

ЭТАЛОНЫ



Обзорная статья


УДК 620.1-1/-9 : 53.089.68

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-5-7-33>



Прослеживаемость в органическом анализе. Часть 2. Государственный первичный эталон в области органического анализа ГЭТ 208: границы компетенции и сферы применения

А. Ю. Михеева  , И. Ю. Ткаченко, А. И. Крылов

ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия
 a.mikheeva@vniim.ru

Аннотация: В статье представлено краткое изложение истории создания Государственного первичного эталона в области органического анализа ГЭТ 208 и описание состава эталона. Авторы очертили границы компетенции и сферы применения ГЭТ 208. Детально рассмотрены вопросы формирования калибровочных и измерительных возможностей (КИВ) в области органического анализа на примере релевантных ключевых сличений. Приведены КИВ ГЭТ 208, документированные в базе данных МБМВ и подтверждающие эквивалентность российского государственного эталона и национальных эталонов других государств-подписантов соглашения CIPM MRA. Кроме того, систематизированы сведения о возможностях воспроизведения, хранения и передачи единиц величин от ГЭТ 208 в целях обеспечения единства измерений и метрологической прослеживаемости результатов измерений на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: эталон, органический анализ, международные ключевые сличения, калибровочные и измерительные возможности, единство измерений, метрологическая прослеживаемость

Ссылка при цитировании: Михеева А. Ю., Ткаченко И. Ю., Крылов А. И. Прослеживаемость в органическом анализе. Часть 2. Государственный первичный эталон в области органического анализа ГЭТ 208: границы компетенции и сферы применения // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 5. С. 7–33. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-5-7-33>

Статья поступила в редакцию 21.08.2022; одобрена после рецензирования 15.09.2023; принята к публикации 25.12.2023.


MEASUREMENT STANDARDS

Research Article

Traceability in Organic Analysis. Report 2. State Primary Standard in the Field of Organic Analysis GET 208: Limits of Competence and Scope of Application

Alena Yu. Mikheeva  , Irina Yu. Tkachenko, Anatoliy I. Krylov

D. I. Mendeleyev Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia

 a.mikheeva@vniim.ru

Abstract: The article summarizes the history of the creation of the State Primary Standard in the field of organic analysis GET 208 and a description of the standard. The authors outlined the limits of competence and scope of application of GET 208. The issues of developing calibration and measurement capabilities (CMCs) in the field of organic analysis are considered using the example of relevant key comparisons. The CMCs of GET 208 are presented, which are documented in the BIPM database and confirm the equivalence of the Russian state standard and the national standards of other signatories to the CIPM MRA. In addition, information on the possibilities of reproducing, storing, and transmitting measurement units from GET 208 has been systematized in order to ensure the uniformity of measurements and metrological traceability of measurement results in the Russian Federation.

Keywords: standard, organic analysis, international key comparisons, calibration and measurement capabilities, uniformity of measurements, metrological traceability

For citation: Mikheeva A. Yu., Tkachenko I. Yu., Krylov A. I. Traceability in organic analysis. Report 2. State Primary Standard in the field of organic analysis GET 208: limits of competence and scope of application. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(5): 7–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-5-7-33>

The article was submitted 21.08.2022; approved after reviewing 15.09.2023; accepted for publication 25.12.2023.

Принятые сокращения: qNMR – метод количественного ядерного магнитного резонанса; CIPM MRA – Comité International des Poids et Mesures Mutual Recognition Arrangement; CRM – Certified Reference Material; SI – Международная система единиц; ББФ – бензилбутилфталат; БДФ – ди(н-бутил)фталат; БЭГФ – бис(2-этилгексилфталат); ВНИИМ – ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»; ВС – КИВ широкой области охвата; ВЭЖХ – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии; ВЭЖХ–МС – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии и tandemный метод масс-спектрометрии; ВЭЖХ–УФДМ – высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым детектором на основе диодной матрицы; ГПС – Государственная поверочная схема; ГПЭ – Государственный первичный эталон; ГХ – метод газовой хроматографии; ГХ–МС – метод газовой хроматографии и tandemный метод масс-спектрометрии; ГХ–МС–ИР – метод газовой хроматографии и tandemный метод масс-спектрометрии с изотопным разбавлением; ГЭТ 208 – Государственный первичный эталон единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением и гравиметрии; ИСП–МС – метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой; ИЭТ1–2008 – исходная эталонная установка для измерений в области органического анализа; КИВ – калибровочные и измерительные возможности; КККВ – Консультативный Комитет по количеству вещества; ЛОС – примеси летучих органических соединений; МБ – метод массового баланса; МБМВ – Международное бюро мер и весов; МС–ИР – метод масс-спектрометрии с изотопным разбавлением; НМИ – Национальные метрологические институты; НС – примеси нелетучих соединений; ОА – органический анализ; ПБДЭ – пластина биохимическая, дифференцирующая энтеробактерии;

ПВХ – поливинилхлорид; РГОА – Рабочая группа в области органического анализа; РС – примеси родственных соединений; СО – стандартный образец; ССО – сертифицированный стандартный образец; ТГА – метод термогравиметрии; ЧОВ – чистое органическое вещество; ЭОС – элементоорганические соединения.

Введение

Данная статья – вторая часть цикла из трех последовательных и взаимосвязанных публикаций, которые были задуманы авторами с целью изложить идеологию и общие принципы формирования метрологической прослеживаемости в области органического анализа, показать специфику организации сличений в данной области измерений и описать существующий рабочий алгоритм реализации прослеживаемости и передачи единиц величин в органическом анализе.

В первой статье цикла [1] авторы детально разбирают вопросы функционирования МБМВ¹ и соответствующего комитета – КККВ². Перечисленные организации координируют работы в области метрологии и метрологического сервиса с целью демонстрации международной эквивалентности национальных эталонов в части органического анализа.

Во второй статье в хронологической последовательности представлена история создания отечественного Государственного первичного эталона в области органического анализа ГЭТ 208³. В фокусе внимания – компетенции, текущие калибровочные и измерительные возможности данного эталона, который обеспечивает: а) выполнение обязательств РФ как подписанта международных соглашений; б) метрологический сервис на территории РФ в области органического анализа.

В третьей статье цикла авторы намерены обсудить назначение и области применения ГЭТ 208 в рамках системы передачи единиц величин, а также принципы и механизмы формирования метрологических цепочек прослеживаемости к ГЭТ 208 и/или соответствующим эталонам других стран – участников соглашения CIPM MRA.

Взаимодополняя друг друга, статьи цикла раскрывают основные аспекты обеспечения метрологической прослеживаемости в области органического анализа

на международном уровне, дадут описание сферы компетенции Государственного первичного эталона – ГЭТ 208, обозначат практические подходы и рабочие алгоритмы реализации метрологической прослеживаемости в области органического анализа.

Исторический экскурс

Государственный первичный эталон ГЭТ 208 был утвержден Приказом Росстандарта № 3390 от 27 декабря 2019 года. Однако история формирования эталона началась значительно раньше – в 1998 году, когда ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» (далее – ВНИИМ) впервые принял участие в международных сличениях в области органического анализа, организованных под эгидой КККВ МБМВ.

Сличения проходили по трем важным для аналитической химии направлениям. Первое: возможности ЯМР для ОА – CCQM-P3 «ЯМР для количественного анализа»⁴. Второе: измерение органических компонентов в матрицах – CCQM-P4 «п,п-ДДЕ в кукурузном масле»⁵. Третье: определение чистоты органических веществ – CCQM-P5 «Характеризация чистых веществ – органика»⁶.

В тот период ВНИИМ не располагал специализированным оборудованием и методической базой для такого рода исследований. Тем не менее, результаты всех проведенных сличений были признаны положительными, и, что самое важное, стала очевидной необходимость развития метрологии для целей ОА как нового и самостоятельного направления деятельности института.

Комплектование приборной базы под задачи ОА шло небыстро, но последовательно. В 2008 году была создана исходная эталонная установка ИЭТ1–2008. Исследование возможностей ИЭТ1 позволило сформировать технические и метрологические требования к будущему эталону в части аналитического оборудования. Одновременно по результатам участия ИЭТ1 в международных сличениях создавалась методическая база. С 2012 по 2014 годы в рамках реализации государственного проекта были выполнены работы по созданию нового Государственного первичного эталона в области органического анализа – ГЭТ 208.

⁴ CCQM-P3 NMR for quantitative analysis: final report on key comparison.

⁵ CCQM-P4 p, p-DDE in corn oil: final report on key comparison.

⁶ CCQM-P5 Characterization of pure substances – organics: final report on key comparison.

¹ BIPM – Bureau International des Poids et Mesures.

² CCQM – Consultative Committee for Amount of Substance: Metrology in Chemistry and Biology.

³ ГЭТ 208-2014 Государственный первичный эталон единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением и гравиметрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/12/items/1382717>

Процесс формирования ГЭТ 208 от замысла до воплощения тесно связан с именем Леонида Алексеевича Конопелько⁷, который обосновал необходимость создания нового ГПЭ, возглавил процесс его разработки и определил место ГЭТ 208 в эталонной базе РФ. Первым ученым хранителем ГЭТ 208 в 2014 году стал Анатолий Иванович Крылов⁸, под руководством которого эталон продолжает свое развитие.

В 2019 году ГЭТ 208 был усовершенствован. В результате область применения эталона была расширена на специфическую гибридную группу веществ, имеющих в составе молекулы органическую часть и неорганический гетероатом – элементарноорганические соединения. Измерение ЭОС в последнее десятилетие стало актуальной аналитической задачей в связи с широким использованием ЭОС в народном хозяйстве и нормированием их содержания в жидких и твердых матрицах природного и антропогенного происхождения [2, 3].

Актуальное состояние

В настоящее время сфера применения ГЭТ 208 охватывает органические и элементарноорганические компоненты – не полимерные вещества с молярной массой до 3500 а.е.м., находящиеся в нормальных условиях в жидком или твердом агрегатном состоянии.

ГЭТ 208 состоит из 9 установок и комплекта вспомогательного оборудования (рис. 1). Перечень основных средств измерений в составе ГЭТ 208 представлен в табл. 1. Вспомогательная часть включает приборы и устройства для подготовки образцов и перевода органических аналитов в форму, пригодную для инструментального анализа (гомогенизатор, лиофильная сушка, система ускоренной жидкостной экстракции, система твердофазной экстракции, ультразвуковая ванна, микроволновая печь и т. д.); приборы контроля параметров окружающей среды.

Следует отметить, что ГЭТ 208 сформирован на основе универсальных аналитических приборов, коммерчески доступных на внешнем и внутреннем рынках. Уникальность комплекса ГЭТ 208 составляет

⁷ Конопелько Леонид Алексеевич – доктор технических наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области физико-химических измерений ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева», ученый хранитель Государственный первичный эталон единиц молярной доли, массовой доли и массовой концентрации компонентов в газовых и газоконденсатных средах ГЭТ-154.

⁸ Крылов Анатолий Иванович – доктор химических наук, руководитель научно-исследовательского отдела государственных эталонов в области органического и неорганического анализа ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева».



Рис. 1. Общий вид установки А1 на основе метода газовой хроматографии / масс-спектрометрии в составе ГЭТ 208

Fig. 1. A general view of the A1 installation based on the gas chromatography / mass spectrometry method as part of GET 208

не инструментальное оформление, а разработанные аналитические и метрологические технологии и процедуры, включенные в состав ГЭТ 208 в форме эталонной документации и позволяющие достичь наивысших показателей точности измерений в органическом анализе. Кроме того, ключевым компонентом, обеспечивающим успешное функционирование эталона, является штат высококвалифицированных специалистов, обладающих аналитическими и метрологическими знаниями, навыками и опытом.

Еще одна существенная особенность ГЭТ 208 (как и ряда других ГПЭ в области физико-химических измерений) – практически безграничное количество единиц величин, составляющих сферу его применения. В отличие от физических величин, где метрологическую цепочку можно условно представить в виде одной оси «величина», для физико-химических величин неизбежно возникает вторая ось – «компонент».

Таким образом, ГЭТ 208 представляет собой сложную и многокомпонентную систему, все составляющие которой согласованно работают над решением двух основных задач ОА:

- 1) определение чистоты органических и элементарноорганических веществ;
- 2) измерение органических и элементарноорганических компонентов в растворах и материалах – матрицах различного типа.

Дискурс

В первой статье данного цикла [1] было рассмотрено и определено место ГЭТ 208 как основного звена в реализации идеологии эквивалентности измерений на международном уровне (1) и единства измерений в РФ (2) в области органического анализа.

