

Proficiency Tests

DLA

food
cosmetics
consumer goods
www.dla-lvu.de

Auswertungs-Bericht

Laborvergleichsuntersuchung

DLA 41/2017

Nicotin in E-Zigaretten-Liquid

Dienstleistung Lebensmittel Analytik GbR
Waldemar-Bonsels-Weg 170
22926 Ahrensburg, Germany

proficiency-testing@dla-lvu.de www.dla-lvu.de

Koordinator der LVU:
Dr. Gerhard Wichmann

Allgemeine Informationen zur Eignungsprüfung (EP)
General Information on the proficiency test (PT)

<i>EP-Anbieter</i> <i>PT-Provider</i>	DLA - Dienstleistung Lebensmittel Analytik GbR Gesellschafter: Dr. Gerhard Wichmann und Dr. Matthias Besler-Scharf Waldemar-Bonsels-Weg 170, 22926 Ahrensburg, Germany Tel. ++49-(0)4532-9183358 Mob. ++49(0)171-1954375 Fax. ++49(0)4102-9944976 eMail. proficiency-testing@dla-lvu.de
<i>EP-Nummer</i> <i>PT-Number</i>	DLA 41/2017
<i>EP-Koordinator</i> <i>PT-Coordinator</i>	Dr. Gerhard Wichmann
<i>Status des EP-Bericht</i> <i>Status of PT-Report</i>	Abschlussbericht / Final report (13. Februar 2018) Gültig ist die jeweils letzte Version/Korrektur des Berichts. Sie ersetzt alle vorangegangenen Versionen. Only the latest version/correction of the report is valid. It replaces all preceding versions.
<i>EP-Bericht Freigabe</i> <i>PT-Report Authorization</i>	Dr. Matthias Besler-Scharf (Technischer Leiter / Technical Manager) - <i>gezeichnet / signed M. Besler-Scharf</i> Dr. Gerhard Wichmann (QM-Beauftragter / Quality Manager) - <i>gezeichnet / signed G. Wichmann</i> Datum / Date: 13. Februar 2018
<i>Unteraufträge</i> <i>Subcontractors</i>	Falls im Rahmen der Eignungsprüfung eine Prüfung der Gehalte, Homogenität und Stabilität von EP-Parametern durchgeführt wurde, hat DLA diese im Unterauftrag vergeben. In case the analysis of the content, homogeneity and stability of PT-parameters was part of the proficiency test, the determinations were subcontracted by DLA.
<i>Vertraulichkeit</i> <i>Confidentiality</i>	Die Teilnehmerergebnisse sind im EP-Bericht in anonymisierter Form mit Auswertenummern benannt. Daten einzelner Teilnehmer werden ausschließlich nach vorheriger Zustimmung des Teilnehmers an Dritte weitergegeben. Participant result are named anonymously with evaluation numbers in the PT report. Data of individual participants will be passed on to third parties only with prior consent of the participant.

Inhalt

1. Einleitung.....	4
2. Durchführung.....	4
2.1 Untersuchungsmaterial.....	4
2.1.1 Homogenität.....	5
2.1.2 Stabilität.....	6
2.2 Probenversand und Informationen zur Untersuchung.....	6
2.3 Ergebnisübermittlung.....	6
3. Auswertung.....	7
3.1 Konsenswert der Teilnehmer (zugewiesener Wert).....	7
3.2 Robuste Standardabweichung.....	7
3.3 Wiederholstandardabweichung.....	7
3.4 Vergleichsstandardabweichung.....	8
3.5 Ausschluss von Ergebnissen und Ausreißer.....	8
3.6 Zielstandardabweichung (für die Eignungsbeurteilung).....	9
3.6.1 Allgemeines Modell nach Horwitz.....	10
3.6.2 Auswertung eines Versuchs zur Präzision.....	11
3.6.3 Werte aus Erkenntnissen.....	11
3.7 z-Score.....	12
3.8 z'-Score.....	13
3.9 Variationskoeffizient (VKR).....	13
3.10 Quotient S*/opt.....	14
3.11 Standardunsicherheit.....	14
4. Ergebnisse.....	15
4.1 Nicotin in g/100g.....	16
5. Dokumentation.....	19
5.1 Angaben der Teilnehmer.....	19
5.1.1 Primärdaten.....	19
5.1.2 Analytische Methoden.....	20
5.2 Homogenität.....	21
5.2.1 Trendlinienfunktion der Teilnehmerergebnisse.....	21
5.3 Probenanschreiben: Inform. zur Eignungsprüfung (EP).....	22
6. Verzeichnis der Teilnehmer in alphabetischer Reihenfolge.....	23
7. Verzeichnis relevanter Literatur.....	24

1. Einleitung

Die Teilnahme an Laborvergleichsuntersuchungen (LVU) bzw. Eignungsprüfungen (PT) ist ein unverzichtbares Element für das Qualitäts-Management-System eines jeden, mit der Untersuchung von Lebensmitteln, Futtermitteln, kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen befassten Labors. Die Durchführung von Laborvergleichsuntersuchungen ermöglicht den teilnehmenden Laboren die eigene analytische Kompetenz unter realen Bedingungen nachzuweisen. Gleichzeitig erhalten sie wertvolle Daten für die erforderliche Verifizierung oder Validierung der durchgeführten Untersuchungsmethode [1, 5].

Das Ziel von DLA ist es, LVU für ausgesuchte Parameter in praxisrelevanten Konzentrationen und Matrices anzubieten.

Durchführung und Auswertung der vorliegenden Laborvergleichsuntersuchung erfolgten nach den technischen Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17043 (2010) und DIN ISO 13528-2009 bzw. ISO 13528-2015 [2, 3].

2. Durchführung

2.1 Untersuchungsmaterial

Bei dem Untersuchungsmaterial handelt es sich um eine Mischung aus einer Liquid-Basis-Lösung, einem Aroma („Sahne-Zitrone“) und Nicotin.

Ca. 0,5 kg des Materials wurden homogenisiert. Es wurde eine homogene, klare Flüssigkeit erhalten.

Die fertige Probe wurde in ein 1000 ml Glasgefäß abgefüllt.

Anschließend wurden die Proben zu Portionen von ca. 10 g in in Glasfläschchen abgefüllt und chronologisch nummeriert.

Die Zusammensetzung der LVU-Proben ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Zusammensetzung der DLA-Probe

Zutaten	Gehalt
Liquid-Basis-Lösung (50% Glycerin/ 50% Propylenglycol)	94,0 g / 100 g
Aroma „Sahne-Zitrone“ (Zutaten: Propylenglycol, natürliche und künstliche Aromastoffe)	5,00 g / 100 g
Nicotin	1,00 g / 100 g

Hinweis: Die metrologische Rückführung von Temperatur, Masse und Volumen bei der Herstellung der LVU-Proben wird mittels DAkks-kalibrierter Referenzmaterialien gewährleistet.

