

Osaamista  
ja oivallusta  
tulevaisuuden  
tekemiseen

Ritva Raita

# Litiumin jäljitettävyyden soveltuvuus liekkifotometrille

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Kemiantekniikka

Insinööriyö

2.5.2019

Tekijä Otsikko	Ritva Raita Litiumin jäljitettävyyden soveltuvuus liekkifotometrille
Sivumäärä Aika	46 sivua + 6 liitettä 2.5.2019
Tutkinto	Insinööri (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Kemiantekniikka
Ohjaajat	Reagenssituoannon esimies Leena Manninen Yliopettaja Riitta Lehtinen
<p>Tässä opinnäytetyössä haluttiin selvittää, onko BWB-XP Performance Plus -liekkifotometrillä mahdollista suorittaa jäljitettävyydsmittaukset referenssimenetelmää mukaillen. Jäljitysmateriaalina käytettiin kaupallista referenssimateriaalia NIST litiumkarbonaatti (<math>\text{Li}_2\text{CO}_3</math>) SRM 924a:ta.</p> <p>Opinnäytetyö koostui jäljitettävyydestausten suunnittelusta, toteutuksesta, jäljitettävyydestausten tuloksille tehtävästä laskentapohjasta, laskentapohjan validointisuunnitelmasta sekä Thermo Fisher Scientificille tehtävistä Litiumin jäljitettävyydestausten ohjeistuksesta ja projektidokumenteista.</p> <p>Opinnäytetyön kirjallisessa osiossa tutkittiin jäljitettävyydsmittauksen periaatetta, litiumia ja litiumin toimivuutta liekkifotometrille sekä liekkifotometrin toimintaperiaatetta.</p> <p>Tähän projektiin sisältyi jäljitettävyydsmittauksen validointi, jolla haluttiin todentaa ja selvittää menetelmän toimivuus ennen varsinaisten jäljitettävyydestausten aloitusta.</p> <p>Opinnäytetyön kokeellinen osio osoitti, että jäljitettävyydsmittaukset ovat mahdolliset BWB-XP Performance Plus -liekkifotometrillä. Testauksen pituus etenkin alhaisella pitoisuusalueella saattaa aiheuttaa tulosten huojuntaa, jolloin tulosvaihtelua syntyy enemmän.</p> <p>Opinnäytetyö osoitti, että litiumin jäljitettävyydsmittaukset voidaan jatkossa suorittaa Thermo Fisher Scientific Oy Vantaalla. Tulokset täyttivät hyväksytysti niille asetetut kriteerit.</p>	
Avainsanat	Litium, jäljitettävyydsmittaus, liekkifotometri

Author Title	Ritva Raita Suitability of lithium testing for a flame photometer
Number of Pages Date	46 pages + 6 annex 2 May 2019
Degree	Bachelor of Engineering
Degree Programme	Chemical technology
Instructors	Leena Manninen, Reagent Production Manager Riitta Lehtinen, Principal Lecturer
<p>In this thesis the aim was to find out whether the BWB-XP Performance Plus flame photometer makes it possible to perform traceability measurements in accordance with the reference method. Commercial reference material NIST lithium carbonate (<math>\text{Li}_2\text{CO}_3</math>) SRM 924a was used as tracer material.</p> <p>The thesis consisted of designing, implementing, traceability testing, calculation basis for the results of the traceability testing, and the guidelines for lithium traceability testing and project documentation for Thermo Fisher Scientific.</p> <p>In the written part of the thesis the principle of traceability measurement, lithium and lithium functionality for a flame photometer and the operating principle of a flame photometer were studied.</p> <p>This thesis project included validation of a traceability measurement to verify and clarify the functionality of the method before starting the actual traceability measurements.</p> <p>The experimental part of the thesis showed that traceability measurements are possible with a BWB-XP Performance Plus flame photometer. The length of testing, especially in the low concentration range, can cause the results to vary, resulting more variation in results.</p> <p>The thesis showed that lithium traceability measurements can be carried out at Thermo Fisher Scientific Oy Vantaa. The results met the criteria set for them.</p>	
Keywords	Lithium, traceability measurement, flame photometer

## Sisällys

### Lyhenteet

1	Johdanto	1
1.1	Taustatietoa projektin merkityksestä	1
1.2	Jäljitettävyydestä testattavat tuotteet	2
2	Projektiin liittyvistä testauksista yleisesti	2
2.1	Jäljitettävyyssmittauksesta	2
2.2	Validointi	3
2.3	Mittausepävarmuus	4
3	Litium	5
3.1	Historia	5
3.2	Ulkomuoto ja esiintymä	5
3.3	Tärkeimmät käyttötarkoitukset	6
3.4	Litiumin käyttö kliinisessä diagnostiikassa	6
3.5	Jäljitettävän litiumin käyttötarkoitus	7
3.5.1	Konelab-analysaattorit	8
3.5.2	KONE Microlyte 6 Ion Selective -analysaattori	9
3.5.3	Projektiin liittyvät tuotteet	9
4	Liekkifotometri	10
4.1	Laitteisto	10
4.2	Testauksessa käytetty BWB-XP Performance Plus -laitteisto	11
5	Jäljitettävyyssmittauksen validointi	13
5.1	Valmistelut	13
5.2	Validointitestaukseen liittyvää yleistä	15
5.3	Laite- ja materiaalitiedot	17
5.4	Näytelaimennokset	18
5.5	Validointitestauksen tulokset	20
5.6	Hyväksyntäkriteerit	28
5.7	Validointitestauksen päätelmät	28

6	Jäljitettävyyssmittaus	29
6.1	Esivalmistelut	29
6.2	Testaukseen liittyvää yleistä	29
6.3	Käytetyt liuokset	31
6.3.1	Liuosten valmistus	31
6.3.2	Standardit	33
6.4	Mittaus	35
6.4.1	Liekkifotometrin kalibrointi ja satandardisuoran mittaus	36
6.4.2	Näytteen mittaus	36
7	Tulokset	37
7.1	Tulosten käsittely	37
7.2	Tulostaulukot	37
7.3	Tulosten analysointi	43
8	Mahdolliset virhelähteet ja häiriötekijät	43
9	Loppupäätelmät	44
	lähteet	45
	Liitteet	47

## Lyhenteet

EU	Euroopan unioni
exp	expiration date. Tuotteen vanhenemispäivä.
FDA	Food and Drug Administration United States. Elintarvike - ja lääkevirasto.
ISE	Ioniselektivinen elektrodi
IVD	<i>In vitro</i> diagnostics. Diagnostiikka, jossa koe suoritetaan elävän organismin ulkopuolella esimerkiksi lasimaljassa tai koeputkessa.
KCL	kaliumpkloridi
NaCl	natriumpkloridi
NIST	National Institute of Standards and Technology. Kansallinen standardointi- ja teknologiainstituutti.
sn	sarjanumero
SRM	Standard Reference Material. Standardin referenssimateriaali.

## 1 Johdanto

Thermo Fisher Scientific Oy Vantaa on tämän opinnäytetyön tilaaja. Yrityksellä oli tarve selvittää, soveltuuko liekkifotometri BWB-XP Performance Plus litiumin osalta ioniselektiivisten standardien jäljitettävyydestaamiseen referenssimenetelmän mukaisesti [1]. Nykyinen käytäntö on ostaa jäljitettävyyssmittaus Saksassa sijaitsevalta *Referenzinstitut für Bioanalytik*ilta ja tarkoitus olisi jatkossa pystyä suorittamaan jäljitettävyyssmittaukset Thermo Fisher Scientific Oy Vantaalla.

Tämän opinnäytetyön tarkoitus oli tutkia liekkifotometrin toimivuutta, tehdä jäljitettävyydestaus sekä luoda ohjeistus jäljitettävyyssmittausten tekemiseen. Projekti koostui jäljitettävyydestausten suunnittelusta ja toteutuksesta, jäljitettävyydestausten tuloksille tehtävästä laskentapohjasta (liite 4), laskentapohjan validointisuunnitelmasta (liite 2; liite 3), sekä Thermo Fisher Scientificille tehtävistä Litiumin jäljitettävyydestausten ohjeistuksista ja projektidokumenteista.

### 1.1 Taustatietoa projektin merkityksestä

ISE -standardeja, joita on kolme tasoa (Standard 1, Standard 2 ja Standard 3) käytetään ThermoFisher Scientific ioniselektiivisten kalibraattoriliuosten tuotannossa elektrodien kalibrointiin KONE Microlyte 6 Ion Selective -analysaattorissa sekä sisäisenä vertailukontrollina kalibraattoriliuosten prosessi- ja laaduntarkastusmittauksissa. Standardit lähetetään Saksaan *Referenzinstitut für Bioanalytik*iin jäljitettäväksi, jotta voidaan olla varmoja siitä, että litiumtaso pysyy standardeissa halutulla pitoisuusalueella. Koska standardeja käytetään vertailumateriaalina, pitää niiden pitoisuus olla oikealla tasolla, jotta voidaan olla varmoja siitä että, liitumpitoisuus on oikealla pitoisuusalueella myös muissa tehdyissä tuotteissa. Jäljitettävyyssmittaukset tehdään joka toiselle ISE-standardierälle.

*Thermo Fisher Scientific* Automation & Analyzers reagenssituotannon nykyisen BWB-XP Performance Plus -liekkifotometrin pitäisi soveltua litiumin testaamiseen. Litiumtestaus halutaan kehittää BWB-XP Performance Plus -liekkifotometrille

kustannusten pienentämiseksi ja mahdollisuutena korvata nykyisin käytössä olevat Microlyte -analysaattorit kun niiden käyttöikä päättyy.

## 1.2 Jäljitettävyydestestattavat tuotteet

Jäljitettävyydestestattavat tuotteet ovat seuraavat:

- Ioniselektiiviivisten electrodien ISE Standard 1  
Thermo Scientific™ tuotekoodi 980883, [Li pitoisuus 1,0 mmol/l ]
- Ioniselektiiviivisten electrodien ISE Standard 2  
Thermo Scientific™ tuotekoodi 980884, [Li pitoisuus 0,5 mmol/l ]
- Ioniselektiiviivisten electrodien ISE Standard 3  
Thermo Scientific™ tuotekoodi 980885, [Li pitoisuus 2,0 mmol/l ].

## 2 Projektiin liittyvistä testauksista yleisesti

### 2.1 Jäljitettävyyssmittauksesta

Jäljitettävyyssmittauksella halutaan todentaa mittaustuloksen luotettavuutta mittaamalla samassa ympäristössä ja olosuhteessa tutkittavan näytteen kanssa jotain tunnettua näytepitoisuutta, jotta voidaan varmistaa, että käytetty mittalaite mittaa näytettä oikein ja että voidaan vertailla millä tasolla tutkittava näyte on verrattuna tunnettuun näytepitoisuuteen, standardiin. Toisin sanoen saatujen tulosten oikeellisuutta arvioidaan käytettävään vertailumateriaaliin nähden. Vertailumittauslaboratoriot, kuten NIST, ylläpitää kaupallisia standardimateriaaleja (SRM). Tässä projektissa käytettiin referenssi materiaalina NIST litiumkarbonaatti ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) SRM 924a -sertifiointinäytettä.

Kun määritetään klinisiä testauksia, joiden tulokset tulkitaan potilaan hoitotarpeeseen, on mittaustavan ja käytettyjen mittausmateriaalien oltava ehdottoman tarkkoja ja luotettavia. Mitattujen tulosten on oltava myös vertailukelpoisia samalla mittausalueella eri mittausmenetelmien kesken. Koska mittaustulosten on oltava vertailukelpoisia, se edellyttää tulosten tarkkaa ja luotettavaa mittausta ja mittausmenetelmää. [3.]



*In vitro* diagnostisille (IVD) -tuotteille, joita koskevat EU:n ja FDA:n vaatimukset, vaaditaan yksiselitteistä ja kattavaa jäljitettävyyttä. Siihen sisältyy niin tuotekehitys, tuotanto, huolto, jakelu kuin muutkin prosessit, joille vaatimukset on asetettu. [4.]

## NIST

NIST on Yhdysvaltain kauppaministeriön ulkopuolinen liittovaltion virasto Coloradossa. NIST tulee sanoista The National Institute of Standards and Thchnology eli suomeksi Kansallinen standardointi- ja teknologiainstituutti. NIST luo ja ylläpitää standardimateriaaleja (SRM), joita voi ostaa. NIST tarjoaa myös erilaisia testauspalveluita valmistajille ja testauslaboratorioille, jotta ne voivat varmistaa testausmateriaaliensa ja -laitteidensa toimivuuden ja tarkkuuden. [5.]

## 2.2 Validointi

Validointi tehdään, jotta voidaan osoittaa menetelmän toimivuus hyväksyttävästi siinä käyttötarkoituksessa mihin se on tarkoitettu, se on siis käyttätarkoituksessaan ja käyttöolosuhteissa tieteellisesti pätevä. Validoinnissa selvitetään täyttääkö menetelmä sille ennalta asetetut vaatimukset. Vaatimuksia asettaa laboratorion omat tavoitteet sekä -lainsäädäntö. Validointitestaus on dokumentoitava testauskokonaisuutena, josta ilmenee asetetut testauskriteerit, testaaja, testiympäristö, testin suoritus ja tulokset. Validoinnissa määritetään mittausalue, jossa saavutetaan hyväksyttävä tulosten toistettavuus, tarkkuus ja täsmällisyys.

Toistettavuus kuvaa täsmällisyyttä, joka saadaan, kun testaus suoritetaan toistettavasti, samassa olosuhteessa ja samoilla välineillä (mm. näytteet, reagenssit, laitteet, lämpötila). Toistettavuus tarkoittaa myös useamman rinnakkais tuloksen yhdenvertaisuutta samassa ajojaksossa. Määrityksessä tehdään useita rinnakkaismäärityksiä useammalla näytepitoisuudella tai näytematriisilla. [3; 6.]

Laboratoriomenetelmiä validoitaessa on tehtävä validointisuunnitelma. Suunnitelmaa tehtäessä on kartoitettava, minkälaisen validoinnin menetelmä tarvitsee. Validoinnissa selvitetään mittaukseen liittyviä ja sen oikeellisuutta ilmaisevia parametrejä kuten

esimerkiksi: toistettavuutta, lineaarisuutta, herkkyyttä, häiriöalttiutta, tasaisuutta, selektiivisyyttä sekä määritetään rajat menetelmälle ja/tai analysaattorille. [3.]

Tässä projektissa keskityttiin litiumin referenssimenetelmän mukaiseen jäljitettävyydestestaukseen ja siihen, pystyykö liekkifotometri BWB-XP Performance Plus kyseiseen testaukseen.

### 2.3 Mittausepävarmuus

Kun mittaustapaa suunnitellaan, pitää valita mittalaite joka on kyseiselle tuotteelle mahdollisimman sopiva. Laitetta valittaessa on huomioitava myös laitteeseen ja tuotteeseen liittyviä rajoitteita. Mittalaite mittaa aina tasaisemmin kun olosuhteet pysyvät vakioina. Mittaustulokseen liittyy aina mittausepävarmuus. Mittalaitteiden antama tulos on likiarvo tietyllä tarkkuudella. Tarkkuus on yleensä ilmoitettu mittalaitteen käsikirjassa. Tämä tarkoittaa että valmistaja takaa mittalaitteen antavan oikeanlaisen tuloksen käsikirjassa ilmoitetulla tarkkuudella. Tulosta tulkittaessa mittausepävarmuus on aina tunnettava, jotta se voidaan tulkita.

Mittausepävarmuuteen vaikuttavat seuraavat tekijät:

- Mittaustavan valinta; tuotteelle sopiva mittaustapa.
- Käytetyt kalibraattorit ja ajankohta; onko kalibraattorit käsitelty ja säilytetty asianmukaisesti ja tuoreus tarkastettu, kalibrointivälin riittävyys eli kuinka pitkään kalibrointi pysyy voimassa.
- Mittauksen ulkoiset olosuhteet; huoneen lämpötila, -kosteus, -vetoisuus, mittalaitteeseen kohdistuva ulkoinen värinä, jne.
- Mittalaitteen fyysinen kunto; onko se huollettu asianmukaisesti ja että mittalaitteen osat ovat kunnossa.
- Äkilliset toimintahäiriöt, esimerkiksi verkkojännitteen virrassa tapahtuva heilahtelu.
- Kalibroinnin toimivuus mitattavalle näytteelle; näytteen matriisi ja kalibrointimatriisi vastaavat toisiaan.

- Oikeanlainen näytemateriaali; näytteen sopivuus mittalaitteelle, sen asianmukainen säilytys ja käsittelyolosuhteet.
- Käyttäjistä aiheutuva; mm. näytteiden otto, näytteiden valmistuksessa pipetoijan kädenjälki saattaa näkyä, epätarkkojen lukemien erilainen tulkinta sekä kirjoitusvirheet. [3; 7.]

### 3 Litium

#### 3.1 Historia

Kemisti Johan August Arfvedson löysi litiumin vuonna 1817, Ruotsin pääkaupungista Tukholmasta. Litium metallia eristi ensimmäisen kerran William T. Brande vuonna 1821. Ensimmäiset löydetyt litium mineraalit olivat petaliitti ja spodumene, jotka löytyivät 1780-luvulla nykyisin Suomeen kuuluvalla Utö-saarelta. Mineraalien löytäjä oli brasilialainen luonnontieteilijä ja valtionmies José Bonifácio de Andrada e Silva. Litiumin nimi tulee kreikan sanasta "lithos" joka tarkoittaa kiveä. Nimen uskotaan tulevan siitä, että se löydettiin mineraaleista. Muut yleiset alkalimetallit on löydetty kasvimateriaaleista. Vasta vuonna 1855 saksalainen kemisti Robert Bunsen ja brittiläinen kemisti Augustus Matthiessen onnistuivat eristämään riittävästi metallia, tutkiakseen sitä. [8; 9.]

#### 3.2 Ulkomuoto ja esiintymä

Litium on hopeanhohtoinen pehmeä metalli. Huoneenlämpötilassa sillä on metalleista pienin tiheys. Sen lämpökapasiteetti on kiinteistä aineista korkein. Litium reagoi voimakkaasti veden kanssa, mutta ei niin voimakkaasti kuin natrium. Se on myrkyllistä paitsi pieninä annoksina. Litiumia ei esiinny metallina luonnossa vaan se esiintyy pieninä määrinä kiviainesten yhdisteinä. Tärkeimmät litiumia sisältävät mineraalit ovat petaliitti, lepidoliitti, spodumeeni ja amblygoniitti. Litium palaa kauniilla värikkäällä karmiininpunaisella liekillä (kuva 1), mutta voimakkaassa palossa sen liekki on häikäisevän valkoinen. [8; 9; 10.]



Kuva 1. Palavan litiumin väri.

### 3.3 Tärkeimmät käyttötarkoitukset

Litiumin yleinen käyttötarkoitus on matkapuhelimien, digitaalikameroiden ja sähköautojen ladattavissa akuissa sekä ei-ladattavissa akuissa, esimerkiksi sydämentahdistimissa, koska sillä on suuri sähkökemiallinen potentiaali. Sitä käytetään myös sidosaineena ja orgaanisten yhdisteiden synteeseissä. Litiumoksidia käytetään erikoislaseissa ja lasikeramiikassa sekä metalliseoksissa parantamassa lujuutta ja tuomaan keveyttä. Pinnoitusaineena käytetään alumiini-litiumseosta ja litiumkloridia ilmastointi- ja teollisuuskuivausjärjestelmissä. [8; 9.]

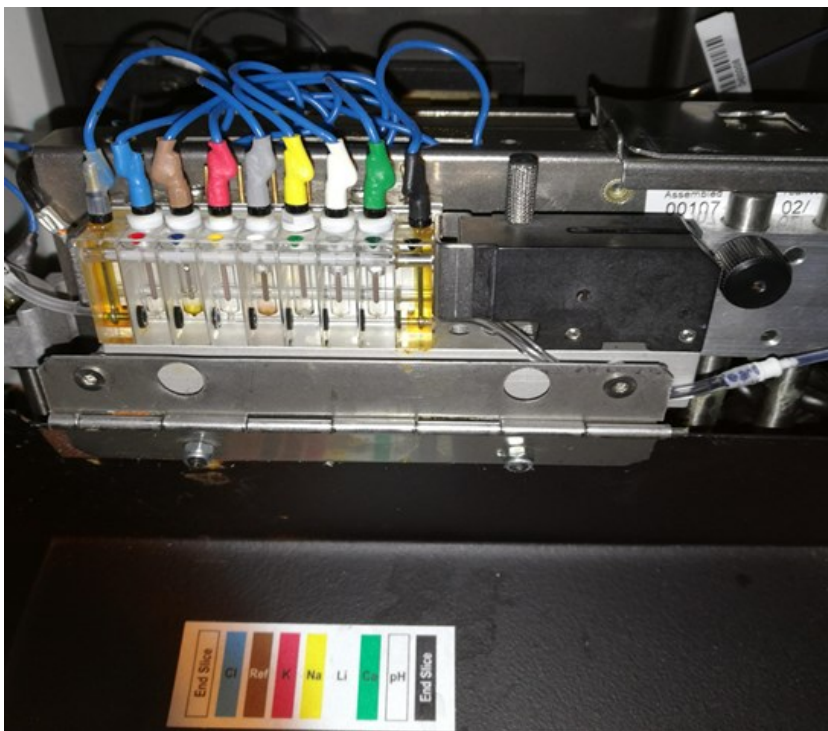
### 3.4 Litiumin käyttö kliinisessä diagnostiikassa

Litiumia käytetään litiumkarbonaattina psyykkisten affektiivisten sairauksien pitkäaikaisissa hoidoissa. Hoito vaikuttaa keskushermostoon tuottaen keskushermostoon rauhoittavan vaikutuksen. Seerumin litiumpitoisuutta seurataan, jotta voidaan varmistaa, että potilas noudattaa lääkitystä ja että vältetään myrkytystila.

Jos potilas saa suuria määriä natriumia, erittyy virtsaan enemmän litiumia. Jos taas elimistössä on nestetasapainon alentumaa ja natriumin puutetta, niin silloin litiumin eritysvähenee ja seerumin litiumtaso nousee. Nestetasapainon muutoksissa voidaan todeta litiumtasojen suuria muutoksia. Nestetasapainoon vaikuttaa mm. runsas hikoilu, kuume ja infektiot. Vastaavasti esimerkiksi alkoholi ja kofeiini voivat aiheuttaa litiumtason alentumista seerumissa koska ne lisäävät litiumin eritystä. [11.]

### 3.5 Jäljitettävän litiumin käyttötarkoitus

Tässä projektissa tutkittiin litium- standardien ja -kalibraattoreiden pitoisuuden takaamiseen soveltuvaa mittausta. Kalibraattorit ovat käytössä, kun testataan ionispesifisien elektrodien toimivuutta sekä elektrolyyttimittausten kalibrointiin klinisissä analysaattoreissa. Elektrodeja käytetään *in vitro* -diagnostiikassa litiumpitoisuuden kvantitatiivisessa määrittämisessä ihmisen seerumista Thermo Scientific™ Konelab™ -analysaattoreilla, sekä ioniselektiivisten kalibraattoreiden valmistuksessa. Elektrolyyttimääritykset tehdään ioniselektiivisellä elektrodilla (ISE). Mittaukset tehdään suoraan seerumista, jota ei tarvitse esilaimentaa. Mittauskenno koostuu useasta ioniselektiivisestä elektrodista (kuva 2) ja yhdestä vertailuelektrodista. Analyysitulokset lasketaan potentiaalista joka on mitattu yksittäisen ioniselektiivisen elektrodin ja yhteisen vertailuelektrodin aktiivisuuserosta. Mittaus perustuu yksinkertaisimmillaan yhden ioniselektiivisen elektrodin ja vertailuelektrodin väliseen ionisen aktiivisuuden luonnolliseen logaritmiin.



Kuva 2. Elektrodien mittauskenno

Litiumin ohjeelliset odotusarvot *in vitro* -diagnostiikassa:

Hoitoalue: 0,6- 1,2 mmol/l

Myrkytysoireita voi esiintyä, kun seerumin litiumpitoisuus ylittää tason 1,2 mmol/l.

Pitoisuudet yli 1,5 mmol/l, viittaavat merkittävään myrkytystilaan. [11.]

### 3.5.1 Konelab-analysaattorit

Kliinisen kemian Konelab-analysaattorit soveltuvat entsyymien ja spesifisten proteiinien sekä lääke- ja huumausainemäärityksiin (ei Konelab 20i™). Analysaattoreilla voidaan määrittää myös kehon eri elektrolyyttejä ionispesifisten elektrodien (ISE) avulla. Konelab™ -analysaattoreita on kliiniseen ISE -testaukseen Konelab 20i, Konelab 20XTi, Konelab 30i, Konelab PRIME 30i, Konelab 60i ja Konelab PRIME 60i. Analysaattorin koko kasvaa numeron suuretessa ja samalla ajettavien analyyttien määrä kasvaa. Pienin Konelab -analysaattori on Konelab 20i, jossa vaihtoehtoina ajaa ISE -analyysseja on natrium, kalium, kloridi ja litium. Suurin Konelab on Konelab- PRIME 60i, tässä myös ISE -valikoima on suurempi: natrium, kalium, kloridi, litium, pH ja kalsium. Potentiometrisen pitoisuuden määrittämiseen tarvitaan ioniselektiivisen elektrodin (kuva 3) ja vertailuelektrodin muodostama sähköpari. Potentiometriassa mitataan näiden elektrodien välistä jännite-eroa. Ero kertoo ionipitoisuuden. Ionipitoisuuden mittaaminen onnistuu, koska vertailuelektrodin potentiaali pysyy aina vakiona ja ioniselektiivisen elektrodin potentiaaliin vaikuttaa mitattavan ionilajin pitoisuus. Kussakin ioniselektiivisessä elektrodissa on ionispesifinen kalvo, joka houkuttelee halutun ionin kalvofaasiin. Näytteen saapuessa kalvofaasiin, jokaisen ioniselektiivisen elektrodin potentiaali mitataan vertailuelektrodia vasten. Mahdollinen ero kehittyy elektrodikalvolla. [13.]



Kuva 3. Litium elektrodi

### 3.5.2 KONE Microlyte 6 Ion Selective -analyssaattori

KONE Microlyte 6 on ioniselektiivisiä elektrolyyttejä mittaava analyssaattori. Microlyte -analyssaattoreita ei enää valmisteta, joten sen korvaaminen toisella analyssaattorilla tulee pian ajankohtaiseksi Thermo Fisher Scientific Oy:n Automation & Analyzers reagenssituotannossa, jossa sellainen on käytössä.

Microlyte- analyssaattorilla voi analysoida plasma- tai seeruminäytteestä kalium-, natrium-, kloridi-, litium-, kalsiumpitoisuuden ja pH- arvon sekä urea- näytteestä kalium- ja natriumpitoisuuden. Microlyte käyttää ioniselektiivisiä elektrodeja ja mittaus on suora potentiometrinen mittaus. [2.]

### 3.5.3 Projektiin liittyvät tuotteet

Projektiin liittyvät tuotteet ovat seuraavat:

- ISE Standar 1, tuotekoodi; 980883
- ISE Standar 2, tuotekoodi; 980884
- ISE Standar 3, tuotekoodi; 980885
- ISE Calibrator 1, tuotekoodi; 984031
- ISE Calibrator 1 Indiko, tuotekoodi; 984032

- ISE Calibrator 2&3, tuotekoodi; 984035
- ISE Li Elektrodi, tuotekoodi; 981198
- ISE Li Elektrodi Micro volume, tuotekoodi; 981598  
ISE Standar 1:tä käytetään kaikkien Elektrodien tarkastusmittauksissa
- ISE Elektrodit
- ISE Elektrodi/Micro volume

Tuotteet ovat ioniselektiivisissä -analyyseissä käytettäviä kalibrointi - ja kontrolliliuoksia sekä ioniselektiivisiä -elektrodeja joiden kalvoilta ionien jännite-eroja mitataan.

## 4 Liekkifotometri

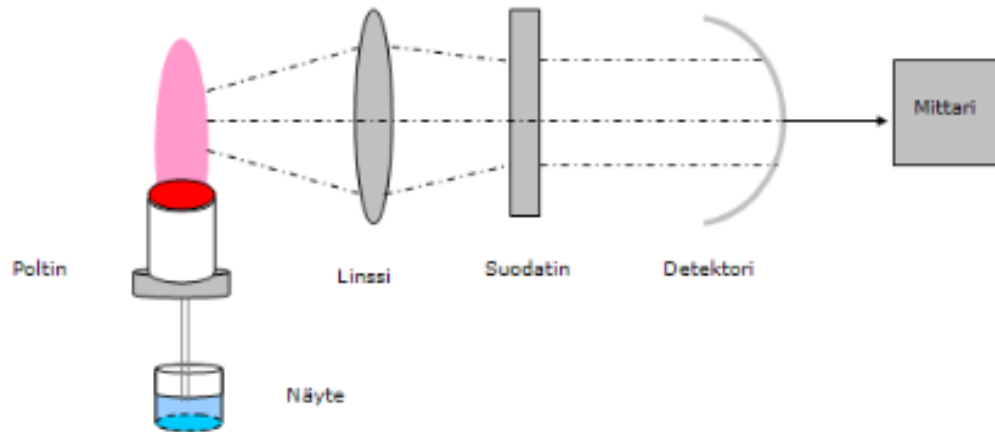
Liekkifotometriä alkoi kehittyä 1850 -luvulla, kun Bunsen -poltin keksittiin. Liekkifotometriä voidaan käyttää helposti virittyvien metallien kvantitatiiviseen määrittämiseen. Erityisesti alkali- ja maa- alkalimetallien kvantitatiiviseen määrittämiseen.

Liekkifotometrimittauksessa käytetään liukoiseen muotoon saatettua näytettä, joka sumutetaan liekkiin. Liekissä oleva korkea lämpötila toimii atomien virittäjänä ja viritystilan lauetessa atomi säteilee valokvantin. Liekissä ionisoiduttuaan alkuaineet alkavat emittioda valoa palautuessaan virittyneestä energiatilasta takaisin perustilaan.

### 4.1 Laitteisto

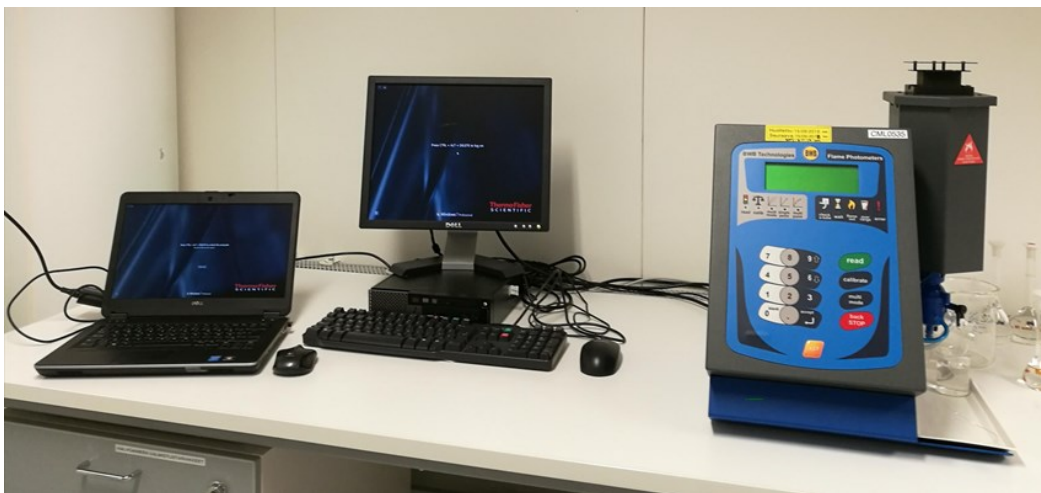
Liekkifotometri koostuu polttimesta ja detektorista. Polttimeen johdetaan tutkittavan aineen liuosta prisma - tai hilajärjestelmästä, jossa erotellaan haluttu aallonpituus. Detektori mittaa säteilyn voimakkuuden (Kuva 4).





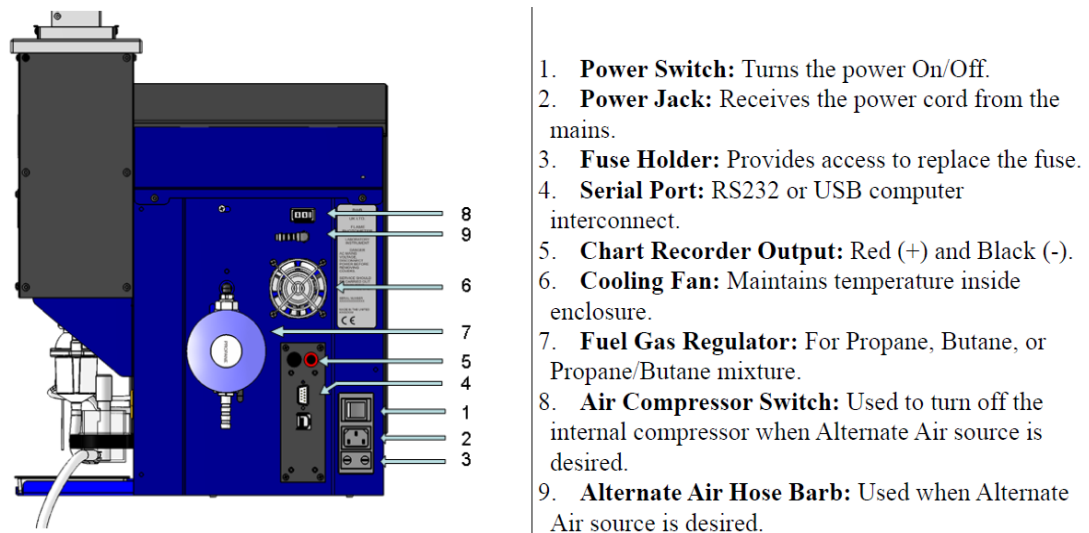
Kuva 4. Liekkifotometrin periaate

#### 4.2 Testauksessa käytetty BWB-XP Performance Plus -laitteisto

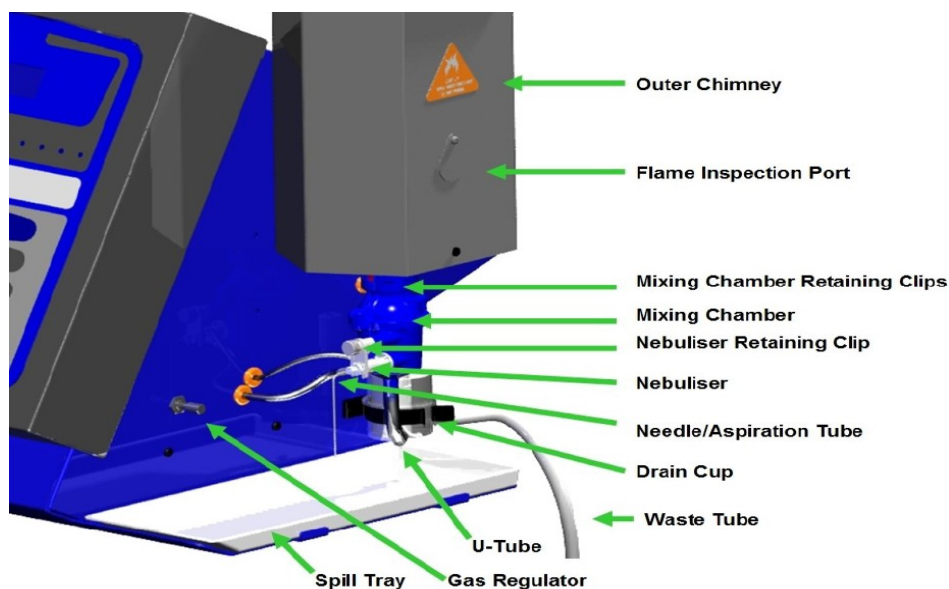


Kuva 5. Testauksessa käytetty BWB-XP Performance Plus, sen tietokone ja kannettava tietokone laskentapohjalle.

Tässä testauksessa käytettiin BWB-XP Performance Plus -analysointilaitetta (kuva 5, 6 ja 7). Analysointilaitteessa on monikanavainen matalan lämpötilan liekkifotometri, jolla voi mitata samanaikaisesti useampaa alkuainetta. Joita ovat: natrium-, kalium-, litium-, kalsium- ja barium- alkuaine. Siinä on sisäänrakennettu ilmakompressor, diagnostiset merkinnät ja kaikkia mitattavia alkuaineita seurataan jatkuvasti ja niiden tulokset näkyvät helposti tulkittavassa digitaalisessa näytössä. [14.]



Kuva 6. BWB-XP manuaalista otettu laitekuva



Kuva 7. BWB-XP manuaalista otettu laitekuva.

Suorituskyky:

Optimum Measurement Ranges for single point Calibrations:

Li: 0-50 ppm, Na: 0-60 ppm, K: 0-100 ppm. Ca: 10-100 ppm

Drift ( liukuma):

Alle 1 % jokaista 30 minuuttia kohti laitteen vakaantumisen jälkeen.

[14]

## 5 Jäljitettävyyssmittauksen validointi

### 5.1 Valmistelut

Ennen testausten aloitusta, testaukselle tehtiin projektisuunnitelma sekä validointisuunnitelma (liite1) ja jäljitettävyyssuunnitelma. Tehtiin myös laskentapohja validointi- ja jäljitettävyyssmittauksille (liite 4) sekä laskentapohjan validointisuunnitelma (liite 2). Käytettäville astioille suoritettiin happopesut ja kuivattiin testauksessa käytettävät suolat (kuvat 8 ja 9).



Kuva 8. Eksikaattori



Kuva 9. Kuivattua  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ :a.

### Jäljitettävyyssmittauksen validointi

Ennen varsinaista jäljitettävyyssmittausta, suoritettiin validointitestausta, joka koostui samoista mittauksista kuin varsinainen jäljitettävyyssmittaus. Jäljitettävyyssmittaus validoitiin koska piti varmistaa liekkifotometrin toiminta sekä testausohjeen ja laskentapöytäkirjan toimivuus. Validoinnilla oli myös tarkoitus havaita mahdolliset testausta haittaavat tekijät. Validointitestausta suoritettiin oman ohjeen mukaan (liite 1). Erona varsinaiseen jäljitettävyyssmittaukseen tässä mittauksessa oli, että käytettiin valmistajan Honeywell Fluca litiumkarbonaattia ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) eikä NIST – referenssimateriaalia sekä näytemateriaali. Näytemateriaalina käytettiin kalibraattoreita standardimateriaalien sijaan.

### Työn suoritus:

Työ suoritettiin työohjeen mukaan (liite1). Käytetyt astiat happopestiin ja käytettävät suolat kuivattiin. Kuivauksen jälkeen niitä säilytettiin eksikkaattorissa (kuva 8). Testausten oli tarkoitus alkaa jo syksyllä 2017, mutta liekkifotometrin detektori eli ilmaisin rikkoutui ja uusi osa saapui Thermo Fisher Scientific Vantaalle vasta keväällä 2018.

Mittaukset tehtiin suunnitelman mukaan, testi kalibroitiin yhden pisteen kalibroinnilla (single point) 3.000 mmol/l pitoisuuteen. Tämän jälkeen ajettiin kuuden pisteen standardisuora ja näytesekvenssit. Näytesekvenssit koostuivat kolmesta näytteestä. Näytesekvenssejä oli kolme. Jokainen näytesekvenssi ajettiin viisi kertaa. Koska näyte ISE Calibrator 2, oli pitoisuudeltaan sama kuin alin standardisuoran näyte, täytyi sen näytesekvenssiin tehdä erikseen 0,250 mmol/l oleva standardinäyte. Ajokokonaisuus toistettiin kaksi kertaa päivässä. Ensimmäisen päivän toisessa ajossa loppui kaasu kesken ajojen, jolloin testaukset jäivät kesken.

Ensimmäisen päivän toinen ajo suoritettiin samoista näytteistä seuraavana päivänä. Kaasun loppuminen ja uuden kaasupullon aloitus aiheuttivat myös selvästi tasoheittelyä.

Toisen mittauspäivän näyte- ja standardilaimennokset tehtiin samoista kantaliuoksista. Ajot suoritettiin samalla tavalla kuin ensimmäisenä päivänä suoritettujen ajot, mutta molemmat ajot saman päivän aikana. Ajojen aikana analysaattorin imuletku tukkeutui useasti, ja sitä jouduttiin puhdistamaan testiajojen aikana. Letkutukoksia puhdistettiin rautalangalla ja pesuliuksella.

## 5.2 Validointitestaukseen liittyvää yleistä

### Kemikaalien kuivaus

Jäljitettävyyssmittauksen validointi materiaalia litiumkarbonaattia ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) kuivattiin neljä tuntia  $200^\circ\text{C}$ :ssa. Kuivaukseen punnittiin 3,988 grammaa käytettävää materiaalia. Kuivauksen jälkeen kemikaali varastoitiin eksikkaattorissa.

### Lämpökaappi

Heraeus UT 6200 kuumailmakaappi, Heraeus Instruments

### Vesi, Merck Life Science Oy

Merck vedenpuhdistusjärjestelmä, koostuu neljästä laitteesta

- Milli-Q HX7120
- UF -esisuodatusyksikkö NFYD-5824SP

- Super- Q
- SDS500, toimii veden säiliö- ja jakelujärjestelmänä.

Työssä käytetty vesi oli joka työvaiheessa laboratorion 1 -luokan vettä. Veden resistanssi oli vähintään 10 M $\Omega$ cm (tyypillisesti lukema on n. 18 M $\Omega$ cm).

#### Analyysivaaka

GWB Mettler AE 166 CML 0266, käyttöalue 0-160 grammaa.

Kaikkien raaka-aineiden punnituksessa käytettiin analyysivaakaa. Vaaka viritettiin joka päivä. Tiedot virituksesta kirjattiin vaa'an omaan laitevihkoon.

Liuosten valmistuksen aikana vallitseva ympäröivä tila:

Liuosten valmistuksen ulkoisena tekijän tarkkailtiin huoneen lämpötilaa, joka sai vaihdella liuosten teon aikana  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Lämpötilat merkittiin laskentapohjaan.

#### ❖ päivä 1 :

- aloitus-lämpötila: + 21,3 °C
- lopetuslämpötila: + 21,3 °C

#### ❖ päivä 2 :

- aloitus-lämpötila: + 21,0 °C
- lopetuslämpötila: + 21,0 °C

#### Käytetyt pipetit

Työssä käytettiin säännöllisesti kalibroitavia ja ennen käyttöä tarkastettuja pipettejä.

Thermo Scientific™ Finnpipette™ F2 Variable Volume Single-Channel Pipettes

Pipettien sarjanumerot:

- 4642090 FinnPipette 100 to 1000 µl
- 4642100 FinnPipette 0,5 to 5 ml

### 5.3 Laite- ja materiaalitiedot

Käytetyn liekkifotometrin laitetiedot on koottu taulukkoon 1:ksi. Laitenumero tulee Thermo Fisher Scientific järjestelmästä, jonne kyseinen liekkifotometri on kirjattu kyseisellä laitenumerolla. Taulukkoon 1 on myös kirjattu käytetyt menetelmätiedot ja kalibrointitapa. Testauksessa käytettiin litium- menetelmää jolle tehtiin yhdenpisteen kalibrointi.

Taulukko 1. Liekkifotometrin laitetiedot ja menetelmä.

LAITE	
<b>Merkki ja malli:</b>	BWB-XP liekkifotometri
<b>Laitenumero:</b>	CML0535
<b>Ohjelmistoversio:</b>	Data logging software FP-PC v.1.260
<b>Single Chanel</b>	Litium
<b>Kalibrointi</b>	Single point

Taulukkoon 2, on koottu käytetyt kemikkaalit ja näytemateriaalit.

Taulukko 2. Käytetyt reagenssimateriaalit ja näytemateriaalit.

REAGENSIT JA NÄYTTEET			
Nimi	valmistaja/ koodi	Lot	Exp
NaCl	Honeywell,Fluca	H0620	2020-07-31
KCl	Honeywell,Fluca	SZBG3080H	2021-04-30
Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Honeywell Fluca	BCBT2672	2021-04-30

REAGENSIT JA NÄYTTEET			
Nimi	valmistaja/ koodi	Lot	Exp
Diluent concentrate	BWB Technologies	PM170922F	2019-09-30
ISE Calibrator 1	Thermo Fisher Scientific 984031	N250	2018-09-30
ISE Calibrator 2	Thermo Fisher Scientific 984034	P039	2019-08-31
ISE Calibrator 3	Thermo Fisher Scientific 984035	P040	2019-08-31

#### 5.4 Näytelaimennokset

##### Blank liuos

Blank -liuos laimennettiin ionivaihdetulla vedellä. Laimennoksessa käytetyt laimennussuhde oli 1:1000. Liuosta käytettiin kalibroinnin nollaliuoksena sekä väliliuoksena jokaisen näyteliuoksen jälkeen.

##### Natrium- kaliumlaimennusliuos

Liuosta valmistettiin neljä litraa. Natriumkloridi - ja kalsiumkloridi - suoloja punnittiin tarvittavat määrät minkä jälkeen ne siirrettiin kvantitatiivisesti vedellä huuhdellen mittapulloon.

##### Litiumstandardien kantaliuos:

Kuivattua Litiumkarbonaatti ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) punnittiin tarvittava määrä, jonka jälkeen se siirrettiin mittapulloon. Huuhteluaineena käytettiin pieni määrän natrium-kaliumlaimennusliuosta. Laimennetun HCl:n (2,3 mol/l) lisäyksen jälkeen mittapullossa tapahtui reaktio ja pulloa pyöriteltiin kunnes reaktio oli loppunut. Mittapullo täytettiin reaktion jälkeen natrium-kaliumlaimennusliuoksella merkkiin.

##### Litium standardien työliuokset:

Standardin kantaliuosta pipetoitiin taulukon 3 mukaisella suhteella 100 millilitran (ml) mittapulloihin ja täytettiin natrium-kaliumlaimennusliuoksella merkkiin asti.



Taulukko 3. Litiumstandardien työliuosten laimennussuhteet.

<u>Litium standardien työliuokset:</u>			
#	Li (10 mmol/l)	Natrium-Kaliumlaimennusliuos	Litiumin pitoisuus
1	5.00 ml	95 ml	0.50 mmol/l
2	10.00 ml	90 ml	1.00 mmol/l
3	15.00 ml	85 ml	1.50 mmol/l
4	20.00 ml	80 ml	2.00 mmol/l
5	25.00 ml	75 ml	2.50 mmol/l
6	30.00 ml	70 ml	3.00 mmol/l

#### Standardisuora

Standardit valmistettiin työliuoksista taulukon 4 mukaisesti, laimentamalla työliuokset 1:25. Laimennusliuoksena käytettiin natrium- kaliumlaimennusliuosta. ISE Standard 2 pitoisuus on 0,50 mmol/l, joten sille piti valmistaa lisäksi matalampi standardi joka oli 0,25 mmol/l. Tätä standardia ei ajettu standardisuorassa, vaan ainoastaan 0,50 mmol/l näytteen näytesekvenssissä.

Taulukko 4. Litiumstandardisuoran laimennussuhteet.

<u>Litium standardit:</u>		
#	Litiumstandardi työliuos	Natrium-kaliumlaimennusliuos
1	1,00 ml	24 ml
2	1.00 ml	24 ml
3	1.00 ml	24 ml
4	1.00 ml	24 ml
5	1.00 ml	24 ml
6	1.00 ml	24 ml

Näytteenä ajettiin:

- ISE Calibrator 1. 984031, pitoisuus 1,00 mmol/l
- ISE Calibrator 2. 984035, pitoisuus 0,50 mmol/l
- ISE Calibrator 3. 984035, pitoisuus 2,00 mmol/l

Näytteet laimennettiin samoin kuin standardit.

### 5.5 Validointitestauksen tulokset

Validointitestausta kirjattiin validoidulle laskentapohjalle (liite 4). Tulosten pitoisuuden yksikkö on mmol/l.

Taulukossa 5 ja 6 on ensimmäisen mittauspäivän standardisuoran tulokset.

Taulukko 5. Ensimmäisen mittauspäivän standardisuoran tulokset, tulos mmol/l.

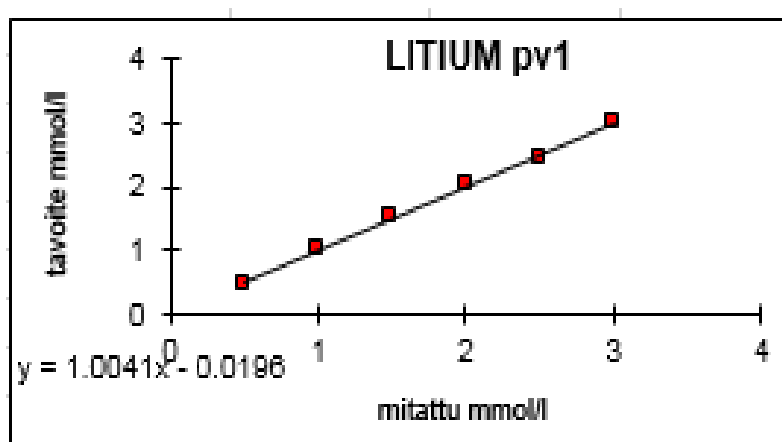
Standardisuoran ajo, 2 rinnakkaista:			
std	I	II	ka
1	0.459	0.459	0.459
2	1.001	1.001	1.001
3	1.504	1.504	1.504
4	2.017	2.017	2.017
5	2.457	2.457	2.457
6	3.004	3.000	3.002

Taulukko 6. Ensimmäisen mittauspäivän kalibrointisuora, tulos mmol/l.

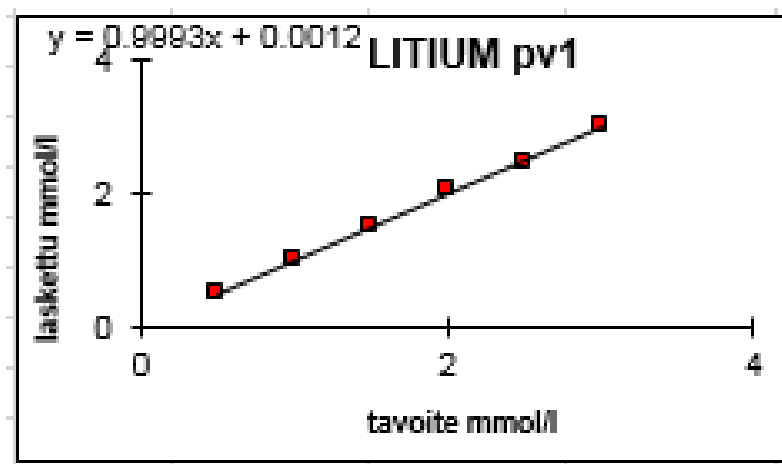
<b>PÄIVÄ 1</b>					
Liuos	tavoite	mitattu	laskettu		Sfit
1	0.50	0.46	<b>0.48</b>		0.000
2	1.00	1.00	<b>1.02</b>		0.000
3	1.50	1.50	<b>1.52</b>		0.000
4	2.00	2.02	<b>2.03</b>		0.000
5	2.50	2.46	<b>2.47</b>		0.000
6	3.00	3.00	<b>3.01</b>		0.000
7				Sfit	0.028
<b>a</b>	<b>b</b>	<b>(y= ax+b)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>		
0.9952	0.021		0.99930		

Taulukossa 7 on ensimmäisen mittauspäivän kalibrointisuora tavoitearvolla ja taulukossa 8 on ensimmäisen mittauspäivän kalibrointisuora lasketulla arvolla. Molempien taulukoiden tulokset ovat yksikössä mmol/l.

Taulukko 7. Ensimmäisen mittauspäivän kalibroitisuora, tavoite, tulos mmol/l.



Taulukko 8. Ensimmäisen mittauspäivän kalibroitisuora, laskettu, tulos mmol/l.



Taulukossa 9 on esitetty interpolointiakaava, jota on käytetty laskentapohjan interpolointilaskuissa.

Taulukko 9. Kaava tulosten interpolointiin suoralta.

<b>KAAVA TULOKSEN INTERPOLOINTIIN SUORALTA</b>			
$C = C_1 + \frac{(C_2 - C_1)(Y - X_1)}{(X_2 - X_1)}$			
C	=	näyte mmol/l	
C1	=	matala standardi mmol/l (tavoite)	
C2	=	korkea standardi mmol/l (tavoite)	
Y	=	näyte (mitattu) - blank NaCl/KCl	
X1	=	matala std (mitattu) - blank NaCl/KCl	
X2	=	korkea std (mitattu) - blank NaCl/KCl	

Taulukossa 10 on ensimmäisen mittauspäivän tulokset. Taulukossa on punaisella tulos, joka on yli 2 %:n erolla edelliseen mittaukseen. Tulokset ovat yksikössä mmol/l.

Taulukko 10. Ensimmäisen mittauspäivän ajotulokset, tulos mmol/l.

<b>Päivä 1</b>		<b>ISE cal 1</b>			<b>ISE cal 2</b>			<b>ISE cal 3</b>			
Ajo 1	matala std	ISE cal 1	korkea std	matala std	ISE cal 2	korkea std	Tavoite	matala std	ISE cal 3	korkea std	
	Tavoite	0.50	1.00	1.50	0.25	0.50	1.00	1.50	2.00	2.50	
1	0.507	0.982	1.519	1	0.255	0.497	1.042	1	1.492	2.009	2.497
2	0.503	1.001	1.495	2	0.251	0.516	1.047	2	1.502	1.995	2.497
3	0.503	1.011	1.500	3	0.251	0.502	1.047	3	1.507	2.000	2.530
4	0.503	1.001	1.495	4	0.251	0.502	1.047	4	1.497	1.995	2.502
5	0.512	0.985	1.502	5	0.255	0.497	1.052	5	1.497	2.000	2.502
Ajo 2	matala std	ISE cal 1	korkea std	matala std	ISE cal 2	korkea std	matala std	ISE cal 3	korkea std		
1	0.502	1.000	1.502	1	0.251	0.507	1.009	1	1.500	1.998	2.507
2	0.497	1.004	1.502	2	0.255	0.502	1.000	2	1.500	2.003	2.501
3	0.492	1.004	1.497	3	0.251	0.507	0.995	3	1.516	2.009	2.513
4	0.507	1.004	1.502	4	0.255	0.502	1.009	4	1.500	2.003	2.501
5	0.502	1.000	1.502	5	0.265	0.497	0.995	5	1.516	2.009	2.501

Taulukossa 11 on ensimmäisen mittauspäivän laskennalliset tulokset, tulokset ovat yksikössä mmol/l.

Taulukko 11. Ensimmäisen mittauspäivän laskennalliset tulokset, tulos mmol/l.

	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte
	matala std	ISE std 1	korkea std	ISE std 1	ISE std 1	matala st	ISE std 2	korkea std	ISE std 2	matala std	ISE std 3	korkea std	ISE std 3	ISE std 3	
<b>Ajo1</b>	0.525	0.998	1.532	0.96937	0.2745	0.5154	1.0577	0.4806	1.5056	2.0201	2.5058	2.0144			
	0.521	1.017	1.509	1.00202	0.2705	0.5343	1.0627	0.4997	1.5155	2.0062	2.5058	1.9955			
	0.521	1.027	1.514	1.00953	0.2705	0.5203	1.0627	0.4865	1.5205	2.0111	2.5386	1.9819			
	0.521	1.017	1.509	1.00202	0.2705	0.5203	1.0627	0.4865	1.5106	2.0062	2.5107	1.9955			
	0.530	1.001	1.516	0.97778	0.2745	0.5154	1.0677	0.4777	1.5106	2.0111	2.5107	2.0005			
<b>keskiarvo</b>	0.52391	1.01196	1.51573	0.9921	0.2721	0.5211	1.0627	0.4862	1.5125	2.0109	2.5143	1.9976			
<b>SD</b>	0.00396	0.01211	0.00984	0.0175	0.0022	0.0078	0.0035	0.0084	0.0057	0.0057	0.0138	0.0117			
<b>CV %</b>	0.00755	0.01196	0.00649	1.76 %	0.0080	0.0149	0.0033	1.74 %	0.0038	0.0028	0.0055	0.59 %			
<b>Ajo2</b>	0.5203	1.0159	1.5155	0.9980	0.2705	0.5253	1.0249	0.5033	1.5135	2.0092	2.5157	1.9945			
	0.5154	1.0199	1.5155	1.0045	0.2745	0.5203	1.0159	0.4987	1.5135	2.0141	2.5097	2.0025			
	0.5104	1.0199	1.5106	1.0095	0.2705	0.5253	1.0110	0.5081	1.5295	2.0201	2.5217	1.9945			
	0.5253	1.0199	1.5155	0.9995	0.2745	0.5203	1.0249	0.4957	1.5135	2.0141	2.5097	2.0025			
	0.5203	1.0159	1.5155	0.9980	0.2845	0.5154	1.0110	0.4884	1.5295	2.0201	2.5097	2.0005			
<b>keskiarvo</b>	0.5183	1.0183	1.5145	1.0019	0.2749	0.5213	1.0175	0.4988	1.5199	2.0155	2.5133	1.9989			
<b>SD</b>	0.0057	0.0022	0.0022	0.0050	0.0057	0.0042	0.0070	0.0075	0.0087	0.0046	0.0053	0.0041			
<b>CV %</b>	0.0109	0.0021	0.0015	0.50 %	0.0207	0.0080	0.0069	1.50 %	0.0057	0.0023	0.0021	0.20 %			
		Teoreettinen LI-pit.	1.00			Teoreettinen LI-pit.	0.50			Teoreettinen LI-pit.	2.00				
		Kokonaiskeskiarvo	0.9970			Kokonaiskeskiarvo	0.4925			Kokonaiskeskiarvo	1.9982				
		Poikkeama	-0.003			Poikkeama	-0.0075			Poikkeama	-0.0018				
		Poikkeama%	-0.30 %			Poikkeama%	-1.50 %			Poikkeama%	-0.09 %				

Taulukossa 12 ja 13 on toisen mittauspäivän kalibrointisuoran tulokset. Tulokset ovat yksikössä mmol/l.

Taulukko 12. Toisen mittauspäivän standardisuoran tulokset, tulos mmol/l.

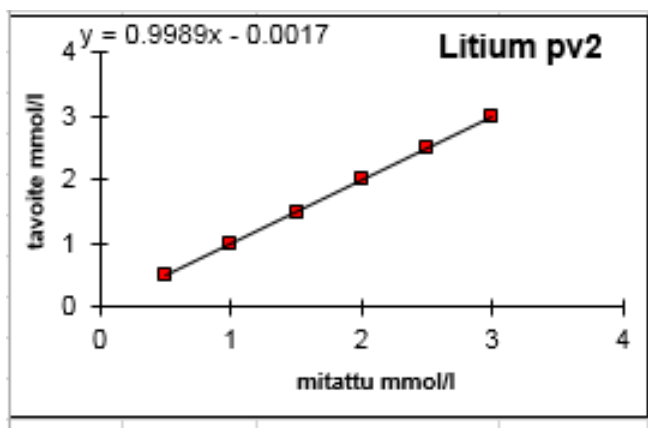
Standardisuoran ajo, 2 rinnakkaista:			
std	I	II	ka
1	0.495	0.495	0.4950
2	1.001	1.001	1.0010
3	1.495	1.495	1.4950
4	2.007	2.007	2.0070
5	2.500	2.500	2.5000
6	2.994	2.994	2.9940

Taulukko 13. Toisen mittauspäivän kalibrintisuora, tulos mmol/l.

<b>PÄIVÄ 2</b>					
Liuos	tavoite	mitattu	laskettu		Sfit
1	0.501	0.495	0.497		0.000
2	1.001	1.001	1.004		0.000
3	1.502	1.495	1.498		0.000
4	2.003	2.007	2.011		0.000
5	2.503	2.500	2.505		0.000
6	3.004	2.994	2.999		0.000
				Sfit	0.006
<b>a</b>	<b>b</b>	$(y=ax+b)$	$R^2$		
1.0011	0.002				

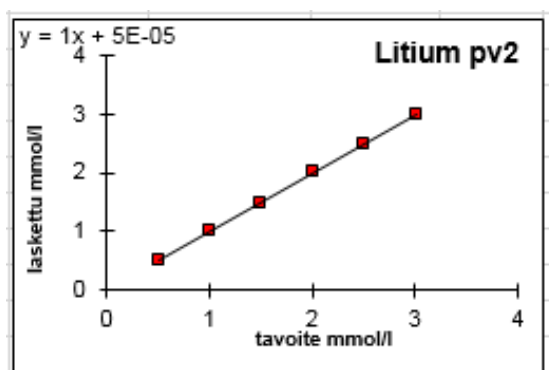
Taulukossa 14 on toisen mittauspäivän kalibrintisuora tavoitearvolla. Tulokset ovat mmol/l.

Taulukko 14. Toisen mittauspäivän standardisuora tavoite, tulos mmol/l.



Taulukossa 15 on toisen mittauspäivän kalibrintisuora lasketulla-arvolla. Tulokset ovat mmol/l.

Taulukko 15. Toisen mittauspäivän standardisuora laskettu, tulos mmol/l.



Taulukossa 16 on toisen päivän ajotulokset. Tulokset ovat mmol/l.

Taulukko 16. Toisen mittauspäivän ajotulokset, tulos mmol/l.

Päivä 2	ISE cal 1			ISE cal 2			ISE cal 3				
	matala std	ISE cal 1	korkea std	matala std	ISE cal 2	korkea std	matala std	ISE cal 3	korkea std		
<b>Ajo 1</b>	Tavoite 0.50	1.00	1.50	Tavoite 0.25	0.50	1.00	Tavoite 1.50	2.00	2.50		
1	0.495	1.001	1.518	1	0.246	0.504	1.009	1	1.497	2.007	2.500
2	0.495	1.009	1.491	2	0.213	0.504	0.998	2	1.502	2.013	2.495
3	0.499	0.992	1.491	3	0.257	0.504	1.003	3	1.519	2.013	2.500
4	0.499	0.998	1.502	4	0.252	0.504	1.014	4	1.508	2.001	2.495
5	0.499	0.998	1.491	5	0.246	0.510	1.003	5	1.491	1.996	2.506
<b>Ajo 2</b>	matala std	ISE cal 1	korkea std	matala std	ISE cal 2	korkea std	matala std	ISE cal 3	korkea std		
1	0.502	1.010	1.519	1	0.247	0.513	1.014	1	1.497	2.001	2.506
2	0.495	1.010	1.512	2	0.249	0.510	1.003	2	1.491	2.001	2.495
3	0.502	1.004	1.500	3	0.249	0.504	0.998	3	1.497	1.990	2.500
4	0.495	1.004	1.480	4	0.249	0.515	1.009	4	1.508	1.996	2.506
5	0.502	0.991	1.506	5	0.249	0.510	0.998	5	1.513	2.029	2.506



Taulukossa 17 on toisen mittauspäivän laskennalliset ajotulokset. Tulokset ovat mmol/l yksikössä.

Taulukko 17. Toisen mittauspäivän laskennalliset tulokset, tulos mmol/l.

	laskennalliset tulokset			interpol. näyte	laskennalliset tulokset			interpol. näyte	laskennalliset tulokset			interpol. näyte
	matala std	ISE std 1	korkea std	ISE std 1	matala std	ISE std 2	korkea std	ISE std 2	matala std	ISE std 3	korkea std	ISE std 3
Ajo1	0.4973	1.0039	1.5215	0.9946	0.2481	0.5063	1.0119	0.5036	1.5004	2.0110	2.5046	2.0085
	0.4973	1.0119	1.4944	1.0161	0.2150	0.5063	1.0009	0.5280	1.5055	2.0170	2.4996	2.0146
	0.5013	0.9949	1.4944	0.9970	0.2591	0.5063	1.0059	0.4983	1.5225	2.0170	2.5046	2.0036
	0.5013	1.0009	1.5055	0.9975	0.2541	0.5063	1.0169	0.4980	1.5115	2.0050	2.4996	1.9995
	0.5013	1.0009	1.4944	1.0030	0.2481	0.5124	1.0059	0.5116	1.4944	2.0000	2.5106	1.9975
keskiarvo	0.4997	1.0025	1.5020	1.0016	0.2449	0.5075	1.0083	0.5079	1.5069	2.0100	2.5038	2.0047
SD	0.0022	0.0062	0.0119	0.0086	0.0173	0.0027	0.0062	0.0125	0.0107	0.0075	0.0046	0.0069
CV %	0.0044	0.0062	0.0079	0.86 %	0.0707	0.0053	0.0061	2.46 %	0.0071	0.0037	0.0018	0.35 %
Ajo2	0.5043	1.0129	1.5225	0.9995	0.2491	0.5154	1.0169	0.5101	1.5004	2.0050	2.5106	1.9995
	0.4973	1.0129	1.5155	1.0064	0.2511	0.5124	1.0059	0.5096	1.4944	2.0050	2.4996	2.0080
	0.5043	1.0069	1.5034	1.0030	0.2511	0.5063	1.0009	0.5053	1.5004	1.9940	2.5046	1.9915
	0.4973	1.0069	1.4834	1.0168	0.2511	0.5174	1.0119	0.5125	1.5115	2.0000	2.5106	1.9890
	0.5043	0.9939	1.5095	0.9871	0.2511	0.5124	1.0009	0.5113	1.5165	2.0330	2.5106	2.0196
keskiarvo	0.5015	1.0067	1.5069	1.0025	0.2507	0.5128	1.0073	0.5098	1.5047	2.0074	2.5072	2.0015
SD	0.0038	0.0078	0.0149	0.0108	0.0009	0.0042	0.0070	0.0027	0.0090	0.0150	0.0050	0.0126
CV %	0.0077	0.0077	0.0099	1.08 %	0.0036	0.0081	0.0070	0.53 %	0.0060	0.0075	0.0020	0.63 %
		Teoreettinen LI-pit.	1.00			Teoreettinen LI-pit.	0.50			Teoreettinen LI-pit.	2.00	
		Kokonaiskeskiarvo	1.0			Kokonaiskeskiarvo	0.5088			Kokonaiskeskiarvo	2.0031	
		Poikkeama	0.002			Poikkeama	0.0088			Poikkeama	0.0031	
		Poikkeama%	0.21 %			Poikkeama%	1.77 %			Poikkeama%	0.16 %	
		<b>Kahden päivän tulokset:</b>				<b>Kahden päivän tulokset:</b>				<b>Kahden päivän tulokset:</b>		
		Teoreettinen LI-pit.	1.00			Teoreettinen LI-pit.	0.50			Teoreettinen LI-pit.	2.00	
		Kokonaiskeskiarvo	0.9996			Kokonaiskeskiarvo	0.5007			Kokonaiskeskiarvo	2.0007	
		Poikkeama	-0.0004			Poikkeama	0.0007			Poikkeama	0.0007	
		Poikkeama%	-0.04 %			Poikkeama%	0.14 %			Poikkeama%	0.03 %	

Taulukossa 18 on ensimmäisen ja toisen mittauspäivän ajojen keskiarvotulokset. Tulokset ovat mmol/l.

Taulukko 18. Kahden päivän näyteajotulokset, tulos mmol/l.

Kahden päivän tulokset:		Kahden päivän tulokset:		Kahden päivän tulokset:	
Teoreettinen LI-pit.	1.00	Teoreettinen LI-pit.	0.50	Teoreettinen LI-pit.	2.00
Kokonaiskeskiarvo	0.9996	Kokonaiskeskiarvo	0.5007	Kokonaiskeskiarvo	2.0007
Poikkeama	-0.0004	Poikkeama	0.0007	Poikkeama	0.0007
Poikkeama%	-0.04 %	Poikkeama%	0.14 %	Poikkeama%	0.03 %

## 5.6 Hyväksyntäkriteerit

Mittaussekvenssi ei saanut poiketa edellisestä mittauksesta yli kahta prosenttia.

Standardisuoran  $S_{fit}$  on oltava alle 0.03 mmol/l.

Sfit:iä varten lasketaan jokaisesta standardista:

$(\text{laskettu kons} - \text{tavoite})^2 / n(\text{std}) - 2$ , näiden arvojen summan neliöjuuri on Sfit

$$S_{fit} = \sqrt{\sum_{i=1}^N (\text{laskettu kons} - \text{tavoite})^2 / (n(\text{std}) - 2)}$$

Sfit -prosentti oli testauksissa hyväsyttävä. Taulukko 6 ja 13.

## 5.7 Validointitestauksen päätelmät

Jäljitettävyydestestausvalidointitestauksessa, haluttiin selvittää pystyykö liekkifotometri mittaamaan litiumia toistettavasti. Testauksissa selvisi, että BWB-XP Performance Plus -liekkifotometri pystyy mittaamaan litiumia toistettavasti.

Nämä testausarjat olivat todella pitkiä, ja niissä ilmeni laitteen tukkeutumista, jota ei aiemmissa lyhyemmissä testauksissa havaittu. Testauksissa oli hajatuloksia, eli tuloksia jotka poikkesivat merkittävästi toivotusta pitoisuudesta. Poikkeavat tulokset jäi havaitsematta ja uusimatta, koska laskentapohjaan ei oltu lisätty muotoilua, joka ilmaisee, kun tulokset eroavat edellisestä mittauksesta yli kaksi prosenttia. Jos tulos poikkeaa edellisestä tuloksesta enemmän kuin kaksi prosenttia, tuloksen olisi pitänyt näkyä laskentapohjassa punaisella värillä. Laskentapohja oli validoitu, mutta muotoilun puutosta ei ollut havaittu. Taulukoihin 10 ja 16 on muotoilu lisätty.

Vaikka tuloksissa oli yli kahden prosentin muutoksia, päätettiin validointitulosten katselmoinnissa, että testauksia voi jatkaa varsinaiseen jäljitettävyydsmittaukseen, koska laskentapohja oli muotoilun osalta korjattu ja varsinaisissa jäljitettävyydestestauksissa pystyy seuraamaan näytepitoisuuksien pysymistä toivotulla tasolla paremmin.

Matalimmalle näytteelle kahden prosentin sisällä pysyminen on haastava, mutta mahdollinen kriteerti.

## 6 Jäljitettävyyssmittaus

### 6.1 Esivalmistelut

Käytetyt astiat happopestiin ohjeen mukaan typpihapolla  $\text{HNO}_3$ . Happopestyt astiat varastoitiin pölyttömään kannelliseen säilytyslaatikkoon.

Kemikaalien kuivaus

NIST -referenssimateriaalia Litium karbonaatti ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) SRM 924a kuivattiin ohjeen mukaan. Kuivauksen jälkeen kemikaali varastoitiin eksikaattorissa (liite 6).

Lämpökaappi

Heraeus UT 6200 kuumailmakaappi, Heraeus Instruments

### 6.2 Testaukseen liittyvää yleistä

Vesi, Merck Life Science Oy

Merck -vedenpuhdistusjärjestelmä, koostuu neljästä laitteesta:

- Milli-Q HX7120
- UF -esisuodatusyksikkö NFYD-5824SP
- Super- Q
- SDS500, toimii veden säiliö- ja jakelujärjestelmänä.

Työssä käytetty vesi oli joka työvaiheessa laboratorion 1.-luokan vettä. Veden resistanssi oli vähintään 10  $\text{M}\Omega\text{cm}$  (tyypillisesti lukema on n. 18  $\text{M}\Omega\text{cm}$ ).

### Analyysivaaka

GWB Mettler AE 166 CML 0266, käyttöalue 0-160 grammaa.

Kaikkien raaka-aineiden punnituksessa käytettiin analyysivaaka. Vaaka viritettiin joka päivä. Tiedot virityksestä kirjattiin vaa'an omaan laitevihkoon.

Liuosten valmistuksen aikana vallitseva ympäröivä tila:

Liuosten valmistuksen ulkoisena tekijän tarkkailtiin huoneen lämpötilaa, joka sai vaihdella liuosten teon aikana  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Lämpötilat merkittiin laskentapohjaan.

❖ päivä 1:

- aloitus-lämpötila: + 21,2 °C
- lopetuslämpötila: + 21,2 °C

❖ päivä 2:

- aloitus-lämpötila: + 21,3 °C
- lopetuslämpötila: + 21,3 °C

### Käytetyt pipetit

Työssä käytettiin säännöllisesti kalibroitavia ja ennen käyttöä tarkastettuja pipettejä.

Thermo Scientific™ FinnTimer™ F2 Variable Volume Single-Channel Pipettes.

Pipettien sarjanumerot:

- 4642090 FinnTimer 100 to 1000  $\mu\text{l}$
- 4642100 FinnTimer 0,5 to 5 ml.

### Liekkifotometri ja asetukset:

Käytetyn liekkifotometrin laitetiedot on koottu taulukkoon 19. Laitenumero tulee Thermo Fisher Scientific yrityksen omasta järjestelmästä, jonne kyseinen liekkifotometri on kirjattu CML-laitenumera. Taulukkoon on myös kirjattu käytetyt menetelmätiedot ja kalibrointitapa. Testauksessa käytettiin litium- menetelmää jolle tehtiin yhdenpisteen kalibrointi.

Taulukko 19. Liekkifotometri ja sen asetustiedot.

LAITE	
Merkki ja malli:	BWB-XP liekkifotometri
Laitenumero:	CML0535
Ohjelmistoversio:	Data logging software FP-PC v.1.260
Single Chanel	Litium
Kalibrointi	Single point

### 6.3 Käytetyt liuokset

Testauksessa käytettiin näyteliuoksia, jotka oli laimennettu natrium-kaliumlaimennusliuoksella. Taulukkoon 20 on koottu käytetyt kemikaalit ja näyttemateriaalit.

#### 6.3.1 Liuosten valmistus

Liuosten teko aloitettiin aina laimeammasta päästä ja tehtiin väkevin viimeiseksi. Mittapullojen täyttö tehtiin niin, että ensin mittapullo täytettiin noin puoliväliin laimennusliuoksella, sitten pipetoitiin standardi/näyte ja täytettiin laimennusliuoksella merkkiin, jolloin pullon tilavuus on sen annetun tilavuuden mukainen.

Kaikki standardit ja näytteet laimennettiin 1:200 natrium-kaliumlaimennusliuoksella. Kaikki yhden ajon/ajokokonaisuuden standardit ja näytteet laimennettiin saman erän

Blank-liuoksella, jota tehtiin tarpeen mukaan riittävästi. Kahden päivän näyteajojen natrium-kaliumlaimennusliuoksen kulutus on noin neljä litraa. Liuokset (blankit, näytteet ja standardit) laimennettiin samalla tavalla, ohjeistuksen mukaan. Blank-liuos tehtiin laimentamalla Diluent Concentrate -liuosta ionivaihdetulla vedellä 1+999.

Natrium-kaliumlaimennusliuos (NaCl 140 mmol/l ja KCl 5.0 mmol/l)

Liuosta valmistettiin neljä litraa. Suolat punnittiin ja siirrettiin kvantitatiivisesti vedellä huuhdellen mittapullon ja täytettiin mittapullon vedellä merkkiin.

Taulukkoon 20 on koottu käytetyt kemikaalit ja näytemateriaalit.

Taulukko 20. Jäljitettävyyssmittauksessa käytetyt reagenssit ja näytteet.

kemikaali	valmistaja/koodi	erä tieto	vanhenemispäivä
NaCl	Honeywell Fluka 31434-5kg	H2120	11.1.2021
KCl	Honeywell Fluka/ 31248-1 kg	H0730	19.9.2020
Diluent concentrate	BWB Technologies	PM170922F	30.9.2019
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Honeywell Fluka / 30743- 1l	SZBG26804	31.8.2019
HNO <sub>3</sub>	Sigma-Aldrich 438073- 500 ml	STBH1605	10.9.2023
Standard Reference Material ®924a Lithium Carbonate	National Institute of Standards Technology	924a	01.5.2022
ISE Standard 1	Thermo Fisher Scientific 980883	P110	31.8.2019
ISE Standard 2	Thermo Fisher Scientific 980884	P215	31.10.2019
ISE Standard 3	Thermo Fisher Scientific 980885	P216	31.10.2019

### 6.3.2 Standardit

Litiumstandardien kantaliuos:

Kuivatusta Referenssimateriaalista NIST litiumkarbonaatti ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) SRM 924a, (liite 6), valmistettiin kantaliuos ohjeen mukaan.

Litium-standardien työliuokset:

Pipetoitiin standardin kantaliuosta taulukon 21 mukaisella suhteella 100 millilitran (ml) mittapulloihin ja täytettiin natrium-kaliumlaimennusliuoksella merkkiin asti.

Taulukko 21. Litiumstandardien työluosten pipetointisuhteet.

<u>Litium standardien työliuokset:</u>			
#	Li (10 mmol/l)	Natrium-Kaliumlaimennusliuos	Litiumin pitoisuus
1	5.00 ml	95 ml	0.50 mmol/l
2	10.00 ml	90 ml	1.00 mmol/l
3	15.00 ml	85 ml	1.50 mmol/l
4	20.00 ml	80 ml	2.00 mmol/l
5	25.00 ml	75 ml	2.50 mmol/l
6	30.00 ml	70 ml	3.00 mmol/l

Standardisuoran standardit

Standardit valmistettiin työliuoksista laimentamalla, taulukon 22 mukaisesti. Laimentimena käytettiin natrium-kaliumlaimennusliuosta. Laimennussuhde = 1 osa näytettä tai standardia, 24 osaa natrium-kaliumlaimennusliuosta. ISE Standard 2:n pitoisuus on 0,50 mmol/l, joten sille valmistettiin lisäksi matalampi standardi, joka on 0,25 mmol/l. Tätä standardia ei ajettu standardisuorassa, vaan ainoastaan 0,50 mmol/l näytteen näytesekvenssissä.

Taulukko 22. Standardien laimennussuhteet.

<u>Litium standardit:</u>		
#	Litiumstandardi työliuos	Natrium-kaliumlaimennusliuos
1	1,00 ml	24 ml
2	1.00 ml	24 ml
3	1.00 ml	24 ml
4	1.00 ml	24 ml
5	1.00 ml	24 ml
6	1.00 ml	24 ml

### Näyte

- ISE Standard 1. 980883, pitoisuus 1,00 mmol/l
- ISE Standard 2. 980884, pitoisuus 0,50 mmol/l
- ISE Standard 3. 980885, pitoisuus 2,00 mmol/l





Kuva 10. Liekkifotometri ja sen tietokone, sekä kannettavaan tietokoneeseen avattu laskentapohja.

#### 6.4 Mittaus

Liekkifotometri käynnistettiin analysaattorin työohjetta noudattaen. Ensin tarkastettiin, että U-putkessa on vettä ja täytettiin ionivaihdetulla vedellä astia, johon laitettiin liekkifotometrin imuletkun. Liekin käynnistyksessä avattiin kaasu, jonka jälkeen analysaattorin annettiin tasaantua 30 minuuttia. Liekkifotometrin tasaantumisen aikana valmisteltiin mittauksen aloitus. Toimenpiteenä tietokoneen käynnistys, johon avattiin käytettävä laskentapohja sekä otettiin esille happopestyt näytekuppeina käytettävät dekantterilasit ja muut tarvittavat välineet. Kuvassa 10, näkyy käytetty liekkifotometri, sen käyttöpäätte, kaasupullo on pöydän alla lattialla, ja viereisellä pöydällä on kannettava tietokone, johon laskentapohja on avattu.

#### 6.4.1 Liekkifotometrin kalibrointi ja satandardisuoran mittaus

Litium testi kalibroitiin 3.00 mmol/l Li standardilla. Kalibroinnin nollanäytteenä käytettiin Blank -liuosta.

Mittaus aloitettiin mittaamalla nolla- liuos ja litiumstandardiliuokset yhdestä kuuteen. Näytteet mitattatiin kahtena rinnakkaisena. Tulokset kirjattiin Li-jäljitettävyys laskentapohjaan (liite 4).

#### 6.4.2 Näytteen mittaus

Standardeista valittiin kaksi standardiliuosta, joiden pitoisuus oli mitattavan näytteen alaja yläpuolelta. Näytesekvenssejä mitattiin viisi hyväksytyä mittaustulosta.

Näytesekvenssi: matala standardiliuos + näyteliuos + korkea standardiliuos. Tulokset kirjattiin laskentapohjaan, josta havaitsee, jos oli yli kaksi prosenttia eroa edelliseen näytteeseen. Tulos kirjautui tällöin punaisella värillä. Jos näytteen tulos erosi yli kaksi prosenttia edellisestä saman näytteen tuloksesta, piti tulos uusia. Tuloksen uusiminen tarkoitti koko kyseisen näytesekvenssin (matala standardiliuos / näyteliuos / korkea standardiliuos) uusimista.

Mittaussekvenssi toistettiin siten, että saatiin viisi hyväksytyä mittaussekvenssiä. Hyväksymiskriteerinä oli, ettei yksikään mittaustulos saanut poiketa enemmän kuin kaksi prosenttia edellisestä mittauksesta. Mittauksissa ei ollut yli kahden prosentin eroavuutta edelliseen näytteeseen. Liekkifotometrin imuletku tukkeutui viisi kertaa mittausten aikana. Tukkeumat saatiin poistettua rautalangalla puhdistamalla.

Näytteet ajettiin kahdesti päivässä kahtena erillisenä päivänä. Natriumkaliumlaimennusliuosta säilytettiin huoneenlämmössä ja sitä käytettiin seuraavanakin ajopäivänä. Molemmille ajopäiville tehtiin omat työliuokset ja näytelaimennokset. Mittauksen loputtua liekkifotometri sammutettiin analysaattorin ohjeen mukaisesti.

## 7 Tulokset

### 7.1 Tulosten käsittely

Tulokset kirjattiin testille luotuun laskentapöytäkirjaan (liite 4). Testaustulokset hyväksyttiin Thermo Fisher Scientificin ohjeistuksen mukaisesti.

### 7.2 Tulostaulukot

Taulukossa 23 ja 24, on ensimmäisen mittauspäivän standardisuoran tulokset, tulosten yksikkö on mmol/l.

Taulukko 23. Ensimmäisen mittauspäivän standardisuora mmol/l, liite 5.

Standardisuoran ajo, 2 rinnakkaista:

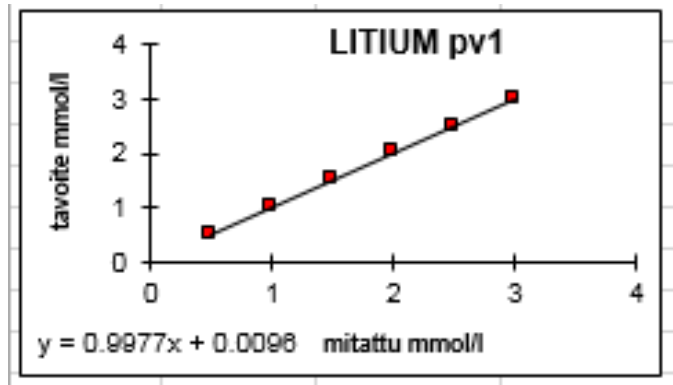
std	I	II	ka
1	0.510	0.510	0.510
2	1.008	1.008	1.008
3	1.512	1.512	1.512
4	2.004	2.004	2.004
5	2.502	2.502	2.502
6	3.012	3.012	3.012

Taulukko 24. Ensimmäisen mittauspäivän kalibrointisuora, mmol/l.

<b>PÄIVÄ 1</b>				
<b>Liuos</b>	<b>tavoite</b>	<b>mitattu</b>	<b>laskettu</b>	<b>Sfit</b>
<b>1</b>	0.50	0.51	<b>0.50</b>	0.000
<b>2</b>	1.00	1.01	<b>1.00</b>	0.000
<b>3</b>	1.50	1.51	<b>1.51</b>	0.000
<b>4</b>	2.00	2.00	<b>2.00</b>	0.000
<b>5</b>	2.50	2.50	<b>2.50</b>	0.000
<b>6</b>	3.00	3.01	<b>3.01</b>	0.000
<b>7</b>				Sfit 0.005
<b>a</b>	<b>b</b>	<b>(y= ax+b)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	
1.0023	-0.010		0.99998	

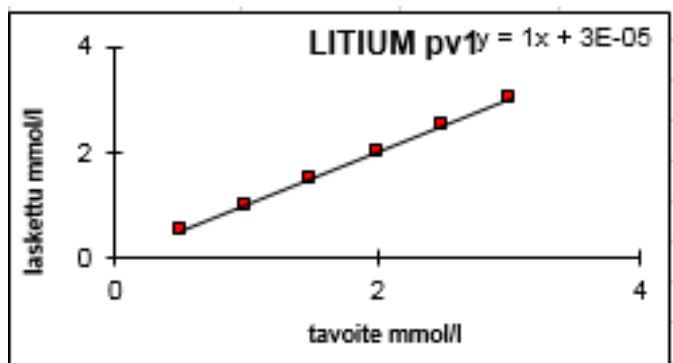
Taulukossa 25, on ensimmäisen mittauspäivän kalibrintisuora tavoitearvolla. Tulokset ovat yksikössä mmol/l.

Taulukko 25. Ensimmäisen mittauspäivän kalibrintisuora, tavoite mmol/l.



Taulukossa 26, on ensimmäisen mittauspäivän kalibrintisuora lasketulla -arvolla. Tulokset ovat yksikössä mmol/l.

Taulukko 26. Ensimmäisen mittauspäivän kalibrintisuora, laskettu mmol/l.



Taulukkoon 27 on kirjattu ensimmäisen mittauspäivän testaustulokset. Tulokset ovat yksikössä mmol/l.

Taulukko 27. Ensimmäisen mittauspäivän jäljitettävyyssmittauksen näytetulokset mmol/l.

Päivä 1				ISE Std 2				ISE Std 3			
Ajo 1	natala std	ISE std 1	korkea std	matala std	ISE std 2	korkea std	Tavoite	matala std	ISE std 3	korkea std	
	0.50	1.00	1.50	0.25	0.50	1.00		1.50	2.00	2.50	
1	0.502	1.004	1.500	1	0.245	0.515	1.000	1	1.506	2.006	2.506
2	0.504	0.995	1.512	2	0.245	0.515	1.012	2	1.518	2.025	2.506
3	0.503	1.006	1.509	3	0.245	0.514	0.997	3	1.511	2.013	2.503
4	0.503	1.025	1.503	4	0.247	0.520	1.007	4	1.517	2.025	2.503
5	0.509	1.018	1.509	5	0.250	0.512	1.007	5	1.509	2.002	2.508
Ajo 2	natala std	ISE std 1	korkea std	matala std	ISE std 2	korkea std	Tavoite	matala std	ISE std 3	korkea std	
1	0.500	1.012	1.500	1	0.245	0.513	1.008	1	1.504	1.994	2.501
2	0.503	0.996	1.500	2	0.245	0.508	1.000	2	1.511	2.009	2.501
3	0.509	1.007	1.500	3	0.245	0.509	1.009	3	1.503	2.031	2.493
4	0.503	1.007	1.500	4	0.245	0.507	1.006	4	1.511	2.002	2.508
5	0.503	0.996	1.505	5	0.244	0.507	1.006	5	1.525	2.022	2.511

Taulukossa 28 on ensimmäisen mittauspäivän laskennalliset tulokset. Tulosten yksikkö on mmol/l.

Taulukko 28. Ensimmäisen mittauspäivän jäljitettävyyssmittauksen laskennalliset tulokset mmol/l.

	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte
	matala std	ISE std 1	korkea std	ISE std 1		matala std	ISE std 2	korkea std	ISE std 2		matala std	ISE std 3	korkea std	ISE std 3	
Ajo1	0.494	0.997	1.494	1.0030	0.2360	0.5066	0.9927	0.5182	1.4998	2.0010	2.5021	2.0000			
	0.496	0.988	1.506	0.9871	0.2360	0.5066	1.0047	0.5140	1.5118	2.0200	2.5021	2.0132			
	0.495	0.999	1.503	1.0000	0.2360	0.5056	0.9897	0.5183	1.5048	2.0080	2.4991	2.0060			
	0.495	1.018	1.497	1.0220	0.2380	0.5116	0.9997	0.5194	1.5108	2.0200	2.4991	2.0152			
	0.501	1.011	1.503	1.0090	0.2410	0.5036	0.9997	0.5096	1.5028	1.9969	2.5041	1.9935			
keskiarvo	0.49575	1.00230	1.50042	1.0042	0.2374	0.5068	0.9973	0.5159	1.5060	2.0092	2.5013	2.0056			
SD	0.00278	0.01191	0.00494	0.0128	0.0022	0.0030	0.0060	0.0041	0.0052	0.0106	0.0022	0.0091			
CV %	0.00561	0.01189	0.00329	1.27 %	0.0093	0.0058	0.0061	0.79 %	0.0034	0.0053	0.0009	0.45 %			
Ajo2	0.4915	1.0047	1.4938	1.0120	0.2360	0.5046	1.0007	0.5113	1.4978	1.9889	2.4971	1.9915			
	0.4946	0.9887	1.4938	0.9945	0.2360	0.4996	0.9927	0.5092	1.5048	2.0040	2.4971	2.0030			
	0.5006	0.9997	1.4938	1.0025	0.2360	0.5006	1.0017	0.5082	1.4968	2.0260	2.4891	2.0333			
	0.4946	0.9997	1.4938	1.0055	0.2360	0.4986	0.9987	0.5089	1.5048	1.9969	2.5041	1.9925			
	0.4946	0.9887	1.4988	0.9920	0.2350	0.4986	0.9987	0.5089	1.5189	2.0170	2.5071	2.0041			
keskiarvo	0.4952	0.9963	1.4948	1.0013	0.2358	0.5004	0.9985	0.5093	1.5046	2.0066	2.4989	2.0049			
SD	0.0033	0.0072	0.0022	0.0082	0.0004	0.0025	0.0035	0.0012	0.0088	0.0150	0.0070	0.0169			
CV %	0.0067	0.0073	0.0015	0.82 %	0.0019	0.0050	0.0035	0.23 %	0.0059	0.0075	0.0028	0.84 %			
			Teoreettinen LI-pit.	1.00		Teoreettinen LI-pit.	0.50		Teoreettinen LI-pit.	2.00		2.00			
			Kokonaiskeskiarvo	1.0028		Kokonaiskeskiarvo	0.5126		Kokonaiskeskiarvo	2.0052		2.0052			
			Poikkeama	0.003		Poikkeama	0.0126		Poikkeama	0.0052		0.0052			
			Poikkeama%	0.3 %		Poikkeama%	2.5 %		Poikkeama%	0.3 %		0.3 %			

Taulukossa 29 ja 30 on toisen mittauspäivän standardisuoran tulokset, tulosten yksikkö on mmol/l.

Taulukko 29. Toisen mittauspäivän jäljitettävyyssmittauksen standardisuora, mmol/l.

Standardisuoran ajo, 2 rinnakkaista:

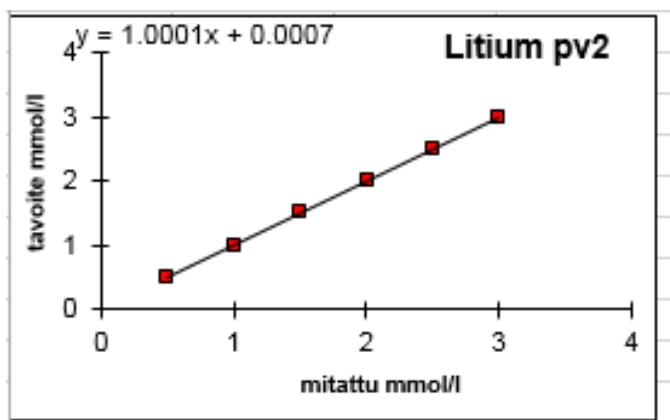
std	I	II	ka
1	0.506	0.506	0.5060
2	0.991	0.991	0.9910
3	1.506	1.506	1.5060
4	2.014	2.014	2.0140
5	2.497	2.497	2.4970
6	3.006	3.006	3.0060

Taulukko 30. Toisen mittauspäivän jäljitettävyyssmittauksen kalibrointisuora, mmol/l.

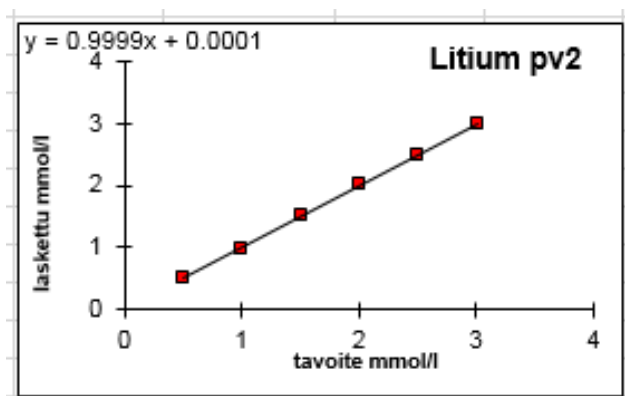
<b>PÄIVÄ 2</b>					
Liuos	tavoite	mitattu	laskettu		Sfit
1	0.501	0.506	0.505		5.3212E-06
2	1.001	0.991	0.990		3.1151E-05
3	1.502	1.506	1.505		2.3342E-06
4	2.003	2.014	2.013		2.6395E-05
5	2.503	2.497	2.496		1.4065E-05
6	3.004	3.006	3.005		1.2915E-07
				Sfit	0.00891036
<b>a</b>	<b>b</b>	<b>(y=ax+b)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>		
0.9998	-0.001				

Taulukossa 31 ja 32 on toisen mittauspäivän tavoitesuora- ja laskettu kalibrintisuora.

Taulukko 31. Toisen mittauspäivän kalibrintisuora, tavoite mmol/l.



Taulukko 32. Toisen mittauspäivän kalibrintisuora, laskettu mmol/l.



Taulukkoon 33 on kirjattu toisen mittauspäivän testaustulokset. Tulokset ovat yksikössä mmol/l.

Taulukko 33. Jäljitettävyyssmittauksen toisen mittauspäivän näytetulokset mmol/l.

Päivä 2		ISE Std 1			ISE Std 2			ISE Std 3			
Ajo 1	natala std	ISE std 1	korkea std	matala std	ISE std 2	korkea std	matala std	ISE std 3	korkea std		
Tavoite	0.50	1.00	1.50	tavoite	0.25	0.50	1.00	Tavoite	1.50	2.00	2.50
1	0.514	0.997	1.500	1	0.247	0.505	0.990	1	1.500	2.016	2.501
2	0.514	0.991	1.508	2	0.247	0.499	1.002	2	1.497	1.997	2.498
3	0.508	1.010	1.506	3	0.246	0.504	0.998	3	1.509	1.991	2.518
4	0.508	0.997	1.506	4	0.246	0.504	1.009	4	1.500	2.000	2.514
5	0.503	1.016	1.500	5	0.246	0.502	1.003	5	1.503	2.023	2.501
Ajo 2	natala std	ISE std 1	korkea std	matala std	ISE cal 2	korkea std	matala std	ISE std 3	korkea std		
1	0.500	1.013	1.491	1	0.246	0.500	1.006	1	1.503	2.014	2.513
2	0.500	1.001	1.506	2	0.246	0.500	0.993	2	1.503	2.002	2.513
3	0.505	1.004	1.522	3	0.246	0.500	1.012	3	1.509	2.008	2.507
4	0.505	0.997	1.503	4	0.246	0.506	1.000	4	1.509	2.002	2.507
5	0.505	0.991	1.506	5	0.246	0.500	1.006	5	1.503	2.008	2.513

Taulukossa 34 on toisen mittauspäivän laskennalliset tulokset. Tulosten yksikkö on mmol/l.

Taulukko 34. Jäljitettävyyssmittauksen toisen mittauspäivän laskennalliset tulokset mmol/l.

	laskennalliset tulokset			interpol. näyte	laskennalliset tulokset			interpol. näyte	laskennalliset tulokset			interpol. näyte
	matala std	ISE std 1	korkea std	ISE std 1	matala std	ISE std 2	korkea std	ISE std 2	matala std	ISE std 3	korkea std	ISE std 3
Ajo1	0.5133	0.9962	1.4991	0.9899	0.2463	0.5043	0.9892	0.5104	1.4991	2.0150	2.4999	2.0155
	0.5133	0.9902	1.5071	0.9799	0.2463	0.4983	1.0012	0.5003	1.4961	1.9960	2.4969	1.9995
	0.5073	1.0092	1.5051	1.0030	0.2453	0.5033	0.9972	0.5073	1.5081	1.9900	2.5169	1.9777
	0.5073	0.9962	1.5051	0.9900	0.2453	0.5033	1.0082	0.5036	1.4991	1.9990	2.5129	1.9931
	0.5023	1.0152	1.4991	1.0145	0.2453	0.5013	1.0022	0.5036	1.5021	2.0220	2.4999	2.0210
keskiarvo	0.5087	1.0014	1.5031	0.9955	0.2457	0.5021	0.9996	0.5051	1.5009	2.0044	2.5053	2.0014
SD	0.0047	0.0104	0.0037	0.0135	0.0005	0.0024	0.0070	0.0039	0.0045	0.0135	0.0090	0.0175
CV %	0.0092	0.0104	0.0025	1.35 %	0.0022	0.0048	0.0070	0.77 %	0.0030	0.0067	0.0036	0.87 %
Ajo2	0.4993	1.0122	1.4901	1.0177	0.2453	0.4993	1.0052	0.5007	1.5021	2.0130	2.5119	2.0059
	0.4993	1.0002	1.5051	0.9980	0.2453	0.4993	0.9922	0.5050	1.5021	2.0010	2.5119	1.9941
	0.5043	1.0032	1.5211	0.9907	0.2453	0.4993	1.0112	0.4987	1.5081	2.0070	2.5059	2.0000
	0.5043	0.9962	1.5021	0.9930	0.2453	0.5053	0.9992	0.5086	1.5081	2.0010	2.5059	1.9940
	0.5043	0.9902	1.5051	0.9855	0.2453	0.4993	1.0052	0.5007	1.5021	2.0070	2.5119	2.0000
keskiarvo	0.5023	1.0004	1.5047	0.9970	0.2453	0.5005	1.0026	0.5027	1.5045	2.0058	2.5095	1.9988
SD	0.0027	0.0082	0.0111	0.0124	0.0000	0.0027	0.0072	0.0040	0.0033	0.0050	0.0033	0.0050
CV %	0.0055	0.0082	0.0073	1.24 %	0.0000	0.0054	0.0072	0.80 %	0.0022	0.0025	0.0013	0.25 %
			Teoreettinen LI-pit.	1.00		Teoreettinen LI-pit.	0.50		Teoreettinen LI-pit.		2.00	
			Kokonaiskeskiarvo	1.0		Kokonaiskeskiarvo	0.5039		Kokonaiskeskiarvo		2.0001	
			Poikkeama	-0.004		Poikkeama	0.0039		Poikkeama		0.0001	
			Poikkeama%	-0.38 %		Poikkeama%	1 %		Poikkeama%		0 %	



Taulukossa 35 on ensimmäisen ja toisen mittauspäivän yhteen lasketut laskennalliset tulokset. Tulosten yksikkö on mmol/l.

Taulukko 35. Jäljitettävyyssmittauksen kahden päivän yhteistulokset, mmol/l.

Kahden päivän tulokset:		Kahden päivän tulokset:		Kahden päivän tulokset:	
Teoreettinen LI-pit.	1.00	Teoreettinen LI-pit.	0.50	Teoreettinen LI-pit.	2.00
Kokonaiskeskiarvo	0.9995	Kokonaiskeskiarvo	0.5082	Kokonaiskeskiarvo	2.0027
Poikkeama	-0.0005	Poikkeama	0.0082	Poikkeama	0.0027
Poikkeama%	-0.1 %	Poikkeama%	1.6 %	Poikkeama%	0.1 %

### 7.3 Tulosten analysointi

Litiumin jäljitettävyyssmittauksen tulokset täyttivät niille asetetut rajat hyväksyttävästi. Litiumin standardisuora oli hyväksyttävä. Näyteajoissa ei esiintynyt yli kahden prosentin liukumaa edelliseen näyteajoon verrattuna. Tulosten perusteella litiumin jäljitettävyyssmittaukset voidaan jatkossa suorittaa Thermo Fisher Scientific Oy:ssä, joten jatkossa jäljitettävyyssmittausta ei tarvitse ostaa Referenzinstitut für Bioanalytikilta.

## 8 Mahdolliset virhelähteet ja häiriötekijät

Opinnäytetyön kohdassa 2.3 käsiteltiin jo hieman mittausepävarmuuteen liittyviä tekijöitä. Tässä testauksessa havaittiin, että liekkifotometrin imuletku tukkeutuu helposti, ja se aiheuttaa virtauksen alentumaa tai sen kokonaan loppumista. Jos imuletku tukkeutuu, on se ensimmäiseksi yritettävä avata siihen tarkoitukseen olevalla rautalangalla. Rautalanka pujotetaan imuletkuun. Jos sinne on päässyt kiteytymään suoloja ne yleensä saadaan sillä työnnettyä pois. Jos tukkeutumaa ei saada tällä tavalla poistettua, on osat irroitettava ja ne on puhdistettava manuaalin ohjeistuksen mukaan. Ennen mittauksen aloitusta on hyvä tarkastaa analysaattorin virtausnopeus, sen tulisi olla 3- 5 ml/min.

Liekkifotometrin optiikka saattaa olla nokeentunut etenkin silloin jos analysaattorilla on mitattu todella korkeita näytepitoisuuksia. Tällöin mittauskammion optiikka on puhdistettava analysaattorin käyttöoppaan ohjeiden mukaisesti.

Jos mittausaika venyy pitkäksi esimerkiksi mahdollisten tukosten ja niiden poistamisen johdosta ja aika kalibroinnin teosta kasvaa pidemmäksi, testauksen pituus etenkin alhaisella pitoisuusalueella saattaa aiheuttaa tulosten huojuntaa, jolloin tulosvaihtelua syntyy enemmän.

## 9 Loppupäätelmät

Tässä opinnäytetyössä suunnitellut testaukset ja testaukseen liittyvät projektiasiakirjat saatiin tehtyä. Opinnäytetyö koostui jäljitettävyytestausten suunnittelusta, toteutuksesta, jäljitettävyytestauksen tuloksille tehtävästä laskentapohjasta, laskentapohjan validointisuunnitelmasta sekä Thermo Fisher Scientificille tehtävistä litiumin jäljitettävyytestausten ohjeistuksista ja projektidokumenteista. Opinnäytetyö osoitti, että litiumin jäljitettävyyssmittaukset voidaan jatkossa suorittaa Thermo Fisher Scientific Oy Vantaalla. Tulokset täyttivät hyväksytysti niille asetetut kriteerit. Liekkifotometri on herkkä ulkoisille muutoksille ja imuletku saattaa tukkeutua, etenkin pitkissä mittausjaksoissa. Testausten ajallinen pituus saattaa aiheuttaa tuloksissa tarpeetonta huojuntaa, joten testausten ajallista pituutta tai tiuhempaa kalibrointia voisi miettiä käytännön ratkaisuksi.

## lähteet

- 1 Rance A., Velapoldi, Robert C. Paule, Robert Schaffer, John Mandel, Lawrence A. Machlan, Ernest L. Garner, and Theodore C. Rains: "Standard Reference Materials: A reference method for the determination of lithium in serum", NBS Special publication 260-69, U.S Department of Commerce /National Bureau of Standards, 1978.
- 2 Microlyte service manual code 48952097-4081, version: B, Date: 19.12.1996, Konelab Corporation, Ruukintie 18 FIN-02320 ESPOO.
- 3 E. Hiltunen, Linko, . Hemminki, M. Hägg, E. Järvenpää, P. Saarinen, S. Simonen, P. Kärhä. Metrologian neuvottelukunta, Mikes julkaisu J4/2011, Laadukkaan mittaamisen perusteet, Espoo 2011. Verkkoaineisto. Metrologian neuvottelukunta ja Mittatekniikan keskus, MIKES. Luettu 15.1.2019.
- 4 Quality Assurance of Chemical Measurements Johan Keenan Taylor Lewis Publishers. Title QD51.T38 1987 ISBN 0-87371-097-5 s. 193-195.
- 5 NIST Standard reference materials. Verkkoaineisto. NIST National Institute of Standard and Technology U.S Department of Commerce. Created 11.8.2010, updated 25.8.2016 <<http://www.nist.gov/>> Luettu 10.2.2019
- 6 Quality Assurance of Chemical Measurements Johan Keenan Taylor Lewis Publishers. Title QD51.T38 1987 ISBN 0-87371-097-5 s. 193-195.
- 7 Thermo Fisher Scientific; QCOM-S1-1SOP-9, Tuotteiden jäljitettävyys ja Tunnistaminen\_03 kohta 4.4 s.7 (Yrityksen sisäinen materiaali, ulkopuolisilta ei pääsyä.)
- 8 Graham, H White. Metrological traceability in clinical biochemistry. First Published July 27.2011, verkkoaineisto. <[doi.org/10.1258/abc.2011011079/](https://doi.org/10.1258/abc.2011011079/)> Luettu 15.1.2019.
- 9 Emsley John. 2011 Nature's Building Blocks, An A-Z Guide to the Elements, Department of Chemistry, University of Cambridge, UK, OXFORD University Press. ISBN 978-0-19-960503-7.
- 10 Weast, Roberd C.; Astle, Melvin J. 1982. CRC Handbook of Chemistry and physics 63 rd. edition 1982-1983. CRC Press, Inc. Boca Ration, Florida. ISBN-0-8493-0463-6. s. B23-24.
- 11 Royal Society of Chemistry Periodic Table / Lithium. © Royal Society of Chemistry 2019, Registered charity number: 207890. Verkkoaineisto <<http://www.rsc.org/periodic-table/element/3/lithium>>. Luettu 5.1.2019.

- 12 Burtis, CA and Ashwood, E R (ed.), Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th edition, W B Saunders Company, Philadelphia, 2001, pp. 631 – 632, 1023.
- 13 Tuoteen insertti: Lithium (Li+) Micro Volume Electrode ref 981598 Insert D01703 Dare of revision 06.2019-10-07. Verkkójulkaisu: <[www.thermoscientific.com](http://www.thermoscientific.com)>.
- 14 Konelab PRIME 30 and PRIME 60 Servise Manual, Document code: N08656, Revision D, September 2015. Verkkójulkaisu <<https://vdocuments.site/thermo-scientific-konelab-prime-60-and-konelab-prime-30.html>> Luettu 12.2.2019.
- 15 Firmware V1.92, Copyright 2009, BWB Technologies UK, Ltd. FLAME PHOTOMETER BWB XP manual V2.0.2.

## Liitteet

## Liite 1, Litium jäljitettävyyssmittauksen validointisuunnitelma.

<b>ThermoFisher</b> Clinical Diagnostic Systems	Projekti: QC-1714
S C I E N T I F I C	Testausvaihe: V&V
QC-1714-M2S BWB-XP Liekkifotometrin CML0535 jäljitettävyyssmittauksen validointisuunnitelma	

## T E S T I S U U N N I T E L M A

## 1. TESTISUUNNITELMAN VERSIOHISTORIA

Versio	Päiväys [p.k.vvvv]	Tekijä	Muutokset
01	31.10.2017	Ritva Raita	-

## 2. DOKUMENTTIVIITTEET

1." Standard Reference Materials: A reference method for the determination of lithium in serum", NBS Special publication 260-69, U.S. Department of Commerce/National Bureau of Standards, 1978.

2. Tuotteiden jäljitettävyys SOP QCOM-S1-1SOP-9 v02

## 3. TESTAUSSUUNNITELMA ISE STANDARDIEN LITIUM PITOISUUDEN JÄLJITETTÄVYYDELLE

ISE kalibraattoreiden ja standardien Litium (Li) jäljitetään referenssimateriaaliin. Li-testaukset tehdään laatuosastolla referenssimenetelmän mukaisesti liekkifotometrillä. Näytteenä ajetaan ISE kalibraattoreita. Tässä testauksessa tehdään jäljitettävyyssmittauksen validointi. Litiumin jäljitettävyyssmittauksen sopivuus testataan ensin käyttäen Sigma - Aldrich 62470-500G-F LitiumCarbonaatti-kemikaalia. Testaus tehdään samoin kuin varsinainen jäljitettävyyssmittaus, mutta varsinaisessa jäljitettävyyssmittauksessa käytetään NIST Standard Reference materiaalia 924a, Sigma- Aldrich materiaalin sijaan ja näytteenä ajetaan ISE Standardit jotka on jäljitetty Saksassa sijaitsevassa *Referenzinstitut für Bioanalytik* laboratorioissa.

## 4. TYÖN SUORITUS

## 4.1 NÄYTTEET JA KEMIKAALIT

## Liuokset:

- Blank- liuos, laimennettu Diluent Concentrate
- Natrium- Kaliumlaimennusliuos, valmistetaan alla esitetyistä kemikaaleista

## Kemikaalit:

- LitiumCarbonaatti Sigma - Aldrich 62470-500G-F
- NaCl Honeywell/ Fluka lot H0620 exp 2020-07-31
- KCl Honeywell/ Fluka lot SZBG308OH exp 2021-04-30

## Näytteenä ajetaan:

- ISE Kalibrator 1. 984031, pitoisuus n. 1.00 mmol/l
- ISE Kalibrator 2. 984035, pitoisuus n. 0.50 mmol/l
- ISE Kalibrator 3. 984035, pitoisuus n. 2.00 mmol/l

Käytettyjen kemikaalien ja näytteiden erätiedot kirjataan raporttiin

	Clinical Diagnostic Systems	Projekti: QC-1714
		Testausvaihe: V&V
QC-1714-M2S BWB-XP Liekkifotometrin CML0535 jäljitettävyyssmittauksen validointisuunnitelma		

#### 4.2 Testaukseen liittyvää ohjeistusta

##### Vesi:

Käytettävä vesi on joka työvaiheessa laboratorion I-luokan vettä. Veden resistanssin on oltava vähintään 10 MΩcm (tyypillisesti lukema on n. 18 MΩcm) ohjeen Q1-3-002WI-26 mukaisesti.

##### Pipetointi

Käytettävien pipettien pitää olla säännöllisesti kalibroitavia pipettejä. Ennen käyttöä pipetit tarkistetaan Q1-4-2WI-6-pipettien tarkastuohjeen mukaisesti. Pipettien sarjanumerot ja kalibrointitiedot merkitään laskentapohjaan.

##### Lämpötila

Sallittu huoneen lämpötilanvaihtelu liuosten teon aikana on  $\pm 2$  °C. Lämpötilat merkitään laskentapohjaan.

##### Punnitus

Kaikkien raaka-aineiden punnituksessa käytetään analyysivaakaa. Vaaka kalibroidaan ennen käyttöä. Vaa'an laitenumero merkitään laskentapohjaan, tiedot kalibroinnista kirjataan vaa'an omaan vihkoon.

##### Pesu

Puhtaita pulloja liotetaan 60 minuuttia typpihapossa (0.72 mol/l HNO<sub>3</sub>, 1:20 laimennus 65% typpihaposta). Liotuksen jälkeen pulloit huuhdellaan 6 kertaa ionivaihdetulla vedellä (veden määrä ainakin 10% pullon tilavuudesta). Pulloit voidaan ottaa käyttöön joko välittömästi tai varastoida pölyttömässä tilassa. Pullojen pesupäivämäärä kirjataan laskentapohjaan.

##### Kemikaalin kuivaus

Litiumkarbonaatti (Li) SRM 924a kuivataan 4 tuntia 200 °C:ssa. Kuivauksen jälkeen kemikaali varastoidaan eksikaattorissa. Kuivauspäivämäärä ja lämpökaapin tiedot merkitään laskentapohjaan.

#### 4.3 LIUOSTEN VALMISTUS

**Blank- liuos** Valmistetaan laimentamalla Diluent Concentrate liuosta ionivaihdetulla vedellä 1+999.

##### Natrium- Kaliumlaimennusliuos

valmistetaan Natrium- Kaliumlaimennusliuos (NaCl 140 mmol/l ja KCl 5.0 mmol/l):

Punnitaan 16.36 g NaCl ja 0.746 g KCl ja siirretään kvantitatiivisesti vedellä huuhdellen 2:n litran mittapulloon. Täytetään mittapullo vedellä ja sekoitetaan kunnolla (n. 20 ravistusta ja pullon kääntelyä).

##### Standardit

Valmistetaan litiumstandardien kantaliuos:

Punnitaan n. 0.74 g kuivattua litiumkarbonaattia (Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) ja siirretään suola 2:n litran mittapulloon. Huuhteluaineena käytetään vähän natrium-kalium laimennusliuosta. Lisätään varovasti 10 ml laimennettua HCl:ä (2.3 mol/l) ja pyöritetään pulloa kunnes reaktio loppuu. Täytetään natrium-kaliumlaimennusliuoksella ja sekoitetaan kunnolla (n.20 ravistusta ja pullon kääntelyä).

	Clinical Diagnostics Systems	Projekti: QC-1714
		Testausvaihe: V&V
QC-1714-M2S BWB-XP Liekkifotometrin CML0535 jäljitettävyyssmittauksen validointisuunnitelma		

#### Litium standardien työliuokset:

pipetoidaan 100 ml:n mittapulloihin ja täytetään natrium-kaliumlaimennusliuoksella merkkiin asti.

<u>Litium standardien työliuokset:</u>			
#	Li(10 mmol/l)	Natrium-Kaliumlaimennusliuos	Litiumin pitoisuus
1	5.00 ml	95 ml	0.50 mmol/l
2	10.00 ml	90 ml	1.00 mmol/l
3	15.00 ml	85 ml	1.50 mmol/l
4	20.00 ml	80 ml	2.00 mmol/l
5	25.00 ml	75 ml	2.50 mmol/l
6	30.00 ml	70 ml	3.00 mmol/l

#### Standardisuora

Standardit valmistetaan työliuoksista laimentamalla työliuokset 1:25. Laimentimena käytetään natrium-kaliumlaimennusliuosta. Standardi pipetoidaan 25 ml mittapulloon ja täytetään merkkiin natrium-kaliumlaimennusliuoksella. Sekoitetaan kunnolla (n.20 ravistusta ja pullon kääntelyä).

Laimennussuhde = 1 osa näytettä tai standardia, 24 osaa natrium-kaliumlaimennusliuosta

<u>Litium standardit:</u>		
#	Litiumstandardi työliuos	Natrium-kaliumlaimennusliuos
1	1.00 ml	24 ml
2	1.00 ml	24 ml
3	1.00 ml	24 ml
4	1.00 ml	24 ml
5	1.00 ml	24 ml
6	1.00 ml	24 ml

<b>ThermoFisher</b> SCIENTIFIC	Clinical Diagnostics Systems	Projekti: QC-1714 Testausvaihe: V&V
QC-1714-M2S BWB-XP Liekkifotometrin CML0535 jäljitettävyyssmittauksen validointisuunnitelma		

#### 4.4 MITTAUS

##### Kalibrointi

BWB-XP liekkifotometri kalibroidaan 3.00 mmol/l Litiumstandardilla, 0- näytteenä käytetään Blank-liuosta.

- 1. mittauspäivä

##### Standardiliuoksen mittaus

Mitataan 0-liuos ja kaikki Litiumstandardiliuokset 2,5 mmol/l asti. Näytteet mitataan kahtena (2) rinnakkaisena. Tulokset tarkistetaan visuaalisesti, mikäli jokin piste poikkeaa huomattavasti käyrästä (tulostus neljällä desimaalilla) tehdään uusintamittaus. Jos poikkeama toistuu, tehdään uusi liuos. Tulokset syötetään Li-jäljitettävyyssmittaus laskentapohjaan, jonka avulla saadaan laskettu kuinka hyvä käyrä on (Käyrä on hyvä jos Sfit < 0.03mmol/l).

##### Näytteen Mittaus

Näyte mitataan ja valitaan kaksi standardiliuosta, joiden pitoisuus on mitattavan näytteen ala- ja yläpuolelta. Mittaussekvenssi on pitoisuusjärjestyksessä: matalampi standardiliuos, näyte, korkeampi standardiliuos. Mittaussekvenssejä on kolme (3).

Kaikki kolme (3) mittaussekvenssiä mitataan 5 kertaa. Jos mittaussekvenssi poikkeaa enemmän kuin 2% edellisestä mittauksesta, täytyy mittaus uusia (matala std, näyte, korkea std) eli pitää saada 5 hyväksyttyä mittaussekvenssiä. Hyväksymiskriteerinä on, ettei yksikään mittausdata saa poiketa enemmän kuin 2 % edellisestä mittauksesta. Mittaussekvenssit mitataan kaksi kertaa päivässä. Mittaustulokset syötetään Li jäljitettävyyssmittaus- laskentapohjaan.

- 2. mittauspäivä

Toisen mittauspäivän mittaukset tehdään samalla tavalla kuin ensimmäisen mittauspäivän mittaukset. Molemmille päville tehdään omat näytelaimennokset.

#### 5. LAITTEET

Liekkifotometri	
Nimi	Koodi
BWB-XP liekkifotometri	CML0535

#### 6. HYVÄKSYNTÄKRITEERIT

Hyväksymiskriteerinä on, ettei yksikään mittausdata saa poiketa enemmän kuin 2 % edellisestä mittauksesta.

#### 7. SUUNNITELMAOSION HYVÄKSYNTÄ

Hyväksyjä, Osasto ja titteli	
Leena Manninen Manufacturing , Team leader,	Hyväksyntä Agilessa DHF-C16691
Marja Keurulainen QARA, Laatukemisti	
Mirja Kurki R&D specialist	



## Liite 2, Litium jäljitettävyyssmittauksen laskentapohjan validointisuunnitelma, versio 1



<b>MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI</b>	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	<b>Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA 01</b>
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.1S

## 1 LASKENTAPOHJAN KUVAUS

### 1.1 Kuvauksen versiointi

Pvm	Versio	Tekijä/kirjoittaja	Muutoksen kuvaus
14.11.2017	01	Ritva Raita	-

### 1.2 Laskentapohjan tarkoitus

Validoinnin kohteena on Microsoft® Excel –taulukkolaskentaohjelmalla laadittu laskentapohja; *LI jäljitettävyyssmittauksen laskentapohja*. Laskentapohjaa käytetään Litium-elektrodin jäljitettävyyden määrittämiseen. Laskentapohjan avulla dokumentoidaan käytetyt laitteet, kemikaalit ja näytteet. Lasketaan liuosten konsentraatiot punnittujen ainemäärien perusteella ja tarkastellaan standardisuoran kelpoisuutta sekä määritetään niiden perusteella näytteiden konsentraatiot. Laskentapohjan pääkäyttäjiä ovat QC-laborantit. Laskentapohjan sijainti validoinnin jälkeen: Q-Pulse; QC-3-003APP-20.

### 1.3 Laskentapohjan toiminnalliset vaatimukset

Laskentapohja on read only-tilassa, ennen käyttöä pohja täytyy tallentaa uudelleen kyseisen testauskerran kansioon. Tietoja voidaan syöttää vain värillisiin soluihin, muut on suojattu ( ilman salasanaa).

Laskentapohja koostuu 4 välilehdestä;

- ensimmäisellä välilehdellä on on pohjan käytön ohjeistus.
- toisella välilehdellä on testauksen taustatiedot: Taustatietosivulle kirjataan;
  - käytetyt laitteet, tekijä + ajopäivät, ajetut näytteet ja kontrollit erätietoineen,
  - käytetyt kemikaalit valmistaja/lot/exp-tietoineen,
  - käytetty vaaka (vaa'an omista dokumenteista saatavilla tieto kalibroinnista),
  - lämpökaapin tiedot ja kuivatukseen käytetyt lämpötilat,
  - liuostenvalmistuksen aikaiset huoneenlämpötilat
  - happopesun ajankohta ja tekijä.
  - Taustatietosivun taulukoiden avulla lasketaan standardisuoran liuosten konsentraatiot punnittujen kemikaalimäärien perusteella sekä standardisuoran kahden rinnakkaisen tuloksen keskiarvot. Standardisuoran laskennallisia konsentraatioita käytetään tavoitearvoina standardien mittauksissa; konsentraatiot kopioituvat suoraan tulossivuille LI DAY1 ja LI DAY2.
- Kolmannelle välilehdelle LI DAY1 kirjataan
  - liekkifotometrin laitetieto, tekijä sekä näytteet ja niiden teoreettiset pitoisuudet
  - Välilehdeltä 2 saadut standardisuoran laskennallisia konsentraatioita käytetään tavoitearvoina standardien mittauksissa; konsentraatiot kopioituvat suoraan tulossivuille LI DAY1 ja LI DAY2
  - LI DAY1Tulosvälilehdellä standardinäytteiden tuloksia verrataan laskennallisiin tavoitearvoihin ja tuloksista piirretään kuvaaja ( $x$  = mitattu tulos,  $y$  = tavoitearvo).
  - Mittapisteiden kautta piirretään sovitettu suora, jonka perusteella mitatuille tuloksille lasketaan suoralta uusi konsentraatio ( $y = ax+b$ , jossa  $a$  = kulmakerroin,  $x$  = mitattu tulos,  $b$  =  $y$ -akselin leikkauspiste).
  - Laskettujen konsentraatioiden ja tavoitearvojen perusteella piirretään uusi kuvaaja, jossa  $x$  = tavoitearvo ja  $y$  = laskettu konsentraatio. Sfit:iä varten lasketaan jokaisesta standardista:  $(\text{laskettu kons} - \text{tavoite})^2 / n(\text{std})-2$ , näiden arvojen summan neliöjuuri on Sfit. Sfit kertoo standardisuoran laadun, Li-testauksissa Sfit:n tulee olla alle 0,03 mmol/l.

MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA 01
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.1S

- Varsinaisista näyteajojen tuloksista lasketaan LI DAY1 välilehdellä ensin sovitetun suoran kautta laskennalliset tulokset, joita käyttäen lasketaan varsinainen interpoloitutulos.
  - Interpoloiduissa tuloksissa otetaan huomioon blankkinäytteiden tulokset, jotka vähennetään varsinaisista tuloksista.
  - Laskennallisista ja interpoloiduista tuloksista lasketaan keskiarvot, SD:t ja CV %:t. Lopuksi kaikista näytteen keskiarvotuloksista lasketaan kokonaiskeskiarvo, jota verrataan näytteen tavoitearvoon.
  - Tavoitteen ja lopputuloksen väliltä lasketaan poikkeama ja poikkeama%.
- Neljännellä välilehdellä LI DAY2 on samat toiminnot kuin välilehdellä LI DAY1, lisäksi:
    - lasketaan välilehdiltä LI DAY1 ja LI DAY2 yhteen molempien päivien kokonaiskeskiarvo, poikkeama sekä poikkeama %. Laskennat tehdään jokaiselle näytteelle.

LI\_taustatiedot1 –välilehdelle:

syötetään vaaleanharmaisiin soluihin punnittu määrä  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  jauhetta jolloin pohja laskee liuoksen konsentraation  $c = \left(\frac{m}{V}\right) * 2$

Standardin työliuos kohtaan syötetään kantaliuoksen pipetoitu määrä, pohja laskee pitoisuuden kaavalla:  $c = \left(\frac{m}{V}\right)$

Standardisuoran ajo 1 ja 2 kohtiin syötetään saadut testaustulokset kahtena rinnakkaisena, pohja laskee tulosten keskiarvon:  $ka = \frac{x_1+x_2}{2}$

Päivä 1 ja Päivä 2 kohdan vaaleanharmaisiin kohtiin syötetään saadut testaustulokset, testaustulosten on oltava hyväksytyjä joten testaustulosajoja tulee molemmille päiville 2. Pohjaan on tehty mahdollisuus neljälle (4) ajosekvenssitulokselle, jos siihen on myöhemmin tarvetta.

Muihin vaaleanharmaisiin soluihin kirjataan menetelmässä käytettyjen välineiden ja materiaalien tietoja sekä olosuhteet ja tekijä.

LI DAY1 välilehdelle:

syötetään vaaleansinisiin pohjiin laite, tekijä päivämäärä sekä näytetiedot. Tilaa on myös lisätiedoille.

Vaaleanharmaalle alueelle kirjataan näytteiden teoreettiset pitoisuudet.

Pohja tekee LI\_taustatiedot1 sivulle syötettyjen standarditietojen perusteella:

tavoite tieto: haetaan standardien työliuos C(tavoite) sarakkeesta I16-I21

mitattu tieto: haetaan standardien ajon keskiarvosarakkeesta I26-I31

laskettu, kohdan: pohja laskee mitattu arvo \* a+b esim. liuos1 käytetyt solut: C17\*A25+B25

LI DAY1 ja LI DAY2 välilehdellä standardinäytteiden tuloksia verrataan laskennallisiin tavoitearvoihin ja tuloksista piirretään kuvaaja (x = mitattu tulos, y = tavoitearvo).

Mittapisteiden kautta piirretään sovitettu suora, jonka perusteella mitatuille tuloksille lasketaan suoralta uusi konsentraatio (y = ax+b, jossa a = kulmakerroin, x = mitattu tulos, b = y-akselin leikkauspiste).

Laskettujen konsentraatioiden ja tavoitearvojen perusteella piirretään uusi kuvaaja, jossa x = tavoitearvo ja y = laskettu konsentraatio.

yhtälön kulmakerroin a: exelin slope kaavaa käytetään standardisuoran mitattuja ja laskettuja tuloksia.

yhtälön y-akselin leikkauspiste b: exelin intercept kaavaa käytetään standardisuoran mitattuja ja laskettuja tuloksia.

MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA 01
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.1S

Sfit lasketaan: standardisuoran lasketusta ( $x_2$ ) arvota vähentämällä tavoitearvo ( $x_1$ ) korotettuna toiseen potenssiin ja jaettuna  $nX-2$ :  $sfit = \frac{(x_2 - x_1)^2}{(nX-2)}$

LI DAY1 välilehdellä on Sfit arvolle annettu ehdollinen muotoilu (conditional formatting) soluissa F23. Jos tämän solun arvo on suurempi kuin (>) 0,03 (mmol/l), niin solun numerot muuttuvat punaisiksi.

Välilehdelle kopioituvat ajotulokset välilehdeltä LI\_tautatiedot1 ja ne sovitetaan standardisuoraan käyttäen laskussa standardisuoran yhtälön a- ja b- arvoja.

Välilehdellä lasketaan myös näytteen interpoloituarvo joka saadaan kaavalla:

$$c = C_1 \frac{(C_2 - C_1)(Y - X_1)}{(X_2 - X_1)}$$

jossa:

C= näyte mmol/l

$C_1$ = matala standardi mmol/l (tavoite)

$C_2$ = korkea standardi mmol/l (tavoite)

Y = näyte (mitattu) – blank NaCl/KCl

$X_1$ = matala std (mitattu)-blank NaCl/KCl

$X_2$ = korkea std (mitattu) –blank NaCl/KCl

Välilehdellä lasketaan laskennallisten tulosta arvoista keskiarvon, keskihajonnan (sd), hajontaprosentin (cv%).

Välilehdellä on laskenta myös tulosten kokonaiskeskiarvolle, poikkeamalle.

Kokonaiskeskiarvon laskentaan tulevat molemmat 5 ajosekvenssin tulosten keskiarvot.

poikkeama lasketaan näytteen teoreettisesta arvosta ja näytteen kokonaiskeskiarvosta, poikkeama- % lasketaan, näytteen poikkeamasta ja sen teoreettisesta pitoisuudesta.

LI DAY2 välilehti:

Tällä välilehdellä on samat laskentakaavat ja tiedot kuin välilehdellä LI DAY1, mutta lisäksi keskiarvolaskennat molempien päivien kokonaiskeskiarvoista, poikkeamista sekä poikkeama%:sta. Kaavat on samat kuin yhdenpäivän, mutta laskenta hakee tulokset molempien päivien kokonaiskeskiarvo-, poikkeama sekä -poikkeama% soluista.

Laskentapohjassa on käytetty seuraavia matemaattisia kaavoja/funktioita yhteen-, vähennys-, kerto- ja jakolaskukaavojen lisäksi:

Keskiarvo (AVERAGE)	Laskee keskiarvon
SD (STDEV)	Laskee keskihajonnan
IF	Käytetty, kun halutaan solujen olevan tyhjä, jos ei lukujonoa ole syötetty
Neliöjuuri (SQRT)	Laskee neliöjuuren jostain luvusta
poikkeama (ISERROR)	Laskee kuinka paljon mitattu tulos poikkeaa teoreettisesta arvosta.
Sfit	Sfit:stä ilmenee standardisuoran laatu.
INTERCEPT	Laskee lukujonoista lineaarisen regressiosuoran leikkauspisteen
SLOPE	Laskee lukujonosta lineaarisen regressiosuoran kulmakertoimen

<b>MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI</b>	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	<b>Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA 01</b>
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.1S

## 2 LASKENTAPOHJAN VALIDOINTISUUNNITELMA

### 2.1 Suunnitelman versiointi

Pvm	Versio	kirjoittaja	Muutoksen kuvaus
16.11.2017	01	Ritva Raita	-

### 2.2 Validointityökalut

Validointi tehdään LI jäljitettävyyssmittauksen laskentapohjalle.

### 2.3 Vastualueet

Validoitavan pohjan on laatinut Ritva Raita.  
 Validointikuvauksen ja -suunnitelman laatimisesta on vastuussa Ritva Raita.  
 Validoinnin ja validointiraportin laatimisesta on vastuussa Tea Nordberg.

### 2.4 Testaussuunnitelma

Soluvuittaukset tarkistetaan Excelin validointityökalun avulla. Soluvuittaukset saadaan näkyviin Formulas → Formula Auditing –ryhmän työkalujen avulla.

Poistetaan pohjan suojaus: review → unprotect sheet. Pohja on suojattu ilman salasanaa. Värikkiset solut eivät ole lukittuja, niihin voi syöttää tietoja.

Laskentapohjissa olevat kaavat tarkistetaan asettamalla näytön asetukseksi Formulas>Show Formulas

Laskentakaavat tarkastetaan satunnaisilla tuloksella, jotka ovat oikeaa suuruusluokkaa.

Kaikki Excel-pohjassa olevat laskut tarkastetaan OpenOffice.org 3.3 –taulukkolaskentaohjelmalla. Excel-tiedosto avataan OpenOffice–taulukkolaskentaohjelmalla ja tarkastetaan laskennan oikeellisuus funktiolla Työkalut → Solun sisältö → Laske uudelleen. Tuloksia verrataan Excelissä saatuihin tuloksiin.

Testauksessa kokeillaan myös, että solut, joihin on syötetty ehdollisia (conditional formatting) tietoja, toimivat ehtojen mukaisesti.

Laskentapohjasta tarkastetaan, että siinä olevat tekstikentät ovat loogisia ja oikeita. Erityisesti kokeillaan, että datan ja muiden tarpeellisten tietojen syöttö pohjaan onnistuu ohjeiden avulla. Tarkistetaan, että solut on suojattu oikein. Tarkastetaan myös pohjan ulkoasu, otsikointi, kuvaajien tekstit, tulosteen asemointi jne. Validoinnin päätteeksi pohjan muut kuin keltaiset syöttösolut lukitaan tahattomien virhelyöntien estämiseksi.

### 2.5 Raakadatan käyttö

Validoinnissa ei käytetä raakadataa, vaan validointi suoritetaan satunnaisia tuloksia käyttäen, jotka kuitenkin ovat oikeaa suuruusluokkaa. Lisäksi syötetään tarvittaessa spesifikaatioiden ulkopuolelle osuvia tuloksia.

### 2.6 Hyväksyntäkriteerit

Validointi on hyväksyttävä, kun pohjasta ei löydy virheitä.

MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA 01
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.1S

## 2.7 Uudelleenvalidointikriteerit

Laskentapohja validoidaan uudelleen, mikäli rivejä lisätään, tai laskentaan käytetyt termit muuttuvat. Uudelleenvalidoinnista tehdään uusi validointisuunnitelma ja –raportti.

## 2.8 Raportointi ja arkistointi

Validoinnin tarkastuksista syntyneet dokumentit tallennetaan (voidaan ottaa myös ruudunkaappauskuvia esim. Wordiin) ja muutetaan pdf-muotoon. Pdf-dokumentit talletetaan Agileen raportin liitteeksi tai niiden verkkosijaintipaikkaan viitataan raportissa

Raporttiin kirjataan yhteenveto tarkastetuista kohdista ja testaustulokset. Hyväksytty suunnitelma ja raportti tallennetaan Agileen [tai paperiversiot kansioon].

## 2.9 Validointisuunnitelman hyväksyminen

Hyväksytään Agilessa (DHF-C16691).

Marja Keurulainen  
QARA, Laatukemisti

Leena Manninen  
Team leader, Manufacturing

Mirja Kurki  
R&D, Scientist



<b>MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI</b>	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	<b>Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA 01</b>
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.1S

### 3 Laskentapohjan validointiraportti

#### 3.1 Raportin versiointi

Pvm	Versio	Tekijä/kirjoittaja	Muutoksen kuvaus

#### 3.2 Yhteenveto tuloksista

[Kirjataan yhteenveto kaikista suunnitelmassa määritettyjen tarkastusten tuloksista.]

#### 3.3 Löytyneet virheet ja niiden korjaus

Laskentapohjasta löytyivät seuraavat virheet:xxx. Löytyneet virheet korjattiin ja tarkistettiin uudelleen.

#### 3.4 Kommentit

[Kommentoidaan, miten laskentamakro tai –pohja täytti sille asetetut vaatimukset.]

#### 3.5 Dokumentaation tallennus ja arkistointi

Suunnitelma, raportti ja testaustulokset löytyvät Agilesta projektin xxx alta [tai ].

Validoitu pohja löytyy Agilesta dokumenttinumerolla xxxx (sekä verkosta osoitteesta xxx).

Validointisuunnitelma ja –raportti on sähköisessä muodossa verkkohakemistossa xxx.

#### 3.6 Validointiraportin hyväksyminen

Hyväksytään Agilessa (DHF-Cxxxxx).

[Hyväksyjä 1]                      DHF-Cxxxxx  
 [Asema]

[Hyväksyjä 2]                      DHF-Cxxxxx  
 [Asema]

## Liite 3, Litium jäljitettävyyssmittauksen laskentapohjan validointisuunnitelma, versio 2



<b>MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI</b>	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	<b>Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA VER. 02</b>
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.S2

## 1 LASKENTAPOHJAN MUUTOKSEN KUVAUS

### 1.1 Kuvauksen versiointi

Pvm	Versio	Tekijä/kirjoittaja	Muutoksen kuvaus
28.3.2018	01	Ritva Raita	Q1-3-003APP-20 LI jäljitettävyyssmittaus Laskentapohja 01, jouduttiin tekemään muutos Li_taustatiedot1 välilehdelle standardin työliuos tilavuuksiin. Laskentapohja on siltä osin validoitava uudelleen.

### 1.2 Laskentapohjan muutoksen validointisuunnitelma

Lakentapohjaan Q1-3-003APP-20 LI jäljitettävyyssmittaus Laskentapohja 01, jouduttiin tekemään muutos Li\_taustatiedot1 välilehdelle standardin työliuos tilavuuksiin. Laskentapohja on siltä osin validoitava uudelleen. Laskentapohjan muutoksen yhteydessä laskentapohjan versio muuttui 01:stä 02:ksi.

Li\_taustatiedot1 –välilehdelle:

syötetään vaaleanharmaisiin soluihin punnittu määrä  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  jauhetta jolloin pohja laskee liuoksen konsentraation  $c = \left(\frac{m}{v}\right) * 2$

Standardin työliuos kohtaan syötetään kantaliuoksen pipetoitu määrä, pohja laskeen pitoisuuden kaavalla:  $c = \left(\frac{m}{v}\right)$

Standardisuoran ajo 1 ja 2 kohtiin syötetään saadut testaustulokset kahtena rinnakkaisena, pohja laskee tulosten keskiarvon:  $\bar{x} = \frac{x_1+x_2}{2}$

LI DAY1 välilehdelle:

Vaaleanharmaalle alueelle kirjataan näytteiden teoreettiset pitoisuudet. Pohja tekee Li\_taustatiedot1 sivulle syötettyjen standarditietojen perusteella: tavoite tieto: haetaan standardien työliuos C(tavoite) sarakkeesta I16-I21 mitattu tieto: haetaan standardien ajon keskiarvosarakkeesta I26-I31 laskettu, kohdan: pohja laskee mitattu arvo \* a+b esim. liuos1 käytetyt solut: C17\*A25+B25

LI DAY1 ja LI DAY2 välilehdellä standardinäytteiden tuloksia verrataan laskennallisiin tavoitearvoihin ja tuloksista piirretään kuvaaja ( $x$  = mitattu tulos,  $y$  = tavoitearvo). Mittapisteiden kautta piirretään sovitettu suora, jonka perusteella mitatuille tuloksille lasketaan suoralta uusi konsentraatio ( $y = ax+b$ , jossa  $a$  = kulmakerroin,  $x$  = mitattu tulos,  $b$  = y-akselin leikkauspiste).

Laskettujen konsentraatioiden ja tavoitearvojen perusteella piirretään uusi kuvaaja, jossa  $x$  = tavoitearvo ja  $y$  = laskettu konsentraatio.

yhtälön kulmakerroin  $a$ : exelin slope kaavaa käytetään standardisuoran mitattuja ja laskettuja tuloksia.

yhtälön y-akselin leikkauspiste  $b$ : exelin intercept kaavaa käytetään standardisuoran mitattuja ja laskettuja tuloksia.

Sfit lasketaan: standardisuoran lasketusta ( $x_s$ ) arvota vähentämällä tavoitearvo ( $x_t$ ) korotettuna toiseen potenssiin ja jaettuna  $nX-2$ :  $sfit = \frac{(x_s-x_t)^2}{(nX-2)}$

<b>MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI</b>	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	<b>Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA VER. 02</b>
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.S2

LI DAY1 välilehdellä on Sfit arvolle annettu ehdollinen muotoilu (conditional formatting) soluissa F23. Jos tämän solun arvo on suurempi kuin (>) 0,03 (mmol/l), niin solun numerot muuttuvat punaisiksi.

Välilehdelle kopioituvat ajotulokset välilehdeltä LI\_tautatiedot1 ja ne sovitetaan standardisuoraan käyttäen laskussa standardisuoran yhtälön a- ja b- arvoa.

LI DAY2 välilehti:

Tällä välilehdellä on samat laskentakaavat ja tiedot kuin välilehdellä LI DAY1.

Keskiarvo (AVERAGE)	Laskee keskiarvon
SD (STDEV)	Laskee keskihajonnan
Neliöjuuri (SQRT)	Laskee neliöjuuren jostain luvusta
poikkeama (ISERROR)	Laskee kuinka paljon mitattu tulos poikkeaa teoreettisesta arvosta.
Sfit	Sfit:stä ilmenee standardisuoran laatu.
SLOPE	Laskee lukujonosta lineaarisen regressiosuoran kulmakertoimen

## 2.1 Vastualueet

Validoitavan pohjan on laatinut Ritva Raita.

Validointikuvauksen ja -suunnitelman laatimisesta on vastuussa Ritva Raita.

Validoinnin ja validointiraportin laatimisesta on vastuussa Tea Nordberg.

## 2.2 Testaussuunnitelma

Laskentapohja Q1-3-003APP-20 LI jäljitettävyyssmittaus Laskentapohja 02, validoidaan kohdassa 1.2 esitettyjen muutosten osalta.

Soluvuittaukset tarkistetaan Excelin validointityökalun avulla. Soluvuittaukset saadaan näkyviin Formulas → Fomula Auditing –ryhmän työkalujen avulla.

Poistetaan pohjan suojaus: review → unprotect sheet. Pohja on suojattu ilman salasanaa. Värilliset solut eivät ole lukittuja, niihin voi syöttää tietoja.

Laskentapohjissa olevat kaavat tarkistetaan asettamalla näytön asetukseksi Formulas-Show Formulas

Laskentakaavat tarkastetaan satunnaisilla tuloksella, jotka ovat oikeaa suuruusluokkaa.

Kaikki Excel-pohjassa olevat laskut tarkastetaan OpenOffice.org 4.0 –taulukkolaskentaohjelmalla. Excel-tiedosto avataan OpenOffice–taulukkolaskentaohjelmalla ja tarkastetaan laskennan oikeellisuus funktiolla Työkalut → Solun sisältö → Laske uudelleen. Tuloksia verrataan Excelissä saatuihin tuloksiin.

Testauksessa kokeillaan myös, että solut, joihin on syötetty ehdollisia (conditional formatting) tietoja, toimivat ehtojen mukaisesti.



<b>MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI</b>	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	<b>Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA VER. 02</b>
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.S2

Laskentapohjasta tarkastetaan, että siinä olevat tekstikentät ovat loogisia ja oikeita. Erityisesti kokeillaan, että datan ja muiden tarpeellisten tietojen syöttö pohjaan onnistuu ohjeiden avulla. Tarkistetaan, että solut on suojattu oikein. Tarkastetaan myös pohjan ulkoasu, otsikointi, kuvaajien tekstit, tulosteen asemointi jne. Validoinnin päätteeksi pohjan muut kuin keltaiset syöttösolut lukitaan tahattomien virhelyöntien estämiseksi.

### 2.3 Raakadatan käyttö

Validoinnissa ei käytetä raakadataa, vaan validointi suoritetaan satunnaisia tuloksia käyttäen, jotka kuitenkin ovat oikeaa suuruusluokkaa. Lisäksi syötetään tarvittaessa spesifikaatioiden ulkopuolelle osuvia tuloksia.

### 2.4 Hyväksyntäkriteerit

Validointi on hyväksyttävä, kun pohjasta ei löydy virheitä.

### 2.5 Raportointi ja arkistointi

Validoinnin tarkastuksista syntyneet dokumentit tallennetaan (voidaan ottaa myös ruudunkaappauskuvia esim. Wordiin) ja muutetaan pdf-muotoon. Pdf-dokumentit talletetaan Agileen raportin liitteeksi tai niiden verkkosijaintipaikkaan viitataan raportissa

Raporttiin kirjataan yhteenveto tarkastetuista kohdista ja testaustulokset. Hyväksytty suunnitelma ja raportti tallennetaan Agileen [tai paperiversiot kansioon].

### 2.6 Validointisuunnitelman hyväksyminen

Hyväksytään Agilessa (DHF-C17618).

Marja Keurulainen  
 QARA, LaatuKemisti

Leena Manninen  
 Team leader, Manufacturing

Mirja Kurki  
 R&D, Scientist

<b>MICROSOFT® EXCEL -TAULUKKOLASKENTAPOHJAN VALIDOINTI</b>	
Validoitavan pohjan nimi, koodi ja versio:	<b>Q1-3-003APP-20 LI JÄLJITETTÄVYYSMITTAUS LASKENTAPOHJA VER. 02</b>
Suunnitelman/Raportin koodi:	QC-1714-M1.S2

## 2 Laskentapohjan validointiraportti

### 3.1 Raportin versiointi

Pvm	Versio	Tekijä/kirjoittaja	Muutoksen kuvaus

### 3.2 Yhteenveto tuloksista

[Kirjataan yhteenveto kaikista suunnitelmassa määritettyjen tarkastusten tuloksista.]

### 3.3 Löytyneet virheet ja niiden korjaus

Laskentapohjasta löytyivät seuraavat virheet:xxx. Löytyneet virheet korjattiin ja tarkistettiin uudelleen.

### 3.4 Kommentit

[Kommentoidaan, miten laskentamakro tai –pohja täytti sille asetetut vaatimukset.]

### 3.5 Dokumentaation tallennus ja arkistointi

Suunnitelma, raportti ja testaustulokset löytyvät Agilesta projektin xxx alta [tai].

Validoitu pohja löytyy Agilesta dokumenttinumeroilla xxxx (sekä verkosta osoitteesta xxx).

Validointisuunnitelma ja –raportti on sähköisessä muodossa verkkohakemistossa xxx.

### 3.6 Validointiraportin hyväksyminen

Hyväksytään Agilessa (DHF-Cxxxxx).

[Hyväksyjä 1]                      DHF-Cxxxxx  
 [Asema]

[Hyväksyjä 2]                      DHF-Cxxxxx  
 [Asema]

## Liite 4, Litium jäljitettävyyssmittauksen laskentapohja ja sen täyttöohje

ThermoFisher SCIENTIFIC		ISE LI - jäljitettävyyssmittaukset	
Dokumentin tallennusnimi:		A Reference Method for the Determination of Lithium in Serum	
Vastuu sisällöstä:		Q1-3-002WI-74-ISE-Li_ jäljitettävyyssmittaukset	
		Diagnostiikka PE	
Versio	Muutokset	Laatinut, pvm	
01	Pohja validoitu.	R.Raita 27.11.2017	
02	Pohjaan muutettiin tilavuudet	R.Raita 27.03.2018	
Laskentapohja on read only-tilassa, ennen käyttöä se tulee tallentaa uudelleen kyseisen testikerran kansioon. Tietoa voidaan syöttää vain värillisiin soluihin, loput on suojattu (ilman salasanaa).			
Taustatietosivulle kirjataan: Käytetyt kemikaalit ja näytteet sekä niiden valmistaja ja erätietoineen. Käytetyt laitteet, tekijä sekä ajopäivät. Käytetty vaaka ja lämpökaappi sekä niiden tiedot ( mm. kalibrointi, käytetty lämpötila).			
Liuostenvalmistuksen aikaiset huoneenlämpötilat sekä happopesun ajankohta ja tekijä.			
Taustatietosivun taulukoiden avulla on laskettavissa standardisuoran konsentraatiot punnittujen kemikaalimäärien perusteella sekä standardisuoran kahden rinnakkaisen tuloksen keskiarvot. Standardisuoran laskennallisia konsentraatioita käytetään tavoitearvoina standardien mittauksissa; konsentraatiot kopioituvat suoraan LI DAY1 ja LI DAY2 -sivuille.			
Standardinäytteet (6kpl) ajetaan kahtena rinnakkaisena ja tuloksista lasketaan taustatietosivuilla keskiarvot. LI DAY1 ja LI DAY2 välilehdellä standardinäytteiden tuloksia verrataan laskennallisiin tavoitearvoihin ja tuloksista piirretään kuvaaja ( $x$ = mitattu tulos, $y$ = tavoitearvo).			
Mittapisteiden kautta piirretään sovitettu suora, jonka perusteella mitatuille tuloksille lasketaan suoralta uusi konsentraatio ( $y = ax + b$ , jossa $a$ = kulmakerroin, $x$ = mitattu tulos, $b$ = $y$ -akselin leikkauspiste).			
Laskettujen konsentraatioiden ja tavoitearvojen perusteella piirretään uusi kuvaaja, jossa $x$ = tavoitearvo ja $y$ = laskettu konsentraatio. Sfit:iä varten lasketaan jokaisesta standardista: $(\text{laskettu kons} - \text{tavoite})^2 / n(\text{std}) - 2$ , näiden arvojen summan neliöjuuri on Sfit.			
Sfit kertoo standardisuoran laadun, LI- testauksissa Sfit:n tulee olla alle 0.03mmol/l.			
Varsinaisista näyteajojen tuloksista tulossivulla lasketaan ensin sovitetun suoran kautta laskennalliset tulokset, joita käyttäen lasketaan varsinainen interpoloitu tulos. Interpoloiduissa tuloksissa otetaan huomioon blankkinäytteiden tulokset, jotka vähennetään varsinaisista tuloksista.			
Laskennallisista ja interpoloiduista tuloksista lasketaan keskiarvot, SD:t ja CV %:t.			
Lisäksi kaikista näytteen keskiarvotuloksista lasketaan kokonaiskeskiarvo, jota verrataan näytteen tavoitearvoon. Tavoitteen ja lopputuloksen väliltä lasketaan poikkeama ja poikkeama%.			

<b>ThermoFisher</b>							
<b>SCIENTIFIC</b>							
<b>ISE LI - jäljitettävyyssmittaukset</b>							
<b>A Reference Method for the Determination of Lithium in Serum</b>							
NBS Special Publication 260-63				Standardit: MLi2CO3 = 0.073899 g/mmol			
				Päivä 1			
Liikkifotometri:	BWB-XP Performance Plus			std	punnittu	tilavuus	c (tavoite)
Tekijä:	Ritva Raita				g	l	mmol/l
Pvm:	17-18.5.2018			kantaliuos 1	0.7400	2	10.01
				Standardin työliuos:			
				std	pipetoitu	tilavuus	c(tavoite)
<b>Näytteet</b>				#	l	l	mmol/l
Ise Standard 1 solutions 980883 P110 2019-08-31				1	0.0050	0.1	0.50
Ise Standard 2 solutions 980884 P215 2019-10-31				2	0.0100	0.1	1.00
Ise Standard 3 solutions 980885 P216 2019-10-31				3	0.0150	0.1	1.50
				4	0.0200	0.1	2.00
				5	0.0250	0.1	2.50
				6	0.0300	0.1	3.00
<b>Kemikaalit</b>				Standardisuoran ajo, 2 rinnakkaista:			
NaCl cat 31434-5kg lot H2120 exp 2021-01-11, Honeywell Fluca							
KCl cat 31248-1kg lot H0730 exp 2020-09-19, Honeywell Fluca							
Diluent concentrate BWB Technologies lot PM170922F exp 2019-09-30							
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 30743- 1l lot SZBG26804 exp 2019-08-31				std	I	II	ka
HNO <sub>3</sub> Sigma-Aldrich 438073-500 ml lot STBH1605 exp 10.9.2023				1	0.510	0.510	0.510
LithiumCarbonate				2	1.008	1.008	1.008
				3	1.512	1.512	1.512
				4	2.004	2.004	2.004
Kantaliukset tehty pv: 16.5.2018				5	2.502	2.502	2.502
Vaaka: CML0268				6	3.012	3.012	3.012
Lämpökaappi: Heraeus instruments CTV0216				Päivä 2			
Käytetyt kuivauslämpötilat: 200°C				std	punnittu	tilavuus	c (tavoite)
Happopesu tehty astioille: 13.4.2018					g	l	mmol/l
Käytetyt pipetit: FinnpiPETTE F2 100-1000µl JH4094				kantaliuos 2	0.7400	2	10.01
FinnpiPETTE F10.5-5 ml sn HH32274				Standardin työliuos:			
				std	pipetoitu	tilavuus	c(tavoite)
				#	l	l	mmol/l
				1	0.0050	0.1	0.50
				2	0.0100	0.1	1.00
pipetit tarkastettu pv: 11.5.2018				3	0.0150	0.1	1.50
				4	0.0200	0.1	2.00
Lämpötila liuosten valmistuksessa:				5	0.0250	0.1	2.50
				6	0.0300	0.1	3.00
				Standardisuoran ajo, 2 rinnakkaista:			
				std	I	II	ka
				1	0.506	0.506	0.5060
				2	0.991	0.991	0.9910
				3	1.506	1.506	1.5060
				4	2.014	2.014	2.0140
				5	2.497	2.497	2.4970
				6	3.006	3.006	3.0060

Päivä 1				ISE Std 1				ISE Std 2				ISE Std 3			
Ajo 1	natala std	ISE std 1	korkea std	matala std	ISE std 2	korkea std	matala std	ISE std 3	korkea std						
Tavoite	0.50	1.00	1.50	0.25	0.50	1.00	Tavoite	1.50	2.00	2.50					
1	0.502	1.004	1.500	1	0.245	0.515	1.000	1	1.506	2.006	2.506				
2	0.504	0.995	1.512	2	0.245	0.515	1.012	2	1.518	2.025	2.506				
3	0.503	1.006	1.509	3	0.245	0.514	0.997	3	1.511	2.013	2.503				
4	0.503	1.025	1.503	4	0.247	0.520	1.007	4	1.517	2.025	2.503				
5	0.509	1.018	1.509	5	0.250	0.512	1.007	5	1.509	2.002	2.508				

Ajo 2	natala std	ISE std 1	korkea std	matala std	ISE std 2	korkea std	matala std	ISE std 3	korkea std		
1	0.500	1.012	1.500	1	0.245	0.513	1.008	1	1.504	1.994	2.501
2	0.503	0.996	1.500	2	0.245	0.508	1.000	2	1.511	2.009	2.501
3	0.509	1.007	1.500	3	0.245	0.509	1.009	3	1.503	2.031	2.493
4	0.503	1.007	1.500	4	0.245	0.507	1.006	4	1.511	2.002	2.508
5	0.503	0.996	1.505	5	0.244	0.507	1.006	5	1.525	2.022	2.511

Päivä 2				ISE Std 1				ISE Std 2				ISE Std 3			
Ajo 1	natala std	ISE std 1	korkea std	matala std	ISE std 2	korkea std	matala std	ISE std 3	korkea std						
Tavoite	0.50	1.00	1.50	Tavoite	0.25	0.50	1.00	Tavoite	1.50	2.00	2.50				
1	0.514	0.997	1.500	1	0.247	0.505	0.990	1	1.500	2.016	2.501				
2	0.514	0.991	1.508	2	0.247	0.499	1.002	2	1.497	1.997	2.498				
3	0.508	1.010	1.506	3	0.246	0.504	0.998	3	1.509	1.991	2.518				
4	0.508	0.997	1.506	4	0.246	0.504	1.009	4	1.500	2.000	2.514				
5	0.503	1.016	1.500	5	0.246	0.502	1.003	5	1.503	2.023	2.501				

Ajo 2	natala std	ISE std 1	korkea std	matala std	ISE std 2	korkea std	matala std	ISE std 3	korkea std		
1	0.500	1.013	1.491	1	0.246	0.500	1.006	1	1.503	2.014	2.513
2	0.500	1.001	1.506	2	0.246	0.500	0.993	2	1.503	2.002	2.513
3	0.505	1.004	1.522	3	0.246	0.500	1.012	3	1.509	2.008	2.507
4	0.505	0.997	1.503	4	0.246	0.506	1.000	4	1.509	2.002	2.507
5	0.505	0.991	1.506	5	0.246	0.500	1.006	5	1.503	2.008	2.513

**PÄIVÄ 1**

Liuos	tavoite	mitattu	laskettu	Sfit
1	0.50	0.51	0.50	0.000
2	1.00	1.01	1.00	0.000
3	1.50	1.51	1.51	0.000
4	2.00	2.00	2.00	0.000
5	2.50	2.50	2.50	0.000
6	3.00	3.01	3.01	0.000
7				0.005

Sfit muuttuu punaiseksi, jos arvo > 0.03 mmol/l

a	b	(y=ax+b)	R <sup>2</sup>
1.0023	-0.010		0.99938

**KAAVA TULOKSEN INTERPOLOINTIIN SUORALTA**

$$C = C_1 + \frac{(C_2 - C_1)(Y - X_1)}{(X_2 - X_1)}$$

C = näyte mmol/l  
 C1 = matala standardi mmol/l (tavoite)  
 C2 = korkea standardi mmol/l (tavoite)  
 Y = näyte (mitattu) - blank NaCl/KCl  
 X1 = matala std (mitattu) - blank NaCl/KCl  
 X2 = korkea std (mitattu) - blank NaCl/KCl

LITIMUM pv1  
y = 0.9977x + 0.0098

LITIMUM pv1  
y = 1x + 3E-05

blank NaCl/KCl = 0.006

	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte	laskennalliset tulokset				interpoloitu näyte
	matala std	ISE std 1	korkea std	ISE std 1		matala std	ISE std 2	korkea std	ISE std 2		matala std	ISE std 3	korkea std	ISE std 3	
<b>Ajo1</b>	0.494	0.997	1.494	1.0030	0.2360	0.5066	0.9927	0.5182	1.4998	2.0010	2.5021	2.0000			
	0.496	0.988	1.506	0.9871	0.2360	0.5066	1.0047	0.5140	1.5118	2.0200	2.5021	2.0132			
	0.495	0.999	1.503	1.0000	0.2360	0.5056	0.9897	0.5183	1.5048	2.0080	2.4991	2.0060			
	0.495	1.018	1.497	1.0220	0.2380	0.5116	0.9997	0.5194	1.5108	2.0200	2.4991	2.0152			
	0.501	1.011	1.503	1.0090	0.2410	0.5036	0.9997	0.5096	1.5028	1.9969	2.5041	1.9935			
<b>keskiarvo</b>	0.49575	1.00230	1.50042	1.0042	0.2374	0.5068	0.9973	0.5159	1.5060	2.0092	2.5013	2.0056			
<b>SD</b>	0.00278	0.01191	0.00494	0.0128	0.0022	0.0030	0.0060	0.0041	0.0052	0.0106	0.0022	0.0091			
<b>CV %</b>	0.00561	0.01189	0.00329	1.27 %	0.0093	0.0058	0.0061	0.79 %	0.0034	0.0053	0.0009	0.45 %			
<b>Ajo2</b>	0.4915	1.0047	1.4938	1.0120	0.2360	0.5046	1.0007	0.5113	1.4978	1.9889	2.4971	1.9915			
	0.4946	0.9887	1.4938	0.9945	0.2360	0.4996	0.9927	0.5092	1.5048	2.0040	2.4971	2.0030			
	0.5006	0.9997	1.4938	1.0025	0.2360	0.5006	1.0017	0.5082	1.4968	2.0260	2.4891	2.0333			
	0.4946	0.9997	1.4938	1.0055	0.2360	0.4986	0.9987	0.5089	1.5048	1.9969	2.5041	1.9925			
	0.4946	0.9887	1.4988	0.9920	0.2350	0.4986	0.9987	0.5089	1.5189	2.0170	2.5071	2.0041			
<b>keskiarvo</b>	0.4952	0.9963	1.4948	1.0013	0.2358	0.5004	0.9985	0.5093	1.5046	2.0066	2.4989	2.0049			
<b>SD</b>	0.0033	0.0072	0.0022	0.0082	0.0004	0.0025	0.0035	0.0012	0.0088	0.0150	0.0070	0.0169			
<b>CV %</b>	0.0067	0.0073	0.0015	0.82 %	0.0019	0.0050	0.0035	0.23 %	0.0059	0.0075	0.0028	0.84 %			
			Teoreettinen Li-pit.	1.00			Teoreettinen Li-pit.	0.50			Teoreettinen Li-pit.	2.00			
			Kokonaiskeskiarvo	1.0028			Kokonaiskeskiarvo	0.5126			Kokonaiskeskiarvo	2.0052			
			Poikkeama	0.003			Poikkeama	0.0126			Poikkeama	0.0052			
			Poikkeama%	0.3 %			Poikkeama%	2.5 %			Poikkeama%	0.3 %			

## ThermoFisher SCIENTIFIC

### ISE LI - jäljitettävyyssmittaukset

Liekkifotometri: BWB - XP  
 Tekijä: Ritva Raita  
 Pvm: 18.5.2018  
 Näyte 1: ISE Standard solution 1  
 Näyte 2: ISE Standard solution 2  
 Näyte 3: ISE Standard solution 3

Teor. näytteen Li-pitoisuus:

ISE standard 1 1.000 mmol/l  
 ISE standard 2 0.500 mmol/l  
 ISE standard 3 2.000 mmol/l

Lisätietoja:

Liekkifotometrin imuletku tukkeutui 4 kertaa mittausten aikana.

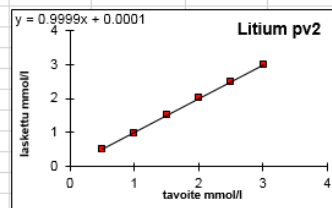
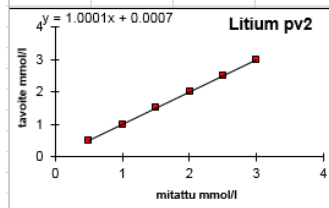
### PÄIVÄ 2

Liuos	tavoite	mitattu	laskettu	Sfit
1	0.501	0.506	0.505	5.3212E-06
2	1.001	0.991	0.990	3.1151E-05
3	1.502	1.506	1.505	2.3342E-06
4	2.003	2.014	2.013	2.6395E-05
5	2.503	2.497	2.496	1.4065E-05
6	3.004	3.006	3.005	1.2915E-07
			Sfit	0.00891036

Sfit muuttuu punaiseksi, jos arvo > 0.03 mmol/l

a	b	(y=ax+b)	R <sup>2</sup>
0.9998	-0.001		

KAAVA TULOKSEN INTERPOLOINTIN SUORALTA



$$C = C_1 + \frac{(C_2 - C_1)(Y - X_1)}{(X_2 - X_1)}$$

C = näyte mmol/l  
 C1 = matala standardi mmol/l (tavoite)  
 C2 = korkea standardi mmol/l (tavoite)  
 Y = näyte (mitattu) - blank NaCl/KCl  
 X1 = matala std (mitattu) - blank NaCl/KCl  
 X2 = korkea std (mitattu) - blank NaCl/KCl

blank NaCl/KCl = 0.005

	laskennalliset tulokset			interpol. näyte	laskennalliset tulokset			interpol. näyte	laskennalliset tulokset			interpol. näyte
	matala std	ISE std 1	korkea std	ISE std 1	matala std	ISE std 2	korkea std	ISE std 2	matala std	ISE std 3	korkea std	ISE std 3
Ajo1	0.5133	0.9962	1.4991	0.9899	0.2463	0.5043	0.9892	0.5104	1.4991	2.0150	2.4999	2.0155
	0.5133	0.9902	1.5071	0.9799	0.2463	0.4983	1.0012	0.5003	1.4961	1.9960	2.4969	1.9995
	0.5073	1.0092	1.5051	1.0030	0.2453	0.5033	0.9972	0.5073	1.5081	1.9900	2.5169	1.9777
	0.5073	0.9962	1.5051	0.9900	0.2453	0.5033	1.0082	0.5036	1.4991	1.9990	2.5129	1.9931
	0.5023	1.0152	1.4991	1.0145	0.2453	0.5013	1.0022	0.5036	1.5021	2.0220	2.4999	2.0210
keskiarvo	0.5087	1.0014	1.5031	0.9955	0.2457	0.5021	0.9996	0.5051	1.5009	2.0044	2.5053	2.0014
SD	0.0047	0.0104	0.0037	0.0135	0.0005	0.0024	0.0070	0.0039	0.0045	0.0135	0.0090	0.0175
CV %	0.0092	0.0104	0.0025	1.35 %	0.0022	0.0048	0.0070	0.77 %	0.0030	0.0067	0.0036	0.87 %
Ajo2	0.4993	1.0122	1.4901	1.0177	0.2453	0.4993	1.0052	0.5007	1.5021	2.0130	2.5119	2.0059
	0.4993	1.0002	1.5051	0.9980	0.2453	0.4993	0.9922	0.5050	1.5021	2.0010	2.5119	1.9941
	0.5043	1.0032	1.5211	0.9907	0.2453	0.4993	1.0112	0.4987	1.5081	2.0070	2.5059	2.0000
	0.5043	0.9962	1.5021	0.9930	0.2453	0.5053	0.9992	0.5086	1.5081	2.0010	2.5059	1.9940
	0.5043	0.9902	1.5051	0.9855	0.2453	0.4993	1.0052	0.5007	1.5021	2.0070	2.5119	2.0000
keskiarvo	0.5023	1.0004	1.5047	0.9970	0.2453	0.5005	1.0026	0.5027	1.5045	2.0058	2.5095	1.9988
SD	0.0027	0.0082	0.0111	0.0124	0.0000	0.0027	0.0072	0.0040	0.0033	0.0050	0.0033	0.0050
CV %	0.0055	0.0082	0.0073	1.24 %	0.0000	0.0054	0.0072	0.80 %	0.0022	0.0025	0.0013	0.25 %
			Teoreettinen LI-pit.	1.00			Teoreettinen LI-pit.	0.50			Teoreettinen LI-pit.	2.00
			Kokonaiskeskiarvo	1.0			Kokonaiskeskiarvo	0.5039			Kokonaiskeskiarvo	2.0001
			Poikkeama	-0.004			Poikkeama	0.0039			Poikkeama	0.0001
			Poikkeama%	-0.38 %			Poikkeama%	1 %			Poikkeama%	0 %
			<b>Kahden päivän tulokset:</b>				<b>Kahden päivän tulokset:</b>				<b>Kahden päivän tulokset:</b>	
			Teoreettinen LI-pit.	1.00			Teoreettinen LI-pit.	0.50			Teoreettinen LI-pit.	2.00
			Kokonaiskeskiarvo	0.9995			Kokonaiskeskiarvo	0.5082			Kokonaiskeskiarvo	2.0027
			Poikkeama	-0.0005			Poikkeama	0.0082			Poikkeama	0.0027
			Poikkeama%	-0.1 %			Poikkeama%	1.6 %			Poikkeama%	0.1 %

## Liite 5, kuva liekkifotometrin tuottamasta satandardisuoran tulosraportista

## TFS

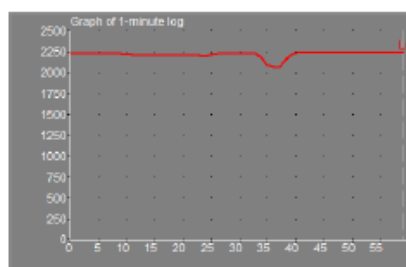
BWB Flame Photometer - Report

FP Serial#: 20120112 (FW-2.27 HW-1.30) on Communications Port: COM1 Serial

Operator: RR  
 Job/Batch: Litium jm validointi.  
 Description: 1.kalibrointi  
 Lastest Calibrations:  
 11:22 / 17 touko 18 Li-mmol/l: 3 .. R2=1.000

Manual Readings:		
Time / Date	Sample ID	Li-mmol/l
11:25 / 17 May 18	1	0.510
11:25 / 17 May 18	2	0.510
11:46 / 17 May 18	3	1.008
11:46 / 17 May 18	4	1.008
11:50 / 17 May 18	5	1.512
11:50 / 17 May 18	6	1.512
11:53 / 17 May 18	7	2.004
11:53 / 17 May 18	8	2.004
11:54 / 17 May 18	9	2.579
11:56 / 17 May 18	10	2.502
11:56 / 17 May 18	11	2.502
11:59 / 17 May 18	12	3.012

Notes:



Report name: TFS\_RR\_2018-05-17@11-59-17\_Litium jm validointi.\_1-12.pdf  
 Generated by FP-PC V1.260 - 11:59 / 17 May 18, using results obtained from a BWB Flame Photometer.

## Liite 6, Standard Reference Material 942a, certificate





National Institute of Standards & Technology

## Certificate of Analysis

Standard Reference Material® 924a

Lithium Carbonate

This Standard Reference Material (SRM) is intended for use as a chemical of known purity. It is intended primarily for use in the calibration and standardization of procedures and for the routine critical evaluation of the daily working standards used in these procedures. A unit of SRM 924a consists of a single glass bottle containing 30 g of the material.

### Certified Purity

Lithium Carbonate (Mass fraction): 99.867 % ± 0.017 %

**Certified Value and Uncertainty:** This certified value is calculated from the results of independent coulometric assays. The uncertainty was computed according to the ISO/JCGM Guide [1] and is at the 95 % level of confidence. It includes material variability as well as within-method sources of uncertainty which were statistically evaluated (Type A) or evaluated by other means (Type B). The relative molecular mass for lithium carbonate used in the calculations is 73.8915 and is based on the lithium isotopic abundance as determined by mass spectrometry in the SRM material. A NIST certified value is a value for which NIST has the highest confidence in its accuracy in that all known or suspected sources of bias have been investigated or taken into account [2].

**Expiration of Certification:** The certification of SRM 924a is valid, within the measurement uncertainty specified, until 01 May 2022, provided the SRM is handled and stored in accordance with the instructions given in this certificate (see "Instructions for Use"). The certification is nullified if the SRM is damaged, contaminated, or modified.

**Maintenance of SRM Certification:** NIST will monitor this SRM over the period of its certification. If substantive technical changes occur that affect the certification before the expiration of this certificate, NIST will notify the purchaser. Registration (see attached sheet or register online) will facilitate notification.

**Metrological Traceability:** The measurand is the total mass fraction for lithium carbonate. Metrological traceability is the SI derived unit for mass fraction (expressed as a percent).

Coulometric analyses were performed by K.W. Pratt; trace element analyses were performed by K.E. Murphy and P.J. Paulsen; lithium isotopic analysis was performed by K.E. Murphy and R.D. Vocke, all of the NIST Chemical Sciences Division.

Statistical analysis of the experimental data was performed by S.B. Schiller of the NIST Statistical Engineering Division.

Support aspects involved in the issuance of this SRM were coordinated through the NIST Office of Reference Materials.

Carlos A. Gonzalez, Chief  
Chemical Sciences Division

Steven J. Choquette, Acting Director  
Office of Reference Materials

Gaithersburg, MD 20899  
Certificate Issue Date: 09 February 2016  
*Certificate Revision History on Last Page*

SRM 924a

Page 1 of 3

## REFERENCES

- [1] JCGM 100:2008; *Evaluation of Measurement Data – Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement* (GUM 1995 with Minor Corrections); Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM) (2008); available at [http://www.bipm.org/utls/common/documents/jcgm/JCGM\\_100\\_2008\\_E.pdf](http://www.bipm.org/utls/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf) (accessed Feb 2016); see also Taylor, B.N.; Kuyatt, C.E.; *Guidelines for Evaluating and Expressing the Uncertainty of NIST Measurement Results*; NIST Technical Note 1297; U.S. Government Printing Office: Washington, DC (1994); available at <http://www.nist.gov/pml/pubs/index.cfm> (accessed Feb 2016).
- [2] May, W.; Parris, R.; Beck, C.; Fassett, J.; Greenberg, R.; Guenther, F.; Kramer, G.; Wise, S.; Gills, T.; Colbert, J.; Gettings, R.; MacDonald, B.; *Definitions of Terms and Modes Used at NIST for Value-Assignment of Reference Materials for Chemical Measurements*; NIST Special Publication 260-136, U.S. Government Printing Office: Washington, DC (2000); available at <http://www.nist.gov/srm/upload/SP260-136.PDF> (accessed Feb 2016)
- [3] Velapoldi, R.A.; Paule, R.C.; Schaffer, R.; Mandel, J.; Machlan, L.A.; Garner, E.L.; Rains, T.C.; *A Reference Method for the Determination of Lithium in Serum*; NBS Special Publication 260-69, U.S. Government Printing Office: Washington, DC (1980); available at <http://www.nist.gov/srm/upload/SP260-69.PDF> (accessed Feb 2016).
- [4] *Reagent Chemicals*, 8<sup>th</sup> ed., American Chemical Society, Washington, DC (1993).
- [5] Pratt, K.W.; *Automated, High Precision Coulometric Titrimetry. Part II. Strong and Weak Acids and Bases*; *Anal. Chim. Acta*, Vol. 289 (2), pp. 135–142 (1994).

Certificate Revision History: 09 February 2016 (Editorial changes); 24 January 2012 (Extension of certification period; editorial changes); 08 June 2006 (Technical and editorial changes); 26 April 2006 (Update of expiration date and editorial changes); 23 April 1996 (Revised); 12 June 1995 (Original certificate date).

*Users of this SRM should ensure that the Certificate of Analysis in their possession is current. This can be accomplished by contacting the SRM Program: telephone (301) 975-2200; fax (301) 948-3730; e-mail [srminfo@nist.gov](mailto:srminfo@nist.gov); or via the Internet at <http://www.nist.gov/srm>.*

## NOTICE AND WARNINGS TO USERS

This is intended for research use.

**Stability and Storage:** This SRM should be stored in its original bottle at room temperature. It must be tightly re-capped after use and protected from moisture and acid vapors.

**Homogeneity:** Small, but statistically significant differences in purity between the bottles were detected in the 200 mg samples used for the coulometric measurements. This material variability is included in the uncertainty of the certified value. Therefore, a minimum sample of 200 mg should be used to relate analytical determinations to the certified value and its associated uncertainty.

## INSTRUCTIONS FOR USE

**Drying Instructions:** Samples of SRM 924a should be oven-dried at 200 °C for 4 h then cooled to room temperature in a desiccator prior to use.

**Standard Stock Solutions:** Lithium standard stock solutions prepared from SRM 924a are stable when stored in stoppered glass bottles, but concentration changes can occur due to evaporation. All such solutions should be clear and display no turbidity. The preparation of solutions specifically for use in either atomic absorption spectrometry or flame emission spectrometry is described in reference 3.

**Source of Material<sup>(1)</sup>:** The lithium carbonate used for SRM 924a was obtained from the Aithaca Chemical Co. (Uniondale, NY). The material was examined for compliance with the specification for reagent grade lithium carbonate ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) as specified by the American Chemical Society [4] and was found to meet or exceed the minimum requirements in every respect. Mass spectrometric analyses indicate a  $^6\text{Li}/^7\text{Li}$  ratio corresponding to that found in natural material.

**Coulometric Assay:** The assay value for this material was obtained by automated coulometric back-titration [5], to a strong acid endpoint (pH 7), of weighed  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  samples after addition of excess coulometrically standardized HCl and elimination of the product carbon dioxide ( $\text{CO}_2$ ). The certified value is the result of 16 titrations of samples from 8 randomly selected bottles from the entire lot of SRM 924a.

**Trace Metal Analyses:** Semiquantitative inductively coupled plasma mass spectrometric (ICP-MS) analyses performed to obtain general information on impurities indicate that the only species present in this SRM at a level greater than 10  $\mu\text{g/g}$  is calcium at 15  $\mu\text{g/g}$ . The detection limit of several other species was above 10  $\mu\text{g/g}$  and these are not necessarily present in the sample. These include the following elements: bromine at  $\leq 45 \mu\text{g/g}$ , iron at  $\leq 16 \mu\text{g/g}$ , sodium at  $\leq 13 \mu\text{g/g}$ , and mercury at  $\leq 12 \mu\text{g/g}$ .

---

<sup>(1)</sup> Certain commercial equipment, instruments or materials are identified in this certificate to adequately specify the experimental procedure. Such identification does not imply recommendation or endorsement by the National Institute of Standards and Technology, nor does it imply that the materials or equipment identified are necessarily the best available for the purpose.