

5.3.N.1. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА

1. ВИБІРКА

- 1.1. Середнє значення та стандартне відхилення
 - 1.1.1. Загальні зауваження щодо використання вибіркового середнього значення і вибіркового стандартного відхилення в статистичній обробці результатів експерименту
- 1.2. Перевірка однорідності вибірки. Виявлення значень варіант, що випадають
 - 1.2.1. Вибірки, малі за об'ємом: критерій Діксона (Q-критерій)
 - 1.2.2. Вибірки, середні за об'ємом: випробування Граббса
 - 1.2.3. Вибірки, великі за об'ємом: 3s-критерій
 - 1.2.4. Загальні зауваження щодо виявлення варіант, що випадають
 - 1.2.4.1. Вибірки, малі за об'ємом
 - 1.2.4.2. Вибірки, середні за об'ємом
 - 1.2.4.3. Вибірки, великі за об'ємом
- 1.3. Об'єднання вибірок
 - 1.3.1. Об'єднана дисперсія й об'єднане середнє
 - 1.3.2. Критерії однорідності дисперсій
 - 1.3.2.1. Загальний випадок: критерій Бартлета
 - 1.3.2.2. Окремий випадок рівності групових ступенів свободи: критерій Кокрена
 - 1.3.2.3. Використання всього масиву даних: критерій Левена
 - 1.3.2.3.1. Статистична модель
 - 1.3.2.3.2. Переваги і недоліки

- 1.3.3. Загальні зауваження щодо перевірки гіпотези однорідності дисперсій
 - 1.3.3.1. Порівняння застосування критеріїв Кокрена і Бартлета
 - 1.3.3.1.1. Проблема коректності й сумісності критеріїв Кокрена і Бартлета
 - 1.3.3.1.2. Проблема малих вибірок із різним числом ступенів свободи
 - 1.3.3.2. Порівняння застосування критеріїв Бартлета і Левена
 - 1.3.3.3. Проблема великого числа вибірок для критерію Левена

1.3.4. Висновки і рекомендації

- 1.4. Довірчі інтервали й оцінювання їх величини
- 1.5. Однобічні й двобічні довірчі інтервали

2. МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ АНАЛІЗУ

- 2.1. Представлення метрологічних характеристик функції однієї випадкової змінної
- 2.2. Формулювання аналітичного завдання
- 2.3. Особливості контролю якості лікарських засобів за показником «Кількісне визначення»
 - 2.3.1. Загальні положення
 - 2.3.2. Доказовий підхід
 - 2.3.3. Підтверджувальний підхід
- 2.4. Оцінювання значущості систематичної похибки
 - 2.4.1. Статистична значущість систематичної похибки
 - 2.4.2. Практична значущість систематичної похибки
 - 2.4.2.1. Принцип незначущості
 - 2.4.2.2. Критерій практичної незначущості систематичної похибки

3. ПОРІВНЯННЯ ДВОХ МЕТОДИК АНАЛІЗУ ЗА ВІДТВОРЮВАНІСТЮ. КРИТЕРІЙ ФІШЕРА

4. МЕТРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРЕДНЬОГО РЕЗУЛЬТАТУ

5. ПОРІВНЯННЯ СЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДВОХ ВИБІРОК

- 5.1. Окремий випадок. Відоме точне значення величини A
- 5.2. Використання об'єданого стандартного відхилення
 - 5.2.1. Розходження дисперсій s_1^2 і s_2^2 статистично незначуще
 - 5.2.2. Розходження дисперсій s_1^2 і s_2^2 статистично значуще
- 5.3. Використання довірчих інтервалів
 - 5.3.1. Загальний випадок
 - 5.3.2. Контроль якості

6. ПРИКЛАДИ

- 6.1. Обчислення середнього значення та дисперсії
- 6.2. Перевірка однорідності вибірки
 - 6.2.1. Вибірка, мала за об'ємом: Q -критерій
 - 6.2.2. Вибірка, середня за об'ємом: критерій Граббса
- 6.3. Обчислення довірчих інтервалів і невизначеностей вимірювань
- 6.4. Перевірка гіпотези рівності дисперсій
 - 6.4.1. Критерій Бартлета
 - 6.4.2. Критерій Кокрена
 - 6.4.3. Критерій Левена
 - 6.4.3.1. Порівняльна перевірка гіпотези однорідності дисперсій за критеріями Бартлета і Левена
- 6.5. Порівняння двох методик аналізу за прецизійністю і правильністю результатів. Статистична й практична значущість систематичної похибки
 - 6.5.1. Збіжність і наявність статистично значущої систематичної похибки
 - 6.5.2. Наявність практично значущої систематичної похибки
- 6.6. Порівняння середніх результатів двох вибірок
 - 6.6.1. Використання дисперсій
 - 6.6.2. Використання максимально допустимої невизначеності

7. ДЕЯКІ ДИСКРЕТНІ СТАТИСТИЧНІ РОЗПОДІЛИ

- 7.1. Біноміальний розподіл
 - 7.1.1. Визначення

- 7.1.2. Застосування у фармацевтичному аналізі

- 7.1.2.1. Гранічно допустима кількість дефектних одиниць під час підтвердження якості
- 7.1.2.2. Довірчі межі для параметра p біноміального розподілу

7.2. Розподіл Пуассона

Приклад 7.1. Підтверджувальний вибірковий контроль якості ін'єкцій за механічними включеннями

Приклад 7.2. Узагальнене оцінювання якості результатів учасників міжлабораторного тестування

8. РОЗРАХУНОК НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ФУНКЦІЇ ДЕКІЛЬКОХ ВИПАДКОВИХ ЗМІННИХ

- 8.1. Лінійна модель
 - 8.1.1. Зважене середнє
- 8.2. Підхід Велча — Саттертвейта
- 8.3. Порівняння застосування лінійної моделі й підходу Велча — Саттертвейта в граничному випадку
- 8.4. Приклади розрахунків невизначеності функції декількох змінних
 - 8.4.1. Розрахунок невизначеності методики аналізу готового лікарського засобу методом вискоэффективної рідинної хроматографії (ВЕРХ)
 - 8.4.1.1. Кінцева аналітична операція
 - 8.4.1.2. Сумарна невизначеність пробопідготовки $\Delta_{SP, r}$
 - 8.4.1.3. Розрахунок сумарної невизначеності методики аналізу $\Delta_{As, r}$
 - 8.4.2. Прогноз невизначеності спектрофотометричного аналізу готового лікарського засобу
- 8.5. Розрахунок середнього значення декількох нерівноточних вибірок

9. ТАБЛИЦІ

Таблиця 9.1.1. *Критичні значення однобічного контрольного критерію Діксона $Q(n, \alpha)$*

Таблиця 9.1.2. *Числові значення критерію Граббса (ESD_{crit})*

Таблиця 9.2. *Числові значення критерію Стьюдента $t(P, \nu)$*

- Таблиця 9.3. *Відсоткові точки розподілу $\chi^2(P, \nu)$*
- Таблиця 9.4. *Критерій Кокрена*
- Таблиця 9.5. *Відсоткові точки розподілу Фішера ($F(P, \nu_1, \nu_2)$ -розподіл)*
- Таблиця 9.6. *Відсоткові точки вибіркового коефіцієнта кореляції r*

10. ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ НАЙМЕНШИХ КВАДРАТІВ У КОРЕЛЯЦІЙНО-РЕГРЕСІЙНОМУ АНАЛІЗІ

- 10.0. Передмова
- 10.0.1. Кореляційний аналіз
- 10.0.2. Регресійний аналіз
- 10.1. Загальне формулювання методу найменших квадратів
- 10.1.1. Постановка завдання регресійного аналізу
- 10.1.2. Метрологічні характеристики оптимізованої математичної моделі й критерії їх прийнятності
- 10.1.2.1. Оцінювання можливості опису експериментальних даних заданою функцією
- 10.1.2.2. Оцінювання прийнятності лінійної залежності під час валідаційних досліджень
- 10.1.3. Особливий випадок: попарна кореляція двох випадкових змінних
- 10.2. Проблема нерівноточності значень ординат
- 10.2.1. Допущення рівноточності ординат
- 10.2.2. Загальний випадок
- 10.2.3. Допущення рівності відносних стандартних відхилень ординат
- 10.3. Пряме числове розв'язання співвідношень (10.3) або (10.14)
- 10.4. Використання часткових похідних регресійної функції за параметрами
- 10.5. Лінійний метод найменших квадратів (ЛМНК)
- 10.6. Лінійний зважений метод найменших квадратів (ЛЗМНК)
- 10.7. Нелінійний метод найменших квадратів (НМНК)
- 10.8. Нелінійний зважений метод найменших квадратів (НЗМНК)

10.9. ПРИКЛАДИ

- 10.9.1. Валідація методики кількісного визначення таблеток амброксолу: розрахунок лінійної залежності методом найменших квадратів
- 10.9.2. Дослідження значущості впливу швидкості й сили пресування на однорідність маси й однорідність дозування одиниць ядер таблеток дезлоратадину
- 10.9.3. Лінійний зважений метод найменших квадратів: побудова калібрувальної прямої в допущенні рівності відносних невизначеностей ординат
- 10.9.4. Застосування нелінійного методу найменших квадратів для опису кінетики розчинення зразків субстанції фенсукцинал у з різним розміром частинок
- 10.9.5. Дослідження кореляції «доза — ефект»: залежність підвищення концентрації гормону T_3 від дози сухого екстракту ламінарії порівнюючи з інтактним контролем
- 10.9.6. Використання регресійних поліномів: визначення розчинності кверцетину у воді

11. ЗАСТОСУВАННЯ ДИСПЕРСІЙНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ ІНТЕРПРЕТАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ ДАНИХ

- 11.1. Порівняння середніх значень двох вибірок: t -критерій
- 11.2. Порівняння середніх значень трьох і більше вибірок: дисперсійний аналіз
- 11.2.1. Порівняння дисперсійного і регресійного аналізу
- 11.3. Загальні відомості про дисперсійний аналіз
- 11.4. Вихідні положення дисперсійного аналізу
- 11.5. Статистична модель дисперсійного аналізу
- 11.5.1. Однофакторний дисперсійний аналіз
- 11.5.2. Багатофакторний дисперсійний аналіз
- 11.6. Коефіцієнт детермінації і загальний індекс кореляції
- 11.7. Загальна схема дисперсійного аналізу
- 11.8. Апостеріорний аналіз результатів: парні порівняння

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11.8.1. Постановка завдання | | 11.10.3.4. Регресійний аналіз взаємозв'язку між однорідністю вмісту й однорідністю маси |
| 11.8.2. Проблеми множинних парних порівнянь | | 11.10.3.4.1. Вихідні положення |
| 11.8.2.1. Проблема сумісності парних і групових критеріїв | | 11.10.3.4.2. Залежність кількісного вмісту від середньої маси таблеток |
| 11.8.2.2. Проблема зростання ймовірності великих відмінностей із ростом кількості (k) вибірок | | 11.10.3.4.3. Обговорення результатів регресійного аналізу |
| 11.8.3. Тест Тьюкі | | |
| 11.8.4. Поправки Бонферроні й Холма — Бонферроні | | |
| 11.8.5. Процедура апостеріорного аналізу результатів методом парних порівнянь, що рекомендується | | |
| 11.9. Метод контрастів | | |
| 11.9.1. Визначення | | |
| 11.9.2. Контрасти комбінацій умов | | |
| 11.9.3. Контрасти сум | | |
| 11.9.4. Контрасти користувача | | |
| 11.9.5. Контрасти Гелмерта | | |
| 11.10. ПРИКЛАДИ | | |
| 11.10.1. Порівняння середніх результатів двох вибірок, отриманих під час кількісного визначення субстанції кислоти аскорбінової | | |
| 11.10.2. Кількісне визначення кислоти аскорбінової методом титрування: інтерпретація результатів | | |
| 11.10.2.1. Дисперсійний аналіз результатів | | |
| 11.10.2.2. Парні порівняння | | |
| 11.10.2.3. Контрасти | | |
| 11.10.2.3.1. Контрасти комбінацій умов | | |
| 11.10.2.3.2. Контрасти сум | | |
| 11.10.2.3.3. Контрасти користувача | | |
| 11.10.3. Відпрацювання технології отримання таблеток: взаємозв'язок між однорідністю маси й дозування | | |
| 11.10.3.1. Дисперсійний аналіз однорідності маси | | |
| 11.10.3.2. Дисперсійний аналіз однорідності вмісту | | |
| 11.10.3.3. Дисперсійний аналіз величини $100 \times UC_{ij} / UM_{ij} \%$ | | |
| | | 12. ПОТУЖНІСТЬ СТАТИСТИЧНОГО КРИТЕРІЮ |
| | | 12.1. Вихідні припущення |
| | | 12.2. Помилка першого роду. Ризик виробника |
| | | 12.3. Помилка другого роду. Ризик споживача |
| | | 12.4. Проблеми застосування концепції потужності критерію під час контролю якості лікарських засобів |
| | | 12.4.1. Контроль якості субстанцій |
| | | 12.4.2. Контроль якості фармацевтичних препаратів |
| | | 12.4.3. Ідентифікація за порівнянням величин утримування піків випробовуваного й стандартного розчинів |
| | | ПРИЙНЯТІ ПОЗНАЧЕННЯ |
| | | У цій статті для переважного використання прийняті такі позначення: |
| | A | вимірювана величина; |
| | a | вільний член лінійної залежності; |
| | b | кутовий коефіцієнт лінійної залежності; |
| | F | критерій Фішера; |
| | $f(x, \mu, \sigma)$ | функція щільності ймовірності нормального розподілу; |
| | H_0 | нульова гіпотеза; |
| | H_1 | альтернативна гіпотеза; |
| | i | порядковий номер варіанти; |
| | L | фактор, використовуваний під час оцінки збіжності результатів рівнобіжних визначень; |
| | m, n | об'єми вибірки; |
| | p | ймовірність; |
| | P | довірча ймовірність без конкретизації постановки завдання, у відсотках; |

5.3.N.1. Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту

| | | | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| P_2, P_1 | довірча ймовірність відповідно в разі дво- й однобічного за-вдання, у відсотках; | \bar{x}, \bar{y} | середні значення вибірки (координати центра лінійної залежності); |
| Q_1, Q_n | контрольні критерії для ідентифікації грубих похибок; | x_i, y_i | i -та варіанта (i -та пара експериментальних значень x та y); |
| R | розмах варіювання; | $\bar{x} \pm \Delta_{\bar{x}}$ | граничні значення довірчого інтервалу середнього результату; |
| R_c | загальний індекс кореляції; | | |
| r | (лінійний) коефіцієнт кореляції; | $x_i \pm \Delta_x$ | граничні значення довірчого інтервалу результату одиничного визначення; |
| $RSD = s_r \times 100 \%$ | відносне стандартне відхилення (relative standard deviation), у відсотках; | Δ_x | напівширина довірчого інтервалу одиничного визначення; |
| $RSD_{\bar{x}} = s_{\bar{x},r} \times 100 \%$ | відносне стандартне відхилення середнього результату, у відсотках; | $\Delta_{\bar{x}}$ | напівширина довірчого інтервалу середнього результату; |
| RSD_p | об'єднане відносне стандартне відхилення, у відсотках; | $\Delta_{x,r}$ | напівширина відносного довірчого інтервалу одиничного визначення; |
| s | стандартне відхилення; | $\Delta_{\bar{x},r}$ | напівширина відносного довірчого інтервалу середнього результату; |
| s_r | відносне (щодо середнього результату) стандартне відхилення; | $\Delta_{As,r}$ | сумарна невизначеність аналізу; |
| s^2 | дисперсія; | $\Delta_{FAO,r}$ | відносна невизначеність кінцевої аналітичної операції; |
| s_r^2 | відносна дисперсія; | $\Delta_{RS,r}$ | відносна невизначеність атестації стандартного зразка; |
| $s_{\bar{x}}$ | стандартне відхилення середнього результату; | $\Delta_{SP,r}$ | відносна невизначеність пробопідготовки; |
| $s_{\bar{x},r}$ | відносне (щодо середнього результату) стандартне відхилення середнього результату; | δ | відносна величина систематичної похибки; |
| s_{lg} | логарифмічне стандартне відхилення; | $\varepsilon, \bar{\varepsilon}$ | відносні невизначеності відповідно результату окремого визначення і середнього результату; |
| s_{lg}^2 | логарифмічна дисперсія; | μ | справжнє значення вимірюваної величини; |
| $s_{lg\bar{x}}$ | логарифмічне стандартне відхилення середнього результату; | ν | число ступенів свободи; перемінний об'єм вибірки під час послідовного аналізу; |
| s_p | об'єднане стандартне відхилення; | ν_p | об'єднане число ступенів свободи; |
| s_0^2, s_b^2, s_a^2 | загальна дисперсія та дисперсії коефіцієнтів лінійної залежності; | ν_{eff} | «ефективне» число ступенів свободи в підході Велча — Саттертвейта; |
| SD | стандартне відхилення (standard deviation) під час проведення валідаційних досліджень, регресійного й дисперсійного аналізу; | Σ | знак підсумовування (сума); |
| t | критерій Стьюдента; | σ | стандартне відхилення генеральної сукупності; |
| x, y | поточні координати в рівнянні лінійної залежності; | σ^2 | дисперсія генеральної сукупності; |
| X_i, Y_i | значення змінних x та y , обчислені з рівняння лінійної залежності; | χ^2 | критерій «хі-квадрат». |

ПЕРЕДМОВА

У цьому розділі розглядається статистичний аналіз результатів хімічного аналізу лікарських засобів з урахуванням їх специфіки.

У розділах 1–5 викладаються основні положення статистики функції однієї випадкової змінної, які ґрунтуються на неперервних розподілах Гаусса і Стюдента. Ці положення ілюструються в розділі 6 прикладами їх застосування для розв'язання практичних завдань.

У розділі 7 наведена інформація про деякі дискретні розподіли — біноміальний і Пуассона — і їх застосування для розв'язання практичних завдань фармацевтичного аналізу.

Розділ 8 присвячений розрахунку невизначеності функції декількох випадкових змінних. Теоретичні положення ілюструються прикладами практичного застосування.

Розділ 9 присвячений статистичним таблицям і завершує опис статистичних величин і положень. Розділи 10–12 розглядають їх застосування для розв'язання складних практичних завдань.

Розділ 10 присвячений систематичному розгляду застосування в кореляційно-регресійному аналізі різних варіантів методу найменших квадратів (МНК) функції декількох змінних — лінійного, нелінійного, зваженого і незваженого МНК. Теоретичні положення ілюструються прикладами практичного застосування.

Розділ 11 розглядає основні положення дисперсійного аналізу і його застосування для інтерпретації аналітичних даних у фармацевтичній практиці.

Розділ 12 присвячений викладенню поняття потужності статистичного критерію з погляду забезпечення якості.

1. ВИБІРКА

Терміном «вибіркова сукупність», або просто «*вибірка*», позначають сукупність статистично еквівалентних результатів (варіант). Як таку сукупність можна розглядати, наприклад, низку результатів, одержаних під час рівнобіжних визначень вмісту речовини в однорідній за складом пробі.

Вибірка є *частиною* «генеральної сукупності», яка являє собою сукупність усіх статистично еквівалентних результатів (варіант), відносно яких передбачається зробити висновки під час вивчення конкретного завдання.

Основним завданням статистичного аналізу результатів хімічного експерименту є *оцінювання* характеристик генеральної сукупності на основі відповідних характеристик вибірки.

Вибірка має бути репрезентативною, тобто бути типовим представником генеральної сукупності. Зазвичай це питання вирішують процедурою відбору середньої проби, описаної у відповідних керівництвах.

Окремі значення варіант вибірки об'єму n у загальному випадку прийнято позначати через x_i ($1 \leq i \leq n$). Упорядкована в порядку зростання вибірка може бути подана як

$$x_1; x_2; \dots; x_i; \dots; x_{n-1}; x_n. \quad (1.1)$$

У конкретних задачах позначення можуть бути іншими (y_i, z_i , тощо), що оговорюють.

Результати, одержані під час статистичної обробки вибірки, будуть вірогідні лише тоді, коли ця вибірка однорідна. Тільки в цьому разі результати (варіанти) можна вважати випадковими. Перевірка однорідності вибірки обговорюється в розділі 1.2. Але якщо метою випробувань саме і є перевірка однорідності серії препарату (наприклад, під час проведення випробування «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу»), то оцінюють усі одержані результати (значення варіант) без попередньої перевірки однорідності вибірки.

1.1. СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ ТА СТАНДАРТНЕ ВІДХИЛЕННЯ

У більшості випадків середнє значення (або просто *середнє*) вибірки \bar{x} є найкращою оцінкою справжнього значення вимірюваної величини μ (середнього значення генеральної сукупності), якщо його обчислюють як середнє арифметичне всіх варіант:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}. \quad (1.2)$$

Водночас розкид варіант x_i навколо середнього \bar{x} характеризується величиною *стандартного відхилення* s . У кількісному хімічному аналізі величина s часто розглядається як міра випадкової похибки, властивій цій методиці аналізу. Квадрат цієї величини s^2 називають дисперсією. Величина дисперсії може розглядатися як міра відтворюваності (збіжності) результатів, поданих у цій вибірці. Обчислення величин s^2 і s проводять за рівняннями (1.5) і (1.6). Для цього попередньо визначають значення відхилень d_i і число ступенів свободи (число незалежних варіант) v :

$$d_i = x_i - \bar{x}, \quad (1.3)$$

$$v = n - 1, \quad (1.4)$$

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2}{v} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n \times \bar{x}^2}{v}, \quad (1.5)$$

$$s = \sqrt{s^2}. \quad (1.6)$$