки П-2-10-14/23ХС по ГОСТ 1770;

- колбы 1-25(1000)-2 по ГОСТ 1770;

- цилиндры 1-100 (500)-1 по ГОСТ 1770;

- колбы конические Кн—1— 500—29/32 ТС по ГОСТ 25336;

- чашку ЧБН-1-40 по ГОСТ 25336;

- пипетки стеклянные градуированные по ГОСТ 29227;

- ступку 2 по ГОСТ 9147.

5.2 При определении остаточного содержания НПВЛС применяют следующие реактивы:

- метанол, х. ч.;

- н-гексан, х. ч.;

- кислоту муравьиную по ГОСТ 5848, ч. д. а.;
- ацетонитрил, ч. д. а.;
- воду деионизированную для ВЭЖХ, полученную с использованием системы производства ультрачистой воды из дистиллированной воды по ГОСТ 6709;
- кислоту уксусную по ГОСТ 61;
- аммония формиат, ч. д. а.;
- кислоту аскорбиновую;
- бета-глюкоронидазу;
- натрий уксуснокислый 3-водный по ГОСТ 199, ч. д. а.;
- этилацетат по ГОСТ 22300, х. ч.;
- ацетон по ГОСТ 2603;
- эфир этиловый, ч. д. а.

Все реактивы должны относиться к подгруппе чистоты 2 (х. ч.) или 3 (ч. д. а.) по ГОСТ 13867.

5.3 При определении остаточного содержания НПВЛС в качестве стандартных веществ применяют:

5.3.1 НПВЛС для приготовления стандартных растворов с содержанием основного вещества не менее 95,0 %:

- метиламиноантипирин;
- антипирин;
- диметилантиаминопирин;
- ацетиламиноантипирин;
- формиламиноантипирин;
- изопропиламиноантипирин;
- аминоантипирин;
- кетопрофен;
- оксифенбутазон;
- мелоксикам;
- кислоту мефенаминовую;
- карпрофен;
- ибупрофен;
- кислоту флуфенамовую;
- ведапрофен;
- флуниксин;
- гидроксифлуниксин;
- диклофенак;
- фенилбутазон;
- кислоту нифлуминовую;
- кислоту толфенамовую.

5.3.2 НПВЛС для приготовления внутренних стандартных растворов с содержанием основного вещества не менее 95,0 %:

- кетопрофен-*Д*3;
- мелоксикам-*Д*3;
- карпрофен-*Д*3;
- мефенаминовую кислоту-*Д*4;
- флуниксин-*Д*3;
- ибупрофен-*Д*3;
- диклофенак-6C_{13};
- фенилбутазон-*Д*10;
- ведапрофен-*Д*3;
- толфенамовую кислоту-6C_{13};
- метиламиноантипирин-*Д*3;
- диметилантиаминопирин-2C_{13};
- антипирин-*Д*3;
- изопропиламиноантипирин-*Д*3;
- аминоантипирин-*Д*3.

5.4 Допускается применение других средств измерений и вспомогательного оборудования с метрологическими и техническими характеристиками, а также реактивов и материалов по качеству не ниже указанных.

6 Подготовка к проведению измерений

6.1 Подготовка лабораторной посуды и реактивов

6.1.1 Мойку и сушку посуды проводят в отдельном помещении, оборудованном приточно-вытяжной вентиляцией. Не допускается проведение подготовки посуды в данном помещении для других видов анализов. Для сушки лабораторной посуды и подготовки реактивов необходимо использовать отдельные сушильные шкафы.

6.1.2 Стеклянную посуду подвергают стандартной процедуре очистки лабораторной посуды с последующей последовательной промывкой органическими растворителями: этилацетатом (однократно), ацетоном (дважды).

6.1.3 Процедуру промывки органическими растворителями следует проводить в вытяжном шкафу. Рекомендуется на стадиях промывки использовать ультразвуковую баню. Окончательную сушку посуды проводят в сушильном шкафу, установленном в вытяжном шкафу, при температуре от 105 °С до 110 °С.

6.1.4 Каждую новую партию реактивов проверяют на отсутствие контаминации анализируемыми соединениями путем проведения холостого опыта в соответствии с процедурой анализа, установленной в настоящем стандарте.

6.2 Приготовление растворов

Объемы растворов, используемых при определении остаточного содержания НПВЛС, корректируют в зависимости от количества испытуемых образцов.

6.2.1 Приготовление подвижных фаз $А_1$ и $Б_1$

6.2.1.1 Для приготовления подвижной фазы $А_1$ в мерную колбу вместимостью 1000 см^3 приливают 600—700 см^3 деионизированной воды, добавляют 3,015 г формиата аммония, тщательно перемешивают до полного растворения и доводят до метки деионизированной водой.

6.2.1.2 В качестве элюента подвижной фазы $Б_1$ используют метанол.

