

Az „elégséges homogenitás” új vizsgálati módszere

*Tom Fearn és Michael Thompson**

Department of Statistical Science, University College London

*School of Biological and Chemical Sciences, Birkbeck College London

Érkezett: 2002. december 21.

A tanúsított standard anyagoknak és a jártasságvizsgálatra szétosztott mintáknak „megfelelően homogénnek” kell lennie, azaz az anyag szétosztott adagjai átlagos összetételi szórása legyen elhanyagolható az analitikai eredmények szórásához képest, ha az anyagot normál körülmények között vizsgálják. Az elégséges homogenitás követelménye felveti egy hivatalos teszt alkalmazását. Az eddigi tesztek az anyag több részletének párhuzamos elemzésén alapulnak, melyet varianciaelemzés követ. A kimenetel azonban nem egyszerű. Ha az alkalmazott analitikai módszer igen pontos, az anyag egy részét szignifikánsan heterogénnek fogjuk találni. Ha az analitikai módszer nem elég pontos, a teszt nem lesz képes a heterogenitás kimutatására. Továbbá a Harmonizált Ajánlott Eljárás (Harmonised Protocol Procedure) (M. Thompson és Roger Wood, *Pure Appl. Chem.*, 1993, **65**, 2123) túlságosan hajlamos az olyan anyag elvetésére, ami a valóságban kielégítő. A szerzők egyszerű új statisztikai megközelítést mutatnak be, amely e problémák egy részét megoldja.

Az „elégséges homogenitás” vizsgálata

A jól összekevert valódi oldatok kivételével a jártasságvizsgálathoz és más laboratóriumi körvizsgálatokhoz készített anyagok a legjobb szándékaink ellenére is többé-kevésbé heterogének. Amikor egy ilyen ömlesztett anyagot részekre osztanak, hogy a különböző laboratóriumokhoz eljuttassák, a kapott minták összetétele kissé különbözik egymástól. Ez a szórás általában elhanyagolható, de ebben biztosnak is kell lenni. Amikor ezeket az anyagokat az úgynevezett „elégséges homogenitásra” vizsgáljuk, azt akarjuk kimutatni, hogy a szétosztott egységek összetételének változékonysága (amelyet a mintavétel szórása, σ_{sam} jellemez) elhanyagolható a jártassági vizsgálat résztvevői által előidézett mérési szóráshoz képest.

Mivel azt várjuk, hogy a jártasságvizsgálat laborok közti szórása közelítse meg σ_p -t, a „cél-szórást”, természetesen ezt a kritériumot használjuk referencia értéként. Az ISO/IUPAC/AOAC „Harmonizált

Ajánlás Jártasságvizsgálathoz” megköveteli, hogy a mintavétel becsült szórása σ_{sam} kisebb legyen, mint a cél-szórás (σ_p) 30%-a, azaz $\sigma_{sam}/\sigma_p < 0,3$. „Elégséges homogenitásnak” azt nevezik a Harmonizált Ajánlásban, ha ez utóbbi feltétel teljesül. Ezen a határértéken a kapott z-pontszámok szórását a heterogenitás 5 relatív százaléknál kisebb mértékben rontja le, például például 2-ről 2,1-re, ami elfogadhatónak tűnik. Ha a feltétel nem teljesül, a z-pontszámok elfogadhatatlan mértékűnek tükrözik az anyag és a laboratóriumi teljesítmény szórását. A jártasságvizsgálat résztvevőit általában meg kell nyugtatni, hogy a vizsgálati anyag szétküldött részei elegendően homogének és erről további vizsgálatokkal kell bizonyosságot szerezni.

A Harmonizált Ajánlásban leírt vizsgálat szerint a homogénnek vélt anyagot diszkrét mintákra osztják, majd csomagolják a szétküldéshez, melyekből véletlenszerűen 10 vagy több egységet ki kell választani. Az egyes minták anyagát azután két párhuzamossal vizsgálják randomizált ismételtelhetőségi feltételek mellett (azaz mindet egy mérési sorozatban), megfelelő analitikai pontosságú módszer alkalmazásával. σ_{sam} értékét azután a négyzetek átlaga alapján becsülik egyutas varianciaelemzést követően (ANOVA), és statisztikai próbát végeznek.

Az elégséges homogenitás próbája valószínűleg sosem lesz teljesen kielégítő. A fő probléma az, hogy az analízis magas költsége miatt a vizsgálatba vont minták száma általában túl kicsi. Ez a statisztikai próba erejét (azaz annak a valószínűségét, hogy az anyagot elvetjük, amikor az valóban heterogén) viszonylagosan lecsökkenti. További probléma, hogy a heterogenitás lényegéből adódóan foltszerű, és az eltérő eloszlású egységek a vizsgálatra kiválasztottak között alulreprezentáltak lesznek. Tételezzük fel azonban, hogy az elégséges homogenitás ésszerű kiindulási hipotézis, és vizsgálata gyakran költséges. Ezért a fő hangsúlyt az I. típusú hibák elkerülésére kell helyezni, azaz a kielégítően homogén anyag téves elutasításának a megakadályozására. A homogenitási próbákat lényeges, de nem tökéletes garanciának kell tekintenünk. A következőkben kifejtjük, hogy a Harmonizált Ajánlásban javasolt próba talán túlságosan hajlamos a homogén minták elutasítására, ezért egy alternatív próbát javasolunk.

A homogenitási próbákhoz szükséges analitikai pontosság

Az elégséges homogenitás vizsgálatához az ANOVA segítségével a randomizált ismételt kísérleti eredményekből meg kell becsülni a σ_{sam} értékét. A kísérlet során minden egyes kiválasztott mintát külön-külön homogenizálnak és két-két párhuzamos vizsgálatmal elemzik. Sok függ az

analitikai eredmények minőségétől. Ha az analitikai módszer elég pontos, σ_{sam} megbízhatóan becsülhető és a megfelelő homogenitás hiánya elég nagy valószínűséggel kimutatható, amennyiben az valóban fennáll. Ha az analitikai szórás σ_{an} nagy, akkor az elfedheti a jelentős nagyságú mintavételi szórást. A túl nagy mintavételi szórás vizsgálata során kaphatunk nem-szignifikáns eredményt is, nem azért, mert az nincs jelen, hanem azért, mert a próba nem elég érzékeny kimutatására, mivel az analitikai adatok szórása túl nagy.

A Harmonizált Ajánlás nem ad határértéket az analitikai szórásra, bár kívánatos lenne azt megadni. Kompromisszumot kell találni a nagyon pontos analitikai eredmények megkövetelésének költsége és annak a kockázata között, hogy jelentős mintavételi szórást nem tudunk kimutatni. Ennek az ellentmondásnak az informális végiggondolása alapján (a próba erejének szempontjára később visszatérünk) azt javasoljuk, hogy a homogenitási próba során használt módszer analitikai (ismételhetőségi) precizitása feleljen meg a $\sigma_{an} / \sigma_p < 0,5$ -nek.

Kieső eredmények kezelése

A kieső analitikai eredmények gyakran befolyásolhatják a homogenitási próba adatsorait, mivel minden próba során legalább 20 analitikai eredmény keletkezik. A szerzők által vizsgált jártasságvizsgálatok esetén a homogenitási próbák kb. 13%-a (18/139) tartalmazott egy-egy kieső eredményt. Az analitikai kieső eredmény úgy jelenik meg, hogy az egyik minta két párhuzamos eredménye között váratlanul nagy az eltérés. A kiindulási ömlesztett anyagtól és heterogenitásától függetlenül, ha feltételezzük, hogy az egyes mintákat megfelelően homogenizáltuk, mielőtt a két vizsgálati adagot kivettük belőle, a kieső különbséget a párhuzamos mérések között inkább az elemzés okozza, mint a homogenizált vizsgálati anyag.

Egyetlen (analitikai) kieső eredmény, bár rontja a minták közötti szórás becslését, segít abban, hogy a minta anyaga a t-próba szerint megfeleljen. Minél extrémebb az analitikai kieső érték, annál közelebb kerül az F érték az 1-hez. Bár a Harmonizált Ajánlás felhívja a figyelmet, hogy minden eredményt tartsunk meg, amennyiben egyértelműen azonosítani tudjuk, egyértelmű, hogy a kieső analitikai adatokat el kell hagyni. Ezért azt javasoljuk, hogy a homogenitási próba elvégzése előtt az analitikai kieső értékeket hagyjuk el, és a Harmonizált Ajánlás e tekintetben felülvizsgálendő. Egyetlen kieső érték a párok közötti különbségekre alapuló vizsgálatokkal, pl. Dixon- vagy Grubb-tesztel vagy (mint a későbbiekben javaslatot teszünk rá) Cochran-varianciateszttel kimutatható. Alternatív megközelítés, ha megtartjuk az összes adatot, de

alkalmazkodunk a kieső különbségekhez (de nem a kieső átlagokhoz) az ANOVA robusztussá tételével.

Az adatsorok egyéb rendellenességei

Minden előző megfontolás a laboratóriumon múlik, hogy korrekten végzi-e el a homogenitás próbáját, hogy a mintákat véletlenszerűen válassza-e ki, hogy elemzés előtt homogenizálja-e a párhuzamos vizsgálati mintákat, valamint, hogy szigorúan randomizált ismételhetőségi feltételek mellett elemezze, és az adatokat nagy pontossággal jegyezze fel a szórás elemzése céljából. A szerzők tapasztalatai szerint gyakran fordulnak elő olyan adatsorok, ahol legalábbis az egyik fenti követelmény nem teljesül (az általunk vizsgált 139 esetből 25-nél). Ezek az eltérések érvénytelenné tehetik a próba végeredményét. Ezért azt javasoljuk, hogy

1. a homogenitási vizsgálatot végző laboratórium részletes utasításokat kapjon, valamint
2. az adatokat az eltérésekre rutinszerűen ellenőrizni kell. Egy ilyen próba vizuálisan is elvégezhető, ha egyszerűen ábrázoljuk az adatokat, és olyan diagnosztikus jellemzőket keresünk, mint 1. tendenciák vagy diszkontinuitások; 2. az első és második mérési eredmény közötti különbség nem véletlenszerű eloszlása; 3. túlzott kerekítés; 4. kieső eredmények a mintákon belül.

Javaslat az új eljárásra

Az elégséges homogenitás kritériumát a Harmonizált Ajánlástól eltérően nem a becsült mintavételi varianciában (s^2_{sam}) kifejezve, logikusabbnak tűnik egy határt szabni a valódi mintavételi szórásnégyzetnek (σ^2_{sam}). Ez az a mennyiség, amely jobban jellemzi a laboratóriumoknak szétküldött (nem tesztelt) minták változékonyságát. A mi kritériumunk az elégséges homogenitásra, hogy a mintavételi szórásnégyzet ne legyen nagyobb egy megengedhető értéknél, $\sigma^2_{eng} = 0,09 * \sigma^2_p$. Ezután a homogenitás esetében ésszerű a $\sigma^2_{sam} \leq \sigma^2_{eng}$ hipotézist vizsgálni az alternatív $\sigma^2_{sam} > \sigma^2_{eng}$ -el szemben. Az egyutas ANOVA tesztben a szokásos F-próba a szigorúbb $\sigma^2_{sam} = 0$ hipotézist vizsgálja a $\sigma^2_{sam} > 0$ alternatívával szemben. Egy szignifikáns F azt bizonyítja, hogy a mintavételnek van szórása, de nem szükségszerűen jelenti egyben azt is, hogy a szórás elfogadhatatlanul nagy. A régebbi megközelítések [1] elvetették a homogenitást, ha az F próba szignifikáns és a mintavétel becsült szórása $s^2_{sam} > \sigma^2_{eng}$. Azonban a homogenitást ne vessük el, amíg a becsült mintaszórás túl nem lépi a megengedett szintet, ugyanakkor az eljárás nem tesz engedményt az s^2_{sam} becslés variabilitásának. Amikor a valódi mintavételi szórás pontosan a

határon van, azaz $\sigma_{\text{sam}}^2 = 0,09 * \sigma_p^2$, az s_{sam}^2 becslés durván (nem pontosan, mivel az eloszlás nem szimmetrikus) 50% eséllyel lépi túl a határt, így elvetjük. Az elutasítás valószínűsége csaknem ilyen nagy akkor is, ha a mintavételi szórás közel van a határértékhez. Mint fentebb érveltünk, joggal követeljük meg bármely homogenitást vizsgáló eljárástól, hogy kicsi legyen a valószínűsége a megfelelő homogenitás téves elutasításának. Ezért a Harmonizált Ajánlás kritériuma helyett egy olyant kerestünk, amely minden helyzetben kellően szabályozza a téves elutasítás valószínűségét. Szerencsére nem túl bonyolult levezetni egy explicit próbát a $H: \sigma_{\text{sam}}^2 \leq \sigma_{\text{eng}}^2$ hipotézisre. Williams [2] kimutatta, hogyan kell levezetni a konfidencia intervallumokat a csoportok közötti varianciára egy egyutas ANOVA tesztben, amely óvatos és közelítőleg pontos is. Ezt a megközelítést alkalmazva találhatunk egy egyoldalú 95%-os konfidencia intervallumot (L, ∞) a σ_{sam}^2 valódi mintavételi szórásra és elvetjük H-t, ha ez az intervallum nem foglalja magában σ_{eng}^2 -et. A megfelelő műveletek után kimutatható, hogy ez ekvivalens azzal, ha H-t elvetjük akkor, amikor $s_{\text{sam}}^2 > F_1 \sigma_{\text{eng}}^2 + F_2 s_{\text{an}}^2$, ahol s_{sam}^2 és s_{an}^2 a mintavételi és analitikai szórás szokásos becslései, amelyet az ANOVA-val kaptunk. Ugyanakkor F_1 és F_2 olyan állandók, melyeket a standard statisztikai táblázatokból a következő fejezetben leírtak szerint nyerhetünk.

Részletes eljárás

Feltételezzük, hogy az adatok m párhuzamos elemzést tartalmaznak. Az első lépés ezek felhasználása az analitikai és mintavételi szórás becslésére. Ha van programunk az egyutas ANOVA elvégzésére, használhatjuk azt, vagy pedig alkalmazzuk a következőkben leírt teljes számítási sémát.

1. Számítsuk ki S_i összeget és D_i különbséget minden párhuzamos méréspárra, $i=1, \dots, m$ -ig.
2. Számítsuk ki a különbségek négyzetösszegét $\sum D^2_i$, az $i = 1, \dots, m$ tartományban.
3. A Cochran statisztikai próba a legnagyobb különbség négyzet D_{max}^2 aránya a különbségek négyzetösszegéhez,

$$C = D_{\text{max}}^2 / \sum D^2_i.$$

Számítsuk ki ezt az arányt és hasonlítsuk össze a táblázatból vett kritikus értékekkel.

4. Most ugyanebből a különbség négyzetösszegeből számítsuk ki

$$MS_w = (\sum D^2_i) / 2m.$$

5. Számítsuk ki S_i összegek varianciáját:

$$v_s = \Sigma(S_i - \bar{S})^2 / (m - 1),$$

ahol $\bar{S} = (1/m) \Sigma S_i$ S_i átlaga és használjuk ezt: $MS_B = v_s/2$.

6. Ezután becsüljük meg az analitikai szórását

$$s_{an}^2 = MS_W$$

és a mintavételi szórását:

$$s_{sam}^2 = (MS_B - MS_W)/2,$$

vagy $s_{sam}^2 = 0$ formájában, ha a fenti becslés negatív. (Ha van egy programunk az egyutas varianciánálisis (ANOVA) elvégzésére, az MS_B és MS_W mennyiségek az ANOVA táblázatból is nyerhetők, mint a csoportok közötti, illetve csoporton belüli négyzetátlagok).

7. A megengedhető mintavételi szórást a következőképpen számítsuk ki:

$$\sigma_{eng}^2 = (0.3 * \sigma_p)^2, \text{ ahol } \sigma_p \text{ a célzott szórás.}$$

8. Az F_1 és F_2 értékeket az 1. táblázatból véve, számítsuk ki a próba kritikus értékét a következő képlettel:

$$c = F_1 \sigma_{eng}^2 + F_2 s_{an}^2$$

Ha $s_{sam}^2 > c$, bizonyított (5% szinten szignifikáns), hogy a mintavétel szórása a mintapopulációban meghaladja a célzott szórás megengedhető törtrészét, akkor a homogenitási próba nem eredményes. Ha $s_{sam}^2 < c$, nincs ilyen bizonyíték és a homogenitási próba eredményes.

Példa:

A 2. táblázatban található adatok a Harmonizált Ajánlásból származnak [1].

Vizuális vizsgálat: Az adatokat vizuálisan az 1. ábra mutatja, amelyen nem látszik gyanús eredmény (például eltérő párhuzamosok vagy kieső minták), sem tendencia vagy törés.

Cochran próba: D^2 legnagyobb értéke 0,36, míg D^2 összeg 1,47, tehát a Cochran próba statisztika $0,36/1,47 = 0,24$. Ez kisebb, mint az 5% valószínűség melletti kritikus érték (0,54), tehát nincs bizonyíték kieső analitikai adatra, és ezért a teljes adatsorozat feldolgozható.

Az analitikai szórásnégyzet becslése: $s_{an}^2 = MS_W = 1,47/24 = 0,061$.

A minták közötti variancia becslése: Az $S = a + b$ összegek varianciája 0,463, így $MS_B = 0,463/2 = 0,231$, $s_{sam}^2 = (0,231 - 0,061)/2 = 0,085$.

A minták közti elfogadható variancia (szórásnégyzet) vizsgálata: a célzott szórás 1,14 ppm, így a minták közti megengedhető szórásnégyzet

$$\sigma_{eng}^2 = (0,3 * 1,14)^2 = 0,116.$$

A próba kritikus értéke

$$1,79\sigma_{eng}^2 + 0,86s_{an}^2 = 1,79 * 0,116 + 0,86 * 0,061 = 0,26.$$

Mivel $s_{sam}^2 = 0,085 < 0,26$, a próba sikeres, az anyag elegendően homogén.

1. táblázat: F_1 és F_2 tényezők az elégséges homogenitás vizsgálatára

m	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7
F_1	1,59	1,60	1,62	1,64	1,67	1,69	1,72	1,75	1,79	1,83	1,88	1,94	2,01	2,10
F_2	0,57	0,59	0,62	0,64	0,68	0,71	0,75	0,80	0,86	0,93	1,01	1,11	1,25	1,43

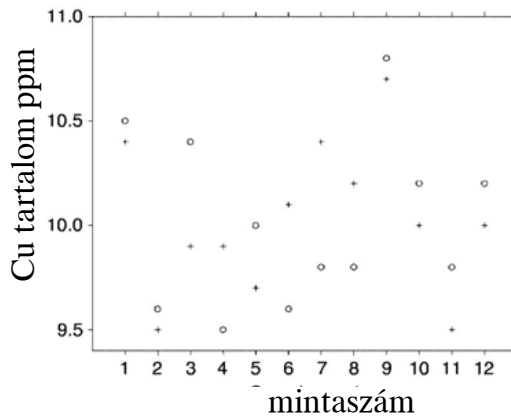
Ahol m a minták száma, melyeket két párhuzamossal mértek. A két állandót standard statisztikai táblázatokból vezették le a következő képletek felhasználásával:

$$F1 = \chi^2_{m-1, 0,95} / (m-1)$$

ahol $\chi^2_{m-1, 0,95}$ az az érték, amit 0,05%-os valószínűséggel túllép egy χ -négyzet eloszlású random változó $m-1$ szabadsági fok mellett és

$$F2 = (F_{m-1, m, 0,95} - 1) / 2$$

ahol $F_{m-1, m, 0,95}$ az az érték, amit 0,05%-os valószínűséggel túllép egy F eloszlású random változó $m-1$ és m szabadsági fok mellett.



1. ábra: Adatok a homogenitásvizsgálati eljárásához

Az új próba végrehajtása

A próba hatékonysága úgy vizsgálható, hogy kiszámítjuk az elegendő homogenitás hipotézis elutasításának valószínűségét, amikor valóban igaz, hogy $\sigma_{sam}^2 > \sigma_{eng}^2$. Ennek valószínűsége természetesen attól függ, mennyivel nagyobb σ_{sam}^2 σ_{eng}^2 -nél. Kedvező az eredményt a következő formában kifejezni:

$$\theta = \sigma_{sam}^2 / \sigma_p^2$$

Az elutasítás valószínűségét befolyásolja az analitikai szórásnégyzet σ_{an}^2 nagysága is, mivel erre engedményt kell tenni a vizsgálatban. Ez az arány ugyancsak jól mérhető, ezúttal a

$$\rho = \sigma_{an}^2 / \sigma_p^2 \text{ formában.}$$

A 2. ábrán az elutasítás valószínűsége látható θ függvényében $\rho = 0$; 0,125 és 0,25 mellett.

A ρ két szélső értéke $\rho = 0$ és $\rho = 0,25$, megfelel $\sigma_{an} = 0$ és $\sigma_{an} = 0,5\sigma_p$ -nek, az utóbbi a megengedett legnagyobb analitikai szórás. Ha

$$0 < \sigma_{an} < 0,5\sigma_p,$$

a hatványfüggvény valahol a két szélső függvény között található majd a 2. ábrán.

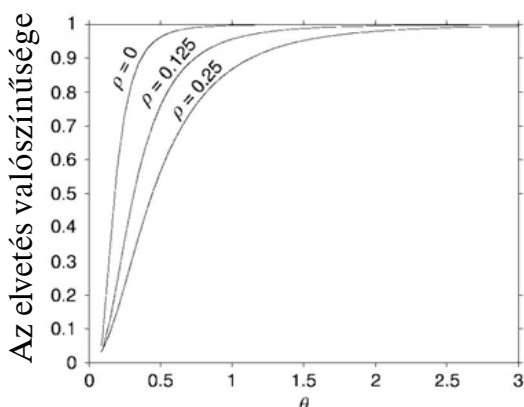
θ értelmezéséhez megjegyezzük, hogy $\sigma_p^2 + \sigma_{sam}^2 = \sigma_p^2(1 + \theta)$, tehát a z-pontszámok szórása, mely σ_p lenne a mintavételi variabilitás hiányában, $\sqrt{1 + \theta}$ -szorosára nő. Ez a növekedés durván 20% $\theta = 0,5$ esetén; 40% $\theta = 1$ mellett és 60%, ha $\theta = 1,5$.

2. táblázat: 12 szójaliszt minta réztartalmának (ppm) párhuzamos vizsgálati eredményei és a számítás néhány köztes adata

A minta száma	a eredmény	b eredmény	$D = a - b$	$S = a + b$	$D^2 = (a - b)^2$
1	10,5	10,4	0,1	20,9	0,01
2	9,6	9,5	0,1	19,1	0,01
3	10,4	9,9	0,5	20,3	0,25
4	9,5	9,9	-0,4	19,4	0,16
5	10,0	9,7	0,3	19,7	0,09
6	9,6	10,1	-0,5	19,7	0,25
7	9,8	10,4	-0,6	20,2	0,36
8	9,8	10,2	-0,4	20,0	0,16
9	10,8	10,7	0,1	21,5	0,01
10	10,2	10,0	0,2	20,2	0,04
11	9,8	9,5	0,3	19,3	0,09
23	10,2	10,0	0,2	20,2	0,04

$\theta = 0,09$ mellett, ami a megengedhető mintavételi varianciának felel meg, a visszautasítás valószínűsége pontosan 0,05, ha $\rho = 0$, és kb. 0,05, ha $\rho > 0$. Ahogy θ nő, az elutasítás valószínűsége gyorsan emelkedik, ha $\rho = 0$, azaz, ha nincs analitikai hiba, ugyanakkor kevésbé gyorsan, ha $\rho > 0$. Ha $\rho = 0,25$, azaz $\sigma_{an} = 0,5\sigma_p$, a megfelelő homogenitás hiányának deklarálási valószínűsége a z pontszámok 20%-os romlása mellett csak 0,55, ha $\theta = 0,5$. Ez a teljesítmény némileg kiábrándító, de csak a következők rovására javítható: magasabb vizsgált mintaszám, nagyobb számú mintánkénti

párhuzamos elemzések, növelendő annak a kockázata, hogy tévesen utasítunk el egy megfelelően homogén mintát, vagy még szigorúbb kritériumot írunk elő a megengedhető analitikai szórásnégyzetre vonatkozóan. Ezek egyike sem kívánatos.



2. ábra: A megfelelő homogenitási hipotézis elutasításának valószínűsége

Értéke a $\theta = \sigma_{sam}^2 / \sigma_p^2$ függvényében határozható meg. A három görbe balról jobbra a $\rho = \sigma_{an}^2 / \sigma_p^2$ 0; 0,125 és 0,25-ös értékre vonatkozik.

Amikor az új próbát homogenitás-vizsgálatból származó valódi adatokra alkalmazták, alig kisebb valószínűséggel utasított el anyagokat, mint a Harmonizált Ajánlás, ha az analitikai pontosság kielégítőnek mutatkozott és az adatokban sem adódott egyéb rendellenesség. Az elutasítási arány 0/114, illetve 3/114 volt. Mindezekről az anyagokról *a priori* azt gondolták, hogy megfelelően homogének. Ha azonban az analitikai adatok valamilyen módon hibásak voltak (és ez időnként elkerülhetetlen), az új eljárással sokkal kisebb valószínűséggel utasítottak el mintaanyagokat, mint a Harmonizált Ajánlás szerint, a megfelelő elutasítási arányok rendre 2/139 és 22/139 értékeket mutattak.

Javaslatok az elégséges homogenitás vizsgálatára

1. A vizsgálathoz alkalmazott analitikai módszer pontossága lehetőleg feleljen meg a következő egyenletnek:

$$\sigma_{an} / \sigma_p < 0,5$$

2. A vizsgálatot végző laboratóriumot részletes utasításokkal kell ellátni a vizsgálati anyagok véletlenszerű elosztását és jelölését, valamint az adatok megadását illetően.

3. Az adatsorozatokot feldolgozás előtt hibára vizuálisan meg kell vizsgálni.

4. A kieső analitikai értékeket el kell hagyni az adatsorból, mielőtt az ANOVA-t elvégezzük. (Alternatíva lehet, ha az eljárást robusztussá tesszük az eltérő párhuzamos értékekkel szemben.)

5. A Harmonizált Ajánlás szerint az elégséges homogenitásra előírt vizsgálatot az előző pontban leírt módosított módszerrel kell helyettesíteni.

Példa az analitikus számára az elégséges homogenitás vizsgálatához

1. Válasszunk ki 10 (vagy több) előre becsomagolt mintaegységet szigorúan véletlenszerűen. Ezt formálisan úgy végezhetjük, hogy az egységeket sorszámokkal látjuk el, vagy expliciten (megcímkézzük) vagy impliciten (lineárisan sorba rakjuk). A kiválasztás egy táblázatból vett vagy egy számítógépes programmal (pl. Excel) generált véletlen számokkal végezhető el. Bármely más módszer (pl. keverés) tilos az egységek kiválasztásánál. Minden kísérlethez egy új véletlenszerű sorrendet kell generálni.
2. Minden egyes kiválasztott mintát megfelelő módon (pl. turmixban) homogenizáljunk, és mindegyikből mérjük ki két vizsgálati adagot. A vizsgálati mintákat a következők szerint jelöljük:

Minta	Jelölés	Jelölés
1	1.1	1.2
2	2.1	2.2
3	3.1	3.2
"	"	"
10	10.1	10.2

3. Véletlenszerűen állítjuk össze a 20 vizsgálati mintát és abban a sorrendben végezzük el az analitikai vizsgálatokat. Az új véletlenszerű sorrend megállapításához ismét használjunk véletlenszám-táblázatot vagy számítógépes programot. Egy példa a véletlenszerű sorrendre (nem másolandó): 7.1; 3.1; 5.2; 5.1; 10.2; 1.1; 2.1; 9.2; 8.2; 1.2; 4.1; 2.2; 9.1; 10.1; 7.2; 3.2; 8.1; 6.1; 4.2; 6.2.
4. A vizsgálatokat lehetőség szerint ismételhetőségi körülmények között kell elvégezni (azaz egy sorozatban), ha ez nem lehetséges, akkor egymást követően, a lehető legkevesebb változtatással, olyan módszerrel, melynek az ismételhetőségi szórása kisebb, mint $0,5\sigma_p$
5. Küldjük vissza a mérés sorrendjében a megfelelően jelölt 20 vizsgálati adatot.

A munkát a Food Standards Agency pénzügyi támogatásával végeztük, amiért köszönetet mondunk.

Irodalom

- [1] M. Thompson and R. Wood, Pure Appl. Chem., 1993, **65**, 2123.
[2] J. S. Williams, Biometrika, 1962, **49**, 278.