



Referenciaanyagok labirintusában

XV. Hungalimetária 2025. Budapest

Sütő Péter
Merck Life Science Kft.

MERCK

Tartalom

1. Részletek a metrológia történetéből
2. Minőségi és mennyiségi referenciák
3. A referenciaanyagok az analitikában
 - típusok, visszavezethetőség
 - Mátrix RM vs tiszta RM
4. Merck referenciaanyagok

Metrológia

Első referencia – Egyiptom – kubit

Készültek másodlagos standardok is

Francia forradalom → metrikus rendszer (1795)

Nincs egységes rendszer

Hány font 1 véka zab (USA korai évek)?

- Connecticut: 24
- New Jersey: 32
- Kentucky: 33,5
- Washington: 36

SI: 1960 (7 alapegység – ref.: ma már fizikai állandók)



Minőségi és mennyiségi referenciák

1. Minőségi: azonosítás

- Szennyezők, hatóanyag...
- Spektroszkópia, kromatográfia, NMR



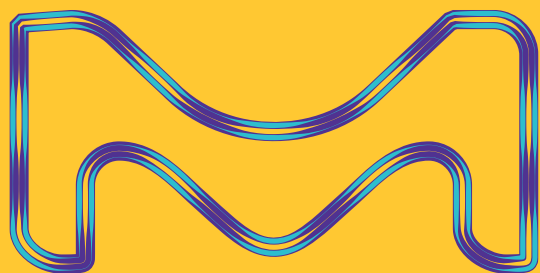
2. Mennyiségi: kvantitatív meghatározás

- Szabványoknak megfelelés
- Határérték
- Készülék kalibráció, verifikálás
- Bizonytalanság (honnan?)





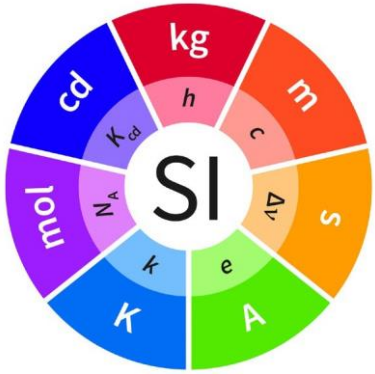
csopor^tosítás



MERCK

Minőségi osztályok

ISO útmutatók



Level of Certification & Traceability

Metrológiai (pl. NIST, NRC) vagy gyógyszerkönyvi std

- Egy hivatalos testület adja ki
- Legmagasabb szintű pontosság és visszavezethetőség

Tanúsított referenciaanyag (CRM) (ISO 17034, 17025)

- Legmagasabb szintű pontosság, bizonytalanság és visszavezethetőség egy SI alapegységhez
- Akkreditált referenciaanyag-gyártó által

Referenciaanyag (RM) (ISO 17034)

- Karakterizáció kevésbé szigorú, mint a CRM
- Akkreditált referenciaanyag-gyártó által

Analitikai Standard (ISO 9001)

- Bizonylat (CoA) elérhető
- Eltérő szintű információ

Reagents Grade / Research Chemical

- Tartalmazhat bizonylatot (CoA)
- Nem karakterizált referenciaanyagként

Csoportosítás minőségi osztály szerint

Analitikai Standard (ISO 9001)

Bizonylat (Certificate)

kiállítható bárki által, nincsen nemzetközi szabály

Referenciaanyag (ISO 17034) ^[1]

Kellően homogén, stabil

alkalmas a tervezett felhasználásra egy mérési eljárásban.

Tanúsított referenciaanyag/hiteles anyagminta (CRM - ISO17034, ISO17025)

referenciaanyag-tanúsítvány kíséri

- amely megadja **az előírt tulajdonság értékét**
- **bizonytalanságát** és a metrológiai **visszavezethetőségét**. ^[1]

^[1]Referenciaanyag-gyártók/előállítók akkreditálási programja NAR-01 11. sz. melléklet



ISO 17025 + ISO 17034 akkreditáció

ISO 17025: „General Requirements for **Competence of** Calibration and Testing **Laboratories**”

- Fontos: visszavezethetőség, mérési bizonytalanság, edukáció, infrastruktúra

ISO 17034: „General Requirements for the Competence of **Reference Material Producers**”

- Fontos: visszavezethetőség, mérési bizonytalanság, homogenitás, stabilitás, lejárát

ISO 17034 + 17025: “Gold Standard” Accreditation for Reference Material Producers

Csak kevés gyártó birtokolja

Kompetencia és megbízhatóság

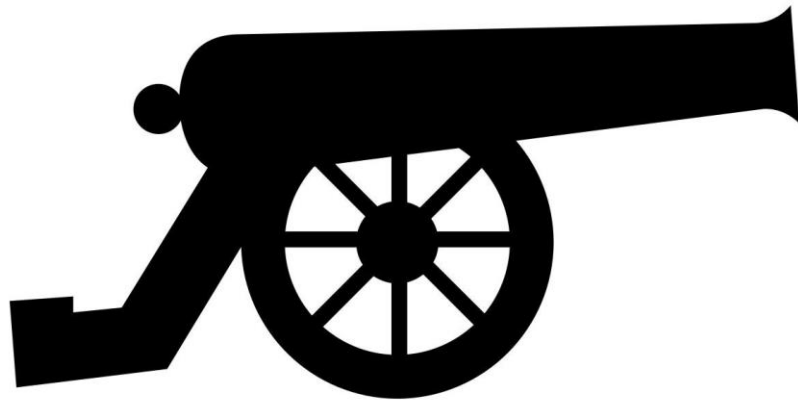
Minden Merck/Sigma-Aldrich CRM gyártóhely megfelel a kétszeres akkreditáltságnak!



Alkalmas a tervezett felhasználásra

Referenciaanyag kiválasztása – ISO, szabványok

Megfelelő dokumentáció



Bizonylatok

SIGMA-ALDRICH™

3050 Spruce Street, Saint Louis, MO 63103 USA
Website: www.sigmaaldrich.com
Email: USA techserv@sigmaaldrich.com
Outside USA eurtechserv@sigmaaldrich.com

Certificate of Analysis

Product Name: PYRIDINE analytical standard
Product Number: 02486
Product Brand: Fluka
Molecular Formula: C₅H₅N
Molecular Mass: 79.10
CAS Number: 110-86-1

TEST	SPECIFICATION	LOT BCBH3241V RESULTS
APPEARANCE (COLOR)	COLORLESS	COLORLESS
APPEARANCE (FORM)	CLEAR LIQUID	CLEAR LIQUID
PURITY (GC AREA %)	≥ 99.9 %	99.99 %
REFRACTIVE INDEX N ₂₀ /D	1.509 - 1.511	1.510
WATER (COULOMETR.)	—	0.008 %
EXPIRATION DATE	36 MONTHS	JAN 2015

QUALITY RELEASE DATE 01 FEB 2012

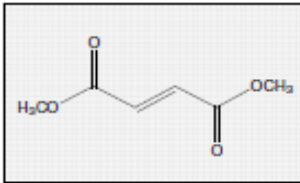
Claudia Geitner
Dr. Claudia Geitner
Manager Quality Control
Buchs, Switzerland

Certificate

Produced in double accredited laboratory fulfilling ISO/IEC 17025 and ISO Guide 34

This certificate is designed in accordance with ISO Guide 31^[1].

Product name: Dimethyl fumarate
Product no.: 50744
Lot no.: BCBL8369V
Formula: C₆H₆O₄
Molecular mass: 144.13
Traceability^[2]: NIST SRM 350b (Benzoic acid)
Certificate issue date: November 15, 2013
Expiry: OCT 2017



Certified value and uncertainty according to ISO Guide 35 ^[3] and Eurachem/CITAC Guide ^[4]		
Substance	Certified value as mass fraction (g/g)	Expanded uncertainty, U = k · u _c (k = 2) as mass fraction (g/g)
Dimethyl fumarate	99.8 %	0.1 %

Minimum sample: The sample is solid at room-temperature. 10 mg is recommended as the minimal sample amount. If less material is used, it is recommended to increase the certified uncertainty by a factor of two for half of sample and a factor of four for a quarter of sample.

Drying instruction: This material does not require drying before use.

Intended use: Use this CRM as calibrant for chromatography or any other analytical technique.

Storage and handling: The CRM should be stored in the original bottle at room-temperature (20-25°C). After use the bottle should be tightly closed and protected from excessive moisture and light.

CRM operations: A. Rück
A. Rück, Ph.D.

Certification body: K.-D. Schmidt, Ph.D.

Page 1 of 4

Sigma-Aldrich Production GmbH, Industriestrasse 25, 8471 Buchs, Switzerland

SIGMA-ALDRICH™



SRMS 001
ISO Guide 34

STS 490
ISO/IEC 17025

16368-02
ISO 9001

Csoportosítás 2

Elsődleges standard

- Nagy tisztaságú, részletesen jellemzett anyag
- **Nem** vonatkoztatott
- Elfogadott összehasonlítás nélkül
- További jellemzés nem szükséges.

Másodlagos standard = munkastandard

- Visszavezethető az elsődleges standard-re
- Metrológiai intézetek adják ki (NIST, BAM, IRMM, USP, EP).

Különbségek

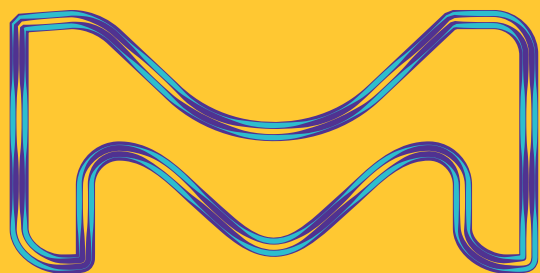
Paraméter	NMI Std	Gyógyszer- könyvi Standard	CRM	Referencia anyag	Analitikai Standard	Alapanyag (vegyszer)
Tisztaság	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Azonosság (identity)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tartalom	✓	✓	✓	✓		
Stabilitás	✓	✓	✓	✓	✓	
Homogenitás	✓	✓	✓	✓		
Bizonytalan- ság	✓		✓			

Csoportosítás 3 - forma

	Neat tiszta standard	Oldat	Mátrix standard
Forma	Vial/liofilizált	Ampullák/Vial/üvegben	Ampullák/Vial/üvegben
Előnyök	Széles körben elérhető Flexibilis felhasználás, kiszerezés	Kényelem Stabilitás vs Mátrix std.	Kényelem Legjobban modellezi a valós mintákat
Hátrányok	Kezelés: higroszkópos, viszkózus, instabil lehet Időigényes előkészítés Nagyobb lehet a szórás	Megfelelő mix szükséges minden célvegyületre Az oldószer (inkompatibilitása) a módszerrel	Stabilitás Speciális kezelés és tárolás a biológiai mátrixoknál



alkalmazások



MERCK

Portfólió

[SigmaAldrich.com/standardsfood](https://sigmaaldrich.com/standardsfood)

- Peszticidek
- Mikotoxinok
- Vitaminok
- Édesítőszer
- Antioxidánsok, tartósítószer
- Színezékek, íz- és illatanyagok
- Ionkromatográfia
- Zsírsavak, lipidek
- PAH-ok
- Nehézfémek
- Csomagolóanyag-szennyezők

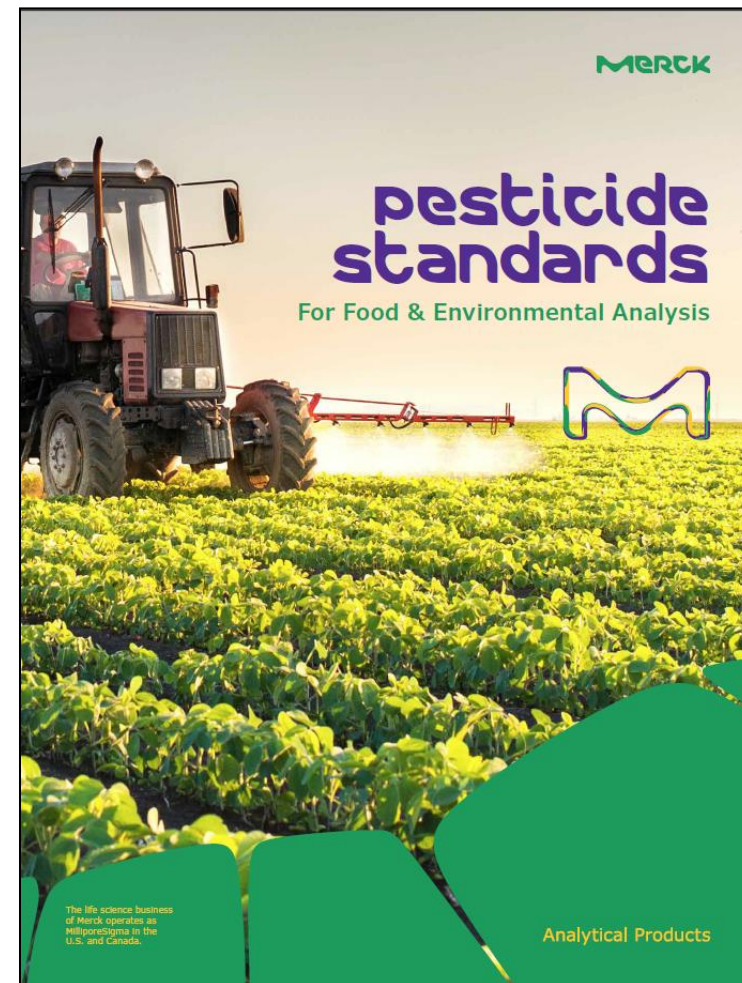
Peszticid standard-ek

Pestanal termékcsalád

Több mint 1300 nagy tisztaságú peszticid és metabolit:

