

DIN EN ISO 23783-3



ICS 17.060; 71.040.20

Einsprüche bis 2023-08-02

Entwurf**Automatisierte Flüssigkeitsdosiersysteme –
Teil 3: Bestimmung, Spezifikation und Protokollierung der
volumetrischen Leistung (ISO 23783-3:2022);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23783-3:2023**

Automated liquid handling systems –
Part 3: Determination, specification and reporting of volumetric performance
(ISO 23783-3:2022);
German and English version prEN ISO 23783-3:2023

Systèmes automatisés de manipulation de liquides –
Partie 3: Détermination, spécification et compte-rendu des performances volumétriques
(ISO 23783-3:2022);
Version allemande et anglaise prEN ISO 23783-3:2023

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2023-06-02 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an fnla@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen (FNLa), 10772 Berlin oder Am DIN-Platz, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 57 Seiten

DIN-Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen (FNLa)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO 23783-3:2022 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 48 „Laboratory equipment“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und vom Technischen Komitee CEN/TC 332 „Laborausrüstungen“ als prEN ISO 23783-3:2023 übernommen, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 055-01-08 AA „Volumenmessgeräte“ im DIN-Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen (FNLa).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 23783-1	siehe	E DIN EN ISO 23783-1
ISO 23783-2:2022	siehe	E DIN EN ISO 23783-2:2023-07

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

E DIN EN ISO 23783-1, *Automatisierte Flüssigkeitsdosiersysteme — Teil 1: Terminologie und allgemeine Anforderungen*

E DIN EN ISO 23783-2:2023-07, *Automatisierte Flüssigkeitsdosiersysteme — Teil 2: Messverfahren zur Bestimmung der volumetrischen Leistung (ISO 23783-2:2022); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 23783-2:2023*

– *Entwurf* –

E DIN EN ISO 23783-3:2023-07

– Leerseite –

Automatisierte Flüssigkeitsdosiersysteme – Teil 3: Bestimmung, Spezifikation und Protokollierung der volumetrischen Leistung (ISO 23783-3:2022)

Automated liquid handling systems – Part 3: Determination, specification and reporting of volumetric performance (ISO 23783-3:2022)

Systèmes automatisés de manipulation de liquides – Partie 3: Détermination, spécification et compte-rendu des performances volumétriques (ISO 23783-3:2022)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
Einleitung	6
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	7
4 Abkürzungen	7
5 Volumetrische Leistung	7
5.1 Allgemeines	7
5.2 Datenerfassung und Untersuchung	9
5.3 Indizierung zur Verfolgung von Daten	10
5.3.1 Allgemeines	10
5.3.2 Indizierung aus der Perspektive des Kanals	10
5.3.3 Indexierung aus der Perspektive der Mikroplatte	10
5.4 Deskriptive Statistiken auf der Basis einzelner Kanäle	11
5.4.1 Allgemeines	11
5.4.2 Durchschnittliches Volumen	11
5.4.3 Systematische Messabweichung	11
5.4.4 Zufällige Messabweichung	12
5.5 Deskriptive Statistiken auf der Basis von Durchgangsreihenfolgen	13
5.6 Deskriptive Statistiken für ganze Datensätze	14
5.7 Unterschiede zwischen den Kanälen	14
5.8 Volumenerhöhung	15
6 Dokumentation	15
6.1 Angabe der Ergebnisse im Bericht	15
6.1.1 Allgemeines	15
6.1.2 Prüfberichte und Kalibrierscheine	15
6.1.3 Kalibrierscheine	16
6.1.4 Dokumentation wie vorgefunden und wie hinterlassen	17
6.1.5 Empfehlung für Kalibrierintervalle	17
Anhang A (informativ) Anwendungen der deskriptiven Statistik	18
A.1 Allgemeines	18
A.2 Prüfdesign	18
A.2.1 Allgemeines	18
A.2.2 Plattenanordnungen	18
A.3 Beispiel 1 — Acht Kanäle, verteilt auf eine einzige Platte mit 96 Vertiefungen	20
A.3.1 Prüfdesign und Messergebnisse	20
A.3.2 Statistische Ergebnisse	21
A.4 Beispiel 2 — Acht Kanäle, verteilt auf drei Platten mit 96 Vertiefungen	21
A.4.1 Prüfdesign und Messergebnisse	21
A.4.2 Statistische Ergebnisse für Beispiel 2	22
A.5 Beispiel 3 — 96 Kanäle, verteilt auf drei Platten mit 96 Vertiefungen	23
A.5.1 Prüfdesign und Messergebnisse für Beispiel 3	23
A.5.2 Statistische Ergebnisse für Beispiel 3	24
A.6 Beispiel 4 — Acht Kanäle, verteilt auf eine Platte mit 384 Vertiefungen	25
A.6.1 Prüfdesign und Messergebnisse für Beispiel 4	25
A.6.2 Statistische Ergebnisse für Beispiel 4	25
Literaturhinweise	27

Bilder

Bild 1 — Verhältnis zwischen Richtigkeit, Präzision und Genauigkeit eines ALHS	9
Bild A.1 — Plattenanordnung für acht Kanäle, die Flüssigkeit in eine Platte mit 96 Vertiefungen abgeben	19
Bild A.2 — Plattenanordnung für 96 Kanäle, die Flüssigkeit in eine Platte mit 96 Vertiefungen abgeben	19
Bild A.3 — Plattenanordnung für 8 Kanäle, die Flüssigkeit in eine Platte mit 384 Vertiefungen abgeben	20
Bild A.4 — Ergebnisse und berechnete Statistiken für Beispiel 1	21
Bild A.5 — Ergebnisse und berechnete Statistiken für Beispiel 2	23
Bild A.6 — Ergebnisse und einige berechnete Statistiken für Beispiel 3	24
Bild A.7 — Zusätzlich berechnete Statistiken für Beispiel 3	25
Bild A.8 — Ergebnisse und berechnete Statistiken für Beispiel 4	26

Tabellen

Tabelle A.1 — Versuchsplan für jedes Beispiel	18
---	----

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 23783-3:2022 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 48 „Laboratory equipment“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und vom Technischen Komitee CEN/TC 332 „Laborausrüstungen“ als prEN ISO 23783-3:2023 übernommen, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur CEN-Umfrage vorgelegt.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 23783-3:2022 wurde von CEN als prEN ISO 23783-3:2023 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Directives, Teil 1, beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Directives, Teil 2, erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der erhaltenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 48, *Laboratory equipment*, erarbeitet.

Diese erste Ausgabe von ISO 23783-3 ersetzt zusammen mit ISO 23783-1 und ISO 23783-2 IWA 15:2015.

Eine Auflistung aller Teile der Normenreihe ISO 23783 ist auf der ISO-Internetseite abrufbar.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

Einleitung

Die Globalisierung des Laborbetriebs erfordert standardisierte Praktiken für den Betrieb von automatisierten Flüssigkeitsdosiersystemen (ALHS, en: automated liquid handling systems, die Kommunikation von Prüfprotokollen sowie die Analyse und Dokumentation von Leistungskenngrößen. IWA 15:2015 wurde entwickelt, um standardisierte Terminologie, Prüfprotokolle und Analyseverfahren für die Dokumentation von Prüfergebnissen bereitzustellen. Die für die IWA 15 entwickelten und darin beschriebenen Begriffe bilden die Grundlage für die Normenreihe ISO 23783.

Dieses Dokument befasst sich insbesondere mit den Anforderungen von:

- Nutzern von ALHS als Grundlage für Kalibrierung, Verifizierung, Validierung, Optimierung und Routineprüfungen der Richtigkeit und Präzision;
- Herstellern von ALHS als Grundlage für die Qualitätskontrolle, die Mitteilung von Abnahmeprüfungsspezifikationen und -bedingungen und die Ausstellung von Herstellererklärungen (sofern zutreffend);
- Prüfstellen und anderen Einrichtungen als Grundlage für die Zertifizierung, Kalibrierung und Prüfung.

Die in diesem Dokument festgelegten Prüfungen sollten von geschultem Personal durchgeführt werden.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument enthält Anleitungen und legt Anforderungen an die Erfassung und Prüfung von volumetrischen Leistungsdaten von automatisierten Flüssigkeitsdosiersystemen (ALHS) fest. Es legt fest, wie die volumetrischen Leistungsdaten zu indizieren und zu verfolgen sind, und stellt deskriptive Statistiken für die Auswertung dieser Daten bereit. Dieses Dokument legt auch die Anforderungen an die Dokumentation der volumetrischen Leistung von ALHS fest.

Dieses Dokument gilt für alle ALHS mit vollständigen, installierten Flüssigkeitsdosiersystemen, einschließlich Spitzen und anderer wesentlicher Teile, die für die Dosierung eines bestimmten Volumens benötigt werden und die Flüssigkeitsdosier-Aufgaben ohne menschliches Zutun in Laborgeräten durchführen.

ANMERKUNG Zur Terminologie und den allgemeinen Anforderungen an automatisierte Flüssigkeitsdosiersysteme siehe ISO 23783-1. Messverfahren zur Bestimmung der volumetrischen Leistung sind in ISO 23783-2 angegeben.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 23783-1, *Automated liquid handling systems — Part 1: Terminology and general requirements*

ISO 23783-2:2022, *Automated liquid handling systems — Part 2: Measurement procedures for the determination of volumetric performance*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 23783-1.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

4 Abkürzungen

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Abkürzungen nach ISO 23783-1.

5 Volumetrische Leistung

5.1 Allgemeines

Automatisierte Flüssigkeitsdosiersysteme (ALHS) sind für die Abgabe von Flüssigkeitsmengen in einem bestimmten Volumen ausgelegt. Das Zielvolumen wird in der Regel über eine Software oder eine andere digitale Steuerung eingestellt. Die volumetrische Leistung ist durch Messung des Volumens jeder Flüssigkeitsabgabe und Auswertung der Daten zu bewerten.

Die volumetrische Leistung wird in der Regel im Rahmen der Qualitätskontrolle des Herstellungsprozesses bewertet. Nachfolgende Bewertungen der volumetrischen Leistung können von Lieferanten, Anwendern sowie von Drittanbietern von Prüf- und Kalibrierungsdienstleistungen durchgeführt werden.

Automatisierte Flüssigkeitsdosiersysteme sind für die Dosierung einer Vielzahl von Flüssigkeiten mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften wie Dichte, Viskosität, Oberflächenspannung und Kontaktwinkel zu festen Oberflächen ausgelegt. Die Prüfflüssigkeiten können wässrig oder andere Lösemittel sein. Wässrige Prüfflüssigkeiten können reines Wasser sein oder andere Verbindungen wie Säuren, Basen, Salze, Farbstoffe oder andere anorganische, organische oder biologische Verbindungen enthalten. Die chemische Zusammensetzung der Prüfflüssigkeit kann je nach Verfahren erheblich variieren und sollte der vom ALHS verwendeten Flüssigkeit so weit wie möglich entsprechen. Da die volumetrische Leistung des ALHS in Abhängigkeit von diesen physikalischen Eigenschaften variieren kann, muss eine Beschreibung der Prüfflüssigkeit in die Berichte über die volumetrische Leistung aufgenommen werden. Diese Beschreibung der Prüfflüssigkeit kann in Form der chemischen Zusammensetzung, der physikalischen Eigenschaften oder beider erfolgen.

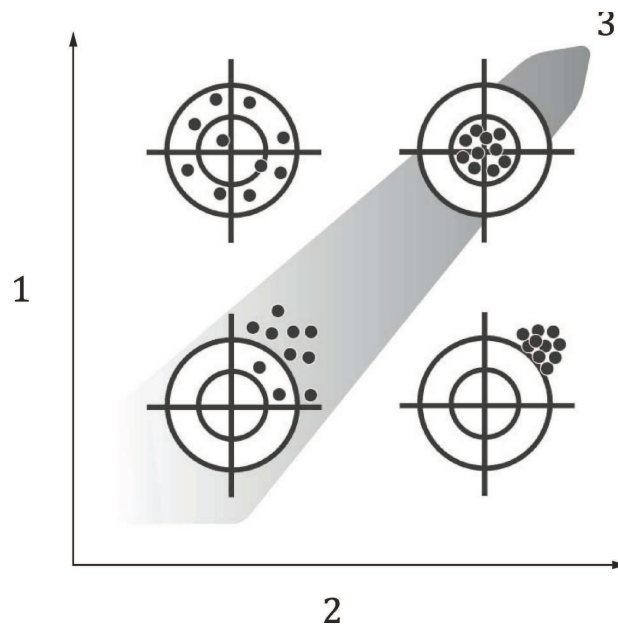
Das ALHS muss mit Leistungsangaben bei verschiedenen Volumen für eine bestimmte Gerätekonfiguration geliefert werden. Das maximale und das minimale spezifizierte Volumen legen einen Bereich für die Dosierung von Flüssigkeiten fest, für den etablierte volumetrische Leistungsspezifikationen verfügbar sind. Das maximal angegebene Volumen und das minimal angegebene Volumen können je nach Gerätekonfiguration (z. B. Größe der Einwegspitze, Spritzengröße) variieren.

ANMERKUNG Bei der Vorbereitung auf eine volumetrische Leistungsprüfung wird das ALHS so eingestellt, dass es ein bestimmtes Zielvolumen abgibt. Bei der Prüfung ist zu erwarten, dass jedes Abgabevolumen leicht vom Zielvolumen abweicht. Das Abgabevolumen ist eine abstrakte Größe, da es nicht mit Sicherheit bekannt ist und nur durch Messung angenähert werden kann.

Um die volumetrische Leistung zu bewerten, werden Messungen der einzelnen Abgabevolumen durchgeführt. Das gemessene Volumen weicht aufgrund des systematischen Messsystemfehlers, der als Unsicherheit des Messsystems (MSU, en: measuring system uncertainty) ausgedrückt werden kann, geringfügig vom tatsächlichen Abgabevolumen ab. Dieser Wert sollte in Übereinstimmung mit ISO/IEC Guide 98-3 ausgedrückt werden.

Die Genauigkeit des ALHS kann durch Verbesserung der Präzision und der Richtigkeit verbessert werden. Diese Begriffe und ihre wechselseitigen Abhängigkeiten sind in Bild 1 dargestellt. Durch die Verbesserung der Präzision wird die Gruppe der Ergebnisse kleiner, während die Richtigkeit verbessert wird, wenn das Zentrum der Gruppe näher am Zentrum des Ziels liegt.

Genauigkeit, Präzision und Richtigkeit sind konzeptionelle Begriffe. Quantitative Ausdrücke für diese Begriffe werden als Messabweichung, zufällige Messabweichung und systematische Messabweichung angegeben.



Legende

- 1 Verbesserung der Richtigkeit, Verringerung systematischer Messabweichungen
- 2 Verbesserung der Präzision, Verringerung zufälliger Messabweichungen
- 3 Verbesserung der Genauigkeit, Verringerung sowohl von systematischen als auch von zufälligen Messabweichungen

Bild 1 — Verhältnis zwischen Richtigkeit, Präzision und Genauigkeit eines ALHS

5.2 Datenerfassung und Untersuchung

Die ALHS-Prüfergebnisse umfassen Datensätze der einzelnen gemessenen Volumina und deskriptive Statistiken, die die Datensätze zusammenfassen. Die systematische Messabweichung und die zufällige Messabweichung sind zwei Beispiele für deskriptive Statistiken, die üblicherweise bei der Prüfung von ALHS verwendet werden.

Jedes Abgabevolumen wird gemessen, um das gemessene Volumen V zu bestimmen. Gemessene Volumina werden in Übereinstimmung mit einem der in ISO 23783-2 beschriebenen Messverfahren bestimmt.

Vor der Berechnung der deskriptiven Statistik wird empfohlen, die gemessenen Volumina visuell auf Anzeichen von Ausreißern, Tendenzen oder Mustern zu untersuchen. Solche Merkmale können darauf hinweisen, dass eine detailliertere Analyse, Optimierung oder zusätzliche Prüfungen erforderlich sind, um die Ursache zu ermitteln. Für die Zwecke dieses Dokuments werden Ausreißer als ungewöhnliche Ergebnisse betrachtet, die nicht zuverlässig wiederholt werden können. Tendenzen beziehen sich auf Ergebnisse, die sich regelmäßig ändern, wenn sie nach Zeit oder Reihenfolge der Ausgabe betrachtet werden. Es ist möglich, Muster zu erkennen, wenn man Daten in einer räumlichen Anordnung betrachtet, wie z. B. bei der Untersuchung von Ergebnissen, die in einer Plattenanordnung verteilt sind. Visualisierungshilfen wie Wärmekarten können helfen, Muster zu erkennen. Das Vorhandensein von Ausreißern, Tendenzen oder Mustern kann auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen hinweisen, einschließlich der Optimierung oder Reparatur des ALHS.

ANMERKUNG 1 Die statistische Berücksichtigung von Ausreißern geht über den Rahmen dieses Dokuments hinaus.

ANMERKUNG 2 Die in diesem Dokument vorgestellten Gleichungen reichen aus, um normal verteilte Volumendaten zu beschreiben. Wenn die Daten nicht normalverteilt sind, kann es notwendig sein, zusätzliche Informationen bereitzustellen, um die ALHS-Leistung angemessen zu beschreiben (siehe [2] für weitere Einzelheiten). So sind beispielsweise ALHS, die eine Tendenz aufweisen, sowie Mehrfachdosierungen zwei Fälle, in denen volumetrische Daten nicht normalverteilt sind.

5.3 Indizierung zur Verfolgung von Daten

5.3.1 Allgemeines

Bei mehreren verschiedenen Kanälen, Wiederholungen und Versuchsmöglichkeiten ist ein Identifikationsschema erforderlich, um den Überblick über die Daten zu behalten.

ANMERKUNG Weitere Erklärungen und Beispiele für das Indizierungssystem sind in [3] aufgeführt.

5.3.2 Indizierung aus der Perspektive des Kanals

Aus der Sicht des Flüssigkeitsdosierers kann jedes Abgabevolumen mit einer Indexnummer in Form eines geordneten Triplets ganzer Zahlen (l, m, n) versehen werden, dabei ist:

- l ein Index für den Dosierkanal und der Wert reicht von 1 bis L . Die Variable L ist die Anzahl der Dosierkanäle je ALHS. L kann von 1 für ein Einkanalgerät bis zu 384 oder mehr betragen;
- m ein Index für einen wiederholbaren Versuch, und der Wert reicht von 1 bis M . Die Variable M wird verwendet, um verschiedene Versuche unter verschiedenen Vergleichbedingungen zu verfolgen. Zum Beispiel Wiederholungen früherer Versuche, um die Vergleichpräzision oder die Drift über längere Zeitspannen zu bewerten;
- n ein Index für die Abgabereihenfolge innerhalb einer einzelnen Prüfung der Wiederholpräzision (Durchgang) und der Wert reicht von 1 bis N . Die Variable N ist die Anzahl der Wiederholungen in einer Prüfung der Wiederholpräzision (Durchgang), bei der die Volumina in einer kurzen Zeitspanne unter nahezu identischen Wiederholbedingungen abgegeben werden. Eine Prüfung der Wiederholpräzision kann die Verwendung mehrerer Mikroplatten erfordern.

Auf diese Weise wird das gemessene Volumen V der n -ten Abgabe durch den l -ten Kanal während des m -ten Versuchs durch das Symbol $V(l, m, n)$ angegeben.

In diesem Dokument wird keine Mindestanzahl von Wiederholungen für Routineprüfungen und eine Mindestanzahl von 10 Wiederholungen für die Kalibrierung von ALHS festgelegt (siehe ISO 23783-1:2022, 6.5). Die Anzahl der Wiederholungen (N) muss angegeben werden, wenn Wiederholbarkeitsdaten zur Berechnung von Durchschnittswerten oder Standardabweichungen verwendet werden, da die Zuverlässigkeit dieser deskriptiven Statistiken von der Anzahl der Wiederholungen abhängt.

Die Kanalperspektive wird empfohlen, um die volumetrische Leistung zu bewerten und festzustellen, ob bestimmte Kanäle korrekt arbeiten. Alternative Indizierungssysteme wie die Mikroplattenperspektive werden in 5.3.3 beschrieben. Beispiele für diese Systeme sind in Anhang A aufgeführt.

5.3.3 Indexierung aus der Perspektive der Mikroplatte

Wenn Volumina zur Messung in Mikroplatten gegeben werden, ist es üblich, nach Reihe, Kolonne und Platte zu indizieren. In Mikroplatten mit 96 und 384 Vertiefungen werden die Reihen üblicherweise mit Buchstaben bezeichnet (z. B. A bis H bzw. A bis P) und die Kolonnen sind nummeriert (1 bis 12 bzw. 1 bis 24). Diese Sichtweise wird für die Bewertung von Präzision, Richtigkeit oder Genauigkeit aus der Perspektive der Platte empfohlen. Die Indizierungssysteme schließen sich nicht gegenseitig aus. Wenn Volumenmessungen in Mikroplatten durchgeführt werden, können die Daten aus den Reihen, Kolonnen und Platten mit Hilfe von Kenntnissen über die Programmierung des Flüssigkeitsdosiersystems in die Reihenfolge der Kanäle, Läufe und Dosierungen übersetzt werden.

Es ist nicht erforderlich, verschiedene Platten als verschiedene Versuche zu betrachten. Zum Beispiel könnte ein 96er Spitzenkopf geprüft werden, indem eine Reihe von Abgaben in drei Platten mit 96 Vertiefungen vorgenommen werden. In diesem Fall können die Platten 1, 2 und 3 als Dosierwiederholungen $n = 1, 2$ und 3 angesehen werden, während alle drei Platten als Teil eines einzigen Versuchs betrachtet werden.

ANMERKUNG 1 Ein Beispiel für das oben beschriebene Szenario ist in Abschnitt A.5 enthalten.

ANMERKUNG 2 Häufig besteht Interesse an Variationen „innerhalb der Platte“ oder an Variationen und Mustern zwischen verschiedenen Platten. Wenn zum Beispiel innerhalb einer Platte Muster beobachtet werden, kann es von Interesse sein, ob sich das Muster auf weiteren Platten wiederholen lässt. Auch bei der Bewertung verschiedener ALHS für eine bestimmte Anwendung kann es sinnvoll sein, die Daten aus der Plattenperspektive zu bewerten, ohne die Anordnung der unabhängigen Kanäle zu berücksichtigen, und so einfach die Gesamtplattenpräzision von zwei verschiedenen Systemen zu vergleichen.

5.4 Deskriptive Statistiken auf der Basis einzelner Kanäle

5.4.1 Allgemeines

Ein ALHS führt in der Regel eine Reihe von N Wiederholabgaben des Zielvolumens durch, die gemittelt werden, um das tatsächliche Abgabevolumen zu berechnen. Diese N -Wiederholungen werden in der Regel innerhalb einer kurzen Zeitspanne unter Wiederholbedingungen durchgeführt und als „Durchgang“ bezeichnet. Das ALHS kann so programmiert werden, dass einem Durchgang eine oder mehrere Vorab-Abgaben von Prüfflüssigkeit vorausgehen. Vorab-Abgaben sollten nach einer Zeit der Inaktivität des ALHS oder nach Änderungen der ALHS-Parameter (z. B. Zielvolumen, Flüssigkeitsklasse, Prüfflüssigkeit) durchgeführt und dann als Abfall entsorgt werden. Die Vergleichspräzision zwischen Versuchen (M) wird erhöht, wenn jeder Durchgang unter ähnlichen, genau definierten Prüfbedingungen gestartet wird.

5.4.2 Durchschnittliches Volumen

Das durchschnittliche Volumen, das von einem bestimmten Kanal während eines bestimmten Durchgangs abgegeben wird, ist in Gleichung (1) angegeben. Dieses durchschnittliche Volumen kann dann verwendet werden, um sowohl systematische als auch zufällige Messabweichungen zu berechnen.

$$\bar{V}(l,m) = \frac{1}{N} \times \sum_{n=1}^N V(l,m,n) \quad (1)$$

Dabei ist

$\bar{V}(l,m)$ der Durchschnitt aller N gemessenen Volumina von Kanal „ l “ während des Versuchs „ m “;

N die Anzahl der Wiederholabgaben in dem Durchgang;

$V(l,m,n)$ ein einzelnes gemessenes Volumen.

5.4.3 Systematische Messabweichung

Die systematische Messabweichung wird anhand der Abweichung des gemessenen mittleren Volumens vom Zielvolumen geschätzt. Wenn das ALHS so eingestellt ist, dass es ein Soll-Volumen von $V_T = 100 \mu\text{l}$ abgibt und dann ein tatsächliches Volumen von $97 \mu\text{l}$ abgibt, beträgt die systematische Messabweichung $-3 \mu\text{l}$ (absolute Messabweichung) oder -3% (relative Messabweichung). Die Bestimmung der systematischen Messabweichung eines einzelnen Kanals in einem einzigen Durchgang ergibt sich aus Gleichung (2). Gleichung (2) kann verallgemeinert und in jeder Situation angewendet werden, in der ein Messergebnis mit dem Zielvolumen verglichen werden soll.

Die systematische Messabweichung in der Normenreihe ISO 23783 beruht auf der üblichen Praxis in der Pipettenbranche und hat gegenüber ISO/IEC Guide 99:2007, 2.17 ein umgekehrtes Vorzeichen, da in der Normenreihe ISO 23783 das Zielvolumen als Referenzwert betrachtet wird.

$$e_S(l,m) = \bar{V}(l,m) - V_T \quad (2)$$

Dabei ist

$e_S(l,m)$ die systematische Messabweichung des Kanals „ l “ während des Versuchs „ m “, ausgedrückt in Volumeneinheiten;

V_T das Zielvolumen, also das Volumen, das abgegeben werden soll.

Die systematische Messabweichung kann auch relativ ausgedrückt werden, wie in Gleichung (3) gezeigt:

$$\eta_S(l,m) = \frac{\bar{V}(l,m) - V_T}{V_T} \times 100 \% \quad (3)$$

dabei ist $\eta_S(l,m)$ die relative systematische Messabweichung von Kanal „l“ während Versuch „m“.

Die Schätzung der systematischen Messabweichung kann durch Erhöhung der Anzahl der Messungen im Datensatz verbessert werden, entweder durch Erhöhung von N oder durch Durchführung mehrerer wiederholbarer Versuche und Summierung über N und M . Die Erhöhung von N ist in Gleichung (1) berücksichtigt, während die Summierung über mehrere Versuche in Gleichung (4) dargestellt ist.

$$\bar{V}(l) = \frac{1}{M \times N} \times \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N V(l,m,n) \quad (4)$$

Dabei ist

$\bar{V}(l)$ das mittlere gemessene Volumen von Kanal „l“;

M ist die Anzahl der Versuche, die in den Durchschnitt einfließen.

Gleichung (4) kann wie in Gleichung (5) dargestellt umgestellt werden, und das gleiche Ergebnis kann entweder durch Gleichung (4) oder durch die M wiederholbaren Ergebnisse von Gleichung (1) und deren Mittelwertbildung wie in Gleichung (5) dargestellt erhalten werden.

$$\bar{V}(l) = \frac{1}{M} \times \sum_{m=1}^M \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N V(l,m,n) = \frac{1}{M} \times \sum_{m=1}^M \bar{V}(l,m) \quad (5)$$

5.4.4 Zufällige Messabweichung

Die zufällige Messabweichung eines Kanals wird in der Regel durch Berechnung der Standardabweichung einer Reihe von N gemessenen Volumina unter Wiederholbedingungen bewertet, wie in Gleichung (6) dargestellt.

$$s_r(l,m) = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N [V(l,m,n) - \bar{V}(l,m)]^2}{N - 1}} \quad (6)$$

dabei ist $s_r(l,m)$ die zufällige Messabweichung von Kanal „l“ während Versuch „m“.

Diese Standardabweichung kann durch das durchschnittliche Volumen geteilt und mit 100 multipliziert werden, um sie in einen Prozentsatz umzurechnen, wie in Gleichung (7) gezeigt. Dies ist die empfohlene deskriptive Statistik für die zufällige Messabweichung und wird oft als Variationskoeffizient (CV, en: coefficient of variation) bezeichnet.

$$C_V(l,m) = \frac{s_r(l,m)}{\bar{V}(l,m)} \times 100 \% \quad (7)$$

dabei ist $C_V(l,m)$ der Variationskoeffizient von Kanal „l“ während Versuch „m“.

Die Schätzung der zufälligen Messabweichung kann auch dadurch verbessert werden, dass die Anzahl der Messungen im Datensatz erhöht wird, entweder durch Erhöhung von N oder durch die Durchführung mehrerer wiederholbarer Versuche und die Kombination der Ergebnisse. Die Erhöhung von N ist in Gleichung (6) berücksichtigt.

Die Mittelung des CV über mehrere Versuche kann mit Hilfe des quadratischen Mittelwerts erfolgen, wie in Gleichung (8) gezeigt. Gleichung (8) kann verwendet werden, wenn N in jedem Versuch gleich ist.

$$C_V(l) = \sqrt{\frac{\sum_{m=1}^M [C_V(l,m)]^2}{M}} \quad (8)$$

dabei ist $C_V(l)$ der Variationskoeffizient des Kanals „l“, der Daten aus mehreren Versuchen kombiniert.

CV-Ergebnisse sollten nicht durch einfache Mittelwertbildung (arithmetisches Mittel) kombiniert werden.

Bei der Kombination oder Mittelwertbildung von zufälligen Messabweichungen kommt es auf die genauen Einzelheiten der mathematischen Operation an, die je nach den Einzelheiten zu einem anderen Wert des CV-Ergebnisses führen können. Wird eine andere Gleichung als Gleichung (8) verwendet, so müssen die verwendeten Gleichungen so genau beschrieben werden, dass sie eindeutig zu verstehen sind [siehe 6.1.2 p)].

Beispiele für die Anwendung dieser Kanalstatistiken sind in Anhang A enthalten. Die Auswertung auf der Grundlage von Kanalstatistiken wird häufig verwendet, um festzustellen, ob die Kanäle ordnungsgemäß funktionieren.

5.5 Deskriptive Statistiken auf der Basis von Durchgangsreihenfolgen

In manchen Fällen ist es sinnvoll, die Daten auf der Basis von Durchgangsreihenfolgen zu betrachten. Während die Kanalanalyse nützlich ist, um festzustellen, ob ein Gerät repariert oder gewartet werden muss, kann die Analyse der Durchgangsreihenfolge während der Verfahrensentwicklung besonders wertvoll sein, um festzustellen, ob das Protokoll für die Dosierung von Flüssigkeiten richtig optimiert ist, um systematische Tendenzen während der Flüssigkeitsabgabe zu verhindern. Beispielsweise können einige Programmierungsentscheidungen zu einem „First-Shot-Effekt“ führen, bei dem die $n = 1$ -Abgabe durchweg größer oder kleiner ist als die nachfolgenden Abgaben.

Das mittlere Volumen auf der Basis von Durchgangsreihenfolgen $\bar{V}(n)$ kann nach Gleichung (9) berechnet werden.

$$\bar{V}(n) = \frac{1}{L \times M} \times \sum_{l=1}^L \sum_{m=1}^M V(l,m,n) \quad (9)$$

Dabei ist

$\bar{V}(n)$ der Mittelwert des gemessenen Volumens der „n“-ten Abgabe aller Kanäle und aller Versuche;

L die Anzahl der Kanäle im ALHS.

ANMERKUNG Der Fall, dass nur ein Versuch durchgeführt wird ($M = 1$), kann in Gleichung (9) und Gleichung (10) berücksichtigt werden.

Zusätzlich zum Volumen der Durchgangsreihenfolge kann eine zufällige Messabweichung der Durchgangsreihenfolge mit Gleichung (10) berechnet und mit Gleichung (11) als CV ausgedrückt werden. Diese Statistiken können nützlich sein, um festzustellen, ob sich die zufällige Messabweichung oder der CV während der Dosierrihenfolge ändert. Wenn zum Beispiel eine Einwegpipettenspitze mehrmals verwendet wird, kann sich der CV mit der Zeit erhöhen.

$$s_r(n) = \sqrt{\frac{\sum_{l=1}^L \sum_{m=1}^M [V(l,m,n) - \bar{V}(n)]^2}{L \times M - 1}} \quad (10)$$

dabei ist $s_r(n)$ die Standardabweichung der n -ten Dosierung über alle Kanäle und die Kombination von Daten aus mehreren Versuchen.

$$C_V(n) = \frac{s_r(n)}{\bar{V}(n)} \times 100 \% \quad (11)$$

dabei ist $C_V(n)$ der Variationskoeffizient der n -ten Dosierung über alle Kanäle und die Kombination von Daten aus mehreren Versuchen.

5.6 Deskriptive Statistiken für ganze Datensätze

Das große Durchschnittsvolumen ist nützlich, um die Gesamtrichtigkeit bei einem konkreten Zielvolumen zu bestimmen; es ist das arithmetische Mittel aller gemessenen Volumina im Datensatz und wird nach Gleichung (12) berechnet. Das große Durchschnittsvolumen kann analog zu Gleichung (2) in eine systematische Messabweichung und analog zu Gleichung (3) in eine relative systematische Messabweichung umgerechnet werden.

$$\bar{V}_{GA} = \frac{1}{L \times M \times N} \times \sum_{l=1}^L \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N V(l,m,n) \quad (12)$$

dabei ist $\bar{V}_{GA}$ das gesamte Durchschnittsvolumen, das aus allen Kanälen, allen Wiederholungen und allen Versuchen berechnet wurde.

Der Gesamt-CV ($C_{V,OA}$) umfasst Beiträge von zufälligen Messabweichungen innerhalb jedes einzelnen Kanals und auch Beiträge von systematischen Unterschieden zwischen den Kanälen. In einigen Fällen ist der Gesamt-CV von besonderem Interesse und kann mit Hilfe von Gleichung (13) berechnet werden.

$$C_{V,OA} = \frac{\sqrt{\frac{1}{(L \times M \times N - 1)} \times \sum_{l=1}^L \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N [V(l,m,n) - \bar{V}_{GA}]^2}}{\bar{V}_{GA}} \times 100 \% \quad (13)$$

dabei ist $C_{V,OA}$ der gesamte Variationskoeffizient aller Messungen innerhalb des Datensatzes.

5.7 Unterschiede zwischen den Kanälen

Systematische Unterschiede zwischen den Kanälen sind von Belang, wenn es darum geht, Schwankungen in den Versuchsergebnissen zu begrenzen oder auszugleichen, und auch, wenn es darum geht, den Gesamt-CV in einem System zu verbessern.

Eine Möglichkeit, die Unterschiede zwischen den Kanälen zu begrenzen, besteht darin, Grenzwerte für die systematische Messabweichung festzulegen und diese auf jeden Kanal anzuwenden. Bei der Festlegung oder Bewertung von Spezifikationen für die systematische Messabweichung ist daher zu berücksichtigen, ob die Grenzwerte für jeden einzelnen ausgewerteten Kanal gelten oder nur für die aus dem Gesamtvolumen berechnete systematische Messabweichung.

Die Unterschiede zwischen den Kanälen können auch als Kanal-zu-Kanal-CV quantifiziert werden, der wie in Gleichung (14) berechnet wird.

$$C_{V,C2C} = \frac{\sqrt{\frac{1}{(L-1)} \times \sum_{l=1}^L [\bar{V}(l) - \bar{V}_{GA}]^2}}{\bar{V}_{GA}} \times 100 \% \quad (14)$$

dabei ist $C_{V,C2C}$ der Variationskoeffizient der von den einzelnen Kanälen abgegebenen mittleren Mengen.

Der Kanal-zu-Kanal-CV muss nicht in allen Fällen angegeben oder berechnet werden. Er kann jedoch nützlich sein, um festzustellen, ob der CV von Kanal zu Kanal einen wesentlichen Beitrag zum Gesamt-CV leistet.