Таблица 1. Основные средства измерений в составе Государственного первичного эталона единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением и гравиметрии ГЭТ 208-2019

Table 1. Basic measuring instruments as part of the State Primary Standard of units of mass (molar) fraction and mass (molar) concentration of organic components in liquid and solid substances and materials based on liquid and gas chromatography-mass spectrometry with isotope dilution and gravimetry GET 208-2019

Номер в составе ГЭТ 208-2019		Установки и оборудование
<i>Аналитический комплекс</i>		
А 1	Установка на основе метода газовой хроматографии / масс-спектрометрии (ГХ–МС) для измерений массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации компонентов в веществах и материалах	
	А 1.1	Хроматограф газовый Agilent 7890В с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5977В (ГХ–МС)
	А 1.2	Хроматограф газовый Agilent 7890А с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5975С (ГХ–МС)
	А 1.3	Хроматограф газовый Agilent 7890В с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5977В, оснащенный автоматическим термодесорбером Markes TD100-хг (ГХ–МС&ТД)
	А 1.4	Хроматограф газовый с tandemным масс-спектрометрическим детектором Agilent 7000D GC/MS Triple Quad (ГХ–МС/МС)
А 2	Установка на основе метода жидкостной хроматографии / масс-спектрометрии (ВЭЖХ–МС) для измерений массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации компонентов в веществах и материалах	
	А 2.1	Хроматограф жидкостный с tandemным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6460 Triple Quad (ВЭЖХ–МС/МС)
А 3	Установка на основе метода газовой хроматографии (ГХ) для измерения массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации компонентов в веществах и материалах	
	А 3.1	Хроматограф газовый DANI Master GC с пламенно-ионизационным детектором, оснащенный термодесорбером DANI Master TD (ГХ–ПИД&ТД)
А 4	Установка на основе метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для измерений массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации компонентов в веществах и материалах	
	А 4.1	Хроматограф жидкостной Agilent 1200 с УФ-детектором на основе диодной матрицы и детектором по светорассеянию (ВЭЖХ-УФДМ и ВЭЖХ-СР)
	А 4.2	Хроматограф ионный Dionex ICS-5000 с кондуктометрическим детектором (ИХ-КД)
	А 4.3	Хроматограф жидкостный Agilent 1200 с УФ-детектором (ВЭЖХ-УФ)

Окончание табл. 1
End of Table 1

Номер в составе ГЭТ 208-2019		Установки и оборудование
А 5		Установка на основе метода масс-спектрометрии с ионизацией в индуктивно связанной плазме (ИСП-МС/МС) для измерений массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации неорганических компонентов в веществах и элементарорганических компонентов в материалах
	А 5.1	Тандемный масс-спектрометр с ионизацией в индуктивно-связанной плазме Agilent Triple Quad 8800 (ИСП-МС/МС) (Прим. 1)
А 6		Установка на основе метода кулонометрического титрования по Карлу Фишеру для измерений массовой доли воды в веществах
	А 6.1	Титратор кулонометрический по методу Карла Фишера Mettler Toledo C30, оснащенный печью сушильной D0308
А 7		Установка для измерения молярной доли (концентрации) органических макромолекул на основе ПЦР-РВ
	А 7.1	Устройство для детекции специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «АНК-64»
А 8		Установка на основе метода термогравиметрии и синхронного термического анализа (ТГА/СТА) для измерений массовой доли органических и неорганических компонентов в веществах
	А 8.1	Система синхронного термического анализа (термогравиметрия и дифференциальная сканирующая калориметрия) NETZCH Jupiter 449 F5 (Прим. 2)
<i>Гравиметрический комплекс</i>		
А 9		Гравиметрическая установка
	А 9.1	Весы электронные специального класса точности GH-252
	А 9.2	Весы электронные специального класса точности XP105 DR
	А 9.3	Весы электронные специального класса точности XPE26
	А 9.4	Набор гирь класса точности E2

Примечание 1. Может применяться с прибором А 4.3.

Примечание 2. Может применяться с прибором А 1.2.

(1) С одной стороны, ГЭТ 208 подтверждает эквивалентность российского ГПЭ национальным эталонам других государств-подписантов CIPM MRA, принимая участие в международных сличениях. (2) С другой стороны, ГЭТ 208 обеспечивает воспроизведение и передачу единиц величин органических и элементарорганических компонентов внутри страны, выполняя аттестацию подчиненных эталонов более низкого разряда (вторичных или рабочих эталонов), и/или посредством СО. Таким образом формируется непрерывная цепочка сличений и калибровок, гарантирующая метрологическую прослеживаемость результатов измерений к международной системе единиц SI [4], и надежная основа для взаимного признания результатов измерений в области ОА на международном уровне.

Цель изложенного в данной статье исследования – объективный обзор и демонстрация аналитических и метрологических возможностей ГЭТ 208, рассмотрение основных аспектов и особенностей измерений в области органического анализа.

Эквивалентность российского Государственного эталона ГЭТ 208 международным и национальным эталонам иностранных государств

Напомним, что Росстандарт⁹ как уполномоченный представитель РФ является участником двух фундаментальных метрологических соглашений – Метрической

⁹ Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии.

конвенции и Договоренности о взаимном признании национальных эталонов, сертификатов калибровки и результатов измерений (CIPM MRA). Как и все стороны-подписанты, РФ приняла на себя обязательства по созданию и поддержанию БД КИВ, которая формируется под эгидой МБМВ на основе международных ключевых сличений.

Право и почетная обязанность всех ГПЭ РФ принимать участие в международных сличениях с эталонами единиц величин МБМВ и национальными эталонами иностранных государств закреплены в Федеральном законе «Об обеспечении единства измерений»^{102-ФЗ}, статья 7, п. 6.

В международных сличениях в области ОА Россию представляет ВНИИМ, измерения выполняются на ГЭТ 208. В период с 1998 года по настоящее время РФ приняла участие более чем в 35 международных сличениях, охватывающих самые разные аспекты ОА. В табл. 2 обобщены данные о КИВ РФ, систематизированные по категориям объектов анализа, принятым в КККВ.

Категории «Чистые вещества» и «Стандартные растворы» (см. табл. 2) подтверждают базовую компетенцию национальных эталонов по предоставлению услуг первичной калибровки и обеспечению метрологической прослеживаемости к единицам Международной системы единиц SI.

В органическом анализе прослеживаемость к SI формируется на основе чистых веществ, охарактеризованных на наивысшем аналитическом и метрологическом

уровне. Массовая доля основного компонента в чистом веществе обеспечивает прослеживаемость к одной из основных единиц SI – количеству вещества (молю)¹⁰. Важно понимать, что моль не является универсальной величиной, как, например, ампер или градус температуры. Для каждого вещества моль соответствует элементному составу и структуре конкретной молекулы, иона, комплекса и т. д., в органическом анализе – молю определенного органического компонента (моль бензола и моль фолиевой кислоты – это разные моли и разные единицы величин).

Таким образом, первое звено в формировании цепочки метрологической прослеживаемости в области ОА – определение чистоты вещества. Учитывая архиважность задач первичной калибровки, сличения в категориях измерений «01» и «03» организует и координирует исключительно МБМВ.

Сличения по измерению органических компонентов в матрицах подтверждают компетенции НМИ в части создания средств контроля точности результатов измерений – материалов (матриц) с аттестованным (сертифицированным) содержанием аналитов. В табл. 3 представлена информация о сличениях в области ОА за последние 5 лет [5–13].

Широкая номенклатура сличений наглядно демонстрирует разнообразие задач органического анализа,

¹⁰В соответствии с Резолюцией № 1, принятой на XXVI заседании Генеральной конференции по мерам и весам, моль – это количество вещества системы, содержащее $6,022\,140\,76 \cdot 10^{23}$ определенных структурных элементов [19].

Таблица 2. Калибровочные и измерительные возможности Российской Федерации в области органического анализа

Table 2. Calibration and measurement capabilities of the Russian Federation in the field of organic analysis

Категория КККВ	Наименование категории	Количество КИВ (в том числе ВС*), 2023 г.
<i>Первичная калибровка</i>		
01	Чистые вещества	41 (2)
03	Стандартные растворы	6 (3)
<i>Контроль точности</i>		
09	Современные материалы	7
10	Биологические жидкости и материалы	9
11	Пищевые матрицы	9 (3)
13	Донные отложения (осадки), почвы, руды, частицы	17 (17)

* ВС (Broad Scope Claim) – КИВ широкой области охвата, подробнее – в [2].

Таблица 3. Ключевые сличения в области органического анализа за период 2017–2023 гг. с участием ФГУП «ВНИИМ»

Table 3. Key comparisons in the field of organic analysis for the period 2017–2023 with the participation of the D. I. Mendeleev Institute for Metrology

Первичная калибровка	Контроль точности
CCQM-K55.d Характеризация чистоты органических веществ: Фолиевая кислота ¹	CCQM-K109 Определение мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови человека ²
CCQM-K131 Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) в ацетонитриле ³	CCQM-K141 Энрофлоксацин и Сульфадиазин в мышечной ткани коровы/быка ⁴
CCQM-K78.a Свободные аминокислоты в водном (кислом) растворе ⁵	CCQM-K146 Бензо(а)пирен в оливковом масле ⁶
CCQM-K148.a Характеризация чистоты органических веществ: Бисфенол А ⁷	CCQM-K133 Эфиры фталевой кислоты в поливинилхлориде (ПВХ) ⁸
CCQM-K78.b Неполярные аналиты в мультикомпонентном органическом растворе. Массовая доля неполярных пестицидов в ацетонитриле ⁹	CCQM-K156 Перфторированные загрязнители в воде. Массовая доля Л-ПФОА и Л-ПФОС ¹⁰
CCQM-K148.b Характеризация чистоты органических веществ: Массовая доля окситетрациклина (свободное основание) в окситетрациклине гидрохлориде ¹¹	CCQM-K159 Свободные аминокислоты в плазме крови ¹²
CCQM-K168 Неполярные аналиты в пищевой матрице с высоким содержанием углеводов – транс-Зеараленон в маисовой муке ¹³	CCQM-K180 Полярный аналит в высокопротеиновой пищевой матрице – метронидазол в свином мясе ¹⁴

¹ CCQM-K55.d (Folic Acid) Mass fraction assignment of folic acid in a high purity material: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: https://www.bipm.org/utis/common/pdf/final_reports/QM/K55/CCQM-K55.d.pdf

² CCQM-K109 High polarity analytes in biological matrix: determination of urea and uric acid in human serum: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: https://www.bipm.org/utis/common/pdf/final_reports/QM/K109/CCQM-K109.pdf

³ CCQM-K131 Low-polarity analytes in a multicomponent organic solution: polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in acetonitrile: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: https://www.bipm.org/utis/common/pdf/final_reports/QM/K131/CCQM-K131.pdf

⁴ CCQM-K141: High polarity analytes in food-enrofloxacin and sulfadiazine in bovine tissue: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: https://www.bipm.org/utis/common/pdf/final_reports/QM/K141/CCQM-K141.pdf

⁵ CCQM-K78.a Multicomponent amino acids in dilute HCl solution: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/documents/20126/44675723/CCQM-K78.a.pdf/a049827c-9b95-eb4c-27cc-e49388b4cf08>

⁶ CCQM-K146: Low-polarity analyte in high fat food: Benzo[a]pyrene in olive oil: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/documents/20126/44697365/CCQM-K146.pdf/2593c17b-ab5c-ba47-8c4c-caaa022a76>

⁷ CCQM-K148.a Purity of bisphenol A: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/documents/20126/57296299/CCQM-K148.a.pdf/d0703c25-da52-ed90-f9fe-10e7909bbdccc>

⁸ CCQM-K133 Low-polarity analytes in plastics: phthalate esters in polyvinyl chloride (PVC): report B on key comparison, November 2019 // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/kcdb/comparison?id=1269>

⁹ CCQM-K78.b Non-polar analytes in a multi-component organic solution. Mass fraction of non-polar pesticides in acetonitrile: Key comparison // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/kcdb/comparison?id=1806>

¹⁰ CCQM-K156 Perfluorinated contaminants in water. Mass fraction of L-PFOA and L-PFOS: key comparison // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/kcdb/comparison?id=935>

¹¹ CCQM-K148.b Mass fraction of oxytetracycline (free base) in the oxytetracycline hydrochloride: key comparison // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/kcdb/comparison?id=1816>

¹² CCQM-K159 Free amino acids in plasma, study protocol: key comparison, October 2019.

¹³ CCQM-K168 Non-polar analytes in high carbohydrate food matrix: trans-zeaxenone in maize powder: technical protocol, April, 2020 // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/kcdb/comparison?id=1840>

¹⁴ CCQM-K180 – Polar analyte in high protein food matrix – metronidazole in porcine muscle // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/kcdb/comparison?id=1835>

а существующее разделение сличений (первичная калибровка и контроль точности) отражает специфику физико-химических измерений в целом, где необходимы два типа референтных материалов:

1) калибранты для градуировки (калибровки) аналитического оборудования (чистые вещества и растворы чистых веществ);

2) средства контроля точности результатов измерений (матрицы).

При этом важно, что каждая потенциальная комбинация «органическое вещество – матрица» имеет свои характерные особенности, которые необходимо знать и учитывать при выполнении измерений. Ниже приведены примеры международных сличений в области ОА, в которых в разное время принимал участие ГЭТ 208, и обсуждены особенности решения определенных измерительных задач.

Категория «Чистые вещества»

Дизайн сличений в категории «Чистые вещества» предполагает определение массовой доли основного компонента в чистом органическом веществе. Для этой цели могут быть использованы любые pertinentные аналитические методы или их комбинации.

Общепринятый международный подход к определению чистоты органических веществ основан на методе МБ и заключается в максимально полном исследовании вещества с целью подтверждения его идентичности и определения всех возможных примесей. После этого массовую долю основного компонента рассчитывают по формуле «100 % минус сумма примесей» согласно рекомендациям IUPAC¹¹.