- Több mint 30 izotópjelölt standard:
 - 39246 Acetamiprid-d3
 - 34086 Alaklór-d13
 - 34233 Dicamba-d3
 - 43293 Tebuconazol-(trimetil-13C3)
 - 38176 Tiametoxám-d3
 - 33853 Tionazin-d10
 - 34023 Triklóranizol-d5
- Új csoportok is, pl. Neonikotinoidok

[SigmaAldrich.com/pesticides](https://sigmaaldrich.com/pesticides)

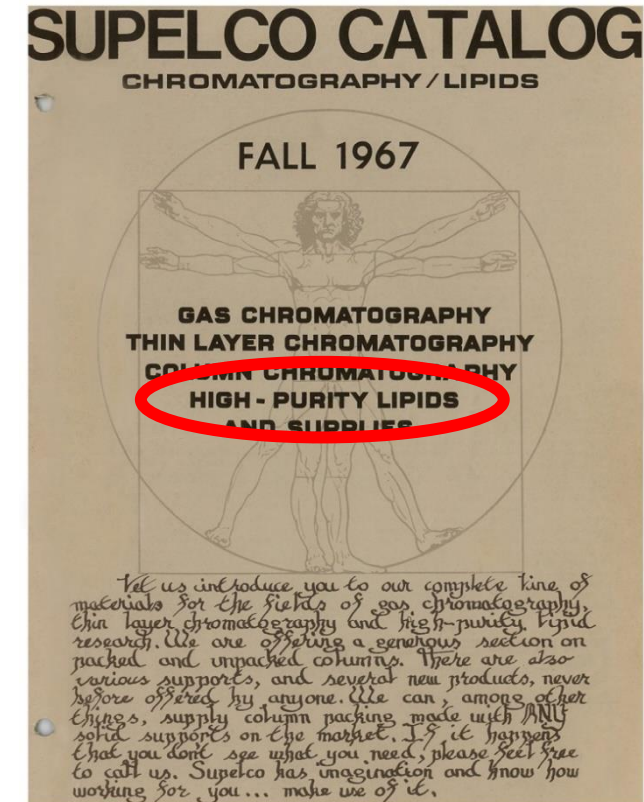


Lipid standard-ek

Zsírsavak, FAME-ek, trigliceridek és and szterolok

Alkalmas tápértéktartalom-vizsgálathoz

- AOCS módszerhez formulálva (Ce 1-62)
- 37-komponensű FAME mix
- Standard-ek az AOAC 2012.13 módszerhez



Mátrix RM-ek élelmiszer-szennyezőkre

IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements):

- Sigma-Aldrich hivatalos disztribútor
- CRM-ek
- ISO 17025 laborban használandók

- **PCB-k**
- **Génmódosított**
- **Peszticidek**
- **Nyomelemek**
- **PCBk**
- **PAH-ok**
- **Trigliceridek**
- **Rostok**

kagylóhúsban
kukorica
tőkehal máj olajban
szarvasmarha májban
sertésszírban
kókuszolajban
vízmentes vajban
almában

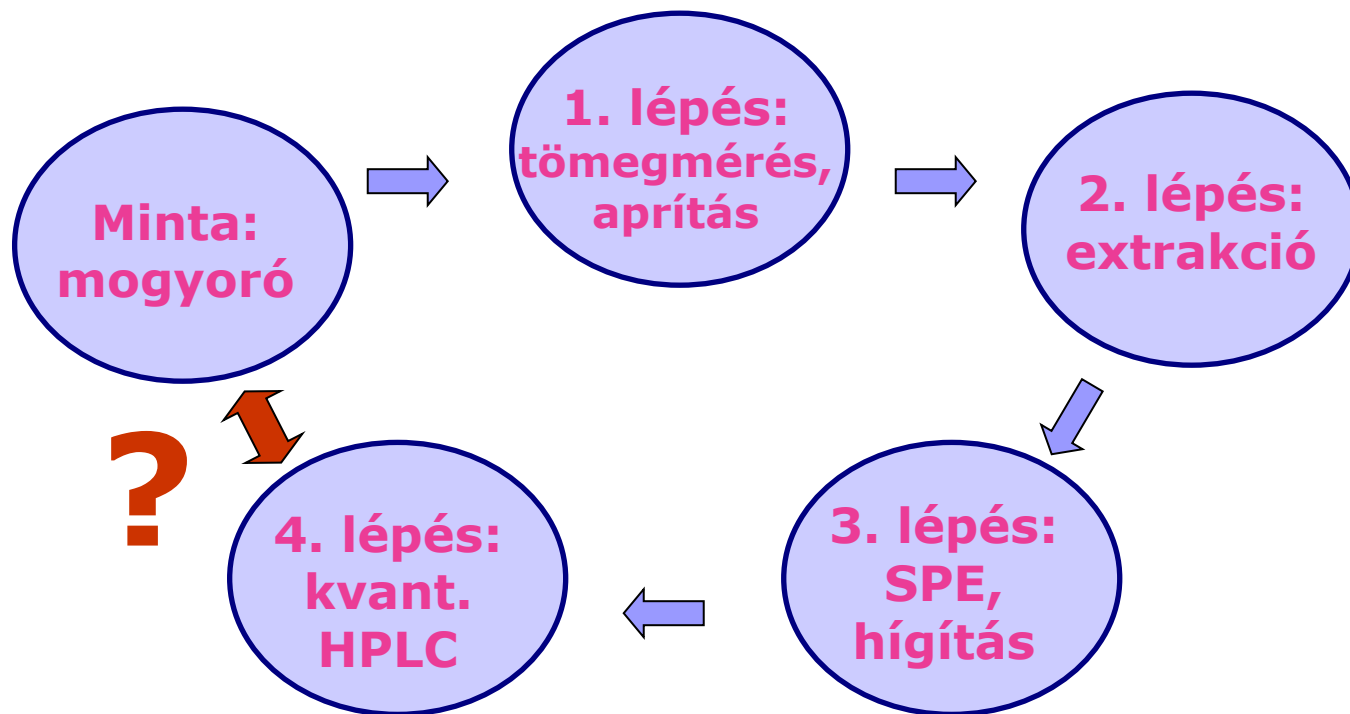
Mátrix CRM-ek tápértéktartalom meghatározáshoz

NIST (National Institute of Standards and Technology, USA):

- Sigma-Aldrich hivatalos disztribútor

- **Reggeli gabonapehely**
 - Cukrok, élelmi rost, vitaminok, kémiai elemek, aminosavak
- **Csecsemő tápszer**
 - Tápérték, vitaminok, karotinoidok, kémiai elemek
- **Mogyoróvaj**
 - Zsírsavak, tápérték, vitaminok, aminosavak, aflatoxinok, akrilamid
- **Teljes tejpor**
 - Hamu, szénhidrátok, zsír (zsírsav összegként, szabad zsírsavként), foszfor (P), fehérje, szárítási maradék
- **Rizsliszt**
 - Al, As, Br, Cd, Ca, Cl₂, Co, Cu, szervesetlen arzén (iAs), Fe, Pb, Mg, Mn, Hg, Mo, monometilarszénsav (MMA), DMA, K, Rb, Se, Na, S, Sn, Zn
- ...

Példa Aflatoxin B1 magyórában: mátrix CRM használata



Hogyan lehet megbizonyosodni a teljes analitikai folyamat helyességéről és bizonytalanságáról (accuracy, uncertainty)

- Nem problematikus: kvant. HPLC
- Problematicus: őrlés, extrakció, SPE
- Tiszta CRM (neat Aflatoxin B1) csak a 4. lépést fedi le

Összefoglalás: a célnak megfelelő...

Cél	NMI Std	Gyógyszer- könyvi Standard	CRM	Referencia anyag	Analitikai Standard	Reagens grade
Készülék kvalifikáció	✓	✓	✓			
Rutin kalibráció, módszer validálás	✓	✓	✓	✓		
Szennyezésprofil	✓	✓	✓	✓		
Stabilitás vizsgálat	✓	✓	✓	✓	(✓)	
Azonosítás (kvalitatív)	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Cél: az adott folyamatnak megfelelő anyag kiválasztása



our standards
Match yours