6.2.2 Приготовление подвижных фаз $А_2$ и $Б_2$

6.2.2.1 Для приготовления подвижной фазы $А_2$ в мерную колбу вместимостью 1000 см^3 вносят 100 см^3 ацетонитрила, добавляют 0,285 см^3 уксусной кислоты, перемешивают и доводят полученный раствор до метки деионизованной водой.

6.2.2.2 В качестве элюента подвижной фазы $Б_2$ используют ацетонитрил.

Срок годности подвижных фаз при комнатной температуре — не более двух недель.

6.2.3 Приготовление ацетатного буферного раствора

В мерную колбу вместимостью 1000 см^3 вносят 27 г 3-водного уксуснокислого натрия, 1,7 г аскорбиновой кислоты, приливают 900 см^3 деионизованной воды и перемешивают. Измеряют pH, доводят его значение до (6,0 ± 0,1) ед. pH уксусной кислотой.

Используют свежеприготовленный раствор.

6.2.4 Приготовление раствора аскорбиновой кислоты концентрацией 0,02 моль/дм^3

В коническую колбу вносят 1,76 г аскорбиновой кислоты и 500 см^3 деионизованной воды, перемешивают и измеряют pH полученного раствора. Значение pH должно составлять (2,9 ± 0,1) ед. pH.

Используют свежеприготовленный раствор.

6.2.5 Приготовление раствора гексана с этилацетатом в объемном соотношении (1:1)

В мерную колбу вместимостью 1000 см^3 вносят 500 см^3 гексана, 500 см^3 этилацетата и перемешивают.

Срок годности раствора при комнатной температуре — не более 3 мес.

6.2.6 Приготовление раствора муравьиной кислоты концентрацией 0,1 моль/дм^3 с ацетонитрилом в объемном соотношении (9:1)

В мерную колбу вместимостью 1000 см^3 вносят 900 см^3 0,1 моль/дм^3 муравьиной кислоты, 100 см^3 ацетонитрила и перемешивают.

Используют свежеприготовленный раствор.

6.3 Приготовление градуировочных растворов

6.3.1 Приготовление исходных стандартных растворов НПВЛС C_0

Для приготовления исходных растворов C_0 концентрацией 200 мкг/см^3 для каждого НПВЛС рассчитывают необходимую массу анализируемой пробы i-го вещества m_i, мг, с учетом содержания свободного основания по формуле

$$m_i = \frac{C_0 \cdot V}{P_i} \cdot 100\% \quad (1)$$

где C_0 — концентрация исходного раствора, мг/см^3;

V — объем мерной колбы, см^3;

P_i — содержание свободного основания i-го вещества, %.

В мерную колбу вместимостью 25 см^3 вносят рассчитанную массу анализируемой пробы вещества для градуировки. Доводят до метки ацетонитрилом, перемешивают и помещают в ультразвуковую баню на 10 мин.

Срок годности растворов при температуре от минус 20 °С до минус 40 °С — не более 3 мес.

Перед применением растворы выдерживают при комнатной температуре в темном месте не менее 30 мин.

6.3.2 Приготовление рабочего раствора C_1

Для приготовления рабочего раствора C_1 переносят по 0,1 см^3 каждого раствора НПЛВС C_0 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3, доводят до метки ацетонитрилом и тщательно перемешивают.

Массовая концентрация каждого аналита в растворе C_1 составляет 2 мкг/см^3.

6.3.3 Приготовление рабочего раствора C_2

Для приготовления рабочего раствора C_2 переносят 5 см^3 раствора C_1 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3, доводят до метки ацетонитрилом и тщательно перемешивают.

Массовая концентрация каждого аналита в растворе C_2 составляет 1 мкг/см^3.

6.3.4 Приготовление рабочего раствора C_3

Для приготовления рабочего раствора C_3 переносят 2 см^3 раствора C_2 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3, доводят до метки ацетонитрилом и тщательно перемешивают.

Массовая концентрация каждого аналита в растворе C_3 составляет 0,2 мкг/см^3.

6.3.5 Приготовление рабочего раствора C_4

Для приготовления рабочего раствора C_4 переносят 1 см^3 раствора C_2 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3, доводят до метки ацетонитрилом и тщательно перемешивают.

Массовая концентрация каждого аналита в растворе C_4 составляет 0,1 мкг/см^3.

6.3.6 Приготовление рабочего раствора C_5

Для приготовления рабочего раствора C_5 переносят 1 см^3 раствора C_3 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3, доводят до метки ацетонитрилом и тщательно перемешивают.

Массовая концентрация каждого аналита в растворе C_5 составляет 0,02 мкг/см^3.

Срок годности растворов C_1 — C_4 при температуре от 2 °С до 4 °С — не более 3 мес, раствора C_5 — не более 1 мес.