2.1.1 Homogenität

Bei der eingesetzten LVU-Probe handelt es sich um eine augenscheinlich klare, homogene leichtflüssige Lösung. Es wurde auf eine analytische Überprüfung der Homogenität vor dem Abfüllen der Proben verzichtet.

Die Berechnung der Wiederholstandardabweichung S_r der Doppelbestimmungen der Teilnehmer wurde als Homogenitätskriterium für diese LVU herangezogen. Sie liegt für diese LVU bei 0,85%. Die Wiederholstandardabweichung ist als sehr niedrig zu bewerten, siehe auch Tab. 2.

Desweiteren wurde die Homogenität anhand der **Trendlinien-Funktion der Teilnehmerergebnisse für die chronologisch abgefüllten Einzel-Proben** charakterisiert. Die maximalen Abweichungen der Trendlinie vom Mittelwert lagen für Nicotin im Bereich von bis ca. 0,85% der Zielstandardabweichungen σ_{pt} (s. 5.2 Homogenität) und können daher als niedrig betrachtet werden.

Falls die Kriterien für eine ausreichende Homogenität des Probenmaterials bezüglich eines Parameters nicht erfüllt sind, werden die Auswirkungen auf die Zielstandardabweichung geprüft und ggf. erfolgt die Bewertung der Ergebnisse der Teilnehmer mittels z'-Score unter Berücksichtigung der Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes (s. 3.8 und 3.11) [3].

2.1.2 Stabilität

Bei den Proben handelt es sich um eine hinreichend konservierte, handelsübliche E-Zigaretten-Lösung, so dass die Lagerstabilität bezüglich der Haltbarkeit der Probe (Verderb) und des Gehalts an Nicotin während des Untersuchungszeitraums gewährleistet ist.

2.2 Probenversand und Informationen zur Untersuchung

An jeden Teilnehmer wurden in der 48. Kalenderwoche 2017 zwei Portionen des Untersuchungsmaterials verschickt. Die Untersuchungsverfahren wurden freigestellt. Die Untersuchungen waren durchzuführen bis spätestens 26. Januar 2018.

Mit dem Proben-Anschreiben wurden den Teilnehmern u.a. nachstehende Informationen mitgeteilt:

Generell empfehlen wir vor der Analyse, insbesondere bei kleinen Analyseneinwaagen, eine repräsentative Probenmenge entsprechend guter Laborpraxis zu homogenisieren.

Bitte beachten Sie die beiliegenden Informationen zur Eignungsprüfung.

(siehe Dokumentation unter Punkt 5.3 EP-Informationen)

2.3 Ergebnisübermittlung

Die Ergebnisabgabe erfolgte einheitlich mittels an die teilnehmenden Labore übergebenen Übermittlungstabellen (per eMail).

Zur statistischen Auswertung kamen die abschließend als Mittelwert der nummerierten Proben angegebenen Gehalte der Analyten. Für die Berechnung der Wiederhol- und Vergleichsstandabweichung wurden auch die Einzelwerte der Doppelbestimmungen herangezogen.

Abgefragt und dokumentiert wurden Einzelergebnisse, Angaben zur Wiederfindung und Stichpunkte zur durchgeführten Methode.

Falls Teilnehmer mehrere Ergebnisse für denselben Parameter abgegeben haben, die mit unterschiedlichen Methoden erhalten wurden, wurden diese Ergebnisse mit derselben Auswertenummer mit einem Buchstaben als Suffix unter Angabe der jeweiligen Methode ausgewertet.

Von 11 Teilnehmern haben 10 Teilnehmer ihre Ergebnisse fristgerecht abgegeben. 1 Teilnehmer hat keine Ergebnisse abgegeben.

3. Auswertung

3.1 Konsenswert der Teilnehmer (zugewiesener Wert)

Für die Auswertung wurde als zugewiesener Wert (X_{pt}) der robuste Mittelwert der eingesandten Ergebnisse verwendet („Konsenswert der Teilnehmer“). Die Berechnung erfolgt nach Algorithmus A gemäß Anhang C der ISO 13528 [3].

Voraussetzung ist, dass die Mehrzahl der Ergebnisse der teilnehmenden Laboratorien einer Normalverteilung unterliegen bzw. unimodal und symmetrisch verteilt sind. Hierzu erfolgt eine Prüfung der Verteilung u.a. anhand der Kern-Dichte-Schätzung [3, 12].

Falls Hinweise für Quellen von höherer Variabilität, wie z.B. eine bimodale Verteilung der Ergebnisse, vorliegen, werden Ursachen dafür gesucht. In Frage kommt häufig die Verwendung unterschiedlicher Untersuchungsmethoden. Ist dies der Fall, werden nach Möglichkeit getrennte Auswertungen mit eigenen zugewiesenen Werten (X_{pti}) vorgenommen.

Die Durchführung der Bewertung wird in der Regel ab 7 Ergebnissen durchgeführt, in begründeten Fällen ist eine Bewertung auch ab 5 Ergebnisse zulässig.

Die tatsächlichen Messergebnisse sind anzugeben. Einzelergebnisse die außerhalb des angegebenen Messbereiches eines teilnehmenden Labors liegen (z.B. mit der Angabe > 25 mg/kg oder $< 2,5$ mg/kg) oder die Angabe „0“ werden für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt [3].

3.2 Robuste Standardabweichung

Zum Vergleich mit der Zielstandardabweichung σ_{pt} (Standardabweichung für die Eignungsbeurteilung) wird die robuste Standardabweichung (S^*) der eingesandten Ergebnisse verwendet. Die Berechnung erfolgt nach Algorithmus A gemäß Anhang C der ISO 13528 [3].

3.3 Wiederholstandardabweichung

Die Wiederholstandardabweichung S_r basiert auf den laborinternen Standardabweichungen der (ausreißerfreien) Einzelergebnisse der Teilnehmer, die jeweils unter Wiederholbedingungen, d.h. Analysen an derselben Probe von demselben Bearbeiter mit demselben Gerät im gleichen Labor innerhalb kurzer Zeit, ermittelt wurden. Sie charakterisiert die mittlere Streuung der Ergebnisse innerhalb der Laboratorien [3] und wird von DLA als Hinweis für die Homogenität des Untersuchungsmaterials herangezogen.

Sofern die Einzelergebnisse der Teilnehmer vorliegen, erfolgt die Berechnung der Wiederholstandardabweichung S_r , auch als Standardabweichung innerhalb der Laboratorien S_w bezeichnet, nach: [3, 4].

Die relative Wiederholstandardabweichung in Prozent des Mittelwerts ist als Variationskoeffizient VK_r bei den statistischen Kenndaten im Ergebnisteil mit angegeben, sofern die Einzelergebnisse der Teilnehmer vorliegen.

3.4 Vergleichsstandabweichung

Die Vergleichsstandabweichung S_R stellt eine laborübergreifende Schätzung der Standardabweichung für die Bestimmung des jeweiligen Parameters anhand der (ausreißerfreien) Einzelergebnisse der Teilnehmer dar. Sie berücksichtigt sowohl die Wiederholstandardabweichung als auch die Standardabweichung zwischen den Laboratorien. Vergleichsstandardabweichungen von LVUs können von Vergleichsstandabweichungen von RVs abweichen, da die beteiligten Laboratorien bei LVUs i.d.R. unterschiedliche interne Bedingungen und Methoden zur Bestimmung der Messwerte benutzen. In der vorliegenden Auswertung bezieht sich die Angabe der Vergleichsstandardabweichung daher nicht auf eine spezifische Messmethode, sondern charakterisiert annähernd die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Laboratorien untereinander. Vorausgesetzt der Einfluss von Homogenität und Stabilität des Probenmaterials sind zu vernachlässigen.

Sofern die Einzelergebnisse der Teilnehmer vorliegen, erfolgt die Berechnung der Vergleichsstandabweichung S_R nach: [3, 4].

Die relative Vergleichsstandardabweichung in Prozent des Mittelwerts ist als Variationskoeffizient VK_R bei den statistischen Kenndaten im Ergebnisteil mit angegeben, sofern die Einzelergebnisse der Teilnehmer vorliegen, und die Bedeutung unter 3.9 näher erläutert.

3.5 Ausschluss von Ergebnissen und Ausreißer

Ergebnisse können vorab von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden, wenn offensichtliche grobe Fehler, wie z. B. falsche Einheiten, Dezimalstellen oder Angaben für einen falschen Prüfgegenstand vorliegen [2]. Auch wenn ein Ergebnis z.B. mit einem Faktor >10 deutlich vom Mittelwert abweicht und einen Einfluss auf die robuste Statistik hat, kann ein Ergebnis von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden [3].

Alle Ergebnisse sollen mit mindestens 2 signifikanten Stellen (gültige Ziffern) angegeben werden. Die Angabe von 3 Stellen ist i.d.R. ausreichend.

Ergebnisse, die mit unterschiedlichen Verfahren erhalten wurden und zu einer erhöhten Variabilität und/oder zu einer bi- oder mehrmodalen Verteilung der Ergebnisse führen, werden separat behandelt oder, wenn dafür zu wenige Ergebnisse vorliegen, ausgeschlossen. Hierfür erfolgt die Prüfung der Ergebnisse anhand der Kern-Dichte-Schätzung [3, 12].

Auf Ausreißer wird mittels robuster Statistik geprüft: Ergebnisse, die um mehr als das Dreifache der robusten Standardabweichung vom robusten Mittelwert abweichen, werden als Ausreißer eingestuft [3]. Ermittelte Ausreißer werden informativ genannt sofern gleichzeitig der z-Score des Teilnehmers < -2 oder > 2 ist. Aufgrund der Anwendung der robusten Statistik werden Ausreißer nicht ausgeschlossen, sofern keine anderen Gründe vorliegen [3].

3.6 Zielstandardabweichung (für die Eignungsbeurteilung)

Die Zielstandardabweichung des zugewiesenen Wertes σ_{pt} (= Standardabweichung für die Eignungsbeurteilung) kann nach unten dargestellten, unterschiedlichen Verfahren bestimmt werden.

Sofern ein akzeptabler Quotient S^*/σ_{pt} vorliegt, wird für die Eignungsbeurteilung bevorzugt die Zielstandardabweichung des allgemeinen Modells nach Horwitz verwendet, da diese in der Regel für Auswertungen von Laborvergleichsuntersuchungen, bei denen von den Teilnehmern unterschiedliche Analysemethoden eingesetzt werden, geeignet ist. Die Zielstandardabweichung aus der Auswertung von Präzisionsdaten eines Versuchs leitet sich dagegen aus Ringversuchen mit vorgegebener Analysemethode ab.

In Fällen, in denen beide o.g. Modelle ungeeignet sind, wird die Zielstandardabweichung anhand von Werten aus Erkenntnissen nach 3.6.3 ermittelt.

Zur Information werden, sofern verfügbar, jeweils die z-Scores beider Modelle in der Auswertung angegeben.

Zur Bewertung der Ergebnisse wurde in der vorliegenden LVU die Zielstandardabweichung des allgemeinen Modells nach Horwitz (s. 3.6.1) verwendet. Zusätzlich wurde die Standardunsicherheit berücksichtigt und die Ergebnisse mittels z'-Score bewertet (s. 3.6.8). Die angegebene Zielstandardabweichung „zur Information“ wurde nach ASU §64 [14] berechnet, siehe 3.6.2.

3.6.1 Allgemeines Modell nach Horwitz

Anhand der in zahlreichen LVUs für unterschiedliche Parameter und Analysemethoden erhaltenen statistischen Kenndaten hat Horwitz ein allgemeines Modell für die Schätzung der Vergleichsstandardabweichung σ_R abgeleitet [6]. Später wurde das Modell von Thompson für bestimmte Konzentrationsbereiche modifiziert [10]. Die Vergleichsstandardabweichung σ_R kann als relative Zielstandardabweichung σ_{pt} in % des zugewiesenen Wertes verwendet werden und nach untenstehenden Gleichungen berechnet werden [3]. Dabei wird für die Konzentration c der zugewiesene Wert X_{pt} eingesetzt.

Gleichungen	Konzentrationsbereiche	entspricht
$\sigma_R = 0,22c$	$c < 1,2 \times 10^{-7}$	$< 120 \mu\text{g}/\text{kg}$
$\sigma_R = 0,02c^{0,8495}$	$1,2 \times 10^{-7} \leq c \leq 0,138$	$\geq 120 \mu\text{g}/\text{kg}$
$\sigma_R = 0,01c^{0,5}$	$c > 0,138$	$> 13,8 \text{ g}/100\text{g}$

mit c = Massenanteil des Analyten (als relative Größe, z.B. $1 \text{ mg}/\text{kg} = 1 \text{ ppm} = 10^{-6} \text{ kg}/\text{kg}$)

3.6.2 Auswertung eines Versuchs zur Präzision

Aus der Vergleichsstandardabweichung σ_R und der Wiederholstandardabweichung σ_r eines Versuchs zur Präzision einer Methode (Ringversuch oder LVU) kann unter Berücksichtigung der Anzahl der Wiederholmessungen m der Teilnehmer in der vorliegenden Vergleichsuntersuchung die Zielstandardabweichung σ_{pt} abgeleitet werden [3]:

$$\sigma_{pt} = \sqrt{\sigma_R^2 - \sigma_r^2 (m-1/m)}$$

Die in Tabelle 2 angegebenen relativen Wiederholstandardabweichungen (RSD_r) und relativen Vergleichsstandardabweichungen (RSD_R) wurden in Ringversuchen mittels der angegebenen Methoden ermittelt.

Die dort gekennzeichneten resultierenden Zielstandardabweichungen σ_{pt} wurden zur Information zusätzlich bei den Kennzahlen angegebenen.

Tabelle 2: Relative Wiederholstandardabweichungen (RSD_r) und relative Vergleichsstandardabweichungen (RSD_R) gemäß ausgewählter Auswertungen von Versuchen zur Präzision und die resultierende Zielstandardabweichung σ_{pt} [14]

Parameter	Matrix	Mittelwert (g/100)	RSD_r (%)	RSD_R (%)	σ_{pt} (%)	Methode / Literatur
Nicotin	Tabak	0,7	20,0	40,0	37,4	GC/14
Nicotin	Tabak	1,0	25,2	44,8	41,1	GC/14
Nicotin	Tabak	1,5	22,4	37,3	33,8	GC/14
Nicotin	Tabak	3,5	11,2	28,8	27,7 ¹	GC/14

¹ in der Auswertung (s. Abschnitt 4) zur Information verwendeter Wert

3.6.3 Werte aus Erkenntnissen

Die Zielstandardabweichung kann für die Eignungsbeurteilung auf einen Wert festgesetzt werden, der dem Leistungsfähigkeitsniveau entspricht, das der Koordinator für ein wünschenswertes Ziel für die teilnehmenden Laboratorien hält [3].

3.7 z-Score

Der z-Score wird herangezogen zur Beurteilung der Ergebnisse der teilnehmenden Labore. Er besagt um welches Vielfache der Zielstandardabweichung (σ_{pt}) das Ergebnis (x_i) des betreffenden Teilnehmers vom zugewiesenen Wert (x_{pt}) abweicht [3].

Die Berechnung erfolgt nach:

$$z_i = \frac{(x_i - x_{pt})}{\sigma_{pt}}$$

Die Anforderungen an die Analytik gelten im Allgemeinen als erfüllt, wenn

$$-2 \leq z \leq 2 .$$

Der für die Eignungsprüfung gültige z-Score wird in der Auswertung mit z-Score (σ_{pt}) bezeichnet, während der als z-Score (Info) bezeichnete Wert rein informativen Charakter hat. Die beiden z-Scores werden mit den unterschiedlichen Zielstandardabweichungen nach 3.6 berechnet.

3.7.1 Warn- und Eingriffssignale

Gemäß der ISO 13528 für statistische Verfahren für Eignungsprüfungen wird empfohlen, dass ein Ergebnis, das einen z-Wert $> 3,0$ oder $< -3,0$ ergibt, als „Eingriffssignal“ zu werten ist [3]. Gleichmaßen ist ein z-Wert $> 2,0$ oder $< -2,0$ als „Warnsignal“ zu beurteilen. Ein einzelnes „Eingriffssignal“ oder aber „Warnsignale“ bei zwei aufeinander folgenden LVU-Runden sind als Beleg dafür zu werten, dass eine Anomalie aufgetreten ist, die untersucht werden muss. Eine Fehler- bzw. Ursachenanalyse kann durch Prüfung des Analysenablaufs inkl. Verständnis und Umsetzung der Messung durch das Personal, Einzelheiten des Messablaufs, Kalibrierung von Geräten und Zusammensetzung von Reagenzien, Übertragungs- bzw. Berechnungsfehler, Richtigkeit und Präzision sowie Einsatz von Referenzmaterial durchgeführt werden. Falls notwendig, muss auf die Probleme durch angemessene Korrekturmaßnahmen reagiert werden [3].

DLA stellt in den z-Score-Abbildungen die Grenzen für die Warn- und Eingriffssignale als gelbe bzw. rote Linien dar. Die jeweiligen Werte haben gemäß ISO 13528 nur Gültigkeit sofern ≥ 10 Ergebnisse vorliegen [3].

3.8 z'-Score

Der z'-Score kann u.a. zur Beurteilung der Ergebnisse der teilnehmenden Labore herangezogen werden, wenn die Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes berücksichtigt werden muss (s. 3.11). Der z'-Score drückt das Verhältnis der Abweichung des Ergebnisses (x_i) des betreffenden Teilnehmers vom zugewiesenen Wert zur Wurzel aus der Quadratsumme von Zielstandardabweichung (σ_{pt}) und Standardunsicherheit ($U(x_{pt})$) aus [3].

Die Berechnung erfolgt nach:

$$z'_i = \frac{x_i - x_{pt}}{\sqrt{\sigma_{pt}^2 + u_{(x_{pt})}^2}}$$

Sofern eine Bewertung der Ergebnisse mittels z'-Score erfolgt, haben wir im Folgenden den Ausdruck im Nenner als Zielstandardabweichung σ_{pt}' definiert.

Die Anforderungen an die Analytik gelten im Allgemeinen als erfüllt, wenn

$$-2 \leq z' \leq 2 .$$

Zu Warn- und Eingriffssignalen siehe 3.7.1.

3.9 Variationskoeffizient (VK_R)

Der Variationskoeffizient (VK_R) der Vergleichspräzision (= relative Vergleichsstandardabweichung) errechnet sich aus der Vergleichsstandardabweichung S_R und dem Mittelwert [4, 13]:

$$VK_R = \frac{S_R * 100}{\bar{x}}$$

Im Gegensatz zur Standardabweichung als ein Maß für die absolute Variabilität gibt der VK_R die relative Variabilität innerhalb eines Datenbereichs an. Während ein niedriger VK_R von z.B. < 5-10% als Beleg für einen homogenen Ergebnissatz gelten kann, deutet ein VK_R von mehr als 50% auf eine „starke Inhomogenität der statistischen Masse“ hin, sodass die Eignung für bestimmte Anwendungszwecke wie die Beurteilung von Höchstwertüberschreitungen oder die Leistungsbeurteilung der teilnehmenden Laboratorien ggf. nicht mehr gegeben sein kann [3].

3.10 Quotient S^*/σ_{pt}

In Anlehnung an den HorRat-Wert kann die Bewertung einer Laborvergleichsuntersuchung als aussagekräftig gelten, wenn der Quotient von robuster Standardabweichung S^* und Zielstandardabweichung σ_{pt} nicht über 2 liegt. Ein über 2 liegender Wert bedeutet, dass die Präzision nicht zufriedenstellend ist, d.h., dass die Präzision aus analytischen Gründen zu variabel ist oder die festgestellte Variation höher ist als für die angewandte Methode geschätzt wurde. Somit ist eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse nicht gewährleistet [3].