В основе метода МБ лежит понимание, что на определенном уровне любое вещество является многокомпонентной матрицей, то есть содержит большее или меньшее количество органических и/или неорганических примесей. Реализация алгоритма МБ для органических веществ включает обязательные измерения четырех групп вероятных примесных компонентов:

1) примеси РС, в общем случае – это компоненты, которые могут быть измерены тем же аналитическим методом, что и основное вещество, чаще всего – его изомеры и/или конгенеры;

2) примеси воды, свободной и кристаллогидратной;

3) примеси ЛОС (например, остаточные органические растворители после очистки основного вещества перекристаллизацией);

4) примеси НС, включая органические и неорганические компоненты (например, металлов в любой форме).

МБ – косвенный метод, и, очевидно, всегда существует потенциальная возможность завысить чистоту вещества по причине «недоопределения» примесей. Исключить такой сценарий невозможно, но минимизировать его вероятность вполне реально. Применение не менее двух аналитических методов для измерений каждой из групп примесей позволяет избежать грубых промахов и максимально полно исследовать чистое органическое вещество.

Альтернатива МБ – метод количественного ядерного магнитного резонанса (qNMR). ЯМР-спектроскопия достаточно давно зарекомендовала себя как ведущий метод качественного структурного анализа органических молекул, но для количественного анализа потенциал ЯМР был признан сравнительно недавно – когда точностные характеристики ЯМР-спектрометров и хроматографических приборов стали сопоставимы. В результате qNMR начал активно и широко использоваться для определения чистоты органических соединений [5, 6, 12, 13].

С одной стороны, в отличие от МБ, qNMR позволяет выполнить прямое измерение массовой доли основного компонента. С другой стороны, технология применения qNMR требует наличия первичных СО, которые используются в качестве внутренних стандартов и, соответственно, должны быть тщательно охарактеризованы с помощью альтернативного аналитического метода (или методов), что снова подталкивает к необходимости применения метода МБ.

Для получения дополнительной информации об интегральных характеристиках органических соединений и/или подтверждения их идентичности удобно и целесообразно использовать прямые методы – кулонометрию, криометрию, дифференциальную сканирующую калориметрию. При этом важно понимать, что с помощью данных методов нельзя составить окончательное суждение о чистоте исследуемого вещества или сделать заключение об его идентичности.

Входящее в состав ГЭТ 208 оборудование в полной мере позволяет реализовать метод МБ и использовать метод дифференциально сканирующей калориметрии в качестве альтернативного/поддерживающего метода измерений чистоты.

Сличения CCQM-K55.d [5] приведены в качестве примера, демонстрирующего измерительную процедуру при определении массовой доли основного компонента в чистом органическом веществе.

¹¹ Methods for the SI value assignment of the purity of organic compounds: IUPAC Organic Purity Technical Report – Combined Draft: 6th September 2018: IUPAC Project 2013–025.

Как было сказано выше, метод МБ основан на измерении примесных компонентов. Следовательно, как первый и необходимый этап работы были выполнены теоретические исследования – поиск и обобщение информации об исследуемом веществе. На основе физико-химических свойств фолиевой кислоты, литературных данных, информации о существующих технологиях производства и очистки был сформирован перечень вероятных загрязнителей и выбраны аналитические методы для их измерений. В большинстве случаев основное внимание при аттестации должно быть сосредоточено на примесях РС и для гигроскопичных веществ – воды. Вероятность и возможный уровень содержания ЛОС и НС намного ниже.

В данном случае ожидаемые примеси РС включали п-аминобензоилглутамат, птерин-6-карбоновую кислоту, птерин-6-альдегид, птероевую кислоту, п-аминобензоат глутамат, изомерные формы фолиевой кислоты. Для измерений был выбран метод ВЭЖХ–МС и ВЭЖХ–УФДМ. Для измерений остаточного содержания воды использовали прямой метод – кулонометрическое титрование по К. Фишеру. Примеси НС были измерены двумя методами, пригодными для большинства органических компонентов – ИСП–МС и ТГА. Содержание ЛОС определяли методом ГХ–МС в двух вариантах ввода пробы: статический паровфазный анализ и термодесорбция с криофокусированием. Полученные ВНИИМ результаты измерений обобщены в табл. 4. На рис. 2 в графической форме представлены данные по оценке эквивалентности результатов участников сличений.

На рис. 2 видно, что результат измерений ВНИИМ хорошо согласуется с данными других участников и принятым референтным значением. Таким образом, по результатам сличений CCQM-K55.d ВНИИМ подтвердил базовую компетенцию НМИ по предоставлению услуг первичной

калибровки. В свою очередь ГЭТ 208 получил объективные доказательства того, что аналитические методы, которые были использованы для определения чистоты фолиевой кислоты, и процедуры оценивания неопределенности полученных значений полностью соответствуют международным требованиям.

В табл. 5 обобщены данные о КИВ РФ в ОА в категории «Чистые вещества», закрепленные в БД МБМВ.

«Органические растворы»

Сличения в категории «Органические растворы» являются естественным продолжением сличений в категории «Чистые вещества» и также подтверждают компетенции НМИ в области первичной калибровки.

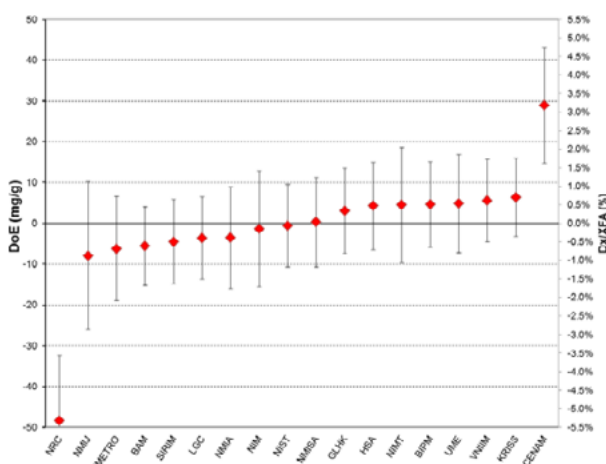


Рис. 2. Степень эквивалентности результатов измерений участников сличений CCQM-K55.d Characterization of Organic Substances for Chemical Purity: Folic Acid, mg/r [5]
Fig. 2. The degree of equivalence between the measurement results of comparison participants CCQM-K55.d Characterization of Organic Substances for Chemical Purity: Folic Acid, mg/g [5]

Таблица 4. Полученные ВНИИМ результаты измерений при проведении сличений CCQM-K55.d Characterization of Organic Substances for Chemical Purity: Folic Acid

Table 4. Measurement results obtained by the D. I. Mendeleyev Institute for Metrology during comparisons CCQM-K55.d Characterization of Organic Substances for Chemical Purity: Folic Acid

Величина	Массовая доля, мг/г	Расширенная неопределенность, мг/г
Массовая доля примесей РС	12,20	3,02
Массовая доля примеси воды	75,61	0,78
Массовая доля примесей ЛОС	0,044	0,010
Массовая доля примесей НС	0,076	0,007
Массовая доля основного компонента	912,07	3,12

Таблица 5. Калибровочные и измерительные возможности Российской Федерации в органическом анализе, первичная калибровка, категория «Чистые вещества»

Table 5. Calibration and measurement capabilities of the Russian Federation in organic analysis, primary calibration, category "Pure substances"

Компоненты	Значение	Расширенная неопределенность ($k=2$)
валин, глицин, аланин, лейцин, изолейцин, пролин, серин, треонин, цистеин, метионин, аспаргиновая кислота, аспаргин, глутаминовая кислота, глутамин, лизин, аргинин, гистидин, фенилаланин, тирозин, триптофан	(98–100) %	(0,8–0,3) %
фолевая кислота, рибофлавин, энрофлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлофлоксацин, префлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин, делафлоксацин, клинафлоксацин	(90–100) %	(0,7–0,4) %
Неполярные ($pK_{ow} < -2$) органические вещества с молярной массой до 500 г/моль	(90–100) %	(2,3–0,23) %
Полярные ($pK < -2$) органические вещества с молярной массой до 500 г/моль	(90–100) %	(2,3–0,23) %

В ОА взаимодействие/компарирование измеряемого образца и калибранта реализуется через градуировку (калибровку) аналитических приборов (ГХ, ВЭЖХ, спектрофотометры и т. д.). Для выполнения градуировки (калибровки) чистые органические вещества, исследованные аналитически и метрологически охарактеризованные, должны быть переведены в форму стандартных растворов – растворов органических компонентов в органических или водных растворителях. Растворы готовят гравиметрическим методом по экспериментально-расчетной процедуре. Источник метрологической прослеживаемости определяется по происхождению калибранта – чистого вещества.

В соответствии с CIPM MRA, метрологическая прослеживаемость до SI может быть обеспечена одним из двух способов: или (1) путем аттестации чистого вещества в лаборатории НМИ-участника сличений («in-house»), или (2) посредством использования коммерчески доступного сертифицированного СО (CRM), произведенного другим НМИ-подписантом CIPM MRA, имеющим соответствующие КИВ в БД МБМВ. В обоих случаях ключевое требование – наличие полной и достоверной информации о процедуре и методах аттестации чистого органического вещества (или веществ), использованного(-ых) для приготовления стандартного раствора. Результаты измерений, не обеспеченные метрологической прослеживаемостью до SI, не могут быть использованы для расчета референтного значения сличений и не пригодны для внесения в базу данных КИВ.

Примером сличений в категории «Растворы» могут служить ключевые сличения CCQM-K131 [7]. Протокол сличений предполагал измерение бензо(а)антрацена и бензо(а)пирена в растворе ацетонитрила.

Измерения аналитов проведены на ГЭТ 208 условно прямым методом с применением МС-ИР в комбинации с ГХ. В качестве калибранта был использован *certified reference material* NIST SRM 1647f.

Результаты участников сличений CCQM-K131 представлены на рис. 3. В табл. 6 приведены КИВ РФ в области ОА, категория «Стандартные растворы».

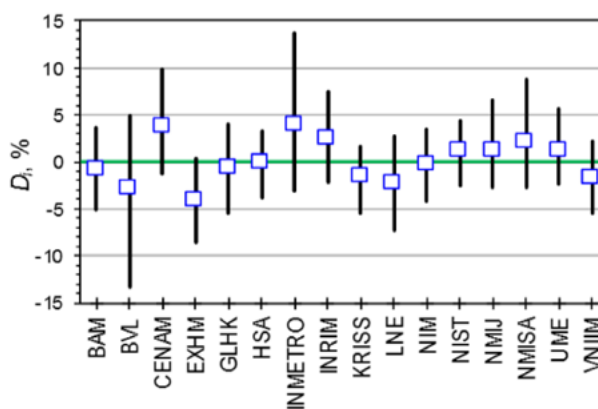


Рис. 3. Степень эквивалентности результатов измерений участников сличений CCQM-K133 CCQM-K131 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Acetonitrile [7]

Fig. 3. The degree of equivalence between the measurement results of comparison participants CCQM-K133 CCQM-K131 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) in Acetonitrile [7]

Таблица 6. Калибровочные и измерительные возможности Российской Федерации в области органического анализа, первичная калибровка, категория «Стандартные растворы»

Table 6. Calibration and measurement capabilities of the Russian Federation in the field of organic analysis, primary calibration, category "Reference solutions"

Компоненты	Матрица	Значение	Расширенная неопределенность ($k = 2$)
Пролин, фенилаланин	многокомпонентный водный раствор	(50–500) мкг/г	(3,0–3,0) %
Полициклические Ароматические Углеводороды – ПАУ (молярная масса > 150 г/моль, полярность $pKow < -2$)	многокомпонентный органический раствор	(50–500) мкг/г	(4,0–2,0) %
Полихлорированные бифенилы (ПХБ)	многокомпонентный органический раствор	(50–500) мкг/г	(4,0–2,0) %
Хлорированные пестициды (молярная масса < 500 г/моль, полярность $pKow < -2$)	многокомпонентный органический раствор	(0,01–100) мг/г (50–500) мкг/г	(6,0–2,0) %

Таким образом, компетенции ВНИИМ и ГЭТ 208 в важнейшей области метрологического сервиса – предоставлении услуг первичной калибровки – подтверждены по результатам ключевых международных сличений в категориях «Чистые вещества» и «Органические растворы» и документированы в международной БД МБМВ.

Матрицы

Решение задачи контроля точности результатов измерений органических компонентов напрямую связано со сличениями по измерению аналитов в матрицах различного типа. Каждое такое сличение – серьезный вызов, требующий не только тщательного выполнения измерений, но и большой подготовительной работы.

Обязательными составляющими сличений в матрицах являются:

- выбор подходящего аналитического метода (в идеале – двух независимых методов) и условий измерений;
- разработка эффективной процедуры подготовки образца;
- исследование и выявление источников неопределенности измерений;
- минимизация их вкладов в суммарную неопределенность.

По сути, каждое «матричное» сличение – это попытка разработать референтную методику измерений, которая будет сочетать оптимальную аналитическую процедуру, наилучший инструментальный метод и наивысшую точность измерений. И, как уже было сказано выше, отдельным и крайне важным этапом работы является выбор или разработка/создание калибранта, соответствующего строгим требованиям CIPM MRA.

