Полисан

Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний

(что поменялось в новой версии ОФС ФЕАЭС и ГФ XV)

Михаил Музыкин, к.фарм.н.

Заведующий R&D лабораторией

Немного истории…

<table>
<tr><th>Фармакопея</th><th>ОФС</th><th>Год</th><th>Название</th></tr>
<tr><td>ГФ СССР XI</td><td>-</td><td>1987</td><td>Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний</td></tr>
<tr><td>ГФ РФ XII</td><td>ОФС 42-0111-09</td><td>2010</td><td rowspan="3">Статистическая обработка результатов химического эксперимента</td></tr>
<tr><td>ГФ РФ XIII</td><td rowspan="2">ОФС.1.1.0013.15</td><td>2015</td></tr>
<tr><td>ГФ РФ XIV</td><td>2018</td></tr>
<tr><td>ГФ РФ XV</td><td>ОФС.1.1.0013</td><td>2023</td><td rowspan="2">Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний</td></tr>
<tr><td>ФЕАЭС</td><td>203130000-2022</td><td>2023</td></tr>
</table>

Полисан

Содержание ОФС в разных Фармакопеях

№	Раздел	XI	XII	XIII-XIV	XV	ЕАЭС
1	Выборка и основные статистические характеристики однородной выборки	+	+	+	+	+
2	Сравнение двух методик анализа по прецизионности	+	+	+	+	+
3	Сравнение средних результатов выборок	+	+	+	+	+
4	Интерпретация результатов анализа	+	+	+	+	-
5	Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости	+	+	+	+	+
6	Расчёт неопределённости функции нескольких случайных переменных	-	-	+	+	+
7	Примеры статистической обработки результатов испытаний	-	-	-	+	+
8	Приложения	+	+	+	+	+

Полисан

Приложения к ОФС

№	Раздел	XI	XII	XIII-XIV	XV	ЕАЭС
1	Критические значения контрольного критерия Q	+	+	+	+	+
2	Критические значения критерия Стьюдента	+	+	+	+	+
	генерирующий полином	-	+	+	-	-*
3	Критические значения критерия Фишера	+	+	+	+	+
4	Процентные точки распределения χ^2	+	+	-*	+	+
	генерирующий полином	-	+	-*	-	-*
5	Процентные точки выборочного коэффициента корреляции r	-	-	-	+	+
6	Критические значения критерия Кохрена	-	-	-	+	+

*** - есть в ОФС на биологические испытания**

Полисан

Вводная часть

ГФ XIII - XIV	ГФ XV, ФЕАЭС
Требования данной общей фармакопейной статьи распространяются на методы, используемые при статистической обработке результатов химического эксперимента	Настоящая общая фармакопейная статья содержит сведения об **основных статистических подходах к обработке и оценке данных**, полученных при проведении испытаний лекарственных средств физическими, физико-химическими и химическими методами анализа. Задача статистической обработки результатов многократных измерений заключается в нахождении **оценки измеряемой величины и доверительного интервала, в котором находится истинное значение**. Статистические методы обработки результатов измерений используют для описания полученных данных, наиболее близких к истинному значению, для оценки систематических и случайных погрешностей измерений – результатов испытаний. … **Представленные в настоящей общей фармакопейной статье данные носят информационный характер и не являются исчерпывающими.**

Полисан

Условные обозначения (новые)

R_c – общий индекс корреляции (линейной);

$RSD_{\bar{x}}$ – относительное стандартное отклонение среднего значения, %;

s_r – относительное (по отношению к среднему результату) стандартное отклонение;

s^2_r – относительная дисперсия;

p – уровень значимости, степень надежности;

Δx – полуширина доверительного интервала неопределенности единичного определения;

$\Delta\bar{x}$ – полуширина доверительного интервала неопределенности среднего результата;

$\Delta x,r$ – полуширина относительного доверительного интервала неопределенности единичного определения;

$\Delta\bar{x},r$ – полуширина относительного доверительного интервала неопределенности среднего результата;

$\Delta_{AS,r}$ – суммарная неопределенность анализа;

$\Delta_{FAO,r}$ – неопределенность конечной аналитической операции;

$\Delta_{RS,r}$ – неопределенность аттестации стандартного образца;

$\Delta_{SP,r}$ – неопределенность пробоподготовки

Полисан

Раздел 1 - Выборка и основные статистические характеристики однородной выборки

1.1. Выборка

1.2.Среднее значение, дисперсия, стандартное отклонение

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант

1.4. Объединение однородных выборок

1.4.1. Объединённая дисперсия и объединённое среднее значение

1.4.2. Критерий Бартлетта

1.4.3. Критерий Кохрена

1.5. Доверительные интервалы и оценка их величины

1.5.1. Односторонние и двусторонние доверительные интервалы

1.6. Проверка наличия значимой систематической погрешности

Полисан

1.1 Выборка

ГФ XIII - XIV	ГФ XV, ФЕАЭС
Для выборки небольшого объема (n < 10) … в выборке большого объема (**n≥10**) …	При статистической обработке результатов физических, физико-химических и химических испытаний различают выборку **малого (n ≤ 10) и большого объема (n > 10).** В других случаях статистической обработки результатов выборка «малого объема» может быть определена, как не превышающая 30 (n ≤ 30).

Полисан

1.2.Среднее значение, дисперсия, стандартное отклонение

Среднее значение выборки $\bar{x}$ является наилучшей оценкой истинного значения измеряемой величины **μ:**

$$\bar{x}=\frac{\sum x_i}{n}$$

При этом разброс вариант вокруг среднего значения $\bar{x}$ характеризуется величиной стандартного отклонения s:

$$s^2 = \frac{\sum x_i^2 - n \cdot \bar{x}^2}{n-1}$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

Стандартное отклонение среднего результата $s_{\bar{x}}$ рассчитывают по уравнению

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Полисан

1.2.Среднее значение, дисперсия, стандартное отклонение

При обработке результатов испытаний лекарственных средств во многих случаях целесообразно использовать относительные (**по отношению к $\bar{x}$**) величины, например, относительное стандартное отклонение s_r, относительную дисперсию s_r^2:

$$s_r^2 = \frac{s^2}{\bar{x}^2}$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}}$$

Указанные относительные величины могут выражаться в процентах относительно $\bar{x}$. В этом случае их часто обозначают *RSD*:

$$\mathrm{RSD} = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

Относительное стандартное отклонение среднего результата, выраженное в процентах ($RSD_{\bar{x}}$) называют **коэффициентом вариации (?!)**

Полисан

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант

Подход 2

Для проверки однородности выборки большого объёма (n > 10)...

Вычисляют статистические характеристики $\bar{x}$, s^2, s, $s_{\bar{x}}$ для выборки большого объёма и проверяют её однородность. Выборка признаётся однородной, если для всех вариант выполняется условие:

$$|x_i - \bar{x}| \leq 3 \cdot s$$

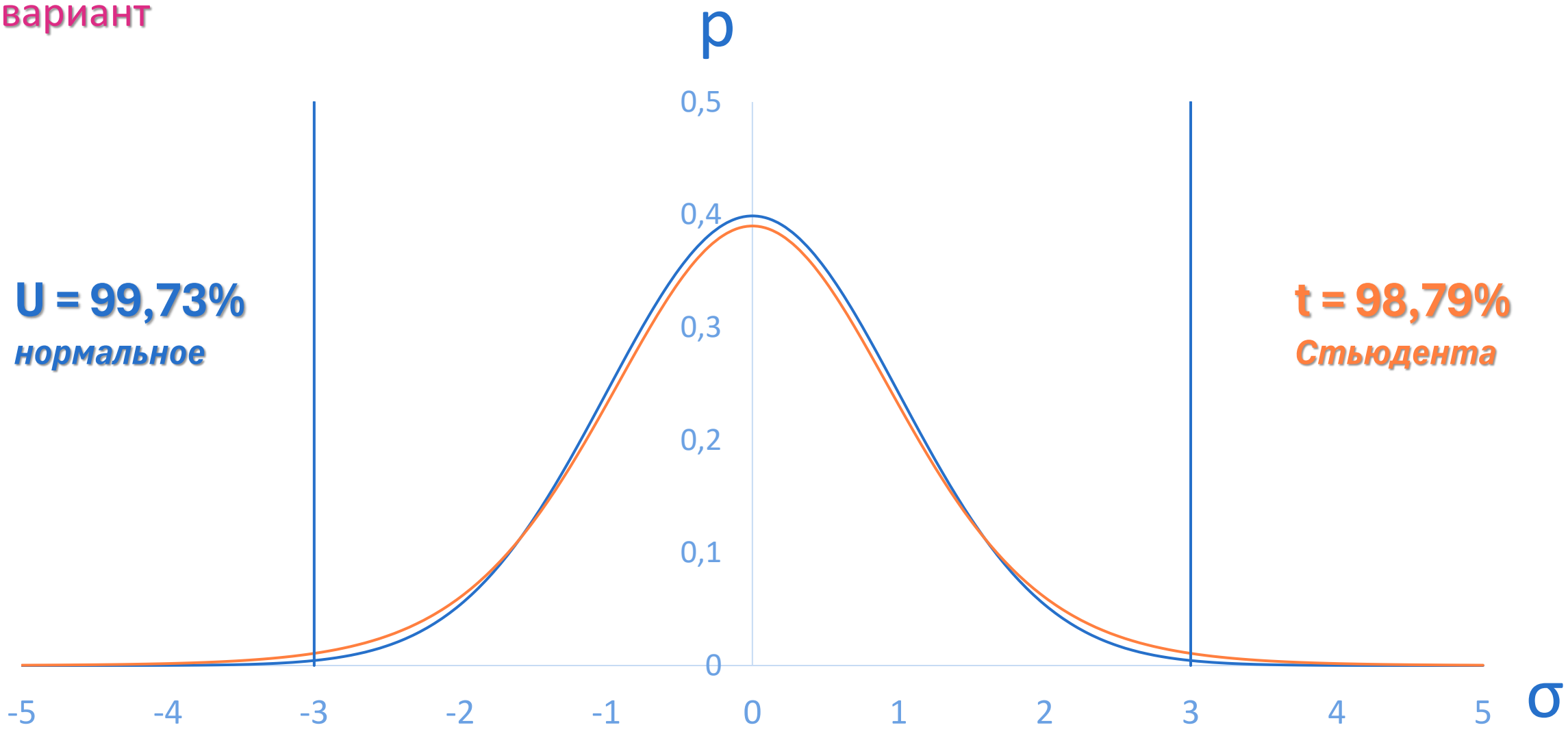
Если выборка признана неоднородной, то варианты, для которых

$$|x_i - \bar{x}| > 3 \cdot s$$

, отбрасывают как отягощённые грубыми погрешностями с доверительной вероятностью **P > 99,0%.**

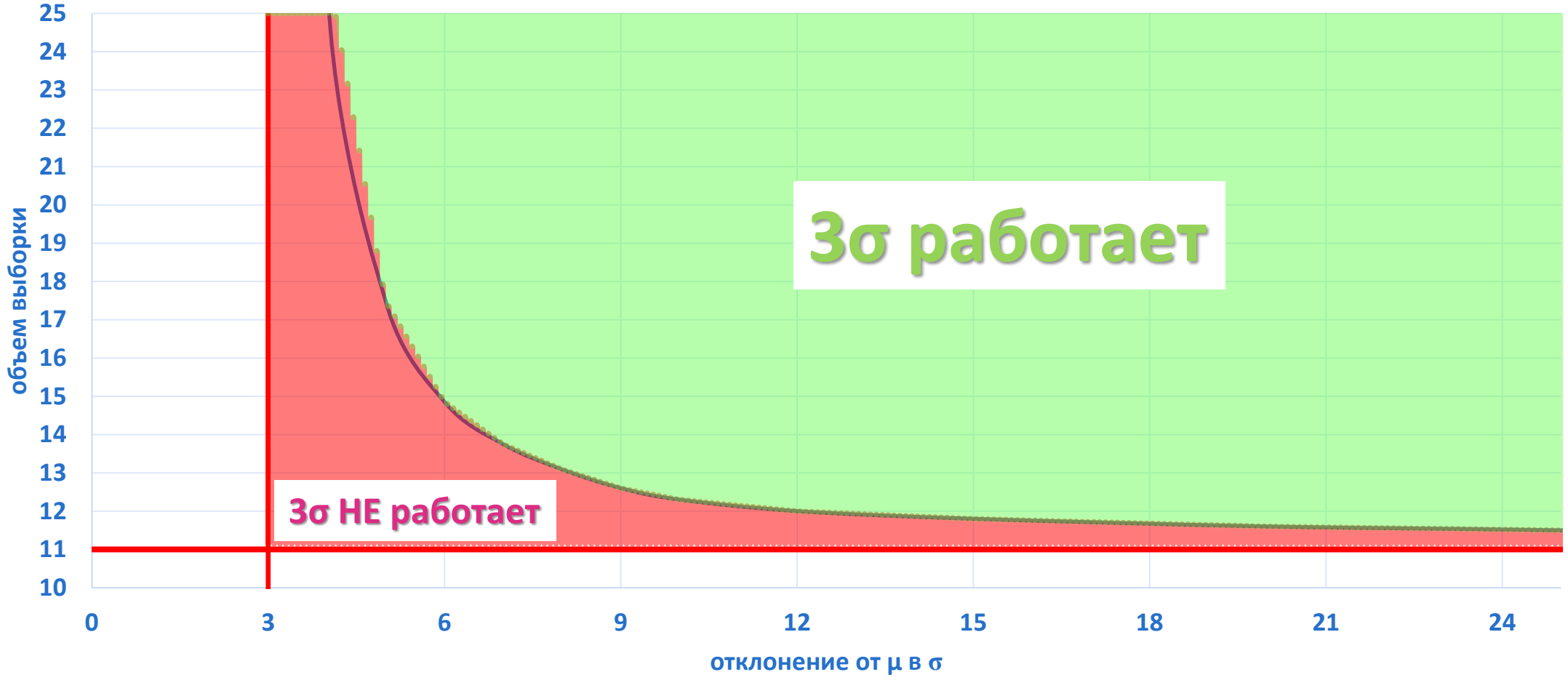
Полисан

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант



Полисан

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант



Полисан

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант

Q- критерий

- Для выборки строится вариационный ряд (значения располагаются по возрастанию)
- Находится размах:

$$R = |x_1 - x_n| \quad \text{(n = 3 - 7)}$$

$$R = |x_1 - x_{n-1}| \quad \text{(n = 8 - 10)}$$

- Вычисляются значения критерия:

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R}$$

$$Q_n = \frac{|x_{n-1} - x_n|}{R}$$

- Полученное значение сравнивают с табличным*

***Корректные табличные значения – ФЕАЭС 203120000-2022 Статистическая обработка результатов биологических испытаний лекарственных средств – Приложение, Таблица 1.**

Полисан

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант

Dixon test (USP)

Число измерений	Обозначение	Проверка на промах	
		минимум	максимум
$3 \le n \le 7$	r_{10}	$\left\lvert \frac{x_1 - x_{1+1}}{x_1 - x_{n-0}} \right\rvert$	$\left\lvert \frac{x_{n-1} - x_n}{x_{1+0} - x_n} \right\rvert$
$8 \le n \le 10$	r_{11}	$\left\lvert \frac{x_1 - x_{1+1}}{x_1 - x_{n-1}} \right\rvert$	$\left\lvert \frac{x_{n-1} - x_n}{x_{1+1} - x_n} \right\rvert$
$11 \le n \le 13$	r_{21}	$\left\lvert \frac{x_1 - x_{1+2}}{x_1 - x_{n-1}} \right\rvert$	$\left\lvert \frac{x_{n-2} - x_n}{x_{1+1} - x_n} \right\rvert$
$14 \le n \le 25$	r_{22}	$\left\lvert \frac{x_1 - x_{1+2}}{x_1 - x_{n-2}} \right\rvert$	$\left\lvert \frac{x_{n-2} - x_n}{x_{1+2} - x_n} \right\rvert$

Полисан

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант

Критерий Граббса (в ГФ и ФЕАЭС отсутствует)

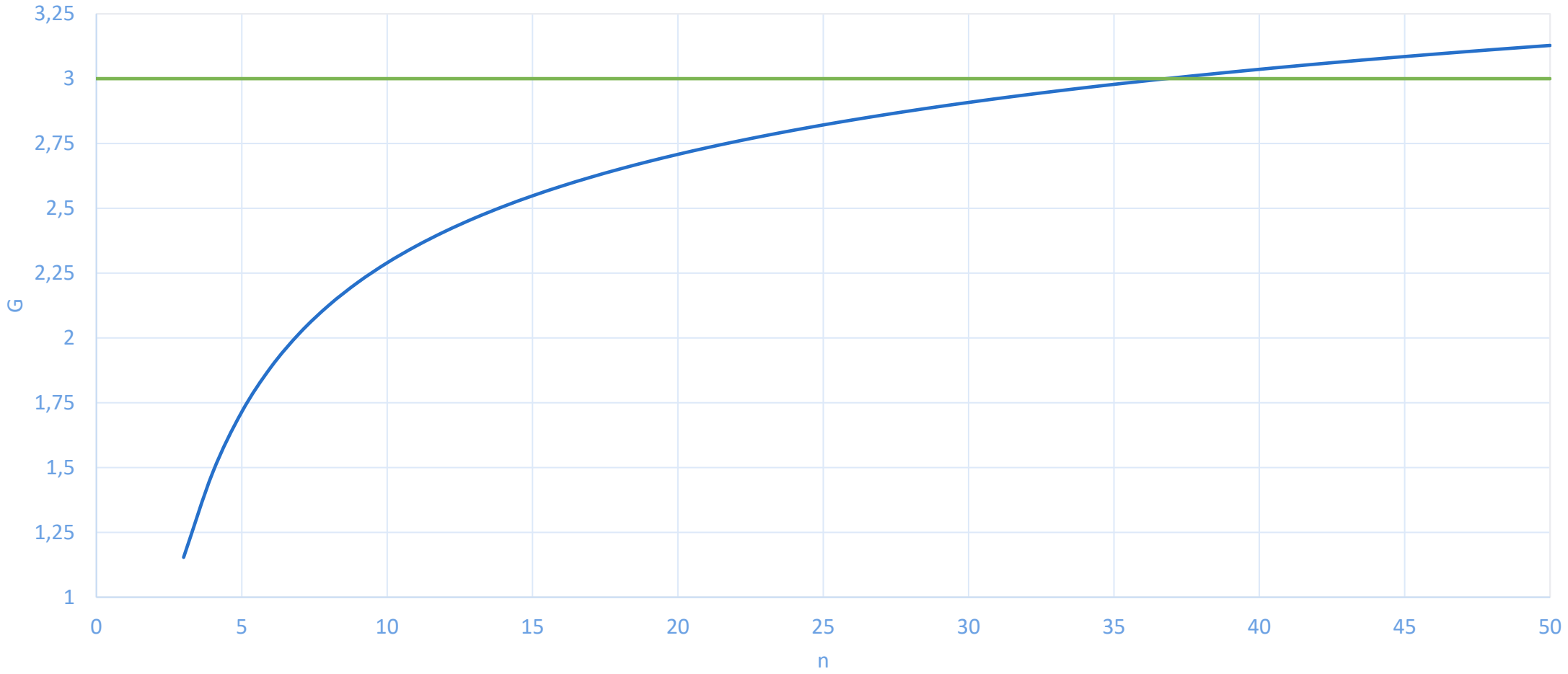
Проверке подвергают минимальное и максимальное значение в выборке. Нулевая гипотеза о наличии выброса принимается, при условии:

$$G = \frac{|x_i - \overline{x}|}{s} > G(\alpha, n) = \frac{n-1}{\sqrt{n}} \sqrt{\frac{t^2_{\left(\frac{\alpha}{n}, n-2\right)}}{n - 2 + t^2_{\left(\frac{\alpha}{n}, n-2\right)}}}$$

Excel®: $t(P, f)$ = ***СТЬЮДЕНТ.ОБР.2Х( )***

Полисан

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант



С ростом n величина критерия Граббса стремится к 3 (т.е. к правилу 3-х сигм)

Полисан

1.3. Проверка однородности выборки. Исключение выпадающих значений вариант

0,499
0,499
0,726

$$x_1, x_2, x_3$$

если $x_1 = x_2$

0,499
0,499
0, 498

$$\boldsymbol{Q = \frac{x_3 - x_2}{x_3 - x_1} = 1}$$

Всегда, **независимо** от величины отклонения

Число **разных** значений при оценке выброса должно быть **не менее трёх.**

Полисан

1.4. Объединение однородных выборок
1.4.1. Объединённая дисперсия и объединённое среднее значение

Если имеется g выборок из одной и той же генеральной совокупности с порядковыми номерами k (1 ≤ k ≤ g), расчёт объединённой дисперсии проводят по формуле:

$$s_p^2 = \frac{\sum f_k \cdot s_k^2}{\sum f_k}$$

или для объединённых относительных величин:

$$s_{p,r}^2 = \frac{\sum f_k \cdot s_{k,r}^2}{\sum f_k}$$

$$RSD_p^2 = \frac{\sum f_k \cdot RSD_k^2}{\sum f_k}$$

Необходимым условием совместной статистической обработки нескольких однородных выборок является … справедливость гипотезы равенства дисперсий. В простейшем случае можно ограничиться сравнением крайних значений s_k^2 с использованием критерия Фишера F. В более общем случае можно использовать критерии Бартлетта и Кохрена.

Полисан

1.4.2. Критерий Бартлетта

Критерий Бартлета

Рассчитывают величину критерия по формуле:

$$B = \frac{2{,}303 \cdot \left(f_\Sigma \cdot lg\bar{S}^2 - \sum\left(f_i \cdot lgS_i^2\right)\right)}{1 + \frac{1}{3 \cdot (g-1)} \cdot \left(\sum \frac{1}{f_i} - \frac{1}{f_\Sigma}\right)}$$

где

$$f_\Sigma = \sum f_i; \;\; \bar{S}^2 = \frac{\sum\left(f_i \cdot S_i^2\right)}{f_\Sigma}$$

Гипотезу о равенстве дисперсий принимают, если выполняется неравенство:

$$B \leq \chi^2(p, g-1)$$

Критерий применим только при условии, что число степеней свободы у всех объединяемых дисперсий больше 3

Полисан

Критерий Кохрена

Применим, если число степеней свободы (*f*) для всех выборок одинаково

Рассчитывают величину критерия по формуле:

$$G_{max} = \frac{S_{max}^2}{\sum_{k=1}^{k=g} S_k^2}$$

Гипотезу о равенстве дисперсий принимают, если выполняется неравенство:

$$G_{max} \leq G(\alpha, n, f) = \frac{1}{1 + \frac{N-1}{F\left(\frac{\alpha}{N}, f, (N-1)\cdot f\right)}}$$

Полисан

1.5. Доверительные интервалы и оценка их величины

Если случайная однородная выборка конечного объёма n получена в результате последовательных измерений некоторой величины А, имеющей истинное значение μ, то среднее этой выборки $\bar{x}$ следует рассматривать лишь как приближённую оценку величины А. Достоверность этой оценки характеризуется величиной доверительного интервала

$$(\bar{x} - \Delta\bar{x}) \leq \mu \leq (\bar{x} + \Delta\bar{x})$$

$$(\bar{x} \pm \Delta\bar{x}) = \bar{x} \pm \frac{U(P) \cdot s}{\sqrt{n}}$$

Для выборок **небольшого** объема

$$(\bar{x} \pm \Delta\bar{x}) = \bar{x} \pm \frac{t(P, f) \cdot s}{\sqrt{n}}$$

Полисан

1.5. Доверительные интервалы и оценка их величины

Если при измерении одной и той же методикой двух близких значений *A* были получены две случайные однородные выборки с объемами ***n*** и *m*, то при *m* < ***n*** для выборки объема *m* справедливо уравнение:

$$\bar{x}_{(m)} \pm \Delta\bar{x}_{(m)} = \bar{x}_{(m)} \pm \frac{t\,(P, f_{\boldsymbol{n}}) \cdot s_{\boldsymbol{n}}}{\sqrt{m}}$$

Более общим подходом является объединение выборок с расчётом объединённого стандартного отклонения и степеней свободы

Полисан

1.5.1. Односторонние и двусторонние доверительные интервалы

Выражения … характеризуют так называемые **«двусторонние»** доверительные интервалы. Они основаны на двустороннем *t*-распределении и широко **применяются при оценке правильности и прецизионности методик и представлении результатов**.

Вместе с тем, при решении некоторых задач, например, при контроле готовой продукции, в частности, при контроле качества лекарственных средств, нередко возникает необходимость использования так называемых «односторонних» доверительных интервалов.

$$(\bar{x} - \Delta\bar{x}) \leq \mu \leq \infty$$

$$-\infty \leq \mu \leq (\bar{x} + \leq \bar{x})$$

Полисан

1.6. Проверка наличия значимой систематической погрешности

Для решения вопроса о наличии или отсутствии статистически значимой погрешности используют критерий Стьюдента

$$t = \frac{|\mu - \bar{x}| \cdot \sqrt{m}}{s}$$

Если реализуется неравенство:

$$t > t\,(P, f)$$

то полученные данной методикой результаты отягощены систематической погрешностью.

Статистически значимая **систематическая погрешность может быть приемлема** для решения поставленной аналитической задачи, если она критически не влияет на принятие решения по результатам анализа.

В связи с этим статистически значимые систематические погрешности, в дальнейшем оценивают на их **практическую значимость.**

Полисан

2.Сравнение двух методик анализа по прецизионности

Сравнение дисперсий двух выборок осуществляют с использованием критерия Фишера. Для этого рассчитывают критерий Фишера по формуле (для $s_1^2 > s_2^2$):

$$\boldsymbol{F = \frac{s_1^2}{s_2^2}}$$

Гипотезу об однородности двух дисперсий принимают, если выполняется неравенство:

$$\boldsymbol{F \leq F(P = 0,99, f_1, f_2)}$$

Если

$$F\ (P_1=0{,}95, f_1, f_2) < F < F\ (P_1=0{,}99, f_1, f_2)$$

то целесообразно провести дальнейшие экспериментальные исследования для методики с лучшей прецизионностью (сходимостью).

Сравнение методик анализа желательно проводить при $\mu_1 = \mu_2$, $f_1 > 10$ и $f_2 > 10$.

Полисан

3. Сравнение средних результатов выборок

Сравнение осуществляют с использованием критерия Стьюдента. Для этого находят отношение размаха значений к стандартному отклонению.

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{S_P}$$

Выделяют 3 случая:

- Различие дисперсий статистически незначимо
- Различие дисперсий статистически значимо
- Известно точное значение величины А

Полисан

3. Сравнение средних результатов выборок

Объёмы выборок	Дисперсии	
	равны: $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$	неравны: $\sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$
равны: $n_1 = n_2 = n$	$t = \frac{\lvert\bar{x}_1 - \bar{x}_2\rvert}{s} \cdot \sqrt{\frac{n}{2}}$ $f = 2n - 2$	$t = \frac{\lvert\bar{x}_1 - \bar{x}_2\rvert}{\sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{n}}}$ $f = (2n - 2) \cdot (0,5 + \frac{s_1^2 \cdot s_2^2}{s_1^4 + s_2^4})$
неравны: $n_1 \neq n_2$	$t = \frac{\lvert\bar{x}_1 - \bar{x}_2\rvert}{s} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}$ $f = n_1 + n_2 - 2$	$t = \frac{\lvert\bar{x}_1 - \bar{x}_2\rvert}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = \lvert\bar{x}_1 - \bar{x}_2\rvert \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_2 \cdot s_1^2 + n_1 \cdot s_2^2}}$ $f = (n_1 + n_2 - 2) \cdot (0,5 + \frac{s_1^2 \cdot s_2^2}{s_1^4 + s_2^4})$

Полисан

4. Интерпретация результатов анализа
Оценка сходимости результатов параллельных определений

Если метод анализа метрологически аттестован, то максимальная разность результатов двух параллельных определений должна удовлетворять неравенству:

$$|x_1 - x_n| < L(P, m) \cdot s$$

m	2	3	4
$L(P, m)$	2,77	3,31	3,65

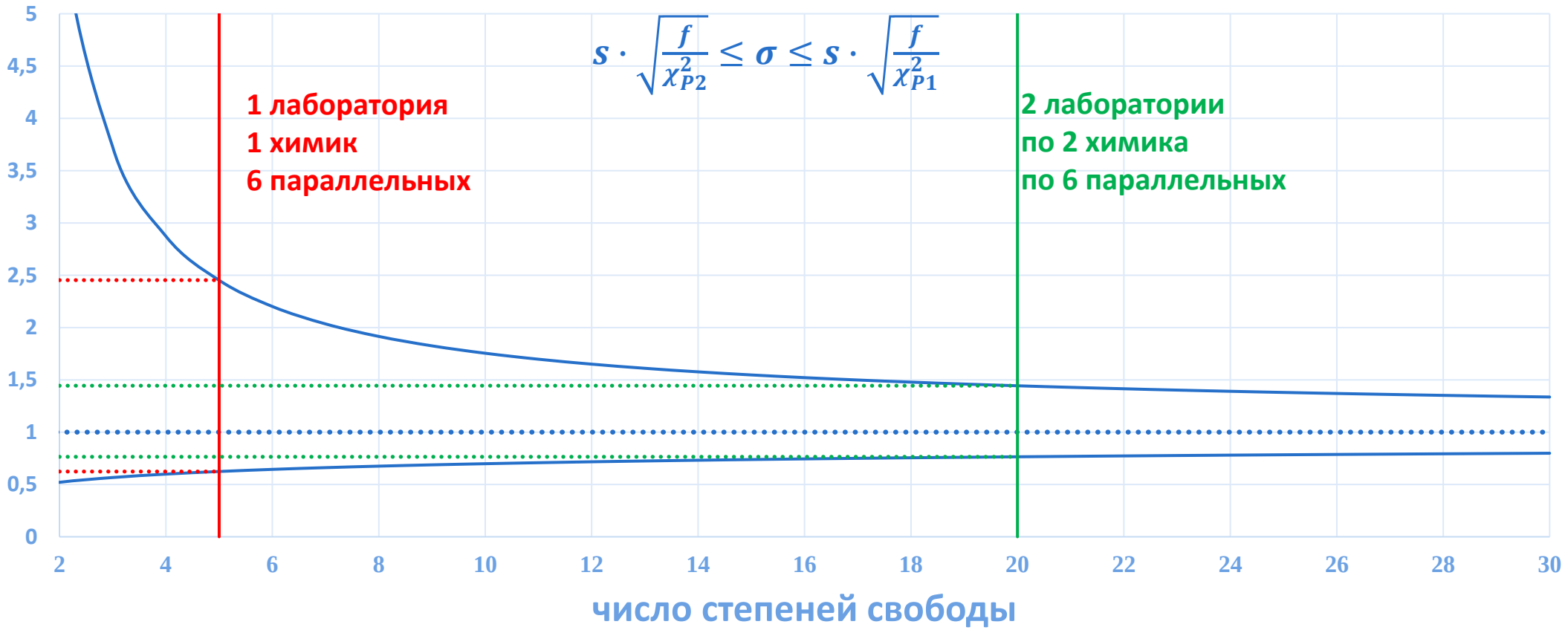
Если неравенство не выполняется, необходимо провести дополнительное определение и снова проверить, удовлетворяет ли величина неравенству.

Если для результатов 4 параллельных определений неравенство не выполняется, одна из вариант должна быть отброшена и заменена новой. При невозможности добиться выполнения неравенства следует считать, что конкретные условия анализа привели к снижению воспроизводимости метода и **принятая оценка величины s применительно к данному случаю является заниженной.** В этом случае поступают, как указано в разделе 1.

Полисан

4. Интерпретация результатов анализа

Доверительный интервал для стандартного отклонения



Полисан

4. Интерпретация результатов анализа
Определение необходимого числа параллельных определений.

Если необходимо получить средний результат $\bar{x}$ с относительной погрешностью $\varepsilon \leq \varphi$, причем метод анализа метрологически аттестован, необходимое число параллельных определений m находят по формуле:

$$m \geq \left(\frac{\Delta_x \cdot 100}{\varphi \cdot \bar{x}}\right)^2$$

Полисан

4. Интерпретация результатов анализа Гарантия качества продукции.

ГФ XV	ФЕАЭС 104000000-2019 1.4. Частные фармакопейные статьи
Предположим, что качество продукции регламентируется предельными значениями a_{min} и a_{max} величины А, которую определяют на основании результатов анализа. Примем, что вероятность соответствия качества продукта условию: $$a_{min} < A < a_{max},$$ должна составлять P%. Тогда условие будет выполняться, если значение А будет лежать в пределах: $$a_{min} + \Delta\bar{A} < A < a_{max} - \Delta\bar{A}$$ $$\Delta\bar{A} = \frac{U(P) \cdot s}{\sqrt{m}}$$	**Пределы.** Указанные в частной фармакопейной статье пределы основаны на результатах, полученных в рамках обычной аналитической практики, когда в них **уже учтены погрешности аналитического эксперимента**, допустимый разброс при производстве и изготовлении, а также ухудшение качества в приемлемой степени при хранении.

Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

В первом приближении судить о достоверности линейной связи между переменными *x* и *y* можно по величине линейного **коэффициента корреляции** (или просто коэффициента корреляции) ***r***

Линейный коэффициент корреляции ***r*** является частным случаем общего **индекса корреляции** R_c ,который применим также и для нелинейных зависимостей между величинами *y* и *x:*

$$R_C = \sqrt{1 - \frac{s_o^2}{s_y^2}}$$

Данное уравнение в силу своей простоты и наглядности нередко используют в том случае, когда знак коэффициента корреляции не имеет значения.

Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

r	Rc
	$R_C = \sqrt{1 - \frac{s_o^2}{s_y^2}}$
$r = \frac{m\sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{\left[m\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2\right]\left[m\sum y_i^2 - (\sum y_i)^2\right]}}$	

Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

r	Rc
$r_{xy} = \frac{cov(x,y)}{\sigma_x \sigma_y}$	$R_C = \sqrt{1 - \frac{s_o^2}{s_y^2}}$
$r = \frac{m\sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{\sqrt{\left[m\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2\right]\left[m\sum y_i^2 - (\sum y_i)^2\right]}}$	$R_C = \sqrt{1 - \frac{\frac{\sum y_i^2 - a\sum y_i - b\sum x_i y_i}{n-2}}{\frac{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n-1}}}$

Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

Коэффициент корреляции r используют обычно для выявления стохастической взаимосвязи между величинами, функциональная зависимость между которыми может и отсутствовать.

Коэффициент корреляции является значимым, если его величина для данной вероятности P и числа степеней свободы f превышает значения, приведённые в таблице….

$$|r| \geq \frac{t(P, n-2)}{\sqrt{n-2+\left(t(P, n-2)\right)^2}}$$

Значимость коэффициента корреляции является обязательным, но не достаточным условием.

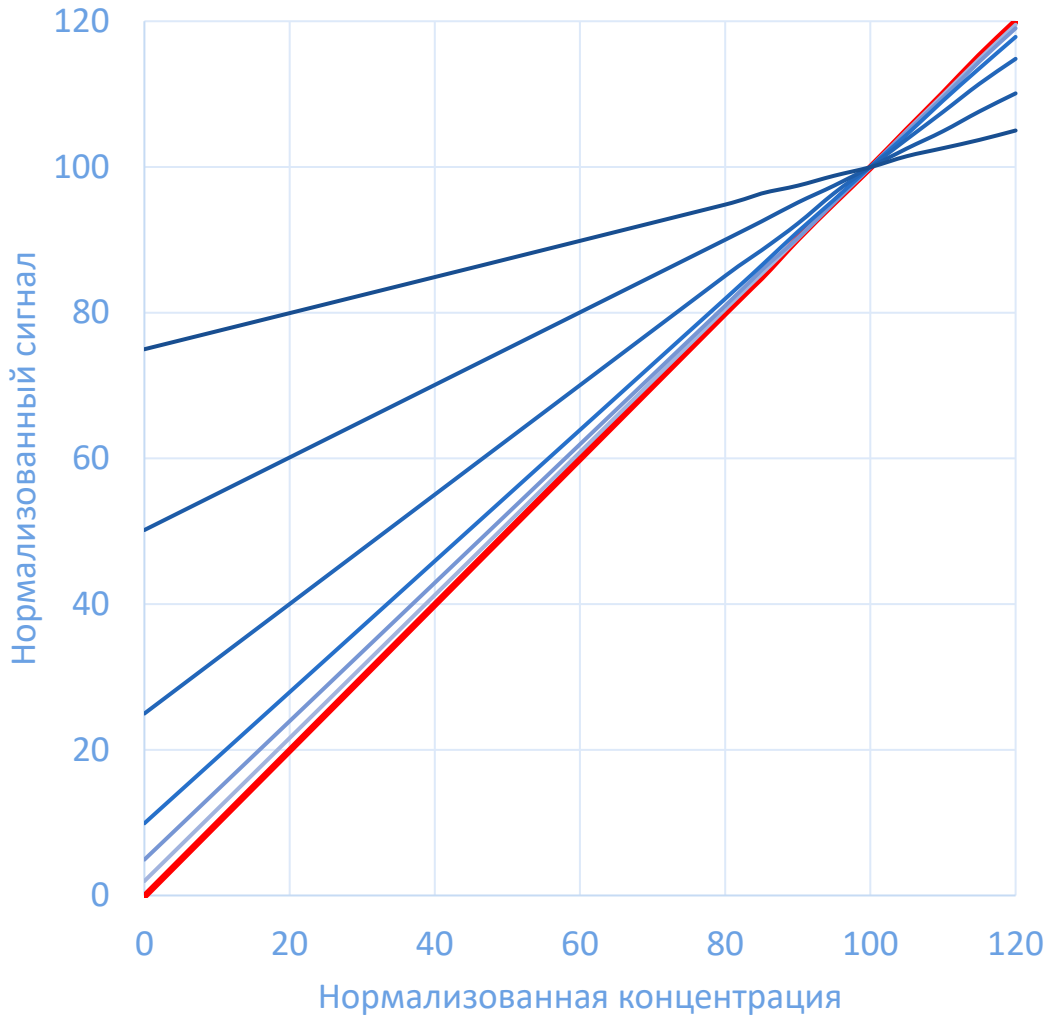
При статистической обработке могут быть использованы линейные зависимости с коэффициентом корреляции **0,98**, а при анализе следовых количеств определяемых веществ рассматривают линейные зависимости с коэффициентом корреляции **0,90.**

При столь близких значениях величины к единице формальное подтверждение наличия линейной связи между переменными x и y проводить не следует. **Вместе с тем необходимо учитывать, что для различных методов анализа лекарственных средств, требования к линейности метода, могут быть различными.**

Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

Для всех линий на графике
r = 1,00



Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

При оценке линейной зависимости находят параметры уравнения следующего вида:

$$y = a + b \cdot x$$

Коэффициенты регрессионной зависимости, в соответствии с методом наименьших квадратов рассчитывают по формулам:

$$b = \frac{n \cdot \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{n \cdot \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

Excel®: НАКЛОН()

$$a = \frac{\sum y_i - b \cdot \sum x_i}{n}$$

Excel®: ОТРЕЗОК()

Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

Стандартное отклонение полученной регрессионной зависимости рассчитывают по формуле:

$$s_0 = \sqrt{\frac{\sum(y_i - a - b \cdot x_i)^2}{f}} = \sqrt{\frac{\sum y_i^2 - a\sum y_i - b\sum x_i y_i}{f}}$$

Excel®: СТОШУХ()

$$f = n - 2$$

Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

Стандартное отклонение и доверительный интервал свободного члена регрессионной зависимости находят по формулам:

$$s_a = s_0 \cdot \sqrt{\frac{\sum x_i^2}{n \cdot \sum (x_i - \overline{x})^2}}$$

$$a \pm \Delta_a = a \pm t(P, f) \cdot s_a$$

Стандартное отклонение и доверительный интервал углового коэффициента регрессионной зависимости находят по формулам:

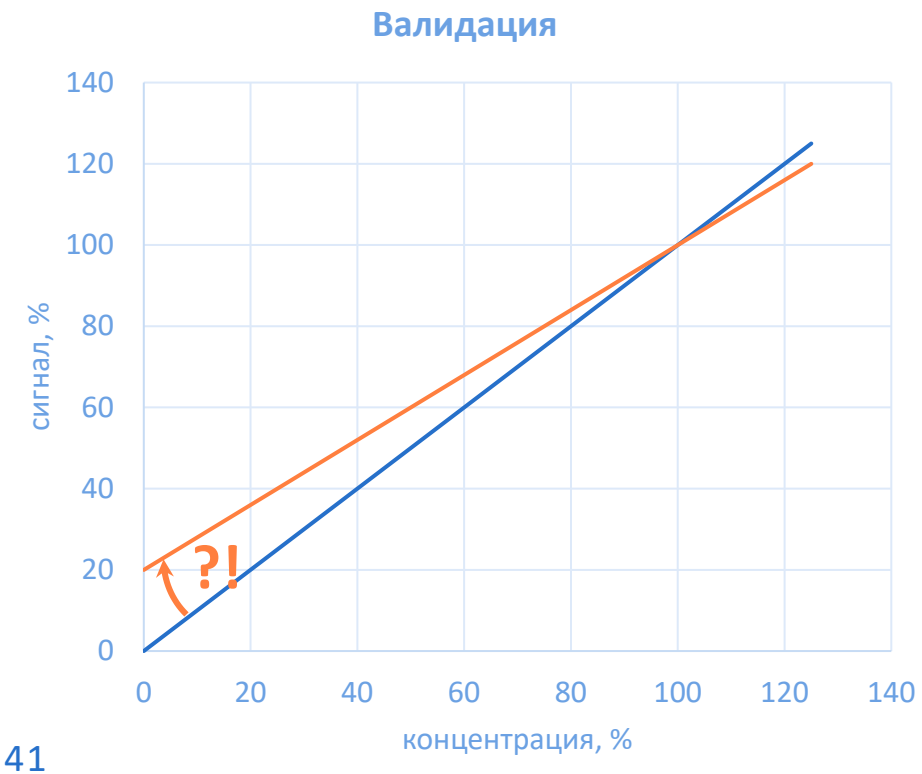
$$s_b = s_0 \cdot \sqrt{\frac{1}{\sum (x_i - \overline{x})^2}}$$

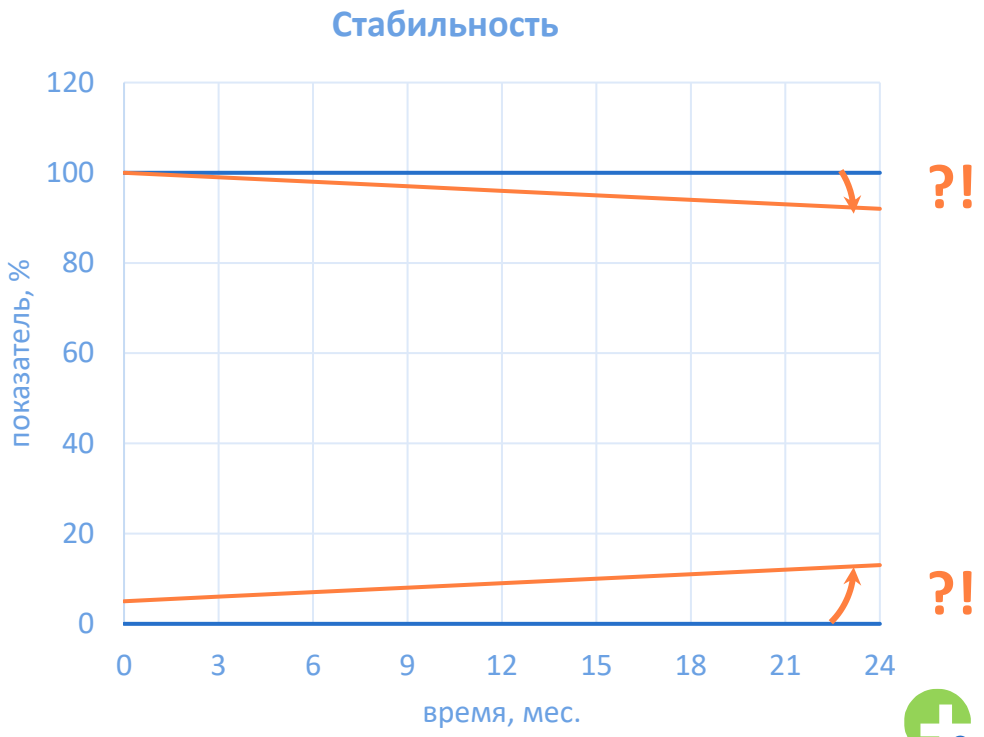
$$b \pm \Delta_b = b \pm t(P, f) \cdot s_b$$

Полисан

5. Расчёт и статистическая оценка параметров линейной зависимости

Коэффициенты *a* и *b* **должны** значимо отличаться от нуля, т.е. превышать, соответственно, величины Δ_a и Δ_b. **(?!!!)**





Полисан

6. Расчёт неопределённости функции нескольких случайных переменных

Закон сложения ошибок:

$$Y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

$$s_y^2 = \sum \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \cdot s_i \right)^2$$

Линейная модель:

$$\Delta_{y,r}^2 = \sum \Delta_{xi,r}{}^2$$

Подход Уэлча-Сатертуэйта:

$$\nu_{eff} = \frac{s_y^4}{\sum \frac{\left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^4 \cdot s_{xi}^4}{\nu_i}}$$

Полисан

7. Примеры статистической обработки результатов испытаний

7.1. Вычисление среднего значения и дисперсии

7.2. Проверка однородности выборки малого объема

7.3.Вычисление доверительных интервалов и неопределённостей измерений

7.4.Сравнение двух методик анализа по прецизионности

7.5.Сравнение средних результатов двух выборок

7.6. Расчёт неопределённости результатов анализа лекарственных препаратов методом ВЭЖХ

7.6.1.Конечная аналитическая операция

7.6.2.Суммарная неопределённость пробоподготовки $\Delta_{SP,r}$

7.6.3.Расчёт суммарной неопределенности анализа $\Delta_{As,r}$

7.6.3.1 Линейная модель

7.6.3.2 Подход Уэлча-Сатертуэйта

Полисан

7. Примеры статистической обработки результатов испытаний
7.1. Вычисление среднего значения и дисперсии

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{0{,}1252} = 0{,}3538;$$

$$s_r = \frac{s}{\bar{x}} = \frac{0{,}3538}{9{,}87} = 0{,}03585;$$

$$RSD = s_r \cdot 100\ \% = 3{,}59\%;$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0{,}3538}{\sqrt{5}} = 0{,}1582;$$

$$s_{\bar{x},r} = \frac{s_r}{\sqrt{n}} = \frac{0{,}1582}{9{,}87} = 0{,}01603;$$

$$RSD_{\bar{x}} = s_{\bar{x},r} \cdot 100\ \% = 1{,}60\%.$$

Полисан

7. Примеры статистической обработки результатов испытаний
7.2. Проверка однородности выборки малого объема

Таблица 7.2

Содержание действующего вещества	Порядковый номер варианты *i*								
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
x_i,%	0,62	0,81	0,83	0,86	0,87	0,90	0,94	0,98	0,99

По уравнениям (1.10б) и (1.11а) находим:

$$R = |x_1 - x_{n-1}| = |0{,}62 - 0{,}98| = 0{,}36;$$

$$Q_1 = \frac{|x_1 - x_2|}{R} = \frac{|0{,}62 - 0{,}81|}{0{,}36} = 0{,}53.$$

По табл. 8.1. Приложения находим:

$$Q\,(9;\ 95\%) = 0{,}46 < Q_1 = 0{,}53;$$

$$Q\,(9;\ 99\%) = 0{,}55 > Q_1 = 0{,}53.$$

Следовательно, гипотеза о том, что значение x_1=0,62 должно быть исключено из рассматриваемой совокупности результатов измерений как отягощенное грубой погрешностью, может быть принята с доверительной вероятностью 95 %, но должна быть отвергнута, если выбранное значение доверительной вероятности равно 99 %.

Полисан

8. Приложения

Таблица 8.1 – Критические значения контрольного критерия Q (P, n)

ГФ XV, ФЕАЭС

n	*Q*		
	P = 90 %	*P* = 95 %	*P* = 99 %
3	0,89	0,94	0,99
4	0,68	0,77	0,89
5	0,56	0,64	0,76
6	0,48	0,56	0,70
7	0,43	0,51	0,64
8	0,40	0,48	0,58
9	0,38	0,46	0,55

ФЕАЭС 203120000-2022

n	*Q*		
	P = 0,90	*P* = 0,95	*P* = 0,99
3	0,89	0,94	0,99
4	0,68	0,77	0,89
5	0,56	0,64	0,76
6	0,48	0,56	0,70
7	0,43	0,51	0,64
8	0,48	0,55	0,68
9	0,44	0,51	0,64
10	0,41	0,48	0,60

Полисан

8. Приложения
Таблица 8.2 – Критические значения критерия Стьюдента

f	Доверительная вероятность		
	P = 95 %	*P* = 99 %	*P* = 99,9 %
1	12,71	**63,6**	
2	4,3	**9,93**	31,6
3	3,18	5,84	**12,94**
4	2,78	4,6	8,61
5	2,57	4,03	**6,86**
6	2,45	3,71	5,96
7	**2,37**	3,5	5,41
8	2,31	3,36	5,04
9	2,26	3,25	4,78
10	2,23	3,17	4,59
11	2,2	3,11	4,44
12	2,18	**3,06**	4,32
13	2,16	3,01	4,22
14	**2,15**	2,98	4,14
15	2,13	2,95	4,07
16	2,12	2,92	**4,02**
17	2,11	2,9	3,97
18	2,1	2,88	3,92
19	2,09	2,86	3,88
20	2,09	2,85	3,85

2,36462 → 2,365 → 2,37
→ 2,36

2,14479 → 2,145 → 2,15
→ 2,14

Полисан

8. Приложения

	Excel	Р-7	МойОфис
t	СТЬЮДЕНТ.ОБР СТЬЮДЕНТ.ОБР.2Х	СТЬЮДЕНТ.ОБР СТЬЮДЕНТ.ОБР.2Х	СТЬЮДЕНТ.ОБР СТЬЮДЕНТ.ОБР.2Х
F	F.ОБР	F.ОБР	F.ОБР
χ^2	ХИ2.ОБР	ХИ2.ОБР	ХИ2.ОБР
r_{crit}	формула		
G	формула		

Полисан

РЕЗЮМЕ

- ОФС дополняется и развивается
- ОФС становится лучше, адекватнее и современнее
- Есть досадные неточности, которые стоит поправить
- А в целом – достойное отраслевое руководство
- Даёшь новую редакцию, допускающую автоматизацию!

Полисан

Полисан

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!