

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ (CAC/GL 59-2006)

1. ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с требованиями ISO/IEC 17025 лаборатории должны определять и предоставлять информацию о неопределенности, связанной с результатами анализа. С этой целью лаборатории по проверке пищевых продуктов, действующие в соответствии с положениями документа «Методические указания по надлежащей лабораторной практике анализа остатков пестицидов» (CAC/GL 40-1993), должны обладать достаточными данными, полученными в ходе валидации/проверки метода, межлабораторных исследований и внутрилабораторных мероприятий по контролю качества, которые могут быть применены для оценки неопределенности, особенно в отношении методов, наиболее распространенных в конкретной лаборатории. Настоящие методические указания подготовлены с учетом общих рекомендаций Комитета Кодекса по методам анализа и отбора проб (CCMAS).

1.1 ПОНЯТИЕ И КОМПОНЕНТЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ

Неопределенность измерения означает «неопределенность», связанную с данными, полученными в процессе измерения. В аналитической химии это, как правило, неопределенность, связанная с процессами в лаборатории, но может также включать компонент неопределенности, связанный с отбором проб.

Таким образом, «оценка неопределенности» позволяет выявить интервал значений вблизи внесенного в отчет или экспериментального результата, в котором истинное значение, как может ожидать, будет находиться в пределах определенного уровня вероятности. Это понятие отличается от погрешности измерения, которую можно определить как разницу между отдельным результатом и истинным значением. Данные о неопределенности необходимо предоставлять для обеспечения более высокой уверенности в достоверности сообщаемого результата.

Причины неопределенности данных могут быть самыми разными, они подробно описаны в табл. 1 и 2. Оценка неопределенности в наилучшем случае требует понимания и оценки вклада в неопределенность каждого действия, выполняемого в процессе измерения.

2. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ИСТОЧНИКОВ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ

В целом неопределенность измерений состоит из многих компонентов, возникающих в результате действий над пробой. На неопределенность аналитического результата влияют три основных этапа определения:

- внешние операции: отбор проб (S_S), упаковка, доставка и хранение проб¹;
- подготовка испытательной порции: взятие части из пробы, приготовление проб и подготовка проб (S_{Sp});
- анализ (S_A): экстракция, очистка, испарение, дериватизация, приборное определение².

Суммарная стандартная (S_{Res}) и относительная (CV_{Res}) неопределенность могут быть рассчитаны в соответствии с законом распространения ошибок:

$$S_{Res} = \sqrt{S_S^2 + (S_{Sp}^2 + S_A^2)}, \quad S_{Res} = \sqrt{S_S^2 + S_L^2} \quad (1)$$

¹ Упаковка, доставка, хранение и лабораторное приготовление проб могут оказывать значительное влияние на обнаруженные остатки, но вклад этих действий в неопределенность часто не может быть количественно оценен на основе текущей информации. Примерами источников ошибок на этих этапах являются, в том числе, выбор места отбора проб, время отбора проб, неправильная маркировка, разложение аналитов или загрязнение пробы.

² Если в результат была внесена поправка на выход аналита, то должна быть учтена неопределенность, связанная с этой поправкой.

Если проанализировать всю выборку, то средний остаток останется прежним, и уравнение можно записать в виде:

$$CV_{Res} = \sqrt{CV_S^2 + CV_L^2} \text{ и } CV_L = \sqrt{CV_{Sp}^2 + CV_A^2} \quad (2),$$

где CV_L – относительная неопределенность лабораторной фазы определения, которая может быть получена на этапах взятия части из пробы, приготовления проб, подготовки проб и анализа.

Следует отметить, что лаборатория обычно обязана оценивать неопределенность, связанную только с теми процессами, которые она контролирует, то есть которые происходят в лаборатории, если отбор проб не входит в обязанности персонала лаборатории.

2.1 ОШИБКИ В АНАЛИТИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЯХ

В большей части измерений могут существовать три типа ошибок: грубые, случайные и систематические.

Грубые ошибки означают непреднамеренные/непредсказуемые ошибки при формировании результата анализа. Ошибки этого типа делают измерение недействительным. Процедуры обеспечения качества в лаборатории должны сводить грубые ошибки к минимуму. Невозможно или нежелательно статистически оценивать и включать грубые ошибки в расчет неопределенности. Дальнейшее обсуждение таких ошибок не входит в цели и задачи настоящего документа.

Случайные ошибки присутствуют во всех измерениях и приводят к тому, что повторные результаты оказываются по обе стороны от среднего значения. Случайная ошибка измерения не может быть компенсирована, но увеличение числа наблюдений и повышение квалификации химика-аналитика могут уменьшить последствия.

Систематические ошибки встречаются в большинстве экспериментов, но их последствия совершенно различны. Сумма всех систематических ошибок в эксперименте называется смещением. Поскольку при большом количестве измерений их сумма не сводится к нулю, отдельные систематические ошибки не удастся обнаружить непосредственно при повторном анализе. Проблема систематических ошибок заключается в том, что они могут остаться незамеченными, если не будут приняты соответствующие меры предосторожности. На практике систематические ошибки в анализе могут быть выявлены только в том случае, если аналитический технический прием применяется к эталонному материалу, проба анализируется другим химиком-аналитиком или (предпочтительно) в другой лаборатории, либо повторно анализируется с помощью другого аналитического метода. Однако эталонный материал будет соответствовать идеальным условиям для определения значения смещения метода только в случае его абсолютной идентичности с точки зрения аналита, матрицы и концентрации. Смещение метода также может быть выявлено в ходе исследования выхода аналита. Однако исследования выхода аналита оценивают только результаты анализа (S_A) и не обязательно применяются к пробам с естественным внесением, или компонентам смещения, которые могут быть введены до этапа анализа. При анализе пестицидов, для результатов обычно не вводится поправка на выход аналита, но такая поправка должна быть внесена, если среднее значение выхода значительно отличается от 100%. Если в результат была внесена поправка на выход аналита, неопределенность, связанная с выходом, должна быть включена в оценку неопределенности измерения.

Некоторые примеры источников ошибок проиллюстрированы в табл. 1 и 2. Следует отметить, что не все упомянутые источники следует учитывать при оценке неопределенности. Одни источники уже включены в общую неопределенность, а другими можно пренебречь ввиду их незначительности. Однако прежде чем принимать решение о целесообразности учета тех или иных источников, все источники необходимо распознать и оценить. Дополнительную информацию можно получить из опубликованных документов^{3,4}.

³ EURACHEM Guide to Quantifying Uncertainty in Analytical Measurements, 2nd ed. 1999, <http://www.measurementuncertainty.org>.

⁴ Ambrus A. Reliability of residue data, Accred. Qual. Assur. 9, стр. 288-304. 2004.

Таблица 1. Источники ошибок при приготовлении испытательной порции

	Источники систематических ошибок	Источники случайных ошибок
Приготовление проб	Часть пробы, используемая для анализа (аналитическая проба) может быть выбрана неправильно.	Аналитическая проба находится в контакте с другими частями пробы и загрязнена ими.
		Промывание, чистка щеткой производятся до разной степени чистоты, стебли и камни могут быть удалены по-разному.
Подготовка проб (S_{Sp})	Разложение аналита во время подготовки проб, перекрестное загрязнение проб.	Неоднородность аналита в одной единице аналитической пробы.
		Неоднородность аналита в измельченной/дробленной аналитической пробе.
		Изменение температуры в процессе гомогенизации.
		Текстура (зрелость) растительного сырья, влияющая на эффективность процесса гомогенизации.

Таблица 2. Источники ошибок при анализе (S_A)

	Источники систематических ошибок	Источники случайных ошибок
Экстракция / очистка	Неполный выход аналита.	Изменчивость состава (например, содержание воды, жира и сахара) в материалах пробы, взятых из образцов сырья.
	Влияние соэкстрактивных материалов (нагрузка на адсорбент).	Температура и состав матрицы пробы/растворителя.
Количественное определение	Влияние соэкстрактивных соединений.	Изменение номинального объема устройств в пределах допустимых толерантных интервалов.
	Недостаточная чистота аналитического стандарта.	Прецизионность и линейность весов.
	Смещенные измерения веса/объема.	Неполные и переменные реакции дериватизации.
	Человеческий фактор при снятии показаний аналоговых приборов, оборудования.	Изменение условий окружающей среды в лаборатории во время анализа.
	Определение вещества, которое не связано с пробой (например, в результате загрязнения от упаковочного материала).	Различные условия введения добавки, хроматографии и обнаружения (влияние матрицы, инертность системы, отклик детектора, изменение отношения сигнал-шум и т. д.).

	Источники систематических ошибок	Источники случайных ошибок
	Определение вещества, отличающегося от определения остатка анализируемого вещества.	Человеческий фактор (невнимательность).
	Калибровка с систематическим отклонением.	Калибровка.

3. ПРОЦЕДУРЫ ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ИЗМЕРЕНИЙ

Несмотря на то, что лабораториям доступен ряд подходов к оценке неопределенности измерений, наиболее часто используются две процедуры, описанные как подход «снизу вверх» и подход «сверху вниз»¹.

Метод «снизу вверх»:

Подход «снизу вверх» или «покомпонентно» предполагает, что химик-аналитик разбивает все аналитические операции на основные действия, затем объединяет или группирует их в общие категории и производит оценку вклада этих действий в совокупное значение неопределенности процесса измерения. Подход «снизу вверх» может быть очень трудоемким и требует детального знания всего аналитического процесса. Преимущество для химика-аналитика заключается в том, что этот подход обеспечивает четкое понимание аналитических действий, которые существенно влияют на неопределенность измерений, а значит, могут быть определены в качестве критических контрольных точек, воздействуя на которые можно будет снизить или контролировать неопределенность измерений при применении данного метода в будущем.

Метод «сверху вниз»:

Подход «сверху вниз» основан на валидации метода и на данных о долгосрочной прецизионности, полученных на основе лабораторных контрольных проб, результатов аттестационных испытаний, данных, опубликованных в литературе и (или) совместных межлабораторных пробных испытаний. Оценки неопределенности, основанные на межлабораторных исследованиях, могут также учитывать межлабораторную изменчивость данных и обеспечивать надежную оценку рабочих характеристик метода и неопределенности, связанной с его применением. Однако важно признать, что совместные исследования предназначены для оценки рабочих характеристик конкретного метода и участвующих в исследовании лабораторий. Обычно они не оценивают неточность, связанную с приготовлением или подготовкой проб, поскольку пробы, как правило, сильно гомогенизированы.

Лаборатории по анализу остатков пестицидов обычно определяют более 200 видов остатков в образцах самого разного сельскохозяйственного сырья, что приводит к практически бесконечному числу комбинаций. Поэтому предлагается, что для оценки неопределенности, связанной с мультиостаточными процедурами, лаборатории использовали бы надлежащим образом подобранный ряд аналитов и матриц проб, представляющих остатки и сырье, подлежащие анализу, с точки зрения физико-химических свойств и состава, в соответствии с применимыми разделами документа «Методические указания по надлежащей лабораторной практике анализа остатков пестицидов», а не устанавливали неопределенность для каждой комбинации метода, аналита и матрицы. Выбор репрезентативного ряда аналитов и матриц для оценки неопределенности должен подкрепляться данными валидации и исследованиями по выбранной комбинации матрицы и аналита.

Таким образом, лаборатории должны использовать для определения и уточнения данных о неопределенности либо свои собственные данные о долгосрочной прецизионности, либо процедуру с разбиением по видам действий (покомпонентный расчет).

В некоторых ситуациях также может быть целесообразно оценить вклад неопределенности, обусловленный изменчивостью выборки. Это потребует понимания изменчивости аналита в партии проб и не всегда достижимо для конкретной лаборатории или химика-аналитика. Значения,

полученные в результате статистического анализа более чем 8500 данных об остатках (табл. 4), в настоящее время дают наилучшую оценку⁵. Эти оценки могут быть включены в суммарное значение неопределенности.

Подобным образом, может потребоваться учет стабильности аналитов во время хранения и подготовки проб, если это может привести к вариабельности аналитов между разными химиками-аналитиками и лабораториями.

3.1 ОЦЕНКИ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ, СВЯЗАННОЙ С МНОГОКОМПОНЕНТНЫМ АНАЛИЗОМ

Оценка неопределенности результатов для многокомпонентных остатков, возникающих в результате применения технических смесей, включающих структурные и оптические изомеры, метаболиты и другие продукты распада, может потребовать иного подхода, особенно в тех случаях, когда максимально допустимый уровень (МДУ) был установлен для суммы всех или некоторых компонентов остатков. Оценка случайных и систематических ошибок результатов, основанных на измерениях нескольких пиков, подробно описана в ранее вышедшей публикации⁶.

4. ОРИЕНТИРОВОЧНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПРИЕМЛЕМЫХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЕЙ

Установление стандартного отклонения серии тестов, проведенных одной лабораторией, в качестве единицы измерения стандартной неопределенности, требует получения результатов большого набора данных, который не всегда доступен. Однако для меньших объемов данных истинное стандартное отклонение можно оценить следующим образом.

В зависимости от количества наблюдений (n) соотношение истинных (σ) стандартных отклонений, рассчитанных (S) стандартных отклонений и ожидаемого интервала среднего значения (\bar{x}) с вероятностью 95% показано в табл. 3. Множитель f обеспечивает связь между оценочными и истинными значениями в зависимости от количества измерений.

Таблица 3.

Значения f для расчета ожидаемых интервалов стандартного отклонения и средних значений

N	$S_{\min} = f_1\sigma$	$S_{\max} = f_2\sigma$	$\bar{x} = \pm f_3S$
	f_1	f_2	f_3
5	0,35	1,67	1,24
7	0,45	1,55	0,92
15	0,63	1,37	0,55
31	0,75	1,25	0,37
61	0,82	1,18	0,26
121	0,87	1,13	0,18

Пример: повторяемость лабораторных операций CV_L была определена по 5 испытательным порциям, взятым из гомогенизированной пробы, содержащей внесенные остатки. Средний обнаруженный остаток составил 0,75 мг/кг при стандартном отклонении 0,2 мг/кг. Истинный остаток в подготовленной пробе можно ожидать в диапазоне $0,75 \pm 1,24 \cdot 0,2 = 0,75 \pm 0,248$ мг/кг, в то время как истинная неопределенность результатов измерений, вероятно, будет находиться в диапазоне от 0,0696 ($0,2 \cdot 0,35$) до 0,334 ($0,2 \cdot 1,67$) мг/кг в 95% случаев.

⁵ Ambrus A and Soboleva E. Contribution of sampling to the variability of residue data, JAOAC. 87, стр. 1368-1379, 2004.

⁶ Soboleva E., Ambrus A., Jarju O., Estimation of uncertainty of analytical results based on multiple peaks, J. Chromatogr. A. 1029. 2004, стр. 161-166.

Ориентировочные значения стандартной неопределенности, приведенные в табл. 4, основаны на большом количестве данных и могут быть использованы для оценки правдоподобности расчетной неопределенности в лаборатории, чтобы избежать необоснованно высокого или низкого значения.

Таблица 4. Типичные ожидаемые неопределенности основных этапов отбора проб и анализа остатков пестицидов

Процедура	Относительная неопределенность	Комментарии
Отбор проб сырья растительного происхождения Отражает изменение средних остатков в составных пробах, взятых случайным образом из партии. Здесь не учтены ошибки, допущенные в ходе выполнения последующих процедур.	Средние и мелкие образцы сырья. (Размер выборки ≥ 10) ^a : 26–30% ^b .	Для проверки соответствия МДУ неопределенность выборки определяется как 0, поскольку МДУ относятся к средним остаткам в массовых пробах.
	Крупные образцы сырья. (Размер выборки ≥ 5) ^a : 36–40% ^b .	
Отбор проб продуктов животного происхождения	Соотношение между количеством проб (n), которые необходимо взять для обнаружения определенного процента нарушений (β_p) с заданной вероятностью (β_t), описывается как ^a $1 - \beta_t = (1 - \beta_p)^n$.	Первичные образцы должны быть выбраны случайным образом из всей партии.
Подготовка проб Включает физическую операцию, выполняемую для гомогенизации аналитической пробы и взятия части из пробы, но исключает разложение и испарение аналитов.	В значительной степени варьируется в зависимости от матрицы проб и оборудования. При этом не может быть задано никакого типового значения. Химики-аналитики должны стараться держать его ^c ниже 8–10%.	На значение может влиять оборудование, используемое для измельчения/гомогенизации пробы и матрицы проб, но оно не зависит от аналита.
Анализ Включает в себя все процедуры, выполняемые с момента введения известной добавки в испытательные порции.	В пределах воспроизводимости лабораторных результатов: 16–53% для концентраций от 1 мкг/кг до 1 мг/кг ^c . Средняя межлабораторная воспроизводимость в пределах 0,001–10 мг/кг: 25% ^d .	Типичное CV_A может быть легко определено на основе исследований выхода аналита, проведенных с использованием различных комбинаций пестицидов и сырья в разные дни и в процессе применения метода.

Примечания.

- Рекомендуемые методы отбора проб для определения остаточного содержания пестицидов и оценки соответствия МДУ (CAC/GL 33-1999).
- Ambrus A. Soboleva E. Contribution of sampling to the variability of residue data, JAOAC, 87, стр. 1368-1379, 2004.
- Методические указания по надлежащей лабораторной практике анализа остатков пестицидов (CAC/GL 40-1993).
- Alder L., Korth W., Patey A., van der Schee and Schoeneweis S., Estimation of Measurement Uncertainty in Pesticide Residue Analysis, J. AOAC International, 84, стр. 1569-1578, 2001.

В дополнение к оценкам неопределенностей, выполненным отдельными лабораториями, регуляторные органы и другие специалисты по управлению рисками могут принять решение о расширенной неопределенности измерений по умолчанию, которая может быть использована для оценки соответствия МДУ (см. раздел 5) на основе значений межлабораторной воспроизводимости результатов. Например, 50%-ная расширенная неопределенность для CV_L считается целесообразным значением по умолчанию.

5. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФОРМАЦИИ О НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ

При необходимости результат должен быть представлен вместе с расширенной неопределенностью U следующим образом:

$$\text{Результат} = x \pm U \text{ (единицы измерения)}$$

Расширенная неопределенность U может быть рассчитана на основе суммарной стандартной неопределенности (S_{Res}) с коэффициентом охвата 2, согласно рекомендации EURACHEM, или со значением t -критерия Стьюдента для требуемого уровня достоверности (обычно 95%), когда эффективная степень свободы составляет менее 20. Соответствующие расчеты для расширенной неопределенности заключаются в следующем:

$$U = 2S_{Res} \text{ или } U = t_{v, 0,95}S_{Res} \quad (3)$$

Числовое значение сообщаемых результатов должно соответствовать общему правилу, согласно которому последние цифры могут быть неопределенными. Округление результатов следует выполнять только в том случае, если указан конечный результат, поскольку округление на начальных этапах расчета может привести к ненужному смещению в расчетных значениях.

В целях интерпретации результатов предполагается, что для пробы заносится в отчет наилучшая оценка остаточного содержания. Интерпретация результатов зависит от цели испытания. Типичные причины включают испытание на соответствие национальному МДУ, сертификацию соответствия МДУ, установленному Кодексом для экспортируемого сырья.

5.1 ИСПЫТАНИЕ НА СООТВЕТСТВИЕ МДУ

На рис. 1 показано, как результаты испытаний могут быть отображены в терминах измеренного остаточного значения, соответствующего интервала неопределенности и МДУ.

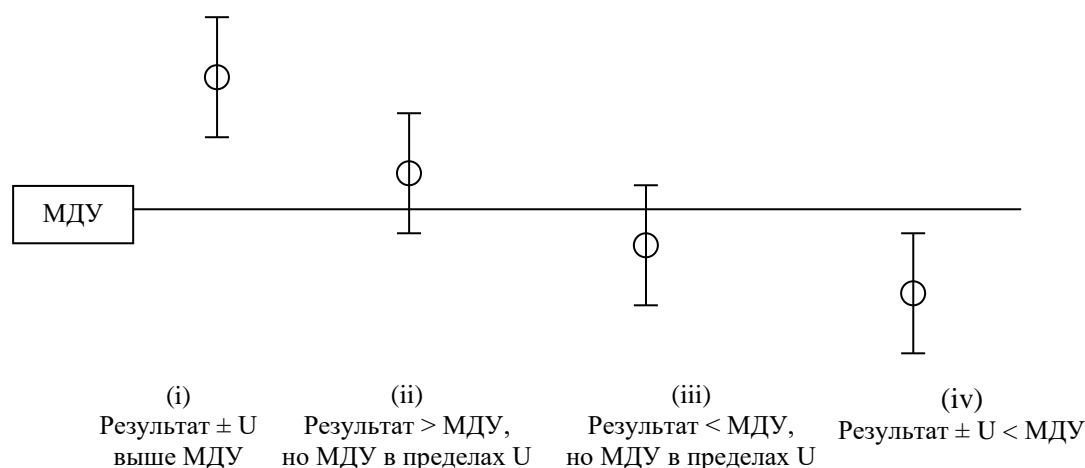


Рис. 1. Иллюстрация взаимосвязи ожидаемой неопределенности измеренного значения и МДУ

Ситуация (i)

Результат анализа, ограниченный конечными точками неопределенности измерений, больше, чем МДУ. Результат показывает, что остаточное содержание в партии, из которой взята проба, превышает МДУ.

Ситуация (ii)

Результат анализа больше, чем МДУ, при этом нижняя конечная точка неопределенности измерения меньше, чем МДУ.

Ситуация (iii)

Результат анализа меньше, чем МДУ, при этом верхняя конечная точка неопределенности измерения больше, чем МДУ.

Ситуация (iv)

Результат анализа, ограниченный конечными точками расширенной неопределенности измерений, меньше, чем МДУ.

5.2 УСЛОВИЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Ситуации, проиллюстрированные на рис. 1, актуальны для продуктов растительного происхождения. Соответствие остатков МДУ для продуктов животного происхождения должно определяться в соответствии с планами отбора проб, основанными на непараметрических статистических данных и примерах, приведенных в документе «Рекомендуемые методы отбора проб для определения остаточного содержания пестицидов и оценки соответствия МДУ».

Поскольку остатки в каждой пробе, соответствующие минимальному размеру и массе пробы, указанным в процедуре Кодекса по отбору проб, должны соответствовать МДУ, расширенная неопределенность должна быть рассчитана с использованием SL из уравнения (1) как $U = kSL$, где $SL = CVL * \text{остаток}$.

Процесс принятия решений в ситуации (i) ясен. Во избежание громоздкого объяснения неопределенности, предполагающего проведение анализа для испытания на соответствие МДУ на государственном уровне в отношении местного или импортируемого сырья, лаборатория может сообщить в качестве результата, что «остаточное содержание в пробе составляет не ниже $(x - U)$ ». Это удовлетворяет требованию о превышении МДУ, без каких-либо обоснованных сомнений с учетом неопределенности измерений.

В ситуации (iv) проба однозначно соответствует МДУ.

В ситуациях (ii) и (iii) нельзя сделать вывод о том, что МДУ превышен или соответствует требованиям без обоснованных сомнений. Лицам, принимающим решения, может потребоваться дальнейшее обсуждение, как описано ниже.

Последствия ситуаций (ii) и (iii) будут зависеть от принятой государственной практики и могут оказать значительное влияние на приемку товарных партий. При обороте продукции, результаты испытаний которой приведены в ситуациях (ii) и (iii), на внутреннем или международном рынках, следует проявлять осторожность. Например, при сертификации продукции для экспорта может быть нецелесообразно экспортировать партии с результатами по остаткам, соответствующими описанию ситуаций (ii) и (iii). Странам, импортирующим сырьевые товары с уровнями остаточного содержания, описанными в ситуации (ii), может быть сложно определить соответствие МДУ с приемлемым уровнем достоверности. Ситуация (iii), как правило, не может привести к противодействию со стороны страны-импортера.

Глоссарий терминов, используемых в тексте^a

Холостая (проба, реагент)	<p>(i) Материал (проба или часть пробы, или экстракт пробы), для которого известно отсутствие обнаруживаемых уровней искомого аналита (или аналитов). Также известен как холостая матрица.</p> <p>(ii) Полный анализ, проведенный с использованием растворителей и реагентов без какой-либо пробы (проба может быть заменена водой, чтобы сделать анализ реалистичным). Также известен как холостой реагент или методическая холостая проба.</p>
----------------------------------	--

Суммарная стандартная неопределенность	Для результата измерения у общая неопределенность $u_c(y)$ – это оцененное стандартное отклонение, равное положительному квадратному корню из общей дисперсии, полученной путем суммирования всех компонентов неопределенности с использованием закона распространения неопределенности (закон распространения ошибок).
Загрязнение	Непреднамеренное введение аналита в пробу, экстракт, внутренний стандартный раствор и т.д. любым путем и на любом этапе отбора проб или анализа.
Определение остатка	Определение остатка – это выявление такой комбинации пестицида и его метаболитов, производных и родственных соединений, к которой применяется МДУ или которая используется для оценки воздействия на организм при потреблении с учетом рациона питания.
Система определения	Любая система, используемая для обнаружения и определения концентрации или массы аналита. Например, ГХ-ПФД, ЖХ-МС/МС, ЖХ с постколоночной дериватизацией, ИФА, ТСХ с денситометрией или биопробы.
Уровень	В этом документе указывает на концентрацию (например, мг/кг, мкг/мл) или количество (например, нг, пг).
Партия	Количество пищевого материала, доставленного за один раз, в отношении которого сотруднику по отбору проб известно или предполагается наличие однородных характеристик в плане происхождения, изготовителя, сорта, упаковщика, типа упаковки, маркировки, отправителя и т. д.
Влияние матрицы	Влияние одного или нескольких необнаруженных компонентов пробы на измерение концентрации или массы аналита. На отклик ряда систем определения (например, GC, LC-MS, ИФА) на некоторые аналиты может влиять присутствие соэкстрактивных веществ в пробе (матрице).
Методическая холостая проба	См. «Холостая (проба, реагент)».
Холостой реагент	См. «Холостая (проба, реагент)».
Отклик	Абсолютный или относительный сигнал, выдаваемый детектором при присутствии аналита.
Добавка или введение известной добавки	Добавление аналита с целью определения выхода или стандартная добавка.
Стандартная неопределенность	Выражается в виде стандартного отклонения компонента неопределенности.
Единица изучаемого продукта (как часть пробы)	Один фрукт, овощ, животное, злаковое зерно, банка и т. д. Например, яблоко, стейк-тибон, пшеничное зерно, банка томатного супа.
Нарушающий остаток	Остаток, который превышает МДУ или является недопустимым по любой другой причине.

Примечание (а). Приведенные определения основаны на соответствующих источниках^{7,8,9,10}. Дополнительные определения даны в документе «Методические указания по надлежащей лабораторной практике анализа остатков пестицидов».

⁷ EURACHEM (2000) EURACHEM/CITAC Guide Quantifying Uncertainty in Analytical Measurements 2nd ed. <http://www.measurementuncertainty.org>.

⁸ Рекомендуемые методы отбора проб для определения остаточного содержания пестицидов и оценки соответствия МДУ.

⁹ Willetts P, Wood R (1998) Accred Qual Assur 3: стр. 231-236.

¹⁰ International Vocabulary of basic and general terms in Metrology, Geneva 1993.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Общие замечания

Как отмечается в методических указаниях CAC/GL 59-2006, оценка неопределенности измерений, связанная с аналитическими данными, требуется от лабораторий, аккредитованных в соответствии с ISO/IEC 17025, и ожидается от всех лабораторий, работающих в соответствии с указаниями по надлежащей лабораторной практике анализа остатков пестицидов. Решения по соответствию пищевых продуктов как государственным, так и международным стандартам в отношении химических остатков и загрязняющих веществ, должны учитывать неопределенность, связанную с результатами испытаний, сообщаемыми лабораториями для анализа конкретных партий или поставок.

Нередко лаборатории сообщают о совершенно отличающихся оценках неопределенности измерений при аттестационных испытаниях, несмотря на то, что они используют для анализа очень похожие методы испытаний. Эти данные свидетельствуют о том, что для ряда пищевых лабораторий оценка неопределенности все еще представляет собой научную проблему. В данном приложении приводится описание некоторых подходов, которые лаборатории могут использовать для оценки неопределенности измерений, включая внутрилабораторную валидацию методов, контроль качества и данные о долгосрочной прецизионности для мультиостаточных методов. Также ожидается, что более согласованный подход к оценке неопределенности измерений для результатов по остаткам пестицидов сведет к минимуму возможные споры при принятии решений о соответствии требованиям для уровней остатков, близких к МДУ.

В целом для определения неопределенности измерений обычно используются два подхода: так называемое руководство по выражению неопределенности в измерениях (*GUM, Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*) или процедуры «снизу вверх» и «сверху вниз», основанные на применении аналитической прецизионности и смещения.

Подход GUM основан на тщательном анализе всех отдельных компонентов аналитического процесса и оценке случайных и систематических ошибок, связанных с этими этапами. Этот процесс, хотя изначально и очень трудоемкий, требует от химика-аналитика наличия или готовности получить детальное понимание аналитических этапов процесса и определения критических контрольных точек в методе. Если в процессе не будут учтены все этапы, существует опасность заниженной оценки неопределенности измерений. С другой стороны, некоторые ошибки при выполнении процедуры могут взаимно компенсироваться, и если это не учесть, оценка неопределенности может оказаться завышенной. Общеизвестно, что подход «снизу вверх» больше пригоден для измерения физических величин, чем для действий в области аналитической химии и, в частности, для более сложных мультиостаточных методов.

Сторонники подхода «сверху вниз» отмечают, что лабораторные данные, собранные по результатам внутрилабораторной валидации, по данным долгосрочной прецизионности и аналитического контроля качества, вероятно, обеспечат более надежную информацию о неопределенности измерений. Там, где это возможно, данные аттестационных испытаний также могут использоваться для оценки неопределенности измерений либо в качестве единственной основы для оценок, либо чаще в сочетании с внутрилабораторными данными. Данные о межлабораторной воспроизводимости, полученные в ходе исследований в рамках аттестационных испытаний, также могут служить полезным критерием для отдельных лабораторных оценок.

При оценке неопределенности измерений следует учитывать все варианты. Первоначальная цель должна состоять в том, чтобы получить наилучшую возможную оценку с использованием имеющейся информации. Первоначальные лабораторные оценки должны быть проверены путем сравнения с альтернативными методами, отчетами из литературы и сравнениями с исследованиями в рамках аттестационных испытаний. Кроме того, профессиональное суждение играет важную роль при оценке и проверке неопределенности измерений. Оценки следует пересматривать по мере поступления большего количества данных о прецизионности, например, данных о контроле качества в пределах производственной серии, регулярно получаемых в ходе аналитической программы.

В настоящем приложении основное внимание уделяется оценке неопределенности измерений с использованием подхода «сверху вниз» на основании данных из различных источников.

Применение значения по умолчанию для неопределенности измерений для остатков пестицидов в пищевых продуктах

Государства-члены ЕС приняли значение неопределенности измерений «по умолчанию» $\pm 50\%$ для остатков пестицидов в партиях пищевых продуктов, поступающих в ЕС. Значение по умолчанию основано на статистических результатах ряда исследований в рамках аттестационных испытаний в ЕС с участием компетентных лабораторий по анализу остаточного содержания, участвующих в ряде мультиостаточных исследований для фруктов и овощей. Средние относительные стандартные отклонения, полученные в ряде этих исследований, варьировались от 20 до 25%, обеспечивая неопределенность измерений, приближающуюся к 50%.

В отсутствие других статистических данных лаборатория, испытывающая продовольственные товары на соответствие правилам ЕС в отношении МДУ остаточного содержания пестицидов, может принять значение неопределенности измерений по умолчанию равное 50% при условии, что лаборатория сможет подтвердить свою химико-аналитическую аттестацию путем участия в исследованиях в рамках аттестационных испытаний в ЕС или аналогичных исследованиях, и (или) может продемонстрировать приемлемые значения долгосрочной прецизионности и смещения, связанных с результатами испытаний. Однако в долгосрочной перспективе лаборатория должна быть обязана проверить принятие значения неопределенности измерений по умолчанию путем независимой оценки неопределенности измерений на основе внутрилабораторных данных о прецизионности и валидации.

Данные о прецизионности, полученные в результате использования формулы Хорвитца

В отсутствие данных межлабораторных исследований по конкретному методу стандартное отклонение воспроизводимости и, следовательно, неопределенность измерений могут быть определены из уравнения Хорвитца, которое определяет соотношение стандартного отклонения воспроизводимости с концентрацией аналита. Соотношение Хорвитца между коэффициентом вариации (CV) и концентрацией аналита основано на результатах большого числа совместных исследований пищевых продуктов, о которых сообщается в литературе. Уравнение Хорвитца также является полезным инструментом для сравнения внутрилабораторных оценок неопределенности измерений с ожидаемым значением, полученным по опубликованным результатам межлабораторных исследований.

Данные о прецизионности, полученные в результате межлабораторных исследований (совместных исследований и исследований в рамках аттестационных испытаний)

Результаты, представленные для межлабораторных исследований, могут обладать как систематической (смещением), так и случайной погрешностью. Если в таких исследованиях задействовано достаточное количество лабораторий и они предназначены для охвата реальных условий испытаний (ряд аналитов и матриц), полученные стандартные отклонения воспроизводимости будут отражать типичные ошибки, с которыми можно столкнуться на практике. Таким образом, данные исследования в рамках аттестационных испытаний могут быть использованы для получения правдоподобных оценок неопределенности измерений.

Совместные исследования по методам, как правило, четко регламентированы и сопровождаются подробно составленными инструкциями по аналитическому процессу. Обычно в них участвуют только экспертные лаборатории, имеющие солидный опыт в анализе остатков. В этих условиях аналитическая дисперсия, вероятно, сможет быть лучше всего достигнута при применении метода в условиях воспроизводимости, особенно в связи с тем, что вклад ошибок в связи с неоднородностью выборки, скорее всего, будет незначительным. Если лаборатория может продемонстрировать способность достигать аналитических характеристик, связанных с конкретным совместным исследованием, стандартное отклонение воспроизводимости, полученное для исследования, будет хорошей основой для оценки неопределенности измерений. Однако компетентная лаборатория должна быть в состоянии повысить межлабораторную прецизионность метода при реализации метода

в условиях внутрилабораторной воспроизводимости и, следовательно, снизить неопределенность измерений.

Если в совместных исследованиях используются сертифицированные эталонные материалы (CRM), отчет об исследовании должен содержать оценку смещения метода по отношению к «сертифицированному» значению, и это необходимо будет учитывать при оценке неопределенности измерений.

В исследованиях в рамках аттестационных испытаний лаборатории обычно используют для анализа свой собственный метод испытаний. Это может быть стандартный метод, модифицированный стандартный метод или метод, разработанный и валидированный внутри самой лаборатории. Кроме того, как правило, аналитическая компетентность участвующих лабораторий отличается большей вариативностью, чем в случае совместных исследований. Из-за этих факторов стандартное отклонение воспроизводимости, полученное для исследований в рамках аттестационных испытаний, вероятно, будет больше, чем ожидалось в результате совместного исследования с использованием конкретного метода. Неопределенность измерений, основанная на таких данных, может быть больше, чем оценки, представленные многими участвующими лабораториями. Тем не менее, оценка неопределенности измерений, основанная на исследовании в рамках аттестационных испытаний с участием лабораторий с широким спектром компетенций, использующих различные методы, может быть более практичной и полезной для оценки соответствия продовольственных товаров по остаточному содержанию пестицидов в рамках международной торговли. Неопределенность измерений по умолчанию в 50%, применяемая государствами-членами ЕС, основана на данных аттестационных испытаний для ряда пестицидов и матриц пищевых продуктов.

Независимо от того, использует ли лаборатория данные аттестационных испытаний для оценки неопределенности измерений, информация из исследований в рамках аттестационных испытаний полезна для сравнения и проверки оценок, основанных на таких данных, как внутрилабораторная валидация или эксперименты по контролю качества.

Неопределенность измерений, полученная на основе данных внутрилабораторной валидации и контроля качества

Среди химиков-метрологов существует общее мнение о том, что лучшим источником данных о неопределенности аналитического процесса являются результаты лабораторных исследований по валидации и (или) проверке методов и данные долгосрочного контроля качества. Это основано на предположении, что лаборатория провела валидационные и (или) проверочные исследования и обладает достаточным опытом для формирования долгосрочных данных о смещении и воспроизводимости по подходящим пробам контроля качества, сертифицированным эталонным материалам, эталонным материалам или пробам матрицы с известными добавками.

Из-за нехватки сертифицированных эталонных материалов для остатков пестицидов в матрицах пищевых продуктов лабораториям для внутреннего контроля качества приходится использовать пробы с известными добавками или другие пробы с подходящими характеристиками. Использование проб матриц контроля качества, таких как пробы с внесенными остатками, пробы, оставшиеся после аттестационных испытаний или лабораторные пробы без остатков с введенными добавками, дают лабораториям возможность мониторинга и контроля рабочих характеристик метода (и химика-аналитика), собирая информацию как о смещении, так и о прецизионности. Контрольные карты являются отличными инструментами для оценки долгосрочной прецизионности и мониторинга статистически управляемого состояния аналитического процесса.

Смещение, где оно значительно, и неопределенность смещения следует учитывать при оценке неопределенности измерений. Это проиллюстрировано в примере, рассмотренном в пункте 5.4.

Смещение можно лучше всего определить с помощью сертифицированных эталонных материалов. Однако, учитывая нехватку сертифицированных эталонных материалов для пестицидов в продуктах питания и большое количество пестицидов, обычно включаемых в мультиостаточный отборочный анализ, как правило, необходимо полагаться на результаты выхода матрицы проб с введенными добавками, чтобы предоставить информацию о смещении метода.

Результаты участия лабораторий в исследованиях в рамках аттестационных испытаний могут также служить полезным показателем смещения для отдельных лабораторий по сравнению с согласованными значениями и, в некоторых случаях, показателем уровня введения известных добавок в пробах для аттестационных испытаний. Однако смещение должно основываться или подтверждаться результатами ряда исследований в рамках аттестационных испытаний, прежде чем оно будет использовано в качестве входных данных при оценке неопределенности измерений.

Примеры с решениями

В следующих примерах с решениями описываются приемлемые процедуры оценки неопределенности измерений на основе различных комбинаций данных внутрилабораторной валидации, данных о внутрилабораторной прецизионности и межлабораторных данных. Уравнение Хорвитца и результаты исследований в рамках аттестационных испытаний дополнительно обеспечивают полезные критерии для сравнения с внутрилабораторными оценками неопределенности измерений.

В приведенных ниже примерах с решениями используются гипотетические данные по хлорпирифосу в качестве остатка типичного пестицида, а сами примеры в большей части подготовлены на основе информации, представленной в техническом отчете Eurolab № 1/2007 и отчете Nordtest TR537.

5.1 Оценка неопределенности измерений с использованием уравнения Хорвитца

Уравнение Хорвитца выражает стандартное отклонение воспроизводимости по концентрации анализируемого вещества

$$u' = 2^{1-0,5 \log c},$$

где

u' = относительное стандартное отклонение воспроизводимости,

c = концентрация аналита (в г/г).

Относительная расширенная неопределенность измерений, U' (при уровне достоверности 95%) затем может быть оценена с помощью

$$U' = 2u'$$

Поскольку уравнение Хорвитца является функцией концентрации аналита, оно обеспечит интервал значений неопределенности измерений в зависимости от концентрации пестицида, как указано в следующей таблице:

Концентрация (мг/кг)	u' (%)	U' (%)
1,0	16	32
0,1	22,6	45
0,01	32	64

Пример 1.

Лаборатория выявляет 0,40 мг/кг хлорпирифоса в пробе томата.

Уравнение Хорвитца прогнозирует относительное стандартное отклонение воспроизводимости в 18,4% при концентрации 0,40 мг/кг.

$$u' = 18,4\%$$

$$U' = 2u' = 37\%$$

Таким образом, лаборатория сообщит о результате как $0,40 \pm 0,15$ мг/кг.

В лабораторном отчете должно быть указано, что сообщенная неопределенность была расширенной неопределенностью с коэффициентом охвата 2, чтобы обеспечить уровень достоверности

приблизительно в 95%. Если не указано иное, это обычно предполагается для результатов, представленных с расширенными неопределенностями.

В отсутствие подтверждающих данных уравнение Хорвитца следует использовать с некоторой осторожностью и только в качестве индикатора вероятной неопределенности, связанной с результатами испытаний. Достижения в аналитических методологиях, особенно инструментальных технических приемах, позволили достичь очень низких пределов количественной оценки с гораздо меньшей неопределенностью, чем предсказывалось уравнением Хорвитца. В работах Томпсона и Лоутиана (Thompson and Lowthian) отмечается, что лаборатории, как правило, превосходят прогноз по функции Хорвитца при низких концентрациях. Однако следует отметить, что концепция Томпсона ограничивает максимальное значение u' для концентраций ниже 0,1 мг/кг до 22% независимо от концентрации.

5.2 Оценка неопределенности измерений с использованием значения по умолчанию 50% для ЕС

Прежде чем применять значение неопределенности измерений, принятое по умолчанию, лаборатории должны убедиться, что они способны регулярно достигать значений неопределенности, не превышающих значения по умолчанию.

Пример 2.

Лаборатория выявляет 0,40 мг/кг хлорпирифоса в пробе томатов. К измеренному результату должно быть применено согласованное значение по умолчанию $\pm 50\%$.

Соответственно, лаборатория сообщит о результате как $0,40 \pm 0,20$ мг/кг.

5.3 Оценка неопределенности измерений на основе внутрилабораторного контроля качества и данных исследований в рамках аттестационных испытаний

5.3.1 Использование присвоенного (или согласованного) значения из исследований в рамках аттестационных испытаний

$$U' = 2u' \quad (1)$$

$$u' = \sqrt{u'(R_w)^2 + u'(\text{bias})^2}, \quad (2)$$

где U' = расширенная относительная неопределенность,

u' = суммарная относительная стандартная неопределенность,

$u'(R_w)$ = относительная стандартная неопределенность из-за внутрилабораторной неточности (относительное стандартное отклонение внутрилабораторной воспроизводимости),

$u'(\text{bias})$ = составляющая относительной стандартной неопределенности из-за смещения.

Пример 3.

В этом примере $u'(R_w)$ получают из данных внутрилабораторного контроля качества, предпочтительно из долгосрочных данных контроля качества, и $u'(\text{bias})$ оценивается по данным аттестационных испытаний.

Лабораторный результат по хлорпирифосу в томате = 0,40 мг/кг.

Относительное стандартное отклонение от проанализированных в партии проб томатов для контроля качества, обработанных хлорпирифосом с дозой добавки в 0,5 мг/кг (один образец в неделю с введенными добавками в течение предыдущих 3 месяцев) = 15%.

Лаборатория участвовала в 6 исследованиях в рамках аттестационных испытаний, в которых в аналиты включали хлорпирифос в матрицах различных овощей и фруктов. Для этих исследований относительные различия между результатом лаборатории и назначенным значением были -15%, 5%, -2%, 7%, -20% и -12%. В каждом из исследований в рамках аттестационных испытаний участвовало в среднем 16 лабораторий. Среднее относительное стандартное отклонение воспроизводимости (S_R), зарегистрированное для хлорпирифоса в шести исследованиях, составило 25%.

$$u'(\text{bias}) = \sqrt{\text{RMS}'_{\text{bias}}{}^2 + u'(\text{C}_{\text{ref}})^2}, \quad (3)$$

где $\text{RMS}'_{\text{bias}}$ = среднее квадратичное значение относительного смещения,

$u'(\text{C}_{\text{ref}})$ = средняя относительная неопределенность назначенных значений для хлорпирифоса в шести исследованиях.

$$\text{RMS}'_{\text{bias}} = \sqrt{\frac{\sum (\text{bias})^2}{n}}, \quad (4)$$

где n = количество исследований в рамках аттестационных испытаний.

$$\begin{aligned} &= \sqrt{\frac{(-15)^2 + (5)^2 + (-2)^2 + (7)^2 + (-20)^2 + (-12)^2}{6}} \\ &= 11,9\% \\ &= u'(\text{C}_{\text{ref}}) = \frac{S_R}{\sqrt{m}} \end{aligned} \quad (5)$$

где S_R = среднее относительное стандартное отклонение для хлорпирифоса из шести исследований

m = среднее число участников в исследовании

$$\begin{aligned} &= \frac{25}{\sqrt{16}} \\ &= 6,3\% \end{aligned}$$

Итак, $u'(\text{bias}) = \sqrt{(11,9)^2 + (6,3)^2} = 13,5\%$

Из уравнения (2),

$$u' = \sqrt{(15)^2 + (13,5)^2} = 20\%$$

Из уравнения (1) следует, что расширенная относительная неопределенность (95%-ная достоверность) = 40%.

Лаборатория должна сообщить о результате в размере $0,40 \pm 0,16$ мг/кг.

Примечания.

1. Значение $\text{RMS}'_{\text{bias}}$ учитывает как смещение, так и неопределенность смещения.
2. Рассчитанная неопределенность измерений является наилучшей оценкой только потому, что данные аттестационных испытаний относятся к разным матрицам и различным концентрациям хлорпирифоса.
3. Если возможно, неопределенность измерений следует рассчитать на основе данных, полученных при наиболее критической концентрации или вблизи нее, например, на МДУ, определенном Кодексом.

5.3.2 Исследования в рамках аттестационных испытаний с использованием сертифицированных эталонных материалов

Если подходящий сертифицированный эталонный материал (CRM) содержащий хлорпирифос, будет распределен в качестве образца в исследовании в рамках аттестационных испытаний, то не будет необходимости вычислять $u'(\text{C}_{\text{ref}})$ по результатам аттестационных испытаний.

В этом случае $u'(C_{\text{ref}})$ будет неопределенностью, указанной для сертифицированной концентрации, преобразованной в относительное стандартное отклонение.

Например, если доверительный интервал в 95% для сертифицированного значения хлопирифоса в сертифицированном эталонном материале составлял $0,489 \pm 0,031$ мг/кг, то:

$$u(C_{\text{ref}}) \quad (\text{стандартное отклонение}) = \frac{0,031}{2} = 0,0155 \text{ мг/кг, и}$$

$$u'(C_{\text{ref}}) \quad (\text{относительное стандартное отклонение}) = \frac{0,0155 \times 100}{0,489} = 3,17\%$$

В маловероятном случае, если несколько сертифицированных эталонных материалов (CRM), содержащих хлорпирифос, были распределены в разных раундах исследований в рамках аттестационных испытаний, тогда для расчета U будет использоваться среднее значение $u(C_{\text{ref}})$.

В обоих случаях $\text{RMS}'_{\text{bias}}$ будет рассчитываться с использованием уравнения (4).

Пример 4.

№ исследования	CRM	Относительное смещение	$u'(C_{\text{ref}})$
1	A	-12%	2,3%
2	B	-15%	1,7%
3	C	-3%	2,0%
4	C	5%	2,0%
5	C	-20%	2,0%
6	A	0%	2,3%

$$\text{Среднее значение } u'(C_{\text{ref}}) = 2,05\%$$

Из уравнения (4) следует, что $\text{RMS}'_{\text{bias}} = 11,6\%$

Из уравнения (3) следует, что $u'(\text{bias}) = 11,8\%$

Примечание.

4. Относительная неопределенность, связанная с сертифицированными эталонными материалами, вероятно, будет меньше, чем неопределенность, связанная с присвоенными или согласованными значениями.

Если относительная стандартная неопределенность лаборатории из-за аналитической неточности $u'(R_w)$ осталась прежней, т. е. 15%, то из уравнений (1) и (2) следует, что

$$u' = 19\%$$

$$U = 38\%$$

Лаборатория может сообщить о результате как $0,40 \pm 0,15$ мг/кг.

5.4 Оценка неопределенности измерений с использованием данных внутрилабораторного контроля качества

Пример 5.

- Лабораторный результат по хлорпирифосу в томате = 0,40 мг/кг.
- Заявленная чистота калибровочного материала хлорпирифоса, используемого для приготовления раствора для введения известной добавки, = $95 \pm 2\%$ (сертификат анализа).
- Четырнадцать выходов (%), зарегистрированных для проб контроля качества в партии, с введенной добавкой на уровне 0,5 мг/кг хлорпирифоса за последние 3 месяца; 90, 100, 87, 89, 91, 79, 75, 65, 80, 82, 115, 110, 65, 73 обеспечили средний выход в 86% и относительное стандартное отклонение в 15%.

Предполагая, что неопределенность, указанная для эталонного материала, является расширенной неопределенностью U (доверительный интервал 95%)

$$u'(C_{\text{ref}}) = \frac{2}{2} = 1\%$$

Примечание.

5. Это допускает, что неопределенности, связанные с приготовлением раствора с известными добавками и введением в томаты, являются незначительными. В большинстве случаев вероятно так и будет, но если нет, $u'(C_{\text{ref}})$ все равно будет лишь очень незначительным вкладом в общую неопределенность.

$u'(R_w) = 15\%$ (относительное стандартное отклонение внутрилабораторной воспроизводимости)

Используя уравнение (4) и принимая смещение за 100-процентный выход,

$$\text{RMS}'_{\text{bias}} = 20\%$$

Из уравнения (3) следует, что $u'(\text{bias}) = 20\%$

Из уравнения (2) следует, что $u' = 25\%$

Из уравнения (1) следует, что $U' = 50\%$

Лаборатория может сообщить о результате как $0,40 \pm 0,20$ мг/кг.

Примечание.

6. Эта неопределенность будет применяться к результатам без коррекции по выходу. Если в конце аналитической программы результаты были скорректированы по среднему значению выхода, достигнутого за период анализа в 3 месяца, то $u'(\text{bias})$ должно отражать только неопределенность, связанную со средним выходом. Затем $u'(\text{bias})$ может быть рассчитано как относительная стандартная неопределенность применяемого коэффициента выхода (относительная неопределенность среднего выхода) в сумме с относительной стандартной неопределенностью концентрации добавки $u'(C_{\text{ref}})$.

Относительная стандартная неопределенность среднего выхода,

$$u' \overline{\text{Re } c} = \frac{u'(R_w)}{\sqrt{n}}, \quad (6)$$

где

n = количество повторов, из которых рассчитывается средний выход.

$$u' \overline{\text{Re } c} = \frac{15}{\sqrt{14}} = 4\%$$

$$u'(bias) = \sqrt{u'(\overline{Re\ c})^2 + u'(C_{ref})^2}, \quad (7)$$

таким образом $u'(bias) = \sqrt{(4)^2 + (1)^2} = 4,1\%$

Затем, исходя из уравнений (2) и (1), используя значение $u'(R_w)$ в 15%, рассчитанное ранее

$$u' = 15,5\% \text{ и}$$

$$U' = 31\%$$

Если результаты были скорректированы по выходу, результат должен быть представлен как

$$0,40 \pm 0,12 \text{ мг/кг}$$

Примечание.

7. Этот пример показывает, что если результаты скорректированы по среднему значению выхода на основе девяти или более повторных экспериментов по определению выхода, выполненных в ходе аналитической программы с использованием эталонного материала, чистота которого известна с высокой степенью достоверности, правдоподобная оценка неопределенности измерений может быть рассчитана исключительно на основе стандартного отклонения внутрилабораторной воспроизводимости.