МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)
INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ ISO Guide 35— 2015

Стандартные образцы

ОБЩИЕ И СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ СЕРТИФИКАЦИИ (АТТЕСТАЦИИ)

(ISO Guide 35:2006, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2017

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и основной порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены в ГОСТ 1.0—2015 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2015 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила, рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Уральский научно-исследовательский институт метрологии» (ФГУП «УНИИМ») Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 5

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 12 ноября 2015 г. № 82-П)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Армения	AM	Минэкономики Республики Армения
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Россия	RU	Росстандарт
Таджикистан	TJ	Таджикстандарт

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 декабря 2015 г. № 2120-ст межгосударственный стандарт ГОСТ ISO Guide 35—2015 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 декабря 2016 г.

5 Настоящий стандарт идентичен международному документу Руководство ИСО 35:2006 «Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации)» (ISO Guide 35:2006 Reference materials — General and statistical principles for certification, IDT). В стандарт внесены некоторые редакционные изменения, причины которых объяснены во введении к настоящему стандарту.

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им межгосударственные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

6 Введен ВПЕРВЫЕ

7 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Июль 2017 г.

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, 2017

В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 2
4 Обозначения 3
5 Планирование проекта сертификации (аттестации) 4
5.1 Общие положения 4
5.2 Подготовка проекта 4
5.3 Вопросы транспортирования 5
5.4 Отбор исходного материала 5
5.5 Исследование возможности осуществления проекта 5
5.6 Требуемые срок хранения и срок годности 5
5.7 Приготовление образца 6
5.8 Исследование однородности 7
5.9 Исследование стабильности 8
5.10 Выбор методов измерений 9
5.11 Сертификация (аттестация) 10
5.12 Краткое изложение плана проекта 10
6 Оценка неопределенности измерений 10
6.1 Основные положения по оценке неопределенности значения параметра (C)CO [(A)CO] 10
6.2 Основная модель для характеризации партии (C)CO [(A)CO] 11
6.3 Источники неопределенности 12
6.4 Вопросы, связанные с функциями распределения 12
6.5 Использование отношений 13
6.6 Выбор коэффициента охвата 13
6.7 Повторная сертификация (аттестация) 13
7 Исследование однородности 14
7.1 Преамбула 14
7.2 Образцы 14
7.3 Понятие однородности 15
7.4 Практика 15
7.5 Измерения 15
7.6 Статистически обоснованные схемы отбора проб и анализ тренда 16
7.7 Оценка исследования однородности 16
7.8 Исследование межэкземплярной однородности 17
7.9 Недостаточная повторяемость метода измерений 18
7.10 Внутриэкземплярная однородность 18
8 Исследование стабильности 19
8.1 Типы стабильности 19
8.2 Планы экспериментов 20
8.3 Оценка результатов 21
8.4 Мониторинг стабильности 23
8.5 Определение срока хранения в зависимости от долговременной стабильности 25
9 Определение значений параметров 25
9.1 Общие положения 25
9.2 Установление и демонстрирование прослеживаемости 26
9.3 Практические подходы 28
9.4 Схема измерений 28
9.5 Рассмотрение особенностей, связанных со свойствами 32
10 Оценка результатов и неопределенности 35
10.1 Модели 35
10.2 Формы представления данных 36
10.3 Распределения 36
10.4 Отбраковка данных 38
10.5 Оценивание данных 39
10.6 Оценивание неопределенности 40
10.7 Оценивание, основанное на неопределенности 41
10.8 Специальные вопросы 42
11 Сертификация (аттестация) 43
Приложение А (информационное) Статистические подходы 44
Приложение В (справочное) Примеры 48
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам 55
Библиография 56

Введение

Настоящий стандарт входит в серию межгосударственных стандартов в области стандартных образцов, гармонизированных с руководствами Международной организации по стандартизации (ISO), разработанными Комитетом по стандартным образцам (REMKO).

Настоящий стандарт идентичен международному документу — Руководству ИСО 35:2006 «Стандартные образцы. Общие и статистические принципы (сертификации) аттестации» (ISO Guide 35:2006 Reference materials — General and statistical principles for certification) и устанавливает требования к основным этапам работ при сертификации (аттестации) стандартных образцов.

Текст стандарта оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 1.5—2001 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Общие требования к построению, изложению, оформлению, содержанию и обозначению». В частности, текст некоторых разделов ISO Guide 35:2006 разделен по смысловому значению на основное положение, примечание(я) и пример(ы).

В настоящем стандарте учтен тот факт, что в ряде государств — членов МГС в соответствии с национальным законодательством в области обеспечения единства измерений приняты термины, различающиеся по наименованию, но идентичные по смысловой нагрузке. Это такие термины, как «сертифицированный стандартный образец» и «аттестованный стандартный образец», «сертифицированное значение» и «аттестованное значение», «сертификация стандартного образца» и «аттестация стандартного образца», «сертификат стандартного образца» и «паспорт стандартного образца», «отчет о сертификации» и «отчет об аттестации», «орган по сертификации» и «аттестующий орган». В тексте стандарта даны соответствующие двойные наименования терминов. При применении этих терминов рекомендуется учитывать терминологию, принятую в национальных стандартах.

В тексте сохранены обозначения и некоторые сокращения, прописанные в ISO Guide 35. Например, ANOVA (сокращенное от Analysis of Variance) — дисперсионный анализ, IDMS — масс-спектрометрия с изотопным разбавлением, GUM — Руководство по выражению неопределенностей.

Для лучшего восприятия в текст внесены отдельные слова и словосочетания, которых нет в оригинальном тексте. Определения терминов «межэкземплярная однородность» и «внутриэкземплярная однородность» приведены в соответствии с определениями, данными в ГОСТ 32934—2014 (Руководство ИСО 30:1992/Изменение 1:2008 к Руководству ИСО 30:1992) «Термины и определения, используемые в области стандартных образцов». Под термином «параметр (стандартного образца)», используемым по тексту документа, понимается величина, устанавливаемая в рамках сертификации (аттестации), — сертифицируемая (аттестуемая) характеристика. В текст документа внесены исправления описок, допущенных в ISO Guide 35:2006: в 10.6.2 и 10.6.3 исправлена идентификация подходов (подход B и подход C).

Предисловие к международному документу

ISO (Международная организация по стандартизации) является всемирной федерацией национальных организаций по стандартизации (организаций — членов ISO). Разработка международных стандартов обычно проводится техническими комитетами ISO. Каждая организация — член ISO, заинтересованная в деятельности, для которой технический комитет был создан, имеет право быть представленной в этом комитете. Сотрудничающие с ISO международные организации, как правительственные, так и неправительственные, также принимают участие в работе ISO. ISO тесно сотрудничает с Международной электротехнической комиссией (IEC) по всем вопросам стандартизации в области электротехники.

Международные стандарты разрабатывают в соответствии с правилами, установленными в директивах ISO/IEC, часть 2.

Проекты руководств, принятые соответствующими комитетом или группой, рассылаются организациям-членам на голосование. Для их опубликования в качестве руководства требуется одобрение не менее 75 % организаций-членов, принявших участие в голосовании.

Следует обратить внимание на то, что некоторые элементы настоящего стандарта могут быть предметом патентных прав. ISO не может считаться ответственной за обнаружение каких-либо или всех таких патентных прав.

ISO Guide 35:2006 подготовлен комитетом по стандартным образцам (REMCO).

Это третье издание отменяет и заменяет второе издание (ISO Guide 35:2006), все разделы которого, относящиеся к оценке неопределенности измерений, были тщательно пересмотрены. В это пересмотренное издание включено также соответствующее современным требованиям изложение технических вопросов, относящихся к производству и сертификации (аттестации) стандартных образцов.

Введение к международному документу

Производство, характеризация и сертификация (аттестация) стандартных образцов (СО) является ключевой деятельностью в совершенствовании и поддержании всемирной когерентной системы измерений. Как указано в руководствах 32 и 33 ИСО, сертифицированные (аттестованные) СО [ССО (АСО)] используют для калибровки, контроля качества и валидации методов, а также для приписывания значений другим материалам, которые, в свою очередь, также могут быть ССО (АСО). Кроме того, ССО (АСО) используются для поддержания или установления прослеживаемости к условным шкалам, таким как октановое число, шкалы твердости и pH. И последнее, но не менее важное — некоторые чистые вещества также используются для поддержания международной температурной шкалы.

Для изготовителей ССО (АСО) разработаны три руководства ISO, которые будут полезны в создании средств производства и сертификации (аттестации) СО и в обеспечении соответствия качества произведенных таким образом ССО (АСО) требованиям конечного потребителя. В ISO Guide 35 установлены требования, которые необходимо выполнить изготовителю ССО (АСО) для демонстрации своей компетентности, тогда как в настоящем руководстве даются разъяснения о том, как выполнить эти требования. На общем уровне ISO Guide 35 предлагает модели проведения исследований однородности, стабильности и характеризации материала СО. В ISO Guide 31 описаны форма и содержание сертификатов (паспортов) ССО (АСО).

Настоящее руководство в некоторой степени является интерпретацией руководства по выражению неопределенности в измерениях (GUM) в отношении особенностей производства ССО (АСО). В тех случаях, где это возможно, в настоящем руководстве даны ссылки на GUM, т. к. в последнем представлено подробное описание выполнения оценки неопределенности значения, полученного в результате измерений. Настоящее руководство дополняет GUM в плане предоставления дополнительных рекомендаций по включению неопределенностей от (остаточной) неоднородности партии и нестабильности материала СО в неопределенность значений параметров и по определению вклада этих неопределенностей.

Хотя настоящий стандарт разработан для обеспечения наилучшей практики при производстве и характеризации СО, его использование без тщательного анализа применимости его отдельных частей к конкретному ССО (АСО) все же может стать причиной установления значений параметров (и их неопределенностей) на неверной или ошибочной основе. Пользователь этого вида документации должен помнить, что она не может заменить «критическое мышление, интеллектуальную честность и профессиональное мастерство» (GUM:1993, 3.4.8). Качество такого «продукта», как ССО (АСО), в равной степени зависит как от этих аспектов, так и от использования подходящих процедур и методов.

Для корректной обработки и интерпретации экспериментальных данных при выполнении типовых проектов сертификации (аттестации) требуется глубокое знание материала и его свойств, методов измерений, используемых в процессе исследования однородности, стабильности и характеризации материала, наряду с глубоким знанием статистических методов. Именно объединение этих необходимых составляющих делает производство и сертификацию (аттестацию) СО столь сложными. Важнейшей задачей является сочетание этих составляющих для их успешной реализации в данных проектах.

Большинство положений настоящего стандарта относится к производству СО любых категорий. Такие требования, как прослеживаемость значений параметров, необходимость полной оценки неопределенности измерений, в числе других относятся к большинству категорий СО, что позволяет их использовать в качестве калибраторов или средств контроля метода или для приписывания значения другому материалу.

Фармакопейные эталоны и вещества создаются и распространяются фармакопейными уполномоченными организациями в соответствии с общими принципами настоящего стандарта. Для производства этих видов СО существуют конкретные руководства. Следует отметить, однако, что фармакопейные уполномоченные организации следуют иному подходу при обеспечении потребителя информацией, содержащейся в сертификатах анализа и о сроках годности. Кроме того, не указывается неопределенность их приписанных значений, так как это не требуется предписанным применением этих СО в соответствующих руководствах.

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

Стандартные образцы

ОБЩИЕ И СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ СЕРТИФИКАЦИИ (АТТЕСТАЦИИ)

Reference materials. General and statistical principles for certification

Дата введения — 2016—12—01

1 Область применения

В настоящем стандарте рассмотрены статистические принципы, способствующие пониманию и разработке надежных методов приписывания значений параметров стандартного образца, включая оценку связанной с ними неопределенности и установления их метрологической прослеживаемости. Стандартные образцы (СО), проходящие все этапы сертификации (аттестации), описанные в настоящем стандарте, обычно сопровождаются сертификатом (паспортом) и называются сертифицированными (аттестованными) стандартными образцами [ССО (АСО)]. Настоящий стандарт будет полезен для установления возможности применения ССО (АСО) как средств обеспечения сравнимости, точности и сопоставимости результатов измерений с национальными и международными шкалами.

Для того чтобы быть сопоставимыми внутри лаборатории, между лабораториями и во времени, измерения должны быть прослеживаемы к соответствующим опорным значениям. ССО (АСО) играют ключевую роль в реализации концепции прослеживаемости результатов измерений в химии, биологии, физике и других областях науки, имеющих дело с материалами и/или образцами. Лаборатории используют эти ССО (АСО) в качестве легкодоступных эталонов для установления прослеживаемости результатов своих измерений к международным эталонам.

Для значений свойств, воспроизводимых ССО (АСО), во время его производства можно установить прослеживаемость к единицам системы СИ или другим единицам, согласованным на международном уровне. Настоящий стандарт объясняет, как можно разработать методы, которые приведут к установленным значениям параметров, имеющим прослеживаемость к соответствующим опорным значениям. Настоящий стандарт охватывает обширный круг материалов (матриц) — от газовых смесей до биологических материалов и очень широкий диапазон параметров — от химического состава до физических и иммунологических свойств.

Подходы, описанные в настоящем стандарте, не являются исчерпывающимися по всем аспектам производства СО и установления значений их параметров, включая связанные с ними неопределенности. Подходы, изложенные в настоящем стандарте, следует рассматривать как основные подходы к производству и приписыванию значений для больших групп СО, но в каждом конкретном случае может возникнуть необходимость в соответствующих корректировках. Описанные статистические методы иллюстрируют изложенные подходы и предполагают, например, нормально распределенные данные. В частности, когда данные распределены ненормально, предпочтение может отдаваться другим статистическим методам для получения достоверных значений параметров и связанных с ними неопределенностей. В настоящем стандарте описаны в общих чертах основные этапы выполнения проектов по производству ССО (АСО).

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использованы нормативные ссылки на нижеперечисленные стандарты. Для датированных ссылок применяют только указанное издание ссылочного документа. Для недатированных ссылок применяют последнее издание ссылочного документа (включая все его изменения).

Издание официальное

ISO 3534-1, Statistics — Vocabulary and symbols — Part 1: Probability and general statistical terms (Статистика. Словарь и обозначения. Часть 1. Вероятность и общие статистические термины)

ISO Guide 30, Terms and definitions used in connection with reference materials (Термины и определения, используемые в области стандартных образцов)

Guide to the expression of uncertainty in measurement. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 1993[1] (Руководство по выражению неопределенности в измерениях. МБМВ, МЭК, МФКХ, ИСО, ИЮПАК, ИЮПАП, МОЗМ, 1993)

International vocabulary of basic and general terms in metrology. BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML, 1993 (Международный словарь основных и общих терминов в метрологии. МБМВ, МЭК, МФКХ, ИСО, ИЮПАК, ИЮПАП, МОЗМ)

Примечание — «Руководство по выражению неопределенности в измерениях» будет в дальнейшем именоваться GUM, а «Международный словарь основных и общих терминов в метрологии» — VIM.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины и определения, приведенные в ISO 3534-1, ISO Guide 30 и VIM, и некоторые дополнительные термины. Используемые обозначения приведены в разделе 4.

3.1 **стандартный образец** (reference material); СО (RM): Материал (*вещество*), достаточно однородный(ое) и стабильный(ое) по отношению к одному или нескольким определенным свойствам, для того чтобы его использовать в соответствии с назначением в измерительном процессе.

Примечания

1 Стандартный образец — это общее понятие.

2 Свойства могут быть количественными или качественными (например, идентичность веществ или объектов).

3 Использование может включать калибровку (градуировку) измерительной системы, оценивание пригодности методики измерений, приписывание значений свойств другим материалам и контроль качества.

4 Один и тот же СО не может использоваться и для калибровки (градуировки), и для валидации результатов в одной и той же методике измерений.

3.2 **сертифицированный стандартный образец;** ССО (аттестованный стандартный образец, АСО) (certified reference material, CRM): Стандартный образец, одно или несколько определенных свойств которого установлены метрологически обоснованной процедурой, сопровождаемый сертификатом (паспортом), в котором приведены значение этого свойства, связанной с ним неопределенности и утверждение о метрологической прослеживаемости.

Примечания

1 Значения могут быть выражены и как качественные характеристики, такие как идентичность или последовательность. Неопределенности для таких характеристик могут быть выражены как вероятности.

2 Метрологически обоснованные процедуры производства и сертификации (аттестации) СО описаны в том числе в ISO Guide 34 [2] и настоящем стандарте.

3 В ISO Guide 31 [4] даны рекомендации по содержанию сертификатов (паспортов).

3.3 **значение параметров**[2] (стандартного образца) [property value (of a reference material)]: Значение, приписываемое величине, представляющей физическое, химическое или биологическое свойство [сертифицированного (аттестованного)] СО.

3.4 **характеризация** (characterization) (для СО): Процедура определения значений свойств СО как часть процесса сертификации (аттестации).

Примечания

1 В ходе процесса характеризации получают значения свойств, подлежащих количественному измерению.

2 При сертификации (аттестации) партии характеризация относится к значениям свойств всей партии.

3.5 **межэкземплярная однородность** (between-bottle homogeneity): Постоянство одного или нескольких определенных свойств в разных экземплярах СО.

Примечание — Термин «межэкземплярная однородность» используют для разных видов упаковки (например, пробирок, пузырьков, ампул, флаконов, бутылок и т. п.) и других геометрических форм исследуемых СО.

---

[1] Эта редакция была откорректирована и напечатана в 1995 г.

[2] Под значением параметра (стандартного образца) здесь и по тексту документа понимается значение сертифицируемой (аттестуемой) характеристики (стандартного образца).

3.6 **внутриэкземплярная однородность** (within-bottle homogeneity): Однородность материала СО в одном экземпляре.

3.7 **смешивание** (blending): Изготовление смеси из двух или нескольких матричных материалов для получения материала с определенными свойствами.

3.8 **матричный материал** (matrix material): Материал, отобранный из окружающей среды, промышленного производства или в ином месте.

Примеры — Почва, питьевая вода, воздух.

3.9 **добавка** (spiking): Добавление известного количества соединения или элемента к матричному материалу.

3.10 **кратковременная стабильность** (short-term stability): Стабильность установленного значения свойства СО во время его транспортирования при определенных условиях.

3.11 **долговременная стабильность** (long-term stability): Стабильность установленного значения свойства СО в условиях хранения, определенных изготовителем СО.

3.12 **срок службы (стандартного образца)** (life time (of a reference material): Временной интервал, в течение которого СО может быть использован[1].

3.13 **срок годности** (shelf-life) [CO/CCO(ACO)]: Временной интервал, в течение которого изготовитель СО гарантирует его стабильность.

Примечание — Как описано в ISO Guide 31, срок годности равен сроку действия сертификата (паспорта) СО.

4 Обозначения

A_i — оценка смещения (ANOVA)
A — число групп (ANOVA)
B_i — оценка смещения (ANOVA)
b — число подгрупп (ANOVA)
ε — оценка погрешности[2] (ANOVA)
k — коэффициент охвата
MS — квадрат среднего (ANOVA)
n — число наблюдений
n_0 — (эффективное) число членов (под)групп (ANOVA)
p — число лабораторий в межлабораторном эксперименте
s_{bb} — стандартное отклонение вследствие межэкземплярной неоднородности
s_{lor} — стандартное отклонение вследствие недостаточной повторяемости
s_{lts} — стандартное отклонение вследствие долговременной нестабильности
s_r — стандартное отклонение повторяемости
s_{stab} — стандартное отклонение вследствие нестабильности
s_{sts} — стандартное отклонение вследствие кратковременной нестабильности
s_{wb} — стандартное отклонение вследствие внутриэкземплярной неоднородности
SS — сумма квадратов (ANOVA)
u_{bb} — стандартная неопределенность от межэкземплярной неоднородности
u_{char} — стандартная неопределенность от характеризации
u_{CRM} — стандартная неопределенность значения параметра
u_{lts} — стандартная неопределенность от долговременной нестабильности
u_{sts} — стандартная неопределенность от кратковременной нестабильности
U_{CRM} — расширенная неопределенность значения параметра
x_{char} — значение параметра, полученное при характеризации
x_{CRM} — значение параметра ССО (ACO)
δx_{bb} — оценка погрешности от межэкземплярной неоднородности

---

[1] Временной интервал, в течение которого СО может быть использован после вскрытия упаковки.

[2] В тексте настоящего стандарта термин «оценка погрешности» используется в строго статистическом смысле, т. е. разность между наблюдаемым значением и его математическим ожиданием.

δx_{lts} — оценка погрешности от долговременной нестабильности
δx_{sts} — оценка погрешности от кратковременной нестабильности
x_{ij} — результат отдельного измерения в эксперименте (ANOVA)
μ — математическое ожидание

Примечания

1 В некоторых разделах обозначения использованы для иллюстрации типичных подходов решения статистических вопросов в проектах по сертификации (аттестации). Такие обозначения объяснены в тексте.

2 Обозначения *MS* и *SS* взяты из литературы и не соответствуют правилам ISO в отношении использования этих обозначений. Однако для ясности предпочтение отдано условным обозначениям в научной литературе.

5 Планирование проекта сертификации (аттестации)

5.1 Общие положения

Производство ССО (ACO) требует большого объема планирования перед началом любых реальных работ по проекту. Основная часть планирования относится к количеству необходимого материала, а также к исследованиям однородности, стабильности и к характеризации. Планирование также предусматривает выбор подходящих методов измерений для этих исследований. Число отбираемых проб также очень важная составная часть в процессе планирования. Число проб и количество исходного материала зависят от всех этих факторов. В разделах об исследованиях однородности (раздел 7), исследованиях стабильности (раздел 8) и характеризации (разделы 9 и 10) будут даны рекомендации о том, как планировать и применять эти процедуры в проекте сертификации (аттестации). Исследование целесообразности разработки ССО (ACO) может быть также частью плана проекта.

5.2 Подготовка проекта

Планирование проекта начинается с определения, какой ССО (ACO) должен быть разработан.

Пример — Типичный пример такого определения приводится ниже:

«подготовка ССО (ACO) почвы, содержащего серию следовых элементов на уровнях содержания, значимых для химического анализа окружающей среды, с неопределенностью сертифицированных (аттестованных) значений менее или равной x %».

Это определение достаточно хорошо раскрывает проект. То, что важно для химии окружающей среды, может отличаться от случая к случаю, но существенно ограничивает круг материалов. Например, слово «почва» ограничивает число вариантов для матрицы. Во всех случаях важно указать, что предполагается разрабатывать. На стадии планирования проекта это определение может быть более подробным. И наконец, допускаемое значение неопределенности указывает на то, что материал будет соответствовать своему назначению. Например, неопределенности сертифицированных (аттестованных) значений СО, применяемых для калибровки, должны быть значительно меньше, чем неопределенности сертифицированных (аттестованных) значений образцов, предназначенных для валидации аналитических методов измерения содержания следовых элементов в природных материалах.

Правильный выбор «установленных опорных значений», к которым устанавливается прослеживаемость значений параметров, является основным вопросом при планировании проекта сертификации (аттестации); он в значительной степени зависит от того, какие основы для сравнения имеются в наличии, что необходимо для того, чтобы конкретный ССО (ACO) служил лабораториям, ежедневно выполняющим эти измерения, и что технически целесообразно. В связи с тем что ССО (ACO) используют в первую очередь для обеспечения прослеживаемости последующих измерений, выбор правильных основ для сравнения является решающим для значения изготовленного ССО (ACO) как в метрологическом, так и в коммерческом плане.

Также необходимо установить область, в которой планируется применять ССО (ACO). В большинстве случаев область применения очевидна из определения проекта, но иногда она требует дальнейшей разработки. Такая область применения не исключает другие виды применения, но следует иметь в виду, что такое применение может быть не указано в сертификате (паспорте) или другой представленной документации. Область, в которой предполагается применять СО, может предписываться законодательными актами или международными договорами.

5.3 Вопросы транспортирования

Перед началом фактической работы важно решить, можно ли перевозить уже готовый ССО (АСО) согласно существующим правилам. Многие ССО (АСО) представляют собой опасность для здоровья или безопасности при непосредственном воздействии этого материала на человека. Надлежащая упаковка и соответствующая маркировка являются требованиями, имеющими первостепенное значение при транспортировании (потенциально) опасной продукции. Иногда законы или правила запрещают транспортирование материалов, имеющих определенные свойства (например, вирусы, болезни), что может означать запрет ССО (АСО) на продажу. Поэтому перед началом реального проекта сертификации (аттестации) рекомендуется рассмотреть все аспекты транспортирования и упаковки.

5.4 Отбор исходного материала

Первой задачей в проекте сертификации (аттестации) является получение достаточного количества исходного материала с желаемыми параметрами. В отношении матричных материалов следует отметить, что могут существовать ограничения, касающееся параметров этих материалов. Некоторые сочетания «материал — параметр» очень редки или могут быть редкими в комбинации с другими параметрами. Часто необходимо найти компромисс. В некоторых случаях эту проблему можно решить, используя методы смешивания и/или добавок.

Количество необходимого материала определяется следующим:

- число необходимых экземпляров (С)СО [(А)СО];
- необходимость исследования возможности разработки (С)СО [(А)СО];
- число проб, необходимых для исследования однородности;
- число проб, необходимых для исследования стабильности;
- число проб, необходимых для характеризации разрабатываемого ССО (АСО);
- количество материала, необходимого для одного измерения.

Требуемое количество проб исходного материала ССО (АСО) — это прежде всего коммерческий вопрос, и он должен быть заранее тщательно спланирован. Важным является число экземпляров ССО (АСО), которое предполагается реализовать в течение срока годности ССО (АСО). В связи с тем что срок годности зависит от стабильности, его величина также влияет на количество необходимого исходного материала.

Пример — Микробиологическим материалам свойственна ограниченная стабильность, и поэтому ожидается, что срок их годности будет короче, чем для сухой осадочной породы, сертифицированной (аттестованной) по следовым элементам. При запланированном равном числе экземпляров, которое предполагается распространить за год, число экземпляров, необходимых для микробиологического образца, будет меньше, чем для сухой осадочной породы. С другой стороны, намного больше экземпляров может потребоваться для исследования стабильности микробиологических ССО (АСО) в первый(е) год(ы) или в течение всего срока годности материала.

5.5 Исследование возможности осуществления проекта

В тех случаях, когда возникают сомнения относительно возможности изготовления и характеризации достаточно однородного и стабильного ССО (АСО), может потребоваться исследование возможности осуществления проекта [11]. Вопросы, касающиеся наилучшего способа подготовки пробы, стабильности материала или пригодности образца назначению, могут вызвать необходимость включения исследований возможности осуществления запланированных работ в проект [11, 12]. Иногда исследование возможности осуществления проекта проводят для того, чтобы дать возможность лабораториям, которые, вероятно, будут участвовать в характеризации образца, точно настроить свое оборудование и отработать свои методы и процедуры. Для исследования возможности осуществления проекта относительно проведения характеризации рекомендуется иметь партию материала, незначительно отличающегося от исходного материала СО.

5.6 Требуемые срок хранения и срок годности

Ожидаемый срок хранения СО является важным аспектом при планировании проекта сертификации (аттестации). Другим показателем, связанным со стабильностью, является срок годности ССО (АСО). В зависимости от природы механизмов, влияющих на стабильность материала, можно предусмотреть различные меры по улучшению срока хранения и/или срока годности.

Пример — Влияние воды — это один из первых аспектов, требующих рассмотрения, т. к. чрезмерное высушивание или слишком высокое содержание воды может дестабилизировать материал. Во многих случаях влажность играет ключевую роль в механизмах, ведущих к нестабильности матрицы и/или параметров. В других случаях следует предусмотреть стерилизацию или пастеризацию материала для прекращения бактериальной активности. Однако эти меры могут также отрицательно влиять на стабильность.

Необходимую информацию о стабильности и условиях хранения можно найти в литературе или получить от пользователей образцов аналогичных типов (в промышленности и т. п.). При приготовлении растворов различные добавки могут увеличить срок годности и/или срок хранения. Срок годности материала зависит от условий хранения, а также от качества исследования стабильности. Последнее определяет границы экстраполяции результатов (см. 8.5).

5.7 Приготовление образца

5.7.1 Преамбула

Трудно дать общее руководство по приготовлению СО. В этом подразделе предполагается дать рекомендации по некоторым конкретным аспектам, не претендуя на исчерпывающий охват. Это подборка наиболее часто встречающихся аспектов, требующих тщательного рассмотрения для успешной реализации проектов сертификации (аттестации).

5.7.2 Синтетические материалы

Синтетические СО, такие как чистые вещества, растворы и газовые смеси, готовятся совершенно другим способом, чем большинство матричных СО. При приготовлении чистых веществ для уменьшения общего количества примесей могут потребоваться методы очистки. Выбор этих методов зависит от основного исследуемого компонента и может включать перегонку и/или рекристаллизацию. После процесса разделения [при приготовлении партии ССО (АСО)], партия готовится так, как описано в 5.7—5.9.

Примечание — Многие растворы и газовые смеси готовятся с использованием методов гравиметрии, для которых можно получить хорошо установленный бюджет неопределенности. Чистота (или состав) исходных материалов входит в модель расчета состава изготавливаемого ССО (АСО), как и его неопределенность. Для приготовления партий образца также широко используются волюметрические методы. Обычно волюметрические методы немного проще в применении, но они, как правило, связаны с более высокой неопределенностью, чем гравиметрия.

5.7.3 Смешивание материалов

Если предполагается, что определенное значение параметра будет очень высоким или очень низким, то может рассматриваться способ смешивания двух или более матриц. Этот процесс лучше всего осуществляется с матрицами аналогичных видов, хотя понятие «аналогичный вид» может иметь широкое разнообразие значений. Для правильного смешивания материал должен быть в таком состоянии, чтобы предотвратить агломерацию частиц.

Примечание — Обычно доминирующим фактором является содержание влаги в рассматриваемых материалах. Если материал высушен на воздухе, то, как правило (но, конечно, не всегда), агломераты исчезают в процессе хорошего смешивания. Это же справедливо для материалов, которые ведут себя как суспензии. Существует потенциальная проблема, что агломераты не исчезнут во время смешивания. Некоторый уровень агломерации частиц может быть неизбежен. Например, соевый порошок, содержащий менее 2 % воды, все еще клейкий.

Еще одно требование к надлежащему смешиванию состоит в том, чтобы плотность и распределение частиц смешиваемых материалов по размерам были в достаточной степени аналогичными, а распределения по размерам — достаточно узкими. Это существенно уменьшит опасность сегрегации. Используя подходящую технологию и правильно применяя методы уменьшения размеров частиц и смешивания, как правило, можно получить партию материала, имеющего качественные свойства в отношении однородности и стабильности.

В случае сомнения смешанный материал можно подвергнуть быстрому исследованию однородности, когда несколько порций смешанного материала исследуется на однородность сертифицируемых (аттестуемых) параметров. Такое исследование можно провести на небольшом, но достаточном для получения некоторого представления об однородности числе порций.

Примечание — Обычно считается, что 10 порций могут дать достоверные результаты для принятия решения о пригодности смешанного материала для дальнейшей обработки.

5.7.4 Метод добавок

В некоторых случаях метод добавок может рассматриваться как подходящий метод для производства СО.

Примеры

1 Такие случаи включают экстракты, приготовленные из твердых материалов.

2 Еще одним примером может служить серия из трех ССО (АСО) содержания полихлорбифенилов в свином жире, где ССО (АСО) при повышенных температурах является жидкостью.

3 Другими примерами, где добавки являются хорошим методом для получения ССО (АСО) с необходимыми параметрами, являются, например, жидкости, металлы и сплавы, масла и воздух производственных помещений.

Основная проблема при применении добавок состоит в достижении достаточной однородности и стабильности исходного материала СО. Используя подходящий метод добавок, можно получить материал, отвечающий требованиям однородности и стабильности даже для твердых материалов.

Пример — Подходящим методом добавок для твердых материалов является, например, метод «начального смачивания», когда добавляемый компонент растворяется в необходимом количестве растворителя, достаточного как раз для полного смачивания поверхности твердого материала. Растворитель должен быть выбран таким образом, чтобы можно было контролировать скорость его испарения. Если скорость испарения слишком высока, добавка снова может выделиться из пор и образовать скопления. В этом случае связь добавки с поверхностью не будет слишком хорошей, что влияет на стабильность материала. Слишком низкие скорости испарения могут привести к миграции других компонентов, присутствующих в матрице и даже к их потере.

Однако для некоторых групп матричных СО введение добавок является очевидно неподходящим методом для получения материала с необходимыми значениями сертифицируемых (аттестуемых) параметров, т. к. он может привести к поведению СО, совершенно отличному от поведения обычных образцов. Как правило, могут возникнуть различия в соединениях, встречающихся в природе и добавленных аналитах, ведущие к различиям, например, в поведении при экстракции. Поэтому следует контролировать эквивалентность добавляемого материала природным (загрязненным) материалам, чтобы материал был представительным по отношению к реальным пробам.

5.7.5 Гомогенизация и деление

Отобранный материал обычно проходит несколько подготовительных этапов перед тем, как превратиться в СО. Необходимые этапы в этом процессе включают, например, сушку, уменьшение размеров частиц, просеивание, консервацию и деление/фасовку. На стадии планирования проекта должно быть известно, сколько времени и усилий займет приготовление образца. Например, можно приготовить отобранный материал таким способом, что для измерений его можно использовать непосредственно в виде экстракта. Но во многих случаях предпочтительно, чтобы в процессе приготовления отобранный материал по возможности оставался в своем первоначальном состоянии, хотя в результате этого процесса неоднородность материала должна уменьшаться, а стабильность — улучшаться.

Выбор методов приготовления образца обусловлен требованиями к его неопределенности и к сроку хранения. Следует учитывать, что способ приготовления разрабатываемого СО также влияет на возможное применение этого материала. Например, поставка экстракта сделает невозможной проверку точности этапа экстракции в лаборатории заказчика. Поэтому при выборе метода приготовления сырья для СО следует иметь в виду область применения этого ССО (АСО).

5.8 Исследование однородности

Исследование однородности необходимо при выполнении проектов сертификации (аттестации) партии для демонстрации достаточной однородности между упаковками (экземплярами) партии. Вопросы обеспечения качества имеют такое же важное значение, как и определение остаточной дисперсии между экземплярами партии, которая является составляющей частью неопределенности и подлежит включению в оценку неопределенности значения параметра ССО (АСО).

Примечания

1 Даже если ожидается, что материал однородный, как в случае с растворами, оценка межэкземплярной неоднородности необходима.

2 При сертификации (аттестации) твердых СО, включая суспензии и осадки, необходимо предусмотреть исследование однородности внутри экземпляров для определения минимальной представительной пробы. В принципе, это исследование однородности не увеличивает неопределенность значения сертифицируемого (аттестуемого) параметра. Число необходимых дополнительных проб зависит преимущественно от исследования межэкземплярной однородности. Минимальное число произвольно выбираемых экземпляров обычно варьируется от 10 до 30, но не должно быть менее 10.

3 Для определения оптимального числа проб для исследования однородности рекомендуются статистически обоснованные методы. В таких методах обычно учитывается невозможность обнаружения какой-либо неоднородности, например, из-за неопределенности измерений. Кроме того, число экземпляров зависит от размера партии, т. к. число проб, отобранных из партии, должно считаться «представительным» для всей партии. Это требование должно быть сопоставлено с неопределенностью измерений, являющейся (в условиях повторяемости) функцией стандартного отклонения повторяемости измерений и связанной с числом параллельных измерений. Вышеупомянутые статистические методы могут быть полезны в выборе лучшего похода при определении соотношения между числом экземпляров и числом параллельных измерений.

5.9 Исследование стабильности

Исследование стабильности проводится с целью определения остаточной степени нестабильности исходного материала СО после его приготовления или подтверждения стабильности образца. Даже «стабильные» материалы могут продемонстрировать нестабильность для одного или нескольких значений параметров. В (заданных) условиях различается стабильность:

- при хранении (долговременная стабильность);
- транспортировании (кратковременная стабильность).

При определении бюджета неопределенности от эффектов нестабильности аспекты обеспечения качества так же важны, как при исследовании однородности. Долговременная стабильность касается остаточной нестабильности значений параметров ССО (АСО) при заданных условиях хранения. Поэтому важно определить эти условия и исследовать стабильность материала в них. Исходная температура должна быть выбрана таким образом, чтобы практически исключать нестабильность материала при этой температуре. Многие биологические и природные СО проявляют некоторую степень нестабильности, несмотря на все старания определить/установить оптимальные условия хранения.

В идеале условия транспортирования следует выбирать таким образом, чтобы нестабильность материала во время транспортирования не превышала нестабильности хранения этого образца на полках изготовителя. Кратковременная стабильность поэтому рассматривается как составляющая неопределенности только в тех случаях, когда транспортирование ССО (АСО) (например, от изготовителя потребителю) влияет на стабильность материала больше, чем условия хранения.

Примечания

1 Исследование кратковременной стабильности обычно проводят при разных температурах, для того чтобы изучить влияние различных температур на параметры материала. Температура образцов может изменяться во время транспортирования от минус 50 °С до плюс 70 °С в зависимости от вида упаковки и способа транспортирования. На основе изученных влияний можно определить условия транспортирования и разработать инструкции по упаковке, эффективно устранив нежелательные побочные явления. Кратковременное исследование стабильности обычно занимает один-два месяца, но этот срок может быть продлен, если одновременно устанавливаются оптимальные условия хранения.

2 Исследование стабильности требует значительного количества экземпляров. Для каждого отдельного эксперимента желательно иметь более одного экземпляра. В связи с тем что большинство исследований долговременной стабильности продолжаются 24—36 мес. обычно с пятью-шестью отдельными экспериментами, для каждой температуры требуется не менее 10—12 экземпляров. Если планом предусмотрены различные температуры, число экземпляров должно быть увеличено (умножено) соответственно. Для исследования кратковременной стабильности обычно используются 3—5 отдельных экспериментов в течение двух недель. Если следовать тем же доводам, что и для исследования долговременной стабильности, то для исследований кратковременной стабильности число экземпляров будет равно 6—10 для каждой температуры. Число экземпляров, требующихся для исследования стабильности, будет зависеть от неоднородности материала. Если материал неоднороден, предпочтительно делать отдельные определения с использованием нескольких экземпляров, а не повторные определения на малом числе экземпляров.

3 При проведении исследования стабильности для сертификации (аттестации) партии предпочтительно работать в условиях повторяемости. Иначе расчетная неопределенность от нестабильности будет излишне увеличена из-за эффектов воспроизводимости при исследовании стабильности. Работать в условиях повторяемости можно, используя изохронный план эксперимента [13]. Все пробы хранятся при исходной температуре, при которой, как предполагается, отсутствует нестабильность (необязательно предусмотренная температура хранения). Пробы подвергаются воздействию температуры во время проведения исследований стабильности и хранятся при

ней до тех пор, пока все пробы не будут измерены. Период времени эксперимента определяют временем, прошедшим с момента помещения образцов под воздействие этой температуры до момента, когда они все измерены.

4 Для классического плана эксперимента (см. 8.2) следует выбрать метод с качественными показателями воспроизводимости. В связи с тем что поддерживать стабильную воспроизводимость метода измерений значительно сложнее, чем неизменную повторяемость во время одного эксперимента, изохронный план предпочтительнее классического плана. Кроме того, неопределенность при оценке с использованием классического плана в любом случае больше, чем в изохронном случае, что означает, что срок годности, который может быть установлен при изохронном исследовании стабильности (для данного уровня неопределенности), будет длиннее, чем при исследовании стабильности с использованием классического плана. Эти преимущества значительно компенсируют недостаток отсутствия данных при исследовании стабильности особенно для методов с низкими (относительно) повторяемостью и воспроизводимостью. При необходимости промежуточных данных, эти измерения должны быть выполнены независимо от изохронного исследования стабильности. Однако при исследовании отдельно взятого артефакта нет другого варианта, кроме классического.

5 Экспериментальный план исследования стабильности, включая определение оптимального числа временных точек экспериментов и числа отбираемых проб, можно осуществлять на статистической основе, допуская, например, неспособность метода измерений обнаружить любую нестабильность. В связи с тем что в большинстве исследований стабильности используется эмпирическая модель, число экспериментов должно быть достаточно велико, чтобы можно было оценить применимость модели. Например, для линейной модели, имеющей два показателя (точку пересечения и наклон), требуется не менее трех-четырех точек и даже больше для проведения более точного оценивания. Для моделей с большим числом параметров число точек (во времени) соответственно должно быть увеличено.

5.10 Выбор методов измерений

Метод измерений, используемый для исследования однородности, должен иметь очень стабильную повторяемость и избирательность. Для исследования стабильности, когда измерения проводят в различные дни, избирательность и воспроизводимость метода измерений имеют первостепенную важность. Поэтому методы для исследований стабильности и однородности не обязательно одни и те же. Это не является проблемой при условии, что установлена прослеживаемость результатов исследований однородности, стабильности и характеризации к общим опорным значениям. Таким опорным значением может быть образец, подходящий для оценивания различных градуировок и результатов, полученных с помощью различных методов. Обеспечение прослеживаемости результатов всех измерений в проекте сертификации (аттестации) является важным требованием [10], [14].

Для характеризации разрабатываемого СО, особенно матричных СО, часто наиболее предпочтительно использование нескольких методов, а также привлечение нескольких лабораторий. Как методы, так и квалификация лабораторий должны представлять «последнее слово науки и техники», а измерения — иметь прослеживаемость к опорным средствам сравнения, указанным в плане проекта.

Характеризация исходного материала СО может происходить различными путями. Существуют два основных подхода:

a) характеризация отдельным методом;

b) характеризация несколькими методами и/или несколькими лабораториями.

Подход b) включает экспериментальные модели, известные как совместное исследование или совместный эксперимент. Оба названия отражают общие усилия координатора и участников, прилагаемые к характеризации СО. В любом случае методы измерений, используемые при характеризации, должны иметь прослеживаемость к «установленным опорным точкам», предпочтительно к единицам системы СИ. Аспект прослеживаемости результатов измерений выходит далеко за рамки только измерений он также включает преобразование пробы. Преобразование пробы означает, что образец (или артефакт) преобразуется из одного (физического, химического) состояния в другое. Примерами таких преобразований пробы могут служить разрушение этой пробы и экстракция измеряемых компонентов.

И наконец, измерения при исследованиях однородности, стабильности и характеризации материала должны быть объединены для получения правильной оценки значения параметра и его стандартной неопределенности. Полученные данные должны относиться к одной и той же «шкале», т. е. все измерения выполняются с применением соответственно откалиброванного оборудования, а результаты этих калибровок должны быть сравнимы между собой. В частности, при привлечении дополнительных лабораторий это позволило бы использовать определенный вид опорного вещества, смеси или раствора для подтверждения согласованности между результатами калибровок. Этот аспект является частично вопросом правильного выбора опорных средств сравнения и установления таким образом метрологической прослеживаемости, а частично — вопросом способности демонстрировать достоверность и сравнимость результатов, полученных на различных стадиях проекта.

5.11 Сертификация (аттестация)

Сертификация (аттестация) ССО (АСО) описана в разделе 11.

5.12 Краткое изложение плана проекта

Таким образом, приготовление СО включает следующие этапы:

- определение материала СО, т. е. матрицы и параметров, подлежащих сертификации (аттестации) и их желаемых уровней и уровня неопределенности;
- планирование процедуры отбора проб;
- планирование процедуры приготовления проб;
- выбор методов измерений, подходящих для исследования однородности и стабильности;
- планирование характеризации СО;
- отбор проб;
- подготовка проб;
- выбор методов, подходящих для характеризации;
- исследование однородности;
- исследование стабильности;
- характеризация СО;
- объединение результатов исследования однородности, стабильности и характеризации, включая полную оценку неопределенности измерений;
- подготовка сертификата (паспорта) СО и при необходимости отчета о сертификации (отчета об аттестации).

6 Оценка неопределенности измерений

6.1 Основные положения по оценке неопределенности значения параметра (С)СО [(А)СО]

Основой для любой оценки неопределенности измерений является GUM. В большинстве проектов, ведущих к выпуску ССО (АСО), можно использовать подход, изложенный в разделе 8 GUM. Для ССО (АСО) эта процедура может быть кратко изложена следующим образом:

a) Выразите соотношение между сертифицируемым (аттестуемым) значением параметра и всеми входными величинами, от которых функционально зависит значение параметра. Функциональная зависимость должна включать все величины, которые могут внести значительный вклад в суммарную стандартную неопределенность значения параметра, она называется моделью измерений.

b) Определите значения для всех входных величин либо на основе статистического анализа серии данных, либо иными способами.

c) Проведите оценку стандартной неопределенности для всех входных величин, используя оценку по типу А для величин, полученных в результате статистического анализа данных, или оценку по типу В для всех остальных величин.

d) Оцените ковариации, связанные с любыми входными величинами.

e) Рассчитайте значение параметра x, т. е. значение сертифицируемой (аттестуемой) характеристики.

f) Определите суммарную стандартную неопределенность, связанную со значением параметра, с учетом стандартных неопределенностей и ковариаций, связанных с входными величинами, используя формулу распределения неопределенностей, как указано в разделе 5 GUM.

g) Определите коэффициент охвата k для получения расширенной неопределенности U, для которого допускается, что интервал $[x - U, x + U]$ содержит большую долю распределения значений, которые обоснованно можно приписать сертифицируемой (аттестуемой) характеристике. При выборе коэффициента охвата необходимо учитывать требуемый доверительный уровень (часто 95 %), функции плотности распределения и (при необходимости) число степеней свободы.

h) Значение параметра должно быть представлено вместе с расширенной неопределенностью U и коэффициентом охвата k, в соответствии с рекомендациями ISO Guide 31.

В подавляющем большинстве случаев можно следовать этому подходу. Однако есть несколько ситуаций, когда следует выбрать другие подходы, как это изложено в GUM. Такие ситуации включают:

- случаи, когда не существует в явном виде математическая модель, описывающая взаимосвязь между значениями параметра и входными величинами;
- случаи, когда линейная аппроксимация, полученная по формулам суммирования и распределения неопределенностей, очевидно недействительна.

В этих случаях для оценки неопределенности ССО (АСО) можно использовать другие статистические методы, включая метод Монте Карло, или метод бутстрапа (bootstrap method). Для целей настоящего стандарта допускается возможность следовать указанному подходу. Другие случаи следует рассматривать в соответствии с GUM.

Подробности оценки отдельных составляющих неопределенности описаны в GUM. Во многих случаях можно определить составляющие суммарной неопределенности для оптимального использования имеющихся данных, например, результатов анализа достоверности результатов, как описано в главе 7 [15].

Составляющие неопределенности, для оценки которых требуется специальное руководство, включают неопределенность от неоднородности партии, а также неопределенность от долговременной и кратковременной стабильности. Оценка этих составляющих неопределенности описана в настоящем стандарте, в разделах 7 (исследование однородности) и 8 (исследование стабильности). Некоторые дополнительные рекомендации по оценке неопределенности измерений при определении значения параметра для партии даны в разделах 9 и 10.

Оценивание неопределенности значений параметра ССО (АСО) — единичных артефактов, сертификация (аттестация) которых основана на единичной калибровке, можно проводить, используя обычные процедуры, описанные в GUM. Но следует отметить, что бюджет неопределенности этого типа ССО (АСО) должен также включать эффекты от долговременной стабильности.

6.2 Основная модель для характеризации партии (С)СО [(А)СО]

Установление модели измерений процесса характеризации для оценивания неопределенности — это и не рутинная и не строго математическая задача. Установление подходящей модели измерений для конкретного разрабатываемого ССО (АСО) является сложной задачей, которую необходимо осуществлять с вдумчивым учетом всех деталей выполняемых процедур по производству и сертификации (аттестации) этого образца. Одним из основных требований к такой модели является необходимость учета всех факторов, которые могут внести существенный вклад в неопределенность ССО (АСО). Поэтому при определении суммарной стандартной неопределенности СО следует признавать тот факт, что помимо характеризации партии однородность и долго- и кратковременная стабильность также играют важную роль. Следовательно, неопределенность СО может быть выражена как:

a) неопределенность сертифицируемого (аттестованного) значения, полученного для партии (характеризация);

b) неопределенность, связанная с неоднородностью материала в отдельной упаковке (однородность);

c) неопределенность, связанная с нестабильностью материала при отправке заказчику (кратковременная стабильность);

d) неопределенность, связанная с нестабильностью материала в течение и после продажи (долговременная стабильность).

В определении неопределенности, связанной со значением параметра ССО (АСО), учтены следующие факторы:

a) (законченная) характеризация образца сопровождается неопределенностью;

b) потребитель будет (как правило) использовать одну пробу за один раз;

c) образец будет храниться длительный период времени изготовителем/продавцом;

d) образец должен транспортироваться до потребителя.

Все эти факторы могут внести существенный вклад в неопределенность измеряемой величины [сертифицируемого (аттестуемого) значения] для ССО (АСО). Признание этих влияющих факторов не идет дальше обычных операций. Оценка неопределенности не предназначена и не должна использоваться для объяснения несчастных случаев, ошибок, неправильного использования, неправильного транспортирования ССО (АСО) и т. п. Это согласуется с 3.4.8 GUM.

Модель измерений в этом случае может быть выражена следующим образом:

$$x_{CRM} = x_{char} + \delta x_{bb} + \delta x_{lts} + \delta x_{sts}, \quad (1)$$

где x_{CRM} — значение параметра *ССО (АСО)*;

x_{char} — значение параметра, полученное по результатам характеризации партии, или в случае сертификации (аттестации) одиночного артефакта значение параметра, полученное для этого артефакта;

δx_{bb} — предел отклонения, обусловленный изменением значения параметра между экземплярами;

δx_{lts} и δx_{sts} — являются пределами отклонений, обусловленных долгосрочной и краткосрочной нестабильностями.

Обычно исследования однородности и стабильности планируют таким образом, чтобы значения этих остаточных членов были равны нулю, но их неопределенности при этом не равны нулю.

Допуская независимость переменных величин, неопределенность ССО (АСО) может быть выражена в виде:

$$u_{CRM} = \sqrt{u^2_{char} + u^2_{bb} + u^2_{lts} + u^2_{sts}}, \quad (2)$$

согласно формуле из GUM (E.8), составляющие неопределенности u_{bb} (стандартная неопределенность между экземплярами), u_{lts} (стандартная неопределенность от долговременной стабильности) и u_{sts} (стандартная неопределенность от кратковременной стабильности) соответствуют пределам отклонений модели. Суммарная стандартная неопределенность, связанная со значением параметра ССО (АСО), может быть связана со сроком годности образца (см. раздел 8).

Примечания

1 Иногда член долговременной стабильности является функцией времени, как, например, для СО, сертифицированных (аттестованных) по содержанию радиоактивных изотопов. В модели, используемой для оценки неопределенности, связанной со значением параметра ССО (АСО) этого типа, следует учитывать зависимость сертифицированного (аттестованного) значения от времени.

2 Общие рекомендации по моделированию измерений можно найти в GUM и в ряде дополнительных документов, например, в [15]. Некоторые конкретные рекомендации по моделированию и оценке данных в отношении моделирования ключевых этапов в сертификации (аттестации) СО даны в разделах 7—10.

3 При некоторых обстоятельствах можно отклониться от основной модели. Такие обстоятельства включают ситуации, когда отсутствует транспортирование образцов или где четко указано, что неопределенность, приведенная в сертификате (паспорте), не учитывает транспортирование образцов. Конкретные рекомендации по оценке составляющих такой неопределенности даны в разделах 7 (исследование однородности) и 8 (исследование стабильности), 9 и 10 (определение значения параметра). Если, например, образец, чувствительный к повышенным температурам, транспортируется шесть недель от изготовителя к заказчику, а изготовителем предусмотрена только одна неделя, то параметры этого ССО (АСО) могут претерпеть значительные изменения. Изготовитель, указывая эту информацию в своем сертификате (паспорте) или, если сочтет более целесообразным, в дополнительной документации, соответственно имеет право ограничить исследование кратковременной стабильности.

6.3 Источники неопределенности

Кроме упомянутых источников неопределенности в модель следует включить источники, с которыми обычно сталкиваются в измерительных процедурах. Эти источники неопределенности перечислены в GUM и в ссылке [15]. При построении модели рекомендуется следовать такому общему перечню для упрощения получения всех необходимых составляющих неопределенности. Часто методы измерений уже оценены с неопределенностями измерений, и модели, имеющиеся для этих методов, могут применяться также и для оценивания неопределенности значения параметра ССО (АСО). Следует отметить, что любое изменение в конкретном методе должно сопровождаться пересмотром модели неопределенности.

Часто модели неопределенности методов измерений содержат объединенные компоненты, т. е. компоненты неопределенности, которые зависят от нескольких других компонентов. Эти объединенные компоненты могут привести к ковариациям (см. 6.1), даже если они не проявляются, когда методика измерений используется для рутинных измерений. Оценка ковариаций и корреляций имеет решающее значение для получения правильной оценки суммарной стандартной неопределенности значения параметра ССО (АСО). Для упрощения процесса обнаружения ковариаций рекомендуется документировать, какие составляющие неопределенности содержатся в составляющих суммарной неопределенности. Эта документация позволяет относительно быстро провести идентификацию возможных источников ковариаций и корреляций. В приложении F GUM даны некоторые дополнительные рекомендации в отношении того, как оценивать полученные ковариации.

6.4 Вопросы, связанные с функциями распределения

Большинство статистических методов косвенно или прямо требуют принятия допущений, касающихся функции плотности распределения вероятностей исследуемой измеряемой величины. Подход GUM не является исключением, так как кое-где в процессе оценки будет необходимо определить или предположить плотность распределения вероятностей. Модели, используемые для сертификации (аттестации) СО, также не являются исключением из этого правила, так как они построены на основной статистической теории. Часто эти предположения делаются скорее косвенно, чем прямо (например,

используя определенный статистический метод или оценку по типу В). Для многих статистических методов предполагается, например, что данные распределены нормально. Это предположение также лежит в основе значительной части статистики, представленной в этом *стандарте*. Для большинства результатов измерений состава эта аппроксимация справедлива, хотя для других измерений, таких как, например, подсчет малого числа данных, это предположение может быть недействительно.

Анализ регрессии и анализ дисперсии основаны на допущении о нормально распределенных данных. Тем не менее эти статистические инструменты хорошо подходят для данных, имеющих унимодальную функцию распределения, если они используются для оценки дисперсий (см., например, разделы 7 и 8 и [21]).

Общеизвестная проблема возникает в тех случаях, когда экспериментальное распределение данных характеризации показывает многочисленные максимумы. В худшем случае это означает, что образец не может быть сертифицирован (аттестован) из-за отсутствия согласованности результатов, полученных различными лабораториями и/или методами измерений. Приписывание отдельного значения параметра целесообразно лишь при согласованности методов и/или лабораторий. Незначительные расхождения могут быть устранены путем введения дополнительной составляющей неопределенности, учитывающей этот эффект. При наличии согласованности между результатами, полученными лабораториями, использующими определенный метод измерений, можно рассмотреть проведение сертификации (аттестации), зависящей от метода, в результате которой будут получены зависящие от метода значения параметров. При отсутствии согласованности между лабораториями и невозможности решить проблему путем группирования по методам результаты характеризации не подходят для установления значений параметров.

6.5 Использование отношений

Потенциальная проблема существует при использовании отношений, например, при исследованиях стабильности [16]. Следует отметить, что отношение двух нормально распределенных величин не обязательно является также нормально распределенным [17]. Действительное распределение отношения двух переменных зависит как от распределений двух переменных, так и от действительных значений параметров функций этих распределений. В частности, в тех случаях, когда значение параметра может быть равно нулю, как, например, при некоторых измерениях цвета, использование отношений может привести к проблемам, так как при этом отношения будут следовать распределению Коши [17]. Это распределение не имеет моментов, что означает, что дисперсию невозможно оценить. Как следствие, на основе приписанного распределения вероятности невозможно оценить неопределенность измерений.

Составляющие случайной погрешности измерений можно также уменьшить до минимума, правильно применяя закон распределения неопределенности, включая необходимые члены ковариации между двумя переменными, образующими отношение. Такое «уменьшение неопределенности» является желательным эффектом, который достигается при использовании отношений [16]; использование закона распределения неопределенности по полученным данным имеет преимущество для артефактов в отношении функции распределения отношений, и одновременно это ведет к желаемому эффекту «подавления составляющих случайной погрешности» [18].

6.6 Выбор коэффициента охвата

Коэффициент охвата, используемый в этапе g) подхода, описанного в 6.1, определяется на основе функции распределения, принятого для значения параметра (чаще всего нормального распределения) и уровня доверия (чаще всего 95 %). Как следствие, на этой основе часто приписывается коэффициент охвата $k = 2$ (нормальное распределение, 95 % уровень доверия). Когда (эффективное) число степеней свободы считается низким, для приписывания коэффициента охвата можно взамен использовать *t*-распределение Стьюдента.

Примечание — В тех случаях, когда приписанное распределение значения параметра считается ассиметричным, как, например, результат расчета, следующий распределению Пуассона, необходимо указывать доверительный интервал, а не расширенную неопределенность с коэффициентом охвата.

6.7 Повторная сертификация (аттестация)

С течением времени реальное значение параметра ССО (АСО) может отклониться от сертифицированного (аттестованного) значения. Если значение параметра ССО (АСО) выходит за рамки

диапазона, указанного в сертификате (паспорте), возможны два основных варианта решения этой проблемы:

- изъять этот (С)СО [(А)СО] или
- провести повторную сертификацию (аттестацию) материала.

Примечания

1 Выбор варианта зависит как от технических, так и от экономических факторов. Технические факторы изъятия (С)СО [(А)СО] могут включать, например, ухудшение свойств матрицы или одного или нескольких ее компонентов, что может быть обнаружено в результате исследования стабильности или мониторинга стабильности (см. 8.4). Изъятие ССО (АСО) из обращения на рынке может быть предпочтительным вариантом, если оставшаяся партия образца стала слишком малочисленной для проведения повторной сертификации (аттестации).

2 Повторная сертификация (аттестация) подразумевает повторное проведение полного или частичного исследования однородности, стабильности и/или характеризации СО. Причиной повторной сертификации (аттестации) (при экономической целесообразности) может быть также улучшение измерительной возможности в конкретной области. Хотя образец может быть еще достаточно хорошим, следует улучшить установление его значений параметров с тем, чтобы уменьшить их неопределенность, сделав образец снова полезным для потребителей ССО (АСО).

3 Еще один вид повторной сертификации (аттестации), наблюдаемый на практике, проводят вследствие постепенного изменения свойства материала. Примером этого типа может служить теплотворная способность угля, изменяющаяся с течением времени даже при хранении угля при наилучших условиях.

7 Исследование однородности

7.1 Преамбула

Большинство СО изготовлены в виде партий экземпляров (например, бутылочек, пробирок, образцов для испытаний). Последний этап изготовления многих СО — разделение на годные к применению экземпляры. Выборочная партия, состоящая обычно из 10—30 экземпляров, проходит отбор для исследования однородности. Существуют различные методы отбора выборки из партии (например, случайный отбор, стратифицированный случайный отбор, систематический отбор). Планы случайного отбора или стратифицированного случайного отбора наиболее часто используют на практике, которые, как правило, обеспечивают получение выборочной партии, которая может быть рассмотрена как представительная для целой партии. Если известно, что в партии неоднородность не будет обнаружена, можно также использовать план систематического отбора.

Результаты исследования однородности между экземплярами[1] дают оценку одной из составляющих неопределенности в модели сертификации (аттестации) (см. раздел 6). Величина этой составляющей неопределенности может существенно меняться в зависимости в основном от природы СО. Этот вид исследования однородности применим только при выпуске сертификата (паспорта), действительного для партии изделий.

Другим важным видом неоднородности является неоднородность внутри экземпляра, влияние которой может быть значительно уменьшено при наличии надлежащих инструкций по применению. Эти инструкции могут предусматривать повторное смешивание образца и для гранулированных материалов — представительную пробу. Это наименьшая порция для тестирования, которую при правильном отборе можно рассматривать как представительную для СО в пределах неопределенности сертифицированного (аттестованного) значения.

7.2 Образцы

Предполагается, что СО, приготовленные в виде растворов или чистых соединений (если сертифицированы (аттестованы) на чистоту, а не на примеси), имеют высокую степень однородности по физическим (термодинамическим) причинам. Эти образцы могут тем не менее проявлять гетерогенность, например, из-за градиента плотности или металлов, содержащих включенные газы. Цель исследования однородности этих образцов состоит преимущественно в обнаружении примесей, помех или дефектов, которые могут возникнуть вследствие необнаруженных проблем в процессе приготовления. В этих случаях ожидается, что во время исследований межэкземплярной однородности будет обнаружен очень незначительный, если не пренебрежимо малый вклад в неопределенность. Но даже в этих случаях, когда может предполагаться идеальная однородность, это предположение должно быть подтверждено экспериментально, путем проведения исследования однородности.

[1] При ссылке на «однородность между экземплярами» подразумевается, что то же самое относится к другим физическим формам СО, например, пробиркам или образцам для испытаний.

Такие материалы, как порошковые смеси, руды, сплавы и т. п., неоднородны по составу по своей природе. СО, приготовленные из таких материалов, должны исследоваться для определения степени неоднородности. Величина составляющей неопределенности от неоднородности между экземплярами может быть все же незначительной или даже пренебрежимо малой по сравнению с неопределенностью, связанной, например, с исследованием стабильности или характеризацией, но в некоторых случаях неизбежно, что она равна величине составляющей неопределенности от характеризации. Многое зависит от вариантов уменьшения неоднородности партии, имеющихся на стадии приготовления образца.

7.3 Понятие однородности

Теоретически материал считается идеально однородным относительно данной характеристики, если отсутствуют расхождения между значениями этой характеристики от одной части материала (одного экземпляра) до другой. Однако на практике материал признается однородным относительно данной характеристики, если расхождение между значениями этой характеристики от одной части материала (одного экземпляра) до другой пренебрежимо мало по сравнению с составляющей неопределенности, полученной, например, в результате характеризации.

Существует экспериментальный предел обнаружения неопределенности партии u_{bb}. Не следует недооценивать эту составляющую неопределенности, возникающую вследствие недостатков, например, метода измерений. В частности, когда имеются только методы с плохой повторяемостью, существует риск такой недооценки. Кроме того, выборочные пробы, отобранные для измерений, должны быть достаточно большими, чтобы этот вид отбора выборочной пробы не вносил значительный вклад в неопределенность от повторяемости измерений (см. также 7.10).

В этом подразделе рассматривается в основном совокупная неоднородность, так как для большинства СО наиболее важен этот тип неоднородности. Но существуют важные исключения. Например, при анализе поверхности СО могут быть в виде пластины или фольги. Наиболее значимая неоднородность будет, конечно, иметь место вдоль поверхности, а не в направлении, перпендикулярном поверхности. Большинство соображений в этом подразделе также справедливы для других типов неоднородности, но предложенные рекомендации следует сравнить с более специализированной литературой, включая международные стандарты, в которых описываются соответствующие методы измерений.

7.4 Практика

В идеальном случае СО должен быть охарактеризован в отношении степени неоднородности для каждой сертифицируемой (аттестуемой) характеристики. Для СО, сертифицируемых (аттестуемых) на относительно большое число параметров, оценка степени неоднородности для всех характеристик может быть обременительна как экономически, так и физически, а в некоторых случаях нецелесообразна. Следует, однако, понимать, что качество выпущенного СО зависит (среди прочего) от правильной оценки неоднородности партии.

На практике степень однородности таких СО может (при определенных условиях) быть оценена только для определенных характеристик, если предпочитаемый подход нецелесообразен. Важно, чтобы эти характеристики были правильно выбраны на основе установленных химических или физических зависимостей; например, межэлементное сосуществование в минеральных фазах СО дает основание предположить, что этот СО имеет также аналогичную степень однородности для невыбранных элементов. Другие примеры, где возможно уменьшение числа характеристик, включенных в исследование неоднородности, включают антрацит и лигнит (бурый уголь), где неоднородность является свойством, отраженным содержанием золы и содержанием серы. Для других характеристик неоднородность партии обычно меньше, чем для этих характеристик.

В любом случае следует получить дополнительное подтверждение однородности характеристик, не охваченных экспериментально при исследовании однородности. Такое подтверждение можно получить, например, из литературы, через исследование стабильности или характеризацию материала. Подтверждение, полученное таким образом, позволит количественный перенос величины неоднородности, установленной для одной характеристики, на другую с достаточным подтверждением, что степень неопределенности не является недооцененной.

7.5 Измерения

Измерения в исследованиях однородности должны выполнять в условиях повторяемости (см. определение условий повторяемости в ИСО 5725-1 [1]). Кроме того, стандартное отклонение повторяемости метода измерений должно быть незначительным. Следует по возможности стремиться к такой

ситуации, при которой неопределенность измерений при анализе проб из одного экземпляра ($s_r/\sqrt{n}$) будет значительно меньше, чем (ожидаемая) суммарная стандартная неопределенность значения параметра. В некоторых случаях это невыполнимо, и может потребоваться альтернативный подход, описанный в 7.9 [19], приводящий к высокой оценке неопределенности.

Измерения должны выполнять таким образом, чтобы можно было отделить тренд (дрейф) в измерениях от тренда в партии образцов. Это может быть достигнуто путем повторных измерений образцов, используемых в исследованиях однородности в случайном порядке. И наоборот, порядок измерений проб может быть также обратным между повторными измерениями, как в этом примере:

Пример — Предположим, для исследования однородности используется 10 образцов с тремя повторными измерениями. Схема выполнения измерений выглядит таким образом:

Повторные измерения № 1: 1 -3 -5 -7 -9 -2 -4 -6 -8 -10

Повторные измерения № 2: 10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1

Повторные измерения № 3: 2 -4 -6 -8 -10 -1 -3 -5 -7 -9

Можно обнаружить тренд вследствие дрейфа в измерениях, выполняя анализ тренда в точном порядке выполнения измерений. Тренд от приготовления можно обнаружить, анализируя полученные средние значения для каждого экземпляра как функцию их порядкового номера. Поэтому важно, чтобы порядковый номер партии пробы был логически связан с процессом приготовления пробы и, в частности, с процессом деления на выборочные пробы.

7.6 Статистически обоснованные схемы отбора проб и анализ тренда

Схема отбора проб, применяемая для отбора экземпляров (изделий) при исследовании однородности, может быть случайной, стратифицировано-случайной и в некоторых случаях систематической. Схема отбора проб должна учитывать возможное отрицательное влияние метода приготовления проб, позволяя таким образом провести критическое изучение подготовленной партии. Стратификация рекомендуется во многих ситуациях, т. к. при этом гарантируется равномерное распределение экземпляров, выбранных для исследования однородности во всей партии. Систематические схемы могут применяться в тех случаях, где практически отсутствует риск не заметить систематические эффекты или тренды в партии.

Измерения следует выполнять таким образом, чтобы тренды, которые могут присутствовать в пробах, и тренды, которые могут присутствовать в самих измерениях, не влияли друг на друга. В схеме измерений это может быть достигнуто, например, рандомизацией порядка экземпляров в сочетании с изменением порядка измерения проб.

Перед определением величины стандартной неопределенности от неоднородности между экземплярами полученные экспериментальные данные должны быть проверены на тренды. В 8.3.1 основной способ анализа тренда дан в контексте исследований стабильности; эту методологию можно также использовать для данных исследования однородности как функции номера экземпляра. Если в экземплярах присутствует значительный тренд, тогда, как правило, изготовленная партия считается неподходящей для сертификации (аттестации) партии. Тренд в результатах измерений — это то, на что надо делать поправку независимо от того, является он статистически значимым или нет. Метод анализа тренда и при необходимости внесения поправки на дрейф прибора — это включение образца для контроля качества, который может быть подан непосредственно в прибор. При наблюдении тренда в партии может потребоваться повторный план процедуры разделения на выборочные пробы для эффективного исключения тренда из партии.

7.7 Оценка исследования однородности

Основная модель исследования однородности с использованием $i = 1 \ldots a$ экземпляров и $j = 1 \ldots n_i$ измерений может быть выражена в виде [20]—[22]:

$$x_{ij} = \mu + A_i + \varepsilon_{ij}, \tag{3}$$

где x_{ij} — результат отдельного измерения в исследовании однородности; μ — (математическое) ожидание x_{ij}, это значение, которое принимает среднее по совокупности (среднее средних значений) при числе повторных измерений, стремящихся к бесконечности. Если измерения несмещенные, тогда μ равно истинному значению. Члены A_i и ε_{ij} являются остаточными членами, характеризующими межэкземплярную однородность и случайную погрешность измерений. Дисперсии этих членов являются дисперсией между экземплярами и дисперсией повторяемости соответственно. Обычно можно предположить, что

A_i и ε_{ij} статистически независимы, т. е. однородность между экземплярами не влияет на повторяемость измерений, и наоборот. Кроме того, часто можно предположить, что переменная A_i имеет нормальное распределение при нулевом значении среднего и дисперсии σ_A^2. Также можно предположить, что случайная погрешность измерений ε_{ij} является нормально распределенными переменными при нулевом среднем и дисперсии σ^2 [21].

Для исследования однородности между экземплярами можно разработать различные планы экспериментов. В приложении Б.2 описан пример использования полностью иерархического однофакторного дисперсионного анализа.

7.8 Исследование межэкземплярной однородности

Цель исследования межэкземплярной однородности заключается в определении отклонения значений сертифицируемой (аттестуемой) характеристики между экземплярами. «Группы», как описано в предыдущем разделе, представляют экземпляры (упаковки). Две типичные экспериментальные модели исследования однородности между экземплярами изображены на рисунках 1 и 2.

На рисунке 1 показан идеальный случай, когда есть возможность отобрать подвыборку экземпляров, и это было сделано. При этом плане эксперимента вследствие того, что из каждой пробы от партии были взяты и отдельно преобразованы многочисленные навески, дисперсия «между экземплярами» включает только междуэкземплярную однородность, тогда как дисперсия «внутри экземпляров» включает неопределенность измерений, преобразования и отбора выборочных проб. С учетом перспективы получения несмещенной оценки неоднородности материала это идеальная ситуация.

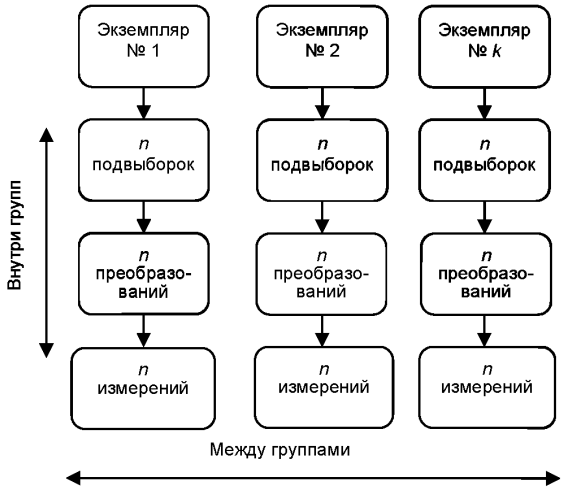


Рисунок 1 — План исследования однородности между экземплярами [22]

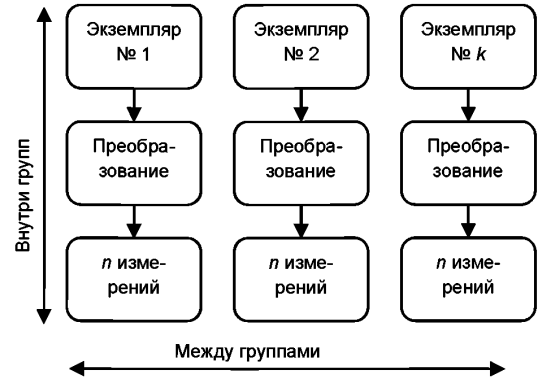


Рисунок 2 — Альтернативный план исследования однородности между экземплярами [22]

На рисунке 2 показан план эксперимента для случая, когда произвести отбор проб выборки экземпляров (подвыборки) невозможно или это просто не сделано, например, по экономическим причинам. При этом плане эксперимента влияние однородности между экземплярами включено в дисперсию «между группами», равно как и другие влияния, возникающие из преобразования пробы. Дисперсия «внутри групп» охватывает только повторяемость измерений. На пробах для испытаний или «одноразовых» образцах часто можно провести только одно испытание, поэтому в этом случае n — число повторных измерений, равно 1. В этих случаях нет необходимости учитывать влияния неоднородности внутри экземпляров. В тех случаях, когда проба позволяет выполнить многочисленные измерения после преобразования, n, как правило, будет больше. В тех случаях, когда $n > 1$, данные можно обработать с помощью дисперсионного анализа (см. приложения А.1 и Б.2).

Если используется однофакторный дисперсионный анализ, тогда s_{bb} в обоих случаях можно рассчитать по формуле:

$$s_{bb}^2 = s_A^2 = \frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{within}}}{n_o}. \quad (4)$$

В этих случаях дисперсия между экземплярами s_{bb}^2 идентична u_{bb}^2.

7.9 Недостаточная повторяемость метода измерений

Не всегда целесообразно проводить исследование однородности, используя метод измерений с достаточной повторяемостью. В этих случаях может потребоваться альтернативный подход, позволяющий максимально оценить возможные влияния. Если u_{bb} обозначает составляющую неопределенности от неоднородности партии, включаемую в модель сертификации (аттестации), то следует отметить, что

$$\frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{within}}}{n} \le u_{bb}^2 \le s_{bb}^2 + \frac{s_r^2}{n_0}. \quad (5)$$

Дисперсия повторяемости может быть получена отдельно или принята равной MS_{within}. Правая сторона этого выражения представляет собой квадратичную стандартную неопределенность, связанную с результатом для одного экземпляра. Левая сторона представляет «чистое» влияние неопределенности между экземплярами, установленное в результате дисперсионного анализа.

Различные подходы получения оценки неопределенности, учитывающей недостаточную повторяемость метода измерений помимо результата уравнения (4), рассмотрены в [19]. Влияние стандартного отклонения повторяемости на s_{bb} можно учесть, используя:

$$u_{bb} = \sqrt{\frac{MS_{\text{within}}}{n}} \sqrt[4]{\frac{2}{v_{MS_{\text{within}}}}}, \quad (6)$$

где MS_{within} равно дисперсии повторяемости измерений, выполненных при исследовании однородности между экземплярами.

Это выражение основано на соображении, что для s_{bb} можно установить доверительный интервал и что полуширина 95 % доверительного интервала, преобразованная в стандартную неопределенность, может рассматриваться как степень влияния повторяемости метода на оценку s_{bb}. Это выражение является примером того, как можно учесть неоднородность в случае невозможности ее выявить. Можно разработать альтернативные варианты, но они должны отвечать критериям, приведенным в уравнении (5).

7.10 Внутриэкземплярная однородность

Однородность внутри экземпляра — это вопрос, возникающий только в тех случаях, когда экземпляры исходного материала СО можно разделить на выборочные пробы. Во многих случаях невозможно получить точную оценку дисперсии от неоднородности внутри экземпляра. В оценивании однородности внутри экземпляра будет всегда до определенной степени содержаться повторяемость метода испытания. Это всегда делает оценку s_{wb} «с запасом», т. е. больше, чем реальная неопределенность. На рисунке 3 показан план исследования однородности внутри экземпляра.

Из экземпляра берутся многочисленные навески, которые обычно можно преобразовать только один раз (см. рисунок 3). Существуют известные исключения, как, например, рентгеновская флуоресценция, где возможны многочисленные измерения одной и той же навески. В этих случаях можно рассмотреть подход с использованием однофакторного ANOVA, как в случае с однородностью между экземплярами (см. приложение А.1). Соответствующим стандартным отклонением будет стандартное отклонение между группами, где группа представляет подпробу.

Минимальный размер пробы определяется путем проведения исследования однородности внутри экземпляра на различных навесках. В связи с тем что стандартное отклонение однородности внутри экземпляра зависит от числа частиц, несущих определенное свойство, можно определить минимальное число частиц (или минимальную навеску). Этот минимум представляет собой наименьший размер пробы, для которой стандартное отклонение навески равно стандартному отклонению повторяемости метода измерений.

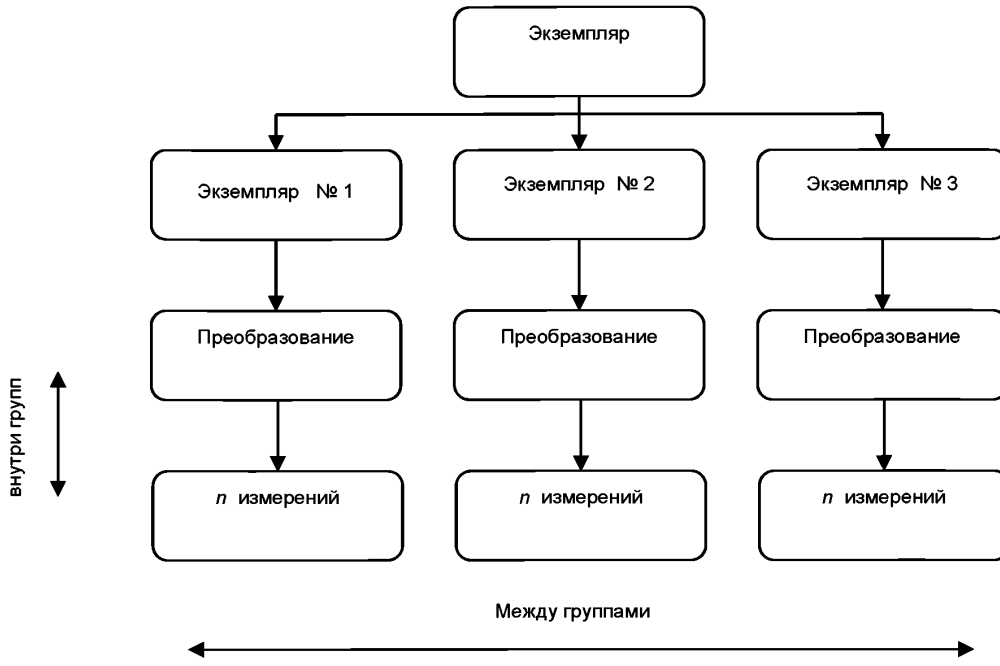


Рисунок 3 — Альтернативный план исследования однородности внутри экземпляра [22]

Минимальный размер пробы можно определить экспериментально или через экстраполяцию. Экстраполяцию стандартных отклонений внутри экземпляра, полученную из различных размеров навесок, можно использовать для нахождения размера наименьшей пробы, не влияющего на повторяемость измерений для этого конкретного параметра. В связи с тем что стандартное отклонение однородности внутри экземпляра обычно является завышенной оценкой, минимальный размер пробы, как правило, также будет завышенной оценкой.

Еще один подход к этой проблеме заключается в том, чтобы продемонстрировать на конкретном размере пробы, что стандартное отклонение между навесками равно стандартному отклонению повторяемости метода измерений. Такая оценка может быть проведена путем сравнения дисперсий с χ^2 критерием (более подробные сведения см. в ISO Guide 33 [9]). Размер пробы, использованной в таком эксперименте, может считаться минимальной пробой.

8 Исследование стабильности

8.1 Типы стабильности

Существуют два типа стабильности, которые следует рассмотреть при сертификации (аттестации) СО:

- долговременная стабильность материала (например, срок годности);
- кратковременная стабильность (например, стабильность материала в «условиях транспортирования»).

Долговременная стабильность СО связана с его поведением на полках изготовителя. Кратковременная стабильность связана с любыми дополнительными влияниями при транспортировании образцов. В некоторых случаях невозможно поддерживать подходящие условия сохранения стабильности СО во время транспортирования, и в этом случае следует сделать поправку на дополнительную неопределенность значений параметров.

Для обеспечения достоверности неопределенности, указываемой в сертификате (паспорте) ССО (АСО), правильная оценка влияний вследствие как долговременной, так и кратковременной стабильности так же важна, как и правильная оценка однородности партии (см. раздел 7). В течение срока

годности ССО (АСО) достоверность неопределенности должна быть демонстрируема для того, чтобы ССО (АСО) мог отвечать требованиям стабильности.

Помимо этого, также важно знать, что может случиться с образцом при несоблюдении необходимых условий транспортирования. Во многих случаях может быть достаточно простой верификации ССО (АСО) перед его первым использованием для повторного подтверждения действительности сертификата (паспорта), в то время как в других случаях, очевидно, что ССО (АСО) стал негодным. Это знание позволяет изготовителю дать лучшие рекомендации, а пользователю — получить лучший образец. Поэтому исследования стабильности выполняют не только для оценки неопределенности измерений, связанной со стабильностью материала, но также для обеспечения надлежащих условий хранения и транспортирования (см. также 5.9).

8.2 Планы экспериментов

Существуют два основных плана эксперимента для проведения исследований стабильности [13], [23]:

- классическое исследование стабильности;
- изохронное исследование стабильности.

При классическом исследовании стабильности отдельные пробы, изготовленные в одно и то же время (т. е. в виде партии), при одинаковых условиях измеряют через определенные промежутки времени. В этом случае работу проводят в условиях (внутрилабораторной) воспроизводимости, что приводит к относительно высокой неопределенности, так как имеет место нестабильность измерительной системы.

Изохронное исследование стабильности позволяет проводить измерения в условиях повторяемости [13], т. е. с использованием одной градуировки в течение одной серии измерений. Слово «изохронный» подчеркивает, что измерения выполняют в одно и то же время, а не распределяют в течение всего исследования стабильности, как это имеет место при классическом подходе.

Изохронный подход уменьшает разброс точек во времени, улучшая таким образом «разрешение» исследования стабильности. Как следствие, изохронное исследование стабильности обычно приводит к меньшей неопределенности, чем классическое, в зависимости от расхождения между повторяемостью и (внутрилабораторной) воспроизводимостью измерений. Преимущество этой модели заключается в возможности определения условий, при которых не происходит ухудшение свойств или происходит не с такой скоростью, как при условиях, выбранных для хранения. Изохронный план предназначен специально для сертификаций (аттестаций) партии, так как его нельзя использовать при сертификации (аттестации) отдельного артефакта.

Оба плана эксперимента подходят для исследования долговременной и кратковременной стабильности. При проведении исследования кратковременной стабильности поведение материала и значений его параметров исследуется (по крайней мере) в рекомендуемых (заданных) условиях упаковки и транспортирования. Чем более ограничены условия транспортирования, тем меньше может быть объем исследования кратковременной стабильности. Рекомендуется устанавливать такие условия транспортирования, при которых нестабильность материала будет не больше, чем при исследовании долговременной стабильности с тем, чтобы не было необходимости включать в сертификацию (аттестацию) вклад неопределенности для кратковременной стабильности. Для некоторых видов СО (например, клинических, биологических и природных) не всегда очевидно, что можно поддерживать условия транспортирования, позволяющие игнорировать влияние транспортирования на материал. При отсутствии предыдущего опыта в отношении конкретной комбинации «матрица/параметр» исследование кратковременной стабильности можно проводить при различных температурах для получения информации о подходящих условиях хранения и необходимости принимать меры во время транспортирования.

Такое исследование обычно занимает 2 мес., но может быть продлено до 6—12 мес. для получения информации о долговременной стабильности. Диапазон температур для такого продолжения может быть уменьшен до необходимого, так как исследование после 2 мес. касается только условий хранения. Любое транспортирование ССО (АСО) может и должно быть организовано таким образом, чтобы время, необходимое для транспортирования, было как можно короче. Опыт показал, что оптимальный срок — 2 нед., но могут быть исключения. В любом случае кратковременная стабильность должна включать значения температуры, которые могут иметь место при транспортировании (например, от 70 °С и до минус 50 °С) продолжительностью, равной как минимум периоду, предусмотренному для транспортирования ССО (АСО). Если такой период ограничен, например, 3 нед., исследование кратковременной стабильности в течение 3—4 нед. будет достаточным.

8.3 Оценка результатов

8.3.1 Анализ тренда

На первом этапе оценки результатов исследования стабильности следует проверить возможность возникновения тренда в данных. При незначительной нестабильности, когда неизвестен основной кинетический механизм, подходящей моделью является линейная аппроксимация. В тех случаях, где причиной нестабильности является установленный механизм, такая модель будет предпочтительнее (эмпирической) линейной модели. Для других моделей математика немного сложнее, чем прямая линия, но оценка проводится аналогично с использованием *F*-критерия для испытания тренда на значимость.

При отсутствии установленного кинетического механизма, основная модель простой линейной регрессии может быть выражена [24] в виде:

$$Y = \beta_o + \beta_1 X + \varepsilon, \tag{7}$$

где β_o и β_1 — коэффициенты регрессии и ε обозначает составляющую случайной погрешности.

Пример — СО, содержащий радиоактивный изотоп, является примером параметра с установленным кинетическим механизмом, в данном случае радиоактивным распадом.

Составляющая случайной погрешности ε может состоять только из одной случайной погрешности, но может также содержать один или несколько систематических факторов. В случае исследования стабильности *X* обозначает время и *Y* — значение параметра исходного материала ССО (АСО). Для стабильного СО ожидается, что β_1 равно нулю. Вывод выражений для оценивания β_o и β_1, как и расчет разного рода дисперсий, идет по тому же пути, что и вывод выражений для дисперсионного анализа, как показано в ссылке [20].

Зная набор из *n* парных наблюдений *Y* против X_i, для каждого Y_i можно вывести следующее выражение:

$$Y_i = \beta_o + \beta_1 X_i + \varepsilon_i. \tag{8}$$

Часто для каждого X_i будет более одного значения Y_i вследствие повторения измерений, использования более одного экземпляра за один раз и т. д. Эти аспекты должны включаться в модель конкретного исследования стабильности. Однако для анализа тренда можно использовать средний результат от всех экземпляров за время X_i. На основе этого раздела и [20] можно уверенно вывести эти выражения.

Параметры регрессии можно рассчитать, используя следующие выражения. Для оценки наклона можно использовать следующее выражение:

$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^{n}\left(X_i - \bar{X}\right)\left(Y_i - \bar{Y}\right)}{\sum_{i=1}^{n}\left(X_i - \bar{X}\right)^2}. \tag{9}$$

Оценку отрезка, отсекаемого на координатной оси, можно рассчитать по формуле:

$$b_0 = \bar{Y} - b_1 \bar{X}. \tag{10}$$

Из анализа погрешности можно рассчитать выражения для стандартных отклонений в b_1 и b_0.

Оценка стандартного отклонения b_1 рассчитывается по формуле:

$$s(b_1) = \frac{s}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}\left(X_i - \bar{X}\right)^2}}, \tag{11}$$

где

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}\left(Y_i - b_0 - b_1 X_i\right)^2}{n-2}. \tag{12}$$

Оценка дисперсии b_0 рассчитывается по формуле:

$$V(b_0) = V\left(\bar{Y} - b_1\bar{X}\right) = s^2\left[\frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{\sum_{i=1}^{n}\left(X_i - \bar{X}\right)^2}\right] = \frac{s^2\sum_{i=1}^{n}X^2{}_i}{n\sum_{i=1}^{n}\left(X_i - \bar{X}\right)^2}, \quad (13)$$

при этом следует отметить, что b_1 и $\bar{Y}$ некоррелированы [24].

Оценку *тренда* можно сделать на основе стандартного отклонения b_1. Используя формулу (11) и соответствующий *t*-фактор (соответствующее число степеней свободы равно $n - 2$), b_1 исследуют на значимость. Хотя этот метод совсем несложный, он требует расчета $s(b_1)$ — показатель, который часто нельзя рассчитать, используя программное обеспечение. В большинстве случаев, однако, программное обеспечение позволяет рассчитать *F*-таблицу, которая может также использоваться для оценки значимости регрессии (см. таблицу 1).

Таблица 1 — Анализ таблицы дисперсии для линейной регрессии

Источник дисперсии	Степени свободы	Сумма квадратов *SS*	Средний квадрат *MS*	*F*
Вследствие регрессии	1	$\sum_{i=1}^{n}\left(\hat{Y}_i - \bar{Y}\right)^2$	MS_{reg}	$F = \frac{MS_{reg}}{s^2}$
Относительно регрессии (остаточный)	$n - 2$	$\sum_{i=1}^{n}\left(Y_i - \hat{Y}_i\right)^2$	$s^2 = \frac{SS}{n-2}$	
Общий, корректированный на среднее $\bar{Y}$	$n - 1$	$\sum_{i=1}^{n}\left(Y_i - \bar{Y}\right)^2$		

Средний квадрат вследствие регрессии часто обозначается как $SS\ (b_1|b_0)$ и излагается в следующей редакции: «сумма квадратов для b_1 после введения поправки на b_0». Средний квадрат относительно регрессии s^2 — это оценка показателя, которая обозначается σ^2_{YX} и называется дисперсией относительно регрессии.

Используя *F* из таблицы 1, можно также исследовать на значимость отношение $MS_{reg}:s^2$. В таблице 1 приведена необходимая информация о степени свободы. Преимущество использования *F* таблицы 1 взамен метода с использованием *t*-критерия заключается в следующем:

- *F*-таблица создается большинством систем программного обеспечения по умолчанию;
- *F*-таблицу можно перенести на другие модели регрессии, что делает ее широко применимой.

Независимо от того, какой вид критерия использован, следует отметить, что вывод будет иметь значение только в том случае, если стандартное отклонение повторяемости измерений, возможно, вместе с межэкземплярной неоднородностью достаточно малы. Можно продемонстрировать, что если стандартное отклонение повторяемости сравнимо со стандартным отклонением от неоднородности и от характеризации образца (например, определения значения параметра), то это требование выполнено в отношении повторяемости измерений. Влияние межэкземплярной неоднородности можно уменьшить, если взять большое число экземпляров для каждого момента времени (для каждого эксперимента). Такой подход необходим, когда s_{bb} равно или больше, чем повторяемость измерений. Если наблюдается тренд, это обычно означает, что материал не может быть сертифицирован (аттестован). Критерий для принятия такого решения должен быть основан на (ожидаемой) неопределенности, связанной со значением параметра СО, (желаемом) сроке его хранения и тренде за этот период времени. Если в течение (желаемого) срока хранения наблюдается значительный тренд в отношении неопределенности, связанной со значением параметра СО, тогда либо материал не может быть сертифицирован (аттестован) в связи с недостаточной стабильностью, либо следует сократить срок его хранения.

8.3.2 Оценка неопределенности в отсутствие тренда

Исследование стабильности включает следующие составляющие неопределенности:

- повторяемость измерений;
- нестабильность материала;
- нестабильность измерительной системы (в классическом плане эксперимента);

- аспекты воспроизводимости (например, оператор, оборудование), включая градуировку (в классическом плане эксперимента);

- межэкземплярная однородность [при сертификации (аттестации) партии].

Из этого перечня видно, что там, где возможно, следует использовать изохронный, а не классический план эксперимента, так как он уменьшает число составляющих, которые необходимо рассмотреть. В типичном изохронном исследовании стабильности остаются только три составляющих неопределенности, которые можно разделить с помощью полного двухфакторного анализа дисперсии [20], [23]. Неопределенность отдельного измерения в таком эксперименте можно выразить в виде:

$$u^2(y_{ijk}) = s^2_{stab} + s^2_{bb} + s^2_r, \quad (14)$$

где s_{stab} — стандартное отклонение, вызванное нестабильностью, s_{bb} обозначает стандартное отклонение между экземплярами и s_r — стандартное отклонение повторяемости. Индекс i относится к моментам времени, j — к экземплярам и k — к повторным измерениям.

Как и при исследовании однородности, качество оценки s_{stab} зависит от s_{bb} (и s_r). Так, межэкземплярная однородность влияет на качество оценки нестабильности. Это неизбежно, т. к. это параметр дисперсионного анализа [20], [30]. Обработку результатов можно провести с помощью двухфакторного ANOVA, аналогично случаю, описанному в *приложении* А.2. Следует отметить, что (по крайней мере в принципе) можно провести оценку s_{bb} по результатам исследования стабильности [23]. Если исследование стабильности проходит при разных температурах, то часто s_{bb} — оценка, полученная для опорной (исходной) температуры, будет наилучшей, т. к. для этой температуры допускается, что материал стабилен. Если при какой-либо температуре материал очевидно нестабилен, то изменения в этом материале могут повлиять на полученную оценку s_{bb}.

Предполагается, что однородность и стабильность материала независимы друг от друга. Часто это справедливо, но могут быть исключения. В случаях значительной неоднородности между экземплярами можно также ожидать, что стабильность материала будет также отличаться от экземпляра к экземпляру, т. к. стабильность материала (наряду с другими факторами) зависит от его состава. Присутствие определенного дестабилизирующего компонента влияет на однородность всей партии и может стать причиной для такой корреляции.

В классическом плане эксперимента выражение неопределенности в повторном измерении выглядит следующим образом:

$$u^2(y_{ijk}) = s^2_{stab} + s^2_{lor} + s^2_{bb} + s^2_r, \quad (15)$$

где добавлен один член s^2_{lor} — дисперсия вследствие недостаточной повторяемости[1]. Этот член представляет стабильность измерительной системы. Измерения в классическом исследовании стабильности выполняют в условиях (внутрилабораторной) воспроизводимости, что ведет к невозможности разделения стабильности измерительной системы и исходного материала СО. В результате неопределенность нестабильности будет всегда больше в классическом плане эксперимента по сравнению с изохронным.

Еще один вариант состоит в оценке неопределенности стабильности через неопределенность линии регрессии с наклоном, равным нулю [16]. Этот подход дает «осторожную» оценку возможной деградации материала.

Различные бюджеты неопределенности (s_{stab}, s_{bb}, s_r) можно определить из соответствующих средних квадратов (M). В приложении А.2 обсуждается двухфакторный ANOVA. Дополнительные сведения по использованию полного ANOVA приведены, например, в [20] и [21].

8.4 Мониторинг стабильности

8.4.1 Эксперимент

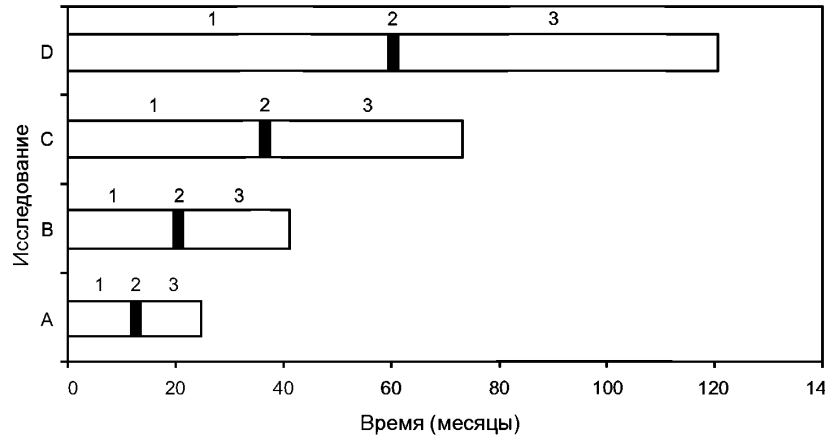
Мониторинг следует проводить в течение срока годности ССО (АСО). Основная проблема исследований стабильности заключается в том, что теоретически они объясняют только прошлое, а не настоящее и не будущее. Некоторые виды ухудшения параметров и другие проблемы нестабильности развиваются очень медленно и постепенно, но во многих случаях происходят резкие изменения в параметрах, практически прекращающие в какой-то момент срок годности ССО (АСО). Все эти механизмы в высшей степени непредсказуемы, и поэтому необходим мониторинг стабильности.

[1] Недостаточная повторяемость означает, что существует влияние воспроизводимости между моментами времени в дополнение к повторяемости измерения.

Мониторинг обычно проводят с использованием классического плана эксперимента. Это связано с тем, что изохронный план эксперимента предоставляет данные только в конце исследования стабильности, в то время как для мониторинга важно иметь информацию в течение срока годности ССО (АСО). Это не имеет дальнейших последствий для неопределенности значения параметра ССО (АСО), в отличие от двух других исследований стабильности, так как мониторинг только демонстрирует, что неопределенность, указанная в сертификате (паспорте) ССО (АСО), все еще достоверна. Мониторинг следует проводить с особой тщательностью, для того чтобы избежать слишком большой неопределенности во время верификации СО, но учитывать эти результаты в суммарной стандартной неопределенности СО нет необходимости.

Важной альтернативой классическому мониторингу является использование изохронного плана эксперимента для проведения полунепрерывного исследования стабильности. На рисунке 4 показан пример этого вида мониторинга стабильности.

В фазе логистики образцы хранятся при соответствующих температурах. После этой фазы все образцы должны быть измерены в условиях (идеальной) повторяемости. Иногда измерения занимают больше, чем один день, это означает, что работа в строгих условиях повторяемости невозможна. Срок хранения определяют на основе полученных данных (см. 8.5). Важно отметить, что измерения в последовательном исследовании должны проводить до окончания срока хранения. Используя этот план эксперимента, нет большой необходимости объединять результаты нескольких исследований стабильности, так как оценки будут только слегка улучшаться.



1 — логистика; 2 — измерения; 3 — срок годности

Рисунок 4 — Полунепрерывное исследование стабильности [23]

Причина ограниченной непрерывности этого вида исследования стабильности связана с использованием изохронных измерений: в связи с тем что они выполняются как отдельная серия после периода исследования стабильности, необходимо сделать «разрез» в исследовании стабильности. После такого «разреза» можно также пересмотреть неопределенность значения параметра ССО (АСО), т. к. новые данные о стабильности можно использовать в качестве возобновленной оценки неопределенности от нестабильности. В сущности, такой «разрез» возможен благодаря тому, что каждое изохронное исследование стабильности проводится с использованием одной градуировки. Такая градуировка необходима для каждого нового исследования, в то время как в классическом плане эксперимента каждая экспериментальная точка обычно требует новой градуировки, приводя к «недостатку воспроизводимости».

8.4.2 Оценка неопределенности

Оценка неопределенности при мониторинге стабильности существенно отличается от исследований долговременной и кратковременной стабильности. Во-первых, следует отметить, что мониторинг стабильности не влияет на неопределенность стандартного образца u_{CRM}, указанную в сертификате (паспорте). Это логически невозможно, и в этом нет необходимости, как будет продемонстрировано ниже. В идеале неопределенность, связанная с измерением u_{meas}, значительно меньше, чем u_{CRM}, но такая ситуация не всегда имеет место. Кроме того, измерения должны выполнять таким образом, чтобы

их достоверность не демонстрировалась использованием данного ССО (АСО). Невозможно проверить одновременно две вещи в одном эксперименте. Следует повторно подтвердить пригодность ССО (АСО), достоверность которого может быть подтверждена только в том случае, если измерение надежно.

Если выполняется условие:

$$|x_{CRM} - x_{meas}| \le k\sqrt{u^2_{CRM} + u^2_{meas}}, \quad (16)$$

где x_{CRM} обозначает значение параметра СО, x_{meas} — наблюдаемое значение во время измерения и k — соответствующий коэффициент охвата с уровнем доверия 95 %, *при котором* материал может рассматриваться как достаточно стабильный и стабильность — как демонстрируемая (при условии, что метод измерений не дает систематического смещения результатов).

Если эти условия эксперимента выполняются, то значение параметра и его расширенная неопределенность повторно подтверждены. В этих условиях нет необходимости увеличивать u_{CRM}, т. к. неопределенность измерений должна учитываться отдельно. Это справедливо для мониторинга, а также для обычного использования ССО (АСО). Следует тем не менее отметить, что для достоверности измерений при мониторинге u_{meas} должна быть как можно меньше и, конечно, не превышать u_{meas}, полученную типичным пользователем ССО (АСО), который будет использовать аналогичный подход для своих измерений.

Если мониторинг или непрерывное изохронное исследование стабильности указывают на то, что значение параметра больше недостоверно в пределах своей неопределенности, то можно использовать два допустимых варианта (см. также 6.7):

- изъятие [сертифицированного (аттестованного)] СО или
- повторная сертификация (аттестация).

8.5 Определение срока хранения в зависимости от долговременной стабильности

Срок хранения может быть связан со стандартной неопределенностью от долговременной стабильности следующим образом. Основанием является отсутствие значительного тренда в результатах исследования стабильности.

Дано:

$$Y(b_0, b', X) = Y_0(1 + b'X), \quad (17)$$

где допускается, что значение параметра Y уменьшается линейно от первоначального значения Y_0 с постоянной относительной скоростью деградации b' как функции времени χ. Неопределенность, связанную со значением параметра ССО (АСО), можно оценить путем распространения неопределенностей $u(Y_0)$, $u(X)$ и $u(b')$ зависимой переменной Y на независимые переменные Y_0, X и b':

$$u^2(Y) = \left(\frac{\partial Y}{\partial Y_0}\right)^2 \cdot u^2(Y_0) + \left(\frac{\partial Y}{\partial X}\right)^2 \cdot u^2(X) + \left(\frac{\partial Y}{\partial b'}\right)^2 \cdot u^2(b'). \quad (18)$$

Как показано в [25], последний член можно взять за основу отношения между стандартной неопределенностью от долговременной стабильности и сроком хранения. Следует отметить, что частная производная равна X — времени, прошедшему после сертификации (аттестации). Используя линейную аппроксимацию для времени X:

$$u_{lts} = Y_0 X u_b. \quad (19)$$

Это выражение формирует основу для поправки на неопределенность от долговременной стабильности образцов при отсутствии значительной деградации для данного срока хранения X.

9 Определение значений параметров

9.1 Общие положения

Существует ряд технически обоснованных подходов для приписывания значений параметров. Они включают измерения одним или несколькими методами с привлечением одной или нескольких лабораторий. Необходимый подход можно выбрать в зависимости от типа СО, требований к его конечному назначению, квалификации привлеченных лабораторий, качества метода или методов и способности реально оценить неопределенность характеристик.

Как данный раздел, так и раздел 10 ограничены случаем определения отдельных значений параметра. В некоторых областях представляющие интерес параметра ССО (АСО) могут принимать другие формы, например, спектры. В принципе, содержание разделов 9 и 10 может также применяться к этим случаям, но математика более сложная, чем для значений параметров. Она требует глубоких знаний методов статистического моделирования для применения концепций, изложенных в настоящем стандарте. Аспекты однородности между экземплярами, долговременной стабильности и, если возможно, кратковременной стабильности также применимы к случаям рассмотрения таких параметров, как спектры или кривые.

9.2 Установление и демонстрирование прослеживаемости

ССО (АСО) в роли эталона должен иметь значения параметров, которые прослеживаются к соответствующим единицам и/или опорным значениям. Имеется несколько способов достижения такой прослеживаемости; необходимо сделать правильный выбор, основываясь на назначении ССО (АСО). Существуют следующие модели:

a) следует по возможности установить прослеживаемость значений параметров к единицам СИ и выразить их в соответствующих единицах;

b) многие СО (точно) воспроизводят единицу, определенную стандартным методом; эти СО должны иметь прослеживаемость к результатам, полученным в строгом соответствии с этим стандартным методом и/или в соответствии со стандартной рабочей процедурой, разработанной на основе этого стандартного метода;

c) можно установить прослеживаемость СО к другим эталонами или артефактами, включая ССО (АСО) и СО.

Существуют также условные шкалы, поддерживаемые, по крайней мере частично, посредством СО, включая, например, шкалы для pH и октанового числа бензина. Для измерений pH согласованная на международном уровне первичная реализация осуществляется через ячейку Гарнеда [26]. Часто, но не всегда условные шкалы поддерживаются, следуя установленной процедуре создания СО для установления такой шкалы. Необходимо строго следовать данной процедуре.

Ситуация более сложная для многих матричных образцов. Хотя определение значения параметра само может иметь прослеживаемость к соответствующим единицам через, например, калибровку используемых средств измерений, но такие этапы, как преобразование образца из одного физического (химического) состояния в другое, — не могут. Такое преобразование можно только сравнить с эталоном (при его наличии) или друг с другом. Для некоторых преобразований можно определить референтные методы и использовать их в проектах сертификации (аттестации) для оценки неопределенности, связанной с таким преобразованием. В других случаях возможно только сличение между лабораториями, использующими один и тот же метод. В этом случае имеет место сертификация (аттестация) на основе согласованности между независимыми результатами измерений (см. раздел 10).

Прослеживаемость результатов измерений обычно подтверждается путем проведения калибровки по соответствующим эталонам. Для многих измерительных систем, подходящих для использования в проектах сертификации (аттестации), прослеживаемость достигается путем калибровки средств измерений с использованием эталонов. Эти эталоны могут включать другие ССО (АСО) или СО и следует отметить, что в связи с тем, что прослеживаемость ССО (АСО) четко указана, их применение предпочтительно по сравнению с другими СО. Адекватность принятых мер для обеспечения надлежащей калибровки оборудования и прослеживаемости результатов может быть проверена, например, с помощью специально разработанных и изготовленных контрольных образцов. Для этой конкретной цели эти образцы предоставляются без значения (и неопределенности), что позволяет провести оценку метода калибровки. ССО (АСО) могут также использовать для демонстрации достоверности результата, полученного в ходе измерительной кампании.

Преобразование образца из одного физического (химического, биологического) состояния в другое часто является важной частью метода измерений. В некоторых случаях не существует доступных вариантов подтверждения этих этапов измерительной цепи. На рисунке 5 представлены некоторые типичные варианты установления и/или подтверждения прослеживаемости результата измерений [27], [28].

Матричные ССО (АСО), матричные СО и образцы для контроля качества (КК) могут использовать для демонстрации достоверности результата измерений при измерении параллельно с неизвестной пробой. Эти материалы могут использовать для подтверждения прослеживаемости материалов, но не для прямой демонстрации. Они демонстрируют до определенной степени (более подробную информацию см., например, в ISO Guide 33 [9]) контроль за измерениями, который является необходимой

предпосылкой достижения прослеживаемости результатов, используемых для (сертификации) аттестации исходного материала СО.

«Холостые матрицы», «холостые экстракты» и т. д. могут использовать для демонстрации способности метода измерений давать результат, незначительно отличающийся от нуля в тех случаях, когда отсутствует представляющая интерес характеристика (что часто имеет место при измерениях состава) или для установления поправки или поправочного коэффициента (+ неопределенность).

Калибровку должны проводить с применением эталонов, имеющих прослеживаемость к соответствующим опорным значениям. Для этой цели могут использоваться ССО (АСО) при условии, что они подходят для этой цели. Калибровка должна быть основана на точных измерениях, чтобы не вносить излишнюю дополнительную неопределенность. Опорным значением может быть единица СИ (например, для измерений состава и многих физических свойств) или условная шкала (например, для характеристик, обусловленных методом).

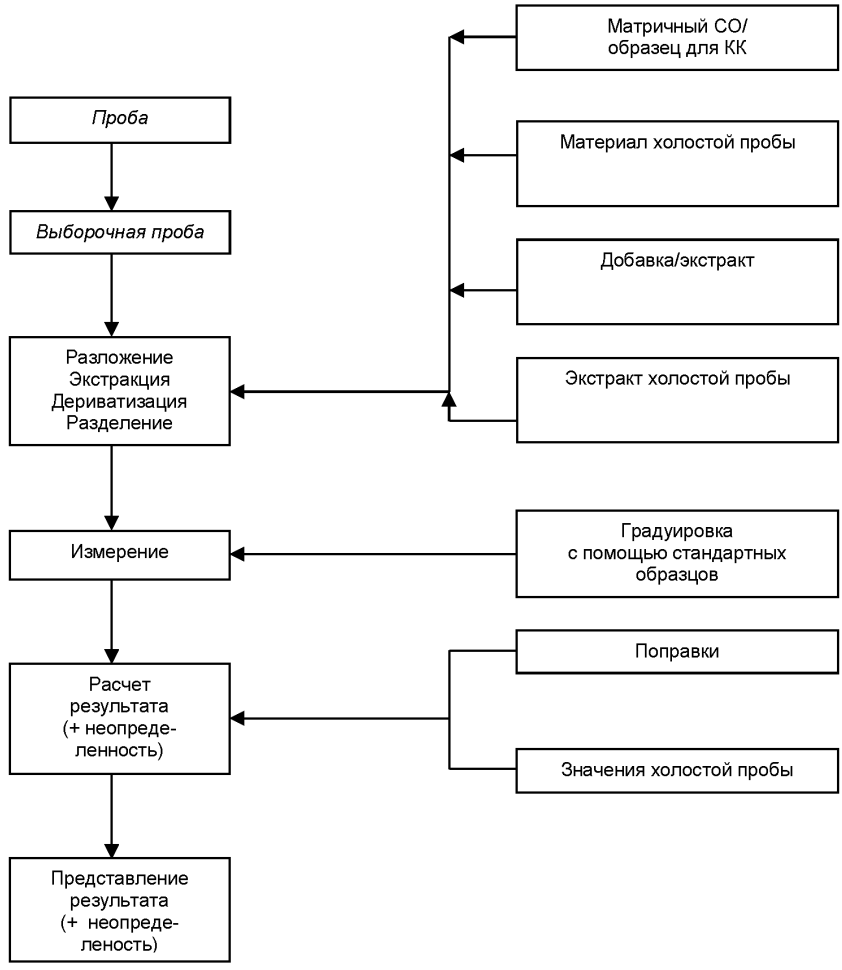


Рисунок 5 — Часть измерительной цепи

Добавки, «холостые» пробы-добавки и т. п. могут использовать для исследования каких-либо частей измерительной цепи или при приписывании значений образцу. Степень, с которой это устанавливает или демонстрирует прослеживаемость, зависит от того, как эти пробы-добавки приготовлены и как приписаны их значения.

Другие аспекты, которые, возможно, необходимо контролировать для установления и/или демонстрации прослеживаемости результатов измерений, включают:

- взвешивание пробы;
- чистоту реактивов, растворителей, «чистых материалов»;
- статус калибровки повседневного лабораторного оборудования и посуды;
- помехи в измерительном сигнале;
- подходящие и обоснованные статистические/математические методы для произведения расчетов (например, градуировочных кривых, интерполяций);
- загрязнения, потери, недостатки в измерительном процессе.

Это все аспекты, которые могут быть подвергнуты надлежащему контролю путем подтверждения правильности метода. Правильность любого метода, применяемого в проекте сертификации (аттестации), должна быть надлежащим образом подтверждена и должно быть представлено соответствие любого результата, полученного этим методом, требованиям, установленным в процессе подтверждения правильности метода. Лабораторное сравнение может быть частью валидации метода. Для условных методов (например, при определении параметров, зависящих от метода) необходима межлабораторная валидация метода; для других методов также настоятельно рекомендуется межлабораторная валидация метода.

9.3 Практические подходы

Разрабатываемый ССО (АСО) обычно характеризуется по точности, если это технически возможно. Так, сертифицированное (аттестованное) значение обычно представляет собой наилучшую оценку «истинного» значения. В некоторых случаях измерения невозможно представить как «истинное значение», поэтому принимается приписанное значение параметра для использования с указанным методом. Тогда при сертификации (аттестации) СО требуется не измерительная операция, а только указание приписанного значения и метода измерений, для которого ССО (АСО) является калибрантом.

Предполагается, что сертифицированные (аттестованные) значения не отклоняются от «истинного» значения более чем на значение установленной неопределенности измерений. Установленная неопределенность значения параметра должна учитывать все систематические и случайные эффекты, свойственные процессу измерений, а также изменения материала между пробами (однородность) и во времени (стабильность).

В ISO Guide 34 [10] различаются четыре основных подхода к характеризации, которые используют изготовители СО и органы по сертификации (аттестующие органы) в различных вариантах, а именно:

a) измерение одним (первичным) методом в одной лаборатории;

b) измерение двумя или несколькими независимыми референтными методами в одной лаборатории;

c) измерения через сеть лабораторий с использованием одного или нескольких методов демонстрируемой точности;

d) ограниченный методом подход, дающий только ограниченную методом оценку значений параметров с участием сети лабораторий.

Наиболее важным аспектом, который следует рассмотреть при выборе подхода к сертификации (аттестации), является степень, с которой различные составляющие неопределенности будут вносить вклад в неопределенность значения параметра. Кроме того, важно, чтобы были представлены приписываемое значение параметра и его неопределенность. Подход a) для сертификации (аттестации) часто ограничен теми случаями, когда имеет место градуировка по артефакту. Для сертификации (аттестации) химических составов в 9.5.2 дан типичный пример обоснованности подхода a). Для большинства матричных ССО (АСО) подход a) связан с риском упустить матричные эффекты и/или влияния. Для этих ССО (АСО) рекомендуется иметь не менее двух независимых результатов, полученных независимыми (первичными) методами от различных групп, для того чтобы свести к минимуму такой риск. Выбор наилучшего режима для характеризации СО зависит, таким образом, как от имеющихся методов, так и от матрицы СО.

9.4 Схема измерений

9.4.1 Измерения одним или несколькими (референтными) методами в одной лаборатории

Важную группу методов измерения, которые можно использовать прежде всего для подхода a), но, безусловно, также и для подхода b), составляют первичные методы измерения. В области химических измерений такой метод определен консультативным комитетом по количеству вещества следующим образом [29]:

«Первичный метод измерения — это метод, имеющий наивысшие метрологические свойства, реализация которого может быть полностью описана и понята и для которого может быть указана полная неопределенность в единицах СИ.

Первичный прямой метод измеряет значение неизвестного без ссылки на эталон единицы той же самой физической величины.

Первичный метод, основанный на измерении отношения, измеряет значение отношения неизвестного к эталону единицы той же самой величины, его действие может быть полностью описано с помощью уравнения измерения».

Из этого определения следует, что одна из стратегий приписывания значения СО заключается в использовании первичного метода измерений [30]. Но не всегда можно использовать первичные методы измерений, так как они существуют не для всех величин. Для многих СО измерение исследуемой величины настолько сложно, что его невозможно описать до той степени, которая необходима для установления полной неопределенности в единицах СИ.

Консультативный комитет по количеству вещества определил несколько методов с потенциалом первичных методов измерений [31]:

- масс-спектрометрия с изотопным разбавлением (IDMS);
- кулонометрия;
- гравиметрия;
- титрометрия;
- определение понижения температуры замерзания.

Примечание — Ожидается, что этот перечень со временем будет расширен.

Гравиметрия широко используется как метод приготовления газовых смесей [32] и растворов. Понижение точки замерзания можно использовать как прямой метод определения чистоты (как доли количества вещества) материала [33]. Изотопное разбавление с масс-спектрометрией широко используется как метод приписывания значений материалам и для других целей при высокоточных измерениях.

9.4.2 Стратегия привлечения нескольких лабораторий

9.4.2.1 Концепции

Концепция определения значений параметров СО, основанного на согласованности методов и/или лабораторий, основана как минимум на двух допущениях:

a) имеется совокупность методов/лабораторий, в равной степени способных при определении характеристик СО представить результаты приемлемого качества;

b) (подразумевается, что) расхождения между отдельными результатами как внутри, так и между методами/лабораториями имеют статистический характер независимо от причин (т. е. различий между измерительными процедурами, персоналом, оборудованием и т. д.).

Каждое среднее значение метода/лаборатории априори рассматривается как несмещенная оценка характеристики материала. Обычно среднее средних значений метода/лаборатории считается наилучшей оценкой этой характеристики. Кроме того, каждый из результатов, полученных в ходе совместного исследования, должен отвечать требованиям в отношении прослеживаемости, как указано в 9.2. В том случае, если распределение результатов эксперимента отличается от нормального распределения, что может иметь место, например, при анализе следовых элементов, применение более робастной статистики, такой как медиана или усеченное среднее, может быть более целесообразно для оценки значения параметров.

Примечания

1 На практике размер совокупности методов/лабораторий, имеющихся для такой программы, ограничен. Поэтому в большинстве случаев невозможно полностью использовать модель рандомизированного плана эксперимента. Кроме того, следует отметить, что допущение о принадлежности к одной и той же совокупности всех результатов, полученных разными методами/лабораториями, следует рассматривать с осторожностью. Даже на современном уровне могут существовать расхождения в рабочих характеристиках методов, а также в неопределенностях у лабораторий, что может сделать необоснованным допущение о единой совокупности.

2 Кроме того, чтобы этот вид подхода был обоснованным, необходимо сделать допущение о том, что все результаты всех методов и/или лабораторий имеют прослеживаемую связь (см. 9.2) с соответствующими установленными опорными значениями. Эти опорные значения, как правило, тщательно выбирают при разработке совместного исследования для получения значений параметров.

3 Часто для такого совместного исследования необходимо привлечение большого числа лабораторий для рандомизирования погрешностей, связанных с определенными этапами серии операций, необходимых для получения значения. Такие этапы обычно включают преобразование навесок (например, экстракцию или разложение

пробы), дальнейшую обработку преобразованной пробы (например, очистку) и иногда также указание о влиянии различных методов измерений. В этих случаях при нецелесообразности проводить полную оценку неопределенности результата измерений, полученного одним методом (и в одной лаборатории), подход, описанный в этом разделе, должен быть предпочтителен подходам, изложенным в разделе 9.

Общая процедура характеризации исходного материала ССО (ACO) в ходе совместных исследований схематически изображена на рисунке 6. Каждый этап может рассматриваться отдельно и имеет требования, которые необходимо выполнить перед тем, как приступить к следующему этапу.

9.4.2.2 Управление и график выполнения работ

Управление совместным исследованием осуществляет прежде всего организация, отвечающая за сертификацию (аттестацию). Она должна предоставить всем участникам достаточный объем руководящих материалов для успешного проведения работ. Для достижения успеха совместное исследование должно иметь четко поставленную цель, быть правильно спланированным и организованным с четкими, точными руководящими документами, которым участвующие лаборатории и/или операторы смогут легко следовать. Участие в такой программе в качестве оператора или лаборатории подразумевает согласие следовать этим руководящим документам. В эти руководящие документы входят указания сроков выполнения работ, числа единиц (экземпляров СО), числа повторных определений на единицу (экземпляр СО), методов измерений, при необходимости размера навески и т. д.

В руководящих документах следует учитывать соображения, изложенные в 9.2 и 9.3, и перевести их в четкие инструкции с тем, чтобы все участвующие стороны были знакомы с требованиями к качеству и прослеживаемости результатов измерений. В этих руководствах должны также содержаться механизмы подтверждения допущений, сделанных относительно данных и их качества.

Организатор должен установить график выполнения работ (т. е. сроки рассылки образцов, способ рассылки) и предоставить четкие инструкции отправителям и получателям по хранению и обращению с образцами. Организатор должен также указать срок представления результатов измерений. Этот график должен быть согласован между организатором и участвующими операторами/лабораториями.

9.4.2.3 Технические требования

9.4.2.3.1 Требуемое число результатов

Число методов измерений, имеющихся для определения конкретной характеристики, часто очень ограничено. По возможности следует проводить проверку результатов, полученных различными методами, чтобы убедиться, что они согласуются в пределах своих неопределенностей. Если это так, то можно на основе этой согласованности между методами получить среднее значение.

В том случае, если оценка неопределенности измерений СО устанавливается через рандомизацию как можно большего числа факторов во время измерительной кампании, тогда предпочтителен подход с участием многих лабораторий. Этими «лабораториями» могут также быть различные отделения или группы в рамках одного института. Минимальное число участвующих лабораторий в кампании по характеризации СО зависит от сложности необходимой измерительной процедуры. Чем сложнее процедура, тем значительнее ожидаются межлабораторные расхождения, вызывающие, таким образом, необходимость в увеличении числа участвующих лабораторий для получения значения параметра, имеющего удовлетворительную неопределенность. К сожалению, на практике чем сложнее процедура, тем меньше групп/лабораторий, способных выполнить эту процедуру. В крайних случаях орган по сертификации (аттестующая организация) может быть вынужден отказаться от проведения межлабораторной программы вместе с сертификацией (аттестацией) данного разрабатываемого СО.

Если существуют хорошо обоснованные методы измерений для представляющих интерес параметров, тогда число лабораторий/групп, привлеченных к характеризации, может быть невелико — 2 или 3. Типичный пример такого случая — использование первичных методов измерений для матричных СО. Если статистический и метрологический контроль слабее, но все же адекватен для принятия (в принципе) каждого технически обоснованного результата, то минимальное число участвующих лабораторий обычно от 6 до 8. И наконец, если существует реальная угроза получить статистически, а также технически необоснованные результаты (т. е. ограниченный статистический контроль), то минимальное число лабораторий должно быть не менее 10, а предпочтительно — 15. Минимальное число позволяет провести исследование данных для выбора методов обработки выбросов и достижения адекватного уровня неопределенности для установленных таким образом значений параметров.

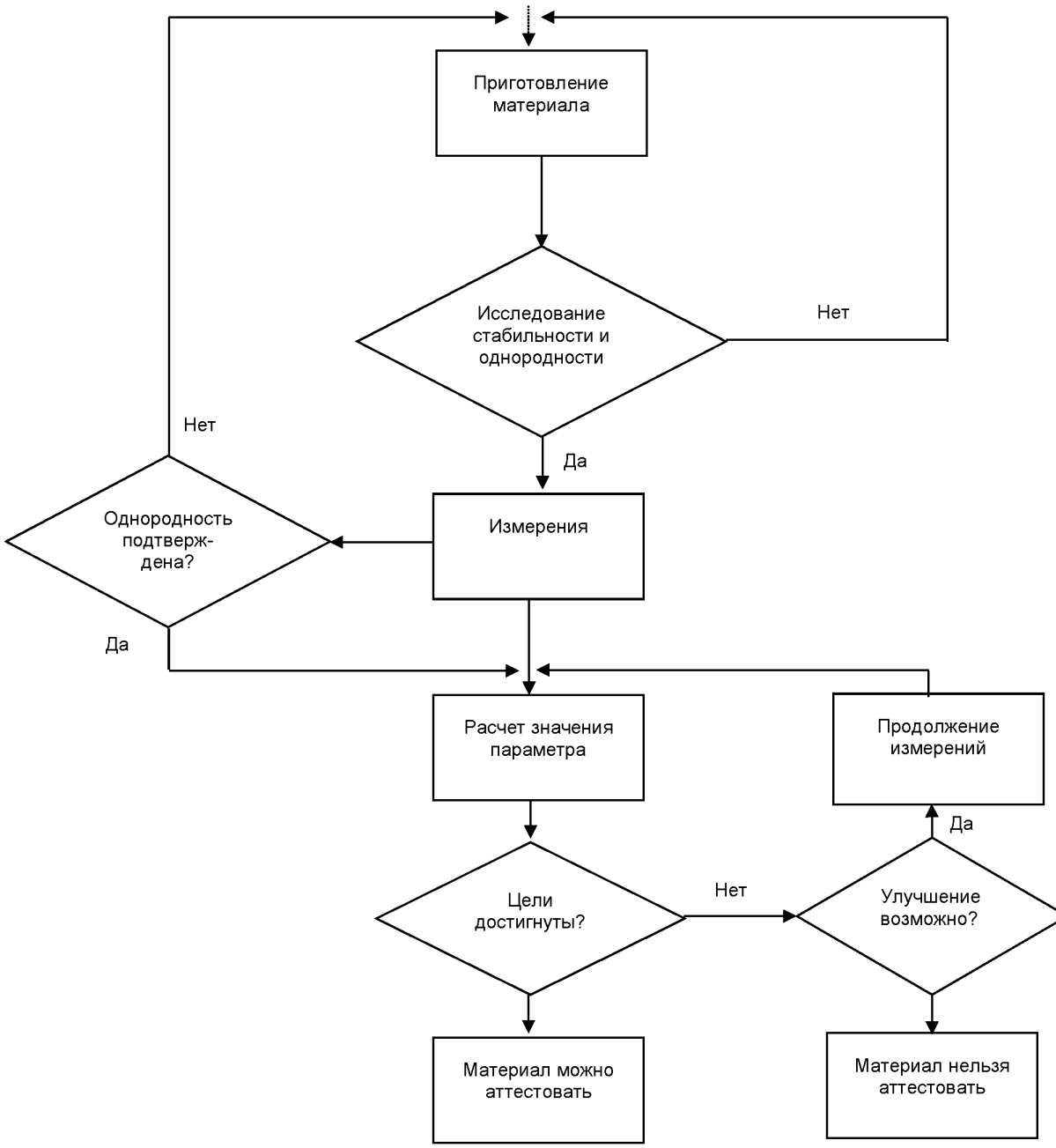


Рисунок 6 — План эксперимента при проведении измерений

Еще одна переменная величина, которую следует учитывать, — это число имеющихся методов и сбалансированное представление этих методов в совместном исследовании. При отсутствии первичных методов идеально использование порядка трех методов (если это возможно) шестью компетентными лабораториями/группами.

9.4.2.3.2 Число единиц (экземпляров) и повторных определений

Обычно достаточно двух единиц (экземпляров СО) и около шести повторных определений, распределенных в течение (не менее) двух дней. Все определения предпочтительно проводить с независимыми калибровками. Но если результаты совместного исследования предполагается использовать в качестве окончательного подтверждения однородности СО, то каждой участвующей лаборатории

необходимо определить значения характеристик как минимум для 3—4 единиц (экземпляров СО) для того, чтобы иметь достаточное количество степеней свободы при оценивании межэкземплярного стандартного отклонения.

9.4.2.3.3 Методы измерений

Организатор совместного исследования может предписать участникам использование единого метода при наличии хорошо обоснованной «стандартной» процедуры измерений. Этот подход также подходит для параметров, которые определены конкретным методом (например, параметры, характеризующие выщелачивание). В противном случае организатор должен разрешить каждой участвующей лаборатории предложить метод по своему выбору при условии, что она имеет доказательства обоснованности выбора таких методов. Организатор должен стремиться к широкой представительности большинства методов, подходящих для определения конкретных характеристик, и добиваться согласия всех участвующих сторон в отношении того, какие методы будут использованы каждой лабораторией/группой.

Кроме того, организатор должен потребовать, чтобы все методы, применяемые в ходе кампании, были надлежащим образом обоснованы, т. е. чтобы результаты каждого измерения, сделанного в ходе измерений, можно было проверить по предварительно установленным критериям качества работы. Важной частью исследований по обоснованию использования любого метода является его прослеживаемость к эталонам, принятым на международном уровне, до той степени, которая необходима для данного типа измерений. Во многих новых областях измерений обоснование имеющихся методов иногда проходит только путем межлабораторного сличения, как описано в ИСО 5725 [1]—[6], что может быть достаточно для характеристик, зависящих от метода измерений.

И наконец, встреча с участвующими лабораториями/группами (до рассылки проб и проведения измерений) может помочь всем привлеченным сторонам согласовать все виды работ, которые предстоит выполнить в ходе совместного исследования и обсудить возможные проблемы и/или «ловушки».

9.4.2.3.4 Представление результатов

Можно использовать два способа представления результатов в зависимости от того, должна или нет каждая участвующая лаборатория представлять неопределенности результатов.

Если предполагается, что участвующие лаборатории/группы указывают свою неопределенность измерений, тогда, в принципе, достаточно результата измерения, его расширенной неопределенности и коэффициента охвата. Однако предпочтительно, чтобы каждая лаборатория представляла полную модель неопределенности, с указанием всех неопределенностей, что может облегчить проведение оценки любых ковариаций [34], [38] между результатами.

Если информация о неопределенности не требуется, тогда участвующие группы/лаборатории должны представить отдельные результаты (не средние). Число представляемых значащих цифр должно соответствовать рекомендациям программы.

В обоих случаях рекомендуется представлять в достаточном объеме план измерительной процедуры для лучшего понимания всех предварительных этапов измерительного процесса (например, при химическом анализе — этапов разложения образца и разделения представляющих интерес аналитов). Следует давать ссылки на литературу (при необходимости).

9.5 Рассмотрение особенностей, связанных со свойствами

9.5.1 СО физических свойств

Традиционно наиболее точные измерения выполняют в национальных метрологических институтах (далее — НМИ) для основных единиц, их наиболее распространенных кратных и дольных единиц. Здесь все источники погрешностей и неопределенностей исследуются очень подробно, методы измерений, часто и методы калибровки совершенствуются в течение многих лет для уменьшения и оценки неопределенностей. Точность этих измерений обычно очень хорошо установлена, особенно когда они являются предметом (ключевых) сличений. Для тех измерений, где не было ключевых сличений, например в случаях использования лабораторией методов собственной разработки, следует сделать оговорки. Демонстрация характеристик метода в сравнении с методом другой лаборатории — это один из краеугольных камней обеспечения качества и прослеживаемости результатов измерений независимо от назначения лаборатории. Поэтому любая вновь создаваемая лаборатория нуждается в проведении расширенных ключевых сличений для обеспечения эквивалентности собственных оценок значений и их неопределенностей и подтверждения, что ни один из важных факторов, вносящих вклад в неопределенность, не был упущен.

Особое внимание следует уделять физическим свойствам, которые невозможно определить в режиме калибровки. Обычно оценка неопределенности результатов по результатам испытаний, полученным по методу и в процессе испытаний, не так хорошо установлена, как в режиме калибровки. Этот аспект должен быть учтен при характеризации материалов на такие свойства, как теплопроводность, шероховатость (неровность) удара, ползучесть, сила сжатия и т. д. В этих случаях совместное исследование (см. 10) может быть наиболее подходящим подходом для характеризации СО. Дополнительной сложностью является то, что для многих из этих испытаний не организованы (ключевые) сличения. В этом смысле между сертификацией (аттестацией) физических свойств и аттестацией, например химического состава, нет фундаментального различия.

Ключевые сличения, также как и другие виды лабораторных сличений, повышают доверие к неопределенности, индивидуально рассчитанной метрологическими лабораториями. В идеальном случае результаты таких сличений используются для улучшения моделей и/или оценок их переменных величин и/или неопределенностей. При отсутствии необходимости в улучшениях такого рода участие в этих сличениях является важным средством демонстрации измерительных возможностей (метрологической) лаборатории. Сличения позволяют обнаружить погрешности, которые не учитывались должным образом, и ситуации, при которых некоторые влияющие на измерения показатели недостаточно хорошо контролируются и/или оцениваются.

Характеризация СО на основе результатов одной (метрологической) лаборатории может, несмотря на все усилия, заключать в себе риск, который не следует недооценивать. При сертификации (аттестации) физического свойства или количественного значения параметра важно проводить (ключевое) сличение между основными метрологическими лабораториями с последующим полным обсуждением результатов со всеми участниками для решения проблем любых возможных расхождений. Если НМИ не сами проводят измерения, то до начала работ необходимо установить полную цепь прослеживаемости участвующих лабораторий к соответствующим национальным лабораториям.

Если возможно применение нескольких методов и эти методы равнозначно узаконены, важно их сравнить. Но они должны иметь одинаковый уровень точности, иначе для сертификации (аттестации) разрабатываемого стандартного образца будет предпочтителен более точный метод.

Конечно, могут быть ситуации, когда отдельная лаборатория, сравнив свой метод со всеми возможными другими и исключив большинство причин возникновения погрешностей, сможет доработать свой метод с целью уменьшения неопределенности и принять необходимые меры во избежание любого случайного источника погрешностей.

9.5.2 СО химического состава

9.5.2.1 СО чистых веществ

Чистые вещества формируют основу многих поверочных схем в химии. Прилагательное «чистый» относится к идеализированной ситуации: не существует вещества 100 % чистоты, всегда будут присутствовать незначительные примеси. Сертификация (аттестация) веществ на чистоту — важный краеугольный камень обеспечения прослеживаемости в химических измерениях. ССО (АСО) либо используются лабораториями для приготовления градуировочных растворов, либо для сертификации (аттестации) или приготовления других ССО (АСО), таких как растворы или газовые смеси. Для введения добавок (см. 5.6.4) важно, чтобы использованные методы были тщательным образом охарактеризованы по чистоте. Кроме того, для преобразования из массовых долей в доли количества вещества следует иметь целую таблицу примесей и их массовых долей.

Наряду с прямым методом, например через калориметрию (понижение температуры затвердевания), чистоту часто определяют дифференциальным методом с привлечением аналитических химических методов, как указано ниже:

- составляют перечень возможных примесей, часто на основе процесса, который был использован при производстве этого вещества;
- в сертифицируемом (аттестуемом) веществе определяют каждую из возможных примесей;
- чистоту рассчитывают с использованием дифференциальных методов.

Измерения, необходимые для определения примесей, часто очень сложны, так как большинство примесей близки к пределам обнаружения и/или определения. К определению примесей можно привлечь многие методы/лаборатории, включая подходы, описанные в 9.4.2. Это может привести к высоким относительным неопределенностям для долей количества вещества этих примесей. Оценка неопределенностей также далеко непроста, так как близость математических пределов (количество вещества и

массовые доли определяются только между 0 и 1) может создать дополнительные проблемы, включая отрицательные оценки таких долей (см., например, приложение F [15]).

Модель доли количества вещества основного компонента y как функции k примесей с количеством вещества x_i выглядит как:

$$y = 1 - \sum_{i=1}^{k} x_i. \quad (20)$$

Предполагая независимость между долями количества вещества примесей (что часто имеет место), суммарная стандартная неопределенность долей количества вещества основного компонента рассчитывается по формуле:

$$u^2(y) = \sum_{i=1}^{k} u^2(x_i), \quad (21)$$

что следует непосредственно из применения формулы распределения неопределенности из GUM к модели[1]. Часто случается, что некоторые из долей количества вещества x_i равны нулю вследствие того, что эти примеси действительно либо отсутствуют, либо их уровни ниже предела обнаружения метода измерений. Если предел обнаружения используется для установления значения примеси, то этот предел должен также использоваться для установления стандартной неопределенности, указывающей, что этот предел обнаружения определяет наивысший уровень конкретной примеси, которую невозможно обнаружить.

9.5.2.2 Газовые смеси и синтетические стандартные образцы

Синтетические СО, такие как растворы и газовые смеси, широко используют для калибровки. Эти ССО (АСО) часто изготавливают посредством гравиметрии. Если гравиметрический метод применяется для приготовления основного объема раствора, который затем подвергается процедурам отбора проб и разлива в емкости, то партия может быть сертифицирована (аттестована) следующим образом:

- этап 1: состав, установленный гравиметрическим методом, берется за основу при сертификации (аттестации);
- этап 2: состав, установленный гравиметрическим методом, проверяется с использованием подходящего аналитического метода;
- этап 3: проводится исследование однородности для определения изменений между экземплярами;
- этап 4: проводится исследование стабильности для определения долговременной стабильности.

Ожидается, что влияния неопределенности измерений от этапов 2 и 3 будут незначительными (см. разделы 7 и 8 для дополнительной информации по этим этапам), но их необходимо учитывать. Если они пренебрежимо малы, то величина от этих эффектов такова, что она не влияет на суммарную стандартную неопределенность значения параметра ССО (АСО). Неопределенность валидации включается в модель (до той степени, которая влияет на способность проверить состав) вместе неопределенностью гравиметрии. Суммарная стандартная неопределенность ССО (АСО) становится тогда:

$$u_{CRM} = \sqrt{u^2_{grav} + u^2_{ver} + u^2_{bb} + u^2_{lts}}. \quad (22)$$

Например, для приготовления гравиметрическим методом газовых смесей устанавливаются модели, которые до некоторой степени могут находить применение также и за пределами этой конкретной области. В ISO 6142 [35] описывает приготовление и приписывание значений для гравиметрического приготовления газовых смесей. Однако для партий газовых баллонов часто используют другие методы [36]. Эти партии сертифицируют (аттестуют) с использованием гравиметрически приготовленных газовых смесей, используемых в качестве градуировочных СО (поверочных газовых смесей). Подробная модель неопределенности, основанная на методах, описанных в ISO 6142, приведена в [32]. Основываясь на приготовлении, состав смеси может быть выражен в виде долей количества вещества компонентов исходных газов. Этими исходными газами являются газы, используемые для приготовления смеси, которые сами могут быть смесями или чистыми газами (см. 9.5.1).

В модели ISO 6142 учтены примеси исходных газов, что является важным условием приготовления газовых смесей с прослеживаемостью к единице системы СИ, в данном случае — к единице

[1] Это точное выражение, т. к. модель является линейной и предполагается, что значение x_i — независимое.

измерений моль. Данная модель может не учитывать некоторые явления, например, то, что состав, входящий в баллон, необязательно тот же самый, что может быть взят из баллона. Например, это может являться следствием явлений абсорбции/десорбции. Кроме того, требуется проверка контроля качества на предмет ошибок, которые могут быть допущены в процессе приготовления. Для этого доля количества вещества, полученная гравиметрическим методом, сравнивается с долей количества вещества, полученного аналитическим («подтвержденным») методом, и предполагается, что состав, полученный в процессе приготовления, не отличается от состава, полученного в ходе аналитической проверки [35], [37].

9.5.2.3 Добавка «холостых проб» и «холостых матриц»

Для добавок «холостых проб» и/или «холостых матриц» можно использовать тот же метод, который применяется для синтетических ССО (АСО). Единственная дополнительная сложность состоит в необходимости подтверждения того, что добавляемый материал — действительно «холостая проба» или что присутствие некоторых небольших количеств добавляемых веществ можно обнаружить. В этом случае такие количества следует принимать во внимание в модели для значения параметра и, следовательно, также в модели неопределенности.

Подход к сертификации (аттестации) может быть аналогичен подходу, изложенному в 9.5.2.1, но если существуют проблемы в преобразовании пробы (см. 9.2) или в определении неопределенности этого этапа, то можно также использовать один из подходов, описанных в 9.4. Реальный выбор очень сильно зависит от соображений, изложенных в 9.2 и 9.3.

9.5.3 Сертификация (аттестация) условных параметров

В химии, биохимии и других областях измерений многие параметры определяются только методом, процедурой испытаний или конкретным оборудованием. Примерами могут служить механические свойства материалов, активность энзимов и т. д. Результаты этих измерений или испытаний могут значительно отличаться, что может привести к тяжелым экономическим последствиям.

Как и в любом другом измерении, результаты зависят от того, как используется процедура. Но процедура не всегда описывается достаточно подробно в имеющихся стандартах, и у оператора нет возможности проверить правильность интерпретации и использования этой процедуры, отсюда возникает необходимость в СО.

Также в тех случаях, когда испытание зависит от использования конкретной установки или оборудования, можно, но чрезвычайно трудоемко и дорогостояще подтвердить, что этот прибор удовлетворяет всем техническим требованиям. Простой способ избежать этой проверки — измерить или проанализировать пробу, параметры которой известны. Если результаты удовлетворительные, это значит, что установка в хорошем состоянии и результаты можно рассматривать как имеющие прослеживаемость к измерительной шкале, установленной соответствующим эталоном.

Конечно, работа по характеризации ССО (АСО) с целью установления таких параметров или измерительных шкал требует применения тех же самых принципов, которые были изложены выше. Измерения таких параметров, как масса, объем, длина или температура, должны сами быть точными и прослеживаемыми и, следовательно, могут потребовать проведения большого объема калибровок. Часто необходимо тщательное исследование влияния различных параметров процедур и оборудования на результаты измерений. Поверка и калибровка должны проводиться независимо в нескольких лабораториях во избежание одинаковых систематических смещений результатов измерений, которые могут появиться при хорошей согласованности результатов и дать иллюзию точности.

10 Оценка результатов и неопределенности

10.1 Модели

Даже самая эмпирическая оценка данных следует определенному правилу или набору правил, которые необязательно представлены в (математических) выражениях. Для рассматриваемых здесь технических целей правила и зависимости выражаются в виде математических уравнений и называются моделями. Рассмотрим два основных вида этих моделей:

а) теоретические модели, описывающие установление (чаще всего физических) зависимостей между влияющими переменными измерительной процедуры и значением определяемого параметра. Уравнения считаются точными и применяются для расчета сертифицированных (аттестованных) значений. На втором этапе та же самая модель измерений используется для суммирования оценок неопределенности, приписываемых влияющим переменным;

b) эмпирические модели, описывающие предполагаемые зависимости между случайными переменными и определенными параметрами исходных (предполагаемых) распределений. Эти модели используют для разработки процедур определения приемлемой оценки статистических параметров рассматриваемых случайных переменных.

Также существуют модели, представляющие собой смешанный вид из двух вышеуказанных моделей, часто называемые полуэмпирическими моделями. Примеры строго эмпирических моделей можно найти в приложении А, где описаны процедуры ANOVA для различных влияющих факторов. Теоретические и полуэмпирические модели и их использование при оценке неопределенности описаны в GUM и [15].

10.2 Формы представления данных

За исключением подхода а) 9.3, где форма представления данных состоит из одного или нескольких отдельных результатов измерений, полученных одним методом, и разумного указания неопределенности (см. ниже), представляемые данные могут быть оформлены в таблицы, содержащие для каждой участвующей лаборатории:

1) соответствующую оценку определяемого параметра (оценка среднего) и указание неопределенности или

2) определенное число результатов отдельных измерений рассматриваемого параметра (повторные измерения).

Форма представления 1) позволяет провести основанную на неопределенности оценку (см. 10.7), предполагающую, что участвующие лаборатории имеют подходящие измерительные модели, тогда как форма представления 2) (более «классическая») требует статистической оценки, основанной на предположении относительно лежащей в основе функции распределения.

Результаты, представляемые участвующими лабораториями, оценивают в соответствии с процедурой, изображенной на рисунке 7.

Для удобства обработки и будущих ссылок результаты совместных исследований этого типа должны систематически группироваться по сертифицируемой (аттестуемой) характеристике и оформляться в виде таблицы. Эта таблица должна включать идентификацию группы/лаборатории и метода, отдельные результаты, лабораторное среднее и соответствующее стандартное отклонение. Но если участвующие лаборатории определяли значение характеристики для более чем одной единицы (экземпляра) СО, то рекомендуется представлять среднее внутри экземпляров, среднее по совокупности и соответствующие стандартные отклонения в таблице отдельно от индивидуальных результатов. Если участвующая лаборатория представила более одного набора результатов для характеристики, полученной разными методами измерений, каждый набор следует подвергать обработке отдельно, т. е. как от другой лаборатории.

Также рекомендуется представлять результаты в графической форме.

Можно использовать два способа представления результатов в зависимости от того, требуется ли представление неопределенностей результатов каждой лаборатории.

Если от участвующих групп/лабораторий требуется представление неопределенностей их измерений, тогда, в принципе, достаточно указания результата измерений, его расширенной неопределенности и коэффициента охвата. Однако предпочтительно, чтобы каждая лаборатория указывала полную модель неопределенности со всеми неопределенностями, что упростило бы оценку любых ковариаций [34], [38] между результатами.

Если не требуется информация о неопределенности, тогда участвующие группы/лаборатории должны представлять отдельные результаты (не средние). Число представленных значащих цифр должно соответствовать требованиям программы.

В обоих случаях рекомендуется, чтобы схема применяемой измерительной процедуры была представлена достаточно подробно для понимания всех предварительных этапов измерительного процесса (например, в химическом анализе этапов разложения пробы и разделения представляющих интерес аналитов). Следует включать ссылки на литературу (когда это целесообразно).

10.3 Распределения

Нахождение подходящего алгоритма оценки ожидания случайной переменной тесно связано с лежащим в основе распределением (предполагаемым или установленным), выраженным в большинстве случаев как плотность распределения вероятностей. Во многих случаях распределение можно наблюдать графически, построив гистограмму. Если допущения не были сделаны, оценка данных по конкретному числу измеренных значений при условии наличия статистически значимого числа измеренных значений может быть полностью основана:

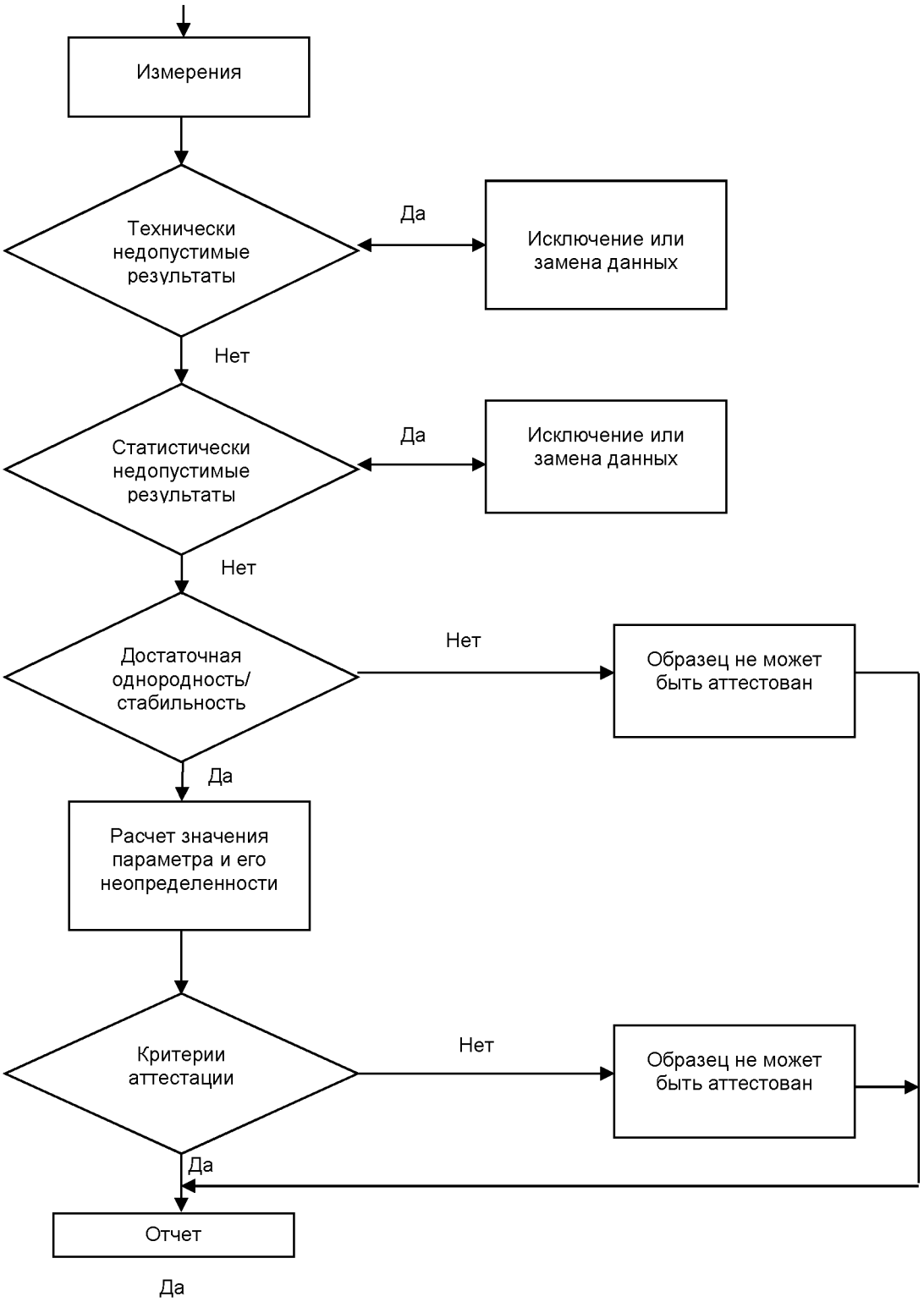


Рисунок 7 — Обработка данных

- на исследовании их распределений с использованием подходящих процедур оценки (например, оценки Кернеля) или

- расчете подходящих алгоритмов оценки, следуя принципам, изложенным в ИСО 3534 (расчет моментов).

Другие распределения, обычно используемые для количественного определения вкладов неопределенности, также симметричные, как, например, прямоугольное или треугольное распределение (см. также GUM).

Подходы, данные в 10.5 и 10.6, всегда относятся к нормальному распределению данных (за исключением случаев, касающихся оценки вкладов неопределенности по типу В), по этой причине могут быть необходимы испытания имеющихся наборов данных на нормальность для обоснования выбранного подхода.

Если большинство результатов образуют две или более групп, то можно сделать вывод об отсутствии согласованности результатов методов/лабораторий. Необходимо рассмотреть следующие возможности:

a) если между этими группами и измерительными процедурами присутствует корреляция и если расхождение между средними этих групп статистически и физически значимо, тогда единое значение параметра отсутствует; в этом случае для решения проблемы необходимо улучшение измерительных процедур;

b) если между этими группами и измерительными процедурами корреляция отсутствует и если расхождение между этими группами статистически и физически значимо, то может потребоваться более широкое объединение результатов для улучшения относительно неэффективных имеющихся методов измерений.

Незначительные расхождения между результатами от разных методов могут быть устранены путем введения дополнительной составляющей неопределенности, учитывающей этот аспект. О целесообразности этого подхода можно судить только после определения величины составляющей неопределенности и подтверждения соответствия полученной таким образом суммарной стандартной неопределенности, связанной со значением параметра, критериям, установленным для сертификации (аттестации). Существует несколько подходов к проблеме этой оценки. Полезное обсуждение предложено в [43].

Если большинство результатов образуют единую группу, можно сделать вывод об одновершинном (унимодальном) распределении. Наиболее очевидной оценкой сертифицируемой (аттестуемой) характеристики является среднее значение результатов.

При одновершинном (унимодальном) распределении следует принять решение об обоснованности допущения о нормальности. Это решение может быть основано на визуальном наблюдении гистограммы, на критерии нормальности либо на прошлом опыте рассмотрения вида распределения результатов.

В некоторых случаях результаты могут быть преобразованы, для того чтобы их распределение можно было аппроксимировать нормальным распределением. Некоторые наиболее часто применяемые преобразования включают логарифмическую, квадратичную и экспоненциальную формы.

Следует отметить, что для оценки значений параметров и их неопределенностей допущение о функции распределения менее критично, чем для исследования на наличие выбросов. Но в связи с тем, что большинство описательных статистик основано на нормальном распределении, рекомендуется проверить согласованность распределения данных с нормальным распределением или возможность преобразования, позволяющего использовать статистические методы, допускающие нормальное распределение данных.

10.4 Отбраковка данных

Независимо от формы представления наборы данных следует проверять визуально и графически перед применением любой из процедур, описанных в 10.5 и 10.6. Любая выявленная аномалия должна быть исследована на возможные тривиальные (ошибка при передаче, опечатка и т. д.) и нетривиальные (сбой оборудования и т. д.) причины. При подтверждении ошибок и сбоев, соответствующие результаты должны быть отвергнуты.

Кроме того, результаты должны быть проверены на наличие технически недопустимых результатов. Технически недопустимые результаты обнаруживают, внимательно изучая отчеты об измерениях. Технически недопустимый результат необязательно является статистически недопустимым

результатом. Анализируемый результат может хорошо входить в диапазон узаконенных результатов, но очевидно, что условия, при которых получен результат, не в хорошем состоянии. Технически недопустимые результаты должны быть удалены из выборки данных.

10.5 Оценивание данных

10.5.1 Подход А: один метод в одной лаборатории

В тех случаях, когда единичное значение получено от (первичного) метода измерений с приложением указания неопределенности, тогда это значение с соответствующей неопределенностью является результатом характеризации СО. При наличии серии значений обычно среднее такой серии значений является результатом характеризации СО. Тогда неопределенность, как правило, основана на оценке неопределенности метода измерений, обеспечивающего сертифицированное (аттестованное) значение, и должна сравниваться со стандартным отклонением серии значений. Стандартное отклонение среднего и полный бюджет неопределенности, установленный для метода измерений, должны быть согласованы между собой.

10.5.2 Подход В: группа методов и/или лабораторий

Данные могут представляться в виде:

- серии значений, каждое из которых сопровождается указанием неопределенности, или
- серии наблюдений каждой лаборатории.

В первой ситуации установления неопределенностей должны как часть отбраковки данных проходить проверку достоверности, например, с использованием описания метода измерений. Тогда эти данные могут проходить обработку, как описано в 10.7.

Если имеется только серия наблюдений, данные могут обрабатываться, как описано в приложении А и в [11], [12]. Эта процедура может включать:

a) тестирование на значимые расхождения между лабораторными средними как основа для принятия решения о том, следует ли рассчитывать среднее отдельных значений или среднее лабораторных средних;

b) тестирование на нормальность и выбросы в выборке данных, выбранных в соответствии с решением, принятым в a). Выбросы можно обрабатывать, как описано в 10.5.5;

c) тестирование на резко отклоняющиеся лабораторные дисперсии в полной выборке данных (при необходимости, когда присутствует аномальная дисперсия).

Если выборка данных приблизительно нормально распределена, тогда среднее, выбранное в a), можно рассматривать по умолчанию как выбранное значение, полученное в результате характеризации. Если сертифицируемая (аттестуемая) характеристика является только средним средних значений, т. е.:

$$\bar{Y} = \frac{1}{p}\sum_{i=1}^{p} Y_i \,, \tag{23}$$

тогда основой суммарного стандартного отклонения среднего средних значений является стандартное отклонение, полученное по формуле:

$$s^2 = \frac{1}{p-1}\sum_{i=1}^{p}\left(Y_i - \bar{Y}\right)^2 . \tag{24}$$

Суммарное стандартное отклонение тогда равно:

$$u_{char} = \frac{s}{\sqrt{p}} . \tag{25}$$

В этих формулах p обозначает число лабораторий. Справедливость этого выражения в значительной степени зависит от независимости значений Y_i. Поэтому следует проверить, до какой степени справедливо допущение о независимости результатов от методов/лабораторий. Эта проверка важна особенно для больших значений p (см. также 10.6.2).

10.5.3 Подход С: разные методы в одной лаборатории

Снова возможны две формы представления данных:

1) серия значений, каждое из которых сопровождается утверждением неопределенности, или

2) серия наблюдений каждой лаборатории.

В первой форме каждое значение и сопровождающее его утверждение неопределенности исследуются, как описано в 10.5.1, для каждого из методов, использованных при характеризации. Тогда можно применить подход, описанный в 10.7.

Подход, описанный в 10.5.2, можно использовать для второй формы. Как минимум для одного из методов необходимо иметь полный бюджет неопределенности с тем, чтобы можно было проверить оценку неопределенности и оценить смещение измерений. (Это не приводит к дополнительному требованию, так как все использованные методы измерений должны отвечать требованиям прослеживаемости, изложенным в 9.2.)

10.5.4 Подход D: параметры, определяемые методом

Параметры, определяемые методом измерений, можно обрабатывать тем же способом, который описан в 10.5.2.

10.5.5 Обработка резко отклоняющихся значений

Отдельный результат или вся выборка результатов считаются статистически недопустимыми результатами (выбросом), если отклонение его точности или прецизионности от других результатов в выборке или других выборках соответственно больше, чем можно объяснить статистическими колебаниями, относящимися к данной плотности распределения. Поэтому эффективность обнаружения выбросов зависит от обоснованности допущения о плотности распределения. Одинаково важно иметь достаточное число наблюдений и контекстную информацию об их проведении, для того чтобы делать правильные допущения относительно выбросов. Испытание на выбросы должно быть прерогативой статистика как в плане выбора обоснованных подходов на исследование выбросов, так и проведения анализа.

Резко отклоняющиеся результаты могут иметь место на всех уровнях совместного исследования: можно оценить выбросы в отдельных наблюдениях, в подгруппах наблюдений (сгруппированных, например, по экземплярам) или в результатах всех методов/лабораторий. Выбросы должны быть удалены или в редких случаях (например, ошибка при расчетах) заменены исправленными результатами. По возможности выбросы следует удалять только на основе результатов нескольких испытаний на их присутствие. Выбросы в дисперсиях следует удалять только в крайних случаях, т. е. если они противоречат выборке данных. Дополнительные измерения обычно неприемлемы, так как условия, при которых получены данные, уже не одни и те же для всех результатов.

В заключение следует отметить, что часто проводится разграничение между квазивыбросами и выбросами (см., например, ISO 5725-2 [2]). Квазивыбросы, как правило, должны сохраняться в наборе данных тогда, как выбросы должны быть исключены. Это в большинстве случаев послужит гарантией того, чтобы избежать недооценивания неопределенности.

10.6 Оценивание неопределенности

10.6.1 Подход A: один метод в одной лаборатории

Неопределенность, установленная, как описано в 10.5.1, является неопределенностью от характеризации u_{char}.

10.6.2 Подход B: группа методов и/или лабораторий

Если значения, представленные лабораториями, сопровождаются указаниями неопределенности, тогда используется метод, описанный в 10.7, и рассчитанная неопределенность является неопределенностью от характеризации u_{char}.

Если лаборатории представляют только серию значений, стандартное отклонение от среднего является по крайней мере неопределенностью от характеризации u_{char}. Если у неопределенности и/или смещения общие источники, тогда стандартное отклонение от среднего необходимо дополнять оценками для этих источников неопределенности.

10.6.3 Подход C: разные методы в одной лаборатории

Если значения, представленные лабораториями, сопровождаются указаниями неопределенности, тогда используется метод, описанный в 10.7, и рассчитанная неопределенность является неопределенностью от характеризации u_{char}.

В другой ситуации стандартное отклонение от среднего является по крайней мере неопределенностью от характеризации u_{char}. Если проверка на сопоставимость с неопределенностью, связанной с результатом одного из методов, указывает на наличие расхождения, тогда в бюджете неопределенности необходимо сделать поправку на такое расхождение.

10.6.4 Подход D: параметры, определяемые методом

Оценку неопределенности параметров, определяемых методом, можно проводить тем же способом, который описан в 10.6.2.

10.7 Оценивание, основанное на неопределенности

10.7.1 Основные положения

При наличии информации о неопределенности результатов измерений первостепенной задачей статистической оценки результатов различных методов/лабораторий являются объединение результатов, включая их неопределенности, в единое значение (значение свойства) и оценка суммарной стандартной неопределенности. Когда неопределенности установлены, то имеются в распоряжении модели неопределенности для измерений, являющихся частью измерительной кампании. Для получения наилучшего результата настоятельно рекомендуется использовать эти модели неопределенности как часть оценки данных.

Значение параметра обычно определяется как некоторая разновидность среднего значения, которое может быть взвешено с использованием при необходимости заранее определенной процедуры взвешивания. Если имеются модели неопределенности, тогда выражение для суммарной стандартной неопределенности можно получить, непосредственно используя стандартные формулы распределения неопределенностей (см. раздел 5 GUM) после добавления дополнительного источника неопределенности, учитывающего любой значительный разброс в результатах лабораторий. Это наиболее прямой путь, но не всегда возможно следовать в этом направлении.

Возможная альтернатива дана в [34] и получила дальнейшее развитие в [38]. Суммарную стандартную неопределенность значения параметра можно рассчитать по формуле:

$$u_{char} = \sqrt{u_I^2 + u_{II}^2 + u_{III}^2 + u_{IV}^2}\ , \tag{26}$$

где рассматривается четыре типа неопределенностей:

- тип I — неопределенности отдельной лаборатории;
- тип II — неопределенности, общие для всех лабораторий;
- тип III — неопределенности, общие для групп лабораторий;
- тип IV — расхождения между значениями участвующих лабораторий.

Проведение этой оценки неопределенности вручную трудоемко и чувствительно к ошибкам. На основе моделей измерений нет необходимости делать это вручную при условии, что информация, собранная как часть измерительной кампании, позволяет идентифицировать скоррелированные переменные величины в моделях. Как только все составляющие неопределенности будут надлежащим образом зарегистрированы в базе данных, эту базу данных можно использовать для разработки всех различных видов неопределенностей. Это можно сделать разными путями: либо путем прямого определения необходимых выражений для членов [34], либо, например, хи-квадрат χ^2-аппроксимацией[1] [38], [39].

10.7.2 Хи-квадрат χ^2-аппроксимация

Метод χ^2-аппроксимации состоит в следующем. Можно составить следующее матричное уравнение:

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \dots \\ x_p \end{pmatrix} a, \tag{27}$$

где a — значение параметра, y_i — результаты измерений, полученные в ходе совместного исследования и x — вектор плана эксперимента. Для этого конкретного случая все значения x_i известны, как только определена проблема подбора кривой при аппроксимации. Для данной ситуации $x_1 = x_2 = \dots x_p = 1$. Результаты y, очевидно, связаны с неопределенностями. Это будет учтено в ковариационной матрице дисперсии, определяемой как:

$$V(y) = \begin{pmatrix} u^2(y_1) & u(y_1,y_2) & \dots & u(y_1,y_p) \\ u(y_2,y_1) & u^2(y_2) & \dots & u(y_2,y_p) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ u(y_p,y_1) & u(y_p,y_2) & \dots & u^2(y_p) \end{pmatrix}. \tag{28}$$

[1] В литературе известен также как «метод наименьших квадратов» или «построение эмпирической кривой методом наименьших квадратов». В принципе, χ^2-подбор отличается от «метода наименьших квадратов» только коэффициентом пересчета, позволяющим оценить статистический χ^2 после процедуры подбора.

Следует отметить, что эта матрица имеет размеры p на p, и она симметрична (т. е. верхний треугольник содержит те же элементы, что и нижний треугольник). Ковариация между каждой парой лабораторий оценивается путем поиска всех переменных величин, вовлеченных в расчет результата, и идентификации общих величин. Для этого поиска не имеет значения, являются ли эти составляющие общими для двух или большего числа лабораторий. Процесс попарного изучения любых существующих ковариаций позволяет во время его проведения не делать различия между неопределенностями типа II и типа III (см. 10.7.1).

После установления ковариационной матрицы $V(y)$ задача аппроксимации может быть определена как:

$$\varphi(\hat{a}) = (y - X\hat{a})^T V^{-1} (y - X\hat{a}). \quad (29)$$

Значение параметра может быть выражено как:

$$\hat{a} = x_{char} = CX^T V^{-1} y, \quad (30)$$

где

$$C = \left(X^T V^{-1} X\right)^{-1} \quad (31)$$

и его дисперсия — по формуле:

$$V(a) = C = u^2_{char}. \quad (32)$$

Существуют различные стабильные алгоритмы решения задачи подбора кривой, как дается уравнением (29). Кроме того, необходимо сделать пояснение в отношении матрицы V. Эта матрица равна $V(y)$ при условии, что последняя содержит все составляющие неопределенности, относящиеся к сличению. Если это не так, то к $V(y)$ необходимо добавить дополнительную ковариационную матрицу дисперсии. Построение такой матрицы аналогично построению $V(y)$, при котором часто заполняется только диагональ.

Представленный здесь метод является прямой реализацией описанной здесь модели. Он никоим образом не является единственным методом [40], [41]. Перед его использованием следует решить проблему с выбросами (см. также 10.5.5). Аналогично следует критически рассмотреть заявленные неопределенности на их достоверность и при необходимости соответственно адаптировать схему задания веса [42] (см. также 10.5.1). Известно, что χ^2-аппроксимация чувствительна к резко отклоняющимся результатам, а также к проблемам с заданием весов.

10.8 Специальные вопросы

10.8.1 Оценивание данных с использованием дисперсионного анализа

Для подходов C, D и как часть подхода B можно использовать дисперсионный анализ (ANOVA) как инструмент обработки данных. Использование ANOVA может быть, в частности, полезно при оценке составляющих неопределенности, таких как однородность между экземплярами (см., например, 10.8.2 и A.2) или межлабораторное стандартное отклонение (см. A.3). В ином случае взамен этих стратегий можно рассчитать среднее средних значений.

10.8.2 Подтверждение однородности в рамках межлабораторного исследования

Результаты межлабораторного исследования могут служить в качестве окончательного подтверждения однородности СО. Для этой цели выполняется двухфакторный иерархический план эксперимента, при котором используется pq испытуемых проб, p лабораторий и/или методов. Каждая лаборатория определяет значение характеристики q испытуемых проб, выполняя n повторных определений на испытуемую пробу (более подробную информацию об исследовании однородности см. раздел 7). Для выполнения требований дисперсионного анализа и соответствия его исходным допущениям важно строго следовать этому плану эксперимента [20]. В разделе A.2 приведена необходимая статистика для расчета соответствующих дисперсий.

10.8.3 Суммарная стандартная неопределенность значения параметра

Для установления значения параметра можно разработать целый ряд программ, основанных на серии измерений. Такое значение параметра представляет обычно некоторую разновидность среднего значения, а иногда — робастное среднее [42]. В этом пункте кратко описано, как переводить выражения для среднего, включая полученные от применения ANOVA, в выражение для неопределенности значения параметра u_{char}.

Среднее совместного исследования можно определить следующим образом:

$$\bar{x} = \sum w_i x_i, \tag{33}$$

где x_i — результаты, а w_i — вес i результата. О природе весов не делалось никаких допущений; они могут быть основаны на ряде наблюдений, неопределенности результатов лабораторий или другой схеме. Это выражение, однако, предполагает, что веса определялись таким образом, что их сумма равна единице.

Если все x_i сопровождаются указанием неопределенности, тогда неопределенность, связанная со значением параметра, может быть выражена в виде:

$$u^2(\bar{x}) = u^2_{char} = \sum w_i^2 u^2(x_i) \tag{34}$$

при условии, что все x_i взаимно независимы. Этот основной метод можно также применить к подходам, изложенным в 10.4. При использовании установленных неопределенностей их необходимо проверять на достоверность (см. также 10.6.1). Если данные о неопределенности отсутствуют, расчет среднего средних значений (см. 10.5.2 и 10.6.2) можно использовать как оценку неопределенности.

11 Сертификация (аттестация)

Понятие ССО (АСО) введено как особый вид СО. В дополнение к характеристикам СО, определенным в ISO Guide 31, к ССО (АСО) прилагается сертификат (паспорт), как указано в ISO Guide 31, содержащий в том числе следующую информацию:

- исследуемые параметры;
- их значения;
- их неопределенности;
- указание о метрологической прослеживаемости значений параметров.

На рынке имеются СО, к которым прилагается документация, содержащая информацию, аналогичную указанной выше для ССО (АСО), но такая документация не называется «сертификат (паспорт)» в силу юридических или других (не технических) причин. В связи с тем что эти СО должны отвечать тем же требованиям и могут использоваться для тех же целей, что и ССО (АСО), на них также распространяется область применения настоящего стандарта. Подразумевается, что эти СО включены в термин «ССО (АСО)». В данном стандарте описан процесс подготовки разрабатываемого СО с тем, чтобы он мог либо проходить сертификацию (аттестацию), либо представляться на рынок как СО с пакетом документации, содержащим, как минимум, вышеуказанную информацию.

Кроме того, в соответствии с ISO Guide 31 сертификат (паспорт), прилагаемый к ССО (АСО), — это краткое изложение обширной программы работ, включающих выбор материала, оценку его пригодности и измерение параметров, подлежащих сертификации (аттестации). Многим потребителям ССО (АСО) не потребуется дополнительная информация, кроме той, которая содержится в сертификате (паспорте), но она должна быть доступна либо в форме отчета о сертификации (отчета об аттестации) [представляемого вместе с ССО (АСО) или по запросу], либо иным способом представляться по запросу в адрес изготовителя. Важно указывать фамилию должностного лица, представляющего орган по сертификации (аттестующий орган) и принимающего ответственность за содержание сертификата (паспорта). Решение о целесообразности подписания сертификата (паспорта) лучше всего оставить на усмотрение органа по сертификации (аттестующего органа).

Приложение А
(информационное)

Статистические подходы

А.1 Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

Рассмотрен случай, когда имеются a групп и каждая из них содержит n_i членов. В идеальном случае число членов в группах должно быть равным, но на практике это не всегда имеет место. Некоторые данные могут «отсутствовать», и выражения составлены с учетом этих отсутствующих данных [20], [21] и рекомендованы в дополнение к другим методам обработки неполных наборов данных. Следует отметить, что чем менее полным становится набор данных, тем хуже становится качество оценок.

Разброс данных можно выразить через суммы квадрата отклонений, известные также как «суммы квадратов». Эти суммы квадратов выражают разброс на разных (иерархических) уровнях в дисперсионном анализе [20]. Так называемые средние квадраты, полученные в ходе развернутой программы, можно преобразовать в дисперсии следующим образом:

$$s^2_{\text{within}} = MS_{\text{within}} \tag{A.1}$$

$$s_A^2 = \frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{within}}}{n_0}, \tag{A.2}$$

где

$$n_0 = \frac{1}{a-1}\left[\sum_{i=1}^{a} n_i - \frac{\sum_{i=1}^{a} n_i^2}{\sum_{i=1}^{a} n_i}\right]. \tag{A.3}$$

Если отсутствующих данных нет, n_0 становится равным n. Представленный механизм позволяет приписать разброс в измерениях различным составляющим неопределенности, влияющим на материал и измерительный процесс. При отсутствии каких-либо влияний между группами ожидается, что $s_A{}^2$ равно (близко) нулю. Если в силу причин, связанных с экспериментом, для $s_A{}^2$ получено слегка отрицательное значение, оно принимается за нуль.

Пример — При исследовании однородности между экземплярами s_A идентично стандартному отклонению между экземплярами s_{bb}. Каждый экземпляр рассматривается как группа.

А.2 Случайные эффекты иерархического эксперимента: двухфакторный ANOVA

Эту модель применяют при использовании результатов измерительной кампании для подтверждения однородности, а также для характеризации материала. Эта схема эксперимента проиллюстрирована на рисунке А.1 для конкретного случая межлабораторных исследований. Если измерительная кампания состоит из нескольких методов, план кампании остается, в сущности, одним и тем же.

Результаты можно выразить в виде уравнения:

$$x_{ijk} = \mu + A_i + B_{ij} + \varepsilon_{ijk}, \tag{A.4}$$

где x_{ijk} — k результат экземпляра образца j, представленный методом/лабораторией i;
A_i — погрешность метода/лаборатории i;
B_{ij} — погрешность j испытуемой пробы внутри метода/лаборатории i;
ε_{ijr} — погрешность измерений.

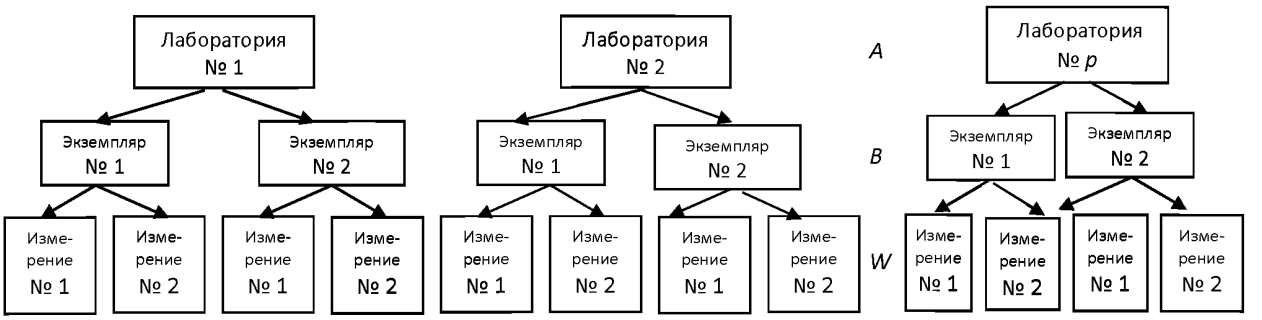
Оцениваемыми параметрами являются среднее по совокупности межлабораторное стандартное отклонение s_L, стандартное отклонение между экземплярами s_{bb} и стандартное отклонение повторяемости s_r. Они связаны с остаточными членами следующим образом:

$$\begin{aligned} s_L &= \sqrt{Var(A_i)}, \\ s_{bb} &= \sqrt{Var(B_{ij})}, \\ s_r &= \sqrt{Var(\varepsilon_{ijk})}. \end{aligned} \tag{A.5}$$

Для межэкземплярной однородности s_{bb} справедливы те же самые соображения относительно неспособности обнаружить неоднородность партии, что и для самого исследования однородности (см. 7.9).

Все эти параметры можно оценить одновременно с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) [20], если имеется достаточное число результатов повторных измерений (одинаковое число повторных определений по каждой испытуемой пробе и одно и то же число испытуемых проб на метод/лабораторию) после исключения любых технически и статистически необоснованных результатов. Если это требование ANOVA невозможно выполнить из-за числа необоснованных и/или отсутствующих результатов, значимость дисперсии между экземплярами можно определить другими средствами (см. раздел 7).

Теоретические детали и дополнительные методы для сбалансированного и несбалансированного ANOVA приведены в стандартных руководствах [44], [45]. Обсуждение ANOVA в контексте сертификации (аттестации) СО приведено в литературе [18], [20], [22], [23].



A — межлабораторное отклонение;
B — отклонение между экземплярами;
W — повторяемость (сходимость) измерений

Рисунок А.1 — Схема проведения совместных исследований одновременно с исследованием однородности партии [характеризация СО (двухфакторный план эксперимента)]

Ниже приведены формулы расчета вышеуказанных оценок [20], [21]. Среднее по совокупности рассчитывается по формуле:

$$\overline{\overline{x}} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}} \sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i}\sum_{k=1}^{n_{ij}} x_{ijk}, \tag{A.6}$$

где p обозначает число лабораторий, b_i — число экземпляров, используемых методом/лабораторией i, и n_{ij} — число повторных измерений на экземпляр ij. Дисперсии рассчитывают следующим образом:

$$Var\left(\varepsilon_{ijk}\right) = MS_{\text{within}} \tag{A.7}$$

$$Var\left(B_{ij}\right) = \frac{MS_{B\subset A} - MS_{\text{within}}}{n_0} \tag{A.8}$$

$$Var\left(A_i\right) = \frac{MS_{\text{among}} - n_0^1 Var\left(B_{ij}\right) - Var\left(\varepsilon_{ijk}\right)}{\left(nb\right)_0}, \tag{A.9}$$

где

$$MS_{\text{among}} = \frac{\sum_{i=1}^{p} n_i \left(\overline{x}_A - \overline{\overline{x}}\right)^2}{p-1}, \tag{A.10}$$

$$MS_{B\subset A} = \frac{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}\left(\overline{x}_B - \overline{x}_A\right)^2}{\sum_{i=1}^{p} b_i - p}, \tag{A.11}$$

$$MS_{\text{within}} = \frac{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i}\sum_{k=1}^{n_{ij}}\left(x_{ijk} - \bar{x}_B\right)^2}{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij} - \sum_{i=1}^{p} b_i} \quad \text{(A.12)}$$

и

$$n_0' = \frac{\sum_{i=1}^{p}\left(\frac{\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}^2}{\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}}\right) - \frac{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}^2}{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}}}{p-1}, \quad \text{(A.13)}$$

$$n_0 = \frac{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij} - \sum_{i=1}^{p}\left(\frac{\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}^2}{\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}}\right)}{\sum_{i=1}^{p} b_i - p}, \quad \text{(A.14)}$$

$$(nb)_0 = \frac{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij} - \frac{\sum_{i=1}^{p}\left(\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}\right)^2}{\sum_{i=1}^{p}\sum_{j=1}^{b_i} n_{ij}}}{p-1}. \quad \text{(A.15)}$$

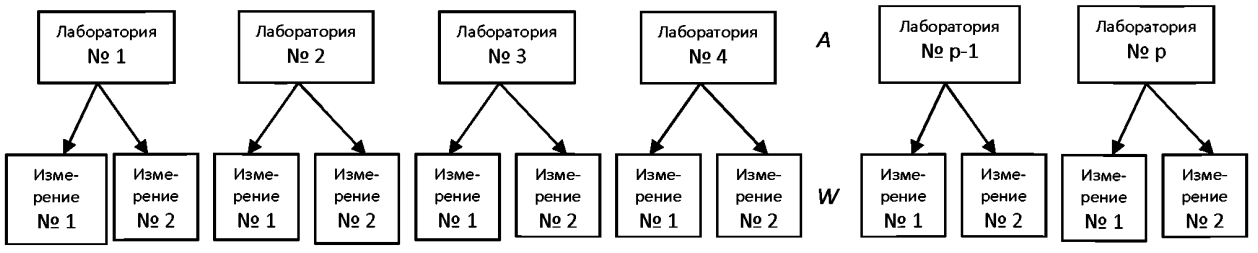
Средние квадраты *MS* можно также получить, используя стандартную программу табличных расчетов или пакет статистического программного обеспечения. В приведенных выражениях учитываются отсутствующие и/или удаленные (недействительные) данные. Для полного набора данных можно использовать более простые формулы, данные в ISO 5725-3 [3].

A.3 Случайные эффекты иерархического эксперимента при анализе данных: однофакторный ANOVA

Эту модель используют при подтверждении однородности между экземплярами другими средствами (см. раздел 7). Схема эксперимента проиллюстрирована на рисунке А.2. Результаты можно затем упростить до:

$$x_{ij} = \mu + A_i + \varepsilon_{ij}, \quad \text{(A.16)}$$

где x_{ij} — j результат метода/лаборатории i;
A_i — погрешность метода/лаборатории i;
ε_{ij} — погрешность измерений.



A — изменения между лабораториями;
W — повторяемость (сходимость) измерений

Рисунок А.2 — Однофакторный дисперсионный анализ: план совместного исследования [характеризация СО (однофакторный план эксперимента)]

Обозначения те же самые, что и для двухфакторного плана эксперимента (см. А.2). Оцениваемыми показателями являются среднее по совокупности межлабораторное стандартное отклонение s_L и стандартное отклонение повторяемости s_r. Они связаны с остаточными членами, как описано в А.2.

Оценки показателей можно получить, используя следующие выражения [20], [21]. Среднее по совокупности вычисляется по формулам:

$$\overline{\overline{x}} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{p} n_i} \sum_{i=1}^{p} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}, \tag{A.17}$$

$$s_r^2 = MS_{\text{within}}, \tag{A.18}$$

$$s_L^2 = \frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{within}}}{n_0}, \tag{A.19}$$

где обозначения имеют то же значение, что и в А.1.

Приложение В
(справочное)

Примеры

В.1 Общие положения

Приведенные в этом приложении примеры предназначены главным образом для демонстрации применения статистических подходов, изложенных в разделах 7—10. Поэтому большинство примеров вырезано из их контекста. Они представляют результаты так, как они получены на практике, и показывают, как эти данные обработаны в соответствии с данным стандартом. Статистические рекомендации данного стандарта являются общими по своему характеру и не всегда представляют оптимальное решение для конкретной проблемы. В оценке данных имеется много дополнительных аспектов (например, проверка достоверности данных, обнаружение выбросов, оценка указаний неопределенности на достоверность, численная устойчивость алгоритмов программного обеспечения), которые находятся вне компетенции данного стандарта, но могут быть также важны, как выбор «правильного» статистического подхода.

Некоторые стандартные образцы сертифицируют (аттестуют) с использованием средств калибровки или данных, полученных при приготовлении этих СО. Примеры таких калибровок можно найти в доступной литературе, и поэтому они опускаются в этом приложении. Большинство проблем, встречающихся в этих проектах, относится больше к применению GUM, чем к конкретным вопросам производства СО.

В контексте данного стандарта невозможно привести примеры полных программ сертификации (аттестации). Такие примеры будут полезны только для небольшой группы изготовителей СО. Отчеты о сертификации (отчеты об аттестации), доступная литература вместе с рекомендациями, данными в настоящем стандарте, формируют подходящую основу для разработки программ сертификации (аттестации).

В этом приложении отдельные части проектов сертификации (аттестации) были переработаны для иллюстрации ключевых статистических рекомендаций. Уместность этих примеров должна рассматриваться в контексте заявлений, сделанных в начале этого подраздела. Хотя даны исследуемые параметры или матрица, ни в одном из случаев на способ по оценке данных, например исследования однородности, тот или иной показатель не оказывал влияния. Единственный критерий, применяемый к выбору этих примеров, — это то, чтобы данные подчинялись более или менее распределению Гаусса.

В.2 Модель характеризации

Расширенная неопределенность CCO (ACO) IRMM IFCC 452 (γ-глютамилтрансфераза) (разработка Института стандартных образцов и измерений и Международной федерации по клинической химии и лабораторной медицине) [46] оценена путем объединения вкладов от характеризации, однородности и стабильности в общую неопределенность значений параметра:

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

Использовался коэффициент охвата k = 2. Условия транспортирования выбирались таким образом, чтобы не учитывать дополнительную неопределенность от нестабильности при транспортировании. Следовательно, $u_{sts} = 0$. Все другие неопределенности выражены по отношению к значению параметра от характеризации x_{char}[1].

Установлено, что неопределенность от характеризации партии u_{char} равна 0,61 % и u_{bb} и u_{lts} равны 0,29 и 0,78 % отн. соответственно. Таким образом, установлено, что расширенная неопределенность U_{CRM} равна[2]:

$$U_{CRM} = 2\sqrt{0{,}61^2 + 0{,}29^2 + 0{,}78^2} = 2{,}07\,\% = 2{,}36 \quad \text{IU/L}.$$

Эта неопределенность основана на сроке хранения 6 лет. Срок хранения может быть увеличен, если будет получено дальнейшее доказательство стабильности материала [46], [47].

В.3 Исследование однородности

В рамках проекта по разработке СО содержания хрома в почве проведено исследование однородности между экземплярами. В таблице В.1 приведены результаты исследования однородности.

---

[1] Относительные неопределенности можно объединять только в том случае, если все неопределенности выражены по отношению к одному значению. В случае сомнения лучше объединять стандартные неопределенности, выраженные в абсолютных единицах.

[2] Единица IU/L (международная единица на литр) — это единица активности ферментов.

Таблица В.1 — Результаты исследования межэкземплярной однородности содержания хрома в почве

Размеры в миллиграммах на килограмм

Экземпляр №	Результат № 1	Результат № 2	Результат № 3
1	121,30	128,74	119,91
2	120,87	121,32	119,24
3	122,44	122,96	123,45
4	117,60	119,66	118,96
5	110,65	112,34	110,29
6	117,29	120,79	121,42
7	115,27	121,45	117,48
8	118,96	123,78	123,29
9	118,67	116,67	114,58
10	126,24	123,51	126,20
11	128,65	122,02	121,93
12	126,84	124,72	123,14
13	122,61	128,48	126,20
14	118,95	123,82	118,11
15	118,74	118,23	117,38
16	119,74	121,78	121,01
17	121,21	123,28	116,38
18	129,30	124,10	122,02
19	136,81	129,80	128,47
20	127,81	117,66	122,90

Данные можно также представить как группу средних значений, стандартных отклонений и членов в каждой группе. Из таблицы В.1 получена таблица В.2 путем расчета для каждого экземпляра среднего значения, стандартного отклонения и ряда определений.

Таблица В.2 — Среднее, дисперсия и число результатов, полученных для экземпляра

Размеры в миллиграммах на килограмм

Экземпляр №	Среднее	Дисперсия	Счет
1	123,32	22,54	3
2	120,48	1,20	3
3	122,95	0,26	3
4	118,74	1,10	3
5	111,09	1,20	3
6	119,83	4, 95	3
7	118,07	9,81	3
8	122,01	7,04	3
9	116,64	4,18	3
10	125,32	2,45	3
11	124,20	14,85	3
12	124,90	3,45	3
13	125,76	8,76	3
14	120,29	9,50	3
15	118,12	0,47	3
16	120,84	1,06	3
17	120,29	12,54	3
18	125,14	14,06	3
19	131,69	20,08	3
20	122,79	25,76	3

Дисперсионный анализ, приведенный в таблице В.3, может быть рассчитан с использованием, например, электронной таблицы.

Таблица В.3 — Таблица ANOVA для исследования межэкземплярной однородности, содержание хрома в почве

Источник расхождений	*SS*	Степени свободы	*MS*
Между экземплярами	1037,1	19	54,59
Внутри экземпляров	330,5	40	8,26
Полное расхождение	1367,6	59	

Дисперсия между экземплярами оценивается по формуле:

$$s_A^2 = \frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{within}}}{n_0} = \frac{54,59 - 8,26}{3} = 15,44.$$

Стандартное отклонение между экземплярами является корнем квадратным этой дисперсии:

$$s_{bb} = \sqrt{15,44} = 3,93 \text{ мг/кг.}$$

Стандартное отклонение повторяемости можно рассчитать из MS_{within}:

$$s_r = \sqrt{MS_{\text{within}}} = \sqrt{8,26} = 2,87 \text{ мг/кг.}$$

В.4 Однородность между экземплярами с учетом ограниченной повторяемости метода испытаний

Подход, описанный в 7.9, можно проиллюстрировать следующим образом. Пример взят из ссылки [46]. Ткань свиной почки разводили хлоридом натрия и гомогенизировали. После повторного осаждения продукт подвергался очистке хроматографическим методом на колонке DEAE Trisacryl, затем на гидроксилапатитовой колонке. В качестве матрицы был выбран белок бычьей сыворотки с массовой концентрацией 60 г/л, т. к. его добавление не изменяет каталитические свойства частично очищенного фермента. Процедура заполнения была проверена взвешиванием 101 ампулы через равные промежутки времени. Тренд за время заполнения не был обнаружен. В результате материал был лиофилизирован.

Материал проверяли на содержание загрязняющих ферментов, чистоту, содержание воды и остаточного кислорода и признали подходящим для ССО (АСО).

Изменение массы пробы от процедуры заполнения не указывало на неоднородность. Для количественного определения расхождений между пробами данные для оценки однородности были взяты из анализа предыдущей сертификации (аттестации). Было проанализировано 20 ампул, анализ повторялся три раза по два дня каждый. Результаты двух дней были объединены, и по данным, сгруппированным по ампулам, был выполнен ANOVA. Были рассчитаны стандартные отклонения внутри ампул s_{wb}, между ампулами s_{bb} и влияние аналитического расхождения на стандартное расхождение между ампулами u'_{bb}. Результаты анализа дисперсии, включая оценку дисперсии на разных уровнях, приведены в таблице В.4.

Таблица В.4 — Результаты для ткани свиной почки

Среднее	67,78 IU/L
MS_{among}	1,76 IU^2/L^2
MS_{within}	1,63 IU^2/L^2
s_r	1,88 %
s_{bb}	0, 22 %
u'_{bb}	0,29 %

Стандартное отклонение между экземплярами рассчитывается по формуле:

$$s_{bb}^2 = \frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{within}}}{n_0} = \frac{1,76 - 1,63}{6} = 0,0217$$

и ведет к оценке для s_{bb}, равной 0,147 IU/L, что является эквивалентом 0,22 % отн. Следует отметить, что каждая группа состоит из двух тройных измерений, что значит $n = n_0 = 6$. Стандартное отклонение повторяемости можно рассчитать из M_{within}:

$$s_r = \sqrt{MS_{within}} = \sqrt{1{,}63} = 1{,}28 \text{ IU/L}.$$

Используя выражение из 7.9, можно получить оценку стандартного отклонения между экземплярами, которое отражает относительно большое значение для стандартного отклонения повторяемости:

$$u_{bb} = \sqrt{\frac{MS_{within}}{n}} \sqrt[4]{\frac{2}{v_{MS_{within}}}} = \sqrt{\frac{1{,}63}{6}} \sqrt{\frac{2}{100}} = 0{,}196 \text{ IU/L}.$$

Было установлено, что межэкземплярная дисперсия s_{bb} меньше, чем влияние стандартного отклонения повторяемости s_r на s_{bb}, которое было установлено равным 0,196 IU/L и затем использовано как верхний предел для межэкземплярной дисперсии.

B.5 Исследование стабильности и срок хранения

Разрабатываемый СО почвы прошел исследование на стабильность содержания хрома. Экспериментальные данные приведены в таблице B.5.

Таблица B.5 — Результаты исследования стабильности, содержание хрома в СО почвы

Время (месяцы)	Содержание Cr, мг/кг
0	97,76
12	101,23
24	102,14
36	97,72

В связи с тем что не существует физической/химической модели, которая бы реалистично описывала механизм деградации для этого разрабатываемого СО, в качестве эмпирической модели используют прямую линию. Фактически для данного значения параметра (содержания хрома) в этой матрице (почва) ожидается, что отрезок (в пределах неопределенности) равен значению, полученному от характеризации, тогда как наклон существенно не отличается от нуля.

Наклон можно рассчитать, используя следующее уравнение:

$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^{n}(X_i - \bar{X})^2} = \frac{4{,}74}{720} = 0{,}006583,$$

где отмечено, что

$$\bar{Y} = 99{,}7125 \text{ и } \bar{X} = 18.$$

Отрезок рассчитывается по формуле:

$$b_0 = \bar{Y} - b_1\bar{X} = 99{,}7125 - (0{,}006583 \cdot 18) = 99{,}594.$$

Стандартное отклонение точек от линии можно рассчитать по формуле:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(Y_i - b_0 - b_1X_i)^2}{n-2} = \frac{15{,}947}{2} = 7{,}973.$$

После извлечения корня квадратного s = 2,8237 мг/кг, неопределенность, связанную с наклоном, можно рассчитать, используя выражение:

$$s(b_1) = \frac{s}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(X_i - \bar{X})^2}} = \frac{2{,}8237}{\sqrt{720}} = 0{,}105233.$$

Критерий Стьюдента (t-критерий) для $n - 2$ степеней свободы и p = 0,95 (95 % доверительный уровень) равен 4,30.

Поскольку

$$|b_1| < t_{0,95,n-2} \cdot s(b_1),$$

то наклон незначительный. Следовательно, нестабильность не наблюдалась.

В качестве альтернативы можно оценить результаты таблицы дисперсионного анализа на регрессию. В таблице В.6 приведены эти результаты.

Таблица В.6 — Таблица дисперсионного анализа на линейную регрессию результатов исследования стабильности содержания хрома в почве

	Степени свободы	*SS*	*MS*	*F*	*p*
Регрессия	1	0,031205	0,031205	0,003914	0,956
Остаточная	2	15,947	7,9733		
Полная	3	15,978			

Значение *p* показывает, что регрессия незначительна (она становится значительной для доверительного уровня, например 95 % для $p < 0,05$).

В соответствии с подходом 8.5 вклад неопределенности от долговременной стабильности становится:

$$u_{lts} = s_b \cdot t = 0,105233 \cdot 36 = 3,78 \text{ мг/кг}$$

для срока хранения $t = 36$ мес. Ограничивающим фактором в этом примере являются относительно скудные данные по стабильности. Можно ожидать, что чистый эффект от нестабильности хрома в почве будет значительно меньше.

В.6 Характеризация с использованием дисперсионного анализа

Следующий пример взят из характеризации СО на основе стандартного метода IFCC для γ-глютамилтрансферазы (ГГТ) при температуре 37 °С. Сертификация (аттестация) была основана на согласованности между результатами, полученными в разных лабораториях, каждая из которых применяла стандартную рабочую процедуру (СРП) для измерений каталитической концентрации при 37 °С. Каждый участник получил семь ампул лиофилизированного материала ГГТ вместе с пробами для внутреннего контроля качества, СРП, процедурой восстановления и формами представления результатов и запрашиваемой информации. Три ампулы были восстановлены за два дня каждая, и в день восстановления выполнялось одно измерение каталитической концентрации ГГТ на каждой ампуле. Вместе с СО рассылались ампулы, содержащие серийно выпускаемые калибраторы в качестве независимых средств оценки качества.

Прослеживаемость была продемонстрирована гравиметрическим, волюметрическим и термометрическим методами и задокументирована. Прослеживаемость спектрофотометрического метода была подтверждена через использование сертифицированных (аттестованных) растворов бихромата калия.

Было заранее оговорено, что межлабораторное относительное стандартное отклонение, превышающее 2,5 %, не может быть принято для сертификационных (аттестационных) измерений. Одна лаборатория превысила этот предел. В связи с тем что результаты этой лаборатории были также смещены для контроля качества материала, было решено не использовать эти данные. В таблице В.7 приведены отдельные результаты вместе с лабораторными средними шести измерений, стандартными измерениями и относительными стандартными отклонениями от 12 лабораторий (результаты округлены до одного и того же десятичного разряда).

Таблица В.7 — Данные характеризации на основе межлабораторного исследования ГГТ

Лаборатория	Результаты эксперимента IU/L						Среднее IU/L	СКО IU/L	Отн. СКО %
01	118,1	118,9	119,0	118,1	118,1	119,2	118,6	0,5	0,4
04	112,6	112,6	110,6	114,0	114,0	114,0	113,0	1,3	1,2
05	111,9	113,7	110,3	112,4	113,0	110,9	112,0	1,3	1,1
07	111,1	111,4	115,1	109,3	111,0	109,7	111,0	2,1	1,8
08	113,0	115,0	112,6	112,6	113,7	113,1	113,3	0,9	0,8
09	113,3	112,4	113,8	110,2	112,5	114,4	112,8	1,5	1,3
10	114,0	115,3	114,9	113,7	114,3	112,8	114,2	0,9	0,8
11	116,8	116,9	117,4	116,7	117,0	116,6	116,9	0,3	0,2
13	112,6	113,0	113,7	111,7	113,6	111,0	112,6	1,1	1,0
14	114,9	115,5	114,5	115,5	115,5	115,4	115,3	0,5	0,4
15	117,1	118,6	117,9	116,4	117,7	118,4	117,7	0,8	0,7
16	113,9	112,5	111,0	111,1	110,8	112,4	112,0	1,2	1,1

Результаты, приведенные в таблице В.8, получены при использовании однофакторного ANOVA.

Таблица В.8 — Результаты однофакторного ANOVA на основе данных таблицы В.7

Источник расхождений	*SS*	Степени свободы	*MS*
Между группами	388,64	11	35,33
Внутри групп	76,45	60	1,27
Общий	465,09	71	

Среднее по совокупности рассчитывается по формуле:

$$\overline{\overline{x}} = \frac{1}{\sum_{i=1}^{p} n_i} \sum_{i=1}^{p} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} = \frac{1}{12 \cdot 6} 8216{,}9 = \frac{8216{,}9}{72} = 114{,}12.\text{IU/L}.$$

Так как набор данных полный (каждая из групп содержит $n = 6$ результатов), среднее по совокупности можно также рассчитать как среднее средних:

$$\overline{\overline{x}} = \frac{1}{12} \sum_{i=1}^{p} \overline{x}_i = \frac{1}{12} 1369{,}5 = 114{,}12 \text{ IU/L}.$$

Неопределенность, связанная с совокупным средним, равна:

$$u(\overline{\overline{x}}) = \sqrt{\frac{s_L^2}{p} + \frac{s_r^2}{n \cdot p}} = \sqrt{\frac{5{,}68}{12} + \frac{1{,}27}{72}} \sqrt{0{,}49} = 0{,}70 \text{ IU/L}.$$

при условии, что

$$s_r^2 = MS_{\text{within}} = 1{,}27$$

и

$$s_L^2 = \frac{MS_{\text{among}} - MS_{\text{within}}}{n_0} = \frac{35{,}33 - 1{,}27}{6} = 5{,}68.$$

В.7 Характеризация с использованием взвешенного среднего

Лабораториям, участвующим в характеризации ССО (АСО), было дано задание оценить неопределенность измерений, связанную с их результатами. Прослеживаемость результатов была подтверждена с помощью (1) раствора, содержащего известное количество хрома и (2) контрольного образца, достаточно охарактеризованного для проверки, например, проведения предварительной обработки образца. Используя эти средства, изготовитель СО на первом этапе определил, продемонстрировали ли участвующие лаборатории достаточный контроль над своими методами. Результаты характеризации приведены в таблице В.9. Результаты указаны во второй колонке x_i, а связанная с ними стандартная неопределенность u_i — в третьей колонке таблицы В.9. По результатам оценки данных с использованием контрольных образцов было сделано (и подтверждено) допущение о достоверности заявленных неопределенностей. В случае недостоверности заявленных неопределенностей задание веса данным на основе описанного здесь подхода, как правило, не должно проводиться.

Таблица В.9 — Данные по характеризации, содержание хрома в почве

Размеры в миллиграммах на килограмм (сухой метод)

Лаборатория	x_i	u_i	Взвешенные значения, w'_i	Окончательные взвешенные значения, w_i
1	135	12	0,00694	0,0375
2	122	8	0,01563	0,0845
3	123	9	0,01235	0,0667
4	117	8	0,01563	0,0845
5	102	8	0,01563	0,0845
6	120	10	0,01000	0,0541
7	121	8	0,01563	0,0845
8	124	12	0,00694	0,0375
9	114	8	0,01563	0,0845
10	133	8	0,01563	0,0845
11	124	12	0,00694	0,0375
12	131	8	0,01563	0,0845
13	131	11	0,00826	0,0447
14	123	13	0,00592	0,0320
15	121	11	0,00826	0,0447
16	123	10	0,01000	0,0541

Колонка w' получена по формуле:

$$w' = \frac{1}{u^2}.$$

Для того чтобы удовлетворить условие, что веса, взятые вместе, дают в сумме единицу, веса w' поделены на их сумму для получения окончательных весов:

$$w = \frac{w'}{\sum_{i=1}^{p} w_i'}.$$

Эти веса приведены в последней колонке таблицы В.9. Среднее рассчитано по формуле:

$$\bar{x} = \sum w_i x_i = 121{,}9 \text{ мг/кг.}$$

Соответствующая стандартная неопределенность рассчитана по формуле:

$$u(\bar{x}) = u_{char} = \sqrt{\sum w_i^2 u^2(x_i)} = 2{,}3 \text{ мг/кг.}$$

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов межгосударственным стандартам

Таблица Д.1

Обозначение ссылочного международного документа	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего межгосударственного стандарта
Руководство ISO Guide 30	MOD	ГОСТ 32934—2014 «Стандартные образцы. Термины и определения, используемые в области стандартных образцов»
Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандарта: - MOD — модифицированный стандарт.		

Библиография

[1] ISO 5725-1 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Общие положения и определения]

[2] ISO 5725-2 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений]

[3] ISO 5725-3 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 3. Промежуточные критерии прецизионности стандартного метода измерений]

[4] ISO 5725-4 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 4. Основные методы определения правильности стандартного метода измерений]

[5] ISO 5725-5 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 5: Alternative methods for the determination of the precision of a standard measurement method [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 5. Альтернативные методы определения презизионности]

[6] ISO 5725-6 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 6: Use in practice of accuracy values [Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике]

[7] ISO Guide 31 Reference materials — Contents of certificates and labels [Стандартные образцы. Содержание сертификатов (паспортов) и этикеток]

[8] ISO Guide 32 Calibration in analytical chemistry and use of certified reference materials (Калибровка в аналитической химии и использование стандартных образцов)

[9] ISO Guide 33 Uses of certified reference materials (Применение стандартных образцов)

[10] ISO Guide 34 General requirements for the competence of reference material producers (Общие требования к компетентности изготовителей стандартных образцов)

[11] European Commission, Guidelines for the production and certification of BCR reference materials — Part A: Guide to proposers of reference materials projects, Doc. BCR/01/97, Brussels (B), 1 September 1997

[12] European Commission, Guidelines for the production and certification of BCR reference materials, Doc. BCR/48/93, Brussels (B), 15 December 1994

[13] Lamberty A., Schimmel H., Pauwels J. The study of the stability of reference materials by isochronous measurements, Fresenius J. Anal. Chemistry, 360 (1997), pp. 359—361

[14] International Laboratory Accreditation Cooperation, ILAC G12 Guidelines for the Requirements for the Competence of Reference Materials Producers, ILAC, 2000

[15] Ellison S.L.R, Rosslein M., Williams A. (eds.). Eurachem/Citac Guide — Quantifying uncertainty in analytical measurement, LGC, London 2000

[16] Griepink B., Maier E., Muntau H., Wells D.E. The certification of the contents of six chlorobipbenyls (Nos 28, 52, 101, 118, 153 and 180) in dried sludge. CRM 392, EUR 12823 EN, Luxemburg 1990

[17] Rice J.A. Mathematical statistics and data analysis, 2nd edition, Duxbury Press, Belmont CA, 1995, chapters 3 and 4

[18] Van der Veen A.M.H., Linsinger T.P.J, Lamberty A., Pauwels J. Uncertainty calculations in the certification of reference materials. 4. Characterization and certification, Accreditation and Quality Assurance, 6 (2001), pp. 290—294

[19] Linsinger T.P.J., Pauwels J., Van der Veen A.M.H., Schimmel H., Lamberty A. Homogeneity and Stability of Reference Materials, Accreditation and Quality Assurance, 6 (2001), pp. 20—25

[20] Van der Veen A.M.H., Pauwels J. Uncertainty calculations in the certification of reference materials. 1. Principles of analysis of variance, Accreditation and Quality Assurance, 5 (2000), pp. 464—469

[21] Sokal R.R., Rohlf F.J. Biometry, 3rd edition, Freeman, New York 1995

[22] Van der Veen A.M.H., Linsinger T.P.J, Pauwels J. Uncertainty calculations in the certification of reference materials. 2. Homogeneity study, Accreditation and Quality Assurance, 6 (2001), pp. 26—30

[23] Van der Veen A.M.H., Linsinger T.P.J., Lamberty A., Pauwels J. Uncertainty calculations in the certification of reference materials. 3. Stability study, Accreditation and Quality Assurance, 6 (2001), pp. 257—263

[24] Draper N.R., Smith H. Applied regression analysis, 2nd edition, J. Wiley and Sons, New York, 1981, chapter 1

[25] Linsinger T.P.J., Pauwels J., Lamberty A., Schimmel H., Van der Veen A.M.H., Siekmann L. Estimating the uncertainty of stability for matrix CRMs, Fresenius J. Anal. Chem., 370 (2001), pp. 183—188

[26] Buck R.P., Rondini S., Covington A.K., Baucke F.G.K., Brett C.M.A., Camoes M.F., Milton M.J.T., Mussini T., Naumann R., Pratt K.W., Spitzer P., Wilson G.S. Measurement of pH. Definition, standards and procedures, IUPAC Recommendations 2002, Pure Appl. Chem., 74 (2002), pp. 2169—2200

[27] King B. Metrology and analytical chemistry: bridging the cultural gap, Metrologia, 34 (1997), pp. 41—47

[28] Schiller S.B. Statistical aspects of the certification of chemical batch SRMs, NIST Special Publication 260—125, Gaithersburg MD, July 1996

[29] Minutes from the fifth meeting (February 1998) of the Consultative Committee on the Quantity of Material (CCQM) of the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM), Sevres, France (1988)

[30] May W., Parris R., Beck C., Fassett J., Greenberg R., Guenther F., Kramer G., Wise S., Gills T., Colbert J., Gettings R., MacDonald B. Definition and terms and modes used at NIST for valueassignment of reference materials for chemical measurements, NIST Special Publication 260-136, Gaithersburg MD, January 2000

[31] Kaarls R., Quinn T.J. The Comite Consultatif pour la Quantite de Matiere: a brief review of its origin and present activities, Metrologia, 34 (1997), pp. 1—5

[32] Alink A., Van der Veen A.M.H. Uncertainty calculations for the preparation of primary gas mixtures. Gravimetry, Metrologia, 37 (2000), pp. 641—650

[33] Blaine R.L., Schoff C.K. (eds.). Purity Determinations by Thermal Methods, ASTM STP 838, ASTM, Philadelphia, 1984

[34] Pauwels J., Lamberty A., Schimmel H. The determination of the uncertainty of reference materials certified by laboratory intercomparison, Accreditation and Quality Assurance, 3 (1998), pp. 180—184

[35] ISO 6142:2001 Gas analysis — Preparation of calibration gas mixtures — Gravimetric method (Газовый анализ. Приготовление калибровочных газовых смесей. Гравиметрический метод стандартного метода измерений)

[36] Guenther F.R., Dorko W.D., Miller W.R., Rhoderick G.C. The NIST Traceable Reference Material Program for gas standards, NIST Special Publication 260—126, Gaithersburg MD, July 1996

[37] ISO 6143:2001 Gas analysis — Comparison methods for determining and checking the composition of calibration gas mixtures — Comparison methods (Газовый анализ. Методы сравнения для определения и контроля состава калибровочных газовых смесей. Методы сравнения)

[38] Van der Veen A.M.H. Determination of the certified value of a reference material appreciating the uncertainty statements obtained in the collaborative study, in Ciarlini P., Cox M.G., Filipe E., Pavese F., Richter D. Advanced Mathematical and Computational Tools in Metrology, V, World Scientific, Singapore, 2000, pp. 326—340

[39] Nielsen L. Evaluation of measurement intercomparisons by the method of least squares, Technical Report CCEM WGKC 00-13, CCEM Working Group on Key Comparisons, 2000

[40] Cox M.G., Forbes A.B., Harris P.M. SSfM Best Practice Guide 4 — Discrete modeling, Centre for Mathematics and Scientific Computing, NPL, Teddington (UK), Version 1.1, March 2002

[41] Cox M.G., Dainton M.P., Harris P.M. SSfM Best Practice Guide 6 — Uncertainty and statisticalmodelling, Centre for Mathematics and Scientific Computing, NPL, Teddington (UK), March 2001

[42] Cox M.G. A discussion of approaches for determining a reference value in the analysis of keycomparison data, CISE 42/99, Centre for Mathematics and Scientific Computing, NPL, Teddington (UK), October 1999

[43] Levenson M.S., Banks D.L., Eberhardt K.R., Gill L.M., Guthrie W.F., Liu H.K., Vangel M.G., Yen J.H., Zhang N.F. An approach to combining results from multiple methods motivated by the ISO GUM, J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol., 105 (2000), pp. 571—579

[44] John P.W.M. Statistical design and analysis of experiments, New York, NY, Macmillan, 1971, p. 76

[45] Searle S.R. Linear models, New York, NY, John Wiley, 1971

[46] Linsinger T., Kristiansen N., Schimmel H., Pauwels J. et al. (2000). Catalytic Concentration of γ-Glutamyltransferase (GGT) determined by the IFCC-Method at 37 °C. IRMM/IFCC-452, EUR19577EN

[47] Schiele F., Siest G., Moss D.W., Colinet E. The certification of the catalytic concentration of gammaglutamyltransferase in a reconstituted lyophilized material (CRM 319), 1986; CEC Report EUR 10628 EN

УДК 655.535.2:006.354 МКС 17.020 Т62

Ключевые слова: аттестованные стандартные образцы, сертифицированные стандартные образцы, аттестованное значение стандартного образца, сертифицированное значение стандартного образца, стабильность стандартного образца, однородность стабильного образца, характеризация стандартного образца, аттестация стандартного образца, сертификация стандартного образца

Редактор *М.И. Максимова*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *Е.Р. Ароян*
Компьютерная верстка *И.В. Белюсенко*

Подписано в печать 03.07.2017. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 6,84. Тираж 10 экз. Зак. 778.

Набрано в ИД «Юриспруденция», 115419, Москва, ул. Орджоникидзе, 11
www. jurisizdat. ru gost.e-ecolog.ru

Издано и отпечатано во
ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123001, Москва, Гранатный пер., 4
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru