

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ВETERИНАРНОМУ И ФИТОСАНИТАРНОМУ НАДЗОРУ
(РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР)**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ»
(ФГБУ «ВГНКИ»)**

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора



А.В.Третьяков

«18» июня 2023 г.

**Методические указания по определению остаточного содержания
хинолонов в продукции животноводства методом высокоэффектив-
ной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детек-
тированием
МУ А-1/090**

**Москва
2023**

1 РАЗРАБОТЧИК

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов»,

123022, г. Москва, Звенигородское ш.,5,

Телефон/факс: (499) 253-14-68/ (499) 253-14-91

E-mail: vgnki@fsvps.gov.ru

2 СВЕДЕНИЯ ОБ АТТЕСТАЦИИ

АТТЕСТОВАНА: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов»

Номер аттестата аккредитации юридического лица, аттестовавшего методику (метод) измерений: аттестат аккредитации в области обеспечения единства измерений № РОСС.RU.0001.310354

Свидетельство об аттестации № РОСС.RU.0001.310354-0098/2023 от 28 июня 2023 г.

3 СВЕДЕНИЯ О РЕГИСТРАЦИИ

Регистрационный номер методик измерений по Федеральному реестру

ФР.1.31.2023.46371

Взамен: МУ А-1/090 ФР.1.31.2022.42835

Содержание

1 Назначение и область применения	4
2 Нормативные ссылки	4
3 Требования к показателям точности измерения	6
4 Требования к средствам измерений, вспомогательному оборудованию, материалам, реактивам	11
5 Метод измерений	14
6 Требования безопасности, охраны окружающей среды	14
7 Требования к квалификации операторов	14
8 Требования к условиям измерений	14
9 Отбор и хранение проб	14
10 Подготовка к выполнению измерений	15
11 Порядок выполнения измерений	27
12 Обработка результатов измерений	27
13 Оформление результатов измерений	28
14 Проверка приемлемости результатов измерений, полученных в условиях внутрилабораторной прецизионности	28
15 Контроль качества результатов измерений при реализации методики в лаборатории	34
Приложение А	35
Приложение Б	36

1 Назначение и область применения

Настоящий документ устанавливает методику измерений массовой доли хинолонов (надифлоксацина, гатифлоксацина, циноксацина, спарфлоксацина, орбифлоксацина, флероксацина, гемифлоксацина, пазуфлоксацина, эноксацина, грепафлоксацина, цiproфлоксацина, сарафлоксацина, данофлоксацина, оксолиновой кислоты, норфлоксацина, дифлоксацина, офлоксацина, налидиксовой кислоты, энрофлоксацина, пипемидовой кислоты, ломефлоксацина, флюмеквина, марбофлоксацина, пефлоксацина) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием и предназначен для организаций и учреждений, независимо от их организационно-правовой формы, осуществляющих контроль безопасности продукции животноводства, а также мониторинг продукции животноводства по остаточному содержанию лекарственных средств.

Методика измерений входит в состав Методических указаний по определению остаточного содержания хинолонов в продукции животноводства методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Диапазон измерений массовой доли хинолонов представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Диапазоны измерений массовой доли хинолонов в различных матрицах

Соединение	Диапазон измерения в образцах мяса и мясных продуктов, рыбы, мкг/кг	Диапазон измерения в образцах субпродуктов, яиц и яичных продуктов, кишках и кишечном сырье мкг/кг	Диапазон измерения в образцах молока и молочных продуктов, сыра, меда, мкг/кг	Диапазон измерения в образцах масла, мкг/кг
Хинолоны за исключением дифлоксацина, флюмеквина	от 1 до 1000	от 1 до 1000	от 1 до 1000	от 1 до 1000
Дифлоксацин, флюмеквин	от 1 до 1000	от 1 до 2000	от 1 до 1000	от 1 до 2000

2 Нормативные ссылки

В настоящей методике измерений использованы ссылки на следующие документы в области стандартизации:

ГОСТ 12.1.019–2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты

OIML R 76-1-2011 Государственная система обеспечения единства измерений (ГСИ). Весы неавтоматического действия. Часть 1. Метрологические и технические требования. Испытания

ГОСТ 12.0.004-2015 Система стандартов безопасности труда. Организация обучения безопасности труда. Общие положения

ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Общие требования

ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны

ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности

ГОСТ 12.2.007.0-75 Система стандартов безопасности труда. Изделия электротехнические. Общие требования безопасности

ГОСТ 12.4.021-75 Система стандартов безопасности труда. Системы вентиляционные. Общие требования

ГОСТ 61-75 (СТ СЭВ 5375-85) Реактивы. Кислота уксусная. Технические условия

ГОСТ 1770-74 (ИСО 1042-83, ИСО 4788-80) Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки. Общие технические условия

ГОСТ 4288-76 Изделия кулинарные и полуфабрикаты из рубленого мяса. Правила приемки и методы испытаний

ГОСТ 4814-57 Блоки мясные замороженные. Технические условия

ГОСТ 3117-78 Реактивы. Аммоний уксуснокислый. Технические условия

ГОСТ 5848-73 Реактивы. Кислота муравьиная. Технические условия

ГОСТ 6995-77 Реактивы. Метанол-яд. Технические условия

ГОСТ 7269-2015 Мясо. Методы отбора образцов и органолептические методы определения свежести

ГОСТ 9792-73 Колбасные изделия и продукты из свинины, баранины, говядины и мяса других видов убойных животных и птиц. Правила приемки и методы отбора проб

ГОСТ 19792-2017 Мёд натуральный. Технические условия

ГОСТ 26809.1-2014 Молоко и молочная продукция. Правила приемки, методы отбора и подготовка проб к анализу. Часть 1. Молоко, молочные, молочные составные и молокосодержащие продукты

ГОСТ 26809.1-2014 Молоко и молочная продукция. Правила приемки, методы отбора и подготовка проб к анализу. Часть 2. Масло из коровьего молока, спреды, сыры и сырные продукты, плавленые сыры и плавленые сырные продукты

ГОСТ 33791-2016 Кишки и мочевые пузыри свиные. Технические условия»

ГОСТ 33790-2016 Кишки и мочевые пузыри говяжьи. Технические условия»

ГОСТ 27752-88 Часы электронно-механические кварцевые настольные, настенные и часы-будильники. Общие технические условия

ГОСТ 28311-2021 Дозаторы медицинские лабораторные. Общие технические требования и методы испытаний

ГОСТ 31720-2012 Пищевые продукты переработки яиц сельскохозяйственной птицы. Методы отбора проб и органолептического анализа

ГОСТ 31339-2006 Рыба, нерыбные объекты и продукция из них. Правила приемки и методы отбора проб.

ГОСТ 32951-2014 Полуфабрикаты мясные и мясосодержащие. Общие технические условия

ГОСТ 34037-2016 Упаковка стеклянная для химических реактивов и особо чистых химических веществ. Общие технические условия

ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике

ГОСТ 32260-2013 Сыры полутвердые. Технические условия

ГОСТ 61-75 Реактивы. Кислота уксусная. Технические условия

ГОСТ Р 55064-2012 Натр едкий технический. Технические условия

ГОСТ Р ИСО 21748-2021 Статистические методы. Руководство по использованию оценок повторяемости, воспроизводимости и правильности при оценке неопределенности измерений

ГОСТ Р 51447-99 Мясо и мясные продукты. Методы отбора проб

ГОСТ Р 53228-2008 Весы неавтоматического действия. Часть 1. Метрологические и технические требования. Испытания

ГОСТ 29245-91 Консервы молочные. Методы определения физических и органолептических показателей

ГОСТ 31654-2012 Яйца куриные пищевые. Технические условия

ТУ 6-09-06-1092-83 Ацетонитрил ОСЧ (особо чистый)

ТУ 2635-002-05015242-2007 Диметилсульфоксид ч., х.ч

Примечание – При пользовании настоящим документом на методику измерений целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования – на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или ежегодно издаваемому информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если ссылочный стандарт заменен (изменен), то при пользовании настоящим документом на методику измерений следует руководствоваться заменяющим (измененным) стандартом. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Требования к показателям точности¹ измерения

Настоящие методические указания имеют показатели точности и обеспечивает получение результатов измерений массовой доли хинолонов с погрешностью, не превышающей значений, приведенных в таблице 2.

¹ В соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 (п. 3.4) в качестве показателя точности использованы показатели неопределенности измерений

Таблица 2 – Показатели точности методики (значения относительной расширенной неопределенности результатов измерений, относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости).

Определяемый показатель	Диапазон измерения, мкг/кг	Значение относительной расширенной неопределенности* $\pm U$, % при коэффициенте охвата $k = 2$, %	Показатель повторяемости (относительное стандартное отклонение повторяемости), σ , %	Предел повторяемости, r , % (при $P = 0,95$, $n = 2$)
Мясо и мясные продукты, рыба				
Гатифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	33	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	24	8	22
Гемифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	11	30
Грепафлоксацин	от 1 до 100 вкл.	34	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	21	8	22
Данофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	12	33
	св. 100 до 1000 вкл.	24	9	25
Дифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	33	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	23	9	25
Ломефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	24	6	17
Марбофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	26	6	17
Надифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	23	9	25
Налидиксовая кислота	от 1 до 100 вкл.	34	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	17	6	17
Норфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	33	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	21	7	19
Оксолиновая кислота	от 1 до 100 вкл.	32	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	25	9	25
Орбифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	8	22
	св. 100 до 1000 вкл.	21	7	19
Офлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Пазуфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	28	9	25
Пефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	18	7	19
Пипемидовая кислота	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	24	8	22
Сарафлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	33	9	25
Спарфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25

	св. 100 до 1000 вкл.	21	8	22
Флероксацин	от 1 до 100 вкл.	33	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Флюмеквин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	26	8	22
Циноксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	10	28
Ципрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	34	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	21	7	19
Эноксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	23	8	22
Энрофлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	10	28
Субпродукты, яйца и яичные продукты, кишки и кишечное сырье				
Гатифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	20	7	19
Гемифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	33	9	25
Грепафлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	33	10	28
Данофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	20	7	19
Дифлоксацин	от 1 до 500 вкл.	35	10	28
	св. 500 до 2000 вкл.	18	6	17
Ломефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	24	7	19
Марбофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	12	33
	св. 100 до 1000 вкл.	21	9	25
Надифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	33	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Налидиксовая кис- лота	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	23	8	22
Норфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	24	7	19
Оксолиновая кислота	от 1 до 100 вкл.	35	8	22
	св. 100 до 1000 вкл.	21	7	19
Орбифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	9	25
Офлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	22	8	22
Пазуфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	34	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	21	7	19
Пефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	12	33
	св. 100 до 1000 вкл.	25	8	22

Пипемидовая кислота	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	23	7	19
Сарафлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	23	9	25
Спарфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	33	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	22	8	22
Флероксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Фломекин	от 1 до 500 вкл.	33	11	30
	св. 500 до 2000 вкл.	25	8	22
Циноксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	9	25
Ципрофлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	10	28
Эноксацин	от 1 до 100 вкл.	33	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	22	7	19
Энрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	33	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	23	7	19
Молоко и молочные продукты, сыр, мёд				
Гатифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	33	10	28
Гемифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	33	9	25
Грепафлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	28	8	22
Данофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Дифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	23	8	22
Ломефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	32	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	22	7	19
Марбофлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	10	28
Надифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	22	7	19
Налидиксовая кислота	от 1 до 1000 вкл.	33	10	28
Норфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	33	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	21	8	22
Оксолиновая кислота	от 1 до 1000 вкл.	35	10	28
Орбифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	8	22
	св. 100 до 1000 вкл.	20	7	19
Офлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	33	11	30
Пазуфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	34	11	30

	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Пефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	8	22
	св. 100 до 1000 вкл.	21	7	19
Пипемидовая кислота	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	22	8	22
Сарафлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Спарфлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	28	9	25
Флероксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	20	8	22
Флюмеквин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	22	6	17
Циноксацин	от 1 до 1000 вкл.	33	10	28
Ципрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Эноксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	11	30
Энрофлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	28	10	28
Масло				
Гатифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	22	8	22
Гемифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	22	8	22
Грепафлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	35	9	25
Данофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	33	9	25
	св. 100 до 1000 вкл.	25	7	19
Дифлоксацин	от 1 до 500 вкл.	35	10	28
	св. 500 до 2000 вкл.	22	7	19
Ломефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	27	7	19
Марбофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	24	6	17
Надифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	28	10	28
Налидиксовая кис- лота	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	28	9	25
Норфлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	30	10	28
Оксолиновая кислота	от 1 до 1000 вкл.	30	11	30
Орбифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	22	9	25
Офлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30

	св. 100 до 1000 вкл.	25	10	28
Пазуфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	25	10	28
Пефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	25	10	28
Пипемидовая кислота	от 1 до 1000 вкл.	30	10	28
Сарафлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	30	9	25
Спарфлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	30	10	28
Флероксацин	от 1 до 1000 вкл.	32	12	33
Флюмеквин	от 1 до 500 вкл.	35	10	28
	св. 500 до 2000 вкл.	24	7	19
Циноксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	28	9	25
Ципрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	28	10	28
	св. 100 до 1000 вкл.	20	7	19
Эноксацин	от 1 до 100 вкл.	35	11	30
	св. 100 до 1000 вкл.	25	10	28
Энрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	30	12	33
	св. 100 до 1000 вкл.	23	10	28
*-Соответствует относительному значению точности при доверительной вероятности P=0,95				

Значения показателя точности (расширенной неопределенности) методики используют при:

- оформлении результатов измерений, выдаваемых лабораторией;
- оценке деятельности лабораторий на качество проведения измерений;
- оценке возможности использования результатов измерений при реализации методики измерений в лаборатории

4 Требования к средствам измерений, вспомогательному оборудованию, материалам, реактивам

При выполнении измерений применяют следующие средства измерений, вспомогательное оборудование, материалы и реактивы.

4.1 Средства измерений, вспомогательное оборудование

4.1.1 Масс-спектрометр с гибридным квадрупольным анализатором с диапазоном измерений m/z от 5 до 1200 «6500 QTRAP» (AB SCIEX, Канада, США) и компьютером с установленным программным обеспечением Analyst 1.6.1 (AB SCIEX, Канада, США), регистрационный номер записи в Федеральном информационном фонде № 58075-14.

4.1.2 Система высокоэффективной жидкостной хроматографии, состоящая из бинарного насоса со смесителем, термостата хроматографической колонки, обеспечивающего необходимую для проведения анализа температуру нагрева.

4.1.3 Колонка хроматографическая обращенно-фазная длиной не более 150 мм, с диаметром частиц сорбента не более 5,0 мкм.

4.1.4 Компьютер с установленным программным обеспечением.

4.1.5 Часы электронно-механические по ГОСТ 27752.

4.1.6 Весы лабораторные электронные Discovery DV214C (Ohaus, Швейцария), регистрационный номер записи в Федеральном инф. фонде № 33646-06.

4.1.7 Весы электронные ЕК-300i (A&D Company, Япония), регистрационный номер записи в Федеральном инф. фонде № 25313-06.

4.1.8 Колбы 2-10(100, 250)-1 и цилиндры 1-100(1000)-1 мерные по ГОСТ 1770.

4.1.9 Дозаторы механические автоматические переменной вместимости (2 – 20) мм³, (10 – 100) мм³, (100 – 1000) мм³, (500 – 5000) мм³ по ГОСТ 28311.

4.1.10 Бутыль стеклянная БВ-1000 по ГОСТ 34037.

4.1.11 Пробирки полипропиленовые вместимостью 15 см³ с завинчивающимися крышками.

4.1.12 Виалы (флаконы) стеклянные вместимостью 2 см³ с завинчивающимися крышками и тефлоновыми прокладками 9 мм.

4.1.13 Модуль термостатируемый нагревательный с системой отдувки растворителей инертным газом и обеспечивающий необходимую для проведения анализа температуру термостатирования.

4.1.14 Центрифуга лабораторная рефрижераторная со скоростью вращения не менее 4000 об/мин и диапазоном задаваемых температур от 4 °С до 20 °С, с адаптерами для пробирок вместимостью 15 см³.

4.1.15 Баня ультразвуковая с рабочей частотой не менее 20 Гц и объемом не менее 1 дм³.

4.1.16 Микроцентрифуга лабораторная рефрижераторная со скоростью вращения не менее 15000 об/мин и диапазоном задаваемых температур от 4 °С до 20 °С, с адаптерами для микроцентрифужных пробирок вместимостью 1,5 см³.

4.1.17 Встряхиватель (шейкер) вибрационный для пробирок орбитального типа движения.

4.1.18 Система получения деионизированной воды высокой чистоты.

4.1.19 Холодильник бытовой с цифровым контроллером температуры и рабочим диапазоном температур от 0 °С до 5 °С.

4.1.20 Камера лабораторная морозильная с цифровым контроллером температуры и рабочим диапазоном температур от минус 15 °С до минус 25 °С.

4.1.21 Фильтры нейлоновые мембранные с размером диаметра пор не более 0,2 мкм.

4.1.22 Микроцентрифужные пробирки объемом 1,5 см³.

4.1.23 Вакуумное устройство для твердофазной экстракции.

4.1.24 Гомогенизатор лабораторный.

4.2 Реактивы, материалы

4.2.1 метанол по ГОСТ 6995, квалификация "х.ч".

4.2.2 ацетонитрил по ТУ 6-09-06-1092-83, квалификация "х.ч".

4.2.3 муравьиная кислота по ГОСТ 5848, квалификация "х.ч".

4.2.4 ацетат аммония по ГОСТ 3117, квалификация «х.ч.».

4.2.5 уксусная кислота по ГОСТ 61, квалификация «х.ч.».

4.2.6 гидрооксид натрия по ГОСТ Р 55064, квалификация «х.ч.».

4.2.7 диметилсульфоксид (ДМСО) по ТУ 2635-002-05015242-2007 квалификация "х.ч.", содержание основного вещества не менее 99,5%

4.2.8 надифлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.9 гатифлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.10 циноксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.11 спарфлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.12 орбифлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.13 флероксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.14 гемифлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.15 пазуфлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.16 эноксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.17 грепафлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.18 ципрофлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.19 сарафлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.20 данофлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.21 оксолиновая кислота, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.22 норфлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.23 дифлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.24 офлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.25 налидиксовая кислота, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.26 энрофлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.27 пипемидовая кислота, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.28 ломефлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.29 флюмеквин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.30 марбофлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.31 пефлоксацин, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.32 оксолиновая кислота-Д5, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.33 гатифлоксацин-Д4, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.34 дифлоксацин-Д3, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.35 эноксацин-Д8, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.36 пазуфлоксацин-Д4, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.37 ципрофлоксацин-Д8, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.38 норфлоксацин-Д5, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.39 энрофлоксацин-Д5, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.40 сарафлоксацин-Д8, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

4.2.41 пефлоксацин-Д5, массовая доля основного вещества не менее 90 %.

Примечание – допускается применение других средств измерений, вспомогательного оборудования, материалов и реактивов с метрологическими и техническими характеристиками не хуже приведенных выше.

5 Метод измерений

Измерения содержания лекарственных средств (хинолонов) выполняют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее - ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Детектирование анализируемых веществ проводят в режиме мониторинга выбранных реакций (*MRM*).

Используя полученные с применением метода внутреннего стандарта градуировочные характеристики, по площади пиков идентифицированных соединений находят их количественное содержание.

6 Требования безопасности, охраны окружающей среды

Используемые в работе реактивы содержат вещества, относящиеся к 1 и 2 классам опасности, при работе с ними необходимо соблюдать требования безопасности, установленные для работ с токсичными, едкими и легковоспламеняющимися веществами по ГОСТ 12.1.005.

Помещения, в которых проводят измерения и подготовку проб, должны быть оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией.

Операции по приготовлению и использованию градуировочных растворов аналитов и их изотопно-меченых аналогов следует проводить в вытяжном шкафу.

В связи с тем, что при работе на хромато-масс-спектрометре используются сжатые газы, следует соблюдать правила устройства и безопасной эксплуатации сосудов, работающих под давлением по ГОСТ 12.2.085.

При выполнении измерений на хромато-масс-спектрометре следует соблюдать правила электробезопасности в соответствии с ГОСТ 12.2.007.0 и инструкцией по эксплуатации прибора.

7 Требования к квалификации операторов

К операциям по подготовке проб и проведению измерений методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием допускают лиц, прошедших соответствующее обучение и освоивших настоящую методику измерений.

8 Требования к условиям измерений

При приготовлении растворов и подготовки проб к измерениям соблюдают следующие внешние условия:

температура воздуха, °С	20 ± 5,
атмосферное давление, мм рт.ст.	от 630 до 800,
относительная влажность воздуха, %	от 20 до 80.

Выполнение измерений на приборах проводят в условиях, рекомендуемых в руководстве по эксплуатации к ним.

9 Отбор и хранение проб

Отбор и хранение проб проводят, руководствуясь следующими нормативными документами: ГОСТ 4288, ГОСТ 4814, ГОСТ 7269, ГОСТ 9792, ГОСТ 31720, ГОСТ 32951, ГОСТ 19792, ГОСТ Р 51447, ГОСТ 26809.1, ГОСТ 31654, ГОСТ 33791, ГОСТ 33790, ГОСТ 32260.

10 Подготовка к выполнению измерений

При подготовке к выполнению измерений проводят следующие работы.

10.1 Приготовление растворов

10.1.1 Приготовление подвижных фаз

Приготовление подвижной фазы А

В стеклянную бутылку вместимостью 1000 см³ мерным цилиндром (4.1.8) отмеряют 995 см³ деионизированной воды, соответствующим дозатором добавляют 5 см³ муравьиной кислоты, перемешивают и дегазируют на ультразвуковой бане (4.1.15) в течение 5 мин.

Раствор годен к использованию в течение 1 месяца.

Приготовление подвижной фазы Б

В стеклянную бутылку вместимостью 1000 см³ мерным цилиндром отмеряют 970 см³ метанола, соответствующим дозатором добавляют 20 см³ воды, 10 см³ уксусной кислоты (4.2.5) и 0,2 г ацетата аммония (4.2.4), перемешивают и дегазируют на ультразвуковой бане (4.1.15) в течение 5 мин.

Раствор годен к использованию в течение 1 месяца.

10.1.2 Приготовление вспомогательных растворов

10.1.2.1 Приготовление раствора 2%-ой уксусной кислоты в смеси ацетонитрил-вода (4:1)

В мерную колбу вместимостью 100 см³ мерным цилиндром отмеряют 80 см³ ацетонитрила (4.2.2), доводят водой до метки, перемешивают. Соответствующим дозатором отбрасывают 2 см³ раствора и добавляют 2 см³ уксусной кислоты, перемешивают.

Раствор годен к использованию в течение 1 месяца.

10.1.2.2 Приготовление смеси метанола и диметилсульфоксида (ДМСО) в объемном соотношении 1:1

В коническую колбу вместимостью 250 см³ мерным цилиндром отмеряют 50 см³ метанола и 50 см³ ДМСО, перемешивают.

Используют свежеприготовленную смесь.

10.1.2.3 Приготовление смеси метанола и воды в объемном соотношении 1:1

В коническую колбу вместимостью 250 см³ мерным цилиндром отмеривают 50 см³ метанола и 50 см³ воды, перемешивают.

Используют свежеприготовленную смесь.

10.1.2.4 Приготовление смеси метанола и 1 М раствора NaOH в объемном соотношении 1:1

В коническую колбу вместимостью 250 см³ взвешивают 2,0 г гидроксида натрия (4.2.6), мерным цилиндром отмеряют 50 см³ воды и перемешивают. Затем мерным цилиндром прибавляют 50 см³ метанола, перемешивают.

Используют свежеприготовленную смесь.

10.1.2.5 Приготовление смеси метанола и 0,5 % муравьиной кислоты в объемном соотношении 1:1

В коническую колбу вместимостью 250 см³ мерным цилиндром отмеривают 50 см³ метанола, 50 см³ воды и добавляют 0,25 см³ муравьиной кислоты, перемешивают.

Используют свежеприготовленную смесь.

10.1.3 Приготовление рабочих растворов

10.1.3.1 Приготовление исходного раствора стандартных образцов хинолонов (C₀) с массовой концентрацией 1000 мкг/см³

На весах (4.1.6) взвешивают от 4,0 до 6,0 мг стандартных образцов² и переносят в отдельные полипропиленовые пробирки вместимостью 15 см³. В пробирки весовым методом добавляют растворитель, масса которого рассчитывается по формуле (1):

$$m_p = \frac{m \cdot M_d \cdot P_a \cdot \rho}{M_c \cdot 100 \cdot C}, \quad (1)$$

где m_p —масса метанола, г;

m —масса стандартного образца, г;

M_d —молярная масса чистого вещества, г/моль;

M_c —молярная масса соли, г/моль;

P_a —степень чистоты стандартного образца, %;

ρ —плотность метанола/смеси для растворения, г/см³;

C —концентрация раствора C_0 , г/см³.

Растворители для стандартных образцов хинолонов выбирают в соответствии с таблицей 3.

Таблица 3 – растворители, применяемые для разведения стандартных образцов

Стандартный образец	Растворитель	Стандартный образец	Растворитель
пепфлоксацин	Метанол	грепафлоксацин	Смесь ДМСО/метанол (10.1.2.2)
марбофлоксацин		пазуфлоксацин	
флумекин		гемифлоксацин	
ломефлоксацин		флероксацин	
пипемидовая кислота		орбифлоксацин	
энрофлоксацин		спарфлоксацин	
налидиксовая кислота		циноксацин	
дифлоксацин		надифлоксацин	

² В случае необходимости возможно увеличение навески

Стандартный образец	Растворитель	Стандартный образец	Растворитель
норфлоксацин		офлоксацин	Смесь вода/метанол (10.1.2.3)
оксолиновая кислота		эноксацин	Смесь 1 М NaOH/метанол (10.1.2.4)
данофлоксацин		гатифлоксацин	Смесь 0,5 % муравьиная кислота/метанол (10.1.2.5)
сарафлоксацин			
ципрофлоксацин			

Плотность метанола (ρ) указывают в зависимости от температуры воздуха в помещении в соответствии с таблицей 4.

Таблица 4 – Зависимость плотности метанола от температуры воздуха в помещении.

Температура воздуха, °C	Плотность метанола (ρ), г/см ³
15,0	0,7961
15,5	0,7956
16,0	0,7952
16,5	0,7947
17,0	0,7942
17,5	0,7938
18,0	0,7933
18,5	0,7928
19,0	0,7924
19,5	0,7919
20,0	0,7914
20,5	0,7909
21,0	0,7905
21,5	0,7900
22,0	0,7895
22,5	0,7891
23,0	0,7886
23,5	0,7881
24,0	0,7877
24,5	0,7872
25,0	0,7867

Для определения плотности смеси для растворения стандартных образцов, указанных в таблице 3, в предварительно взвешенную на аналитических весах мерную колбу вместимостью 10 см³, приливают до метки необходимую смесь, измеряют ее массу и рассчитывают плотность, г/см³, по формуле

$$\rho = \frac{m}{10}, \quad (2)$$

где m – масса смеси, г.

Рекомендуется проводить данную процедуру при температуре $(20 \pm 5) ^\circ\text{C}$.

Приготовленные растворы хранят в морозильной камере при температуре минус 20°C в течение 1 года.

10.1.3.2 Приготовление раствора (C_1) с массовой концентрацией аналитов в растворе 10 мкг/см^3

Дозатором переменного объема отбирают по $0,1\text{ см}^3$ из растворов C_0 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3 , доводят до метки метанолом и перемешивают.

Приготовленные растворы хранят в морозильной камере при температуре минус 20°C в течение 6 месяцев.

10.1.3.3 Приготовление раствора (C_2) с массовой концентрацией аналитов в растворе 1 мкг/см^3

Дозатором переменного объема отбирают $1,0\text{ см}^3$ раствора C_1 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3 , доводят до метки метанолом и перемешивают.

Приготовленный раствор хранят при температуре минус 20°C в течение 3 месяцев.

10.1.3.4 Приготовление раствора (C_3) с массовой концентрацией аналитов в растворе $0,1\text{ мкг/см}^3$

Дозатором переменного объема отбирают $1,0\text{ см}^3$ раствора C_2 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3 , доводят до метки метанолом и перемешивают.

Приготовленный раствор хранят при температуре минус 20°C в течение 1 недели.

10.1.3.5 Приготовление исходных растворов (D_0) внутренних стандартов с массовой концентрацией в растворах 1000 мкг/см^3

На весах (4.1.6) взвешивают от $4,0$ до $6,0\text{ мг}$ внутренних стандартов аналитов и переносят в отдельные полипропиленовые пробирки вместимостью 15 см^3 . В пробирки весовым методом добавляют смесь для растворения (выбирают аналогично приготовлению растворов стандартных образцов по таблице 2), масса которой рассчитывается по формуле (1).

Приготовленный раствор хранят в морозильной камере при температуре минус 20°C в течение 1 года.

10.1.3.6 Приготовление раствора внутренних стандартов (D_1) с массовой концентрацией аналитов в растворе 10 мкг/см^3

Дозатором переменного объема отбирают по $0,1\text{ см}^3$ растворов D_0 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3 , доводят до метки метанолом и перемешивают.

Приготовленный раствор хранят при температуре минус 20°C в течение 6 месяцев.

10.1.3.7 Приготовление раствора внутренних стандартов (D_2) с массовой концентрацией аналитов в растворе 1 мкг/см^3

Дозатором переменного объема отбирают $1,0 \text{ см}^3$ раствора D_1 в мерную пробирку вместимостью 10 см^3 , доводят до метки метанолом и перемешивают.

Приготовленный раствор хранят при температуре минус 20°C в течение 3 месяцев.

10.1.4 Приготовление градуировочных растворов $G_1 - G_6$

10.1.4.1 Приготовление образцов субпродуктов, яиц и яичных продуктов, кишков и кишечного сырья с концентрацией хинолонов 2000 нг/см^3 (G_6)

На весах (4.1.7) взвешивают $2,0 \text{ г}$ образца, не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см^3 . С помощью дозатора к образцу добавляют $0,05 \text{ см}^3$ раствора D_2 (10.1.3.7) и $0,4 \text{ см}^3$ раствора C_1 (10.1.3.2), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4°C 1 день.

10.1.4.2 Приготовление образцов субпродуктов, яиц и яичных продуктов, кишков и кишечного сырья с концентрацией хинолонов 1000 нг/см^3 (G_5)

На весах (4.1.7) взвешивают $2,0 \text{ г}$ образца, не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см^3 . С помощью дозатора к образцу добавляют $0,05 \text{ см}^3$ раствора D_2 (10.1.3.7) и $0,2 \text{ см}^3$ раствора C_1 (10.1.3.2), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4°C 1 день.

10.1.4.3 Приготовление образцов субпродуктов, яиц и яичных продуктов, кишков и кишечного сырья с концентрацией хинолонов 100 нг/см^3 (G_4)

На весах (4.1.7) взвешивают $2,0 \text{ г}$ образца не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см^3 . С помощью дозатора к образцу добавляют $0,05 \text{ см}^3$ раствора D_2 (10.1.3.7) и $0,2 \text{ см}^3$ раствора C_2 (10.1.3.3), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4°C 1 день.

10.1.4.4 Приготовление образцов субпродуктов, яиц и яичных продуктов, кишков и кишечного сырья с концентрацией хинолонов 10 нг/см^3 (G_3)

На весах (4.1.7) взвешивают $2,0 \text{ г}$ образца не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см^3 . С помощью дозатора к образцу добавляют $0,05 \text{ см}^3$ раствора D_2 (10.1.3.7) и $0,2 \text{ см}^3$ раствора C_3 (10.1.3.4), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4°C 1 день.

10.1.4.5 Приготовление образцов субпродуктов, яиц и яичных продуктов, кишков и кишечного сырья с концентрацией хинолонов 5 нг/см^3 (G_2)

На весах (4.1.7) взвешивают 2,0 г образца, не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см³. С помощью дозатора к образцу добавляют 0,05 см³ раствора D₂ (10.1.3.7) и 0,1 см³ раствора C₃ (10.1.3.4), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4 °С 1 день.

10.1.4.6 Приготовление образцов субпродуктов, яиц и яичных продуктов, кишок и кишечного сырья с концентрацией хинолонов 1 нг/см³ (G₁)

На весах (4.1.7) взвешивают 2,0 г образца, не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см³. С помощью дозатора к образцу добавляют 0,05 см³ раствора D₂ (10.1.3.7) и 0,02 см³ раствора C₃ (10.1.3.4), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4 °С 1 день.

10.1.5 Приготовление градуировочных растворов S₁ – S₅

10.1.5.1 Приготовление образцов мяса, мясных продуктов, рыбы, молока, молочных продуктов, меда, сыра с концентрацией хинолонов 1000 нг/см³ (S₅)

На весах (4.1.7) взвешивают 2,0 г образца, не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см³. С помощью дозатора к образцу добавляют 0,05 см³ раствора D₂ (10.1.3.7) и 0,2 см³ раствора C₁ (10.1.3.2), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4 °С 1 день.

10.1.5.2 Приготовление образцов мяса, мясных продуктов, рыбы, молока, молочных продуктов, меда, сыра с концентрацией хинолонов 100 нг/см³ (S₄)

На весах (4.1.7) взвешивают 2,0 г образца не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см³. С помощью дозатора к образцу добавляют 0,05 см³ раствора D₂ (10.1.3.7) и 0,2 см³ раствора C₂ (10.1.3.3), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4 °С 1 день.

10.1.5.3 Приготовление образцов мяса, мясных продуктов, рыбы, молока, молочных продуктов, меда, сыра с концентрацией хинолонов 10 нг/см³ (S₃)

На весах (4.1.7) взвешивают 2,0 г образца не содержащего искомым анализом (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см³. С помощью дозатора к образцу добавляют 0,05 см³ раствора D₂ (10.1.3.7) и 0,2 см³ раствора C₃ (10.1.3.4), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4 °С 1 день.

10.1.5.4 Приготовление образцов мяса, мясных продуктов, рыбы, молока, молочных продуктов, меда, сыра с концентрацией хинолонов 5 нг/см³ (S₂)

На весах (4.1.7) взвешивают 2,0 г образца, не содержащего искомым анализатор (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см³. С помощью дозатора к образцу добавляют 0,05 см³ раствора D₂ (10.1.3.7) и 0,1 см³ раствора C₃ (10.1.3.4), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4 °С 1 день.

10.1.5.5 Приготовление образцов мяса, мясных продуктов, рыбы, молока, молочных продуктов, меда, сыра с концентрацией хинолонов 1 нг/см³ (S₁)

На весах (4.1.7) взвешивают 2,0 г образца, не содержащего искомым анализатор (бланк), помещают в пластиковый флакон вместимостью 15 см³. С помощью дозатора к образцу добавляют 0,05 см³ раствора D₂ (10.1.3.7) и 0,02 см³ раствора C₃ (10.1.3.4), встряхивают на шейкере-вортексе 1 минуту. Далее проводят пробоподготовку согласно п. 10.4.

Приготовленный образец хранят в холодильнике при температуре 4 °С 1 день.

10.2 Подготовка прибора к измерениям

Подготовку хроматографической системы и масс-спектрометрического детектора к работе осуществляют в соответствии с техническим руководством по эксплуатации прибора.

10.2.1 Параметры настройки жидкостного хроматографа

температура колонки 40 °С;

скорость потока подвижной фазы 0,3 см³/мин;

Разделение проводят в режиме градиентного элюирования: в начальный момент и до 1 минуты концентрация фазы А – 70 %, затем градиентное элюирование к 10 % фазы А до 14 минуты, с 14 по 14,2 минуты переход к 70 %-ой фазе А, с 14,2 по 19 минуту уравнивание колонки в 70 %-ой фазе А.

10.2.2 Параметры настройки масс-спектрометрического детектора

Таблица 5 – Параметры в режиме MRM в условиях электрораспыления

№	Определяемое вещество	Ион-предшественник, m/z	Дочерние ионы, m/z	Энергия столкновений, эВ
1	Надифлоксацин	361,1	343,1	29
			283,1	50
2	Гатифлоксацин	376,2	358	25
			332,2	22
3	Циноксацин	263,2	245,1	20
			217,2	28
4	Спарфлоксацин	393,2	349,2	25
			374,8	23
5	Орбифлоксацин	396,2	378	25

№	Определяемое вещество	Ион-предшественник, m/z	Дочерние ионы, m/z	Энергия столкновений, эВ
			352,2	23
6	Флероксацин	370,2	326,1	21
			352,1	22
7	Гемифлоксацин	390,2	372,1	24
			329,2	23
8	Пазуфлоксацин	319,1	301,1	22
			281,2	29
9	Эноксацин	321,1	303,2	22
			206,1	40
10	Грепафлоксацин	360,1	342,3	24
			316,2	23
11	Ципрофлоксацин	332	231	49
			288,1	25
12	Сарафлоксацин	386,2	342,1	26
			299,1	38
13	Данофлоксацин	358,1	314	26
			96	31
14	Оксолиновая кислота	262,1	216,1	35
			244	24
15	Норфлоксацин	320,1	276,3	23
			302,3	27
16	Дифлоксацин	400,2	356	29
			299	40
17	Офлоксацин	362,1	261	25
			318,1	38
18	Налидиксовая кислота	233,1	187	35
			215	21
19	Энрофлоксацин	360,2	316,1	26
			245,1	35
20	Пипемидовая кислота	304,2	286,1	26
			217	30
21	Ломефлоксацин	352,2	265,1	32
			308,1	24
22	Флюмеквин	262,1	202	42
			244	22
23	Марбофлоксацин	363	345,1	33
			320,1	20
24	Пефлоксацин	334,2	316,2	25
			290,2	24
25	Ципрофлоксацин-Д8	340	296,1	27
26	Сарафлоксацин-Д8	394,2	350,2	30
27	Норфлоксацин-Д5	325,2	307,1	31
28	Энрофлоксацин-Д5	365,2	321,2	28
29	Оксолиновая кислота-Д5	267,1	249	30

№	Определяемое вещество	Ион-предшественник, m/z	Дочерние ионы, m/z	Энергия столкновений, эВ
30	Дифлоксацин-Д3	403,2	299,1	42
31	Пефлоксацин-Д5	339	321,1	29
32	Гатифлоксацин-Д4	380,1	336,3	25
33	Эноксацин-Д8	329,3	311,2	28
34	Пазуфлоксацин-Д4	323,2	305,2	24

Напряжение на зонде (IS):

5500 В для положительного режима регистрации ионов;

Разрешение квадруполей Q1/Q3: единичное;

Поток газа для фрагментации (CAD): 6.

10.3 Установление и контроль стабильности градуировочной характеристики

10.3.1 Градуировочную характеристику строят заново перед каждой новой серией измерений. Для нахождения градуировочной характеристики используют не менее четырех градуировочных растворов.

Процедура приготовления градуировочных растворов описана в разделе 10.1.4. Для приготовления проводят обработку "чистых" проб (бланков) согласно разделу 10.4, не содержащих действующих веществ, к которым перед обработкой добавляют раствор внутренних стандартов и рабочий раствор аналитов в количестве, необходимом для получения массовых концентраций в соответствующих пределах (10.1.4).

Градуировочную зависимость строят с помощью программы «Analyst» в координатах «отношение площади пика определяемого вещества к площади пика внутреннего стандарта этого вещества» – «концентрация определяемого вещества в градуировочном растворе к площади пика внутреннего стандарта этого вещества». Внутренние стандарты для хинолонов рекомендуется выбирать согласно таблице 6.

Таблица 6 – Соответствие между аналитами и внутренними стандартами

Наименование аналитов	Наименование внутреннего стандарта аналита
Пефлоксацин	Пефлоксацин-Д5
Марбофлоксацин	Эноксацин-Д8
Флюмеквин	Оксолиновая кислота-Д5
Ломефлоксацин	Пазуфлоксацин-Д4
Пипемидовая кислота	Эноксацин-Д8
Энрофлоксацин	Энрофлоксацин-Д5
Налидиксовая кислота	Оксолиновая кислота-Д5
Дифлоксацин	Дифлоксацин-Д3
Норфлоксацин	Норфлоксацин-Д5
Оксолиновая кислота	Оксолиновая кислота-Д5
Данофлоксацин	Энрофлоксацин-Д5
Сарафлоксацин	Сарафлоксацин-Д8
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин-Д8
Грепафлоксацин	Ципрофлоксацин-Д8
Пазуфлоксацин	Пазуфлоксацин-Д4
Гемифлоксацин	Оксолиновая кислота-Д5
Флероксацин	Эноксацин-Д8
Орбифлоксацин	Дифлоксацин-Д3
Спарфлоксацин	Гатифлоксацин-Д4
Циноксацин	Оксолиновая кислота-Д5
Надифлоксацин	Оксолиновая кислота-Д5
Офлоксацин	Эноксацин-Д8
Эноксацин	Эноксацин-Д8
Гатифлоксацин	Гатифлоксацин-Д4

При построении градуировочной зависимости используют линейную регрессию, при этом квадрат коэффициента корреляции должен быть не менее 0,98.

Для нахождения градуировочной характеристики анализируют градуировочные растворы. Подвижную фазу, реагенты и матрицу предварительно проверяют на наличие исследуемых аналитов или других соединений, мешающих определению.

Построение градуировочной зависимости во всем диапазоне массовых концентраций проводят не реже одного раза в месяц, а также при использовании новой партии реактивов, замене колонки и после ремонта прибора.

10.3.2 Контроль стабильности градуировочных характеристик

Контроль стабильности градуировочных характеристик проводят не реже одного раза в неделю, а также в случае использования реактивов новой партии и заново приготовленных растворов. Образцами для контроля стабильности градуировочных характеристик являются рабочие градуировочные растворы. Для контроля стабильности градуировочных характеристик используют не менее двух рабочих градуировочных растворов. Градуировочные характеристики считают стабильными, если для каждой градуировочной смеси разность между измеренными значениями и значениями массовых концентраций образцов для сравнения не превышает 10 % для всех

определяемых компонентов. В случае превышения заданной величины градуировочные зависимости строятся заново.

Если градуировочные характеристики нестабильны, выясняют и устраняют причины, после чего градуировочные характеристики строятся заново.

10.4 Подготовка проб

10.4.1 Подготовка проб мяса, мясных продуктов, рыбы, субпродуктов, яиц и яичных продуктов, кишок и кишечного сырья, молока и молочных продуктов, сыра

Мышечную ткань предварительно очищают от грубой соединительной ткани. 100 г пробы измельчают на гомогенизаторе (4.1.24) и взвешивают в полипропиленовой пробирке (4.1.11) 2,0 г образца (сухие молочные продукты восстанавливают по ГОСТ 29245). Дозатором в пробирку вносят 0,05 см³ раствора внутренних стандартов D₂ (10.1.3.7), помещают пробирку в шейкер на 10 минут для перемешивания. Приливают 10 см³ раствора 2% уксусной кислоты в смеси ацетонитрила с водой (4:1) (10.1.2) и помещают пробирку на 15 мин в шейкер (4.1.17) для экстракции. Затем центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин при температуре 4 °С. Переливают экстракт в новую полипропиленовую пробирку, в которую предварительно взвешивают 1 г ацетата аммония (4.2.4), помещают пробирку на шейкер на 5 минут. Центрифугируют 10 минут на 4000 об/мин при 4 °С. Органический слой переносят в новую пробирку на 15 см³ и упаривают при 40 °С до 0,1 – 0,2 см³. К полученному концентрату добавляют 0,5 см³ воды, перемешивают, переносят в микроцентрифужную пробирку (4.1.22) и доводят объем водой до 1 см³. Пробирку центрифугируют на 15000 об/мин при 4 °С в течение 10 минут. Раствор фильтруют через мембранные фильтры (4.1.21) в вials (4.1.12) и используют для ВЭЖХ-МС/МС анализа.

10.4.2 Подготовка проб мёда

Отобранную пробу меда тщательно перемешивают. Взвешивают 2,0 г пробы в полипропиленовой пробирке. Механическим дозатором в пробирку вносят 0,05 см³ раствора внутренних стандартов D₂ (10.1.3.7), помещают пробирку в шейкер на 10 минут для перемешивания. Приливают 10 см³ раствора 2% уксусной кислоты в смеси ацетонитрила с водой (4:1) (10.1.2) и помещают пробирку на 15 мин в шейкер для экстракции (допускается нагрев пробирки до 40 °С для полного растворения меда). Затем центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин при температуре 4 °С. Переносят жидкий слой в новую полипропиленовую пробирку, в которую предварительно взвешивают 1 г ацетата аммония, помещают пробирку на шейкер на 5 минут. Центрифугируют 10 минут на 4000 об/мин при 4 °С. Органический слой переносят в новую пробирку на 15 см³ и упаривают при 40 °С до 0,1 – 0,2 см³. К полученному концентрату добавляют 0,5 см³ воды, перемешивают, переносят в микроцентрифужную пробирку (4.1.23) и доводят объем водой до 1 см³. Пробирку центрифугируют на 15000 об/мин при 4 °С 10 минут. Раствор фильтруют через мембранные фильтры в вials и используют для ВЭЖХ-МС/МС анализа.

10.4.3 Подготовка проб масла

Взвешивают в полипропиленовой пробирке 2,0 г образца. Дозатором в пробирку вносят 0,05 см³ раствора внутренних стандартов D₂, помещают пробирку в шейкер на 10 минут для перемешивания. Приливают 10 см³ раствора 2% уксусной кислоты в смеси ацетонитрила с водой (4:1), помещают пробирку на 10 мин в УЗБ при температуре не более 40 °С. Далее перемешивают на шейкере 5 минут и центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин при температуре 4 °С. Переливают экстракт в новую полипропиленовую пробирку, в которую предварительно взвешивают 1 г ацетата аммония, помещают пробирку на шейкер на 5 минут. Центрифугируют 10 минут на 4000 об/мин при 4 °С. Органический слой переносят в новую пробирку на 15 см³ и упаривают при 40 °С до 0,1 – 0,2 см³. К полученному концентрату добавляют 0,5 см³ воды, перемешивают, переносят в микроцентрифужную пробирку и доводят объем водой до 1 см³. Пробирку центрифугируют на 15000 об/мин при 4 °С 10 минут. Раствор фильтруют через мембранные фильтры в вials и используют для ВЭЖХ-МС/МС анализа.

11 Порядок выполнения измерений

При выполнении измерений в инжектор хроматографа вводят анализируемый раствор, полученный в п. 10.4. Подвижную фазу и реагенты предварительно проверяют на наличие хинолонов или других соединений, мешающих определению. С помощью установленных градуировочных характеристик проводят количественное определение аналитов в анализируемом растворе.

12 Обработка результатов измерений

Результаты измерений обрабатываются с помощью программы Analyst и выдаются в виде массовой концентрации анализируемого вещества в нг/см^3 .

Массовую концентрацию хинолона в пробе, мкг/кг вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C \cdot V_{\text{пр}}}{m} \cdot 100, \quad (3)$$

где C – массовая концентрация хинолонов, полученная по градуировочному графику (нг/см^3),

m – масса навески пробы (мг),

$V_{\text{пр}}$ – объем раствора пробы (см^3).

12.1 За результат измерений принимают среднее арифметическое значение результатов двух параллельных определений, если выполняется условие приемлемости (4):

$$\frac{2 \cdot |X_1 - X_2| \cdot 100}{(X_1 + X_2)} \leq r, \quad (4)$$

где X_1, X_2 – результаты параллельных определений массовой концентрации вещества, мкг/кг ,

r – значение предела повторяемости, % (таблица 2).

12.2 Если условие (4) не выполняется, получают еще два результата в полном соответствии с данной методикой измерений. За результат измерений принимают среднее арифметическое значение результатов четырех определений, если выполняется условие

$$\frac{4 \cdot X_{\text{max}} - X_{\text{min}} \cdot 100}{(X_1 + X_2 + X_3 + X_4)} \leq CR_{0,95}, \quad (5)$$

где $X_{\text{max}}, X_{\text{min}}$ – максимальное и минимальное значения из полученных четырех результатов параллельных определений массовой концентрации аналита, мкг/кг ;

$CR_{0,95}$ – значение критического диапазона для уровня вероятности $P = 0,95$ и n – результатов определений.

$$CR_{0,95} = f(n) \cdot \sigma_r,$$

для $n = 4$

$$CR_{0,95} = 3,6 \cdot \sigma_r, \quad (6)$$

где σ_r – показатель повторяемости, % (таблица 2).

12.3 Если условие (5) не выполняется, выясняют причины превышения критического диапазона, устраняют их и повторяют выполнение измерений в соответствии с требованиями методики измерений.

12.5 Если результат превышает верхний предел измерения, то выдают результат в следующей формулировке: «Содержание анализта превышает верхний предел диапазона измерения методики».

13 Оформление результатов измерений

Результат анализа в документах, предусматривающих его использование, представляют в виде

$$\bar{X}_{k,c} \pm 0,01 \cdot U_{k,c} \cdot \bar{X}_{k,c}, \text{ при } P=0,95,$$

где $\bar{X}_{k,c}$ – среднее арифметическое значение результатов n определений массовой концентрации анализта по формуле (3), признанных приемлемыми по 12.1, 12.2, мкг/кг;

$U_{k,c}$ – значение относительной расширенной неопределенности, % (таблица 2);

14 Проверка приемлемости результатов измерений, полученных в условиях внутрилабораторной прецизионности

14.1 Расхождение между результатами измерений, полученными в одной лаборатории в условиях внутрилабораторной прецизионности, не должно превышать предела внутрилабораторной прецизионности:

$$|\bar{X}_1 - \bar{X}_2| \leq 0,01 R_{\text{л}} \frac{\bar{X}_1 + \bar{X}_2}{2}, \quad (7)$$

где $\bar{X}_1$ и $\bar{X}_2$ – результаты измерений массовой массовой концентрации анализта в одной лаборатории в условиях внутрилабораторной прецизионности – средние арифметические двух результатов измерений, полученных в условиях повторяемости, для которых выполняется условие (4, 5);

$R_{\text{л}}$ – предел в внутрилабораторной прецизионности, выраженный в относительных единицах. Относительные значения предела внутрилабораторной прецизионности приведены в таблице 7.

14.2 При выполнении условия (7) приемлемы оба результата измерений, и в качестве окончательного может быть использовано их среднее арифметическое значение.

Таблица 7 – Относительные значения показателя внутрилабораторной прецизионности и пределов внутрилабораторной прецизионности при доверительной вероятности $P=0,95$

Определяемый показатель	Диапазон измерения, мкг/кг	Показатель внутрилабораторной прецизионности (относительное среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизионности), σ_{R_i} , %	Предел внутрилабораторной прецизионности (допускаемое для принятой вероятности $P=0,95$ расхождение между двумя результатами анализа, полученными в условиях внутрилабораторной прецизионности), R_L , %
Мясо и мясные продукты, рыба			
Гатифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Гемифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	15	42
Грепафлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Данофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Дифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Ломефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Марбофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Надифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Налидиксовая кислота	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	8	22
Норфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Оксолиновая кислота	от 1 до 100 вкл.	13	36
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Орбифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Офлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Пазуфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	13	36
Пефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Пипемидовая кислота	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Сарафлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	15	42

Определяемый по-казатель	Диапазон изме-рения, мкг/кг	Показатель внутрилабораторной прецизионности (относительное среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизионности), σ_{R_n} , %	Предел внутрилабораторной прецизионности (допускаемое для принятой вероятности $P=0,95$ расхождение между двумя результатами анализа, полученными в условиях внутрилабораторной прецизионности), R_n , %
Спарфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	42
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Флероксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Флюмеквин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Циноксацин	от 1 до 1000 вкл.	16	44
Ципрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Эноксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Энрофлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	16	44
Субпродукты, яйца и яичные продукты, кишки и кишечное сырье			
Гатифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Гемифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	14	39
Грепафлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	15	42
Данофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	8	22
Дифлоксацин	от 1 до 500 вкл.	14	39
	св. 500 до 2000 вкл.	8	22
Ломефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Марбофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Надифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Налидиксовая кис-лота	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Норфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Оксолиновая кис-лота	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Орбифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	16	44
Офлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44

Определяемый по- казатель	Дианазон изме- рения, мкг/кг	Показатель внутрилабораторной прецизионности (относительное среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизион- ности), σ_R , %	Предел внутрилабораторной пре- цизионности (допускаемое для принятой вероятности $P=0,95$ рас- хождение между двумя результа- тами анализа, полученными в усло- виях внутрилабораторной прецизи- онности), R_L , %
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Пазуфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Пефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Пипемидовая кис- лота	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Сарафлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Спарфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Флероксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Фломекин	от 1 до 500 вкл.	16	42
	св. 500 до 2000 вкл.	12	33
Ципоксацин	от 1 до 1000 вкл.	14	39
Ципрофлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	16	44
Эноксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Энрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Молоко и молочные продукты, сыр, мёд			
Гатифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	15	42
Гемифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	14	39
Грепафлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	13	36
Данофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Дифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Ломефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	12	33
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Марбофлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	16	44
Надифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44

Определяемый по- казатель	Диапазон изме- рения, мкг/кг	Показатель внутрилабораторной прецизионности (относительное среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизион- ности), σ_{R_i} , %	Предел внутрилабораторной пре- цизионности (допускаемое для принятой вероятности $P=0,95$ рас- хождение между двумя результа- тами анализа, полученными в усло- виях внутрилабораторной прецизи- онности), R_L , %
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Налидиксовая кис- лота	от 1 до 1000 вкл.	14	39
Норфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Оксолиновая кис- лота	от 1 до 1000 вкл.	16	44
Орбифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Офлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	14	39
Пазуфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Пефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	13	36
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Пипемидовая кис- лота	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Сарафлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Спарфлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	12	33
Флероксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Флюмеквин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Циноксацин	от 1 до 1000 вкл.	14	39
Ципрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Эноксацин	от 1 до 1000 вкл.	16	44
Энрофлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	12	33
Масло			
Гатифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Гемифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Грепафлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	16	44
Данофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42

Определяемый по- казатель	Диапазон изме- рения, мкг/кг	Показатель внутрилабораторной прецизионности (относительное среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизион- ности), σ_{R_i} , %	Предел внутрилабораторной пре- цизионности (допускаемое для принятой вероятности $P=0,95$ рас- хождение между двумя результа- тами анализа, полученными в усло- виях внутрилабораторной прецизи- онности), R_L , %
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Дифлоксацин	от 1 до 500 вкл.	16	44
	св. 500 до 2000 вкл.	9	25
Ломефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Марбофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Надифлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	13	36
Налидиксовая кис- лота	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Норфлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	12	33
Оксолиновая кис- лота	от 1 до 1000 вкл.	12	33
Орбифлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	10	28
Офлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30
Пазуфлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Пефлоксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Пипемидовая кис- лота	от 1 до 1000 вкл.	12	33
Сарафлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	12	33
Спарфлоксацин	от 1 до 1000 вкл.	13	36
Флероксацин	от 1 до 1000 вкл.	14	39
Флюмеквин	от 1 до 500 вкл.	16	44
	св. 500 до 2000 вкл.	11	30
Циноксацин	от 1 до 100 вкл.	16	44
	св. 100 до 1000 вкл.	13	36
Ципрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	13	36
	св. 100 до 1000 вкл.	9	25
Эноксацин	от 1 до 100 вкл.	15	42
	св. 100 до 1000 вкл.	12	33
Энрофлоксацин	от 1 до 100 вкл.	14	39

Определяемый показатель	Диапазон измерения, мкг/кг	Показатель внутрилабораторной прецизионности (относительное среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизионности), σ_{R_i} , %	Предел внутрилабораторной прецизионности (допускаемое для принятой вероятности $P=0,95$ расхождение между двумя результатами анализа, полученными в условиях внутрилабораторной прецизионности), R_d , %
	св. 100 до 1000 вкл.	11	30

15 Контроль качества результатов измерений при реализации методики в лаборатории

Контроль качества результатов измерений при реализации методики в лаборатории рекомендуется осуществлять по ГОСТ Р ИСО 5725-6, используя контроль стабильности среднеквадратического (стандартного) отклонения повторяемости по 6.2.2 ГОСТ Р ИСО 5725-6 и показателя правильности по 6.2.4 ГОСТ Р ИСО 5725-6. Проверка стабильности может быть осуществлена с применением контрольных карт Шухарта.

Периодичность контроля стабильности результатов выполняемых измерений регламентируют в Руководстве по качеству лаборатории.

Рекомендуется устанавливать контролируемый период так, чтобы количество результатов контрольных измерений было от 20 до 30.

При неудовлетворительных результатах контроля, например, при превышении предела действия или регулярном превышении предела предупреждения, выясняют причины этих отклонений, в том числе проводят смену реактивов, проверяют работу оператора.

Приложение А
(информационное)

Библиография

- [1] Р 50.2.003-2000 ГСИ «Внутренний оперативный контроль качества. Пакет программ Qcontrol».
- [2] РМГ 76-2014 Государственная система обеспечения единства измерений. Внутренний контроль качества результатов количественного химического анализа

Приложение Б
(информационное)

Хроматограмма смеси хинолонов с концентрацией 100 нг/см³