3.11 Standardunsicherheit

Jeder zugewiesene Wert ist mit einer Standardunsicherheit behaftet, die von der Analysenmethode, Unterschieden der eingesetzten Analysenmethoden, dem Probenmaterial und der Anzahl der Teilnehmer (P) einer LVU beeinflusst wird. Die Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes ($U_{(x_{pt})}$) wird für die vorliegende LVU wie folgt berechnet [3]:

$$u_{(x_{pt})} = 1,25 \times \frac{s^*}{\sqrt{p}}$$

Ist $U_{(x_{pt})} \leq 0,3 \sigma_{pt}$ muss die Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes nicht berücksichtigt werden [3]. Ein deutliches Überschreiten des Wertes von 0,3 ist ein Hinweis darauf, dass die Zielstandardabweichung ggf. zu gering für die Standardunsicherheit des zugewiesenen Wertes gewählt wurde.

Der Quotient $U_{(x_{pt})}/\sigma_{pt}$ ist in den Kenndaten angegeben.

4. Ergebnisse

Alle folgenden Tabellen sind anonymisiert. Den teilnehmenden Instituten wird mit dem Versand dieser Auswertung ihre individuelle Auswertenummer mitgeteilt.

In der oberen Tabelle sind die Kenndaten aufgeführt:

Kenndaten
Anzahl der Messergebnisse
Anzahl der Ausreißer
Mittelwert
Median
Robuster Mittelwert (X_{pt})
Robuste Standardabweichung (S^*)
Variationskoeffizient (VK_{S^*}) in %
Anzahl mit m Wiederholmessungen
Wiederholstandardabweichung (S_r)
Variationskoeffizient (VK_r) in %
Vergleichsstandardabweichung (S_R)
Variationskoeffizient (VK_R) in %
Zielkenndaten:
Zielstandardabweichung σ_{pt} oder σ_{pt}'
Zielstandardabweichung zur Information
untere Grenze des Zielbereichs ($X_{pt} - 2\sigma_{pt}$)*
obere Grenze des Zielbereichs ($X_{pt} + 2\sigma_{pt}$)*
Quotient S^*/σ_{pt} oder S^*/σ_{pt}'
Standardunsicherheit $U_{(X_{pt})}$
Quotient $U_{(X_{pt})}/\sigma_{pt}$ oder $U_{(X_{pt})}/\sigma_{pt}'$
Ergebnisse im Zielbereich
Prozent im Zielbereich

* Zielbereich berechnet mit z-Score oder z'-Score

In der unteren Tabelle sind die Ergebnisse der teilnehmenden Labore auf 3 gültige Stellen formatiert dargestellt**:

Auswertenummer	Parameter [Einheit / Unit]	Abweichung	z-Score	z-Score	Hinweis
Evaluation number		Deviation	σ_{pt}	(Info)	Remark

** Im Dokumentationsteil sind die Ergebnisse so angegeben wie sie von den Teilnehmern übermittelt wurden.

4.1 Nicotin in g/100g**Vergleichsuntersuchung / Proficiency Test**

Kenndaten	
Anzahl der Messergebnisse	10
Anzahl der Ausreißer	0
Mittelwert	1,01
Median	1,01
Robuster Mittelwert (\bar{x}_{pt})	1,01
Robuste Standardabweichung (S^*)	0,0866
Variationskoeffizient (VK_{S^*})	8,58%
Anzahl mit 2 Wiederholmessungen	10
Wiederholstandardabweichung (S_r)	0,00856
Variationskoeffizient (VK_r)	0,846%
Vergleichsstandardabweichung (S_R)	0,0933
Variationskoeffizient (VK_R)	9,21%
<i>Zielkenndaten:</i>	
Zielstandardabweichung σ_{pt}'	0,0529
Zielstandardabweichung (zur Information)	0,279
Untere Grenze des Zielbereichs	0,903
Obere Grenze des Zielbereichs	1,11
Quotient S^*/σ_{pt}'	1,6
Standardunsicherheit $U(x_{pt})$	0,0342
Quotient $U(x_{pt})/\sigma_{pt}'$	0,65
Ergebnisse im Zielbereich	8
Prozent im Zielbereich	80,0%

Anmerkungen zu den Kenndaten:

Die Zielstandardabweichung wurde nach dem Modell nach Horwitz berechnet (s. 3.6.1). Zusätzlich wurde die Standardunsicherheit berücksichtigt und die Ergebnisse mittels z'-Score bewertet (s. 3.6.8). Die angegebene Zielstandardabweichung „zur Information“ wurde nach ASU §64 LFGB T 60.00-6 berechnet, siehe 3.6.2.

Die Verteilung der Ergebnisse zeigte eine leicht erhöhte Variabilität. Der Quotient S^*/σ_{pt}' lag unter 2,0. Die Variationskoeffizienten VK_r und VK_R liegen im Bereich von etablierten Werten für die eingesetzten Bestimmungsmethoden (vgl. 3.6.2) und belegen eine akzeptable Variabilität der Ergebnisse.

Der Quotient $U(x_{pt})/\sigma_{pt}'$ liegt mit 0,65 über 0,3, ist aber aufgrund der anderen Kenndaten und der Verwendung unterschiedlicher Bestimmungsmethoden akzeptabel.

80% der Ergebnisse lagen im Zielbereich.

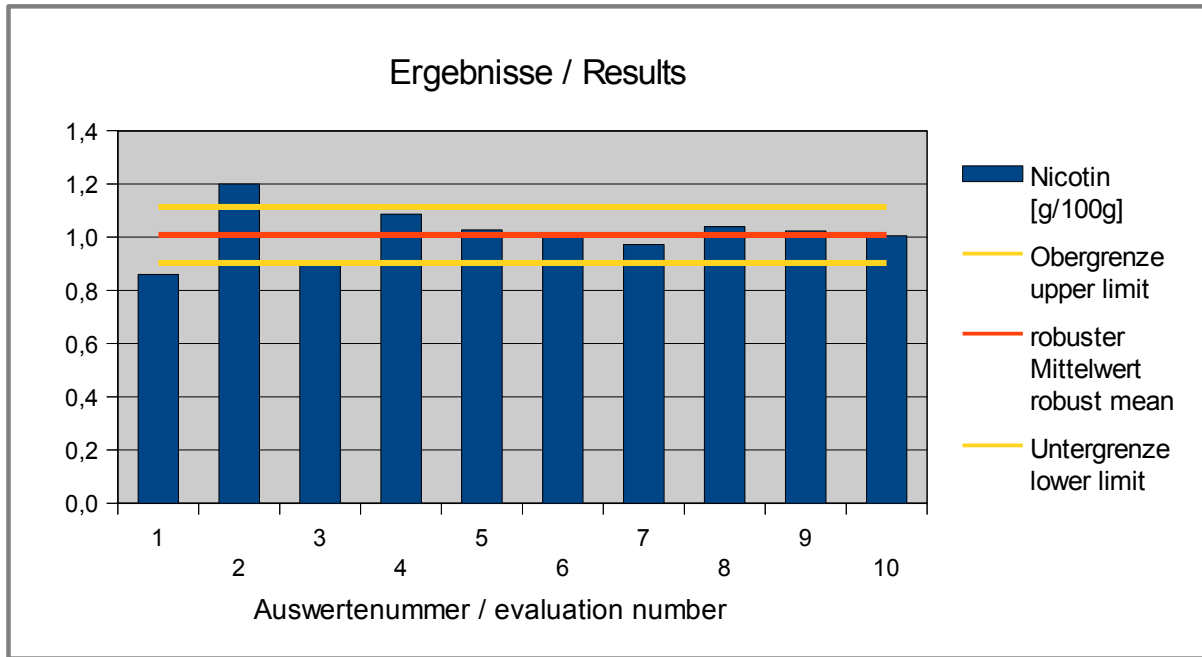


Abb. / Fig. 1: Ergebnisse/ Results Nicotin

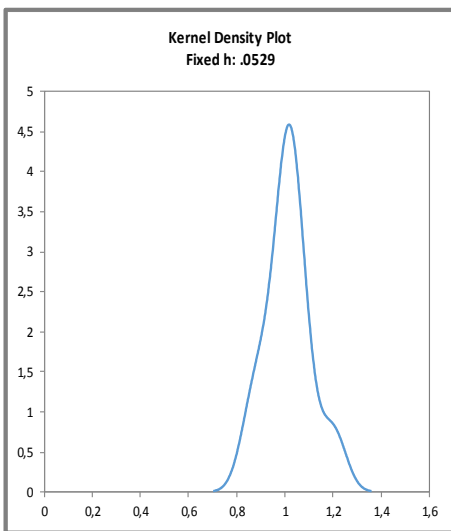


Abb. / Fig. 2: Kerndichte-Schätzung der Ergebnisse (mit $h = \sigma_{pt}$ von X_{pt})

Kernel density plot of results (with $h = \sigma_{pt}$ of X_{pt})

Anmerkung:

Die Kerndichte-Schätzung zeigt eine symmetrische Verteilung der Ergebnisse mit zwei leichten Schultern (bei 0,8 g/100g und bei 1,2 g/100g), die auf die zwei Teilnehmerergebnisse außerhalb des Zielbereichs zurückgehen.

Ergebnisse der Teilnehmer:
Results of Participants:

Auswertenummer Evaluation number	Nicotin [g/100g]	Abweichung [mg/kg] Deviation [mg/kg]	z'-Score (σ_{pt})	z-Score (Info)	Hinweis Remark
1	0,860	-0,149	-2,8	-0,53	
2	1,20	0,191	3,6	0,68	
3	0,910	-0,0987	-1,9	-0,35	
4	1,09	0,0778	1,5	0,28	
5	1,03	0,0193	0,36	0,069	
6	1,00	-0,00472	-0,089	-0,017	
7	0,972	-0,0367	-0,69	-0,13	
8	1,04	0,0313	0,59	0,11	
9	1,02	0,0145	0,27	0,052	
10	1,01	-0,00272	-0,051	-0,0097	

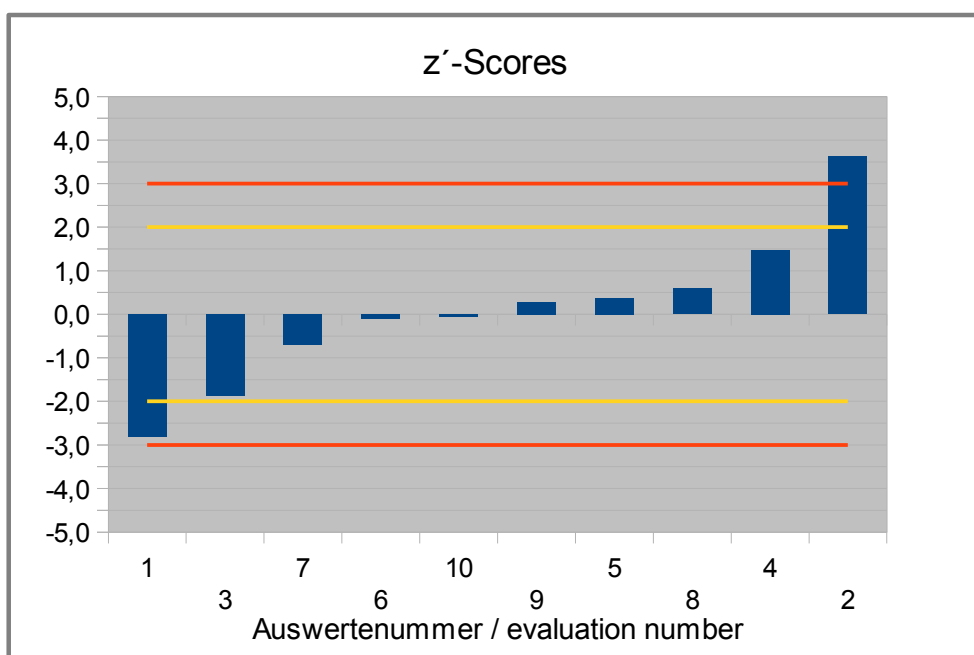


Abb. / Fig. 3: z'-Scores Nicotin

5. Dokumentation

Hinweis: Angaben in englischer Sprache wurden von DLA nach bestem Wissen ins Deutsche übersetzt (ohne Gewähr der Richtigkeit).

