

Szacowanie i weryfikacja niepewności pomiarów w badaniach chemicznych

Dorota Kwiatkowska
Polskie Laboratorium Antydopingowe

Sekcji Laboratoriów Chemicznych POLLAB-CHEM / EURACHEM-PL

Klubu POLLAB, Warszawa, 07.12.2022

Niepewność

Niepewność według Słownika Języka Polskiego

brak pewności, wahanie się

Uncertainty etymologia z języka łacińskiego **certus**

Certus według Pieńkos J., Słownik łacińsko-polski, Wydawnictwo Prawnicze, Warszawa 1993.

- 1) określony, dokładnie oznaczony, dany;
- 2) osobny, specjalny;
- 3) pewien, jakiś, niektórzy;
- 4) pewny, mocny, zdecydowany, niezachwiany;
- 5) prawdziwy, zgodny z rzeczywistością;
- 6) oczywisty, niewątpliwy;
- 7) godny zaufania, pewny, wierny

Lex certus - Prawo jest pewne

Niepewność

Niepewność - Adam Mickiewicz

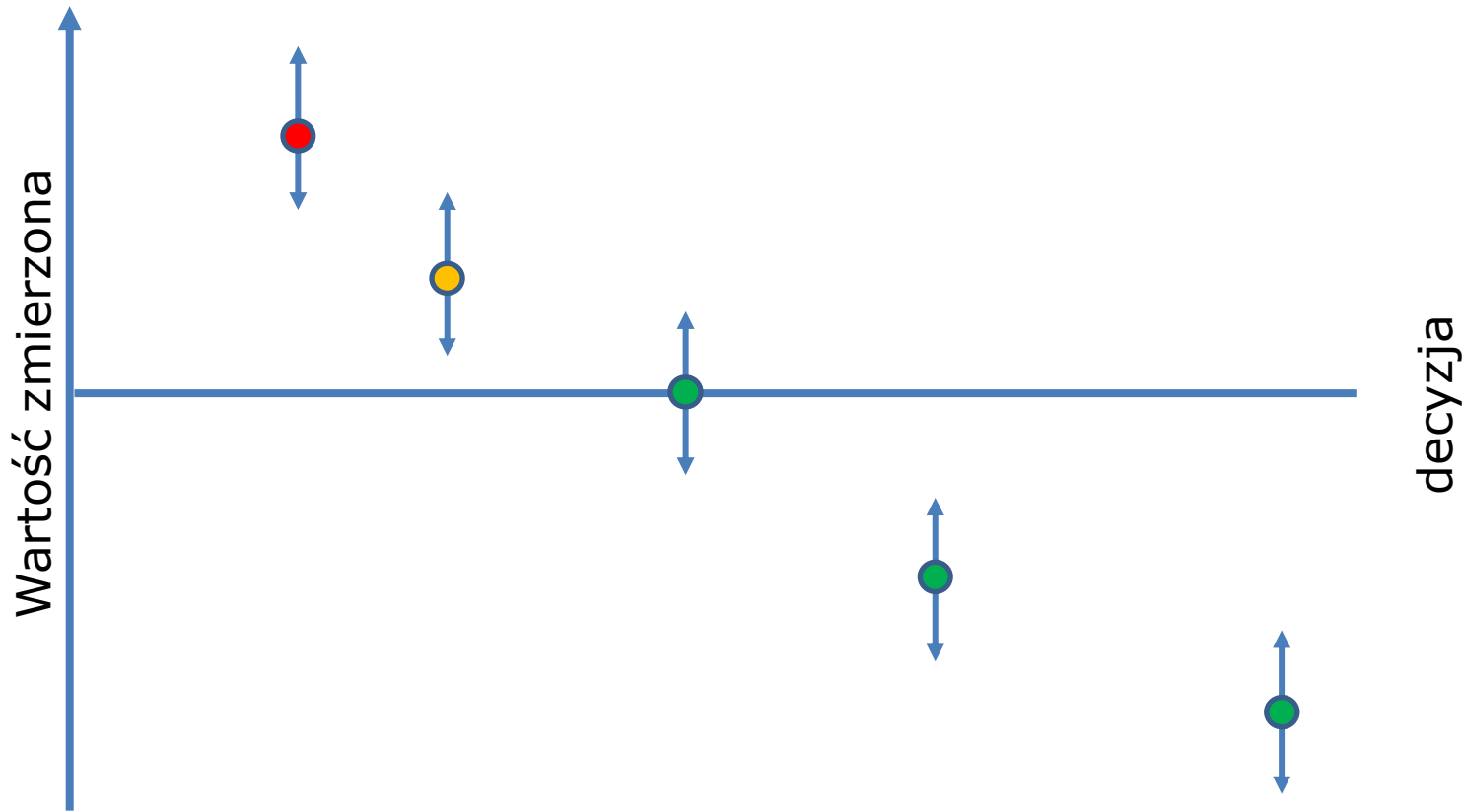
Gdy cię nie widzę, nie wzdycham nie płaczę,
Nie tracę zmysłów kiedy cię zobaczę,
Jednakże, gdy cię długo nie oglądam
Czegoś mi braknie, kogoś widzieć żądam,
I tęskniąc sobie zadaję pytanie:
Czy to jest przyjaźń, czy to jest kochanie...



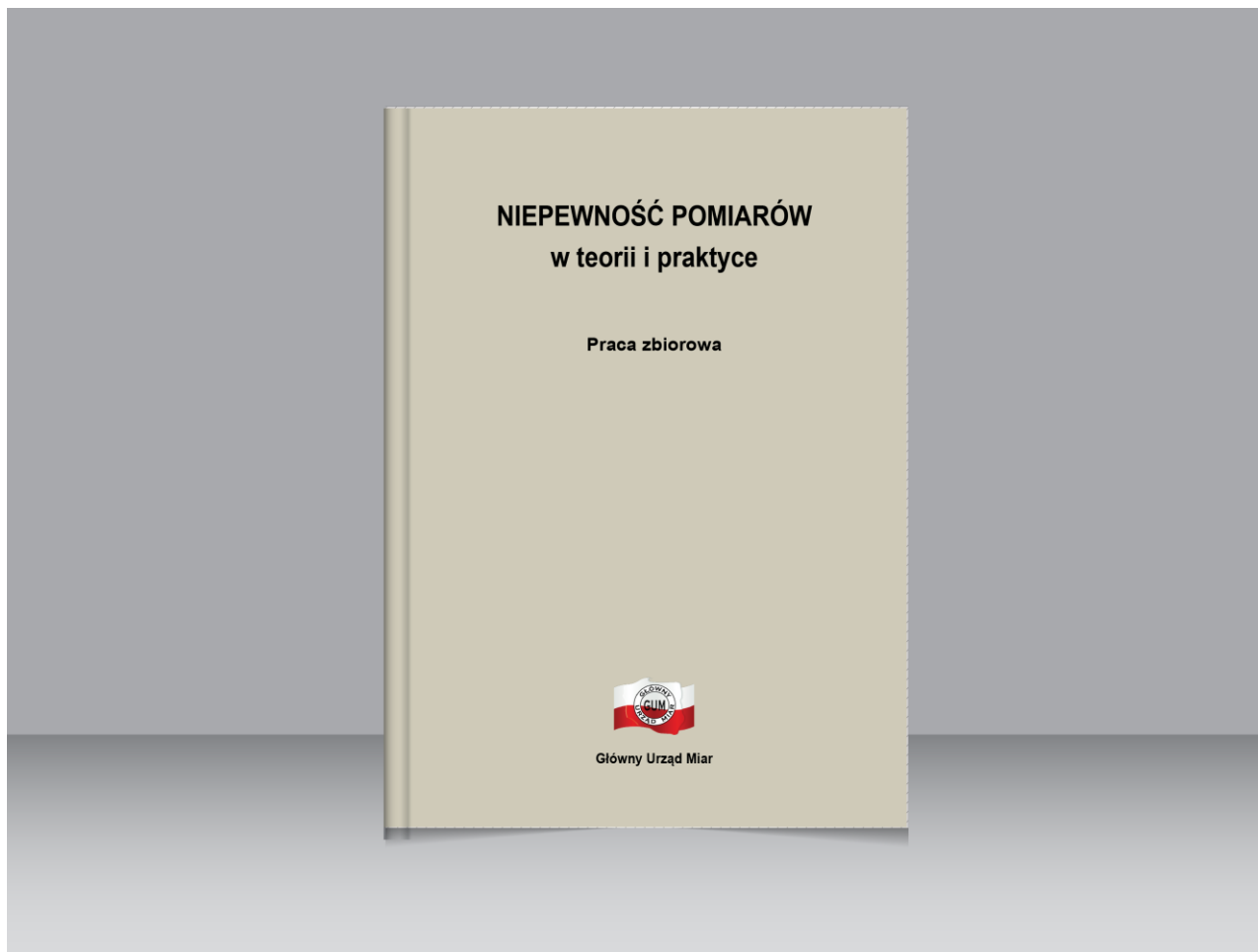
wiersz po raz pierwszy ogłoszony w „Dzienniku Wileńskim” w roku 1827

Niepewność

Dlaczego potrzebna jest nam niepewność?



Niepewność



Niepewność pomiaru

Metrologiczne pojęcie niepewność pomiaru można zdefiniować w 3 obszarach:

- 1) metrologia naukowa,
- 2) metrologia prawna,
- 3) akredytacja i certyfikacja

Niejednoznaczność terminologiczna, skutkująca różnorodnością zastosowanych metod działania, implikuje konieczność kształtowania takiego postępowania osób uczestniczących w pomiarach lub zainteresowanych wynikami pomiarów, które zapewni racjonalność planowania i realizacji założonych celów. Najbardziej rzecz ujmując, należałoby wystrzegać się zachowań, w których zastosowane rozwiązania z pozoru tylko są właściwe, a w istocie eksponują nienależyte kompetencje i demonstrują właściwości niepożądane w ukształtowanych relacjach społecznych i gospodarczych.

Niepewność pomiaru

1) metrologia naukowa

podstawowym odniesieniem semantycznym jest International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), którego krajową wersję, pt.: Międzynarodowy słownik metrologii. Pojęcia podstawowe i ogólne oraz terminy z nim związane (VIM), opracował i wydał Polski Komitet Normalizacyjny jako Przewodnik PKN-ISO/IEC Guide 99:2010.

punkt 2.26 (3.9)

niepewność pomiaru (measurement uncertainty) to: nieujemny parametr charakteryzujący rozproszenie wartości wielkości przyporządkowany do mierzand (wielkość mierzona), obliczony na podstawie uzyskanej informacji.

Niepewność pomiaru

2) metrologia prawna

Niepewność pomiaru – jedno odwołanie do definicji zawartej w VIM 2, a pozostałe są modyfikacją tej definicji dostosowaną do specyfiki przedmiotu

Grupa robocza (WG4) WELMEC 4.2 Elements for deciding the appropriate level of confidence in regulated measurements. (Accuracy classes, MPE in-service, non-conformity, principles of uncertainty), w rozdziale 6, pt.: Measurement uncertainty and decision-making wskazano na bardzo ważną wskazówkę praktyczną, odnoszącą się do relacji pomiędzy **największym dopuszczalnym błędem [pomiaru] (MPE** – maximum permissible error), a **największą dopuszczalną niepewnością pomiaru (MPU** – maximum permissible measurement uncertainty) w podejmowaniu decyzji metrologicznej.

$$\text{MPU} \leq \text{MPE}/3$$

dla każdego punktu pomiarowego, przy niepewności rozszerzonej na poziomie ufności 95 % i współczynnika rozszerzenia $k = 2$

Niepewność pomiaru

3) akredytacja i certyfikacja

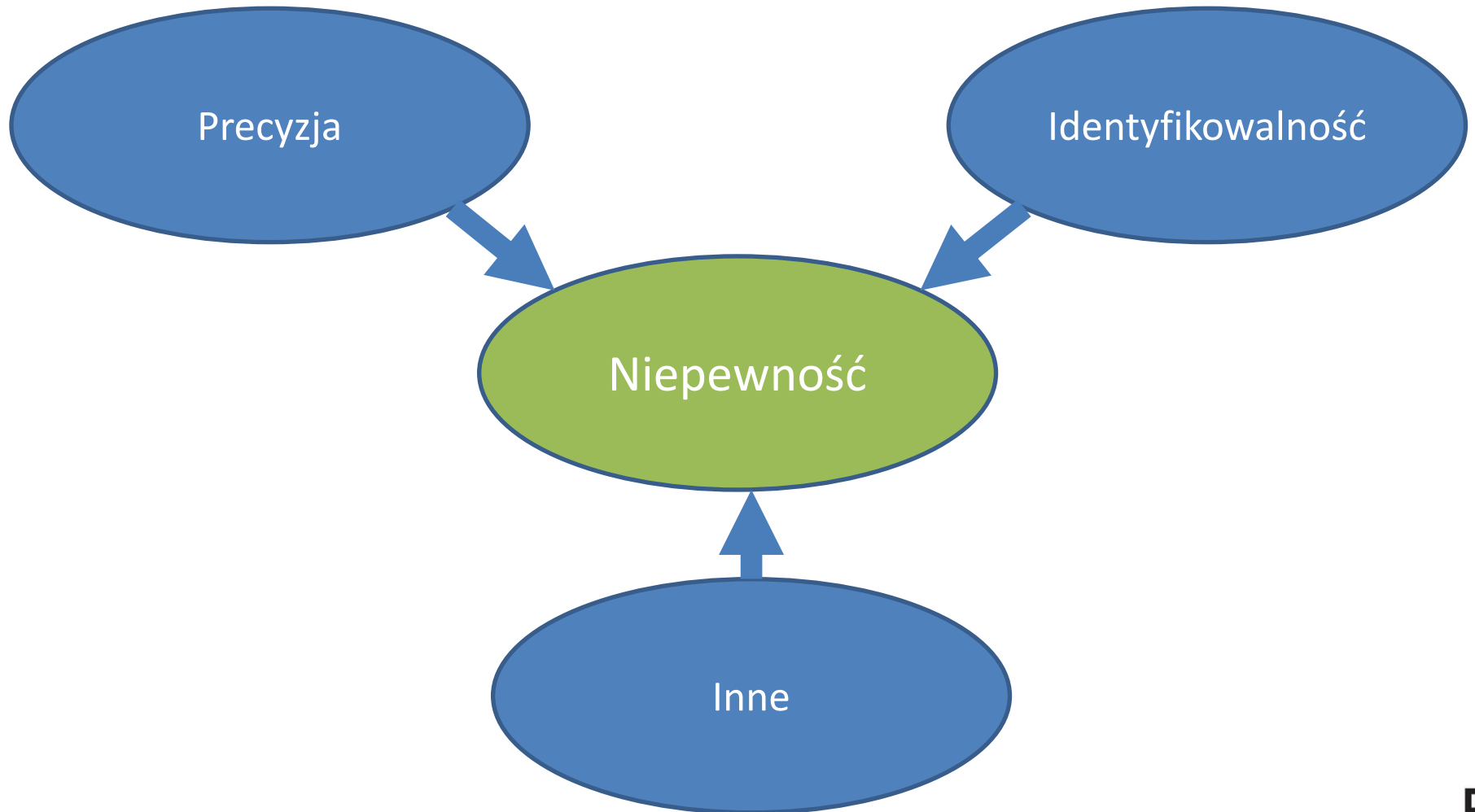
Niepewność pomiaru – ILAC i EA, oraz jego transpozycjach krajowych, jakimi są tzw. polityki instytucji akredytujących:

1. Wprowadzenie problematyki niepewności pomiaru w badaniach w związku z wejściem do stosowania normy ISO/IEC 17025 – dokument ILAC-G17:2002;
2. Wyrażanie niepewności pomiaru przy wzorcowaniu – Dokument EA-4/02, wyd. pol.: GUM 2001;
3. Akredytacja laboratoriów wzorcujących. Wymagania szczegółowe – Dokument Polskiego Centrum Akredytacyjnego DAP-04. Wydanie 6 z 22 grudnia 2009 r.

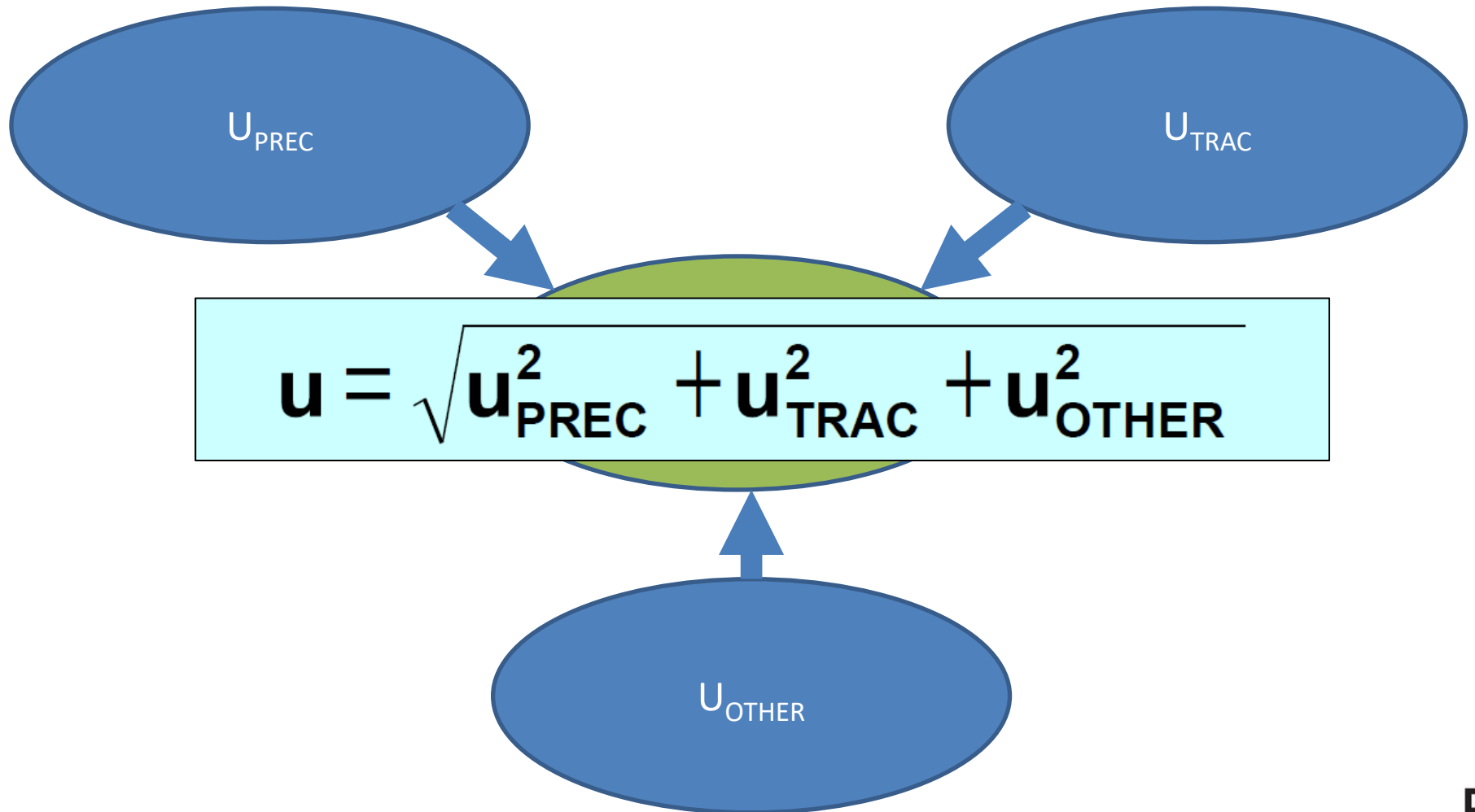
Niepewność pomiaru

występowanie różnorodnych definicji i sposobów zastosowań

Składniki niepewności pomiaru

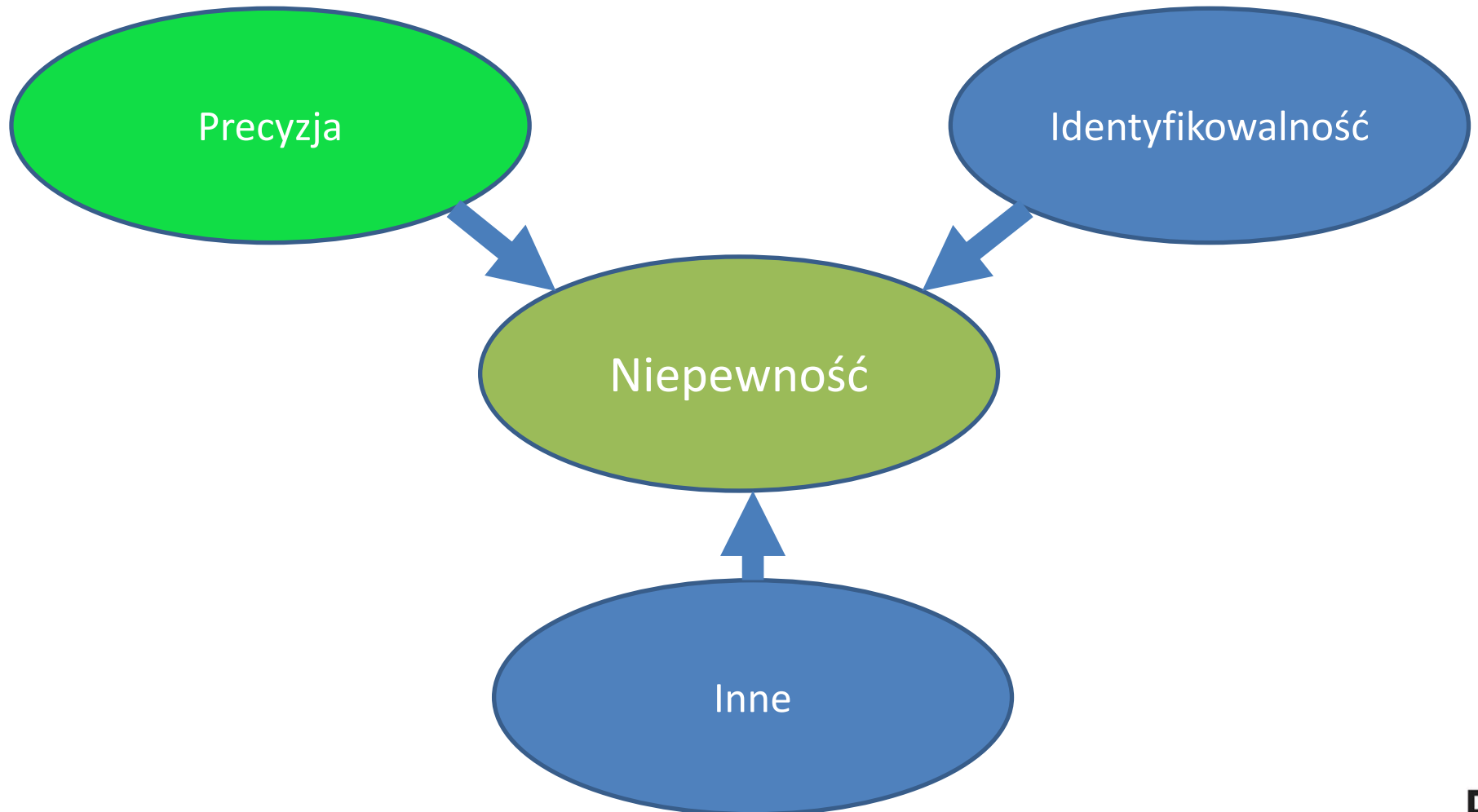


Składniki niepewności pomiaru



Składniki niepewności pomiaru

Ogólne podejście do szacowania niepewności



Precyzja

Jak oszacować pośrednią precyzję?

Stosując procedurę analityczną w różnych warunkach:

- dzień,
- analityk,
- wzorzec,
- kalibracja,
- przyrząd...



- dane z walidacji
- dane z wewnętrznej kontroli jakości,
- badania precyzji

Precyzja

Źródła niepewności uwzględnione w u_{PREC}

Próbka

Warunki przechowywania *

Dzielenie na porcje

Przygotowanie próbki

Dodawanie wzorca wewnętrznego

Rozcieńczenie

Strata przy ekstrakcji:

ekstrakcja do fazy stałej

ekstrakcja ciecz/ciecz

czas inkubacji

temperatura inkubacji

odparowanie

wysuszenie

ponowne rozpuszczenie

Upochodnienie

Przeniesienie do wiala

Zanieczyszczenie krzyżowe

Przygotowanie wzorca:

Niepewność wzorca:

masa materiału odniesienia:

niepewność bilansu **

przygotowanie roztworu wzorcowego:

używane szkło miarowe

używane pipety

zastosowany rozpuszczalnik (odparowanie/przechowywanie)

* Uwzględniamy, jeśli próbka QC jest przechowywana w takich samych warunkach jak próbka badana

** Uwzględniamy, jeśli zostały zmienione podczas analizy próbki QC

Precyzja

Źródła niepewności uwzględnione w u_{PREC}

Przyrząd:

Kalibracja przyrządu **

Precyzja instrumentu:

nastrzykiwana objętość

kontrola temperatury

przepływ

Przeniesienie

Specyfika kolumny

Przetwarzanie danych:

Chromatografia:

kształt pików (punkty na pik, ogonowanie)

czas retencji

Parametry integracji

Uśrednianie danych

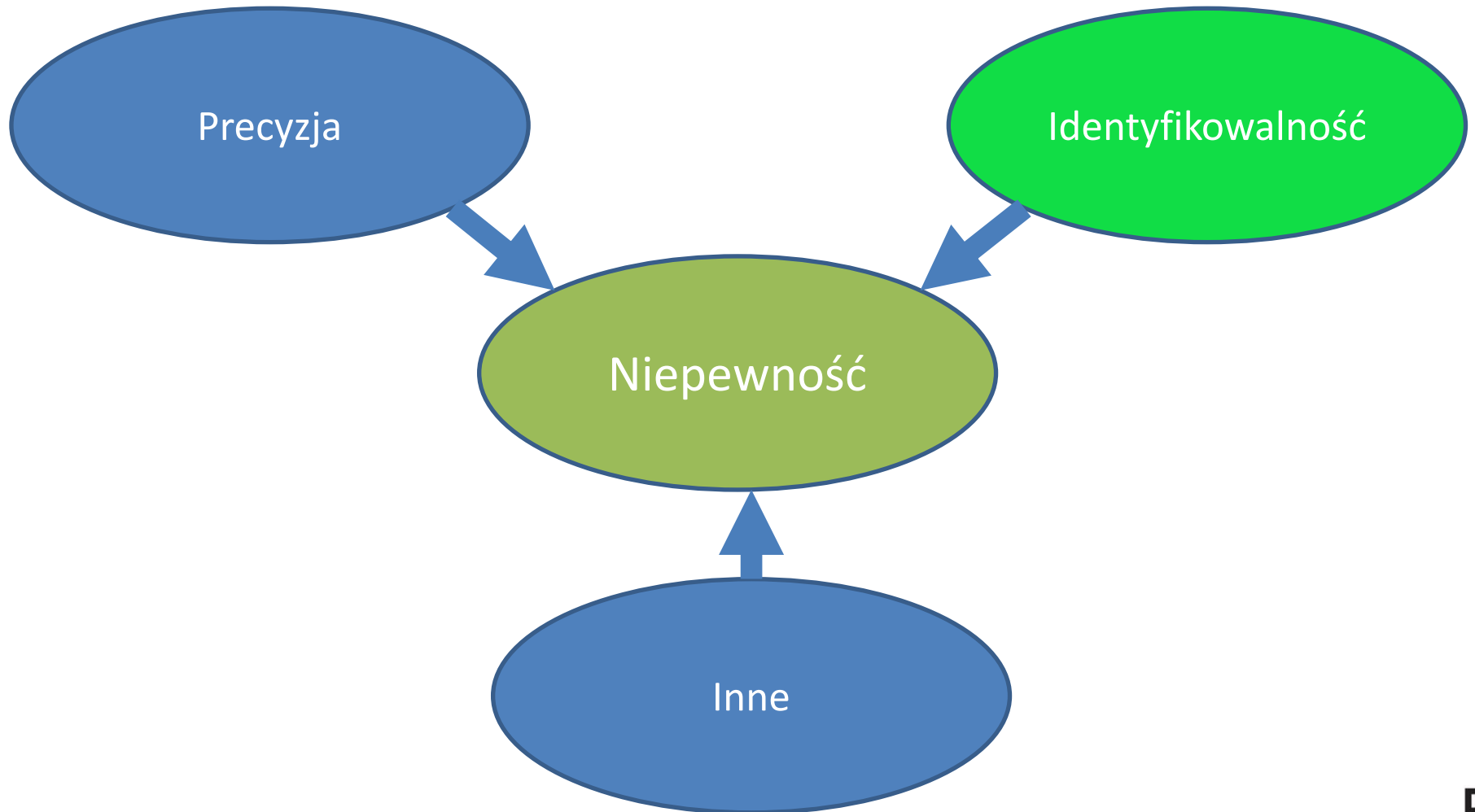
Zaokrąglenie

Algorytmy przetwarzania (np. błędy krzywej wzorcowej)

Operator **

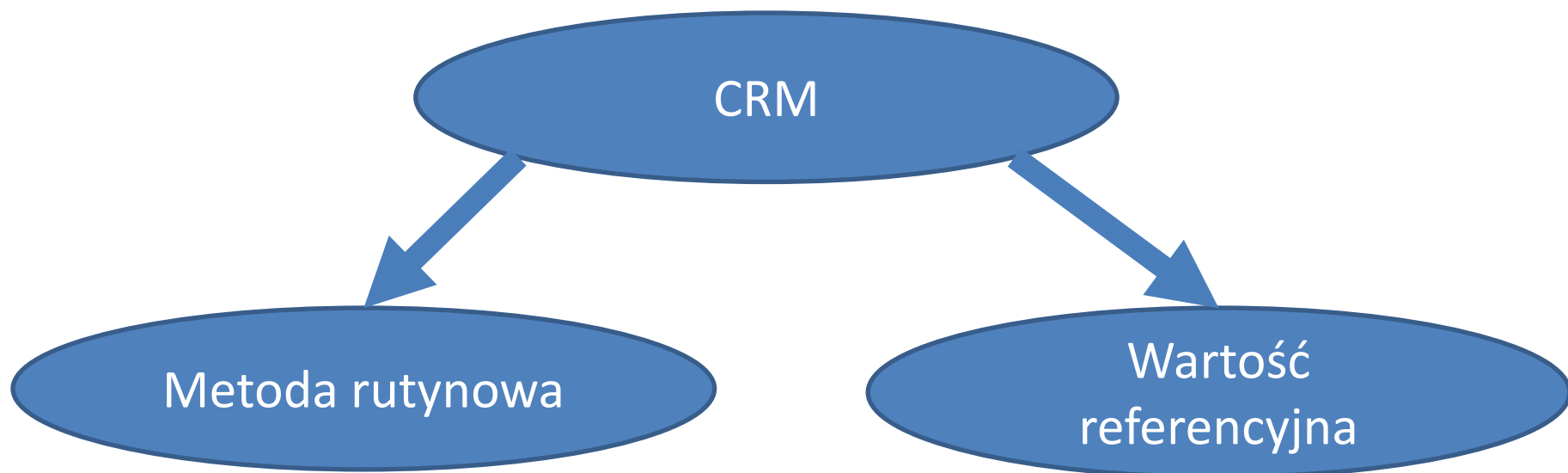
** Uwzględniamy, jeśli zostały zmienione podczas analizy próbki QC

Składniki niepewności pomiaru



Identyfikowalność

Identyfikowalność ocenia się poprzez sprawdzenie różnicy pomiędzy wartością otrzymaną a wartością oczekiwaną



X_{met}

X_{ref}

$$\text{bias} = \left| \bar{X}_{ref} - \bar{X}_{method} \right|$$

Przydatność metody

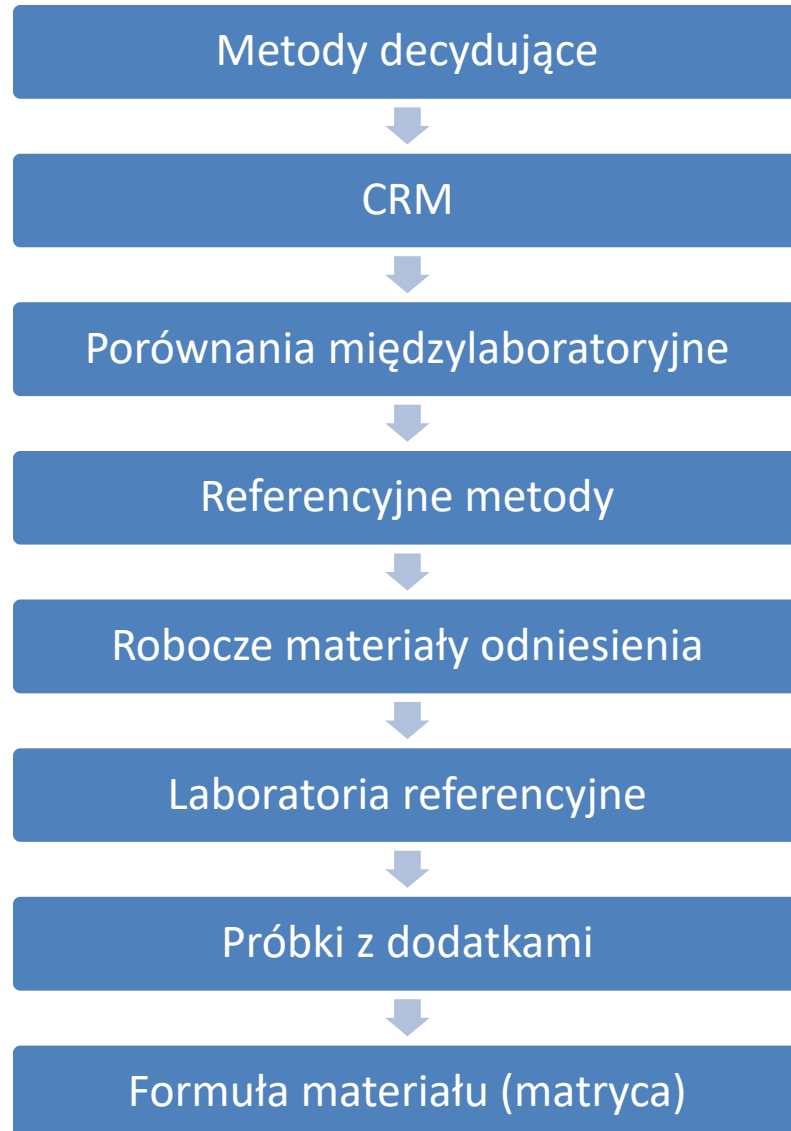
Identyfikowalność

Identyfikowalność ocenia się poprzez sprawdzenie różnicy pomiędzy wartością otrzymaną a wartością oczekiwaną



Wysoka
jakość

Niska
jakość



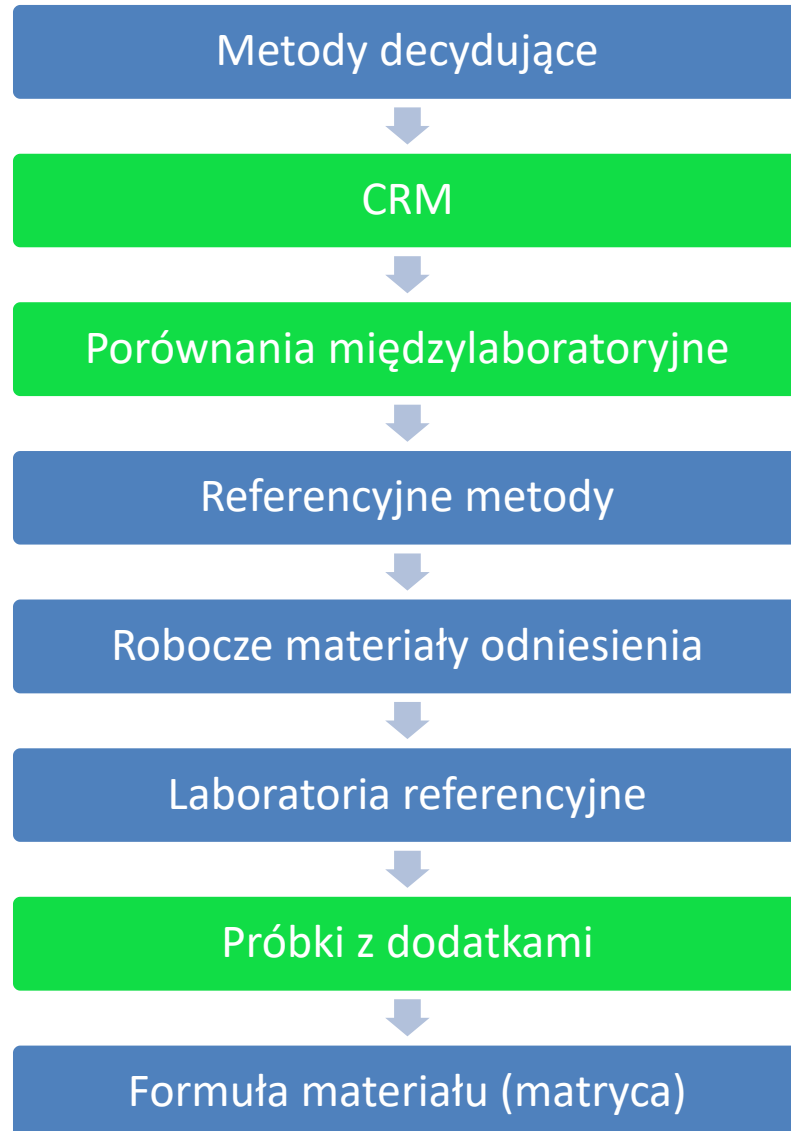
Identyfikowalność

Identyfikowalność ocenia się poprzez sprawdzenie różnicy pomiędzy wartością otrzymaną a wartością oczekiwaną



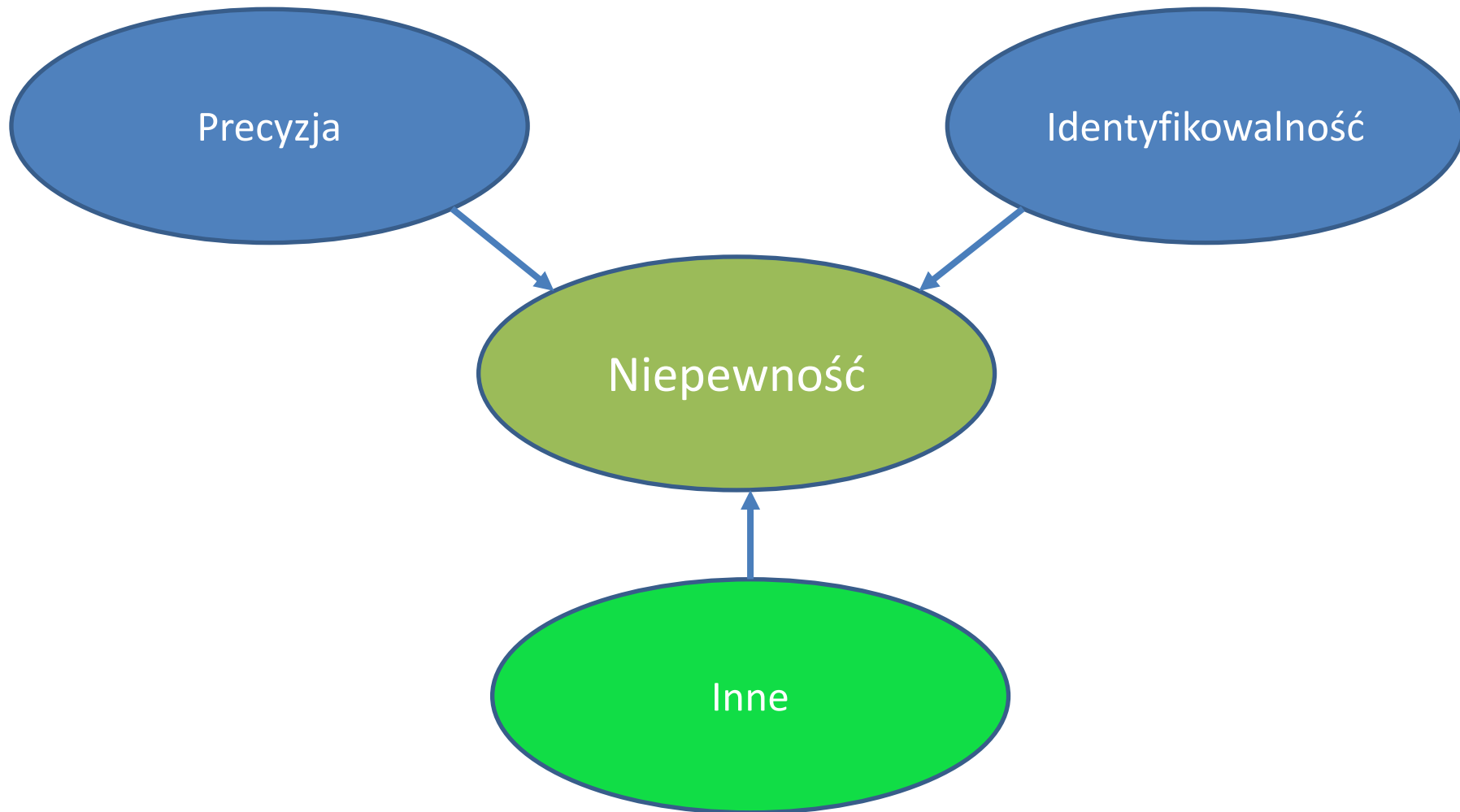
Wysoka
jakość

Niska
jakość



Składniki niepewności pomiaru

Ogólne podejście do szacowania niepewności



Inne

Inne źródła niepewności u_{OTHER}

- Wstępna obróbka próbki
- Jednorodność
- Stabilność
- Zmienność macierzy
- ...

Składowe niepewności

$$u = \sqrt{u_{\text{PREC}}^2 + u_{\text{TRAC}}^2 + u_{\text{OTHER}}^2}$$

$$u(\%) = \sqrt{u_{\text{PREC}}^2(\%) + u_{\text{TRAC}}^2(\%) + u_{\text{OTHER}}^2(\%)}$$

$$U = k \cdot u$$

Wyznaczanie składowych niepewności (wielkości wejściowych)

Niepewność wynikająca ze stosowanych wzorców (materiałów odniesienia)

Do wzorcowania wyposażenia pomiarowego i badawczego stosuje się wzorce lub certyfikowanym materiały odniesienia (CRM) o odpowiedniej jakości metrologicznej.

Niepewność wynikająca z klasy stosowanych przyrządów pomiarowych

Niepewność tego typu wynika ze skończonej zdolności pomiarowych przyrządu. Zazwyczaj każdy przyrząd pomiarowy posiada określoną klasę, która jest powiązana z dokładnością wzorcowania fabrycznego przyrządu i zakresem pomiarowym tego przyrządu.

Wyznaczanie składowych niepewności (wielkości wejściowych)

Niepewność wynikająca ze zdolności rozdzielczej przyrządów pomiarowych

Niepewność wynikająca z precyzji metody badawcze

pomiar tego samego obiektu, przez tego samego analityka, tym samym przyrządem pomiarowym bez kalibracji pomiędzy kolejnymi pomiarami, w możliwie jak najkrótszym czasie

Niepewność wynikająca z obciążenia metody badawczej

Posiadanie certyfikowanego materiału odniesienia lub wzorca, który w certyfikacie lub świadectwie wzorcowania ma podaną wartość nominalną badanej wielkości wraz z niepewnością daje możliwość wyliczenia tzw. poprawki

Niepewność w praktyce



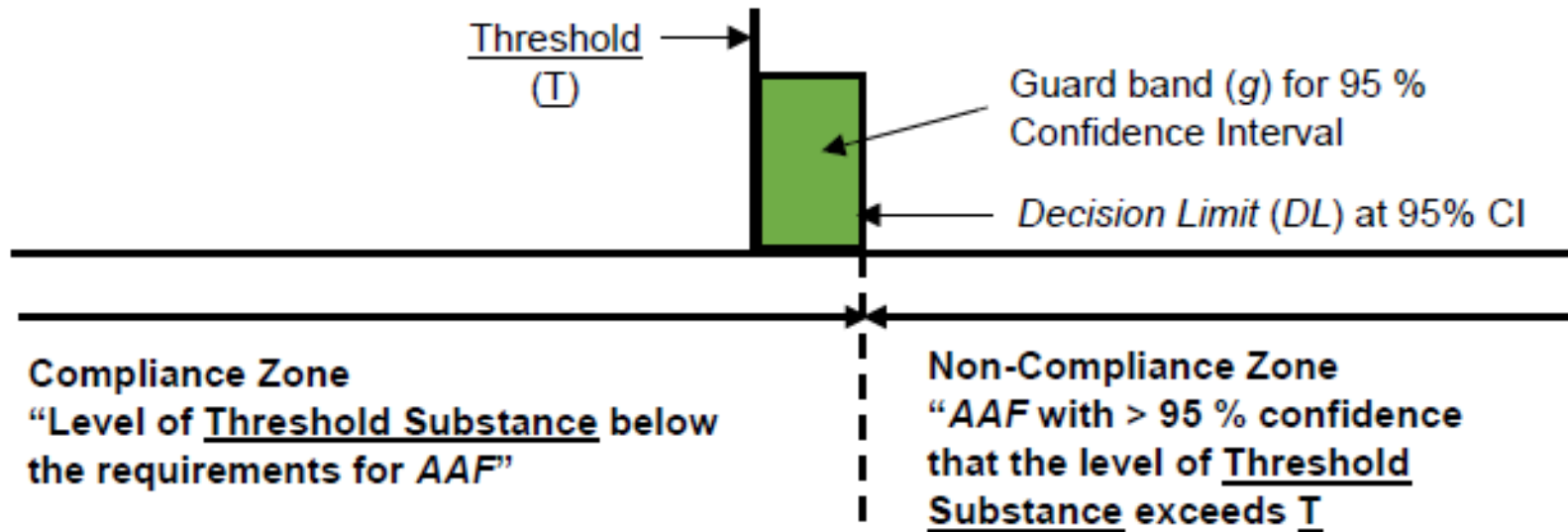
WADA Technical Document – TD2022DL

Document Number:	TD2022DL	Version Number:	1.0
Written by:	WADA Science / DL Working Group	Approved by:	WADA Executive Committee
Reviewed by:	WADA Laboratory Expert Advisory Group		
Date:	6 October 2021	Effective Date:	1 January 2022

Table 1

Substance Class	<u>Threshold Substance</u>	<u>Threshold (I)</u>	Maximum Relative Combined Standard Uncertainty at <u>I</u> <i>u_{c,Max}</i> (%)	<i>Decision Limit (DL)^a</i>
S3. Beta-2 Agonists	Salbutamol	1.00 µg/mL	10	1.20 µg/mL
	Formoterol	40.0 ng/mL	15	50.0 ng/mL
S6. Stimulants	Cathine	5.00 µg/mL ^b	10	6.00 µg/mL ^b
	Ephedrine	10.0 µg/mL	5.0	11.0 µg/mL
	Methylephedrine	10.0 µg/mL	5.0	11.0 µg/mL
	Pseudoephedrine	150 µg/mL	5.0	170 µg/mL
S7. Narcotics	Morphine	1.00 µg/mL	15	1.30 µg/mL
S8. Cannabinoids	Carboxy-THC	150 ng/mL	10	180 ng/mL

Niepewność w praktyce



Maksymalne poziomy niepewności pomiaru

Maksymalna dopuszczalna względna niepewność standardowa złożona (u_{c_Max} , %) stanowi minimalne wymaganie, jakie laboratorium musi spełnić w zakresie niepewności pomiaru, szacowanej na poziomach zbliżonych do wartości T, przy zgłaszaniu wyniku oznaczania substancji progowej.

Wartości u_{c_Max} (%) są ustawione w taki sposób, że laboratorium może zasadnie oczekiwać pracy w ich granicach przy stosowaniu ilościowych procedur potwierdzeniowych do oznaczania substancji progowych.

Niepewność w praktyce

Uwaga:

Gdy wynik dla substancji progowej w próbce nieznacznie przekracza DL, przedział ufności [średnia \pm niepewność rozszerzona $U_{95\%}$ ($k = 2$)] dla wyniku laboratoryjnego może sięgać poniżej DL. Należy zauważyć, że nie unieważnia to AAF. W celu odpowiedniego porównania statystycznego przy porównywaniu wyniku laboratoryjnego brane jest pod uwagę u_c ze współczynnikiem rozszerzenia rozkładu jednostronnego ($k = 1,645$) do T , aby wykazać, że wynik uzyskany dla substancji progowej przekracza T z większą niż ($>$) 95% pewnością.

Niepewność w praktyce

Analiza ilościowa -
salbutamol

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

Międzynarodowy Słownik Metrologii (ISO/IEC Guide 99:2007) formalnie definiuje MU jako parametr charakteryzujący rozrzut wartości wielkości przypisywanych mierzandowi.

Mówiąc prościej, połączona standardowa jednostka MU wyniku $[u_c(y)]$ jest równoważna oszacowaniu odchylenia standardowego (SD) związanego z wynikiem (y), które zostałyby uzyskane dla próbki w trakcie analizy, jeśli powtórzy się kilka razy. Mnożenie $u_c(y)$ przez współczynnik rozszerzenia (k) daje rozszerzoną jednostkę MU (U) związaną z wynikiem (y). Dla danej próbki kombinacja wyniku (y) i związanego z nim U określa zakres opisujący rozrzut wartości, który można rozsądnie przypisać wielkości mierzonej na określonym poziomie ufności statystycznej. Do celów kontroli antydopingowej stosuje się wartość U odpowiadającą 95% zakresowi pokrycia.

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

Akredytacja ISO/IEC 17025, jak również zgodność z ISL, wymaga, aby Laboratoria oceniały MU związane z ich wynikami na poziomach zbliżonych do wartości progowej i zgłaszały niepewność w stosownych przypadkach. Przewodnik ISO/IEC dotyczący wyrażania niepewności pomiaru (GUM) ustanawia ogólne zasady oceny i wyrażania niepewności pomiaru, które mają zastosowanie akredytowanym laboratoriom ISO/IEC 17025.

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

Przykłady przytoczone w GUM koncentrują się na jednej metodzie, określanej gdzie indziej jako podejście „analityczne”, „modelujące” lub „oddolne”, służące do wyznaczania niepewności. Podstawowe zasady GUM pozwalają również na bardziej globalne podejścia do szacowania źródeł MU, ogólnie określane jako podejścia „z góry na dół” lub „empiryczne”, wykorzystujące dane pochodzące z wewnątrz- lub międzylaboratoryjnych badań walidacyjnych metod, wewnętrznych procedur kontroli jakości lub wyniki EQAS. Wszystkie te podejścia są potencjalnie zgodne z zasadami GUM, pod warunkiem, że uzyskane oszacowanie MU jest odpowiednie do zamierzonego celu pomiaru. Dostępne są różne źródła, które podają praktyczne przykłady podejścia „oddolnego” i „odgórnego” do szacowania MU.

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

Do oszacowania złożonej standardowej niepewności pomiaru $u_c(y)$ związanej z pojedynczym wynikiem (y) można zastosować różne podejścia.

A. Podejście modelowe oparte na zasadach opisanych w GUM;

B. Podejście wewnątrzlaboratoryjne: dane z walidacji metody „wewnętrznej” połączone z danymi dotyczącymi kontroli jakości;

C. Podejście międzylaboratoryjne: dane pochodzące z międzylaboratoryjnych prób wspólnych lub z EQAS.

Strategia stosowana do szacowania niepewności nie musi opierać się na jednym wyłącznym modelu i w praktyce można zastosować kombinację danych uzyskanych z dwóch lub więcej różnych podejść.

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

Wszystkie te podejścia są uważane za dopuszczalne. Laboratorium może zastosować dowolne z tych podejść do oszacowania MU związanego z wynikami pomiarów, pod warunkiem, że oszacowanie laboratorium nie przekracza maksymalnego dopuszczalnego (docelowego) MU związanego z oznaczaniem określonych substancji progowych, które zostały ustalone przez WADA. Te maksymalne dopuszczalne MU to ostrożne szacunki pochodzące z danych dotyczących wydajności EQAS.

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

A. Podejście modelowe

Podejście „oddolne” lub „GUM”.

Budżet niepewności uzyskany przy użyciu tego podejścia wskazuje względną wielkość różnych źródeł niepewności, ale niesie ze sobą ryzyko pominięcia czynnika składowego, który może znacząco wpłynąć na ogólne oszacowanie MU. Niemniej jednak jest to cenny sposób ustalenia, gdzie znajdują się główne źródła niepewności w ilościowym CP i określenia, gdzie należy skoncentrować wysiłki, jeśli pożądana jest redukcja ogólnej MU wyników uzyskanych dzięki zastosowaniu ilościowej CP.]

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

B. Podejście wewnątrzlaboratoryjne

Podejście to zakłada, że ilościowa CP została poddana walidacji wewnątrzlaboratoryjnej, w tym oszacowaniu precyzji pośredniej (określanej również jako odtwarzalność wewnątrzlaboratoryjna lub nieprecyzyjność).

Przy odpowiednim zastosowaniu podejście to, podobnie jak inne podejścia empiryczne, jest tak samo ważne jak podejście modelujące i powinno zapewnić konserwatywne, ale pragmatyczne oszacowanie MU.

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

C. Podejście międzylaboratoryjne

Wydajność metody międzylaboratoryjnej lub podejście EQAS

Podejście to ma zastosowanie w praktyce tylko wtedy, gdy badanie walidacyjne obejmuje wielośrodkowe, międzylaboratoryjne badanie przeprowadzone zgodnie z wcześniej zdefiniowanym protokołem eksperymentalnym.

Główne źródła zmienności można ocenić za pomocą badań międzylaboratoryjnych i dostarczyć oszacowań odchylenia standardowego powtarzalności (s_r), odtwarzalności (s_R) i błędu systematycznego (B) metody (w odniesieniu do znanej wartości odniesienia). Odtwarzalność (s_R) może być wykorzystana jako oszacowanie u_c związanego z pojedynczym wynikiem pomiaru uzyskanym przy użyciu tej ilościowej procedury CP.

Szacowanie niepewności pomiaru (MU)

C. Podejście międzylaboratoryjne

Oszacowanie odtwarzalności (s_R) może być użyte jako konserwatywne oszacowanie u_c powiązane z wynikiem. Laboratorium może, poprzez swój udział w EQAS, zweryfikować i wykazać ważność wybranego przez siebie podejścia do oszacowania MU.

Weryfikacja niepewności pomiaru

Niezależnie od podejścia zastosowanego przez laboratorium do oszacowania MU dla wyników uzyskanych przy użyciu określonej ilościowej CP, ważne jest, aby to oszacowanie MU zostało zweryfikowane, a jego prawdziwość stale monitorowana.

Można to osiągnąć poprzez regularne porównywanie z odpowiednią próbką QC, najlepiej z Certyfikowanym Materiałem Referencyjnym (CRM), jeśli jest dostępny, i/lub poprzez ocenę wydajności metody przy użyciu danych EQAS.

Weryfikacja niepewności pomiaru

MU dla określonego ilościowego CP, oszacowanego przez laboratorium, można również sprawdzić przez porównanie z danymi wygenerowanymi z odpowiedniego EQAS przy użyciu liczby E_n .

$$E_n = \frac{x - x_a}{\sqrt{U(x)^2 + U(x_a)^2}}$$

Gdzie x_a to wartość przypisana do badania EQAS, x to wynik laboratoryjny, a $U(x_a)$ i $U(x)$ to odpowiednio rozszerzone niepewności związane z każdym wynikiem.

Weryfikacja niepewności pomiaru

Monitorowanie $|E_n|$ wartości w czasie dostarcza Laboratorium ważnego narzędzia do oceny zgodności między jego oszacowaniem MU dla procedury ilościowej a faktycznym wykonaniem tej procedury. Pod warunkiem, że oszacowana MU jest mniejsza lub równa (\leq) wartości u_{c_Max} wymaganej przez WADA, uważa się, że gdy $|E_n|$ znajduje się:

- **Okolo jednego (1):** wówczas oszacowana jednostka organizacyjna jest dobrze zgodna z wynikami laboratorium w zakresie EQAS;

- **Wielokrotnie na poziomach znacznie mniejszych niż (\ll) jeden (1):** wtedy MU mogłoby być przeszacowane.

Pokazuje to, że historyczna wydajność laboratorium w EQAS w porównaniu z wartościami konsensusu międzylaboratoryjnego jest lepsza niż szacowana MU. Laboratorium powinno ocenić potrzebę ponownej oceny MU dla tego konkretnego ilościowego CP;

- **Wielokrotnie większy niż ($>$) jeden (1):** MU może być niedoszacowany, ponieważ wyniki laboratorium w EQAS są gorsze niż szacowane MU.

W takim przypadku należy ponownie ocenić przyczynę wysokiej wartości E_n . Jeśli to konieczne, należy podjąć kroki w celu ponownej oceny MU.

Lab Code	Target Standard Deviation (Relative uc Max (T)) (%)									
	10%									
	Triplicate values as reported by laboratories (µg/mL)			Truncated Mean (y _t) as reported In ADAMS (µg/mL)	Arithmetic Mean (y _i) * (µg/mL)	S _H (as reported by laboratories) (µg/mL)	RSD _i	n	z-score **	
	Y _{i,1}	Y _{i,2}	Y _{i,3}							
1	6.755	6.857	6.855	6.82	6.822	0.0583	0.85%	3	0.1	
2	6.67	6.25	6.31	6.48	6.48	0.21	3.24%	3	-0.4	
3	6.92	7.39	7.03	7.11	7.11	0.25	3.51%	3	0.5	
4	6.99	6.66	6.60	6.75	6.75	0.21	3.11%	3	0.0	
5	6.36	6.40	6.20	6.32	6.32	0.11	1.74%	3	-0.7	
6	7.21	6.60	6.78	6.86	6.86	0.32	4.60%	3	0.1	
7	6.604	6.678	6.914	6.73	6.732	0.162	2.41%	3	-0.1	
8	6.53	6.31	6.41	6.41	6.42	0.11	1.71%	3	-0.5	
9	6.68	6.62	6.66	6.65	6.65	0.031	0.46%	3	-0.2	
10	6.693	6.860	6.920	6.82	6.824	0.12	1.76%	3	0.1	
11	6.79	6.56	6.55	6.63	6.63	0.13	1.96%	3	-0.2	
12	6.94	7.29	7.58	7.27	7.27	0.32	4.40%	3	0.7	
13	6.672	6.654	6.567	6.63	6.631	0.056	0.84%	3	-0.2	
14	6.53	6.51	6.39	6.48	6.48	0.08	1.24%	3	-0.4	
15	6.72	6.85	7.00	6.86	6.86	0.14	2.04%	3	0.1	
16	6.54	6.34	6.31	6.39	6.40	0.13	2.03%	3	-0.5	
17	6.88	6.59	6.80	6.76	6.76	0.15	2.22%	3	0.0	
18	7.07	6.94	7.02	7.01	7.01	0.07	1.00%	3	0.4	
19	7.07	6.81	7.27	7.05	7.05	0.23	3.29%	3	0.4	
20	7.54	7.61	7.42	7.52	7.52	0.09	1.20%	3	1.1	
21	6.70	6.98	6.64	6.77	6.77	0.18	2.7%	3	0.0	
22	6.81	6.38	6.79	6.66	6.66	0.29	4.35%	3	-0.2	
23	6.48	6.95	6.52	6.64	6.65	0.26	3.91%	3	-0.2	
24	7.179	7.426	7.540	7.38	7.382	0.185	2.51%	3	0.9	
25	5.9927	6.0902	6.2078	6.10	6.0969	0.11	1.80%	3	-1.0	
26	6.65	6.62	6.60	6.63	6.62	0.02	0.30%	3	-0.2	
27	6.844	6.732	6.673	6.75	6.750	0.09	1.33%	3	0.0	
28	6.74	7.10	6.73	6.85	6.86	0.21	3.06%	3	0.1	
29	7.020	7.232	7.710	7.32	7.321	0.35	4.78%	3	0.8	
n					29					
Mean					6.78					
SD					0.326					
RSD(%)					4.8%					
Min					6.10					
Max					7.52					
Range					1.43					
Robust Mean (Assigned Value y) ^a					6.77					
Robust SD (S _H) ^a					0.31					
Relative Robust SD (%)					4.5%					
u (y) ^b					0.07					
U(y) ^c					0.14					

^a Huber Mean and Huber standard deviation calculated with the add-In AMC Robust Statistics v1.0

^b Uncertainty of the estimation of the assigned value y : $u(y) = \frac{1.25 \cdot s_R}{\sqrt{n}}$

Outliers (Grubb's test) are indicated in bold italics.

Questionable z scores (absolute z-score > 2.0 and < 3.0)
Unsatisfactory z-scores (absolute z-score ≥ 3.0)

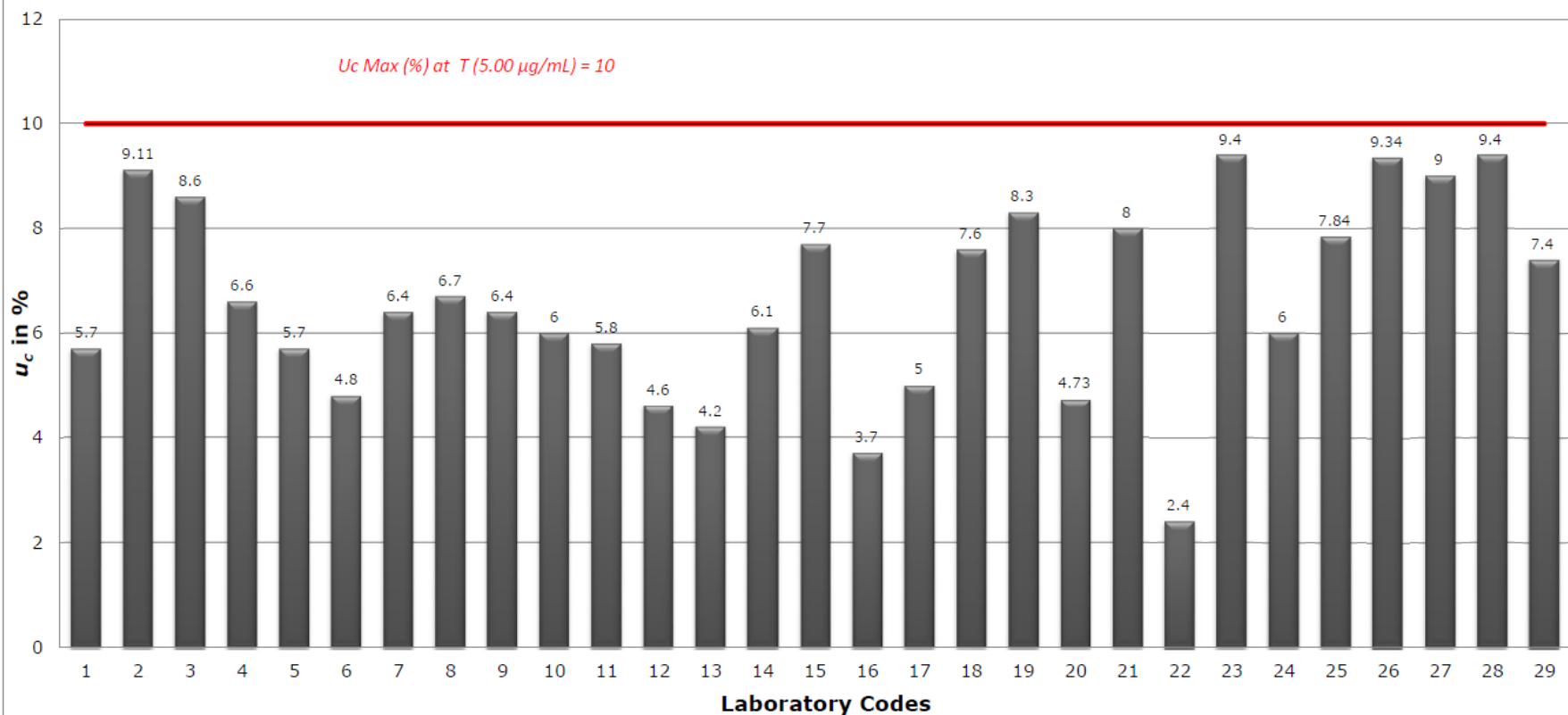
^c U(y): Expanded uncertainty of the estimation of the assigned value y

*Arithmetic Mean from the triplicate values provided by the Laboratories, used for the z-score evaluation without truncation

** All z-scores are truncated to one (1) decimal place as per ISL 2021 Art. 7.1.2.1., footnote 24.

Weryfikacja niepewności pomiaru

Figure 2: Relative Combined Standard Uncertainty (u_c , %) for Cathine Estimated by the Laboratories at the Threshold of 5.00 $\mu\text{g/mL}$



Weryfikacja niepewności pomiaru

$$E_n = \frac{x - x_a}{\sqrt{U(x)^2 + U(x_a)^2}}$$

$x = 6,66 \text{ ug/ml}$

$x_a = 6,78 \text{ ug/ml}$

$U(x) = 0,024$

$U(x_a) = 0,10$

$E_n = 1,16$

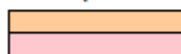


Lab Code	Target Standard Deviation (Relative uc Max (T)) (%)									
	10%									
	Triplicate values as reported by laboratories (µg/mL)			Truncated Mean (y _T) as reported in ADAMS (µg/mL)	Arithmetic Mean (y _A) * (µg/mL)	S _R (as reported by laboratories) (µg/mL)	RSD _i	n	z-score **	
	Y _{i,1}	Y _{i,2}	Y _{i,3}							
1	1.273	1.203	1.280	1.25	1.252	0.043	3.43%	3	-0.3	
2	1.51	1.42	1.48	1.47	1.47	0.034	2.30%	3	1.4	
3	1.354	1.363	1.407	1.37	1.375	0.03	2.18%	3	0.7	
4	1.333	1.345	1.351	1.34	1.343	0.00917	0.68%	3	0.4	
5	1.321	1.255	1.184	1.25	1.253	0.068	5.43%	3	-0.3	
6	1.24	1.24	1.21	1.23	1.23	0.02	1.63%	3	-0.5	
7	1.32	1.32	1.33	1.32	1.32	0.01	0.76%	3	0.3	
8	1.25	1.35	1.35	1.31	1.32	0.06	4.56%	3	0.2	
9	1.21	1.22	1.27	1.23	1.23	0.032	2.59%	3	-0.4	
10	1.352	1.394	1.324	1.35	1.357	0.035	2.58%	3	0.5	
11	1.270	1.267	1.233	1.25	1.257	0.02	1.59%	3	-0.3	
12	1.33	1.30	1.33	1.32	1.32	0.018	1.36%	3	0.2	
13	1.231	1.193	1.234	1.21	1.219	0.023	1.89%	3	-0.5	
14	1.300	1.299	1.311	1.30	1.303	0.007	0.54%	3	0.1	
15	1.22	1.22	1.17	1.20	1.20	0.03	2.49%	3	-0.7	
16	1.27	1.28	1.23	1.26	1.26	0.026	2.10%	3	-0.2	
17	1.32	1.32	1.31	1.31	1.32	0.006	0.46%	3	0.2	
18	1.271	1.250	1.271	1.26	1.264	0.012	0.9%	3	-0.2	
19	1.28	1.28	1.25	1.26	1.27	0.015	1.2%	3	-0.2	
20	1.270	1.245	1.188	1.23	1.234	0.04	3.24%	3	-0.4	
21	1.310	1.220	1.250	1.26	1.260	0.046	3.7%	3	-0.2	
22	1.29	1.27	1.28	1.28	1.28	0.01	0.78%	3	-0.1	
23	1.181	1.206	1.207	1.19	1.198	0.015	1.25%	3	-0.7	
24	1.30	1.28	1.31	1.29	1.30	0.01	0.77%	3	0.1	
25	1.39	1.32	1.23	1.31	1.31	0.08	6.09%	3	0.2	
26	1.3339	1.3587	1.3597	1.35	1.3508	0.02	1.48%	3	0.5	
27	1.26	1.26	1.29	1.27	1.27	0.02	1.57%	3	-0.2	
28	1.34	1.37	1.37	1.36	1.36	0.018	1.30%	3	0.5	
29	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	0.0012	0.09%	3	0.6	
n										29
Mean										1.29
SD										0.061
RSD(%)										4.7%
Min										1.20
Max										1.47
Range										0.3
Robust Mean (Assigned Value \hat{y}) ^a										1.29
Robust SD (S _R) ^a										0.06
Relative Robust SD (%)										4.7%
U(y) ^b										0.014
U(Y) ^c										0.028

^a Huber Mean and Huber standard deviation calculated with the add-in AMC Robust Statistics v1.0

^b Uncertainty of the estimation of the assigned value \hat{y} : $u(\hat{y}) = \frac{1.25 \cdot s_R}{\sqrt{n}}$

Outliers (Grubb's test) are indicated in bold italics.



Questionable z-scores (absolute z-score > 2.0 and < 3.0)

Unsatisfactory z-scores (absolute z-score ≥ 3.0)

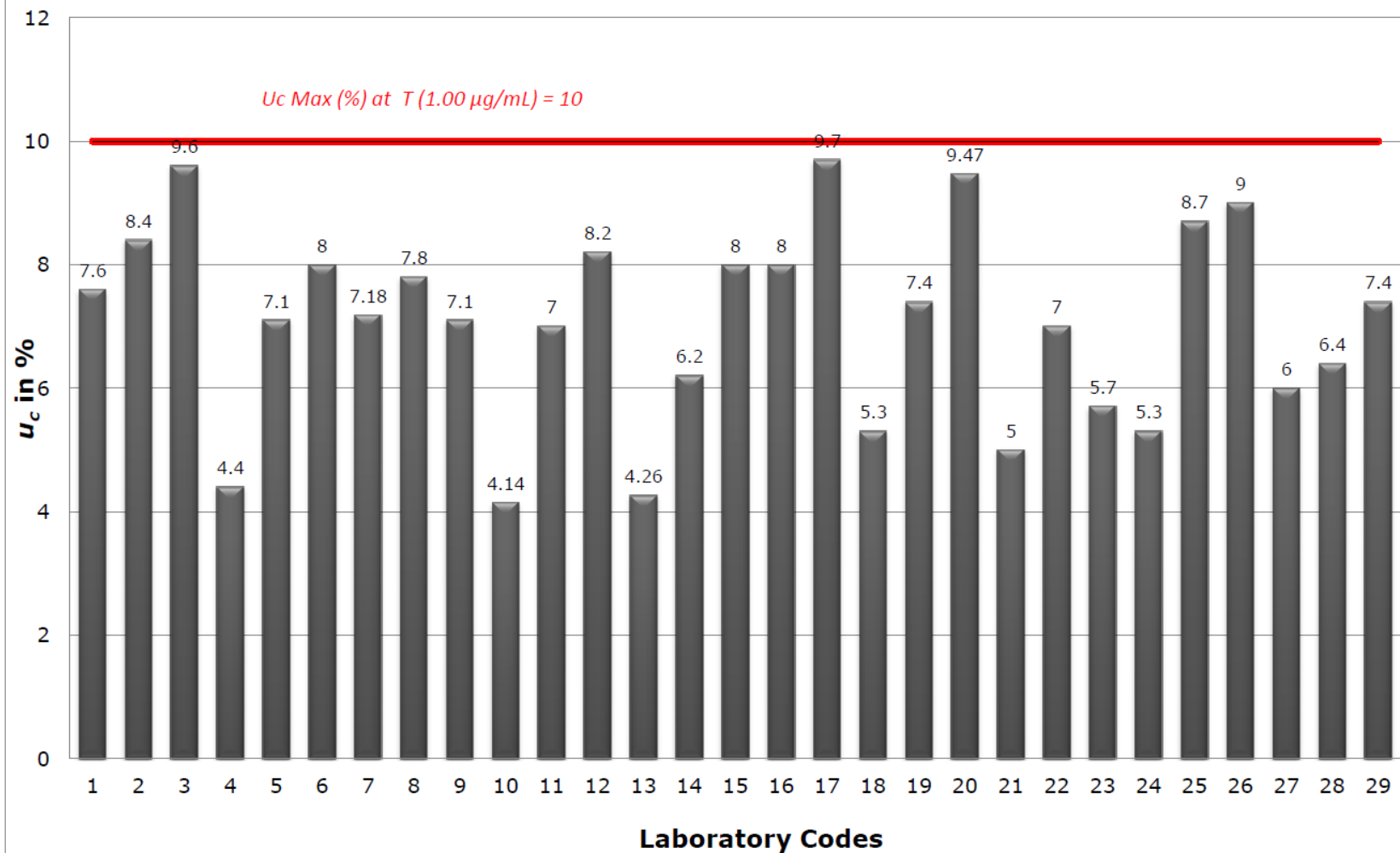
^c U(y): Expanded uncertainty of the estimation of the assigned value \hat{y}

*Arithmetic Mean from the triplicate values provided by the Laboratories, used for the z-score evaluation without truncation

** All z-scores are truncated to one (1) decimal place as per ISL 2021 Art. 7.1.2.1., footnote 24.

Weryfikacja niepewności pomiaru

Estimated by the Laboratories at the Threshold of 1.00 $\mu\text{g/mL}$



Weryfikacja niepewności pomiaru

$$E_n = \frac{x - x_a}{\sqrt{U(x)^2 + U(x_a)^2}}$$

$x = 1,31 \text{ ug/ml}$
 $x_a = 1,29 \text{ ug/ml}$
 $U(x) = 0,087$
 $U(x_a) = 0,10$

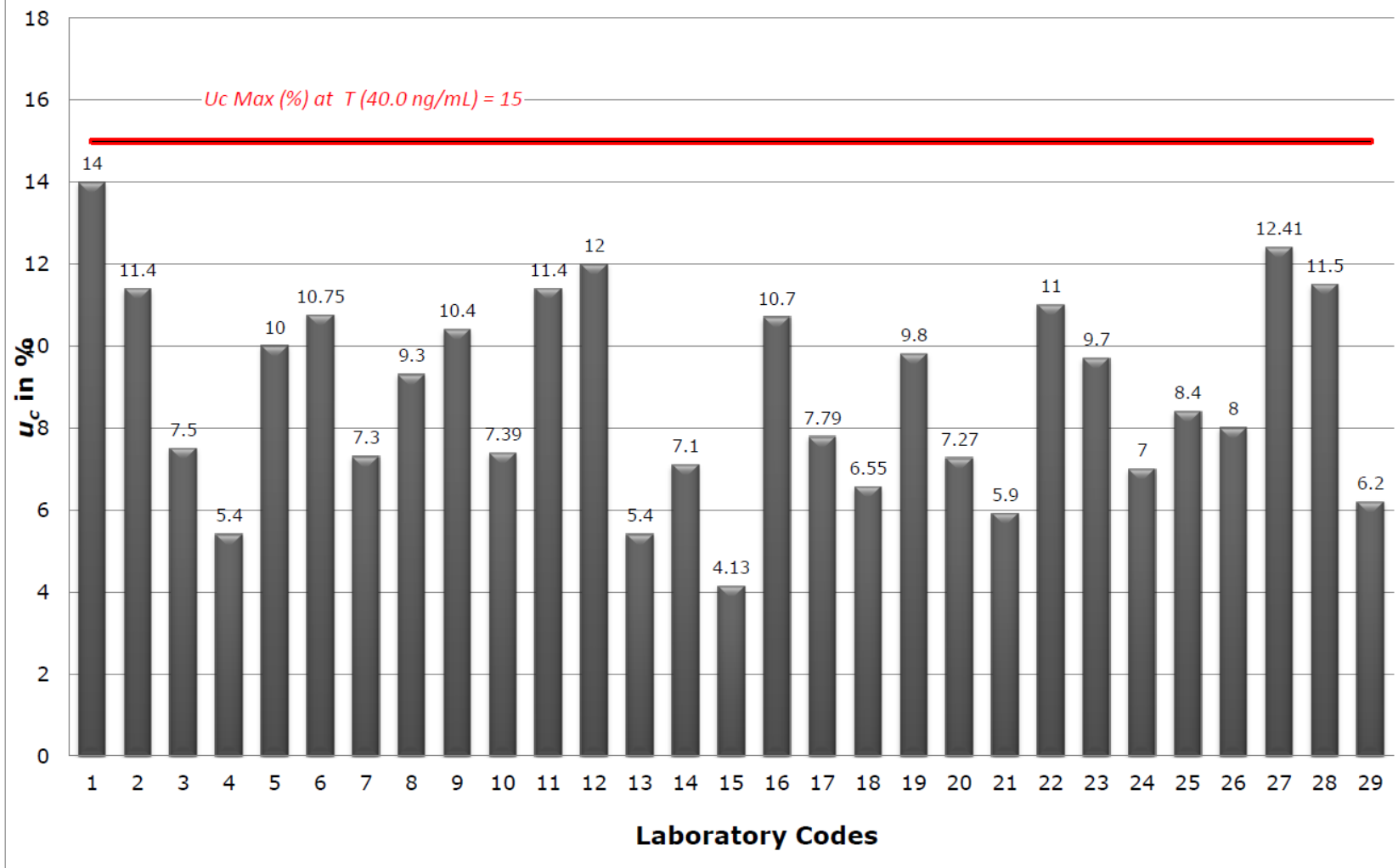
$E_n = 0,15$



Lab Code	Target Standard Deviation (Relative uc Max (T)) (%)								
	15%								
	Triplicate values as reported by laboratories (ng/mL)			Truncated Mean (y_i) as reported in ADAMS (ng/mL)	Arithmetic Mean (y_i) [*] (ng/mL)	S_n (as reported by laboratories) (ng/mL)	RSD _i	n	z-score **
$y_{i,1}$	$y_{i,2}$	$y_{i,3}$							
1	56.7	57.5	55.6	56.6	56.6	0.93	1.64%	3	0.1
2	58.54	57.75	58.57	58.2	58.29	0.47	0.81%	3	0.3
3	59.67	58.74	53.72	57.3	57.38	3.2	5.58%	3	0.2
4	54.24	52.25	52.32	52.9	52.94	1.13	2.13%	3	-0.4
5	51.79	53.49	51.99	52.4	52.42	0.93	1.77%	3	-0.4
6	52.57	53.49	52.74	52.9	52.93	0.49	0.93%	3	-0.4
7	53.5	56.9	56.0	55.5	55.47	0.98	1.76%	3	-0.1
8	55.3	55.9	55.1	55.4	55.4	0.39	0.70%	3	-0.1
9	55.5	55.5	59.3	56.7	56.8	2.19	3.86%	3	0.1
10	57.8	57.1	56.7	57.2	57.2	0.52	0.91%	3	0.1
11	57.96	58.86	58.85	58.5	58.56	0.52	0.89%	3	0.3
12	58.72	58.81	59.40	58.9	58.98	0.369	0.63%	3	0.4
13	53.5	52.5	56.3	54.1	54.1	2.00	3.70%	3	-0.2
14	52.71	52.68	53.89	53.0	53.09	0.69	1.30%	3	-0.3
15	58.3	56.8	58.3	57.8	57.8	0.87	1.51%	3	0.2
16	52.7	53.7	52.5	52.9	53.0	0.64	1.21%	3	-0.4
17	47.8	48.8	48.5	48.4	48.4	0.41	0.85%	3	-0.9
18	52.53	51.93	51.80	52.0	52.09	0.39	0.7%	3	-0.5
19	49.649	52.369	50.117	50.7	50.712	1.45	2.9%	3	-0.6
20	57.52	56.60	58.08	57.3	57.40	0.7	1.22%	3	0.2
21	60.3	61.8	59.1	60.4	60.4	1.35	2.2%	3	0.5
22	56.17	55.05	57.39	56.2	56.20	1.2	2.14%	3	0.0
23	58.29	57.08	55.93	57.1	57.10	1.18	2.07%	3	0.1
24	59.5	59.4	57.6	58.8	58.8	1.1	1.87%	3	0.3
25	57.69	59.21	58.17	58.3	58.36	0.78	1.34%	3	0.3
26	57.2	59.3	62.0	59.5	59.5	2.44	4.10%	3	0.4
27	57.30	66.70	60.90	61.6	61.63	4.74	7.69%	3	0.7
28	42.1	44.6	43.4	43.4	43.4	1.24	2.86%	3	-1.5
29	56.5	60.1	58.4	58.3	58.3	1.80	3.09%	3	0.3
n	29								
Mean	55.63								
SD	3.893								
RSD(%)	7.0%								
Min	43.37								
Max	61.63								
Range	18.3								
Robust Mean (Assigned Value \hat{y}) ^a	55.96								
Robust SD (S_R) ^a	3.40								
Relative Robust SD (%)	6.1%								
$u(\hat{y})$ ^b	0.79								
$U(\hat{y})$ ^c	1.58								

Weryfikacja niepewności pomiaru

Figure 2: Relative Combined Standard Uncertainty (u_{cr} %) for Formoterol
Estimated by the Laboratories at the Threshold of 40.0 ng/mL



Weryfikacja niepewności pomiaru

$$E_n = \frac{x - x_a}{\sqrt{U(x)^2 + U(x_a)^2}}$$

$x = 55,5 \text{ ng/ml}$

$x_a = 55,69 \text{ ug/ml}$

$U(x) = 0,073$

$U(x_a) = 0,15$

$E_n = 1,13$



Weryfikacja niepewności pomiaru

Należy podkreślić, że poszczególne $|En|$ wartości większe lub mniejsze niż jeden (1) niekoniecznie muszą uzasadniać działania, które mają zostać podjęte przez Laboratorium. Należy raczej monitorować historię wartości i ich tendencje.

Weryfikacja niepewności pomiaru

W przypadku zmiany ilościowej CP (etap ekstrakcji, warunki upochodnienia, wzorzec wewnętrzny itp.) wymagana jest ponowna walidacja procedury i ponowna ocena MU wyników uzyskanych przy użyciu zmienionej procedury. Konieczne jest sprawdzenie, czy ilościowa CP jest nadal adekwatna do celu (np. MU oszacowana przez laboratorium dla określonej ilościowej CP jest poniżej dopuszczalnego u_{c_Max} podanego np. w Tabeli WADA z TD2022DL).

Podsumowanie

1

Różne podejścia do wyznaczania niepewności

2

Przy wyznaczaniu niepewności wykorzystywanie:

- wewnętrznych kontroli jakości
- badań międzylaboratoryjnych / badań biegłości
- CRMs

3

W przypadku braków CRMs badania biegłości są kluczowe do oceny niepewności

Podsumowanie

4

Wartość niepewność zależy od budżetu niepewności

5

Jeśli laboratoria mają się ze sobą porównywać to należy wdrożyć wspólny protokół szacowania U w celu uzyskania porównywalnych danych

6

Należy również wdrożyć wspólny sposób raportowania wyników, aby uniknąć błędnego wrażenia U

7

Należy weryfikować U i w przypadku istotnych zmian ilościowych konieczne jest ponowne wyznaczenie niepewności

Dziękuję za uwagę