Наивысший приоритет был установлен РГОА для сличений в категории «Пищевые матрицы», поскольку продукты питания имеют непосредственное отношение к безопасности существования и качеству жизни человека. Пищевая промышленность находится под постоянным контролем соответствующих национальных и международных структур, таких как Codex Alimentarius [20], что требует применения согласованных методов и метрологически прослеживаемых СО.

Сличения CCQM-K141 [9] были организованы для подтверждения возможностей НМИ в части измерений полярных аналитов ($pKow > -2$) в пищевой матрице с высоким содержанием жира и белка.

Для ГЭТ 208 это был первый опыт работы с антибиотиками сульфаниламидного и фторхинолонового ряда, поэтому сличения были начаты с серьезных теоретических и экспериментальных исследований. В частности, было опробовано несколько способов извлечения аналитов из высокопротеиновых матриц, были исследованы различные комбинации растворителей с целью повышения эффективности экстракции, изучены варианты очистки экстрактов от сопутствующих макрокомпонентов. На основе полученных данных была разработана оптимальная процедура измерений, включающая инструментальный анализ методом ВЭЖХ и МС-ИР.

Для формирования прослеживаемости результатов измерений к референтным материалам ВНИИМ (ГЭТ 208) была разработана технология определения чистоты антибиотиков методом МБ, которая была успешно реализована при аттестации чистых веществ энрофлоксацина и сульфадиазина. Результаты измерений участников сличений приведены на рис. 5.

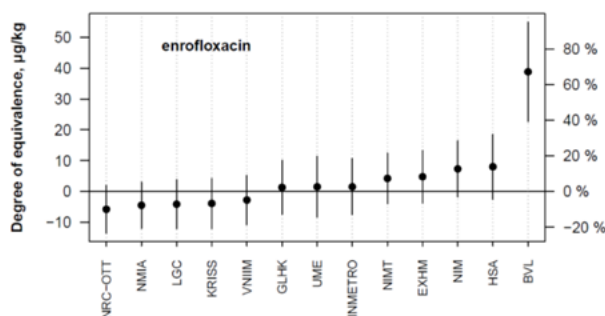


Рис. 5. Степень эквивалентности результатов измерений участников сличений CCQM-K141 Enrofloxacin and sulfadiazine in bovine tissue [9]

Fig. 5. The degree of equivalence between the measurement results of comparison participants CCQM-K141 Enrofloxacin and sulfadiazine in bovine tissue [9]

Еще одним приоритетным направлением деятельности РГОА является лабораторная медицина, где на основании результатов измерений принимаются врачебные решения относительно ухода за конкретным пациентом. Этот сектор строго регулируется (например, Регламентом ЕС 2017/746 IVDR) и имеет согласованные международные стандарты качества в части метрологической прослеживаемости калибраторов (ISO 17511:2020), стандартных измерений (ISO 15189:2022), эталонных процедур (ISO 15193:2009), стандартных образцов (ISO 15194:2009) и требований к компетентности клинических лабораторий (ISO 15195:2018). Кроме того, авторитетные профильные организации (например, JCTLM, ICHCLR)¹² прикладывают постоянные усилия для гармонизации клинических лабораторных результатов.

К тому же, мировой тренд на развитие цифровой медицины (введение персональных цифровых медицинских карт, использование искусственного интеллекта для диагностики и т. д.) требует соответствующих решений в части метрологии. Очевидно, что для обеспечения сопоставимости многопараметрических измерений необходимы прослеживаемые калибраторы, иначе агрегирование данных из различных клинических исследований будет некорректным.

Примером сличений в категории «Биологические матрицы» могут служить ключевые сличения CCQM-K109 [8], в которых аналиты измерялись на низком (норма) и высоком (патология) уровнях.

Выполнение этих сличений потребовало применения совсем других техник и приемов работы с матрицей, наличия специального оснащения, соответствующих

знаний и навыков. Инструментальный анализ был выполнен методом ВЭЖХ–МС–ИР. Особое внимание было уделено минимизации всех составляющих неопределенности измерений, поскольку высокая точность – необходимое условие уверенной диагностики, когда границы между патологией и нормой достаточно условны и часто смещаются в ту или иную сторону в зависимости от особенностей индивидуума.

В качестве примера на рис. 6 представлены результаты ВНИИМ и других НМИ-участников в части измерений мочевины.

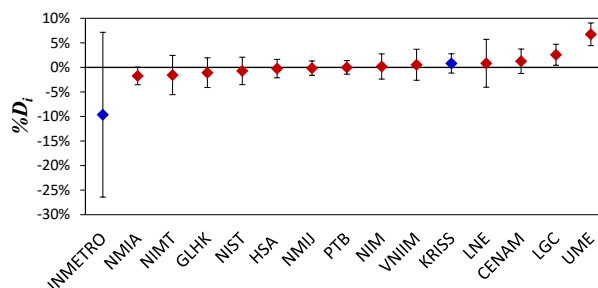


Рис. 6. Степень эквивалентности результатов измерений участников сличений CCQM-K109 Determination of urea and uric acid in human serum [8]

Fig. 6. The degree of equivalence between the measurement results of comparison participants CCQM-K109 Determination of urea and uric acid in human serum [8]

В 2022 году измерительная процедура, разработанная в процессе сличений CCQM-K109, была положена в основу Государственной первичной референтной методики измерений мочевины и мочевой кислоты в биологических жидкостях¹³ и применена для аттестации СО матричного типа – СО состава мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Категория «Современные материалы» включает технические продукты – пластмассы, проводники, керамику, полимеры и т. д. Сличения CCQM-133 предполагали измерение трех конгенов группы фталатов: ди(н-бутил)фталата (ДБФ), ди(2-этилгексил)фталата (ДЭГФ) и бензилбутилфталата (ББФ) в полимерной матрице.

В рамках выполнения сличений была изучена пригодность различных техник извлечения фталатов из поливинилхлорида, исследованы процедуры очистки

¹³ ГПРМИ-243/15–2022 Государственная первичная референтная методика измерений массовой (молярной) концентрации мочевины в биологической матрице – сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с изотопным разбавлением / Разработчик МВИ: ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева» // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/6/items/1403492>

¹² JCTLM – Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine; ICHCLR – International Consortium for Harmonization of Clinical Laboratory Results.

экстракта от высокомолекулярных компонентов матрицы, подобраны оптимальные условия инструментального анализа методом ГХ–МС–ИР.

Кроме того, для создания собственных калибрантов были выполнены исследования по определению чистоты чистых органических веществ БДФ, ББФ и БЭГФ, которые затем использовали для градуировки аналитического оборудования. Таким образом была обеспечена метрологическая прослеживаемость результатов измерений аналитов к референтным материалам ВНИИМ¹⁴.

На рис. 7 представлены результаты измерений ди(н-бутил)фталата участниками сличений.

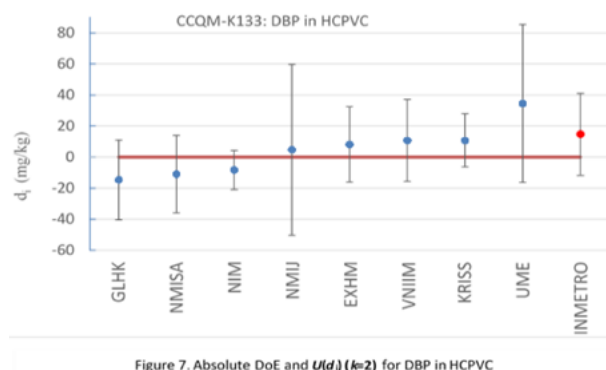


Figure 7. Absolute DoE and $U(d)$ ($k=2$) for DBP in HCPVC

Рис. 7. Степень эквивалентности результатов измерений участников сличений CCQM-K133 Low-polarity analytes in plastics: Phthalate esters in polyvinyl chloride (PVC) для ди(н-бутил)фталата [21]

Fig. 7. The degree of equivalence between the measurement results of comparison participants CCQM-K133 Low-polarity analytes in plastics: Phthalate esters in polyvinyl chloride (PVC) for di(n-butyl) phthalate [21]

Исследование фталатов было продолжено в 2019 году в рамках плановых работ Росстандарта¹⁵. В результате разработанные технология аттестации чистых веществ и аналитическая процедура измерений фталатов, успешно опробованные при выполнении сличений CCQM-133, были использованы для создания СО состава раствора фталатов и Государственной референтной

методики измерений содержания фталатов в полимерных материалах на основе ПВХ¹⁶ [14].

Последние на текущий момент сличения в категории «Донные отложения (осадки), почвы, руды, частицы» были финализированы в 2015 году: CCQM-K102 Polybrominated diphenyl ethers in sediment¹⁷ [15]. Категория охватывает все твердые абиотические матрицы.

Полибромированные эфиры являются антипиренами, их добавляют в промышленные и бытовые товары для уменьшения воспламеняемости материалов. ПБДЭ привлекают внимание специалистов по причине высокой устойчивости в условиях окружающей среды, способности к биоаккумуляции и доказанной токсичности, что представляет явную угрозу для человека и биоты в целом.

Участникам сличений было предложено измерить содержание ПБДЭ в нативно загрязненных донных отложениях. В качестве аналитов были выбраны три соединения, относящиеся к низко-, средне- и высокобромированным конгенерам групп ПБДЭ 47, ПБДЭ 99, ПБДЭ 153.

Учитывая высокую сорбционную активность аналитов, при разработке аналитической процедуры максимум внимания было уделено технологии извлечения ПБДЭ из твердой матрицы. Данная технология должна была гарантировать исчерпывающую экстракцию целевых соединений. Наилучшие результаты были получены при извлечении аналитов высококипящим растворителем (толуол) в аппарате Сокслета в течение 16 часов, а также методом ускоренной экстракции растворителем при повышенной температуре и давлении (ASE – Accelerated Solvent Extraction) в смесь гексан/дихлорметан (не менее 5 циклов).

Результаты измерений для ПБДЭ 153 приведены на рис. 8.

Измерения элементарных соединений были впервые выполнены в рамках дополнительной части ключевых сличений CCQM-K128 Измерение тяжелых металлов и оловоорганических соединений в порошке

¹⁴ На основе полученных материалов исследований был разработан ГО 11366–2019 СО состава раствора эфиров ортофталевой кислоты (фталатов) в метаноле (6ФТЛТ-ВНИИМ).

¹⁵ Совершенствование Государственного первичного эталона единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением и гравиметрии ГЭТ 208-2014, работы в соответствии с планом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт) на 2017–2019 гг.

¹⁶ РМИ ВНИИМ-243-01-2019. Референтная методика измерений массовой доли шести приоритетных фталатов (диметилфталата, диэтилфталата, ди(н-бутил)фталата, бензилбутилфталата, ди(2-этилгексил)фталата и ди(н-октил)фталата) в объектах на основе поливинилхлорида методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии с изотопным разбавлением // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/8/items/834820>

¹⁷ CCQM-K102 Polybrominated diphenyl ethers in sediment: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: https://www.bipm.org/utls/common/pdf/final_reports/QM/K102/CCQM-K102.pdf

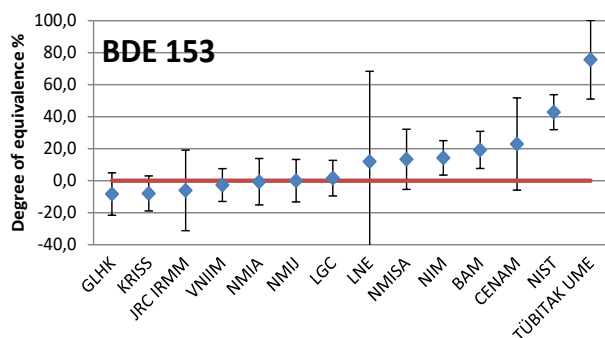


Рис. 8. Степень эквивалентности результатов измерений участников сличений CCQM-K102 Polybrominated diphenyl ethers in sediment для ПБДЭ 153 [15]

Fig. 8. The degree of equivalence between the measurement results of comparison participants CCQM-K102 Polybrominated diphenyl ethers in sediment, for PBDE153 [15]

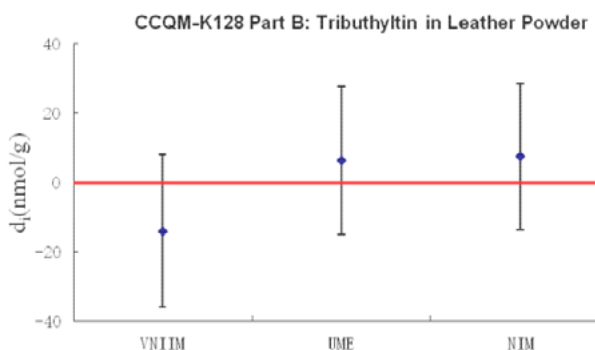


Рис. 9. Степень эквивалентности результатов измерений участников сличений CCQM-K128 Measurement of Heavy Metals and Organo-Tin in Leather Powder для трибутилолова [16]

Fig. 9. The degree of equivalence between the measurement results of comparison participants CCQM-K128 Measurement of Heavy Metals and Organo-Tin in Leather Powder, for tributyltin [16]

кожи¹⁸ [16]. Сличение CCQM-K128 было организовано Рабочей группой по неорганическому анализу¹⁹ для проверки возможностей НИМ в измерении тяжелых металлов в матричном материале, содержащем органику. Опционально была предусмотрена возможность выполнить измерение элементоорганического соединения – трибутилолова. На основную часть сличений было зарегистрировано 11 участников, в дополнительном исследовании приняли участие только три НМИ, что свидетельствует о нетривиальности поставленной задачи. Результаты измерений ВНИИМ, UME (Турция) и NIM (Китай) хорошо согласуются друг с другом и принятым референтным значением (см. рис. 9).

Новые знания и приобретенный положительный опыт в измерении трибутилолова были эффективно использованы позднее: в 2019 году ВНИИМ была разработана Государственная референтная методика измерений массовой доли оловоорганических катионов и тетрабутилолова в почвах, грунтах, донных отложениях методом ГХ–МС–ИР²⁰.

¹⁸ CCQM-K128 Measurement of heavy metals and organo-tin in leather powder: final report on key comparison // BIPM [website]. URL: <https://www.bipm.org/documents/20126/44697222/CCQM-K128.pdf/44800209-2304-04f8-f2ce-68a0b2f1b110>

¹⁹ Inorganic Analysis Working Group – IAWG.

²⁰ РМИ ВНИИМ-243-02-2019 Референтная методика измерений массовой доли оловоорганических катионов (монобутилолова, дибутилолова, трибутилолова, трифенилолова, трициклогексилолова, монооктилолова и диоктилолова) и тетрабутилолова в почвах, грунтах, донных отложениях методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/8/items/1257184>

Вне зависимости от измерительной категории КККВ, выполнение международных сличений в области ОА является комплексной аналитической и сложной метрологической задачей. Каждое успешное сличение и внесенная в базу данных МБМВ строка КИВ – это объективное и документированное подтверждение компетентности РФ в соответствующей области измерений, а также показатель результативности российского Государственного первичного эталона ГЭТ 208.

В табл. 12 обобщены данные о КИВ РФ в части контроля точности результатов измерений (область органического анализа и измерений элементоорганических соединений).

Полная и детальная информация об одобренных КИВ РФ содержится в международной БД и доступна на официальном сайте МБМВ. Включение в КИВ в БД обеспечивает презумпцию соответствия требованиям метрологической прослеживаемости.

В целом, в среднесрочной перспективе ВНИИМ планирует укрупнение КИВ за счет формирования позиций с широкой областью применения (ВС), а также расширение метрологического сервиса в части чистых веществ и стандартных растворов за счет увеличения ассортимента выпускаемых СО.

Освоение и внедрение метода qNMR для прямого измерения чистоты органических компонентов – следующий серьезный вызов на повестке дня.

Обеспечение единства измерений в области органического анализа на территории Российской Федерации

Главными функциями ГЭТ 208 является передача воспроизводимых эталоном единицы величин и обеспечение

Таблица 12. Калибровочные и измерительные возможности Российской Федерации, контроль точности, матричные материалы

Table 12. Calibration and measurement capabilities of the Russian Federation, accuracy control, matrix materials

Компоненты	Матрица	Значение	Расширенная неопределенность($k=2$)
<i>Биологические жидкости и материалы</i>			
Мочевина, Мочевая кислота	сыворотка крови	(10–2000) мг/кг	(5,0–5,0) %
Мочевина, Мочевая кислота	моча	(10–2000) мг/кг	(5,0–5,0) %
Креатинин	сыворотка крови	(1,0–30) мкг/г	(2,0–3,0) %
Холестерин	сыворотка крови	(1,0–3,0) мг/г	(2,5–2,5) %
Глюкоза	сыворотка крови	(0,1–10) мг/г	(2,0–3,0) %
TributyltinТрибутил олово	leather materialsматериалы кожи	(150–600) нмоль/г	(5,4–6,0) %
<i>Пищевые продукты</i>			
Эндосульфат, Эндосульфат сульфат	чай	(100–1 000) мкг/г	(6,0–7,0) %
п.п.-ДДЕ, п. п.-ДДТ, гамма- ГХЦГ	рыбное масло	(1,0–6,0) мг/кг	(6,0–6,0) %
п.п.-ДДЕ	кукурузное масло	(1,0–10) мг/кг	(6,0–7,0) %
Меламан	сухое молоко	(0,1–5,0) мг/кг	(5,0–12) %
18 приоритетных ПАУ (100–500 г/моль, $pK < -2$)	пищевая матрица с высоким содержанием жира, низким содержанием белка и низким содержанием углеводов	(0,1–1 000) мг/кг	(7,0–10) %
Фторхинолоны (200–500 г/моль, $pK > -2$)	пищевая матрица с высоким содержанием жира и белка	(20–5 000) мг/кг	(7,0–10) %
Сульфаниламиды (200–500 г/моль, $pK > -2$)	пищевая матрица с высоким содержанием жира и белка	(20–5 000) мг/кг	(7,0–10) %
<i>Современные материалы</i>			
Диметилфталат, Диэтилфталат, Ди(н-бутил)фталат, Ди(изо)бутилфталат, Бензилбутилфталат, Ди(2-этилгексил)фталат, Ди(н-октил)фталат	пластики	(10–5 000) мг/кг	(10–10) %
<i>Донные отложения, почвы,</i>			
МоХБ, ДиХБ, ТриХБ, ТетраХБ, ПеХБ, ГкХБ, ГпХБ, ОкХБ, НоХБ, ДеХБ	донные отложения	(0,001–5,0) мг/кг	(1,0–5,0) %
МоБДЭ, ДиБДЭ, ТриБДЭ, ТетраБДЭ, ПеБДЭ, ГкБДЭ, ГпБДЭ	донные отложения	(1,0–1 000) мкг/кг	(1,0–5,0) %

метрологической прослеживаемости результатов проверки, калибровки и измерений в различных отраслях промышленности и сферах деятельности внутри РФ.

В 2014 году одновременно с утверждением ГЭТ 208 была принята Государственная поверочная схема (ГПС) для средств измерений содержания органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах, что было отражено в ГОСТ Р 8.735.2–2013. Представленная в ГОСТ Р 8.735.0–2011 ГПС устанавливала единый порядок передачи единиц содержания компонентов от комплекса Государственных первичных эталонов в области физико-химических измерений, в том числе – единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов от ГЭТ 208 (см. рис. 10). В результате существовавшая ранее схема обеспечения прослеживаемости СО состава органических компонентов через гравиметрическую процедуру приготовления к эталону массы перестала быть единственно возможной и сейчас постепенно заменяется на схему прослеживаемости к соответствующим единицам величин, воспроизводимым ГЭТ 208.

ГПС предполагала универсальный для всех перечисленных ГПЭ (см. рис. 10) алгоритм передачи единиц величин нижестоящим эталонам и рабочим средствам измерений без указания методов передачи (прямой, косвенный, сличения и др.). Как следствие, на чертеже отсутствовали соответствующие горизонтальные овалы с указанием методов, что не удовлетворяло требованиям ГОСТ 8.061–80. В то же время, в цепочку передачи единиц величин наряду с эталонами были впервые включены СО, но их статус и место в системе (а также отличие от СО, разработанных вне ГПС) не были четко определены.

В процессе создания ГЭТ 208 были предложены способы передачи единиц величин, которые лучше учитывали специфику органического анализа. Для этого была принята систематизация органических соединений на основе их базовых физико-химических свойств и специфических групповых характеристик, аналогичная существующей в РГОА [2]. Такой подход позволил усовершенствовать и оптимизировать стандартную систему передачи единиц величин от «единица – в единицу» до «единица – компетенция» или «компонент – группа компонентов». Принятый подход был опробован для передачи единиц от ГЭТ 208 Государственному вторичному эталону ГВЭТ 208–1²¹ [17]. Например, в ходе аттестации ГВЭТ

208–1 подтвердил компетенцию в части измерения массовой доли основного компонента в *n,n*-ДДТ. Это дало возможность передать вторичному эталону широкую компетенцию в части аттестации чистых веществ хлорорганических пестицидов с низкой полярностью ($-\log K_{o/w}$ от минус 8,0 до минус 2,0) и молярной массой до 300 а. е. м. Компетенция на определение чистоты органических кислот была получена ГВЭТ 208–1 на основании сличений эталонов по массовой доле основного компонента в аскорбиновой кислоте. Пример схемы прослеживаемости аттестованных значений индивидуальных стандартных образцов ГВЭТ 208–1 представлен на рис. 11.

В 2019 году одновременно с совершенствованием ГЭТ 208 была выполнена модернизация ГПС для средств измерения органических компонентов с целью сделать процедуру передачи единиц величин от ГЭТ 208 более стройной и понятной.

Исторически сложившийся принцип построения поверочных схем в соответствии с ГОСТ 8.061–80 и ГОСТ 8.885-2015 хорошо подходит для описания передачи единиц физических величин, но имеет ряд существенных недостатков с точки зрения передачи единиц физико-химических величин. Например, в рамках принятых правил построения поверочной схемы нечетко обозначено «верхнее звено» прослеживаемости и функции СО, аттестованных с применением ГЭТ. В новой ГПС было зафиксировано, что материализованной частью единицы величины являются эталон сравнения и/или выполняющий функцию эталона стандартный образец, предназначенные для хранения и передачи единиц соответствующих величин.

Уравнивание аттестованных на ГЭТ 208 СО и разрядных эталонов способствовало гармонизации отечественного и международного подходов к эталонам в области физико-химических измерений. Например, в документе МД1 МОЗМ «Элементы закона по метрологии» сертифицированные стандартные образцы²² отнесены к эталонам, используемым для установления метрологической прослеживаемости результатов измерений [22]. Кроме того, при разработке ГПС была предпринята попытка разделить линии передачи единиц величин через СО и подчиненные эталоны. На рис. 12 в виде схемы представлено разделение процессов воспроизведения, хранения и передачи единиц величин на ГЭТ 208, а также место и функция каждого элемента системы. Схема новой ГПС представлена на рис. 13.

²¹ ГВЭТ 208–1 Государственный вторичный эталон единиц массовой доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе газовой и жидкостной хроматографии // Федеральный

информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/11/items/399340>

²² Соответствует стандартно образцам утвержденного типа.

**Государственная поверочная схема для средств измерений
содержания компонентов в жидких и твердых веществах и материалах**

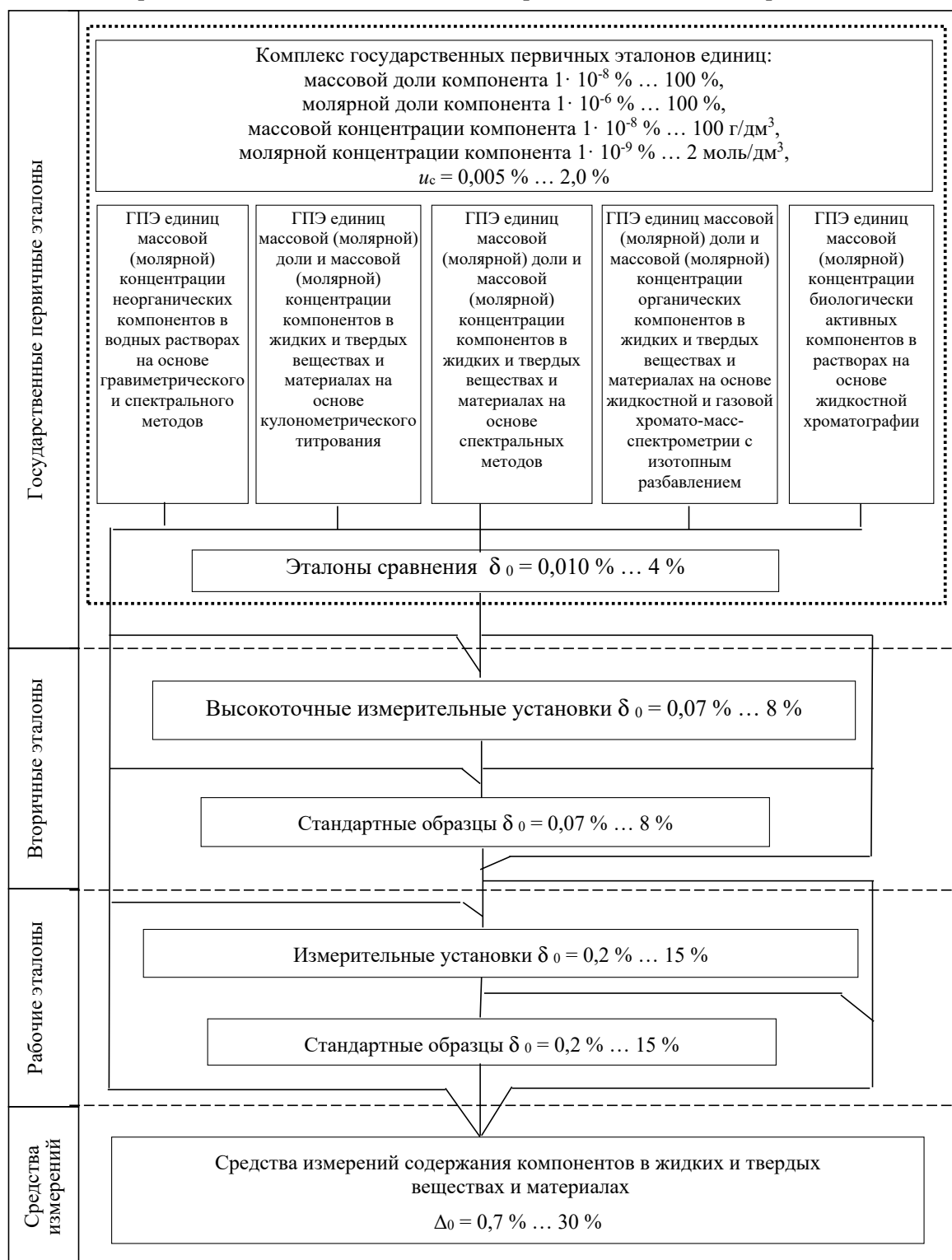


Рис. 10. Чертеж государственной поверочной схемы ГЭТ 208-2014

Fig. 10. A drawing of the State Verification Scheme GET 208-2014



Рис. 11. Прослеживаемость аттестованных значений стандартных образцов от ГВЭТ 208-1 до ГЭТ 208

Fig. 11. Traceability of certified values of reference materials from GVET 208-1 to GET 208

В настоящий момент реализуются обе линии передачи единиц величин. Первая – в целом не вызывает вопросов. Она позволяет через систему подчиненных эталонов реализовывать классическую передачу единиц величин «компонент – в компонент» для вторичных и рабочих эталонов, а также осуществлять передачу единиц величин вторичным эталонам через область компетенции.