5.1 Angaben der Teilnehmer

5.1.1 Primärdaten

Teilnehmer	Proben-Nr. I	Proben-Nr. II	Datum d. Analyse	Ergebnis (Mittel)	Ergebnis I	Ergebnis II	Bestimmungsgrenze	Inkl. WF	Wiederfindungsrate [%]
Participant	Sample No. I	Sample No. II	Date of analysis	Result (Mean)	Result I	Result II	Limit of quantification	Incl. RR	Recovery rate [%]
			Tag/Monat	g/100g	g/100g	g/100g	g/100g	ja / nein	in %
1	2	46	18.01.18	0,86	0,855	0,867	0,0014	nein	100
2	3	45	25/01	1,2	1,2	1,2		ja	105
3	11	37	12.01.18	0,91	0,91	0,9	0,14	nein	97,17
4	28	20	24.01.18	1,0865	1,0863	1,08665	0,0002	nein	98,1
5	14	34	27.12.17	1,028	1,027	1,029	0,02	nein	-
6	18	30	04.01.18	1,00	1,01	1,00	0,2	nein	98,5
7	19	29	10.01.18	0,972	0,979	0,965	0,08	nein	100,61
8	9	39	18.12.2017 03.01.2018	1,04	1,05	1,03	0,0003	ja	105
9	8	40	05.12.17	1,02325	1,026	1,0205	5mg/kg	nein	
10	13	35	21.12.17	1,01	0,99	1,02	0,010	nein	100

5.1.2 Analytische Methoden

Teilnehmer	Methodenbeschreibung	Probenvorbereitung	Messmethode	Kalibrierung und Referenzmaterial	Wiederfindung mit gleicher Matrix	Methode akkreditiert	Sonstige Hinweise
Participant	Method description	Sample preparation	Measuring method	Calibration and reference Material	Recovery with same matrix	Method accredited	Further remarks
					ja / nein	ja / nein	
1	In Anlehnung an DGVV Information 213-578, Verfahren 01	hohe Verdünnung (Faktor ca. 4.000)	GC/MSD im SIM	ext. Nikotin-Standards	nein	nein	Test, ob Verfahren zur Nikotinbestg. in der Luft für Materialproben prinzipiell geeignet ist
2	GC-MS Analyse nach Verdünnung mit org. Lösungsmittel			Interner Standard		nein	
3	B 04.006.02	0,2 g / 20 ml n-Heptan, 30 min. Ultraschallbad		Nikotin 98,61 % Charge: S7222577615	ja	Bereichs-Akkreditiert	
4	IPA wurde zur Probe gegeben und 30 Min. geschüttelt. IPA wurde anschließend mittels GC-FID analysiert (basierend auf Linearitätsplot des Nikotinstandards)	IPA Extraktion über 30 Min. extraction for 30mins auf dem Orbitalschüttler, RPM 167	GC-FID mittels Kappillarsäulen.	Interner standard verwendet bei der Präparation und Analyse	ja	Ja (für Rauch-Kondensat)	
5	Hausmethode	Einwaage von ca. 300 mg wird mit 10 ml Isopropanol verdünnt, anschließend mit GC gemessen und ausgewertet	GC-FID	Kalibrierung mit Nikotinsalicylat gelöst in Isopropanol	nein	Ja	Das Ergebnis von Probe 34 setzt sich nicht aus 2 Messwerten zusammen, weil der zweite Wert gestrichen wurde.
6	QSA-O-2102-01	Einwaage 100 mg + 10 ml iso-Propanol mit internem Standard	GC-FID	interner Standard: Heptadecan; Referenzm. Nikotinsalicylat	ja	ja	
7	M318150501 Hausmethode	Verdünnen mit Eluent A/Membranfiltration	HPLC/DAD	Nicotine (Sigma) >99%	ja	ja	Bestimmungsgrenze für Probenverdünnung 1:100
8	internes Verfahren GC-MS	Einwaage je nach zu erwartendem Konzentrationsbereich (niedrig/hoch); Zugabe von NaOH-Lösung und Extraktionslösung; über definierten Zeitraum schütteln; organische Phase nach Filtration zügig eingesetzt für Messung	GC-MS; in Anlehnung an ASU § 35 LMBG T60.00-6 (2012-06)	6 Kalibrierpunkte bis 500 mg/L; nikotinhaltiger Produktstandard	ja	ja	Probe No. 09 war undicht beim Auspacken - Produktaustritt. Ausreichend Material für Analytik vorhanden; zusätzliche Bestimmung der Dichte, da Kennzeichnung nikotinhaltiger Nachfüllflüssigkeiten für E-Zigaretten in [mg/mL] erfolgt; Dichte: 1,148 g/ml = 12,45 mg/ml Nikotin
9	Hausmethode	Extrahiert mit alkalischem Methanol	LC-MS		nein	nein	
10	MP 2119 rev 1 - HPLC-UV/Vis			Externe Kalibration N3876-5ML (-)-Nicotine sigma	ja	nein	

5.2 Homogenität

5.2.1 Trendlinienfunktion der Teilnehmerergebnisse

Aus der Gegenüberstellung der aufsteigenden Probennummern und den Messergebnissen der Teilnehmer lässt sich die Homogenität des chronologisch abgefüllten LVU-Materials anhand der Trendlinien-Funktion charakterisieren:

Nicotin			
Zielstandardabweichung σ_{pt}	0,0529		g/100g
Probennummern	2 - 46		
Anzahl der Proben	20		
Steigung	0,0000450		
Trendlinienbereich	1,0130	-	1,0121 g/100g
Abweichung Trendlinie	1,0126	\pm	0,000450 g/100g
Prozent von σ_{pt}	0,851	%	

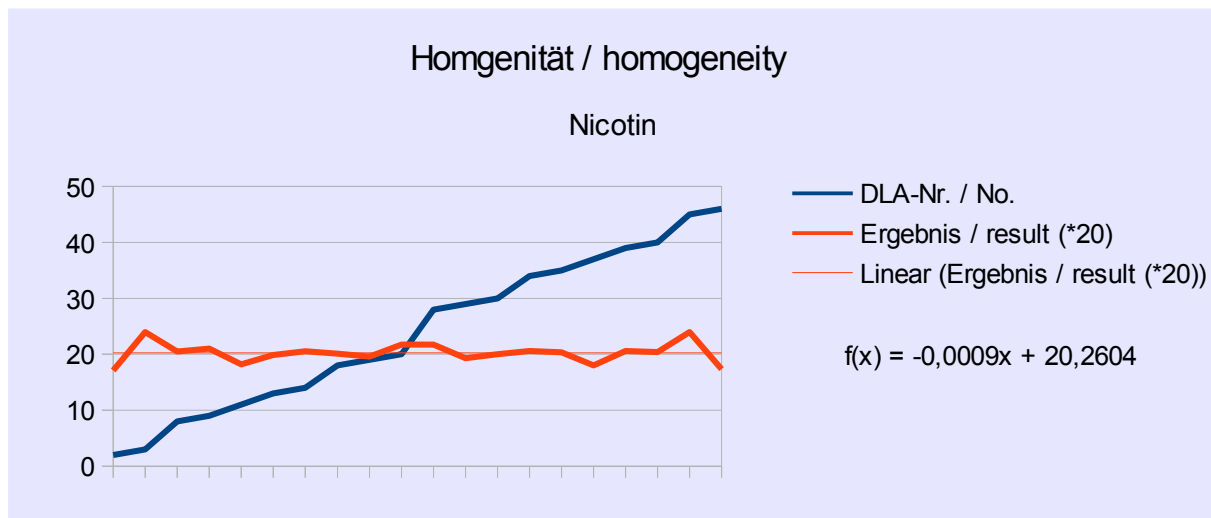


Abb./Fig. 4:
 Trendfunktion Probennummern vs. Ergebnisse (*20 dargestellt)
 trend line function sample number vs. results (*20 shown)