6.3.7 Приготовление исходных растворов D_0 внутренних стандартов НПВЛС

Для приготовления исходных растворов D_0 концентрацией 200 мкг/см^3 для каждого внутреннего стандарта НПВЛС рассчитывают необходимую массу анализируемой пробы i-го вещества, эквивалентную 5 мг чистого вещества внутреннего стандарта, по формуле (1) и переносят в отдельные мерные колбы вместимостью 25 см^3. Добавляют 25 см^3 ацетонитрила и помещают в ультразвуковую баню на 1 мин.

6.3.8 Приготовление рабочего раствора D_1 внутренних стандартов НПВЛС

Для приготовления рабочего раствора D_1 переносят по 0,1 см^3 растворов D_0 каждого внутреннего стандарта НПВЛС в мерную пробирку вместимостью 10 см^3, доводят до метки ацетонитрилом и перемешивают.

Массовая концентрация каждого внутреннего стандарта НПВЛС в растворе D_1 составляет 2 мкг/см^3.

6.3.9 Приготовление рабочего раствора D_2 внутренних стандартов НПВЛС

Для приготовления рабочего раствора D_2 переносят 1 см^3 раствора D_1 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3, доводят до метки ацетонитрилом и перемешивают.

Массовая концентрация каждого внутреннего стандарта НПВЛС в растворе D_2 составляет 200 нг/см^3.

Срок годности растворов D_0 — D_2 при температуре от 2 °С до 4 °С — не более 6 мес.

6.3.10 Приготовление матричных градуировочных растворов G_1 — G_7 НПВЛС

6.3.10.1 Приготовление матричного градуировочного раствора G_1

Для приготовления матричного градуировочного раствора G_1 приливают 0,5 см^3 раствора C_1 и 0,05 см^3 раствора D_2 к остатку после упаривания чистой пробы, полученной и проанализированной ранее в соответствии с требованиями раздела 7 (для каждого типа матриц готовят индивидуальные

градуировочные растворы). Затем приливают 0,45 см^3 раствора аскорбиновой кислоты (см. 6.2.4), тщательно перемешивают в шейкере и переливают в виалу вместимостью 2 см^3.

Массовая концентрация каждого НПВЛС в растворе G_1 составляет 1000 нг/см^3.

6.3.10.2 Приготовление матричных градуировочных растворов G_2 — G_7

Растворы G_2 — G_7 готовят как раствор G_1 по 6.3.10.1, при этом для приготовления раствора:

- G_2 приливают 0,5 см^3 раствора C_2, 0,05 см^3 раствора D_2, затем — 0,45 см^3 раствора аскорбиновой кислоты;
- G_3 приливают 0,2 см^3 раствора C_2, 0,05 см^3 раствора D_2, затем — 0,75 см^3 раствора аскорбиновой кислоты;
- G_4 приливают 0,5 см^3 раствора C_2, 0,05 см^3 раствора D_2, затем — 0,45 см^3 раствора аскорбиновой кислоты;
- G_5 приливают 0,2 см^3 раствора C_3, 0,05 см^3 раствора D_2, затем — 0,75 см^3 раствора аскорбиновой кислоты;
- G_6 приливают 0,5 см^3 раствора C_4, 0,05 см^3 раствора D_2, затем —0,45 см^3 раствора аскорбиновой кислоты;
- G_7 приливают 0,2 см^3 раствора C_5, 0,05 см^3 раствора D_2, затем — 0,75 см^3 раствора аскорбиновой кислоты.

Массовая концентрация каждого НПВЛС составляет: в растворе G_2 — 500 нг/см^3, в растворе G_3 — 100 нг/см^3, в растворе G_4 — 50 нг/см^3, в растворе G_5 — 10 нг/см^3, в растворе G_6 — 5 нг/см^3, в растворе G_7 — 1 нг/см^3.

Срок годности растворов G_1 — G_7 в холодильнике при температуре от 2 °С до 4 °С — не более 3 мес.

6.3.11 Перерастворение градуировочных растворов

Для перерастворения градуировочных растворов, используемых в отрицательном режиме анализа, применяют мобильную фазу A_1 (см. 6.2.1.1), а в положительном режиме — мобильную фазу A_2 (см. 6.2.2.1).

6.4 Построение градуировочной характеристики

6.4.1 Градуировочную характеристику строят при помощи матричной градуировки. Для этого проводят обработку «чистых» проб, приготовленных и проанализированных ранее, не содержащих НПВЛС, в соответствии с требованиями раздела 7, в зависимости от типа исследуемой матрицы.

6.4.2 Для получения градуировочных данных используют не менее четырех уровней концентраций матричных градуировочных растворов. Определяемые в анализируемом образце массовые концентрации НПВЛС должны находиться в диапазоне концентраций градуировочной характеристики.

6.4.3 При установлении градуировочной характеристики в инжектор хроматографа вводят не менее двух раз по 5 мм^3 матричных градуировочных растворов G_1 — G_7 (см. 6.3.10) различных уровней концентраций в условиях, указанных в 6.5.