Вторая линия передачи единиц величин предполагает, что СО выполняет функцию эталона сравнения, хранит и передает единицу величины и позволяет продемонстрировать прослеживаемость результатов поверки, калибровки и измерений к ГЭТ 208. В этом случае СО отечественных производителей, выпускаемые без применения утвержденных разрядных эталонов соответствующих единиц величин, но с использованием аттестованных на ГЭТ 208 СО, связаны с ГПЭ и, следовательно, обеспечены метрологической прослеживаемостью к ГЭТ 208.

Наличие второй линии позволяет создавать на основе прослеживаемых СО другие СО производных величин или величин другого рода [18]. Примером демонстрации прослеживаемости к ГЭТ 208 по второй линии

является охарактеризованный по расчетно-экспериментальной процедуре приготовления ГСО 11753, прослеживаемость аттестованного значения которого в части содержания хлорорганических соединений реализована посредством применения ГСО 11533²³, аттестованного на ГЭТ 208.

Новая ГПС тоже не совершенна: большое число важных деталей требует дополнительных пояснений и проработки. Например, при актуализации ГПС предполагалось, что расположение СО и измерительных установок в одном поле должно демонстрировать их взаимосвязь. Добиться подобного эффекта можно было бы двумя путями:

- 1) применением охватывающей квадраты пунктирной рамки: рис. 14, часть А;
- 2) применением связывающей их горизонтальной линии: рис. 14, часть Б.

Однако в ГОСТ 8.061–80 таких возможностей не предусмотрено.

²³ Аттестованные характеристики ГСО 11533 – массовая доля хлорбензола (%), молярная доля хлорбензола (%).

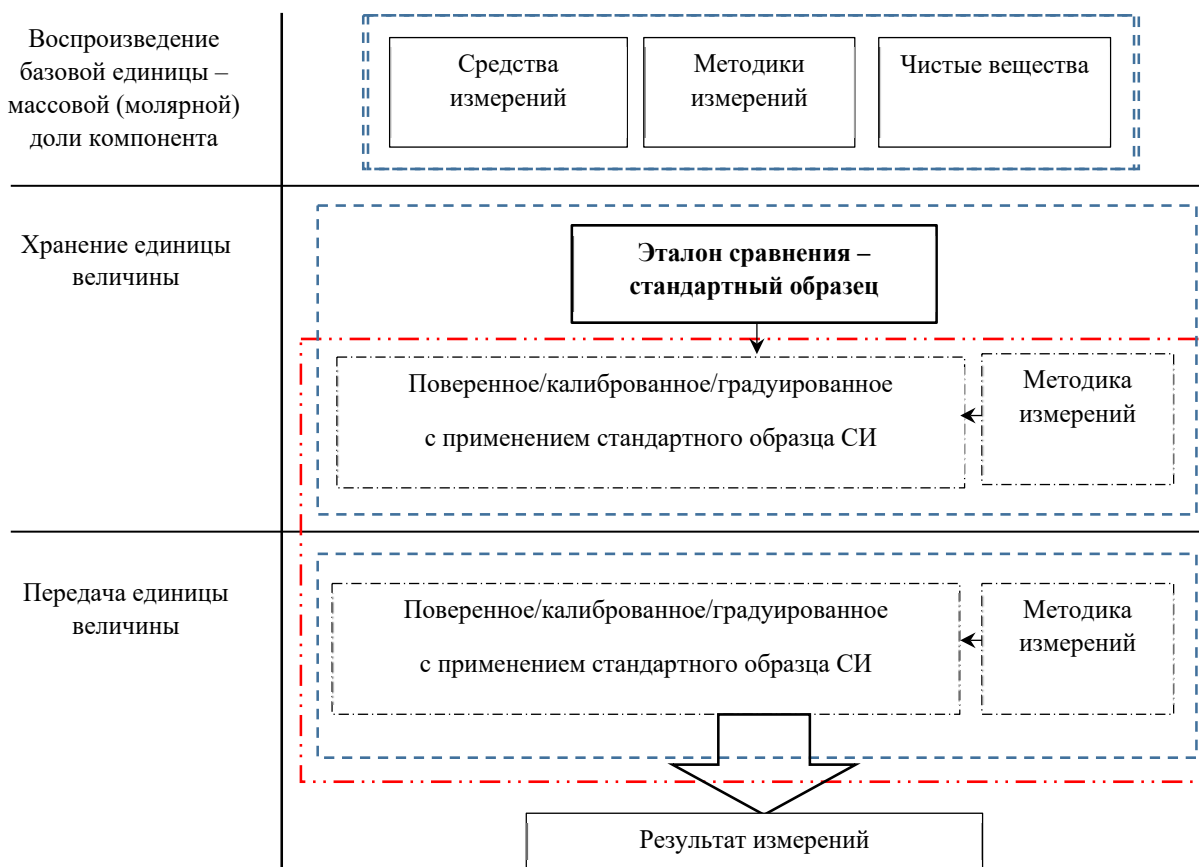


Рис. 12. Схематичное изображение структурных элементов процессов воспроизведения, хранения и передачи единицы величины

Fig. 12. Schematic representation of the structural elements of the processes of reproduction, storage, and transmission of a measurement unit

Кроме того, вызывает вопросы трактование методов передачи единиц физико-химических величин.

Имеющиеся несовершенства не мешают утверждать, что главная задача актуализации ГПС была решена: в ГПС документировано, что материализованной частью и средством передачи единицы величины является не только входящее в его состав оборудование, но и СО – носитель единицы моля органического компонента, который транспортирует, хранит и передает единицу величины, аналогично гире – рабочему эталону единицы массы. Именно через СО напрямую или косвенно обеспечивается прослеживаемость результатов поверки, калибровки и измерений к единицам величин, воспроизводимым на ГЭТ 208.

Важно повторить, что процесс передачи единицы в области физико-химических измерений осуществляется не только при поверке – значимом, но не единственном способе применения СО, но и при калибровке/градуировке средств измерений и испытаниях СО. На наш

взгляд, действующая редакция ГПС демонстрирует связь между данными процессами и СО более четко и прозрачно. Универсальные средства измерений (хроматографы, масс-спектрометры, спектрофотометры и др.), широко применяемые в области органического анализа, калибруют/градуируют не с помощью СО, который по тем или иным причинам был выбран в качестве средства поверки, а с применением СО состава конкретных органических компонентов – аналитов (что обеспечивает прослеживаемость «компонент – в компонент» к единицам величин, характеризующим химический состав веществ и материалов).

Таким образом, действующая ГПС заметно лучше учитывает особенности передачи единиц величин в области органического анализа и позволяет не только передавать единицы величин на нижестоящие эталоны, но и определяет место и статус СО, выполняющих функции эталонов сравнения. Эталоны сравнения – СО – являются коммерческим продуктом и могут быть

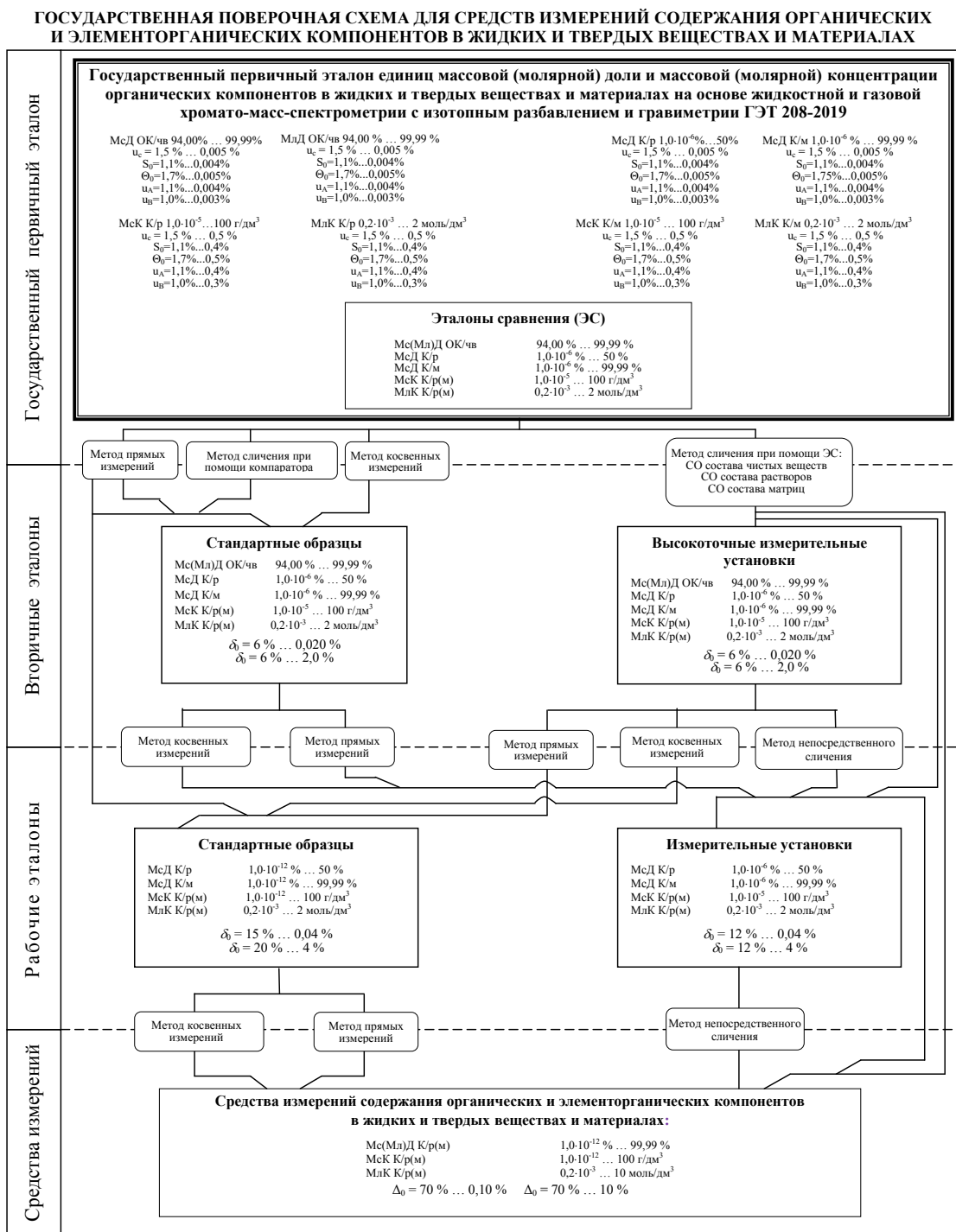


Рис. 13. Чертеж Государственной поверочной схемы ГЭТ 208-2014 в соответствии с МД1 МОЗМ «Элементы закона по метрологии» [22]

Fig. 13. A drawing of the State Verification Scheme GET 208-2014 in accordance with MD1 OIML «Elements of the Law on Metrology» [22]

