



Referans Malzemelerin Üretimi ve Sertifikalandırılması



Referans Malzemeler Laboratuvarı

TÜBİTAK Gebze Yerleşkesi,

TÜBİTAK Ulusal Metroloji Enstitüsü (UME)

Gebze, KOCAELİ

ume.g3rm@tubitak.gov.tr

Referans Malzeme

Nominal özelliklerin ölçümü veya kontrolünde kullanım amacına uygun olarak oluşturulan, belirli özelliklere göre kararlı ve yeterince homojen olan malzeme

Sertifikalı Referans Malzeme

Geçerli prosedürler kullanılarak ilgili belirsizlik değerleri ve izlenebilirlikleriyle beraber bir veya daha fazla belirli özellik değerlerini sağlayan ve yetkili bir kurum tarafından belgelendirilmiş referans malzeme



RM'ler



Sertifikalı RM'ler

- Homojen alt örnekleme
- Yeterli kararlılık



Malzeme
karakteristikleri



- Homojen alt örnekleme
- Yeterli kararlılık

Ek inceleme



- Metrolojik olarak özelliklerinin belirlenmesi

- Homojenlik ve
- Kararlılık bilgisi



Beraberindeki
bilgi



- Referans sisteme izlenebilir sertifika değeri
- Belirtilmiş ölçüm belirsizliği
- Belirtilmiş homojenlik ve kararlılık bilgisi
- Kullanım amacı

- Metodların veya laboratuvarların (iç veya dış) performans kontrolü (kesinlik, uyumluluk)
- Metod geliştirme



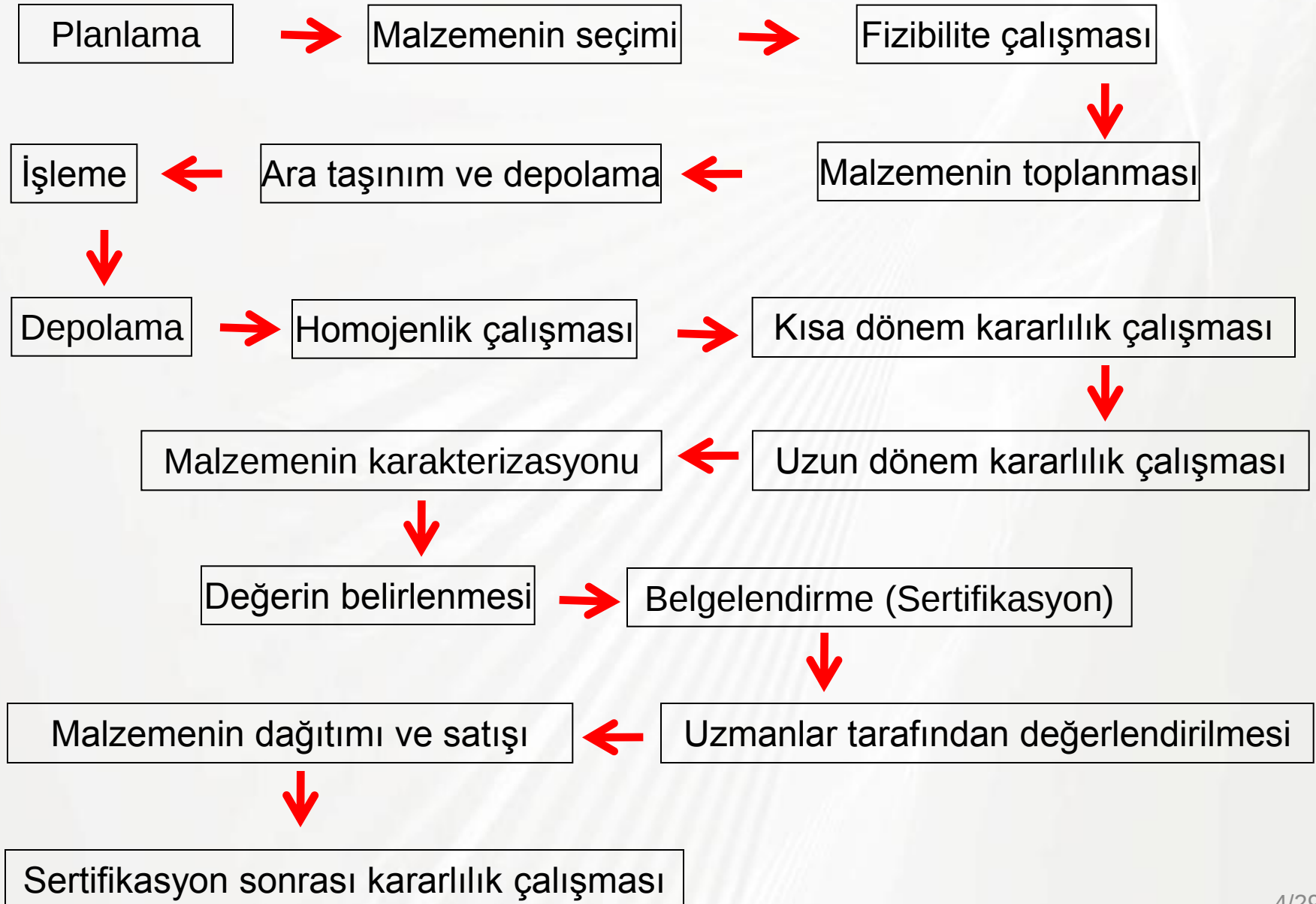
Temel
uygulamalar

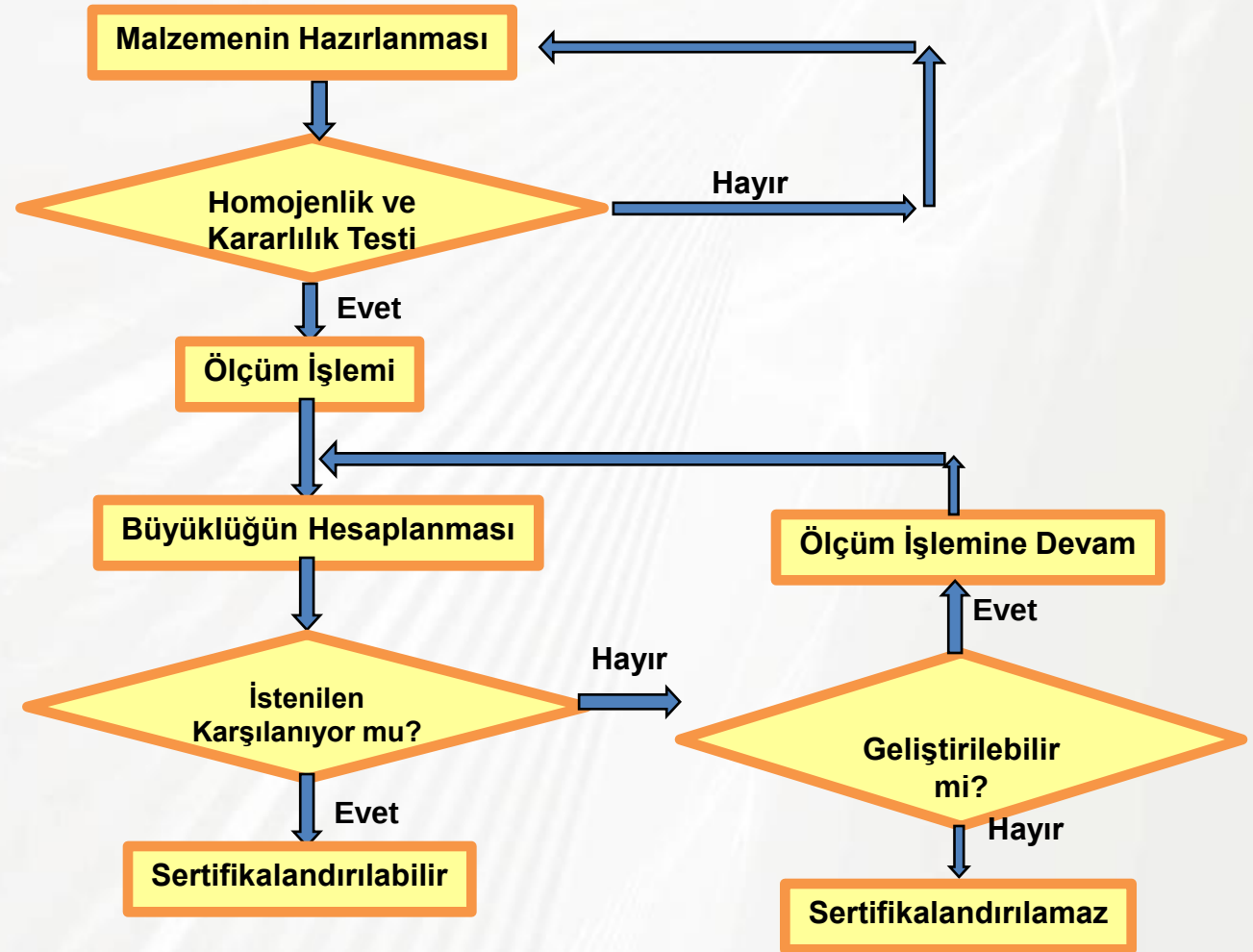


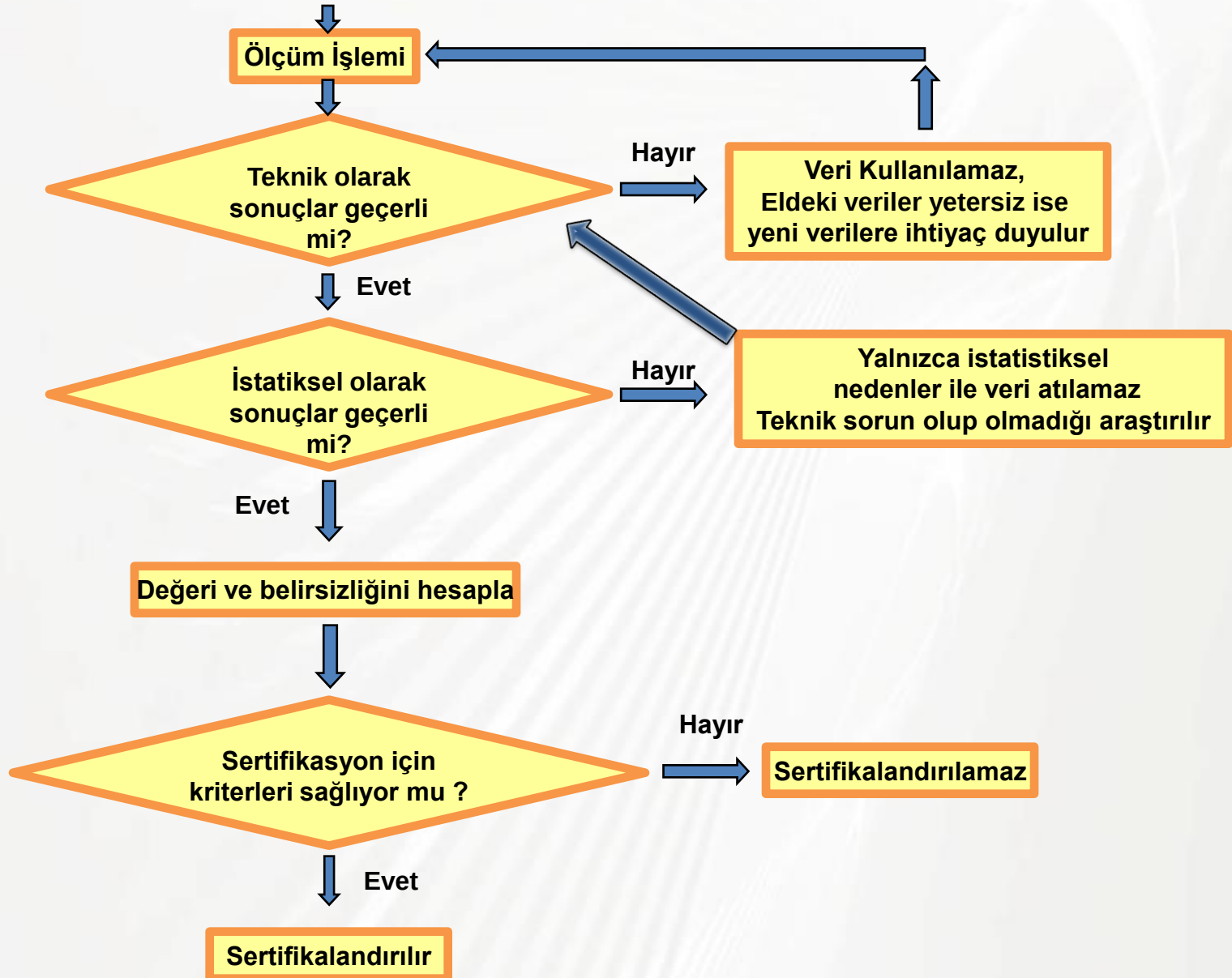
- Kalibrasyon
- Gerçeklik kontrolü
- Metodun geçerli kılınması
- Her türlü kalite kontrolü

- Ölçüm sisteminin kalibrasyonunda
- metod geliştirmesinde
- Analitik metodun performansının ölçülmesinde (İç kalite kontrol)
- Yeterlilik test çalışmalarında
- Metodun geçerli kılınmasında
 - Gerçeklik (trueness) hesaplaması*
 - Belirsizlik hesaplaması*
- Ölçüm izlenebilirliğinin sağlanmasında
- Laboratuvarın, analistin ve cihazın performansını ölçmek için
- Gerçekliğe dayalı kalite kontrol grafikleri hazırlamak için

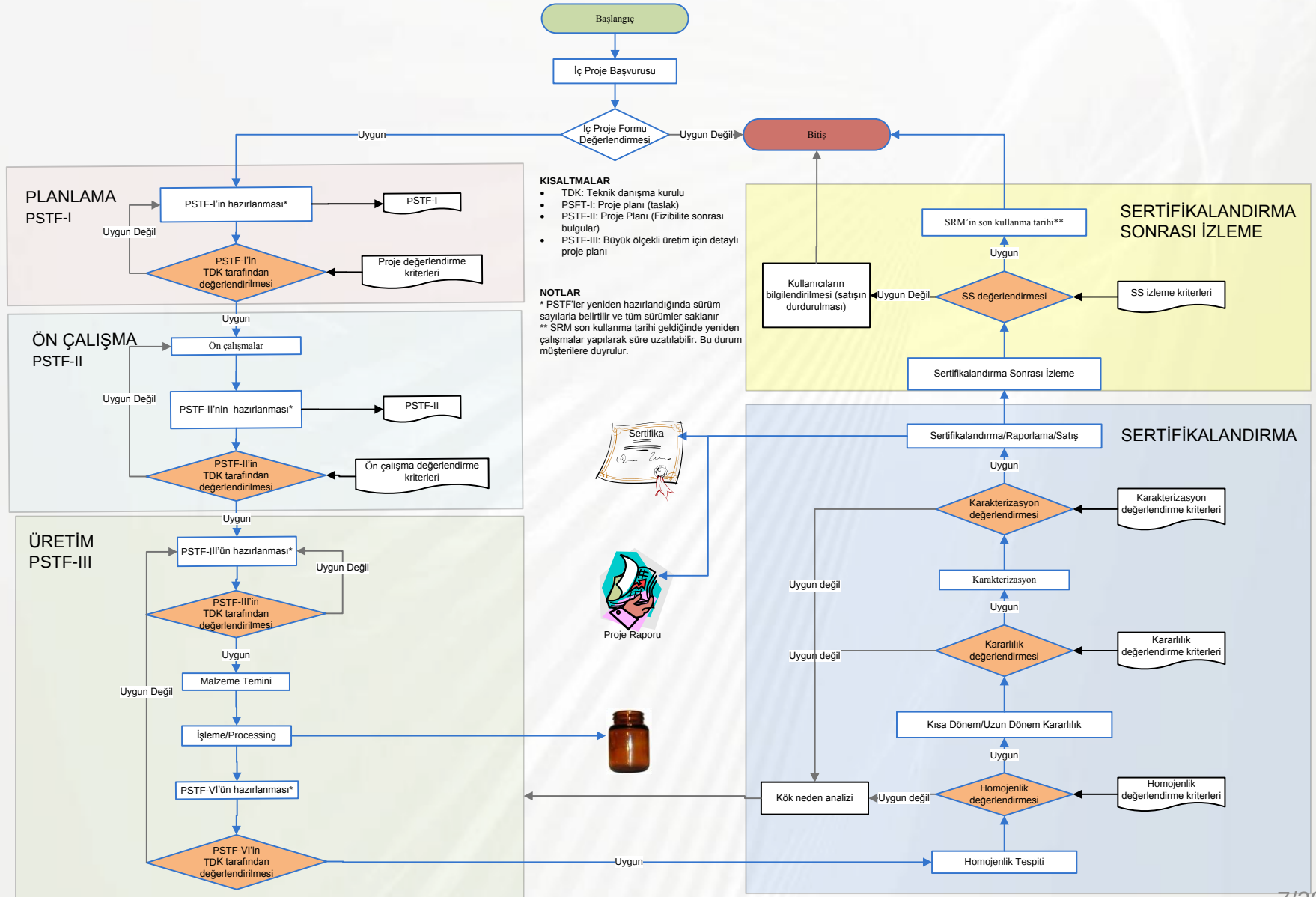
Sertifikalı Referans Malzemelerin Üretimi







SRM Üretimi Akış Şeması



Dolum malzemesi? Minimum örnek alma miktarı? Ne zaman karakterizasyon?

Matriks? Hammadde temin yerleri?

Ne zaman üretim? Etiketleme?

İzlenebilirlik?

Üretim aşamasında hangi cihazları kullanacağım?

Depolama şartları? Tekrarlanabilirlik?

Ne zaman kısa dönem kararlılık? Ne zaman uzun dönem kararlılık?

Tanecik boyutu?

Ne zaman homojenlik testi?

Referans sıcaklığı? Nem miktarı?

Test sıcaklığı?

Hedeflenen derişimler? Projenin özeti? Hedeflenen analitler?

ISO Guide 34'e göre malzemenin işlenmesi

Ham malzemenin seçimi



Malzemenin işlenme şartları (kurutma, parçalama, eleme, işlemlerde kullanılan cihazlar)



Malzemenin dolunumun yapılması ve etiketlenmesi (dolumda kullanılacak malzeme, dolum işlemi, kapatma, örnek numarası, inert ortamın kullanılması, glove box kullanımı, şişeleme makinaları, paketleme)



Saklama koşulları (kuru, karanlık, sıcaklık)



ISO/IEC 17025'e göre malzemenin işlenmesi sırasındaki kontroller

Dolum miktarı, yüksekliği, sızıntı testi

Tanecik boyut dağılımının ölçümü

Su içeriğinin belirlenmesi (Karl Fischer yöntemi, etüv)



- Şişe içi homojenlik
- Şişeler arası homojenlik



■ Şişe içi homojenlik

- ✓ Heterojenlik fazla numune alımı ile elimine edilebilir.
- ✓ Sertifikalı referans maddenin belirsizliğine katkısı yoktur.
- ✓ Minimum örnek alım miktarını belirlemede önemlidir.

■ Şişeler arası homojenlik

- ✓ Heterojenlik elimine edilemez.
- ✓ Sertifikalı referans maddenin belirsizliğine katkısı vardır.
- ✓ Şişeler arası heterojenlikten kaynaklanan belirsizliğin hesaplanmasında kullanılır.

- Test edilecek ünite miktarı belirlenir.

$$N = \sqrt[3]{\text{Toplam üretilen ünite miktarı}}$$

$N < 10$ olsa bile en az 10 ünite test edilir.

- Tekrar sayısı belirlenir. Metodun tekrarlanabilirliğine bağlıdır.
- Heterojenlikten kaynaklanan belirsizlik hesaplanır.

- **Kısa dönem kararlılık testi:** Müşteriye gönderim sırasında numunede olabilecek değişimler sorgulanır ve transfer için uygun sıcaklık belirlenir.
- **Uzun dönem kararlılık testi:** Depolama süresi boyunca numunedeki değişim sorgulanır.
- ✓ Referans sıcaklık (Malzemenin en kararlı olduğundan emin olunan sıcaklık)
- ✓ Test edilecek sıcaklıklar belirlenir
- ✓ Test süresi (kısa dönem için en az 2 hafta, 4 hafta ideal)
- ✓ Test edilecek örnek sayısı
- ✓ Tekrar sayısı

Kısa dönem ve uzun dönem kararlılıktan kaynaklanan belirsizlik hesaplanır.

Projelerde çalışılacak kurum, kuruluş, özel sektör veya üniversitelerin seçiminde:

- Kalite sistemi
- Yeterli tecrübe ve bilgiye sahip personel
- Çevre koşulları
- Laboratuvar koşulları
- Cihaz ve ekipmanlar
- Analiz ile ilgili yeterli tecrübe
- PT çalışmalarına katılım ve başarı
- Bilimsel olarak yapılan çalışmaların delilleri

17025'e göre akredite ise laboratuvarın akreditasyon kapsamına bakılarak kapsam yapılan işe uygunsa sorgulamaya gerek kalmaz!!!..

- Üretimin yapılmasında
 - Homojenlik testlerinin gerçekleştirilmesinde
 - Kararlılık testlerinin gerçekleştirilmesinde
 - Karakterizasyonun yapılmasında
 - Hammaddenin temini ve depolanmasında
 - Ürünün depolanması ve dağıtımında
- görev alabilirler.**

- Projenin planlamasında
 - Taşeron seçiminde
 - Sertifika değerinin belirlenmesinde
 - Sertifika hazırlanmasında
- görev alamazlar.**

ISO Guide 34'e göre karakterizasyonda kullanılan yaklaşımlar şu şekildedir:

1. Tek bir laboratuvarda birincil metod kullanımı,
2. Bir veya daha fazla laboratuvarda iki veya daha fazla bağımsız referans metod kullanımı,
3. Yetenekleri kıyaslanabilir laboratuvarlarca uygulanmış ispatlanabilir güvenilirliğe sahip bir veya birden fazla metod kullanımı,
4. Yetenekleri kıyaslanabilir laboratuvarlar kullanılarak metoda bağımlı olarak belirlenen ve uygulamaya göre tanımlanmış özellik değerleri üreten yaklaşım kullanımı.

Özellik (Sertifika) değeri

1. Yaklaşım dışında: Normal dağılım durumunda, kabul edilen laboratuvar sonuçlarına ait tüm ortalama değerlerin ağırlıksız ortalaması alınarak hesaplanır.

ISO 35 rehberine göre genişletilmiş SRM belirsizliği

$$U_{SRM} = k \cdot \sqrt{u_{char}^2 + u_{bb}^2 + u_{sts}^2 + u_{lts}^2}$$

u_{bb} : Şişeler arasındaki homojenlikten kaynaklanan belirsizlik

u_{sts} : Kısa dönem kararlılıktan kaynaklanan belirsizlik

u_{lts} : Uzun dönem kararlılıktan kaynaklanan belirsizlik

u_{char} : Karakterizasyondan kaynaklanan belirsizlik

k : Kapsam faktörü

■ Ölçülen Büyüklüğün Yapısal Tanımlanması

Ölçülen büyüklük için sonucun ölçüm prosedüründen bağımsız olduğuna dair bir bulgu varsa ölçülen büyüklük atomik/moleküler seviyede tanımlanır.

■ Ölçülen Büyüklüğün Operasyonel Tanımlanması

Ölçülen büyüklük metoda bağımlı olarak tanımlı (örneğin, diyet lifi - AOAC1992) veya farklı bir metodun aynı sonucu vereceğine dair bir bulgu yok ise bu kategoride değerlendirilir.

■ SI birimlerine izlenebilir

- ✓ En az iki metod kullanılmalı
- ✓ Kalibrant kullanılıyorsa SI birimlerine izlenebilir olmalı
- ✓ Metodlar geçerli kılınmış olmalı
- ✓ Ölçüm belirsizlikleri mutlaka hesaplanmalı

■ Metoda izlenebilir

- ✓ Homojenlik, kararlılık ve karakterizasyon çalışmalarında aynı tanımlanmış metod kullanılmalı



TÜBİTAK
ULUSAL METROLOJİ ENSTİTÜSÜ
Referans Malzeme Sertifikası
Certificate of Reference Material

1 / 4

Malzemenin Adı <i>Name of the Material</i>	: Kloramfenikol <i>Chloramphenicol</i>
Malzemenin Kodu <i>Reference Material Code</i>	: UME CRM 1301
Grup Numarası <i>Batch Number</i>	: 001
Üretim Tarihi <i>Batch Production completed</i>	: 06.2012
Onay Tarihi <i>Date of issue</i>	: 22.03.2013
Sertifika Geçerlilik Süresi <i>Validity Period of the Certificate</i>	: Üretim tarihinden itibaren 3 yıl, 3 years from the batch production date.
Sertifikalandırılan Değerler <i>Certified Values</i>	

Parametre <i>Parameter</i>	Sertifikalandırılan Değer ^[1] <i>Certified Value</i>	Belirsizlik ^[2] <i>Uncertainty</i>
Safılık <i>Purity</i>	99.58 %	0.22 %

[1] Sertifikalandırılmış değer ve belirsizlik değeri, qNMR ve kütle dengeli yöntem sonuçlarının ortalamasıdır. qNMR sonucu NIST SRM 3150b üzerinden ve HPLC, KF (NIST SRM 2890) ve ICP-AES (NIST SRM 3126a ve NIST SRM 3150) oluşan kütle dengeli yönteminin sonucu adı geçen referans malzemeler üzerinden Uluslararası Ölçüm Sistemine (SI) izlenebilir.

[2] Sertifikalandırılan değer için belirsizlik, standart belirsizliğin normal dağılımı için yaklaşık % 95 güvenlilik seviyesini sağlayan k=2 kapsam faktörü ile çarpılması sonucudur. Standart ölçüm belirsizliği ISO/IEC Guide 98-3 "Uncertainty Measurement-Part 3: Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement" (GUM1995) dokümanına uygun olarak belirlenmiştir. Raporlanan belirsizlik değeri, karakterizasyon ve kararlılık çalışmalarının belirsizliklerini içermektedir.

The uncertainty for the certified value is the result of the multiplication of the standard uncertainty value with a coverage factor k=2 to cover a confidence level of 95 % for normal distribution. Standard measurement uncertainty is calculated according to the ISO/IEC Guide 98-3 "Uncertainty Measurement-Part 3: Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement" (GUM1995). The reported uncertainty includes standard uncertainties resulting from the characterization and stability studies.

Sonuçlar, genişletilmiş ölçüm belirsizlikleri ve deney metodları ile ilgili tamamlayıcı bilgi takip eden sayfalarda verilmiştir.
Complementary information about the measurement results, expanded uncertainties and methods are given in the following pages.

22.03.2013

Tarih
Date

Dr. Fatih ÜSTÜNER

Enstitü Müdür Vekili
Acting Director

Bu sertifika, laboratuvarın yazılı izni olmadan kopyalanıp çoğaltılamaz. İmzasız ve mühursuz sertifikalar geçersizdir. Güncel sertifikaya www.ume.tubitak.gov.tr adresinden ulaşılabilir.

This certificate shall not be reproduced other than in full except with the permission of the laboratory. Certificates without signature and seal are not valid. Current version of the form is available on line at www.ume.tubitak.gov.tr

TÜBİTAK Gebze Yerleşkesi PK 54 41470 Gebze-Kocaeli/TÜRKİYE T +90 382 679 50 00 F +90 382 679 50 01 www.ume.tubitak.gov.tr

Sayfa 2 / 4	TÜBİTAK ULUSAL METROLOJİ ENSTİTÜSÜ NATIONAL METROLOGY INSTITUTE	UME CRM 1301
-------------	---	-------------------------------

Bilgilendirme Amaçlı Değerler *Informative Values*

Tanımlama *Description*

Sertifikalı Referans Malzeme (CRM) alüminyum kapaklı kahverengi şişelerde, yaklaşık 100 mg yüksek saflıkta kloramfenikol olarak sunulmuştur. CRM üretimi, ISO Guide 34^[1] kılavuzuna uygun olarak yapılmıştır. Ek bilgiler sertifika raporunda verilmektedir.

The CRM is supplied as c.a. 100 mg chloramphenicol of high purity in amber vials with a crimp cap, and produced in respect to ISO Guide 34^[1]. Additional information is given in the certificate report.

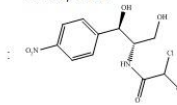
Malzeme İsmi *Compound Name*

Kloramfenikol
Chloramphenicol

Kimyasal Formül *Chemical Formula*

C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₅

Kimyasal Yapı *Chemical Structure*



CAS No

56-75-7

IUPAC İsmi *IUPAC Name*

2,2-dichloro-N-[1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl)propyl]-2-yliacetamide

*Üretici firma tarafından önerilen *Suggested by the producer*

Kullanım Amacı *Intended Use*

Malzeme, antibiyotik kalıntı tayinlerinde cihaz kalibrasyonu, metot ve cihazların geçerli kılınması ve kalite kontrol uygulamalarında birincil seviye kalibrant olarak kullanılmak üzere üretilmiştir.

The CRM is intended to be used as a primary calibrant in calibration of instruments, validation of analytical methods and instruments, and quality control applications.

Kullanım Talimatları *Instructions for Use*

Malzeme sadece laboratuvar kullanımı için üretilmiştir. Kullanım koşulları için Güvenlik Bilgi Formu'na başvurulmalıdır. Kloramfenikol ve bozunma ürünleri potansiyel kanserojen olduğu için malzemenin tozuna maruz kalınmaması için tedbir alınmalıdır.

The CRM is produced for laboratory use only. Please regard the Material Safety Data Sheet (MSDS) when handling and using the CRM. As Chloramphenicol and its degradation products are potential carcinogens, care should be taken not to be exposed to the dust of the material.

Bu sertifika, laboratuvarın yazılı izni olmadan kopyalanıp çoğaltılamaz. İmzasız ve mühursuz sertifikalar geçersizdir. Güncel sertifikaya www.ume.tubitak.gov.tr adresinden ulaşılabilir.

This certificate shall not be reproduced other than in full except with the permission of the laboratory. Certificates without signature and seal are not valid. Current version of the form is available on line at www.ume.tubitak.gov.tr

TÜBİTAK Gebze Yerleşkesi PK 54 41470 Gebze-Kocaeli/TÜRKİYE T +90 382 679 50 00 F +90 382 679 50 01 www.ume.tubitak.gov.tr

Revizyon: 2.13.03 Revizyon: 14.03.2012

SRM'nin uygun saklama koşulları

Sayfa 3 / 4	TÜBİTAK ULUSAL METROLOJİ ENSTİTÜSÜ NATIONAL METROLOGY INSTITUTE	UME CRM 1301
-------------	---	------------------------

Saklama Koşulları Storage Conditions

Malzeme oda sıcaklığında ve karanlıkta saklanmalıdır. Malzemenin depolanması için Güvenlik Bilgi Formu'nda yer alan uyarıların dikkate alınması gerekir. Şişe açıldıktan sonra, malzemenin kirlenmemesine dikkat edilmelidir. İşişe maruz kalarak bozunmasının yanı sıra, su ve çözücüye maruz kalarak bozunmayı önlemek için malzemeyi alkol ve su buharından uzak tutunuz. Kullanıldıktan sonra şişe mümkün olan en kısa zamanda kapatılmalıdır. TÜBİTAK UME, malzemenin müşteriye ait tesislerde depolanmaması sırasında, özellikle kapakları açılmış olan referans malzemelerde meydana gelen değişikliklerden sorumlu tutulamaz.

The CRM should be stored at room temperature in dark. Please regard MSDS for the storage. After opening, caution should be taken not to contaminate the sample. The sample should be kept away from exposure to light, alcohols and water, which are the main reasons of degradation of chloramphenicol. The sample vial should be closed immediately after the use. TÜBİTAK UME cannot be held responsible for changes that will happen during storage of the material at customer's premises, especially of opened samples.

Güvenlik Uyarıları Safety Precautions

Malzemenin kullanımı ve bertaraf edilmesi Güvenlik Bilgi Formu'nda verilen bilgiler uyarınca yapılmalıdır.

Handling and disposal of the material should be performed according to the safety guidelines presented in MSDS.

Katılımcılar Participants

Laboratuvar Adı Name of the Laboratory	Adresi Address
Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu Ulusal Metroloji Enstitüsü (TÜBİTAK UME) The Scientific and Technological Research Center of Turkey National Metrology Institute (TÜBİTAK UME)	41470, Gebze, Kocaeli, Türkiye 41470, Gebze Kocaeli Turkey
*Ölçümler ISO/IEC 17025 ve ISO Guide 34'e uygun olarak yapılmıştır. Measurements within the scope of accreditation to ISO/IEC 17025 and ISO Guide 34.	

Bu sertifika, laboratuvarın yazılı izni olmadan kopyalanıp çoğaltılamaz. İmzasız ve mühürlü sertifikalar geçersizdir. Güncel sertifikaya www.ume.tubitak.gov.tr adresinden ulaşılabilir.

This certificate shall not be reproduced other than in full except with the permission of the laboratory. Certificates without signature and seal are not valid. Current version of the form is available on the www.ume.tubitak.gov.tr

TÜBİTAK Gebze Yereleşkesi PK 54 41470 Gebze-Kocaeli /TÜRKİYE T +90 382 679 50 00 F +90 382 679 50 01 www.ume.tubitak.gov.tr



Sayfa 4 / 4	TÜBİTAK ULUSAL METROLOJİ ENSTİTÜSÜ NATIONAL METROLOGY INSTITUTE	UME CRM 1301
-------------	---	------------------------

Sertifikalandırılan Değerlerin Belirlenmesinde Kullanılan Metotlar Methods Applied in Value Assignment

Karakterizasyon çalışmasında kullanılan metotlar:

- Nükleer Manyetik Rezonans- qNMR (Safık)
- Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometrisi – ICPMS (Na, Al, Ca, K, Mg, Fe, V)
- Sıvı Kromatografisi – HPLC (UV aktif safsızlıklar)
- Kulometrik Karl Fisher Titrasyon (Su miktar)

Methods applied in Characterization Studies

- Quantitative Nuclear Magnetic Resonance – qNMR (Safık)
- Endüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrometrisi – ICPMS (Na, Al, Ca, K, Mg, Fe, V)
- Liquid Chromatography – HPLC (UV active impurities)
- Coulometric Karl Fisher Titration (Water content)

Revizyon Tarihçesi Revision History

Tarih Date	Açıklama Explanation

Sertifikasyonda kullanılan metotlar

Sertifikasyon sürecinde görev alan laboratuvarlar

Bu sertifika, laboratuvarın yazılı izni olmadan kopyalanıp çoğaltılamaz. İmzasız ve mühürlü sertifikalar geçersizdir. Güncel sertifikaya www.ume.tubitak.gov.tr adresinden ulaşılabilir.

This certificate shall not be reproduced other than in full except with the permission of the laboratory. Certificates without signature and seal are not valid. Current version of the form is available on the www.ume.tubitak.gov.tr

TÜBİTAK Gebze Yereleşkesi PK 54 41470 Gebze-Kocaeli /TÜRKİYE T +90 382 679 50 00 F +90 382 679 50 01 www.ume.tubitak.gov.tr

- Kullanım amacı net olarak belirlenmeli
- Amaca bağlı olarak doğru malzeme seçilmeli
- Malzeme uygun şekilde saklanmalı
- Sertifikada verilen kullanım talimatlarına uyulmalı
- Sertifikadaki bilgiler kontrol edilmeli
- ✓ Kullanım amacı, ölçülmesi amaçlanan büyüklük ve ölçüm aralığı
- ✓ Matriks ve olası girişimler
- ✓ Ölçüm belirsizliği ve izlenebilirlik
- ✓ Sertifikalandırma prosedürü
- ✓ Kalite güvence konuları
- ✓ Ulaşılabilirlik ve fiyatı

TÜBİTAK UME Referans Malzemeler Laboratuvarında Kimyasal ölçümlerde kullanılan ve Türkiye'nin öncelikle ihtiyaç duyduğu Referans Malzemelerin üretimi ve sertifikalandırılması hedeflenmektedir.

Devam eden SRM projelerinden bazıları

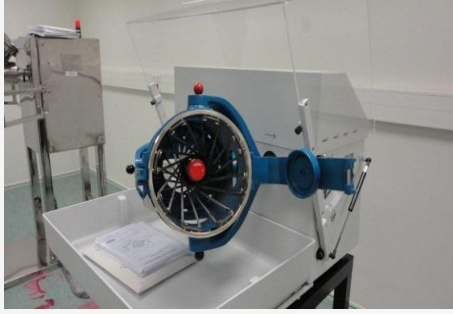
- Antibiyotik Kalıntı Tayini İçin Kloramfenikol Birincil Seviye (Primer) Kalibrant SRM
- Kaynak Suyunda Element Tayini İçin SRM
- Kuru İncirde Aflatoksin Tayini İçin SRM
- Fındıkta Eser Element Tayini İçin SRM



Üretilcek SRM'ler için Potansiyel Kullanıcılar

- Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Laboratuvarları
- Çevre Referans Laboratuvarları
- İl Kontrol Gıda Laboratuvarları
- İhracatçı Birlikleri ve Çiftçiler
- Uluslar arası gıda kontrol laboratuvarları
- Araştırma geliştirme laboratuvarları
- Üniversiteler

Kloramfenikol Birincil Seviye (Primer) Kalibrant SRM'si Üretiminden Fotoğraflar



Kaynak Suyunda Elementler SRM'si Üretiminden Fotoğraflar



Kuru İncirde Aflatoksin SRM'si Üretiminden Fotoğraflar



Fındıkta Elementler SRM'si Fizibilite Çalışmasında Elde Edilen Ürünlerin Fotoğrafları





Teşekkürler

