

质量控制物质的内部研制

1 范围

本规范概述了质量控制物质原料的基本特征，并给出了质量控制物质内部研制的基本程序，以及研制过程中均匀性评估、稳定性评估、赋值的基本原则，适用于指导实验室开展质量控制物质的内部研制。

2 引用文件

- JJF1001 通用计量术语及定义
JJF1005 标准物质常用术语和定义
JJF1343
JJF1507 标准物质定值的通用原则及统计学原理
标准物质的选择与应用

GB/T3358.1 统计学词汇及符号 第1部分：一般统计术语与用于概率的术语 (ISO3534-1, IDT)

ISO指南 80 质量控制物质的内部研制 [ISO Guide80: Guidance for in-house Preparation of Quality Control Materials (QCMs)]

凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本规范，凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本规范。

3 术语及定义

JJF1001《通用计量术语及定义》、JJF1005《标准物质常用术语和定义》和GB/T3358.1《统计学词汇及符号 第1部分：一般统计术语与用于概率的术语》中规定的术语适用于本规范。

3.1 质量控制物质 Quality Control Materials (QCMs) 【ISO指南 302.1.22】 用于测量质量控制的标准物质。

注 1：“质量控制”指该类物质的用途，而不是标准物质的另一个类别。

注 2：质量控制标准物质不要求赋值结果具有计量溯源性和测量不确定度，但必须具有满足预期用途的均匀性和稳定性。

注 3：有证标准物质亦可用于测量质量控制。

4 质量控制物质研制步骤

质量控制物质的基本用途是检测变化，以进行测量结果重复性、期间测量精密度或者复现性的评估等（但不仅限于此）。通常根据实际情况开展均匀性和稳定性评估，以达到研发费用和预期用途之间的平衡。

典型质量控制物质内部研制过程的关键步骤如图 1所示。但是，并不是所有的步骤都要由需要使用该物质的机构完成。材料采购、处理、分装和包装可由具有一定经验和

特定设备的第三方完成。甚至可以采用满足用户需求的商业产品作为质量控制物质。



图 1 典型质量控制物质制备步骤

5 材料的技术要求

质量控制物质材料选择的核心指标是其与实际样品基体、特性值等尽可能相近，并容易获得。

5.1 基体类型、匹配及互换性

通常，测量结果的不确定度来源于测量过程的 2 个主要阶段：

- 样品的制备，包括消解、提取、净化等；
- 采用适当的技术测定样品特性量。

质量控制物质的基体应尽可能与日常检测样品的基体一致或相近，以保证测量质量控制物质结果满意即表明测试样品的结果满意。基体匹配需要对日常样品分析程序有一定的了解，从而可以判断由于样品与质量控制物质基体物理/化学性质不同，对特定测量程序的响应不同而对分析结果准确性的影响。例如，在分析冻干基体食物与具有较高水分的类似基体的天然食品时，其表现是不同的。

一般情况下，质量控制物质是为特定目的而制备的，在分析过程中其材料性质能够与样品近似匹配。在临床化学领域，标准物质互换性的评估具有特别重要的意义。

实际上，制备质量控制物质的动机往往是因为没有合适基体的有证标准物质，质量

控制物质研制者往往会考虑采用实际工作中特定的基体和特性组合，从而不会产生匹配性的问题。

5.2 特性和特性值

质量控制物质应对日常检测中具有重要意义样品特性进行表征。质量控制物质的特性值应尽可能的与日常检测样品的特性值相近。通常需要对若干候选物的特性值进行预先测量和筛选，以便能够选择最适合的质量控制物质。

5.3 单元规格

制备质量控制物质时，应根据需求确定每个独立单元的规格。也就是说，每瓶的量取决于相关测量所需的样品量，以及每单元中是否含有足够的样品量供单次或多次测量分析使用。

5.4 批量

需要估计候选物原料采集的批量。原则上，需要综合考虑：

- 1) 实验室年需单元量；
- 2) 单元规格；
- 3) 制备产率；
- 4) 易于均匀化的样品量；
- 5) 供应时间跨度及预期稳定性；
- 6) 贮存设施的类型和空间。

6 质量控制物质的制备

6.1 原料的采集

批量原料的采集和处理具有一定的难度，尤其是当材料的需求量较大时。

对于质量控制物质的研制，批量原料的加工是成本的重要影响因素。应尽可能选择简单、直接的加工方法。对于特定的质量控制物质，其具体的制备方法取决于基体性质和目标特性量。

通常，研制液态基体质量控制物质比研制相应的固态样品容易。主要原因是液体样品较易混合均匀。同时，液体样品便于加标、过滤或与添加剂及稳定剂混合。对于固体原料，经研磨、粉碎、混合和筛分等过程达到均匀相对较难，尤其是批量较大的情况。当开展大批量制备时，上述技术需要在主要关键设备方面给予更多的投入。

应选择合适的采集设备和包装容器。无论是液体还是固体材料，在制备过程中防止污染都非常重要。尤其是要防止对预期测量过程有潜在影响的干扰物的引入。因此，在整个操作过程中，所有的容器均应仔细清洗并干燥。

在采集生物原料的时候，如用于医学实验室测量过程质量控制，还应考虑以下特定问题：

- 1) 制备质量控制物质过程中有关患者样本保存和使用的道德规范；
- 2) 采购用于制备质量控制物质的患者样本时，有关其保存和使用方面的法律责任；
- 3) 制备质量控制物质的医学实验室应确保所选择样品的真实性具有较高的置信度，以避免使用错误的生物组织；

4) 应对所采集的原料的潜在的健康危害进行筛查，特别是当制备中可能接触受污染的尖锐物品或者容易产生气溶胶时。

6.2 材料加工

6.2.1 总则

原料选定后，需要进行一系列的加工过程，以确保所制备质量控制物质的均匀性和稳定性满足预期要求。

6.2.2 干燥

对于基体材料，去除水分会使其更易处理，并提高其长期和运输稳定性。由于高温可造成易挥发有机物的损失，因此样品的干燥可依据目标特性的性质选择在室温或加温条件下进行。

对于生物原料，去除水分可以降低微生物生长的可能性。对于某些对温度敏感的特性或基体，可采用冻干技术。

6.2.3 研磨与粉碎

对于固体材料，为确保颗粒大小的一致性并改进均匀性，通常有必要采取压碾、研磨、降低颗粒尺寸等手段。当批量较大时，上述过程较为耗时，可能需数天或更长时间完成。在此过程，应注意避免因仪器设备或其他因素引入污染。同时应考虑含有毒成分的粉尘所导致的健康和安全问题。

对聚合物、生物、油性/脂肪和热不稳定性材料，有必要在 -78°C （干冰）或 -196°C （液氮）下低温研磨，以消除研磨过程中温度变化对材料的影响，改变研磨效果。

6.2.4 筛分

筛分可在研磨和粉碎后进一步改善材料的均匀性。对于颗粒状物质，如土壤、矿石、灰末和粉碎后的生物材料，可通过标准筛去除规定尺寸以上的大颗粒。应避免污染，尤其是筛网材料带来的污染。

筛分可能改变样品的基体成分。如果通过筛分去除的样品比例较大，则被分析物的浓度可能会发生变化，所得到的基体样品也将不再能够反映日常测试样品的成分组成。

6.2.5 混合与调配

应利用圆筒型混匀仪、振动仪、翻转混合仪等设备对批量固体材料进行混匀，该步骤通常在研磨、粉碎和筛分后进行。

通过对两种或者更多基体组成相似、特性值不同的材料进行混合，可制备得到具有预期特性值或覆盖一定特性值范围的质量控制物质，或由已有标准物质进一步得到质量控制物质。

为确保均匀混合，进行混合的材料应具有相似的密度和粒径分布。

6.2.6 过滤

为去除影响原料均匀性的颗粒和纤维，可对分装前的液体样品进行过滤处理。但是由于液体黏度变化、有效成分被滤膜吸附并造成损失、污染物带入等因素，某些液体样品不宜过滤。为避免有效成分的损失，应选用质量合格的滤膜材料。

通常，液体、水和沥出液可采用 0.45 μm 滤膜过滤后分装成瓶。

6.2.7 稳定化

某些被分析物在溶液中可能不稳定，因此，需要在批量制备过程中采取稳定化措施。例如，金属可能由于水解或氧化反应从中性或碱性溶液中沉淀，将溶液的 pH 调至小于 2 即可解决问题；浓度为 1 mg/L 的铜离子可解决水溶液中藻类生长的问题。

不同材料的稳定方法不同，如加入抗氧化剂、防腐剂、稳定剂等。

6.2.8 灭菌

制备土壤、污泥和生物样品时，其中所含的致病菌可能会对人体产生危害。样品中也可能含有孢子，引发真菌或霉菌在贮存过程中的生长，进一步导致批量样品或某个单元样品在成分上的变化。因此，在制备并分装至成最终单元前，需要杀灭上述微生物。

灭菌方式及过程应考虑对样品材料的影响，尤其是高温易发生变化的样品。

高压蒸汽灭菌作为廉价、方便的灭菌方式，可用于处理耐温样品，如沉积物中金属元素。可在最终的均匀化和分装成样品单元前，应用高压蒸汽灭菌对整批材料进行处理。

辐照可用于分装成最小单元（如玻璃瓶、安瓿或小袋）后的灭菌。伽玛（gamma）射线辐照是一种可在室温下灭菌的便利方式，因其引发基体成分变化的可能性小于高压蒸汽灭菌。需确定射线的剂量水平，以保证既可有效灭菌，又不会对原料造成负面影响，如温度升高至不可接受的程度（如巧克力）。

6.3 分装及包装

6.3.1 总则

批量样品加工之后需进行分装及包装。为确保质量控制物质足够均匀和稳定，需重点考虑容器选择和分装程序等因素。

6.3.2 容器的选择

基于质量控制物质内部研制的成本效益，需慎重选择独立包装单元所需容器。如果容器选用不合适，会导致样品迅速变质，继而耗费时间和经费开展重复制备。应依据样品的特性及使用要求选择适当的包装工艺、容器。包装材料的类型取决于所贮存样品的内在稳定性及需稳定贮存的时间。对于某些特殊样品，双层包装（如将包装小瓶置于聚乙烯袋中）更有利于防止其变质和沾污。

以下举例说明考察包装容器及其密封性的必要性：

1) 有机样品，包装不密封会导致其产生损失或吸收水分。对于此类样品，内置密封塞的旋盖玻璃容器优于普通旋盖玻璃容器，密封罐、铝箔袋或内附隔膜的钳口瓶更为适合。

2) 易氧化的样品，应在惰性气体（如氮气或氩气）氛围下制备和分装。

3) 水中低浓度金属元素样品 (如 mg/kg或更低量值水平), 由于可能产生瓶壁吸附, 不推荐使用玻璃瓶, 该情况下更适宜选用有旋盖的高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶。由于 HDPE瓶存在水分透过瓶壁挥发的问题, 可通过冰箱 (而非室温环境) 贮存或使用氟化聚乙烯瓶降低该影响。

4) 质量控制物质由于容器杂质溶出而受到污染的可能性。例如, 铁从罐壁的溶出可导致罐装食品质量控制物质中铁含量不可预期地升高。当瓶 (无论玻璃瓶或 HDPE)

中装有酸性溶液时，溶出问题更加明显。通常，如果预计到容器可能产生的影响，应在使用前进行适当的溶出实验与评估。

5) 相对惰性的基体，如土壤和其他干燥的环境或生物材料，旋盖玻璃瓶即能满足要求。棕色玻璃瓶可进一步避免因光照而导致的变质。

6) 含较易挥发成分的质量控制物质，如某些有机溶剂，通常需选用有内附隔膜的钳口瓶，玻璃瓶或安瓿瓶。棕色玻璃瓶可进一步避免光照影响。

为确定最合适的包装形式，可能需要提前针对特定质量控制物质开展实验，包括空白研究。如果所研制质量控制物质可能重复使用，应评估重复打开及封闭样品包装容器造成的影响。如果仅允许一次性使用，应考虑包装对于一次性使用的可控性。

6.3.3 分装程序

加工得到均匀的批量样品后，分装过程应保持样品的均匀性，即分装过程本身或完成批量样品分装的时间内，不能重新引入不均匀性。分装可以多种方式进行。

基体若由不同挥发性的液体混合组成（如水中乙醇），当分装过程较长时，有可能会发生某一组分的选择性挥发，从而使特性值从分装的第一瓶到最后一瓶产生上升或下降趋势。采用适当措施可降低该影响，如在预防样品挥发的条件下分装（如预冷冻样品）或在确保准确灌封的、尽可能短的时间内完成分装。

为避免产生浓度梯度，所有液体及溶液在分装过程中应持续搅动。如果有颗粒存在并可能影响目标特性，分装前应对溶液进行过滤。

应关注固体颗粒基体，如土壤、沉积物、工业产品等，确保分装过程中，细颗粒不发生离析。当从大桶中取出批量原料时，应特别注意保证没有垂直方向上的离析。缩分过程可确保所分装自由流动粉末样品的代表性，以确保每一单元具有相似的颗粒组成。如操作得当，缩分可使流动离析最小化，从而降低单元间变差。分装可采用商业化的缩分仪器进行。有关颗粒样品的取样和分装可参考 ISO14488: 2007。

对于高脂肪含量的食品基体（如鲭鱼酱），有可能存在脂肪分离的趋势。如果存在这种影响，应在分装过程中持续搅拌和/或在基体中加入减缓分离过程的添加剂。

作为通用原则，批量样品的分装应尽快完成以降低基体产生不均匀的机会。如果适当，分装过程中可采取保持材料均匀的措施。丢弃初始或者最后一部分样品可能是必要的，尤其是针对非常易于产生离析效应的复杂基体样品。

对于痕量分析用质量控制物质，为确保被测特性值不发生改变，须特别注意避免在分装过程中引入杂质（如来自空气、设备、实验室容器等）。

7 均匀性

7.1 概述

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/167113060103006114>