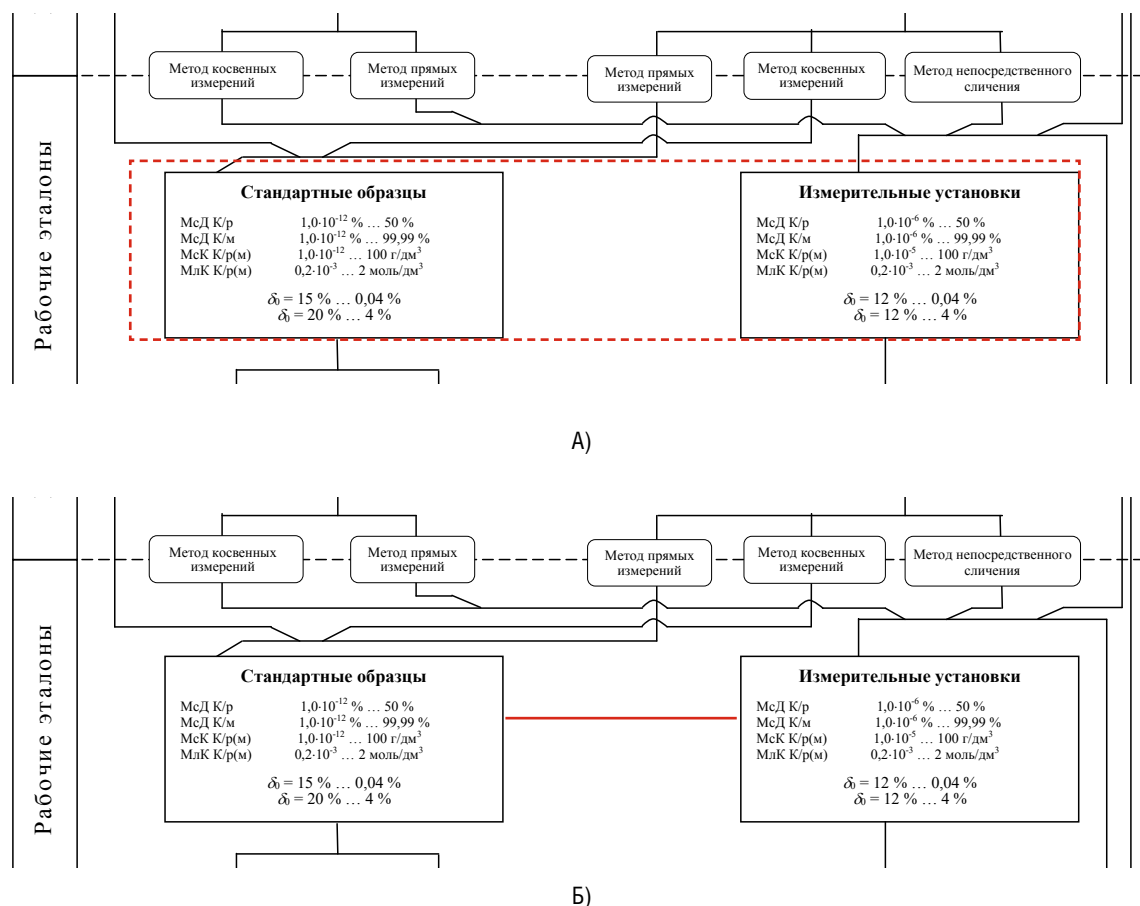


Рис. 14. Варианты объединения эталонных установок и их продукции – стандартных образцов – для демонстрации неразрывной связи между ними

Fig. 14. Options for combining reference installations and their products (reference materials) to demonstrate the inextricable link between them

использованы для обеспечения метрологической прослеживаемости результатов измерений органических компонентов в целях поверки, калибровки и при реализации методик измерений.

Ассортимент аттестованных на ГЭТ 208 СО постоянно растет. В 2021 году для обеспечения метрологической прослеживаемости результатов измерений соответствующих единиц величин на ГЭТ 208 были выполнены работы по воспроизведению следующих единиц величин: «массовая доля гаксахлорбензола», «массовая доля *n*-додекана», «массовая доля *n*-гептана», «массовая доля *n*-гексадекана», «массовая доля гексахлорциклогексана», «массовая доля бензола», «массовая доля резерпина», «массовая доля кофеина», «массовая доля глюкозы», «массовая доля сахарозы», «массовая доля антрацена» и аттестована серия стандартных образцов.

Метрологические характеристики стандартных образцов приведены в табл. 13.

Заклучение

В ходе проведенного исследования выполнен обзор метрологических возможностей ГЭТ 208 и представлены данные, подтверждающие эквивалентность российского государственного эталона и национальных эталонов других государств-подписантов соглашения CIPM MRA.

Референтные материалы – СО состава чистых веществ, растворов и матриц, разработанные с помощью ГЭТ 208, могут применяться для демонстрации метрологической прослеживаемости к ГЭТ 208 результатов измерений, получаемых по методикам поверки и калибровки эталонов и средств измерений, а также по методикам измерений (включая референтные и первичные референтные методики) содержания соответствующих компонентов в различных объектах при осуществлении деятельности в области мониторинга и охраны окружающей среды, при производстве фармацевтической, пищевой и других видов продукции.

Таблица 13. Метрологические характеристики стандартных образцов, аттестованных на ГЭТ 208-2014
Table 13. Metrological characteristics of reference materials certified to GET 208-2014

Наименование стандартного образца	Интервал допускаемых аттестованных значений массовой доли компонента w_B , %	Допускаемое значение расширенной неопределенности аттестованного значения $U^{(1)}$ при $k=2$, %
ГСО 12101–2022 СО состава гексахлорбензола	от 97,50 до 99,00 вкл. св. 99,00 до 99,55 вкл.	$0,2 \cdot (100 - w_B) + 0,02$ $0,2 \cdot (100 - w_B) + 0,05$
ГСО 12133–2023 СО состава <i>n</i> -додекана	98,40–99,70	$0,284 \cdot (100 - w_B) + 0,03$
ГСО 12062–2022 СО состава <i>n</i> -гептана	99,00–99,90	$0,02^{(2)}$
ГСО 11731–2021 СО состава <i>n</i> -гексадекана	98,00–99,98	$0,10^{(2)}$
ГСО 12102–2022 СО состава линдана	от 96,50 до 99,00 вкл. св. 99,00 до 99,70 вкл.	$0,14 \cdot (100 - w_B) + 0,02$ $0,12 \cdot (100 - w_B) + 0,04$
ГСО 11988–2022 СО состава бензола	99,90–99,98	$0,8 \cdot (100 - w_B)$
ГСО 12061–2022 СО состава резерпина	99,3–99,85	$0,46 \cdot (100 - w_B)$
ГСО 12060–2022 СО состава кофеина	от 96,70 до 99,96 вкл. св. 99,96 до 99,98 вкл.	$0,4 \cdot (100 - w_B)$ $0,9 \cdot (100 - w_B)$
ГСО 11989–2022 СО состава глюкозы	99,50–99,85	$0,10^{(2)}$
ГСО 12134–2023 СО состава сахарозы	от 98,70 до 99,96 вкл. св. 99,96 до 99,98 вкл.	$0,4 \cdot (100 - w_B)$ $0,9 \cdot (100 - w_B)$
ГСО 12059–2022 СО состава антрацена	99,00–99,80	$0,36 \cdot (100 - w_B)$

¹⁾ Численно равно границам абсолютной погрешности аттестованного значения $CO \pm \Delta$ (в %) при $P=0,95$.

²⁾ Допускаемое значение относительной расширенной неопределенности аттестованного значения.

В 2022 году на ГЭТ 208 завершены работы по аттестации СО состава чистых органических веществ маркеров клинической диагностики – мочевины и мочевой кислоты, а также СО состава мочевины и мочевой кислоты в матричном материале – сыворотке крови человека.

В настоящее время на ГЭТ 208 выполняется разработка комплекса СО состава чистых органических веществ (ароматических углеводов, алкилкарбонатов, искусственных подсластителей и пестицидов), а также СО состава растворов и матриц (всего – более 40 новых типов СО) для обеспечения единства измерений в приоритетных областях народного хозяйства.

Подведем итог. Формируемая в РФ база национальных эталонных материалов – эталонов сравнения и СО

состава чистых веществ, высокоточных СО состава растворов органических компонентов и матриц – позволит создать действующую систему прослеживаемости в области органического анализа и гарантировать признание результатов измерений российских лабораторий на международном уровне в интересах свободной торговли, а также обеспечит технологический суверенитет РФ в части метрологического обеспечения измерений.

Благодарности: Разработка и совершенствование ГЭТ 208 выполнены в рамках договоров о предоставлении субсидий на безвозмездной и безвозвратной основе на возмещение затрат, связанных

с осуществлением мероприятий в области обеспечения единства измерений (разработка и совершенствование государственных первичных эталонов единиц величин и государственных эталонов единиц величин) «Разработка Государственного первичного эталона единиц массовой доли органических компонентов» и «Совершенствование Государственного первичного эталона единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением и гравиметрии ГЭТ 208–2014».

Acknowledgments: Development and improvement of GET 208 were carried out within the framework of contracts on the provision of subsidies on a gratuitous and irrevocable basis to reimburse costs associated with the implementation of measures in the field of ensuring the uniformity of measurements (development and improvement of state primary standards of measurement units and state standards of measurement units) «Development of the State Primary Standard of units of mass fraction of organic components» and «Improvement of the State Primary Standard of units of mass (molar) fraction and mass (molar) concentration of organic components in liquid and solid substances

and materials based on liquid and gas chromatography-mass spectrometry with isotope dilution and gravimetry GET 208–2019».

Вклад соавторов: Михеева А. Ю. – определение замысла статьи, работа с литературными данными, подготовка первоначального варианта и доработка текста статьи; Ткаченко И. Ю. – работа с литературными данными, подготовка первоначального варианта и доработка текста статьи; Крылов А. И. – формирование концепции работы, критический анализ материалов статьи.

Author Contributions: Mikheeva A. Yu. – definition of the article concept, work with literary data, preparation of the initial and final version of the article; Tkachenko I. Yu. – work with literary data, preparation of the initial and final version of the article; Krylov A. I. – development of the concept, critical analysis of the article materials.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Автор А. И. Крылов является членом редакционного совета журнала «Эталон. Стандартные образцы»

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. A. I. Krylov is a member of the editorial board of the journal «Measurement Standards. Reference Materials».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Михеева А. Ю., Крылов А. И. Прослеживаемость в органическом анализе. Ч. 1: Эквивалентность национальных и международных эталонов // Эталон. Стандартные образцы. 2020. Т. 16, № 3. С. 5–21. <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2020-16-3-5-21>
2. Caseri W. Initial organotin chemistry // Journal of Organometallic Chemistry. 2014. Vol. 751. P. 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.08.009>
3. Ayrey G., Man F. P., Poller R. C. Mechanism of thermal stabilization of PVC by organotin compounds: scavenging of chlorine atoms // Journal of Organometallic Chemistry. 1979. Vol. 173, № 2. P. 171–174.
4. Международная система единиц (SI) / Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. 9-е изд. М.: Росстандарт, 2019. 100 с.
5. Mass fraction assignment of folic acid in a high purity material / S. Westwood [et al.] // Metrologia. 2018. Vol. 55, № 1A. P. 08013. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/55/1A/08013>
6. Mass fraction assignment of Bisphenol-A high purity material / S. Westwood [et al.] // Metrologia. 2021. Vol. 58, № 1A. P. 08015. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/58/1A/08015>
7. CCQM-K131 Low-polarity analytes in a multicomponent organic solution: polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in acetonitrile / D. L. Duewer [et al.] // Metrologia. 2019. Vol. 56, № 1A. P. 08003. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/56/1A/08003>
8. High polarity analytes in biological matrix: determination of urea and uric acid in human serum (CCQM-K109) / Q. Liu [et al.] // Metrologia. 2019. Vol. 56, № 1A. P. 08006. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/56/1A/08006>
9. High polarity analytes in food – enrofloxacin and sulfadiazine in bovine tissue (CCQM-K141) / A. Windust [et al.] // Metrologia. 2019. Vol. 56, № 1A. P. 08005. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/56/1A/08005>
10. Mass fraction assignment of Amino Acids in acidic aqueous solution (CCQM-K78.a) / S. Westwood [et al.] // Metrologia. 2019. Vol. 56, № 1A. P. 08010.
11. CCQM-K146 low-polarity analyte in high fat food: benzo[a]pyrene in olive oil / X. Li [et al.] // Metrologia. 2020. Vol. 57, № 1A. P. 08017. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/57/1A/08017>
12. Final report on key comparison CCQM-K55.c (L-(+)-Valine): Characterization of organic substances for chemical purity / S. Westwood [et al.] // Metrologia. 2014. Vol. 51, № 1A. P. 08010. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/51/1A/08010>

13. Key Comparison Study – Organic Solvent Calibration Solution – Gravimetric preparation and value assignment of aflatoxin B1 (AfB1) in acetonitrile (ACN) / R. D. Josephs [et al.] // *Metrologia*. 2022. Vol. 59, № 1A. P. 08002. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/59/1A/08002>
14. Метрологическое обеспечение измерений содержания фталатов: стандартный образец состава раствора шести приоритетных фталатов в метаноле / А. И. Крылов [и др.] // *Эталоны. Стандартные образцы*. 2021. Т. 17, № 3. С. 5–19. <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2021-17-3-5-19>
15. CCQM-K102: polybrominated diphenyl ethers in sediment / M. Ricci [et al.] // *Metrologia*. 2017. Vol. 54, № 1A. P. 08026. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/54/1A/08026>
16. Measurement of heavy metals and organo-tin in leather powder /L. D. Ma // *Metrologia*. 2018. Vol. 55, № 1A. P. 08020. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/55/1A/08020>
17. Разработка государственного вторичного эталона и стандартных образцов состава на основе жидкостной и газовой хроматографии / О. С. Шохина [и др.] // *Стандартные образцы*. 2017. Т. 13, № 1. С. 9–26. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26>
18. Международный словарь по метрологии: основные и общие понятия и соответствующие термины: пер. с англ. и фр. / Всерос. науч.-исслед. ин-т метрологии им. Д. И. Менделеева, Белорус. гос. ин-т метрологии. Изд. 2-е, испр. СПб.: НПО Профессионал, 2010. 82 с.
19. О пересмотре Международной системы единиц (SI) // *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2019. Т. 85, № 8. С. 67–69. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2019-85-8-67-69>
20. Heggum C. Codex Alimentarius; eds. McSweeney P. L. H., McNamara J. P. // *Encyclopedia of Dairy Sciences* (Third Edition). 2022. P. 726–736. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00241-5>
21. CCQM-K133 Low-polarity analytes in plastics : Phthalate esters in polyvinyl chloride (PVC) : Key comparison track C, draft B report, 14 december 2020 / Mingwu S., Weihua W., Numata M. // BIPM [website]. URL: https://www.bipm.org/documents/20126/48766271/OAWG_20_065.pdf/fc609772-3988-a578-46e9-3f96d2af9679
22. OIML D1:2020 (E) National metrology systems – Developing the institutional and legislative Framework // International Organization of Legal Metrology [website]. URL: https://www.oiml.org/en/publications/documents/en/files/pdf_d/d001-e20.pdf

REFERENCE

1. Mikheeva A. Yu., Krylov A. I. Traceability in organic analysis. Report 1: Equivalence of the national and international measurement standards. Measurement Standards. Reference Materials. 2020;16(3):5–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2020-16-3-5-21>
2. Caseri W. Initial organotin chemistry. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2014;751:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.08.009>
3. Ayrey G., Man F. P., Poller R. C. Mechanism of thermal stabilization of PVC by organotin compounds: scavenging of chlorine atoms. *Journal of Organometallic Chemistry*. 1979;173(2):171–174.
4. The International System of Units (SI). 9th ed. BIPM, 2019. 104 p. (Russ. ed.: The International System of Units (SI). Moscow: Rosstandart; 2019. 100 p.). (In Russ.).
5. Westwood S., Josephs R., Choteau T., Daireaux A., Stoppacher N., Wielgosz R. et al. Mass fraction assignment of folic acid in a high purity material. *Metrologia*. 2018;55(1A):08013. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/55/1A/08013>
6. Westwood S., Martos G., Josephs R., Choteau T., Wielgosz R., Davies S. et al. Mass fraction assignment of Bisphenol-A high purity material. *Metrologia*. 2021;58(1A):08015. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/58/1A/08015>
7. Duewer D. L., Sander L. C., Wise S. A., Lipka K., Philipp R., Hein S. et al. CCQM-K131 Low-polarity analytes in a multicomponent organic solution: polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in acetonitrile. *Metrologia*. 2019;56(1A):08003. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/56/1A/08003>
8. Liu Q., Liu H., Chen Y., Yong S., Teo H. L., Wong L., Teo T. L. et al. High polarity analytes in biological matrix: determination of urea and uric acid in human serum (CCQM-K109). *Metrologia*. 2019; 56(1A):08006. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/56/1A/08006>
9. Windust A., McRae G., Meija J., Mester Z., Melanson J. E., Croft M. et al. High polarity analytes in food – enrofloxacin and sulfadiazine in bovine tissue (CCQM-K141). *Metrologia*. 2019;56(1A):08005. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/56/1A/08005>
10. Westwood S., Josephs R., Choteau T., Daireaux A., Wielgosz R., Melanson J. Mass fraction assignment of Amino Acids in acidic aqueous solution (CCQM-K78.a). *Metrologia*. 2019;56(1A):08010. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/56/1A/08010>
11. Li X., Li H., Zhang Q., Lu X., Li S., Koch M., Polzer J. CCQM-K146 low-polarity analyte in high fat food: benzo[a]pyrene in olive oil. *Metrologia*. 2020;57(1A):08017. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/57/1A/08017>
12. Westwood S., Josephs R., Choteau T., Daireaux A., Wielgosz R., Davies S. et al. Final report on key comparison CCQM-K55.c (L-(+)-Valine): Characterization of organic substances for chemical purity. *Metrologia*. 2014;51(1A):08010. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/51/1A/08010>
13. Josephs R. D., Bedu M., Daireaux A., Li X., Li X., Guo Z. Key Comparison Study – Organic Solvent Calibration Solution – Gravimetric preparation and value assignment of aflatoxin B1 (AfB1) in acetonitrile (ACN). *Metrologia*. 2022;59(1A):08002. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/59/1A/08002>
14. Krylov A. I., Mikheeva A. Y., Budko A. G., Tkachenko I. Yu. Metrological support of phthalate content measurements: reference material for the composition of a solution of six priority phthalates in methanol. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2021;17(3):5–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2687-0886-2021-17-3-5-19>

15. Ricci M., Shegunova P., Conneely P., Becker R., Torres M. M., Osuna M. A. CCQM-K102: polybrominated diphenyl ethers in sediment. *Metrologia*. 2017;54(1A):08026. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/54/1A/08026>
16. Ma L. D., Wang Q., Wei C., Wong Y. L., Tang P. O., Lee H. M., Sze K. L. Measurement of heavy metals and organo-tin in leather powder. *Metrologia*. 2018;55(1A):08020. <https://doi.org/10.1088/0026-1394/55/1A/08020>
17. Shokhina O. S., Medvedevskikh M. Yu., Krasheninina M. P., Makarova S. G., Krylov A. I., Tkachenko I. Yu. et al. Development of the state secondary measurement standard and certified reference materials for composition on the basis of liquid and gas chromatography. *Reference Materials*. 2017;13(1):9–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26>
18. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM) // ISO [website]. URL: https://www.iso.org/sites/JCGM/VIM/JCGM_200e_FILES/MAIN_JCGM_200e/Start_e.html
19. On the revision of the international system of units (SI). *Industrial laboratory. Diagnostics of materials*. 2019;85(8):67–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2019-85-8-67-69>
20. Heggum C. Codex Alimentarius. In: McSweeney P. L. H., McNamara J. P. eds. Encyclopedia of dairy sciences (Third edition). Academic Press; 2022:726–736. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818766-1.00241-5>
21. CCQM-K133 Low-polarity analytes in plastics : Phthalate esters in polyvinyl chloride (PVC) : Key comparison track C, draft B report, 14 december 2020: eds. Mingwu S., Weihua W., Numata M. Accessed January 20, 2022. https://www.bipm.org/documents/20126/48766271/OAWG_20_065.pdf/fc609772-3988-a578-46e9-3f96d2af9679
22. OIML D1:2020 (E) National metrology systems – Developing the institutional and legislative Framework. Accessed January 20, 2022. https://www.oiml.org/en/publications/documents/en/files/pdf_d/d001-e20.pdf

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- ISO 17511:2020 In vitro diagnostic medical devices – Requirements for establishing metrological traceability of values assigned to calibrators, trueness control materials and human samples ISO 15189 // International Organization for Standardization [website]. URL: <https://www.iso.org/ru/standard/69984.html>
- ISO 15193:2009 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in samples of biological origin – Requirements for content and presentation of reference measurement procedures // International Organization for Standardization [website]. URL: <https://www.iso.org/standard/42021.html>
- ISO 15194:2009 In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in samples of biological origin – Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation // International Organization for Standardization [website]. URL: <https://www.iso.org/standard/42022.html>
- ISO 15195:2018 Laboratory medicine – Requirements for the competence of calibration laboratories using reference measurement procedures // International Organization for Standardization [website]. URL: <https://www.iso.org/standard/69824.html>
- NIST SRM 1647f Standard reference material priority pollutant polycyclic aromatic hydrocarbons in acetonitrile, certificate of analysis // MERCK [website]. URL: <https://www-s.nist.gov/srmors/certificates/1647F.pdf>
- ГОСТ 8.061–80 Национальный стандарт Российской Федерации. Государственная система обеспечения единства измерений. Поверочные схемы. Содержание и построение. Основные положения = State system for ensuring the uniformity of measurements. Verification schedules. Scope and layout. М.: ИПК Издательство стандартов, 2002. 11 с.
- ГОСТ 8.885-2015 Национальный стандарт Российской Федерации. Государственная система обеспечения единства измерений. Эталоны. Основные положения = State system for ensuring the uniformity of measurements. Measurement standards. Basic principles. М.: Стандартинформ, 2019. 10 с.
- ГОСТ Р 8.735.0–2011 Национальный стандарт Российской Федерации. Государственная система обеспечения единства измерений. Государственная поверочная схема для средств измерений содержания компонентов в жидких и твердых веществах и материалах = State system for ensuring the uniformity of measurements. State verification schedule for instruments measuring the content of components in liquid and solid media. Basic principles. М.: Стандартинформ, 2012. 13 с.
- ГОСТ Р 8.735.2–2013 Государственная система обеспечения единства измерений. Государственная поверочная схема для средств измерений содержания органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах. Передача единиц от государственного первичного эталона на основе жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением и гравиметрии = State system for ensuring the uniformity of measurements. State verification schedule for instruments measuring the content of components in liquid and solid media. Basic principles. М.: Стандартинформ, 2014. 11 с.
- ГСО 10732–2015 Стандартный образец утвержденного типа состава пестицида 4,4'-ДДТ (4,4'-ДДТ-Т СО УНИИМ) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/389450>
- ГСО 10833–2016 Стандартный образец утвержденного типа состава раствора бенз(а)пирена в ацетонитриле (C20H12 СО УНИИМ) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/389354>

ГСО 11366–2019 Стандартный образец утвержденного типа состава раствора эфиров ортофталевой кислоты (фталатов) в метаноле (6Фтл-ВНИИМ) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/719094>

ГСО 11533–2020 Стандартный образец утвержденного типа состава хлорбензола (ХлБ-ВНИИМ) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/1305712>

ГСО 11753–2021 Стандартный образец утвержденного типа массовой доли хлорорганических соединений в нефтепродуктах (ХО-НП-СХ) // Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений : официальный сайт. URL: <https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/19/items/1393707>

Об обеспечении единства измерений: Федер. закон Рос. Федерации от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ: принят Гос. Думой Федер. Собрания Рос. Федерации 11 июня 2008 г.: одобрен Советом Федерации Федер. Собр. Рос. Федерации 18 июня 2008 г. (в редакции от 11 июня 2021 г. № 170-ФЗ) // Официальный интернет-портал правовой информации [сайт]. URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&firstDoc=1&lastDoc=1&nd=102122832>

Об утверждении Государственного первичного эталона единиц массовой (молярной) доли и массовой (молярной) концентрации в жидких и твердых веществах и материалах на основе жидкостной и газовой хромато-масс-спектрометрии с изотопным разбавлением и гравиметрии: Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 декабря 2019 г. № 3390 // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : официальный сайт. 2020. URL: <https://docs.cntd.ru/document/564319510>

Об утверждении Государственной поверочной схемы для средств измерений органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах: Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 10 июня 2021 г. № 988.

Об утверждении Государственной поверочной схемы для средств измерений органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах: Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 мая 2015 г. № 598.

Регламент Европейского Парламента и Совета Европейского Союза 2017/746 от 5 апреля 2017 г. о медицинских изделиях для диагностики *in vitro*, а также об отмене Директивы 98/79/ЕС и Решения 2010/227/ЕС Европейской Комиссии (Страсбург, 5 апреля 2017 г.) // Портал ГАРАНТ.РУ [сайт]. URL: <https://base.garant.ru/72074006/#friends>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михеева Алена Юрьевна – канд. хим. наук, заместитель руководителя научно-исследовательского отдела госэталонов в области органического и неорганического анализа ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 19

e-mail: a.mikheeva@vniim.ru

ResearcherID: B-6506–2019

<https://orcid.org/0000-0003-1032-5653>

Ткаченко Ирина Юрьевна – руководитель сектора производства стандартных образцов органических и неорганических веществ ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 19

e-mail: i.y.tkachenko@vniim.ru

Крылов Анатолий Иванович – д-р хим. наук, руководитель отдела госэталонов в области органического и неорганического анализа ФГУП «ВНИИМ им. Д. И. Менделеева»

Россия, 190005, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 19

e-mail: a.i.krylov@vniim.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alena Y. Mikheeva – Cand. Sci. (Chem.), Deputy Head of the scientific and research department of state standards in the field of organic and inorganic analysis, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology

19 Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190005, Russia

e-mail: a.mikheeva@vniim.ru

ResearcherID: B-6506–2019

<https://orcid.org/0000-0003-1032-5653>

Irina Yu. Tkachenko – Head of the sector for the production of reference materials of organic and inorganic substances, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology

19 Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190005, Russia

e-mail: i.y.tkachenko@vniim.ru

Anatoliy I. Krylov – Dr. Sci. (Chem.), Head of the scientific and research department of state standards in the field of organic and inorganic analysis, D. I. Mendeleyev Institute for Metrology

19 Moskovsky ave., St. Petersburg, 190005, Russia

e-mail: a.i.krylov@vniim.ru