6.4.4 Для проверки приемлемости результатов измерений рассчитывают значение относительной повторяемости r_i, %, параллельных определений для каждого градуировочного образца — разности между результатами параллельных определений, отнесенные к их среднему значению по формуле

$$r_i = \frac{|X_{n1} - X_{n2}|}{\overline{X}_n} 100, \qquad (2)$$

где X_{n1} и X_{n2} —параллельные определения при получении n-го результата для матричного градуировочного раствора, мкг/кг;

$\overline{X}_n$ —среднеарифметическое значение (n-й результат анализа), мкг/кг.

Значения r_n (n = 1, 2, ..) не должны превышать пределов повторяемости $r_{отн}$, установленных при P = 0,95 и приведенных в таблице 1.

Таблица 1 — Пределы относительной повторяемости $r_{отн}$ для выбранных диапазонов измерений

Диапазон измерений содержания НПВЛС X_n, мкг/кг	$r_{отн}$, %, при P = 0,95, n= 2
От 1,0 до 10,0 включ.	25
Св. 10,0 » 100,0 »	20
» 100,0 » 1000,0 »	15

6.4.5 При помощи компьютерной системы обработки данных строят градуировочную характеристику зависимости концентрации от площади пика анализируемого соединения методом внутреннего стандарта. При построении градуировочной зависимости используют квадратическую функцию.

6.4.6 Вычисление площади пика проводят для каждого дочернего иона (*MRM* перехода) анализируемых соединений. Допускается проведение количественных измерений по одному, наиболее интенсивному, дочернему иону. Для подтверждения наличия НПВЛС рассчитывают отношения площади пика двух дочерних ионов для каждого соединения в градуировочном растворе.

6.4.7 При построении градуировочной характеристики внутренние стандарты для НПВЛС выбирают в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2 — Соответствие между анализируемыми соединениями и внутренними стандартами

Наименование НПВЛС	Наименование внутреннего стандарта НПВЛС
Антипирин	Антипирин-*Д*3
Аминоантипирин	Аминоантипирин-*Д*3
Ацетиламиноантипирин	
Формиламиноантипирин	
Диметилантиаминопирин	Диметилантиаминопирин-2C_{13}
Изопропиламиноантипирин	Изопропиламиноантипирин-*Д*3
Метиламиноантипирин	Метиламиноантипирин-*Д*3
Карпрофен	Карпрофен-*Д*3
Диклофенак	Диклофенак-6C_{13}
Флуниксин	Флуниксин-Д3
Гидроксифлуниксин	
Флуфенамовая кислота	Мефенаминовая кислота-*Д*4
Кетопрофен	Кетопрофен-*Д*3
Мелоксикам	Мелоксикам-*Д*3
Фенилбутазон	Фенилбутазон-*Д*10
Оксифенбутазон	
Толфенамовая кислота	Толфенамовая кислота-6C_{13}
Ведапрофен	Ведапрофен-*Д*3
Ибупрофен	Ибупрофен-*Д*3
Мефенаминовая кислота	Мефенаминовая кислота-*Д*4
Нифлуминовая кислота	

Расчеты коэффициентов градуировочной характеристики выполняются системой обработки данных в автоматическом режиме.

6.4.8 Время удерживания анализируемых веществ определяют при анализе градуировочных растворов. Значения абсолютного времени удерживания анализируемых соединений в предложенных хроматографических условиях приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Параметры воздействия на ионы в режиме *MRM* и условиях электрораспыления с регистрацией положительных или отрицательных (—) ионов

Наименование НПВЛС	Ион предшественник, *m/z*	Дочерние ионы, *m/z*	Время удерживания, мин
Антипирин	189,1	104,0/147,0	12,7
Аминоантипирин	204,1	159,1/83,0	11,7
Ацетиламиноантипирин	246,1	228,1/83,1	10,6
Диметилантиаминопирин	232,1	113,0/97,0	15,9
Формиламиноантипирин	232,1	214,1/104,0	10,3
Изопропиламиноантипирин	246,1	56,0/125,0	17,6
Метиламиноантипирин	218,1	56,0/97,0	14,6
Карпрофен	272,1 (-)	228,1/226,1	20,8
Диклофенак	294,1 (-)	250,1/214,1	21,7
Флуниксин	295,1 (-)	251,1/191,1	20,0
Гидроксифлуниксин	311,1 (-)	267,1/227,1	19,1
Флуфенамовая кислота	280,1 (-)	236,1/215,1	23,1
Кетопрофен	253,1 (-)	209,1/197,1	19,1
Мелоксикам	350,1 (-)	246,1/186,1	19,7
Фенилбутазон	307,1 (-)	279,1/131,0	22,5
Толфенамовая кислота	260,1 (-)	216,1/180,1	23,5
Ведапрофен	281,1 (-)	237,1/235,0	10,3
Ибупрофен	205,1 (-)	161,1/159,1	12,5
Нифлуминовая кислота	281,1 (-)	237,1/177,1	17,5
Оксифенбутазон	323,1 (-)	295,1/134,1	21,3
Мефенаминовая кислота	240,1 (-)	196,1/192,1	14,6
Антипирин-Д3*	192,1	106,0	12,7
Аминоантипирин-Д3*	207,1	161,1	11,7
Метиламиноантипирин-Д3*	221,1	58,0	14,6
Диметилантиаминопирин-2C_{13}*	234,1	115,1	15,8
Изопропиламиноантипирин-Д3*	249,1	58,0	17,5
Кетопрофен-Д3*	256,1 (-)	212,1	19,1
Мелоксикам-Д3*	353,1 (-)	289,1	19,7
Флуниксин-Д3*	298,1 (-)	254,1	20,0
Карпрофен-Д3*	275,2 (-)	231,1	20,8
Диклофенак-6C_{13}*	300,1 (-)	256,1	21,7
Ибупрофен-Д3*	208,1 (-)	164,1	12,5
Фенилбутазон-Д10*	317,2 (-)	289,2	22,4
Мефенаминовая кислота-Д4*	365,2 (-)	321,1	14,5
Толфенамовая кислота-6C_{13}*	266,1 (-)	222,1	23,5
Ведапрофен-Д3*	365,2 (-)	321,1	10,3
* Внутренний стандарт.			

Относительное отклонение времени удерживания НПВЛС в анализируемых пробах от градуировочных данных не должно превышать 2,5 %.

6.4.9 Контроль составляющей расширенной неопределенности, обусловленной стабильностью градуировочных характеристик, выполняют в ходе определения относительных коэффициентов отклика на соединения в градуировочной смеси (построения градуировочных характеристик) при помощи программы обработки данных. Градуировочную характеристику считают приемлемой, если рассчитанное программным обеспечением значение коэффициента корреляции (коэффициент регрессии) каждого аналита ≥ 0,98, а значения отклонения градуировки для каждой точки градуировочной характеристики находятся в диапазоне от 80 % до 120 %.

6.4.10 Контроль стабильности градуировочной характеристики проводят после анализа каждых 20 исследуемых образцов однократным измерением двух градуировочных растворов G_3 и G_5. Градуировочная характеристика считается стабильной, если рассчитанные значения отклонения градуировки для аналитов градуировочных растворов G_3 и G_5 находятся в диапазоне от 75 % до 125 %. В противном случае проводят повторный анализ градуировочных растворов, построение градуировочной характеристики и анализ испытуемых проб.

6.5 Условия хроматографических измерений

6.5.1 Хромато-масс-спектрометр включают в соответствии с руководством (инструкцией) по эксплуатации и устанавливают параметры, рекомендуемые изготовителем капиллярных колонок. Например, для колонки диаметром 2 мм, длиной 150 мм, с обращенно-фазным сорбентом С18 с размером частиц 5,0 мкм, применяют следующие хроматографические условия:

а) при анализе в режиме положительных ионов:

1) температура колонки — 30 °С;

2) скорость потока подвижной фазы — 0,3 $см^3$/мин;

3) объем вводимой пробы — 5 $мм^3$;

б) при анализе в режиме отрицательных ионов:

1) температура колонки — 40 °С;

2) скорость потока подвижной фазы — 0,3 $см^3$/мин;

3) объем вводимой пробы — 5 $мм^3$.

6.5.2 Разделение проводят в режиме градиентного элюирования (приготовление растворов элюентов в соответствии с 6.2.1).

При регистрации положительных ионов и применении хроматографических условий по 6.5.1 устанавливают следующие условия элюирования: в начальный момент и до 2,0 мин элюирование от 10 % до 20 % подвижной фазы $Б_1$; с 2,0 по 20,0 мин элюирование от 20 % до 80 % фазы $Б_1$; с 20,0 по 22,0 мин переход к элюированию от 80 % до 10 % фазы $Б_1$; с 22,0 по 30,0 мин — уравновешивание колонки в 90 % фазы $А_1$.

6.5.3 При регистрации отрицательных ионов и применении хроматографических условий по 6.5.1 устанавливают следующие условия элюирования: в начальный момент и до 0,5 мин элюирование в 10 % подвижной фазе $Б_2$; с 0,5 по 2,0 мин элюирование от 10 % до 15 % подвижной фазы $Б_2$; с 2,0 по 20,0 мин элюирование от 15 % до 80 % фазы $Б_2$; с 20,0 по 22,0 мин переход к элюированию от 80 % до 10 % фазы $Б_2$; с 22,0 по 30,0 мин — уравновешивание колонки в 90 % фазы $А_2$.

6.5.4 Параметры метода воздействия на ионы в режиме мониторинга нескольких реакций (*MRM*) приведены в таблице 3.

7 Отбор и подготовка проб

7.1 Отбор проб

7.1.1 Отбор проб мяса и мясных продуктов — по ГОСТ 7269.

7.1.2 Отбор проб мяса птицы, пищевых субпродуктов и полуфабрикатов из мяса птицы — по ГОСТ 31467.

7.1.3 Отбор проб молока и молочных продуктов — по ГОСТ 26809.

7.2 Подготовка проб

7.2.1 Подготовка проб мяса, мясных продуктов, мяса, субпродуктов и полуфабрикатов из мяса птицы

Мышечную ткань предварительно очищают от грубой соединительной ткани. 100 г пробы измельчают на гомогенизаторе и взвешивают 2,0 г гомогенизированной ткани в полипропиленовой пробирке

вместимостью 15 см^3. Пипеточным дозатором в пробирку вносят 0,05 см^3 рабочего раствора внутренних стандартов D_1 (см. 6.3.8), помещают ее в шейкер для перемешивания на 1 — 2 мин и выдерживают в темноте при комнатной температуре в течение 10 мин. Приливают 4 см^3 ацетатного буферного раствора (см. 6.2.3) и 20 мм^3 бета-глюкоронидазы, помещают пробирку на 5 мин в шейкер, затем — на 60 мин в термостат при температуре 37 °С для гидролиза. После охлаждения добавляют в пробирку 9 см^3 ацетонитрила, тщательно перемешивают и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 10 мин при температуре 4 °С. Переливают надосадочную жидкость в новую полипропиленовую пробирку вместимостью 15 см^3 и упаривают остаток до 4 см^3 в токе азота при температуре 50 °С.

Полученный экстракт очищают методом твердофазной экстракции (ТФЭ) на картридже. Перед нанесением экстракта на картридж последовательно кондиционируют сорбент 2 см^3 метанола и уравновешивают 2 см^3 раствора аскорбиновой кислоты (см. 6.2.4). Затем пропускают через картридж полученный экстракт (при процедуре очищения вакуум или избыточное давление не применяют). Полипропиленовую пробирку промывают 5 см^3 раствора аскорбиновой кислоты (см. 6.2.4), которую также наносят на картридж. Затем промывают картридж 2 см^3 раствора аскорбиновой кислоты (см. 6.2.4) и 2 см^3 деионизованной воды. Колонку сушат в вакууме водоструйного насоса в течение 45 мин, приливают 1 см^3 гексана и сушат еще в течение 2 мин. Элюируют анализируемые соединения с помощью 4 см^3 смеси гексана и этилацетата (см. 6.2.5) в новую полипропиленовую пробирку вместимостью 15 см^3. Пробирку помещают в термостатируемый нагревательный модуль с системой отдувки растворителей и упаривают досуха в токе азота при температуре 50 °С.

Полученный остаток перерастворяют в 0,5 см^3 смеси 0,1 моль/дм^3 муравьиной кислоты и ацетонитрила (см. 6.2.6). Экстракт фильтруют и пипеточным дозатором переносят в виалу для автосамплера жидкостного хроматографа. Полученный раствор используют для ВЭЖХ-МС/МС анализа.

7.2.2 Обработка проб молока и молочных продуктов

Молоко, сливки, сметану, кисломолочные напитки и молочные продукты, сухие молочные продукты перед анализом тщательно перемешивают.

10 г сыра, творога или творожных изделий взвешивают на часовом стекле или в чашке Петри, переносят в ступку и тщательно растирают.

100 г твердого сыра измельчают на гомогенизаторе.

Взвешивают 2,0 г гомогенизированной пробы в полипропиленовой пробирке вместимостью 15 см^3. Пипеточным дозатором в пробирку вносят 0,05 см^3 раствора внутренних стандартов D_1. Далее обработку проб и подготовку к хроматографированию проводят по 7.2.1.

8 Порядок выполнения измерений

8.1 ВЭЖХ-МС/МС анализ

8.1.1 Для определения содержания НПВЛС проводят ВЭЖХ-МС/МС анализ в условиях, указанных в 6.5.

8.1.2 ВЭЖХ-МС/МС анализ выполняют в виде серии измерений, включающей следующие образцы:

- образцы мобильных фаз A_1 и A_2;
- образец, полученный в условиях подготовки проб, где вместо матрицы используют 0,5 см^3 деионизованной воды;
- образец, не содержащий НПВЛС, приготовленный и проанализированный ранее в соответствии с требованиями раздела 7, в зависимости от типа исследуемой матрицы;
- образец с аттестованным содержанием НПВЛС;
- градуировочные растворы;
- анализируемые пробы;
- образцы контроля стабильности градуировки.

Если массовая доля НПВЛС в анализируемой пробе превышает значение максимального градуировочного уровня, то анализируемую пробу разводят в 10 или более раз мобильными фазами A_1 и A_2, и проводят повторные измерения.

8.1.3 Время удерживания НПВЛС определяют при анализе градуировочных растворов.

8.2 Контроль качества измерений

8.2.1 Каждая серия измерений включает в себя несколько степеней подтверждения качества измерений.

8.2.2 5 мм^3 градуировочного раствора G_7 (см. 6.3.10.2) вводят в инжектор хроматографа. Полученное соотношение сигнал/шум для каждого аналита должно быть не менее 20.

8.2.3 При анализе каждой партии проб проводят обработку «чистой пробы» в соответствии с 7.2 в зависимости от типа исследуемой матрицы. Наличие пиков, значения времени удерживания которых совпадают со значениями времени удерживания пиков определяемых компонентов, указывает на наличие контаминации анализируемых проб при их подготовке.

8.2.4 Для исключения возможной контаминации реагентов, используемых в процессе подготовки проб, анализируемую пробу заменяют 2,0 см^3 деионизованной воды.

9 Обработка результатов измерений

9.1 В соответствии с данными, полученными при анализе градуировочных растворов, проводят количественную обработку хроматограмм с использованием программного обеспечения. Метод обработки хроматограмм — внутренний стандарт.

9.2 Расчеты содержания анализируемых веществ X_j, мкг/кг, выполняются системой обработки данных в автоматическом режиме в соответствии с формулой

$$X_i = \frac{X_{ст} \cdot S_i}{S_{ст}}, \quad (3)$$

где $X_{ст}$ — концентрация внутреннего стандарта, мкг/кг;

S_i — площадь пика НПВЛС;

$S_{ст}$ — площадь пика внутреннего стандарта НПВЛС.

9.3 Вычисление площади пика проводят для двух дочерних ионов (см. таблицу 3) для каждого аналита. Отклонения относительных ионных интенсивностей ионов в анализируемой пробе от относительных ионных интенсивностей ионов, полученных при анализе градуировочных растворов, не должны превышать значений, указанных в таблице 4.

Таблица 4 — Допустимые отклонения относительных ионных интенсивностей

Относительная ионная интенсивность (% от основного пика)	Максимально допустимые отклонения для ВЭЖХ-МС/МС детектирования, %
Св. 50	± 20
От 20 до 50 включ.	± 25
» 10 » 20 »	± 30
Менее 10 »	± 50

9.4 За окончательный результат измерений содержания НПВЛС принимают среднеарифметическое значение результатов двух параллельных определений, выполненных в условиях повторяемости, округленное до первого десятичного знака и выраженное в микрограммах на килограмм (мкг/кг).

10 Метрологические характеристики

Установленный в настоящем стандарте метод обеспечивает выполнение измерений содержания НПВЛС с расширенной неопределенностью результатов аналитических измерений при коэффициенте охвата $k = 2$, указанной в таблице 5.

Таблица 5 — Значения относительной расширенной неопределенности W_i, %, при коэффициенте охвата $k = 2$ в диапазонах измерений содержания НПВЛС

Наименование НПВЛС	Диапазон измерений содержания НПВЛС, мкг/кг		
	От 1,0 до 10 включ.	Св. 10 до 100 включ.	Св. 100 до 1000 включ.
Антипирин	75	46	30
Аминоантипирин	55	26	15

Окончание таблицы 5

Наименование НПВЛС	Диапазон измерений содержания НПВЛС, мкг/кг		
	От 1,0 до 10 включ.	Св. 10 до 100 включ.	Св. 100 до 1000 включ.
Ацетиламиноантипирин	42	26	12
Диметилантиаминопирин	41	27	15
Формиламиноантипирин	33	22	13
Изопропиламиноантипирин	40	25	10
Метиламиноантипирин	72	50	23
Карпрофен	31	55	16
Диклофенак	51	30	25
Флуниксин	76	39	14
Гидроксифлуниксин	55	66	13
Флуфенамовая кислота	55	46	19
Кетопрофен	80	95	20
Мелоксикам	70	96	14
Фенилбутазон	49	48	19
Толфенамовая кислота	50	33	17
Ведапрофен	88	50	16
Ибупрофен	85	50	17
Мефенаминовая кислота	60	51	19
Нифлуминовая кислота	82	62	18
Оксифенбутазон	52	37	11

Примечание — Значения относительной расширенной неопределенности соответствуют границам относительной погрешности результатов измерений при $P = 0,95$.

11 Оформление результатов измерений

11.1 Содержание i-го НПВЛС M, мкг/кг, рассчитывают по формуле

$$M = \overline{X}_i \pm U_i, \quad (4)$$

где $\overline{X}_i$ — среднеарифметическое значение двух параллельных измерений содержания i-го НПВЛС в анализируемой пробе, мкг/кг;

$\pm U_i$ — расширенная неопределенность при коэффициенте охвата $k = 2$ определения содержания i-го НПВЛС, определяемая по формуле (5), мкг/кг.

11.2 Значения расширенной неопределенности измерения рассчитывают с использованием значений относительной расширенной неопределенности при $k = 2$ по формуле

$$U_i = \overline{X}_i W_i \cdot 0,01, \quad (5)$$

где $\overline{X}_i$ — среднеарифметическое значение двух параллельных измерений содержания i-го аналита в анализируемой пробе, мкг/кг;

W_i — значение относительной расширенной неопределенности содержания i-го аналита НПВЛС для соответствующего диапазона измерений, % (см. таблицу 5).

12 Контроль качества результатов измерений

12.1 Контроль полноты извлечения внутренних стандартов НПВЛС

12.1.1 Контроль извлечения внутренних стандартов НПВЛС выполняют в ходе каждого измерения (получения результата количественного химического анализа при соблюдении требований настоящего стандарта).

12.1.2 Рассчитанные программным обеспечением значения извлечения внутренних стандартов должны находиться в диапазоне от 40 % до 130 %. Если рассчитанное значение извлечения ниже или выше указанного диапазона, то результаты измерения содержания НПВЛС не принимают за окончательный результат. Проводят повторные исследования анализируемых проб.

12.2 Контроль неопределенности результатов измерений

Для соблюдения требований настоящего стандарта рекомендуется в ходе выполнения каждой серии измерений проводить анализ проб, полученных при использовании процедуры подготовки проб (см. 7.2), и с установленным значением содержания *i*-го НПВЛС.

Результаты измерений признают удовлетворительными при выполнении следующего неравенства

$$|\overline{X}_i - X| \le \overline{X}_i \cdot W_i \cdot 0{,}01, \qquad (6)$$

где $\overline{X}_i$ — среднеарифметическое значение результатов анализаX_{i1} и X_{i2} (*i*-й результат анализа), мкг/кг;

X — установленное значение содержания *i*-го аналита в образце для контроля, мкг/кг;

W_i — значение относительной расширенной неопределенности содержания *i*-го НПВЛС для соответствующего диапазона измерений (см. таблицу 5), %.

Приложение А
(обязательное)

Контроль стабильности результатов измерений

А.1 Периодичность контроля стабильности результатов измерений регламентируют в руководстве по качеству лаборатории.

Контроль стабильности результатов измерений в лаборатории при реализации методики осуществляют по ГОСТ ИСО 5725-6, используя контроль стабильности среднеквадратического (стандартного) отклонения промежуточной прецизионности рутинного анализа с изменяющимися факторами «время» и «оператор».

Применяя метод контрольных карт Шухарта, проверяют стабильность этих результатов измерений и оценивают стандартное отклонение промежуточной прецизионности с изменяющимися факторами «время» и «оператор». После отбора испытуемую пробу от каждой партии подготавливают в лаборатории для анализа. Одну пробу, подвергавшуюся анализу во время смены C_1, анализирует повторно другой оператор в другую смену C_2, и результаты сравнивают. Значение стандартного отклонения промежуточной прецизионности $\sigma_{I(T,O)}$ устанавливают в лаборатории по результатам измерений за предыдущий период. Параметры контрольной карты пределов для каждого диапазона рассчитывают следующим образом:

- среднюю линию по формуле

$$d_2 \cdot \sigma_{I(T,O)} = 1{,}128 \cdot \sigma_{I(T,O)}, \quad (A.1)$$

где $\sigma_{I(T,O)}$ — среднеквадратическое отклонение промежуточной прецизионности, %;

- верхний предел действия по формуле

$$UCL_{Д} = 3{,}686 \cdot \sigma_{I(T,O)}, \quad (A.2)$$

- верхний предел предупреждения по формуле

$$UCL_{П} = 2{,}834 \cdot \sigma_{I(T,O)}. \quad (A.3)$$

Расхождение w рассчитывают по формуле

$$w = \frac{2 \cdot |C_1 - C_2| \cdot 100}{(C_1 + C_2)}. \quad (A.4)$$

Расхождение w наносят на карту в течение контролируемого периода.

Рекомендуется устанавливать контролируемый период так, чтобы количество результатов контрольных измерений было от 20 до 30. После этого проводят оценку стандартного отклонения промежуточной прецизионности ($S_{I(T,O)}$) результатов по формуле

$$S_{I(T,O)} = \frac{\sum_{i=1}^{k} w_i}{m_k \cdot d_2}, \quad (A.5)$$

где m_k — число измерений.

Полученное значение $S_{I(T,O)}$ используют для последующего контроля стабильности результатов измерений.

УДК 664.002.3.001.4:006.034

МКС 65.020.30
65.120
67.050
67.120

Ключевые слова: пищевые продукты, продовольственное сырье, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, метод определения содержания с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием

Подписано в печать 02.03.2015. Формат 60 ×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Тираж 31 экз. Зак. 564.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»,
123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru