

Metrologická návaznost certifikovaných hodnot vlastností referenčních materiálů, referenční materiály a akreditace

J. Kratochvíla

Metrologická návaznost je definována ve VIM (ISO/IEC 99:2007, 2.41- TNI 010115:2009) jako „vlastnost výsledku měření, pomocí níž může být výsledek vztažen ke stanovené referenci přes dokumentovaný nepřerušovaný řetězec kalibrací, z nichž každá se podílí svým příspěvkem na stanovené nejistotě měření“. Jinými slovy, je-li výsledek měření deklarován jako metrologicky návazný, je nutné specifikovat, k jaké referenci byla metrologická návaznost stanovena. Může to být základní veličina mezinárodního systému jednotek SI (jako je mol či sekunda), odvozená veličina (jako je hmotnostní zlomek), definovaná stupnice (jako je pH), hodnota reprezentovaná referenčním materiálem (RM) nebo hodnota plynoucí z použití metody popsané v národní či mezinárodní normě.

V případě referenčních materiálů pro fyzikální vlastnosti (přístrojů a analytických měřících systémů) je obvykle možné stanovit metrologickou návaznost pomocí série kalibrací „měřidla“ k příslušným základním veličinám SI (například certifikace referenčního materiálu pro specifickou tepelnou kapacitu je založena na měření elektrické energie, teploty a hmotnosti). Všechny tyto hodnoty jsou snadno návazné k jednotkám SI prostřednictvím měřidel kalibrovaných nebo návazných k etalonům/standardům uchovávaným národními metrologickými laboratořemi.

U referenčních materiálů pro chemické složení často spočívá stanovení metrologické návaznosti přidělených hodnot ve více krocích. Například množství předmětného analytu se obvykle stanovuje na základě fyzikální odezvy analytického přístroje pouze následně, po provedení řady procesů, jako jsou odběr krve (vzorkování), ředění nebo extrakce, chromatografického dělení nebo tradičních metod klasické „mokré“ či „suché“ chemické analýzy. Každý z těchto procesů může představovat článek řetězu metrologické návaznosti finálního výsledku měření a každý přispívá k nejistotě finálního výsledku. Analytik musí tudíž posoudit vliv celého

měřícího procesu na hodnotu veličiny, a buď odhadnout hodnotu nejistoty vlastním postupem, či převzít hodnotu odhadnuté nejistoty z dostupného relevantního zdroje (údaje výrobce, mezinárodní doporučení, údaje odborné literatury atd.). To představuje někdy například schopnost kompletně zachovávat měřený analyt, buď beze změny, nebo stechiometricky převedený na jinou chemickou formu a oddělit analyt od látek, které interferují při koncovém instrumentálním analytickém měření a určit, jakým příspěvkem se každý krok podílí na nejistotě finálního výsledku měření.

Musí se věnovat pozornost tomu, aby měřená veličina byla adekvátně definována. Měřená veličina může být například definována jako hmotnost mědi v daném objemu krve a vyjádřena v jednotkách gram na litr, nebo jako látkové množství kreatininu na objem moči, vyjádřena v jednotkách mol na litr či kilogram, nebo jako katalytická koncentrace enzymu v jednotkách $\mu\text{kat/l}$ a podobně.

Přidělení hodnot vlastností referenčním materiálům

V současné době se rezeznává několik postupů charakterizace vedoucí k přidělení hodnot vlastností referenčních materiálů.

Jednotlivá (primární/definitivní) metoda se volí tam, kdy vlastnost „je buď měřena přímo v základních měřících jednotkách nebo nepřimo ve vztahu k této jednotkám prostřednictvím fyzikální nebo chemické teorie vyjádřené exaktní matematickou rovnicí“. I když je taková takzvaná primární metoda k dispozici, je vhodné, aby dva či více analytiků provedlo nezávislá měření, přednostně na různých měřících/experimentálních zařízeních.

Obdobně se postupuje tam, kde je k dispozici „jen“ referenční metoda a primární/definitivní metoda zcela chybí (např. rutinní enzymy). Či dokonce máme k dispozici jen referenční materiál a ne už referenční metodu (např. proteiny a sérový referenční materiál ERM DA470k/IFCC).