5.3 Probenanschreiben: Inform. zur Eignungsprüfung (EP)

Vor der LVU werden dem Teilnehmern im Proben-Anschreiben folgende Informationen mitgeteilt:

Informationen zur Eignungsprüfung (EP)

EP-Nummer	DLA 41-2017
EP-Name	Nikotin in E-Zigaretten-Liquid
Probenmatrix*	Proben I + II: E-Zigaretten-Liquid
Probenzahl und Probenmenge	2 identische Proben I + II: je 10 g
Lagerungsinformation	Proben I + II: gekühlt 2 - 10 °C
Verwendungszweck	Ausschließlich für Laboruntersuchungen (Qualitätskontrollproben)
Parameter	quantitativ: Nikotin
Untersuchungsmethoden	Methode ist freigestellt
Hinweise zur Analyse	Die Untersuchung der Eignungsprüfung soll entsprechend einer laborüblichen Routineanalyse vorgenommen werden. Generell empfehlen wir vor der Analyse, insbesondere bei kleinen Analyseneinwaagen, eine repräsentative Probenmenge entsprechend guter Laborpraxis zu homogenisieren.
Ergebnisangabe	Es werden die Einzelergebnisse für die beiden Proben, sowie die Mittelwerte als Endergebnisse, berechnet aus der Doppelbestimmung (Probe I und Probe II), in die Ergebnisabgabe-Datei eingetragen. Die Wiederfindung, wenn durchgeführt, ist in die Rechnung mit einzubeziehen.
Einheiten	g/100g
Anzahl von signifikanten Stellen	Mindestens 2
Weitere Angaben:	Zur Information ist anzugeben: <ul style="list-style-type: none"> - Datum der Analyse - DLA-Nr. der Probe I und II - Bestimmungsgrenze - Angabe inkl. Wiederfindung - Wiederfindung wurde mit gleicher Matrix bestimmt. - Methode ist akkreditiert
Ergebnisabgabe	Die Ergebnisabgabe-Datei wird per eMail übermittelt an: pt@dla-lvu.de
Abgabetermin	spätestens 26. Januar 2018
Auswertebereich	Der Auswertebereich wird voraussichtlich 6 Wochen nach Abgabetermin der Ergebnisse fertiggestellt und per eMail als PDF-Datei zugesandt.
Koordinator und Ansprechpartner der EP	Dr. Gerhard Wichmann

*Die Kontrolle der Mischungshomogenität wird von DLA durchgeführt. Die Prüfung der Gehalte, Homogenität und Stabilität von EP-Parametern wird von DLA im Urterauftrag vergeben.

6. Verzeichnis der Teilnehmer in alphabetischer Reihenfolge

Teilnehmer / Participant	Ort / Town	Land / country

[Die Adressdaten der Teilnehmer wurden für die allgemeine Veröffentlichung des Auswertebereichs nicht angegeben.]

[The address data of the participants were deleted for publication of the evaluation report.]

7. Verzeichnis relevanter Literatur

1. DIN EN ISO/IEC 17025:2005; Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien / General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
2. DIN EN ISO/IEC 17043:2010; Konformitätsbewertung - Allgemeine Anforderungen an Eignungsprüfungen / Conformity assessment - General requirements for proficiency testing
3. ISO 13528:2015 & DIN ISO 13528:2009; Statistische Verfahren für Eignungsprüfungen durch Ringversuche / Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons
4. ASU §64 LFGB: Planung und statistische Auswertung von Ringversuchen zur Methodvalidierung / DIN ISO 5725 series part 1, 2 and 6 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results
5. Verordnung / Regulation 882/2004/EU; Verordnung über über amtliche Kontrollen zur Überprüfung der Einhaltung des Lebensmittel- und Futtermittelrechts sowie der Bestimmungen über Tiergesundheit und Tierschutz / Regulation on official controls performed to ensure the verification of compliance with feed and food law, animal health and animal welfare rules
6. Evaluation of analytical methods used for regulation of food and drugs; W. Horwitz; Analytical Chemistry, 54, 67-76 (1982)
7. The International Harmonised Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Laboratories ; J.AOAC Int., 76(4), 926 - 940 (1993)
8. A Horwitz-like funktion describes precision in proficiency test; M. Thompson, P.J. Lowthian; Analyst, 120, 271-272 (1995)
9. Protocol for the design, conduct and interpretation of method performance studies; W. Horwitz; Pure & Applied Chemistry, 67, 331-343 (1995)
10. Recent trends in inter-laboratory precision at ppb and sub-ppb concentrations in relation to fitness for purpose criteria in proficiency testing; M. Thompson; Analyst, 125, 385-386 (2000)
11. The International Harmonised Protocol for the Proficiency Testing of Analytical Chemistry Laboratories; Pure Appl Chem, 78, 145 - 196 (2006)
12. AMC Kernel Density - Representing data distributions with kernel density estimates, amc technical brief, Editor M Thompson, Analytical Methods Committee, AMCTB No 4, Revised March 2006 and Excel Add-in Kernel.xla 1.0e by Royal Society of Chemistry
13. EURACHEM/CITAC Leitfaden, Ermittlung der Messunsicherheit bei analytischen Messungen (2003); Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement (1999)
14. ASU §64 LFGB T 60.00-6, Bestimmung des Nikotingehaltes in Tabak und Tabakerzeugnisse, GC-Verfahren (Juni 2012)

DLA 41/2017 - Nicotin in E-Zigaretten-Liquid

Von 11 Teilnehmern haben 10 Teilnehmer fristgerecht Ergebnisse eingereicht, ein Teilnehmer hat keine Ergebnisse eingereicht. Die Auswertung von Nicotin in E-Zigaretten-Liquid erfolgte mit der Zielstandardabweichung des allgemeinen Modells nach Horwitz. Zusätzlich wurde die Standardunsicherheit berücksichtigt und die Ergebnisse mittels z'-Score bewertet. 80 % der Ergebnisse der Teilnehmer lagen im Zielbereich. Details zu den einzelnen Parametern sind dem Auswertebereicht zu entnehmen.

3 Teilnehmer hatten ihren Sitz im Europäischen Ausland (Italien, Ungarn, Schweden) und ein Teilnehmer in Singapur.