Dalším způsobem je přidělení hodnoty na základě mezilaboratorního srovnání EHK (dle ČSN EN ISO/IEC 17043 a ISO 13528). To předpokládá existenci řady rovnocenně způsobilých klinických laboratoří využívajících metod, které byly nezávisle validovány a verifikovány, a předpokládá, že rozdíly mezi jednotlivými výsledky měření jsou statistického charakteru a mohou být tudíž zpracovávány výhradně statistickými postupy. Tento přístup k certifikaci musí zahrnovat přiměřené hodnocení, které bude vycházet z technických znalostí a rozvah. Statistické zpracování dat by nemělo hrát dominantní roli. Podskupinou tohoto postupu je situace, kdy analýza

je specifická podle dané měřicí metody či daného přístroje (peer group) jako je tomu například v případě některých proteohormonů, stanovení acidobazických parametru pCO_2 a pO_2 a podobně.

Metrologická návaznost hodnot vlastností přidělených referenčním materiálům se může (ale nemusí vždy) tedy pohybovat od rigorózního řetězce kalibrací instrumentace až k základním jednotkám SI a k použití dobře definované referenční metody. V každém jednotlivém případě pak musí výrobce referenčních materiálů uvážit jak aplikovat odpovídající postup a zkušební laboratoř jak takový referenční materiál bude používat. Podstatné je, že certifikát obsahuje prohlášení o metrologické návaznosti, které je vyjádřením toho, na jakých přístupech a postupech jsou hodnoty vlastností (včetně jejich nejistot) založeny. Certifikovaná hodnota bez těchto dodatečných informací je obecně považována u certifikovaného referenčního materiálu za nepřijatelnou.

Referenční materiály pro validaci a verifikaci [1].

V současné době se setkáváme převážně s třemi typy certifikovaných referenčních materiálů, a to SRM, CRM a ERM. SRM (standard reference material) je vyráběn v USA organizací NIST (National Institute of Standards and Technology). CRM (certified reference material) je pak obecný pojem pro certifikovaný referenční materiál

jako takový. ERM (European reference material) označuje evropské certifikované referenční materiály, které vznikají v kooperaci evropských referenčních organizací (zejména však německého BAM, belgického IRMM a britského LGC). Pro produkci RM výrobci jsou zásadní pokyny ISO 30 až 35, ale zejména Pokyn ISO 34 (Všeobecné požadavky na způsobilost výrobců referenčních materiálů), který bude dostupný letos v českém překladu. Nově je i připraven k publikaci nový dokument Pokyn ISO 80 (Development and Use of In House Reference Materials) text určený pro výrobu necertifikovaných RM „in house“ v laboratoři či na pracovišti. V anglické verzi by měl být po schválení na ISO/REMCO k dispozici opět letos.

Z hlediska matrice a interference je třeba zejména rozlišovat v oblasti laboratorní medicíny mezi CRM vodnými a spikovanými nejčastěji pro kalibrační účely a mezi CRM matričními. Matriční CRM jsou pak zejména významné a vhodné v laboratorní medicíně, protože vykazují většinou dostatečnou matriční přiměřenost ve vztahu ke zpracovávaným biologickým vzorkům.

RM různých typů a pro různé účely jsou v současné době dostupné v mnoha světových webových databázích. Tabulka 1 uvádí některé základní standardní světové databáze RM odborně trvale kontrolované a sledované.

Tabulka 1.

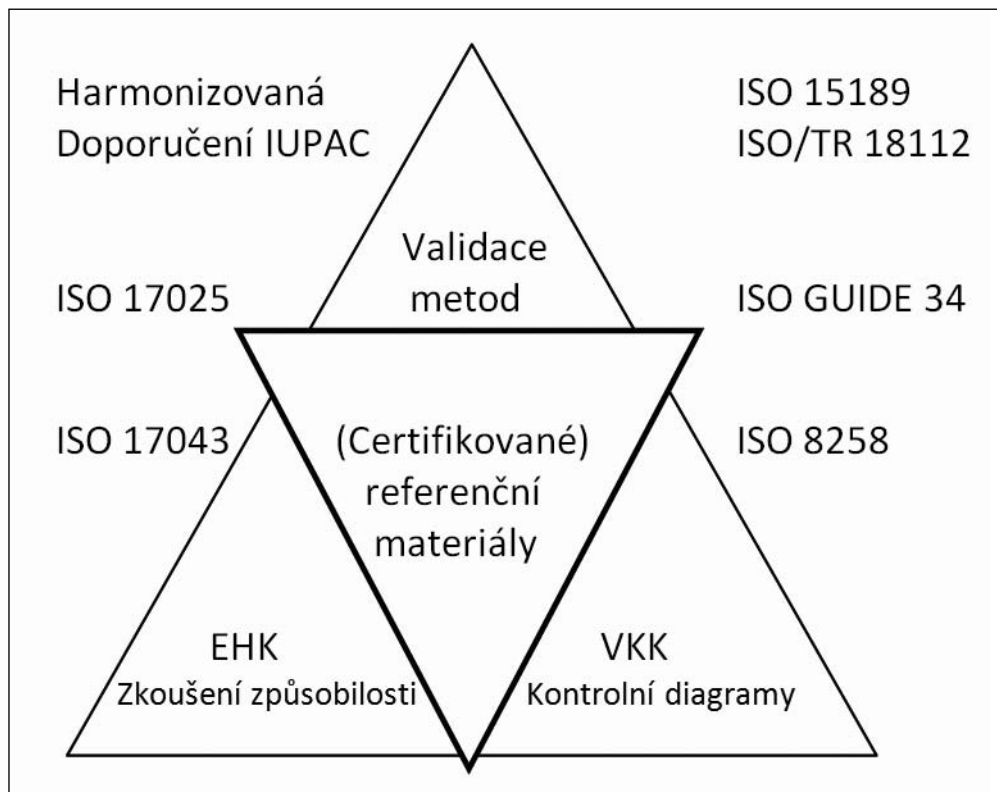
Zkratka organizace	Webová aplikace
COMAR	http://www.comar.bam.de
IRMM	http://irmm.jrc.ec.europa.eu/Pages/rmcatalogue.aspx
ERM	http://www.erm-crm.org/Pages/ermcrmCatalogue.aspx
NIST	http://www.nist.gov/srm
BAM	http://www.bam.de/en/fachthemen/referenzmaterialien/index.htm
LGC	http://www.lgcstandards.com/NewAdvancedSearch.aspx
AOAC	http://www.aoac.org/divisions/tdrm.html
VIRM	http://www.virm.net/
GeoReM	http://georem.mpch-mainz.gwdg.de/ http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751908X.2005.tb00904.x/pdf
INMETRO	http://www.inmetro.gov.br/metcientifica/mat_ref_cert.asp
IAEA	http://nucleus.iaea.org/rpst/ReferenceProducts/ReferenceMaterials/index.htm
NCRM	http://www.ncrm.org.cn/English/Home/Index.aspx
NMIJ	http://www.nmij.jp/english/service/C/
NRCC	http://www.nrc-cnrc.gc.ca/eng/services/inms/referencematerials.html

Perspektivy reference a akreditace.

V roce 2011 proběhl workshop technické divize pro referenční materiály a laboratorní management (TDRM/TDLM - Technical Division on Reference Materials and Laboratory Management), který se zabýval významem a praktickým využitím referenčních materiálů v akreditačních postupech dle ISO 17025 [1]. Jak známo pro účely pravdivosti, preciznosti a přesnosti v procesu akreditace dle ISO 17025 hrají referenční materiály (RM) klíčovou roli.

RM jsou i zásadní jak pro určení odhadu nejistot výsledků měření nebo určení metrologické návaznosti, stejně tak pro validaci a verifikaci měřících postupů.

Zajištění analytické kvality v klinické laboratoři a propojení akreditačních procesů se zkoušením způsobilosti a použitím referenčních materiálů dobře dokumentuje následující obrázek normativních prostředků [citace norem - 2].



Obr. 1

Literatura

1. Emmons H, Wietzel J, Budin J, Phillips M, Rimmer C, Zink D.: TDRM/TDLM workshop on reference materials and laboratory accreditation at AOAC annual meeting 2011. Accred Qual Assur 2012 in press.
2. Friedecký B, Šprongl L, Kratochvíla J, Plzák Z.: Doporučení k provádění validace a verifikace analytických metod v klinických laboratořích. (ČSKB 2010) Dostupné na: <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni>