



Rapporti

ISTISAN

12/29



Controllo della qualità interno:
manuale per i laboratori di analisi chimiche.
Quarta edizione (2011) del
Nordtest Report TR 569



ISSN 1123-3117

Traduzione italiana
A cura di M. Patriarca,
A. Menditto e P. Stacchini

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Controllo della qualità interno:
manuale per i laboratori di analisi chimiche.
Quarta edizione (2011) del Nordtest Report TR 569**

Traduzione italiana

A cura di
Marina Patriarca, Antonio Menditto e Paolo Stacchini
Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
12/29

Istituto Superiore di Sanità

ConTrollo della qualità interno: manuale per i laboratori di analisi chimiche. Quarta edizione (2011) del Nordtest Report TR 569. Traduzione italiana.

A cura di Marina Patriarca, Antonio Menditto e Paolo Stacchini
2012, x, 46 p. Rapporti ISTISAN 12/29

Attraverso il controllo della qualità interno (CQI) i laboratori di analisi possono monitorare la qualità delle prestazioni analitiche, dimostrare il proprio livello di qualità, identificare azioni preventive e di miglioramento continuo. In questo manuale vengono presentati, in forma semplice e discorsiva, i principi del CQI e viene descritto nel dettaglio come pianificare e attuare un programma di CQI che sia idoneo per gli scopi a cui il lavoro del laboratorio è destinato. Vengono descritti i tipi di campioni da utilizzare e i due modelli di carte di controllo più semplici e utili per il lavoro quotidiano (la carta delle medie o carta X e la carta degli intervalli o carta R). In particolare vengono fornite indicazioni su come fissare la linea centrale e i limiti di controllo, in base a criteri statistici oppure ai requisiti che i risultati debbono soddisfare, illustrate da numerosi esempi relativi principalmente ad analisi ambientali.

Parole chiave: Controllo della qualità interno; Carte di controllo; Laboratori di analisi chimiche; Sistema di gestione per la qualità

Istituto Superiore di Sanità

Internal quality conTroll: handbook for chemical laboratories. Fourth edition (2011) of the Nordtest Report TR 569. Italian translation.

Edited by Marina Patriarca, Antonio Menditto and Paolo Stacchini
2012, x, 46 p. Rapporti ISTISAN 12/29 (in Italian)

Internal quality control (IQC) is a powerful tool available to analytical laboratories for monitoring the quality of analytical performance, documenting their level of quality and identifying preventive actions and strategies for continuous improvement. In this handbook the principles of IQC are presented simply and clearly. Detailed guidance is given about how to plan and implement a fit for purpose IQC programme, describing which types of control samples should be used and when and how to implement two simple control charts (the average chart, or X-chart, and the range chart, or R-chart) which have proven most useful in everyday laboratory work. In particular, guidance is given on how to establish the central line and the control limits, both when they are based on statistical principles or on stated requirements for the quality of the analytical results. Several practical examples, mainly from environmental analysis, are also presented.

Key words: Internal quality control; Control chart; Chemical laboratories; Quality management system

Si ringrazia la Dr.ssa Maria Belli del Servizio Metrologia Ambientale, Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale, per i preziosi commenti alla traduzione.

Si ringrazia inoltre la sig.ra Valeria Patriarca per il supporto editoriale e grafico fornito nella preparazione del manoscritto.

Titolo originale: *Internal QUALITY CONTROLL. Handbook for Chemical Laboratories*. 4th ed. Oslo: Nordic Innovation Centre; 2011. (Nordtest Report TR 569). Testo in inglese disponibile all'indirizzo: <http://www.nordtest.info/index.php/technical-reports.html>

Per la versione inglese: © *Nordic Innovation Centre* 2011

Per la versione italiana: © *Nordic Innovation Centre* 2011; © *Istituto Superiore di Sanità* 2012

Per informazioni su questo documento scrivere a: marina.patriarca@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo testo come segue:

A cura di Patriarca M, Menditto A e Stacchini P (Ed). *ConTrollo della qualità interno: manuale per i laboratori di analisi chimiche. Quarta edizione (2011) del Nordtest Report TR 569. Traduzione italiana*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/29)

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

Istituto Superiore di Sanità
viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Prefazione alla traduzione italiana	iii
Copertina dell'edizione originale	v
Prefazione	vii
Informazioni per i lettori	ix
1. Introduzione	1
2. Incertezza di misura e riproducibilità intralaboratorio	3
3. Requisiti per la qualità analitica	9
4. Principi per la costruzione delle carte di controllo	11
5. Tipi di carte di controllo	13
6. Tipologie di campioni di controllo	15
7. Definizione dei limiti di controllo	17
8. Allestimento di un programma di CQI.....	21
9. Interpretazione su base giornaliera dei dati del CQI	23
10. Valutazione a lungo termine di dati del CQI.....	25
11. Altri usi dei dati di CQI e delle carte di controllo	27
12. Terminologia ed equazioni	29
13. Tabelle.....	33
14. Esempi.....	35
15. Riferimenti bibliografici.....	46

PREFAZIONE ALLA TRADUZIONE ITALIANA

I laboratori di analisi, eseguono quotidianamente prove finalizzate a valutare la presenza e il contenuto di sostanze chimiche, agenti microbici, parametri fisici e altro in contesti riconducibili direttamente o indirettamente a tematiche di carattere ambientale e/o sanitario.

Al fine di garantire la qualità delle prestazioni dei laboratori particolare rilevanza assume il controllo della qualità del dato analitico.

Garantire che la qualità di ogni singolo risultato sia idonea per lo scopo previsto è un compito arduo, che richiede la pianificazione e l'attuazione di un monitoraggio continuo delle prestazioni analitiche e la messa in atto di strategie basate prevalentemente su principi statistici e finalizzate ad individuare e prevenire eventuali problemi connessi alla qualità analitica.

La Guida Nordtest "Il controllo della qualità", prendendo spunto dai folletti (Troll) del folklore nordeuropeo, affronta con chiarezza e semplicità, senza peraltro diminuire il rigore delle conclusioni, gli aspetti chiave del controllo di qualità interno, dettando le regole che, se applicate fedelmente, aiutano l'analista ad avere ragione di quegli eventi, che talvolta appaiono inesplicabili, che minacciano la qualità dei risultati. Le considerazioni di cui sopra hanno una valenza di carattere gestionale in quanto la corretta applicazione del controllo di qualità interno è un requisito fondamentale per garantire la conformità alla norme relative al riconoscimento della competenza dei laboratori di analisi (es. ISO/IEC 17025 e ISO 15189).

Dal punto di vista dei fondamenti e della terminologia la Guida è perfettamente allineata alle norme/linee guida internazionali concernenti la metrologia (es. ISO/IEC Guide 99, EURACHEM/CITAC Guide CG4, ISO 8258).

La traduzione in italiano che qui presentiamo ci auguriamo contribuisca a diffondere e ad armonizzare le misure per il controllo di qualità interno, fornendo un utile strumento a tutti gli operatori dei laboratori di analisi e contribuendo così al miglioramento continuo della garanzia della qualità dei dati prodotti.

I curatori



norden

Nordtest

NT TECHNICAL REPORT

TR 569
Edition 4

Approved
2011 - 11

NORDTEST REPORT TR 569



**Internal
QUALITY
CONTROLL**

**Handbook for
Chemical Laboratories**

NORDTEST
a Nordic Innovation Centre brand

Nordic Innovation
Stonsberggata 25
NO-0170 OSLO
Norway

Telephone +47 47 61 44 00
Fax +47 22 56 55 65
ISSN 0283-7234

nordtest@nordtest.info

Copertina dell'edizione originale

PREFAZIONE

Lo scopo del Trollbook è di fornire una guida pratica per il controllo interno della qualità (CQI). È scritto per quanti sono impegnati di routine nell'esecuzione di analisi di laboratorio.

La prima versione del manuale *Handbook of internal quality control in water laboratories* (1) fu preparata nel 1984 e una versione riveduta, più conosciuta sotto il nome "*Trollboken*" (2), è stata stampata nel 1986 in Norvegia. In seguito il manuale è stato tradotto in molte altre lingue ed è stato ampiamente utilizzato come uno strumento nei laboratori chimici di routine - specialmente in quelli ambientali. Questa nuova versione [NdT: quarta edizione] è migliorata e ampliata e il suo scopo è - come è sempre stato - quello di essere uno strumento pratico che gli analisti possono utilizzare nel loro lavoro quotidiano con i metodi analitici.

Durante gli anni trascorsi dalla preparazione della prima versione, ci sono stati molti sviluppi nel settore della qualità analitica. Prima di tutto i requisiti per l'accreditamento dei laboratori analitici hanno rappresentato una spinta sui laboratori stessi affinché fornissero evidenza della propria qualità analitica. Il controllo interno della qualità è una parte importante di questa dimostrazione. Da quando è stata introdotta la prima edizione della norma relativa all'accreditamento dei laboratori di prova, ISO/IEC 17025 [NdT: ora alla sua seconda edizione (3)], è aumentata l'attenzione sui concetti di incertezza di misura e di riferibilità a campioni (di riferimento) sia per quanto riguarda i metodi chimici che quelli microbiologici. Quando i laboratori devono stimare l'incertezza di misura, i risultati del controllo interno della qualità sono essenziali. Tutte queste nuove esigenze hanno reso necessaria una revisione del *Trollbook*.

L'organizzazione del testo è stata in parte cambiata e, inoltre, i capitoli sono stati riveduti e aggiornati. È stato anche elaborato un certo numero di nuovi esempi pratici per dimostrare l'applicabilità di questa linea guida in diversi campi della chimica analitica.

La descrizione della preparazione di soluzioni per la taratura e per il CQI per l'analisi di acque è stata eliminata dalla nuova versione del *Trollbook* dal momento che questa attività è descritta adeguatamente nelle nuove norme ISO e CEN.

La compilazione e la redazione di questo testo sono state rese possibili grazie al sostegno finanziario del Nordic Innovation Centre/Nordest, progetto 04038, e anche della Environmental Protection Agency svedese. Sarebbe stato altresì impossibile realizzare questo lavoro senza il contributo di un gruppo di lavoro composto da:

Håvard Hovind, NIVA, Norvegia
Bertil Magnusson, SP, Svezia
Mikael Krysell and Ulla Lund, Eurofins A/S, Danimarca
Irma Mäkinen, SYKE, Finlandia

Per i preziosi commenti sui contenuti si ringraziano Håkan Marklund, *Environmental Protection Agency* svedese, Annika Norling, SWEDAC, Roger Wellum, IRMM, e un ringraziamento particolare va a Elisabeth Prichard, LGC, Gran Bretagna, a Marina Patriarca, Antonio Menditto e Valeria Patriarca, ISS, Italia per i loro numerosi commenti. Siamo anche in debito con i molti chimici analitici interessati alla materia per i loro validi suggerimenti. Il gruppo di lavoro ringrazia anche Petter Wang, Norvegia, che ha creato i disegni del *Troll* nel *Trollbook* originale, e Timo Vänni, Finlandia, che ha preparato le nuove illustrazioni.

Questo manuale (quarta edizione del nuovo Trollbook sul Controllo interno della Qualità, 2011) può essere scaricato dal sito <http://www.nordtest.info/index.php/technical-reports.html> come technical report TR 569.

INFORMAZIONI PER I LETTORI

Il Trollbook inizia, dopo un'introduzione, con due capitoli (Capitoli 2 e 3) che trattano argomenti generali in merito alla qualità analitica, con particolare riferimento al controllo interno di qualità. Segue un capitolo introduttivo alla costruzione delle carte di controllo (Capitolo 4). Gli strumenti per questa attività sono descritti nei capitoli seguenti: carte di controllo (Capitolo 5), campioni di controllo (Capitolo 6) e limiti di controllo (Capitolo 7). Il Capitolo 8 riassume quanto detto nei precedenti capitoli e descrive come implementare un programma di controllo interno della qualità.

L'utilizzo dei dati del controllo interno della qualità è descritto nei successivi due capitoli. Il Capitolo 9 illustra l'interpretazione dei dati del controllo interno della qualità dopo ogni corsa analitica, mentre il Capitolo 10 illustra come il programma di controllo della qualità dovrebbe essere riesaminato periodicamente per verificare se è ancora idoneo per tenere sotto controllo la qualità delle analisi.

I dati del controllo della qualità possono essere usati anche per scopi diversi dal controllo della qualità di ogni corsa analitica. Il Capitolo 10 precisa come le informazioni sulla riproducibilità intralaboratorio, lo scostamento sistematico e la ripetibilità possono essere desunte dai dati del controllo interno della qualità e il Capitolo 11 fornisce esempi di altri usi dei dati del controllo della qualità e dei principi per la realizzazione di carte di controllo.

I Capitoli 12 e 13 forniscono definizioni, equazioni e tabelle utili per il controllo interno della qualità e per l'utilizzo dei dati delle carte di controllo.

Il Capitolo 14 contiene nove esempi che illustrano come costruire le carte di controllo, nonché esempi pratici di applicazione delle regole di controllo e del riesame annuale, descritti nei Capitoli 9 e 10. Nell'Esempio 8 viene presentato un riesame dettagliato dei limiti di controllo e la definizione di nuovi limiti di controllo sulla base di dati aggiuntivi.

Il Capitolo 15 riporta un elenco dei riferimenti bibliografici e di altra letteratura consigliata.

Alcuni simboli e abbreviazioni usati in questo manuale sono riportati sotto. Le definizioni dei termini sono riportate nel Capitolo 12.

s	Scarto tipo
\bar{x}	Valore medio
R_w	Riproducibilità intralaboratorio
MRC	Materiale di Riferimento Certificato
AL^{\S}	Limite di Azione (<i>Action Limit</i>)
WL^{\S}	Limite di Allarme (<i>Warning Limit</i>)
LC	Linea Centrale
CQI	Controllo della qualità interno

[§] NdT: sono state mantenute le abbreviazioni riferite ai termini in lingua inglese per evitare la confusione tra le due sigle in italiano.

1. INTRODUZIONE

In accordo alla norma ISO/IEC 17025:5.9 (3): “Il laboratorio deve disporre di procedure di tenuta sotto controllo della qualità per monitorare la validità delle prove e delle tarature effettuate. I dati risultanti devono essere registrati in modo che le tendenze siano rilevabili e, quando fattibile, devono essere applicate tecniche statistiche per riesaminare i risultati. Il monitoraggio deve essere pianificato e riesaminato e può comprendere [...] la tenuta sotto controllo della qualità interna § [...] I dati di tenuta sotto controllo della qualità devono essere analizzati e, qualora si dimostrino al di fuori dei criteri predefiniti, devono essere adottate azioni pianificate per correggere il problema e per prevenire che siano riportati risultati non corretti”.

§ NdT: intesa come “controllo interno della qualità”, si veda il testo in inglese della norma.

Il controllo interno della qualità, nei laboratori che eseguono analisi chimiche, comporta una valutazione continua e critica dei metodi analitici utilizzati nonché del lavoro di routine. Il controllo deve includere tutto il processo analitico che inizia dal momento in cui il campione [oggetto della prova] da analizzare entra nel laboratorio e finisce con l'emissione del rapporto di prova. Lo strumento più importante per il controllo interno della qualità è l'uso delle carte di controllo. Il requisito di base è che il laboratorio analizzi i campioni di controllo insieme ai campioni di prova (reali). I risultati ottenuti sui campioni di controllo sono riportati su una carta di controllo. In questo modo è possibile dimostrare che il procedimento di misurazione fornisce delle prestazioni all'interno di limiti predeterminati. Se il valore di controllo è fuori dei limiti, non viene rilasciato nessun risultato analitico e devono essere attuate azioni correttive per identificare le fonti di errore e procedere alla loro rimozione. La Figura 1 illustra il tipo più comune di carta di controllo, la carta X.

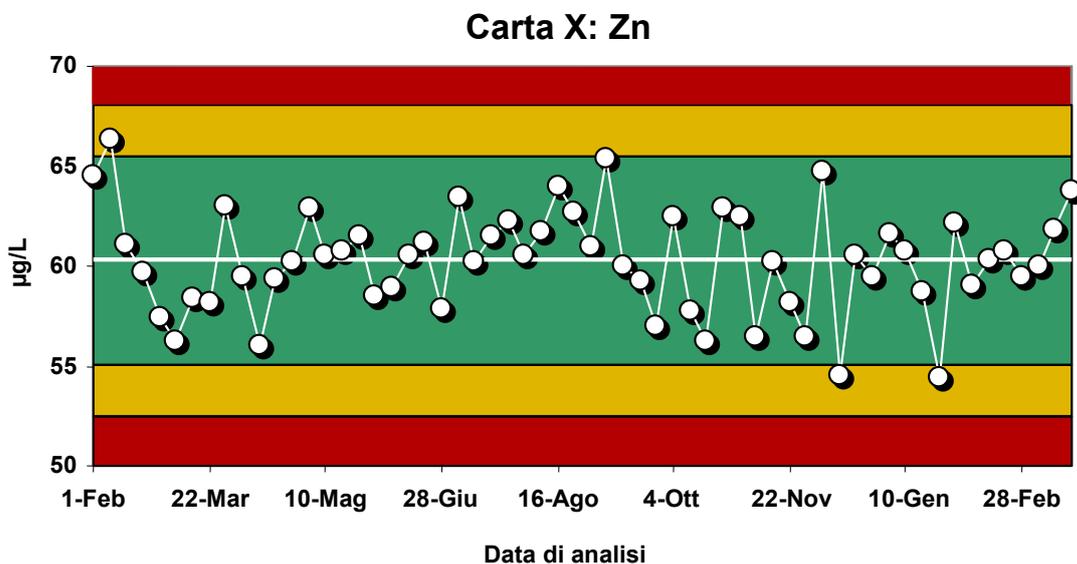


Figura 1. Esempio di una carta di controllo X per la determinazione diretta di zinco in acqua. Quando tutti i valori di controllo sono nell'area verde (all'interno dei limiti di allarme) è dimostrato che il metodo per la determinazione dello zinco fornisce delle prestazioni all'interno dei limiti predeterminati e i risultati relativi ai campioni di prova sono rilasciati. Valori di controllo nell'area rossa (al di fuori dei limiti di azione) dimostrano chiaramente che c'è un problema e nessun risultato relativo ai campioni di prova viene rilasciato. Un valore di controllo nell'area gialla è valutato in accordo a regole specifiche.

Quando si allestisce un programma di controllo interno della qualità (CQI), è essenziale tenere presenti sia i **requisiti** specificati per i risultati analitici sia gli scopi per i quali i risultati analitici stessi sono prodotti - il concetto d'*idoneità per lo scopo*. A partire dai **requisiti** specificati per i risultati analitici, l'analista allestisce il programma di controllo stabilendo:

- Tipo di campione per il CQI
- Tipo di carte di controllo per il CQI
- Limiti di controllo – di allarme e di azione
- Frequenza dei controlli

Quando il programma di CQI include l'intero processo analitico, da quando il campione di prova entra in laboratorio all'emissione del rapporto di prova, i risultati del CQI documentano la *riproducibilità intralaboratorio*. La *riproducibilità intralaboratorio* indica la variazione nei risultati analitici nel caso in cui lo stesso campione sia analizzato nel laboratorio in momenti diversi.

I risultati del programma di CQI possono essere usati in molti modi: l'analista dispone di un importante strumento di qualità da utilizzare nel suo lavoro quotidiano, il cliente può rendersi conto della qualità del laboratorio e il laboratorio può usare i risultati per la stima dell'incertezza di misura.

Il CQI deve essere parte di un sistema di gestione per qualità e dovrebbe essere riesaminato formalmente ad intervalli regolari. Altri elementi importanti del sistema di gestione per la qualità sono la partecipazione a confronti tra laboratori (prove valutative), l'uso di materiali di riferimento certificati e la validazione dei metodi.

Nella pratica è necessario che il controllo della qualità si limiti a soddisfare i requisiti stabiliti per i risultati analitici - un buon equilibrio tra attività di controllo e di prova è essenziale. L'obiettivo di questo manuale è descrivere un sistema per il controllo interno della qualità nei laboratori che effettuano analisi chimiche, che sia *idoneo per lo scopo*. L'approccio è generale, ma gli esempi sono relativi principalmente ad analisi ambientali.

2. INCERTEZZA DI MISURA E RIPRODUCIBILITÀ INTRALABORATORIO

Questo capitolo introduce la terminologia relativa alla qualità analitica e i principi statistici di base per il controllo della qualità.

I chimici analitici sanno che un laboratorio ha bisogno di dimostrare la qualità dei risultati analitici che produce. In accordo ai requisiti del cliente, il parametro importante per la qualità delle analisi può essere la dispersione dei risultati (ripetibilità o riproducibilità) o *l'incertezza di misura*. Il controllo interno della qualità fornisce di regola un'indicazione della *riproducibilità intralaboratorio*, R_w . La *riproducibilità intralaboratorio* indicherà al cliente la possibile variazione nei risultati analitici se lo stesso campione è analizzato dal laboratorio in gennaio, luglio o dicembre. *L'incertezza di misura* indicherà al cliente, per un singolo risultato, la massima deviazione possibile¹ da un valore di riferimento o dal valore medio di altri laboratori competenti che analizzano lo stesso campione.

Dal punto di vista del laboratorio la possibile deviazione di un risultato analitico da un valore di riferimento può essere descritta dalla scala degli errori di laboratorio (4), rappresentata in Figura 2.

Scala degli errori di laboratorio

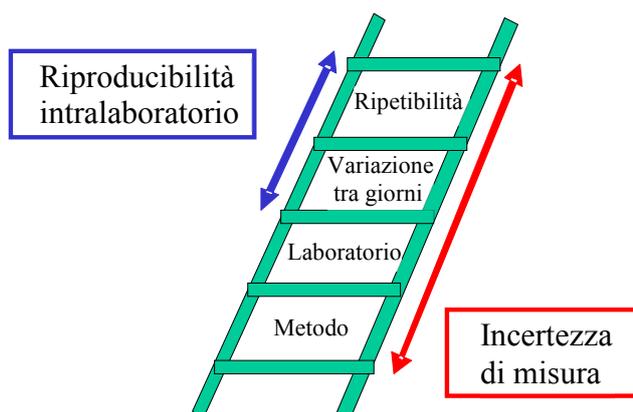


Figura 2. La scala per un procedimento di misurazione applicato in un laboratorio

- Gradino 1 Lo scostamento sistematico del metodo, un effetto sistematico intrinseco al metodo utilizzato
- Gradino 2 Lo scostamento sistematico del laboratorio, un effetto sistematico (per un singolo laboratorio)
- Gradino 3 La variabilità tra giorni – una combinazione di effetti casuali e sistematici dovuta, tra gli altri fattori, all'effetto del tempo
- Gradino 4 La ripetibilità – un effetto casuale osservato tra le determinazioni eseguite in replicato nella stessa corsa analitica; la disomogeneità del campione di prova è parte della ripetibilità

Per una determinazione singola effettuata su un campione di prova di una certa matrice i quattro gradini della scala sono i seguenti: 1) il metodo come tale, 2) il metodo così come viene utilizzato

¹ o, più correttamente, *l'intervallo di possibili valori associato, con una probabilità definita, ad un singolo risultato*

nel laboratorio, 3) la variazione tra giorni nel laboratorio, 4) la ripetibilità per quel particolare campione. Ognuno di questi gradini della scala aggiunge la sua propria incertezza al risultato finale. La *riproducibilità intralaboratorio*, R_w , include i gradini 3 e 4 - variazione tra giorni e ripetibilità. Ripetuti confronti interlaboratorio indicheranno lo scostamento sistematico del laboratorio, gradino 2, e, se si utilizzano metodi diversi, anche la variazione dovuta allo scostamento sistematico del metodo, gradino 1. Di solito l'*incertezza di misura* include tutti e quattro i gradini.

L'*incertezza di misura*, così come l'*accuratezza*, deriva da una combinazione di effetti casuali e sistematici. Questo viene illustrato nella Figura 3 dove requisiti diversi in merito all'*incertezza di misura* sono illustrati con un cerchio verde piccolo e uno grande. Per ulteriori informazioni sull'*incertezza di misura* si raccomandano le guide Nordtest (5) e Eurachem (6).

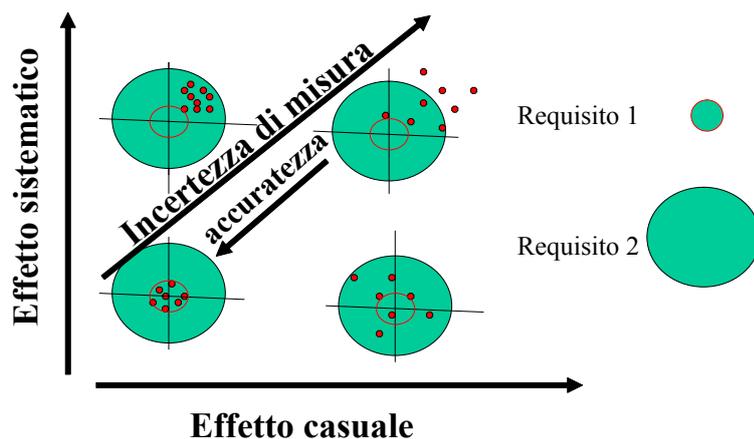


Figura 3. Gli effetti casuali e sistematici sui risultati analitici e sull'*incertezza di misura* possono essere illustrati utilizzando come esempio le prestazioni di chi cerca di colpire un bersaglio - il valore di riferimento o il valore vero. Ogni punto rappresenta un risultato analitico. I due cerchi illustrano requisiti diversi di qualità analitica. Il requisito 1 è stato soddisfatto solo nel bersaglio in basso a sinistra e il requisito 2 è stato soddisfatto in tutti i casi, eccetto quello più in alto a destra. Il bersaglio in alto a sinistra rappresenta una situazione tipica per la maggior parte dei laboratori.

Ripetibilità e riproducibilità

Si utilizza il concetto di *ripetibilità* quando un campione di prova (o campioni di prova identici) è analizzato molte volte in un tempo breve (ad esempio nello stesso giorno), da una sola persona, in un dato laboratorio, con lo stesso strumento. La dispersione dei risultati in tali condizioni rappresenta la dispersione più piccola che un analista può ottenere.

Si utilizza il concetto di *riproducibilità* quando un campione di prova è analizzato in condizioni che possono variare, per esempio quando le analisi sono effettuate, utilizzando lo stesso procedimento di misurazione, in tempi diversi, da più di una persona, con strumenti diversi, in laboratori diversi.

La *riproducibilità intralaboratorio* (precisione intermedia) si colloca tra questi due casi estremi.

Scostamento sistematico

Si è in presenza di uno scostamento sistematico quando il risultato tende ad essere costantemente superiore o inferiore al valore di riferimento. Variazioni dello scostamento sistematico possono verificarsi nel tempo a causa di variazioni delle condizioni strumentali e del laboratorio. Per piccoli cambiamenti è spesso difficile stabilire se questi effetti siano casuali o sistematici.

Alcune fonti tipiche di effetti sistematici sono (7):

- Instabilità dei campioni di prova tra il momento della raccolta e il momento dell'analisi
- Incapacità [del metodo] di determinare tutte le specie rilevanti dell'analita
- Interferenze, ad esempio:

Una risposta dovuta ad una sostanza, diversa dall'analita, presente nella matrice, provocherà un effetto di questo tipo. Anche nel caso in cui la pendenza della curva di taratura è diversa per le soluzioni di taratura e i campioni di prova si è in presenza di un effetto sistematico.

- Scostamento sistematico dovuto alla taratura

Quando i campioni di prova e i campioni per la taratura sono trattati in modo differente o se la loro matrice è diversa, si può essere in presenza di una fonte potenzialmente seria di errore. L'impurezza del materiale utilizzato per preparare i campioni per la taratura è, ovviamente, un'altra causa potenziale di un effetto sistematico, così come pure assumere che la curva di taratura sia lineare in un intervallo di concentrazione, quando ciò non sia vero.

- Correzione troppo alta o troppo bassa per il bianco

Si verifica se il bianco e il campione di prova sono differenti e non sono trattati nello stesso modo.

Variazione casuale e distribuzione normale

Le variazioni veramente casuali, dovute ad una somma di fattori, possono essere descritte da una distribuzione normale. Alcuni dei molti fattori le cui variazioni irregolari e incontrollabili possono influenzare il risultato analitico sono: piccole differenze nel volume di reagenti aggiunto, tempi di reazione diversi, gradi diversi di contaminazione dovuta all'attrezzatura di laboratorio e all'ambiente, instabilità strumentale, incertezza nella lettura di valori, variazioni di temperatura, l'uso di soluzioni di taratura diverse, ecc.

Se si analizza un campione molte volte, non si ottiene una serie di risultati identici. I valori sono più o meno dispersi all'interno di certi limiti. I risultati variano in modo casuale, senza che si possa predire di quanto e in quale direzione. Come si può descrivere la distribuzione dei risultati e ottenere una misura della variazione casuale? Dalla valutazione visiva dei valori di controllo nella Tabella 1, non si può avere un'idea chiara della variazione analitica.

Tabella 1. Esempio dei valori di controllo interno della qualità ottenuti in un laboratorio per una soluzione che contiene 60,0 µg/L di zinco

64,5	66,3	61,1	59,7	57,4	56,2	58,4	58,2	63,0	59,5
56,0	59,4	60,2	62,9	60,5	60,8	61,5	58,5	58,9	60,5
61,2	57,8	63,4	60,2	61,5	62,3	60,5	61,7	64,0	62,7
61,0	65,4	60,0	59,2	57,0	62,5	57,7	56,2	62,9	62,5
56,5	60,2	58,2	56,5	64,7	54,5	60,5	59,5	61,6	60,8
58,7	54,4	62,2	59,0	60,3	60,8	59,5	60,0	61,8	63,8

Una rappresentazione grafica dei risultati permette una comprensione molto migliore della dispersione. La Figura 4 è un istogramma in cui i valori di controllo sono raccolti in gruppi in base alla loro concentrazione. Ogni gruppo è rappresentato da una colonna, la cui altezza è proporzionale al numero di risultati in quel gruppo.

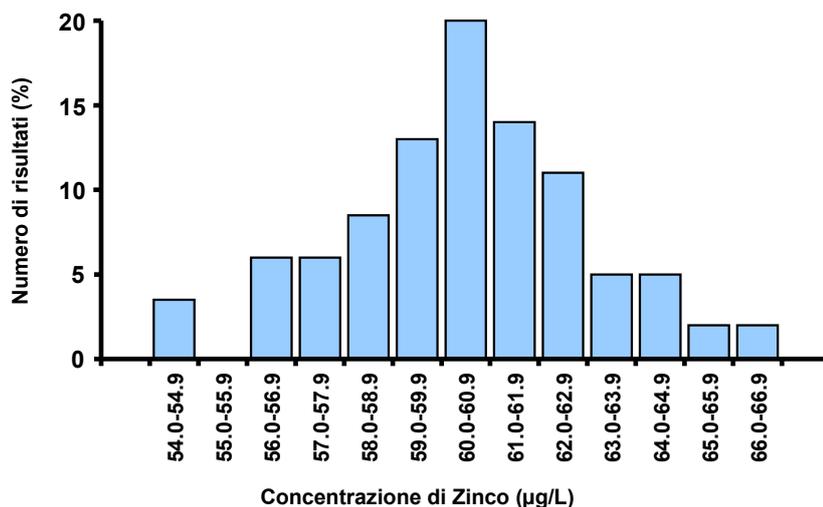


Figura 4. L'istogramma illustra la distribuzione dei valori di controllo riportati nella Tabella 1. I risultati sono ordinati in gruppi definiti dall'intervallo di concentrazione. Ogni gruppo è rappresentato da una colonna, la cui altezza rappresenta il numero di risultati in quel gruppo, espresso in percento del numero totale di risultati.

Se si aumenta il numero di misurazioni e si raggruppano i risultati ottenuti utilizzando intervalli via via più stretti, ci si avvicina sempre più alla curva illustrata nella Figura 5, che è un esempio di una curva di frequenza, nota come curva di distribuzione normale, che costituisce la base delle carte di controllo utilizzate per il controllo interno della qualità.

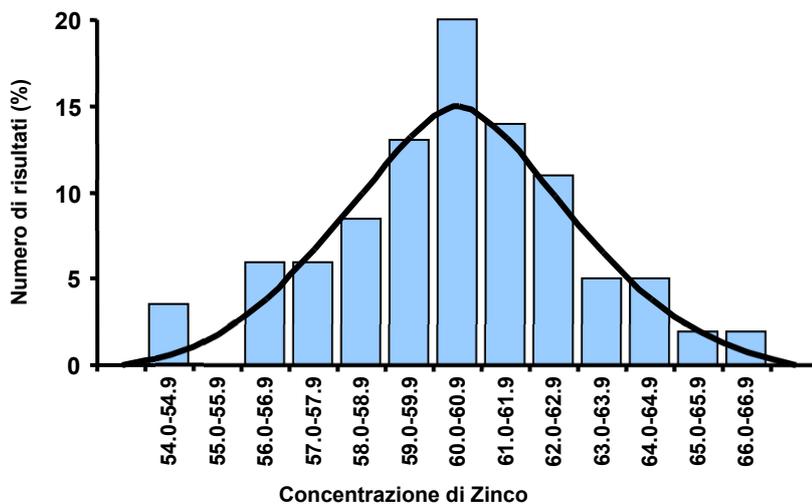


Figura 5. Relazione tra la curva di distribuzione normale e l'istogramma. La curva di distribuzione è basata sugli stessi dati con cui è stato costruito l'istogramma (Figura 4).

In generale, i dati di controllo vengono trattati con metodi statistici che presuppongono la distribuzione normale. Tuttavia, sul lungo periodo, in un laboratorio lo scostamento sistematico può variare, con il tempo, dando luogo a situazioni in cui tutti i valori di controllo sono, per un certo periodo di tempo, al di sopra (o al di sotto) del valore medio. Questi risultati sono fuori controllo statistico, ma possono essere ancora accettabili se sono all'interno dei limiti di allarme.

Quando i risultati sono distribuiti normalmente, il valore medio \bar{x} è definito dalla posizione del massimo della curva. La forma della curva è determinata dalla dispersione dei singoli risultati, espressa in termini di scarto tipo, s . Ciò viene illustrato nella Figura 6.

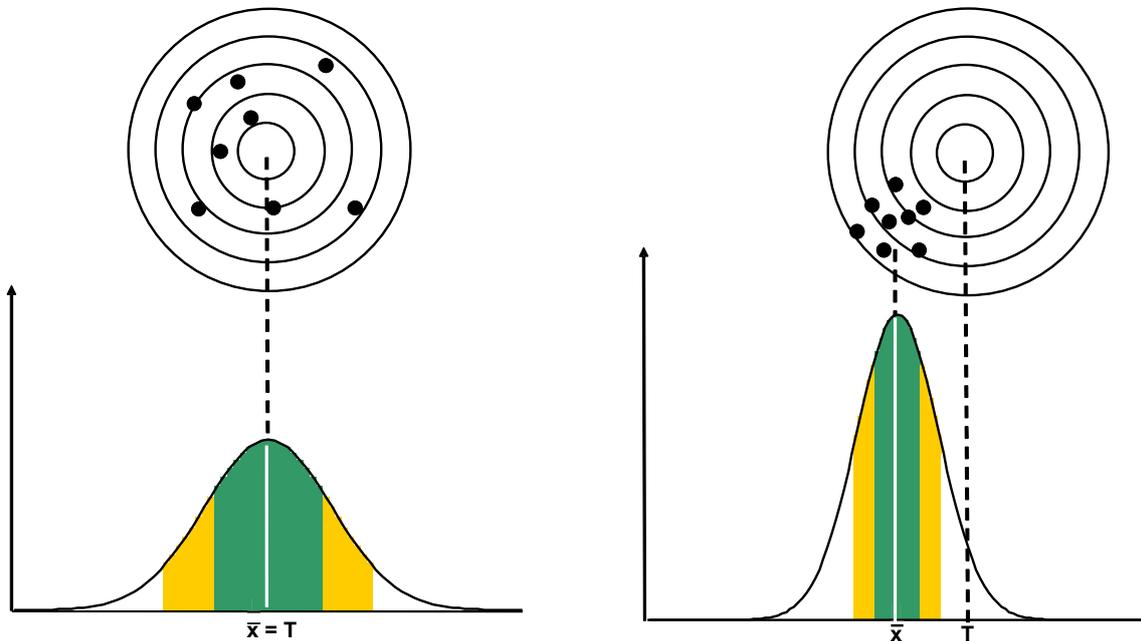


Figura 6. La forma della curva di distribuzione normale dipende dalla dispersione dei risultati analitici, ovvero dalla riproducibilità intralaboratorio: una scarsa riproducibilità darà luogo ad un grande scarto tipo e la curva corrispondente sarà larga (lato sinistro della figura). Se la riproducibilità intralaboratorio è buona, lo scarto tipo sarà piccolo e la curva di distribuzione normale sarà stretta (lato destro della figura). La posizione del massimo indica l'esattezza dell'analisi: nell'esempio a sinistra, il valore medio coincide con il valore vero; nell'esempio a destra, i risultati sono sistematicamente troppo bassi (\bar{x} è il valore medio e T è il valore vero o valore di riferimento, lo scostamento sistematico è calcolato come $\bar{x} - T$).

Sulla base della distribuzione normale si può calcolare una dispersione teorica dei risultati intorno al valore medio (si veda la Figura 7). Circa il 95% di tutti i risultati si troverà all'interno dell'intervallo valore medio \pm due volte lo scarto tipo, e il 99.7% dei risultati si troverà all'interno dell'intervallo valore medio \pm tre volte lo scarto tipo. Queste proprietà vengono applicate nella costruzione delle carte di controllo.

Quando si comunica la riproducibilità intralaboratorio ad un cliente viene di regola utilizzato un livello di fiducia del 95%, cioè \pm due volte lo scarto tipo. Questo significa che mediamente 19 risultati su 20 saranno all'interno dell'intervallo. Di solito, si utilizza un livello di fiducia del 95% anche quando si riporta l'incertezza di misura estesa, che, per misurazioni chimiche, spesso corrisponde a \pm due volte l'incertezza tipo composta.

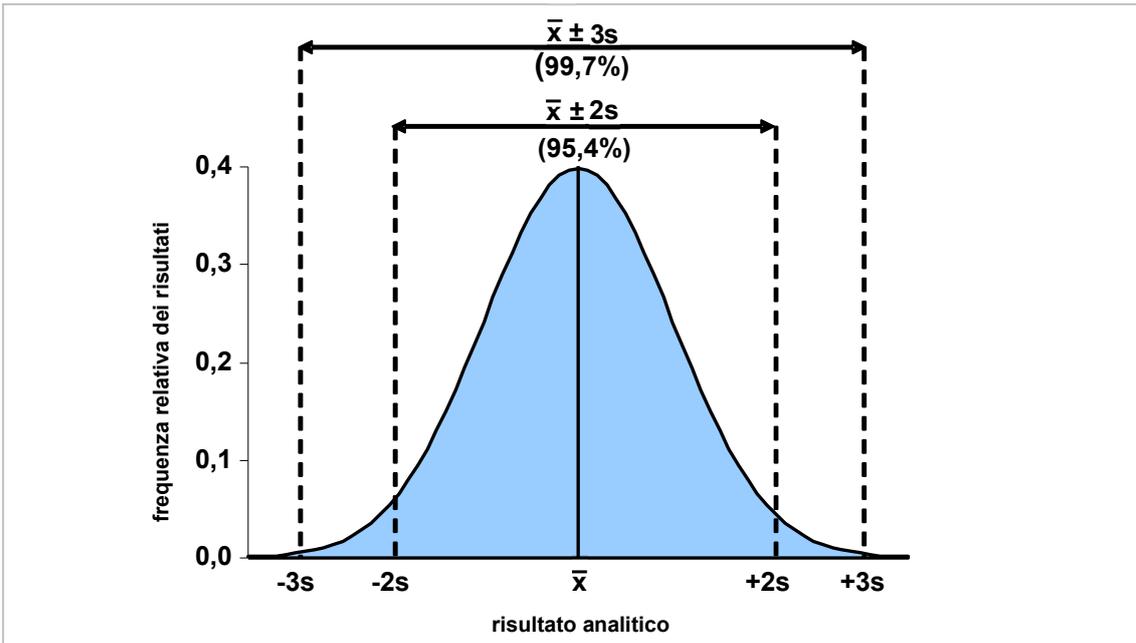


Figura 7. Una curva di distribuzione normale che illustra la probabilità che un risultato cada all'interno di limiti predeterminati (\bar{x} è il valore medio, s è lo scarto tipo).

3. REQUISITI PER LA QUALITÀ ANALITICA

Questo capitolo descrive come l'analista può tradurre i requisiti per la qualità espressi dal cliente in termini applicabili al controllo interno della qualità, ovvero in termini di scarto tipo per la riproducibilità intralaboratorio (s_{Rw}).

Strettamente parlando un risultato analitico non potrà mai essere assolutamente “esatto”, dal momento che si possono sempre ottenere due risultati lievemente diversi se lo stesso campione è sottoposto due volte a misurazione. Quello che è **possibile** fare è rilasciare un risultato la cui incertezza sia sufficientemente piccola per lo scopo dato, ovvero un risultato che sia idoneo per lo scopo. Quindi è necessario conoscere l'uso a cui è destinato il risultato prima di poter definire i requisiti per la qualità.

La Figura 3 nel Capitolo 2 illustra come la qualità sufficiente per uno scopo può non essere sufficiente per altri scopi. È anche estremamente importante ricordare che è sempre l'uso a cui sono destinati i dati, e non la capacità del laboratorio, che definisce il livello di qualità necessario. Proprio come talvolta i dati possono essere di qualità insufficiente per essere utili, altre volte i dati possono essere di qualità troppo elevata, dove troppo elevata spesso vuol dire costi troppo alti o tempi analitici troppo lunghi!

Un esempio: L'analisi di acque di scarico viene di solito eseguita per tenere sotto controllo gli scarichi in modo che i limiti di qualità stabiliti per legge non siano superati. Queste concentrazioni sono relativamente alte rispetto a quelle di un fiume o di un lago non contaminato. Perciò il limite di rivelabilità richiesto può essere relativamente alto, ma l'incertezza di misura deve essere tale da assicurare che sia presa la decisione corretta quando il risultato è confrontato con il limite di concentrazione permesso.



Gli utenti dei risultati si aspettano di poter avere fiducia nei risultati stessi, ma, nella maggior parte dei casi, non hanno le competenze necessarie per spiegare esattamente le loro esigenze e si affidano al laboratorio per ottenere la risposta corretta al problema – cioè fornire un risultato che sia idoneo per lo scopo. La sfida per il laboratorio è comprendere le esigenze dell'utente. Se il laboratorio è accreditato, la norma ISO/IEC 17025 (3) richiede che il laboratorio valuti le esigenze dell'utente prima di iniziare qualsiasi attività analitica.

Fortunatamente la maggioranza degli utenti, per uno specifico parametro in una specifica matrice, per esempio ammoniaca nell'acqua potabile, avrà bisogno che vengano effettuate le analisi per lo stesso scopo e perciò avrà gli stessi requisiti di qualità. Il laboratorio può quindi pianificare il suo programma di controllo della qualità così che i risultati forniti siano di un livello qualitativo idoneo per lo scopo.

Tuttavia il livello di qualità necessario deve essere definito. A ciò, in alcuni casi, hanno provveduto autorità nazionali o regionali per le analisi di controllo in ambito regolamentato. Per esempio, la Direttiva Europea 98/83/CE (8) sull'acqua potabile include requisiti di qualità. Se non esistono requisiti nazionali o regionali per la qualità, il laboratorio deve preparare i suoi propri requisiti, preferibilmente in cooperazione con gli utenti finali dei risultati.

L'esperienza ha mostrato che l'incertezza nella maggior parte dei sistemi analitici è proporzionale alla concentrazione fino ad un valore limite, a basse concentrazioni, a partire dal quale l'incertezza rimane costante anche se la concentrazione nel campione decresce. Perciò, di solito, i requisiti per la qualità consistono spesso di due set di valori, uno espresso in unità di concentrazione (che descrive l'incertezza nei dintorni del valore limite alle basse concentrazioni) e uno espresso in percento (che descrive la componente proporzionale dell'incertezza alle concentrazioni più alte).

I requisiti per l'incertezza di misura nei dintorni del valore limite sono spesso descritti come una proporzione (o percentuale) della concentrazione di interesse primario. La "concentrazione di interesse primario" potrebbe essere, per esempio, un valore limite per la qualità dell'acqua o un'analogia concentrazione permessa.

Il requisito per la qualità analitica può essere espresso come requisito relativo all'incertezza di misura, ma è pratica comune formulare i requisiti utilizzando caratteristiche di qualità che possono essere misurate direttamente, per esempio dai risultati del controllo interno della qualità. Per il controllo interno della qualità, la caratteristica di qualità necessaria è la *riproducibilità intralaboratorio*, [stimata come scarto tipo] s_{Rw} . L'esempio seguente indica come, partendo dai requisiti per la qualità analitica, stimare il requisito necessario per la *riproducibilità intralaboratorio* da utilizzare per il controllo di qualità interno.

Esempio:

Si assuma che sia richiesta la determinazione dell'azoto totale in acque di scarico e che il limite permesso per l'azoto totale nell'effluente da analizzare sia 10 mg/L.

Compito del laboratorio sarà di assicurare che l'incertezza di misura sia tanto bassa quanto ragionevolmente possibile per le concentrazioni vicine al valore limite di 10 mg/L. Una raccomandazione generale in molte direttive UE è una s_{Rw} del 5% a quel livello.²

La maggior parte dei laboratori sarà in grado di determinare l'azoto totale con una s_{Rw} relativa del 5%. Il laboratorio dovrà assicurarsi di poter fornire risultati di qualità ottimale alle concentrazioni vicino al valore limite. Un requisito ragionevole potrebbe essere quello di ottenere una s_{Rw} del 5% non solo a 10 mg/L ma anche a metà di questo livello, ossia 5 mg/L. La s_{Rw} massima richiesta, misurata in unità di concentrazione, sarà pertanto uguale al 5% di $\frac{1}{2} \cdot 10$ mg/L, ovvero, 0,25 mg/L.

Il risultato è il seguente requisito per la s_{Rw} : 0,25 mg/L o il 5%, scegliendo il più alto tra i due. In pratica questo vuole dire che, per tutte le concentrazioni al di sotto di 5 mg/L, la s_{Rw} richiesta è 0,25 mg/L. Da 5 mg/L in su, il requisito è una s_{Rw} del 5%.

² Un esempio è la Direttiva UE sull'acqua potabile (8) in cui il requisito per la precisione ($2 s_{Rw}$) è il 10 % del valore limite per la maggior parte dei parametri. La definizione di precisione nella Direttiva [Allegato III, comma 2.2, Nota 2] è "La precisione è l'errore casuale ed è generalmente espressa come la deviazione standard (nell'ambito di un singolo gruppo di campioni e fra gruppi) dell'intervallo di variabilità dei risultati intorno alla media. La precisione accettabile è pari al doppio della deviazione standard relativa".

4. PRINCIPI PER LA COSTRUZIONE DELLE CARTE DI CONTROLLO

Questo capitolo descrive i principi su cui si basano le carte di controllo e cosa occorre fare nel laboratorio quando si analizzano i campioni di controllo e ne vengono riportati in grafico e valutati i risultati.

Le carte di controllo sono uno strumento, semplice ma potente, per il controllo quotidiano della qualità del lavoro analitico di routine. Il requisito di base è che il laboratorio analizzi campioni di controllo insieme con i campioni di prova in una corsa analitica (Figura 8).

I campioni di controllo possono essere soluzioni a titolo noto, campioni di prova veri e propri, bianchi campione, campioni di controllo preparati in laboratorio (*in-house*) e materiali di riferimento certificati.

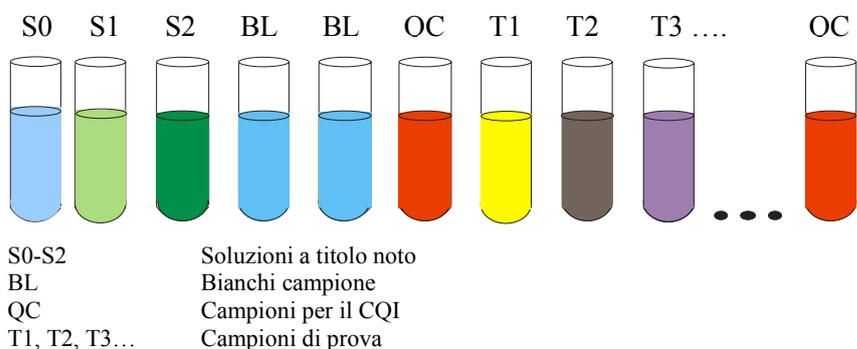


Figura 8. Esempio di analisi di due campioni di controllo in una corsa analitica

Immediatamente dopo che è stata completata la corsa analitica, i *valori di controllo* sono riportati in una carta di controllo. Quando si riportano i valori di controllo si raccomanda di:

- riportare una cifra significativa in più rispetto ai risultati di prova
- riportare i **valori** al di sotto del limite di quantificazione
- riportare i **valori** negativi

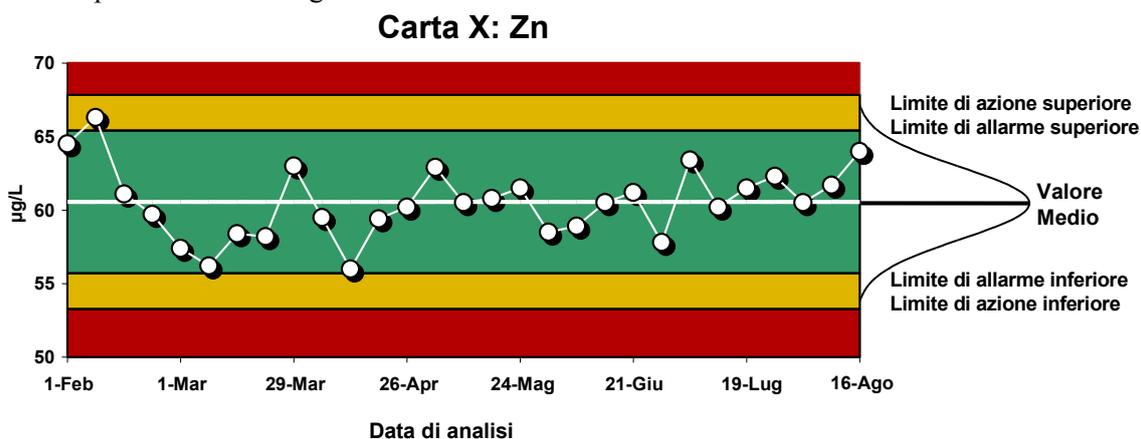


Figura 9. La relazione tra la curva di distribuzione normale e la carta di controllo

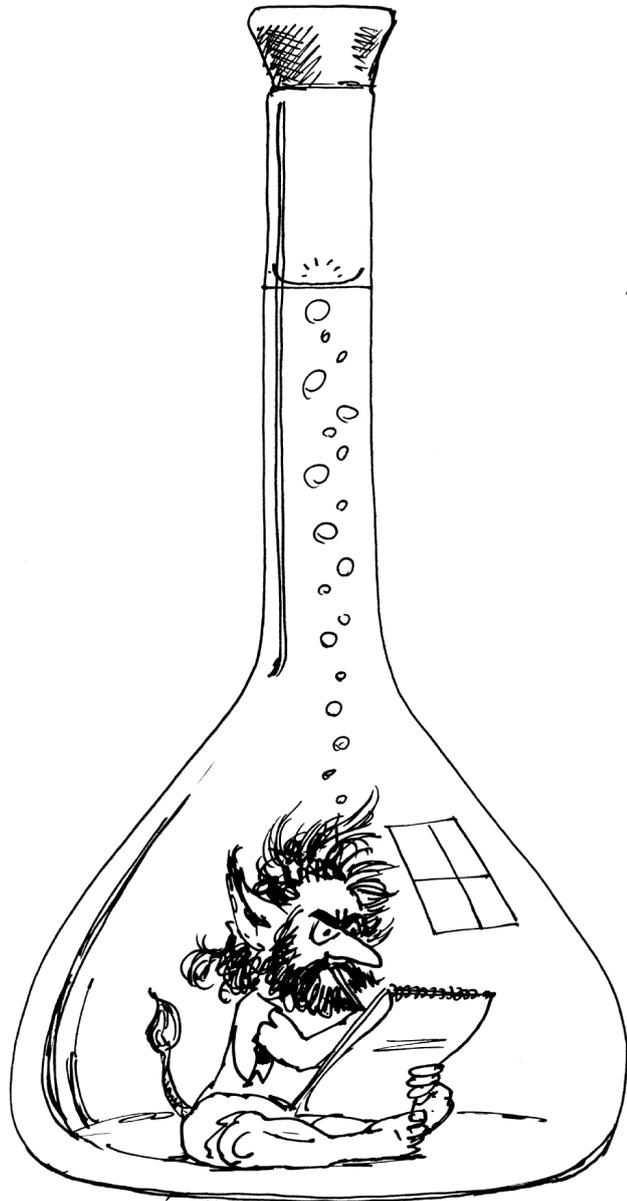
La carta di controllo è basata sulle caratteristiche statistiche delle variazioni casuali, definite dalla funzione di distribuzione normale. La relazione tra la curva di distribuzione normale e l'equivalente carta di controllo (carta X) è illustrata nella Figura 9.

La linea centrale (LC) nella carta di controllo rappresenta la media dei valori di controllo o il valore nominale di un materiale di riferimento. Oltre alla linea centrale, di solito la carta di controllo ha quattro linee. Due di queste, i così detti *limiti di allarme*, sono posti ad una distanza di \pm due volte lo scarto tipo dalla linea centrale ($LC \pm 2s$).

Purché i risultati siano distribuiti normalmente, approssimativamente il 95% dei risultati stessi dovrebbe trovarsi all'interno di questi limiti. Nella carta di controllo si tracciano altre due linee, ad una distanza di \pm tre volte lo scarto tipo dalla linea centrale ($LC \pm 3s$). Queste linee sono denominate *limiti di azione* e il 99,7% dei dati normalmente distribuiti dovrebbe trovarsi all'interno di questi limiti. Perciò, statisticamente, solo tre misurazioni su 1000 possono trovarsi al di fuori dei limiti di azione. Se il valore di controllo si trova fuori dei limiti di azione, c'è un'alta probabilità che l'analisi sia sbagliata.

I limiti di allarme e i limiti di azione possono essere fissati sia, come descritto sopra, sulla base delle prestazioni del metodo – limiti di controllo statistici – sia utilizzando criteri di qualità indipendenti – limiti di controllo assegnati – si veda il Capitolo 7.

Utilizzando le carte di controllo, ci si dovrebbe allertare se i valori di controllo eccedono i limiti di allarme o si osservano delle linee di tendenza. Se i valori eccedono i limiti di azione, nessuno dei risultati può essere rilasciato – si veda il Capitolo 9.



5. I DIVERSI TIPI DI CARTE DI CONTROLLO

Questo capitolo descrive i diversi tipi di carte di controllo, quando possono essere utilizzate e per quali scopi.

Le carte di controllo di seguito elencate sono quelle più importanti per il controllo interno della qualità delle analisi chimiche:

- carta X [o carta di controllo delle medie]
- carta degli intervalli, carta R o r%.

Carte X

Una carta X ha una linea centrale, limiti di allarme, superiore e inferiore, e limiti di azione, superiore e inferiore.

Uno dei tipi più vecchi e più semplici di carta di controllo è la carta X, (9-15) che si basa sulla distribuzione dei valori di controllo nell'intorno di un valore vero o di un valore atteso. Si può usare per monitorare il verificarsi di effetti sistematici e casuali combinati sui valori di controllo, siano essi risultati singoli o una media calcolata su più analisi. Se si usa [come campione di controllo] un materiale di riferimento simile ai campioni di prova, lo scostamento sistematico può essere monitorato comparando nel tempo il valore medio di controllo con il valore di riferimento.

La carta dei valori del bianco è una particolare applicazione delle carte X, basata sull'analisi di un campione che si può presumere contenga l'analita ad un livello molto basso. Essa fornisce informazioni specifiche sulla contaminazione dei reagenti utilizzati e sullo stato del sistema di misurazione. Anche se, di solito, nella carta dei valori del bianco si riporta la concentrazione, è anche possibile usare il valore del segnale misurato. Si devono riportare sulla carta di controllo sia i valori di controllo positivi che negativi. Nel caso ideale, il valore dello zero dovrebbe essere la linea centrale, ma, comunque, anche il valore medio sperimentale può essere usato come linea centrale.

Un altro caso speciale è una carta del recupero. Il processo analitico può essere esaminato per gli effetti di matrice determinando il recupero di aggiunte note a campioni di prova. In questo caso, la linea centrale dovrebbe corrispondere ad una percentuale di recupero del 100%.

Anche i parametri di taratura come la pendenza e l'intercetta, se determinati quotidianamente, possono essere tenuti sotto controllo per mezzo delle carte X.

Carte degli intervalli

Una carta degli intervalli (R, r%) ha una linea centrale, un limite di allarme superiore e un limite di azione superiore.

La carta X mostra come i valori di controllo (valori medi nel caso di analisi multiple o valori singoli) si dispongono rispetto ai limiti di controllo. In contrasto, la carta R serve esclusivamente per il controllo della ripetibilità. L'intervallo è definito come la differenza tra il più grande e il più piccolo risultato singolo, per due o più [aliquote separate degli stessi] campioni. Per applicazioni pratiche nei laboratori analitici la carta R viene, di solito, utilizzata nella sua forma più semplice, cioè la sola determinazione in duplicato (di campioni di prova) in ogni serie analitica.

I migliori materiali da utilizzare sono rappresentati da campioni di prova, selezionati fra quelli da analizzare nella specifica serie analitica. Tuttavia, le concentrazioni possono variare, perché i campioni di prova sono diversi in ogni corsa analitica. L'intervallo è normalmente proporzionale alla concentrazione dei campioni (per livelli bene al di sopra del limite di

rivelabilità) e quindi sarà più appropriato utilizzare una carta di controllo dove il valore di controllo è rappresentato dall'intervallo in termini relativi, $r\%$ (si veda il Capitolo 8).

Se, per i campioni di prova, vengono effettuate determinazioni in singolo, il valore di controllo per la carta degli intervalli dovrebbe essere basato sulla differenza tra determinazioni singole di due (o più) aliquote diverse dello stesso campione. Se invece i campioni di prova sono analizzati in duplicato si raccomanda di basare il valore di controllo sul valore medio di determinazioni in duplicato di due differenti aliquote dello stesso campione – ovvero di effettuare lo stesso numero di misurazioni sia sui campioni di prova che su quelli di controllo.



6. TIPOLOGIE DI CAMPIONI DI CONTROLLO

Questo capitolo descrive i tipi più comuni di campioni di controllo che possono essere utilizzati per il controllo di qualità interno.

Idealmente i campioni di controllo devono essere sottoposti all'intero procedimento di misurazione. Inoltre dovrebbero essere molto simili ai campioni di prova, essere stabili nel tempo, contenere livelli idonei di analita ed essere disponibili in quantità tale da bastare per anni. Tuttavia ciò accade raramente e, per questo motivo, vengono utilizzati diversi tipi di campioni di controllo:

- I Materiali di Riferimento Certificati - MRC in matrice
- II Materiali di riferimento, soluzioni a titolo noto o materiali preparati in laboratorio (*in-house*)
- III Bianchi campione
- IV Campioni di prova

Campioni di controllo di tipo I - materiali di riferimento certificati - MRC in matrice

I risultati di determinazioni ripetute su un MRC in matrice forniranno una buona indicazione sulla presenza di qualsiasi effetto sistematico (scostamento sistematico). Determinazioni ripetute in ogni corsa analitica danno la possibilità di usare lo scarto tipo (o l'intervallo) dei risultati ottenuti come una stima della ripetibilità della misurazione. Comunque, quando viene utilizzato un MRC, la ripetibilità è generalmente migliore rispetto a quella ottenuta su campioni di prova, a causa della migliore omogeneità.

Non sempre è disponibile un MRC, per la matrice o per il livello di concentrazione desiderati. Tuttavia, i MRC sono semplici da utilizzare e i risultati danno informazioni immediate circa la presenza di effetti sistematici e casuali. Inoltre, i risultati ottenuti forniscono ai laboratori un'opportunità per calcolare la propria incertezza di misura e comparare le loro prestazioni con quelle ottenute dai laboratori che hanno certificato il MRC (si veda il Capitolo 11). Perciò, l'utilizzo dei MRC è raccomandato in ogni caso in cui ciò è praticamente ed economicamente possibile. I MRC vengono acquistati pronti per l'uso o accompagnati da una procedura per la loro preparazione.

Questo tipo di campioni di controllo è appropriato per le carte X, e, se vengono effettuate analisi multiple, anche per le carte R.

Campioni di controllo di tipo II - soluzioni a titolo noto, materiali di riferimento commerciali o preparati in laboratorio

I campioni di controllo di tipo II, possono, in maniera simile a quelli di tipo I, fornire indicazioni su alcuni degli effetti sistematici oltre che sugli effetti casuali.

Se la validazione iniziale del metodo ha dimostrato che gli effetti casuali, quando si analizzano campioni di controllo, sono paragonabili a quelli osservati sui campioni di prova, questo tipo di controllo offrirà una misura diretta della riproducibilità intralaboratorio. Tuttavia, nella maggior parte dei casi, la dispersione dei risultati analitici per un campione artificiale non sarà la stessa che per i campioni di prova, perciò, ogni qualvolta sia possibile, si dovrebbe scegliere un campione di prova stabile come campione di controllo.

I campioni di controllo di tipo II sono, di solito, preparati in laboratorio. Possono essere campioni di prova reali, [purché] stabili [o campioni simili raccolti allo scopo] o campioni artificiali. Soluzioni a titolo noto (MRC, MR) possono essere acquistate da fornitori esterni ma spesso sono preparate in laboratorio. Per campioni in matrice preparati *in-house*, il laboratorio raccoglie la stessa matrice stabile [da una fonte] naturale (o seleziona dai campioni ricevuti per l'analisi), assicurandosi che l'ammontare raccolto sia sufficiente per durare per diversi anni. Campioni di controllo artificiali

possono essere preparati in laboratorio a partire da sostanze chimiche pure e solventi purificati (ad esempio l'acqua) in modo da simulare la matrice dei campioni di prova. È necessario porre una particolare attenzione nella preparazione di questo tipo di campione di controllo, ad esempio si raccomanda che l'incertezza estesa del valore nominale per il campione di controllo artificiale sia minore di un quinto dello scarto tipo utilizzato per la costruzione della carta di controllo.

È estremamente importante che le sostanze chimiche utilizzate per la preparazione di campioni di controllo artificiali siano diverse da quelle usate per la taratura del metodo. La differenza può consistere nel fatto che le sostanze chimiche siano acquistate da fornitori diversi o, per anioni e cationi, che venga usato un sale diverso, ad esempio, per i nitrati, il sale sodico per la taratura e il sale di potassio per il controllo. La maggior parte dei laboratori preparano soluzioni madre di controllo che sono diluite quotidianamente o ad intervalli [regolari] di tempo, in accordo con l'esperienza del laboratorio sulla stabilità della soluzione diluita. Se la stessa sostanza chimica, o peggio, la stessa soluzione madre, è utilizzata per la taratura e il controllo, errori nella preparazione o dovuti al grado di purezza della sostanza chimica non potranno essere rilevati.

Questo tipo di materiale di controllo è appropriato per le carte X, e, se vengono effettuate delle analisi multiple, anche per le carte R.

Campioni di controllo di tipo III - bianchi campione

Campioni di controllo di tipo III possono essere utilizzati per il monitoraggio del limite di rivelabilità. Inoltre, questo tipo di campioni di controllo serve a rivelare le contaminazioni ed è particolarmente indicato per il controllo di errori nel bianco che causano effetti sistematici a concentrazioni basse.

Il campione di controllo di tipo III è il campione bianco utilizzato per la correzione del bianco secondo il procedimento di misurazione. Perciò, per preparare una carta di controllo per il bianco, non è necessaria alcuna analisi aggiuntiva.

Per questo tipo di campione di controllo, si raccomanda di utilizzare carte X, e, in aggiunta, possono essere utilizzate anche carte R.

Campioni di controllo di tipo IV - campioni di prova

Campioni di controllo di tipo IV vengono utilizzati quando la dispersione dei risultati per i campioni di controllo di tipo I e II è inferiore rispetto a quella per i campioni di prova, per esempio se sono disponibili solamente campioni artificiali o MRC estremamente omogenei. Questi materiali sono anche preziosi se non è possibile disporre di un campione di controllo stabile (tipo II) - esempi tipici sono la determinazione dell'ossigeno disciolto e della clorofilla *a*. Misurazioni in duplicato forniscono un'immagine realistica delle variazioni casuali nella stessa corsa analitica per i campioni di prova.

Generalmente, il campione di controllo sarà selezionato a caso fra i campioni di prova sottoposti a misurazione nel laboratorio.

Se si usa un campione artificiale per le carte X, potrebbe essere una buona idea includere un campione di controllo di tipo IV, se la ripetibilità per il campione artificiale è diversa da quella per i campioni di prova.

Per questo tipo di campione di controllo si utilizzano le carte r%. Si possono usare anche carte R se la concentrazione nei campioni di prova utilizzati per il controllo è pressoché la stessa da giorno a giorno.



7. DEFINIZIONE DEI LIMITI DI CONTROLLO

[In questo capitolo] viene descritto come definire la linea centrale e i limiti di controllo per le carte *X* e le carte *R*.

I limiti di controllo possono essere stabiliti in base alle prestazioni del metodo analitico usato a prescindere dal requisito sulla qualità analitica: in questo caso si parla di *limiti di controllo statistici*. Questo è il metodo più comune di definire i limiti. Un'alternativa è partire dai requisiti analitici ovvero dall'utilizzo cui i risultati sono destinati. A partire dal requisito specificato viene definita la *riproducibilità intralaboratorio* e in base ad essa vengono stabiliti i limiti di controllo - *limiti di controllo assegnati*. In molti casi può essere difficile ottenere requisiti specificati e, in tal caso, si raccomanda l'uso di *limiti di controllo statistici*.

Definizione dei limiti di controllo e della linea centrale nelle carte *X*

I limiti di controllo possono essere definiti sulla base delle prestazioni del metodo – **limiti di controllo statistici** – o a partire dal requisito relativo alla *riproducibilità intralaboratorio* – **limiti di controllo assegnati**.

Limiti di controllo statistici	Limiti di controllo assegnati ³
I limiti di controllo sono definiti sulla base delle prestazioni analitiche ottenute per il campione di controllo. Lo scarto tipo <i>s</i> viene calcolato dai valori di controllo ottenuti in un periodo di tempo lungo, ad esempio un anno. I limiti di allarme saranno +2 <i>s</i> e -2 <i>s</i> . I limiti di azione saranno +3 <i>s</i> e -3 <i>s</i> .	I limiti di controllo sono definiti sulla base dei requisiti relativi alla qualità analitica. Lo scarto tipo per la carta di controllo, <i>s</i> , è stimato a partire dal requisito relativo alla <i>s_{Rw}</i> . I limiti di allarme saranno +2 <i>s</i> e -2 <i>s</i> . I limiti di azione saranno +3 <i>s</i> e -3 <i>s</i> .

La linea centrale nella carta di controllo può essere il valore medio calcolato dei valori di controllo o un valore di riferimento per il campione di controllo. Nella maggior parte dei casi la linea centrale corrisponde al valore medio.

Linea centrale basata sulla media	Linea centrale basata sul valore di riferimento
Il valore medio è stimato dai valori di controllo ottenuti in un lungo periodo, ad esempio un anno. La linea centrale corrisponde a questo valore medio.	Il campione di controllo è un materiale di riferimento o un materiale ben caratterizzato. La linea centrale corrisponde al valore nominale.

Nei casi descritti di seguito il campione di controllo è un campione di controllo ideale simile ai campioni di prova e sottoposto a tutte le fasi del procedimento di misurazione. In alcuni casi, il requisito per la *s_{Rw}* può essere utilizzato per fissare i limiti assegnati. Gli esempi di seguito elencati sono presentati nel Capitolo 14.

Caso 1. **Limiti di controllo statistici e linea centrale basata sulla media** – si vedano anche l'Esempio 3 e l'Esempio 4.

Il requisito circa la *riproducibilità intralaboratorio* non è definito e il metodo fornisce delle prestazioni con uno *s_{Rw}* = 6%. I limiti di allarme sono fissati a due volte lo scarto tipo del metodo, ± 12%, e i limiti di azione a tre volte lo scarto tipo, ± 18%. Il valore medio per il campione di controllo è 59,2 µg/L, così ± 12% corrisponde ad un limite di allarme pari a ± 7,1 µg/L e ± 18% ad un limite di azione pari a ± 10,7 µg/L. I limiti di allarme saranno pari a 59,2 ± 7,1 µg/L (52,1 e 66,3 µg/L) e i limiti di azione saranno pari a 59,2 ± 10,7 µg/L (48,5 e 69,9 µg/L).

³ Negli esempi presentati di seguito si assume sempre che il numero di analisi per i campioni di controllo e per i campioni di prova sia lo stesso. Se, tuttavia, i valori di controllo sono ottenuti da duplicati (media di due valori) e i risultati per i campioni di prova da valori singoli e se la ripetibilità rappresenta il contributo maggiore alla dispersione dei risultati, lo scarto tipo *s* utilizzato per definire i limiti potrebbe dover essere ridotto.

Caso 2. Limiti di controllo statistici e linea centrale basata sul valore di riferimento.

Se il valore medio è molto vicino al valore nominale o di riferimento, si possono utilizzare i limiti di controllo statistici altrimenti si raccomanda di seguire il caso 4.

Caso 3. Limiti di controllo assegnati e linea centrale basata sulla media – si vedano anche l'Esempio 1 e l'Esempio 2.

Il requisito per la *riproducibilità intralaboratorio* sia, ad esempio, $s_{Rw} = 5\%$ e il metodo fornisce delle prestazioni con uno s_{Rw} più basso. I limiti di allarme sono fissati come due volte lo scarto tipo, definito in base al requisito, $\pm 10\%$, e i limiti di azione come tre volte lo scarto tipo, $\pm 15\%$. Il valore medio per il campione di controllo è $59,2 \mu\text{g/L}$, quindi $\pm 10\%$ è pari a $\pm 5,9 \mu\text{g/L}$ e $\pm 15\%$ è pari a $\pm 8,9 \mu\text{g/L}$. I limiti di allarme saranno posti a $59,2 \pm 5,9 \mu\text{g/L}$ ($53,3$ e $65,1 \mu\text{g/L}$) e i limiti di azione saranno pari a $59,2 \pm 8,9 \mu\text{g/L}$ ($50,3$ e $68,1 \mu\text{g/L}$).

Caso 4. Limiti di controllo assegnati e linea centrale basata sul valore di riferimento – si vedano anche l'Esempio 5 e l'Esempio 7.

Il requisito per la *riproducibilità intralaboratorio* sia, ad esempio, $s_{Rw} = 5\%$ e il metodo fornisce delle prestazioni con uno s_{Rw} più basso. I limiti di allarme sono fissati a due volte lo scarto tipo definito in base al requisito, $\pm 10\%$ e i limiti di azione a tre volte lo scarto tipo, $\pm 15\%$. Il valore medio per il campione di controllo è $59,2 \mu\text{g/L}$, ma il valore di riferimento è $60,0 \mu\text{g/L}$, quindi i limiti di allarme saranno posti a $60,0 \pm 6,0 \mu\text{g/L}$ ($54,0$ e $66,0 \mu\text{g/L}$) e i limiti di azione a $60,0 \pm 9 \mu\text{g/L}$ ($51,0$ e $69,0 \mu\text{g/L}$).

Definizione dei limiti di controllo nelle carte R o r%

Per le carte R si hanno solamente dei limiti superiori – sempre positivi. I limiti di controllo possono essere basati sulle prestazioni del metodo -- **limiti di controllo statistici** -- o in accordo a requisiti analitici prefissati - **limiti di controllo assegnati**. I limiti di controllo statistici sono calcolati a partire dalla media degli intervalli misurati. I limiti di controllo assegnati sono calcolati a partire da un valore assegnato per lo scarto tipo di ripetibilità (11). Le motivazioni che sottendono l'utilizzazione dei fattori (2,83 e 3,69) per il calcolo dei limiti di controllo sono descritte nel commento alla Tabella 4 nel Capitolo 13.

Limiti di controllo statistici	Limiti di controllo assegnati
I limiti di controllo sono fissati in base alle prestazioni analitiche sul campione di controllo. L'intervallo medio è calcolato su un periodo di tempo lungo. Per le analisi in duplicato ($n = 2$), $s = \text{intervallo medio}/1,128$. La linea centrale è l'intervallo medio Il limite di allarme superiore sarà $+2,83 s$ Il limite di azione superiore sarà $+3,69 s$	I limiti di controllo sono fissati sulla base del requisito relativo alla ripetibilità, a partire dal quale viene stimato uno scarto tipo s per questa carta di controllo. Per $n=2$, la linea centrale è $1,128 s$ il limite di allarme superiore sarà $+2,83 s$ il limite di azione superiore sarà $+3,69 s$

Caso 1. **Limiti di controllo statistici** – si vedano anche l'Esempio 3 (R) e l'Esempio 6 (r%) nel Capitolo 14.

L'intervallo medio su un periodo di tempo lungo è 0,402 % (in termini assoluti). Perciò, lo scarto tipo [atteso] è $0,402/1,128 = 0,356$. Il limite di allarme per la carta R sarà quindi fissato a: $+ 2,83 \cdot 0,356 = 1,0\%$ e il limite di azione a: $3,69 \cdot 0,356 = 1,3\%$.

Caso 2. **Limiti di controllo assegnati**. Spesso, nei metodi normati, è dichiarato il limite di ripetibilità r . In questo esempio si considera un limite di ripetibilità dell'1% (19 volte su 20 la differenza tra due risultati dovrebbe essere meno dell'1%). Da questo limite viene calcolato lo scarto tipo di ripetibilità $s_r = r/2,8^4 = 0,357\%$. Il limite di allarme per la carta R sarà quindi fissato a $+ 2,83 \cdot 0,357 = 1,0\%$ e il limite di azione a $+ 3,69 \cdot 0,357 = 1,3\%$.

⁴ Il valore di 2,8 deriva dalla propagazione dell'errore per una differenza quando il limite di ripetibilità è uguale a $2 \cdot \sqrt{2} \cdot s$

Limiti di controllo assegnati – stima dello s per il campione di controllo

Quando il campione di controllo viene sottoposto all'intero procedimento di misurazione, da quando il campione di prova arriva in laboratorio fino all'emissione del rapporto di prova, i valori di controllo dimostreranno la *riproducibilità intralaboratorio*, s_{Rw} , e si potrà comparare lo s_{Rw} ottenuto con il requisito. Con la maggior parte degli altri [tipi] di campioni di controllo, ad esempio soluzioni a titolo noto o bianchi campione, lo scarto tipo ottenuto rappresenta solo parte del s_{Rw} . In questo caso, l'analista deve valutare se lo s ottenuto sul campione di controllo è sufficientemente basso da soddisfare il requisito analitico – si veda il Capitolo 3.

Raccomandazioni

Inizio del CQI – Per iniziare un programma di CQI per un nuovo metodo, la linea centrale e i limiti di controllo preliminari possono essere stimati sulla base dei risultati di circa 25 valori di controllo. Solo dopo un periodo di tempo più lungo, ad esempio un anno, può essere fissata la posizione della linea centrale e dei limiti di controllo. I limiti di allarme e di azione preliminari possono anche essere fissati sulla base dei risultati ottenuti nel corso della validazione del metodo.

Limiti di controllo fissi - Si raccomanda fortemente l'utilizzo di limiti fissi e non di limiti che cambino continuamente. Per ottenere limiti di controllo statistici affidabili, lo scarto tipo calcolato dovrebbe basarsi su almeno 60 valori di controllo relativi ad un periodo di un anno. Se il periodo di tempo è più breve, di solito si ottiene una stima dello scarto tipo troppo bassa dal momento che non sono prese in considerazione tutte le possibili fonti di variazione.

Linea centrale fissa – Si raccomanda l'utilizzo di una linea centrale fissa. Per ottenere una linea centrale affidabile, può essere sufficiente un periodo di un anno. Se il periodo di tempo è più breve, si può ottenere una stima inattendibile.

Campioni/Analisi in replicato - Si raccomanda anche di utilizzare lo stesso numero di sotto-campioni [aliquote] per i campioni di prova e di controllo – se, per i campioni di prova, si riporta il valore medio di analisi in duplicato (ad esempio, per l'intero procedimento), si devono riportare nella carta X i valori medi delle analisi in duplicato effettuate sui campioni di controllo. Se un campione di controllo viene analizzato più volte nella stessa corsa analitica, si possono riportare nella carta X sia un solo valore di controllo, sia tutti.

Analisi multielementari – Quando, per il CQI, si misurano molti analiti nella stessa corsa analitica, ad esempio con tecniche ICP, XRF, GC, si raccomanda fortemente l'utilizzo di limiti di controllo assegnati oppure di limiti statistici più ampi per quegli analiti che sono meno importanti. Se per esempio vengono determinati⁵ 20 analiti e sono utilizzati limiti di controllo statistici per tutti gli analiti, ci si dovrà aspettare di avere, in media, un valore di controllo (pari al 5% dei valori di controllo) oltre i limiti di allarme in ogni corsa analitica. Inoltre, ci si può aspettare che, in una serie analitica su 17, un valore di controllo per uno degli analiti cada oltre il limite di azione, rendendo l'interpretazione consueta decisamente non pratica.

⁵ Questo si applica a misurazioni indipendenti e, in misura minore, anche a misurazioni che sono parzialmente correlate, quali quelle effettuate in ICP, XRF, ecc.

8. ALLESTIMENTO DI UN PROGRAMMA DI CQI

Questo capitolo descrive come iniziare l'allestimento di un programma di CQI per un procedimento di misurazione: scelta del numero di campioni di controllo, del tipo di carta(e) di controllo e della frequenza dell'analisi dei campioni di controllo.

Un esempio di come allestire il programma di CQI (Determinazione di Cd nelle acque dolci)

L'allestimento di un programma di CQI può essere meglio descritto con un esempio pratico: di solito, la concentrazione di cadmio può variare tra 0,01 µg/L e 100 µg/L in tipi diversi di acque. Per il controllo della qualità del[le determinazioni di] Cd in acque dolci utilizzando la tecnica ICP-MS (LOD 0,01 µg/L) i campioni di controllo sono stati scelti come segue:

Campioni di controllo	Carta di controllo	Limiti di Controllo	Linea Centrale
Un MRC, Cd: 2,28 µg/L (Tipo I)	Carta X	Statistici	Valore di riferimento
Una soluzione a titolo noto, Cd: 20 µg/L (Tipo II)	Carta X	Statistici	Valore medio
Un materiale preparato <i>in-house</i> , Cd: 0,10 µg/L (Tipo II)	Carta X	Assegnati	Valore medio
Determinazioni in replicato di campioni di acqua in due intervalli di concentrazione (Tipo IV)	Carta r%	Assegnati	s_r assegnato • 1,128



Dato l'intervallo piuttosto ampio di concentrazioni nei campioni di prova, si è scelto di utilizzare 3 campioni di controllo di tipo I e II. La soluzione a titolo noto di 20 µg/L è stata preparata da una soluzione madre diversa da quella utilizzata per la preparazione delle soluzioni di taratura. Il materiale preparato *in-house*, da utilizzare per il controllo della qualità per basse concentrazioni di Cd in acqua dolce, consisteva di acqua di lago acidificata.

Per la verifica dell'assenza di effetti sistematici nel procedimento di misurazione si è usato il MRC con un contenuto di Cd certificato pari a $2,279 \pm 0,096$ µg/L.

Per ottenere un quadro realistico della ripetibilità per i campioni di prova si scelgono a caso due campioni di prova in ogni serie analitica che rappresentano due intervalli di concentrazione e si analizzano in duplicato (due provette diverse nell'autocampionatore).

Per la misurazione del Cd mediante ICP-MS è possibile eseguire fino a 200 determinazioni in ogni corsa analitica. All'inizio e alla fine di ogni corsa si analizzano il MRC, la soluzione a titolo noto, il materiale preparato *in-house* e i materiali per la taratura. Per controllare la deriva nella taratura

durante una serie analitica, di regola si analizza uno dei campioni di controllo all'incirca ogni 20 analisi.

Tutti i risultati ottenuti per i campioni di controllo sono riportati in carte di tipo X utilizzando il sistema LIMS. I risultati di analisi in duplicato di campioni di prova sono riportati in carte di tipo r%.

Aspetti pratici dell'allestimento del CQI

La validazione di un metodo normalmente si effettua prima che quel procedimento di misurazione sia eseguito routinariamente. Quando si allestisce un programma di controllo (che prevede la scelta dei campioni di controllo e del tipo di carte di controllo, e la definizione della frequenza dei controlli) i risultati delle prove iniziali eseguite per stabilire le prestazioni di un metodo analitico possono dare preziose informazioni di base riguardo, ad esempio, l'intervallo di concentrazioni, la stabilità e la presenza di effetti sistematici. In particolare, la *riproducibilità intralaboratorio* a concentrazioni diverse, ottenuta in un periodo di tempo lungo durante la validazione del metodo, fornisce la base iniziale per il controllo della qualità nell'attività di routine.

Intervallo di concentrazione - Quando si analizzano campioni ambientali le concentrazioni di un analita possono variare considerevolmente. In tali casi può essere necessario utilizzare carte X e carte degli intervalli diverse per differenti livelli di concentrazione.

Carta degli intervalli con campioni di prova - Per controllare la ripetibilità utilizzando le carte R o r% si raccomanda di analizzare un campione di prova in duplicato in ogni serie analitica. Un campione di prova è scelto a caso in modo da essere rappresentativo dell'intervallo di concentrazioni dell'analita di interesse e delle variazioni della matrice.

Frequenza delle analisi di controllo - Generalmente, come minimo, si deve analizzare un campione di controllo in ogni corsa analitica per individuare possibili effetti sistematici sulle misurazioni all'interno della corsa analitica stessa, per esempio per problemi relativi alla taratura. La stabilità del sistema di misurazione può influenzare la frequenza delle analisi di controllo. Se ci sono errori dovuti ad una deriva nella taratura -- rispetto a quanto avviene in condizioni analitiche stabili -- potrebbe essere necessario aumentare il numero di campioni di controllo da analizzare in ogni corsa analitica. Il principio che guida la decisione sul numero di volte che un campione di controllo deve essere analizzato in ogni serie analitica è che tutte le misurazioni effettuate dopo l'ultimo risultato del CQI approvato possono dover essere ripetute. La frequenza dei controlli è quindi il frutto di un bilancio tra i costi del controllo e i costi della ripetizione delle analisi. Quando si utilizzano analizzatori automatici, ad esempio nelle ore notturne, potrebbe essere opportuno analizzare molti campioni di controllo in ogni serie analitica.

Posizione dei campioni di controllo nella serie analitica - L'analisi di campioni di controllo dovrebbe in linea di principio essere effettuata in ordine casuale al fine di eliminare ogni effetto sistematico. Tuttavia si raccomanda di analizzare i campioni di controllo (o *checks*) almeno all'inizio di ogni serie e prima della fine della serie stessa, nel caso che una deriva nel processo analitico possa essere causa di errori.

Un buon equilibrio tra campioni di controllo e campioni di prova - Il CQI dovrebbe essere idoneo allo scopo. Nell'esempio sopra citato per la determinazione del Cd nelle acque dolci, sono stati utilizzati molti campioni di controllo, ma nella maggior parte dei casi sarà sufficiente utilizzarne un numero più limitato.

Descrizione del programma di CQI nella procedura di metodo e nel manuale della qualità

I principi del programma di CQI che riguardano gli aspetti pratici menzionati sopra dovrebbero essere descritti nel manuale della qualità del laboratorio. Le procedure per il CQI dovrebbero essere anche descritte in dettaglio nelle procedure operative relative a ciascun metodo analitico.

In primo luogo, il programma di CQI deve essere idoneo per lo scopo delle analisi.

9. INTERPRETAZIONE SU BASE GIORNALIERA DEI DATI DEL CQI

In questo capitolo viene descritta l'interpretazione dei risultati del CQI dopo ogni corsa analitica. Possiamo rilasciare i risultati o no? Il metodo è fuori controllo statistico?



Una procedura pratica per la registrazione dei dati di controllo è scrivere tutte le informazioni che possono essere significative per la loro interpretazione. Esempi tipici sono la preparazione di nuove soluzioni madre o soluzioni di controllo, il cambiamento di reagenti, la sostituzione della cella di misurazione e problemi strumentali. Se tutte le informazioni sono appropriatamente documentate è possibile controllare a posteriori - ad esempio in situazioni di fuori controllo - le condizioni di lavoro.

Per ciascuna corsa analitica vi è normalmente un valore di controllo per ogni carta di controllo. Nel lavoro quotidiano è essenziale essere vigili nel caso in cui un valore di controllo cada fuori dei limiti di controllo o se si osservi un certo andamento sistematico nei valori di controllo in un arco temporale.

Interpretazione su base giornaliera

Ci sono tre casi possibili:

1. Il metodo è sotto controllo
2. Il metodo è sotto controllo ma la valutazione a lungo termine indica che il metodo è *statisticamente fuori controllo*
3. Il metodo è fuori controllo.

1. Il metodo è **sotto controllo** se:

-  • il valore di controllo è all'interno dei limiti di allarme
-  • il valore di controllo è tra il limite di allarme e il limite di azione e i due valori di controllo precedenti erano all'interno dei limiti di allarme

In questo caso l'analista può riportare i risultati analitici.

2. Il metodo è **sotto controllo** ma può essere considerato fuori controllo dal punto di vista statistico se tutti i valori di controllo sono all'interno dei limiti di allarme (con al massimo uno degli ultimi tre tra limite di allarme e limite di azione) e se:

-  • sette valori di controllo in ordine consecutivo gradualmente aumentano o diminuiscono (7)
-  • su 11 valori di controllo consecutivi, 10 si trovano dallo stesso lato della linea centrale (7).

In questo caso l'analista può riportare i risultati analitici ma è possibile che stia per manifestarsi un problema. Le linee di tendenza, se rilevanti, dovrebbero essere identificate al più presto per evitare problemi seri nel futuro. Ad esempio, una linea di tendenza importante si osserva quando la maggior parte dei valori di controllo si trovano lontano dalla linea centrale sebbene siano ancora all'interno dei limiti di allarme. **In altre parole, ogni laboratorio deve decidere nel manuale della qualità come comportarsi in presenza di simili andamenti.**

3. Il metodo è **fuori controllo** se:

-  • il valore di controllo è fuori dai limiti di azione;
-  • il valore di controllo è tra il limite di allarme e il limite d'azione e almeno uno dei due valori di controllo precedenti è anch'esso tra il limite di allarme e il limite d'azione - la regola del due su tre - si veda per esempio il risultato relativo al 22 marzo nella Figura 10.

In questo caso, di regola, nessun risultato analitico può essere rilasciato. Tutte le determinazioni eseguite dopo l'ultimo valore di controllo entro le specifiche devono essere ripetute.

Situazioni fuori controllo

È difficile dare indicazioni generali su come il laboratorio debba agire quando l'analisi è fuori controllo. Le diverse variabili analitiche non possono essere trattate esattamente nella stessa maniera. L'esperienza e il buon senso dell'analista sono di importanza vitale quando si debba scegliere il tipo di azione correttiva. Comunque, se si verifica una situazione di fuori controllo, è molto probabile che vi sia anche un errore nelle analisi dei campioni di prova.

Se si verifica una situazione di fuori controllo, di norma l'azione da intraprendere è quella di eseguire alcune altre (almeno due) analisi di controllo. Se i nuovi valori di controllo si trovano all'interno dei limiti di allarme, si possono analizzare nuovamente i campioni di prova. Se i valori di controllo si trovano ancora oltre i limiti di allarme, le analisi di routine devono essere sospese, e devono essere messe in atto azioni correttive per individuare ed eliminare la(e) causa(e) di errore.

Verifiche sui reagenti e della taratura del metodo o la sostituzione di contenitori, provette e altre attrezzature sono tipiche azioni correttive nei casi di fuori controllo. Il problema, e la sua soluzione, devono essere documentati. Le analisi eseguite a partire da quando è stato ottenuto l'ultimo valore di controllo accettabile debbono, se possibile, essere ripetute. Se i nuovi valori di controllo sono ancora fuori controllo i risultati relativi ai campioni di prova non devono essere rilasciati. Se i campioni di prova non possono essere analizzati nuovamente, per esempio perché instabili, e tuttavia il cliente ha ancora bisogno urgente di un risultato, il laboratorio può decidere (dopo attenta valutazione) di rilasciare il risultato, purché questo sia accompagnato da una chiara indicazione sulla sua minore affidabilità.

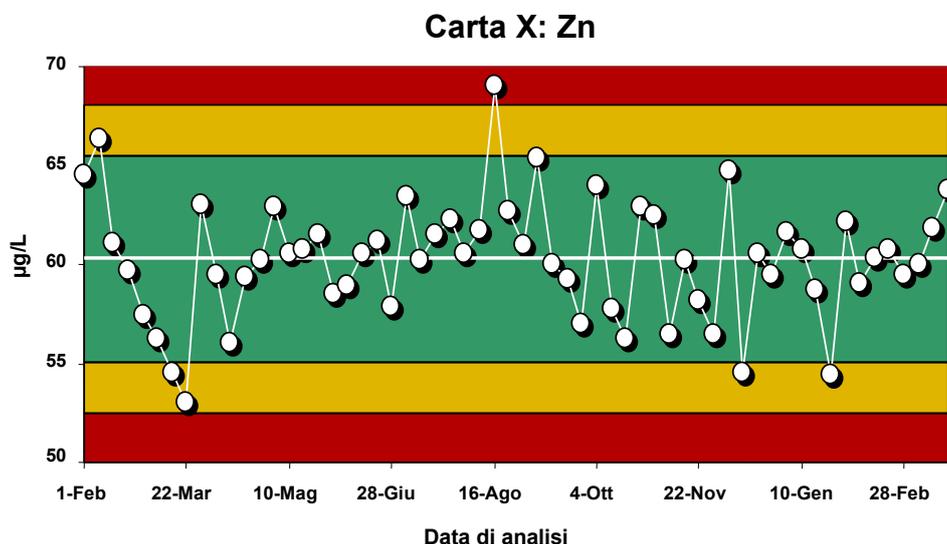


Figura 10. Carta X con due situazioni di fuori-controllo

10. VALUTAZIONE A LUNGO TERMINE DI DATI DEL CQI

Questo capitolo descrive come usare i dati del controllo interno della qualità ottenuti in un determinato periodo di tempo per rispondere a due domande:

- *qual è il livello qualitativo attuale (effetti sistematici e casuali) nel laboratorio? La qualità è cambiata significativamente?*
- *i limiti di controllo e la linea centrale nella carta di controllo sono ancora idonei per rivelare situazioni fuori controllo?*

Nota: Questo è uno dei compiti più difficili nel CQI e in questo manuale si possono fornire solamente indicazioni di carattere generale.

Di seguito vengono trattati i due argomenti menzionati sopra.

Riesame del livello di qualità attuale

Questo riesame riguarda principalmente i limiti di controllo statistici e la linea centrale basata sulla media. La valutazione consiste in un riesame degli ultimi 60 punti sulla carta di controllo (7). Si noti che alcuni di questi dati possono essere stati inclusi anche nella valutazione precedente, ma ci devono essere almeno 20 **nuovi** punti. Il riesame avviene secondo i passi sotto indicati:

1. contare il numero di risultati che cadono al di fuori dei limiti di allarme. Se questo numero è superiore a 6 o inferiore a 1 vi è chiara evidenza (con 60 dati) che la dispersione dei risultati è cambiata (7).
2. calcolare la media degli ultimi 60 risultati e confrontare il risultato ottenuto con il valore medio precedente – ovvero la linea centrale. Se la differenza supera $0,35 s$ vi è chiara evidenza (con 60 dati) che il valore medio è cambiato.

Con quale frequenza dovrebbero essere valutati i limiti di controllo?

Per un uso appropriato delle carte di controllo è importante che i limiti di controllo e la linea centrale rimangano stabili per un lungo periodo di tempo. La linea centrale e i limiti di controllo non si dovrebbero cambiare frequentemente, dal momento che questo renderebbe difficile individuare variazioni graduali nella qualità analitica. Il laboratorio dovrebbe avere una politica sulla frequenza con cui i limiti di controllo debbono essere valutati e su come si arriva alla decisione che è necessario un cambiamento. Si raccomanda che i limiti di controllo e la linea centrale siano valutati con cadenza annuale. Per le analisi meno frequenti, per esempio quelle effettuate una volta al mese, si raccomanda una valutazione dopo che sono stati raccolti 20 dati di controllo.

I limiti di controllo non dovrebbero essere modificati basandosi su meno di 20 nuovi dati di controllo a partire dall'ultima valutazione, perché l'incertezza dei limiti di controllo sarebbe troppo alta e si correrebbe il rischio che i limiti di controllo subiscano, senza motivo, delle fluttuazioni.

Cosa rende necessaria una modifica dei limiti di controllo?

I limiti di controllo assegnati vengono modificati solamente se cambiano i requisiti del cliente. Perciò questa sezione riguarda soltanto i limiti di controllo statistici.

I limiti di controllo e la linea centrale dovrebbero essere valutati ogni anno o dopo che siano stati raccolti almeno 20 dati come indicato sopra. Ma valutare i limiti non significa necessariamente cambiarli. Una variazione dovrebbe essere presa in considerazione solamente se ha avuto luogo una variazione significativa nella dispersione o nello scostamento sistematico.

Se il riesame, di cui ai punti 1 e 2 sopraindicati, ha mostrato evidenza di un cambiamento nella dispersione dei risultati o nel valore medio, si raccomanda di eseguire un test statistico per determinare se il cambiamento è significativo – si veda l'Esempio 8 nel Capitolo 14. Tuttavia,

anche se il cambiamento è significativo, si raccomanda di non cambiare la linea centrale a meno che non ci sia una spiegazione valida per lo spostamento dei dati, ad esempio, un nuovo campione di controllo.

Se l'aumento nella dispersione dei risultati è significativo e se il cambiamento è accettabile rispetto ai requisiti dei clienti, si calcolino i nuovi limiti di allarme e di azione come descritto nel Capitolo 7.

Si deve porre particolare attenzione nel caso in cui una carta di controllo includa situazioni di fuori controllo (si veda il Capitolo 9) tra i 60 (o più) dati considerati. Ciò accadrà di tanto in tanto! Se era stata identificata una causa attribuibile per la situazione di fuori controllo al momento dell'analisi, il valore di controllo dovrebbe essere escluso dal calcolo dei nuovi limiti di controllo. Ci saranno inevitabilmente, comunque, casi in cui si sono verificate situazioni di fuori controllo ma non è stata identificata una causa a cui potessero essere attribuite. Questi dati potrebbero probabilmente essere il risultato di un errore passato inosservato per quel particolare lotto di analisi e una loro inclusione nei calcoli può condurre alla definizione di uno scarto tipo falsamente grande. D'altro canto l'esclusione di tali dati, specialmente se ce n'è più di uno tra i dati esaminati, può condurre alla definizione di uno scarto tipo troppo ottimistico e restringere in modo artificioso i limiti di controllo, conducendo a situazioni di fuori controllo anche più evidenti.

Un approccio pragmatico (7) è quello di escludere soltanto i dati che si trovano oltre 4 volte lo scarto tipo dalla linea centrale e mantenere i restanti. La presenza di più di una situazione di fuori controllo nei 60 punti considerati è più di quanto ci si dovrebbe aspettare ed è un buon motivo per passare al vaglio l'intero procedimento di misurazione, al fine di cercare la causa del ripetersi di situazioni di fuori controllo.

Riesame della dispersione e dello scostamento sistematico

L'effettiva qualità analitica prodotta nel laboratorio è oggetto di riesame nel momento in cui sono oggetto di verifica i limiti di controllo e la linea centrale.

Se il riesame del CQI ha mostrato che non è necessario modificare i limiti di controllo e che il valore medio non è cambiato, la qualità analitica è immutata e non è necessario intraprendere alcuna azione, tranne che documentare che un riesame ha avuto luogo.

Se il riesame dei limiti di controllo ha indicato il bisogno di modificare i limiti di controllo, la qualità analitica è cambiata. Si calcolano i nuovi valori per lo scarto tipo per la *riproducibilità intralaboratorio* e il valore medio, a meno che non sia già stato fatto per definire i nuovi limiti di controllo per la carta X. I laboratori che usano le carte R dovranno calcolare lo scarto tipo di ripetibilità. Le nuove stime devono essere comparate con i requisiti di qualità con il test F (per lo scarto tipo) o con il t-test (per le medie) e, se l'esito è positivo, dovranno essere aggiornati gli indici di qualità del laboratorio. Le formule per i test sono riportate nel Capitolo 12. I test sono applicati come test a due code ed è consuetudine utilizzare un livello di fiducia del 95%. L'Esempio 8 nel Capitolo 14 illustra questo procedimento.

11. ALTRI USI DEI DATI DI CQI E DELLE CARTE DI CONTROLLO

Le informazioni ottenute dall'uso regolare di carte di controllo possono essere utilizzate per altri scopi, oltre al semplice controllo di qualità interno, alcuni dei quali vengono suggeriti in questo capitolo, in base al tipo di carta di controllo usata.

Incertezza di misura

I risultati delle carte di controllo, insieme con altri dati, possono essere usati per stimare l'incertezza di misura. Nella maggior parte dei casi, l'effetto sistematico e l'effetto casuale (lo scarto tipo) possono essere combinati per la stima dell'incertezza di misura, come descritto in dettaglio nel Nordtest "*Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories*" (5) e in parte anche nella Guida EURACHEM/CITAC (6).

L'incertezza di misura viene stimata dai risultati delle carte di controllo combinati con i risultati di prove valutative, dati di validazione del metodo o informazioni fornite nei metodi normalizzati. Questo approccio offre un modo pratico e generale per utilizzare informazioni già esistenti e, purché le carte di controllo coprano l'intero procedimento (cioè, anche le fasi di preparazione del campione, quali filtrazione, concentrazione ecc.), può dare una stima realistica dell'incertezza di misura.

Validazione del metodo

Di solito, il metodo dovrebbe essere sottoposto a una validazione completa **prima** di essere impiegato nel laboratorio. Tuttavia vi possono essere situazioni in cui un metodo viene utilizzato dopo una validazione solamente parziale e le informazioni ottenute dalle carte di controllo possono completare i dati disponibili. Tali situazioni si possono verificare quando a un metodo sono state fatte solo modifiche di minore importanza, o se è stato adottato un metodo normalizzato. [In questi casi]:

- Se nella carta di controllo si utilizza un MRC in matrice simile ai campioni di prova, i risultati forniscono informazioni dirette sullo scostamento sistematico del metodo, per confronto della media dei risultati ottenuti con il valore atteso (certificato). Anche materiali di controllo commerciali o preparati in laboratorio forniscono una stima di massima dello scostamento sistematico, sebbene meno certa di quella che può essere ottenuta con un MRC.
- Tutti i tipi di carte di controllo forniscono informazioni sulla dispersione (variazione casuale) dei risultati, con il calcolo dello scarto tipo o con le stime che utilizzano l'intervallo.

Confronto tra metodi

Le carte di controllo possono essere usate per confrontare metodi analitici diversi utilizzando carte di controllo separate per ogni metodo. Questo procedimento fornisce informazioni preziose per il confronto tra metodi, quando, per esempio, il laboratorio vuole passare da un metodo manuale ad uno automatizzato o da un metodo normalizzato ad un metodo non normalizzato (ad esempio un metodo che utilizza un kit). Eseguendo determinazioni in parallelo con i due metodi per un po' di tempo, si possono confrontare facilmente informazioni importanti quali:

- dispersione (dallo scarto tipo o dall'intervallo);
- scostamento sistematico (se si utilizza un MRC);
- effetti della matrice (interferenze), se si utilizzano campioni addizionati o un MRC in matrice;
- robustezza, cioè se un metodo risente più dell'altro di variazioni di temperatura, della manualità degli operatori, ecc.

Stima del limite di rivelabilità

In molti settori il limite di rivelabilità [NdT: *Limit Of Detection*, LOD] viene stimato in base allo

scarto tipo di ripetibilità moltiplicato per un fattore, di solito compreso tra 3 e 5. Lo scarto tipo di ripetibilità utilizzato nel calcolo deve essere quello valido alle concentrazioni basse. I dati riportati in una carta di controllo di tipo R forniscono lo scarto tipo di ripetibilità, che, se valutato per una concentrazione bassa, può essere utilizzato per la stima del limite di rivelabilità. Anche i dati riportati in una carta di controllo di tipo X per un campione di prova a concentrazione bassa possono essere utili per la stima del limite di rivelabilità del metodo durante il suo utilizzo nella routine.

In alcuni casi, i dati ottenuti per campioni di tipo III (bianchi) possono essere utilizzati per la stima del limite di rivelabilità, purché il laboratorio abbia evidenza che lo scarto tipo per il bianco è rappresentativo di quello per campioni di prova a bassa concentrazione.

Confronti tra operatori o loro qualificazione

Come per i metodi, è possibile confrontare le prestazioni di persone diverse nel laboratorio. Sebbene questa affermazione possa rasentare aspetti indesiderati, è fuori dubbio che le carte di controllo possono essere strumenti molto utili durante l'addestramento e la qualificazione di personale nuovo nel laboratorio. L'attività di addestramento comprenderà il riportare in grafico i risultati dei campioni di controllo analizzati dalla persona sotto addestramento nelle carte di controllo e definire valori target per lo scostamento sistematico e la precisione ammessi, in confronto a quanto eseguito dal personale già qualificato. In questo modo, sia la direzione del laboratorio sia la persona addestrata avranno uno strumento molto obiettivo per giudicare quando le prestazioni nel lavoro analitico sono sufficienti per soddisfare i requisiti.

Uso dei risultati di prove valutative

Se il laboratorio partecipa regolarmente a prove valutative di natura simile, riportare i risultati delle prove valutative in carte di controllo (simili a carte X) fornisce al responsabile per la qualità una buona veduta d'insieme sulle prestazioni, inclusi i possibili effetti sistematici o gli andamenti.

In questi casi, si riporta nella carta X lo z-score, con il valore centrale = 0, i limiti di allarme = 2 e i limiti di azione = 3.

$$z = \frac{(x_{lab} - x_{valore\ assegnato})}{s} \quad \text{oppure} \quad zeta = \frac{(x_{lab} - x_{valore\ assegnato})}{\sqrt{u_{lab}^2 + u_{valore\ assegnato}^2}}$$

Esempio: lo scarto tipo interlaboratorio in una prova valutativa (tutti i laboratori) era 0,08 mg/kg e il risultato del laboratorio era di 0,12 mg/kg più basso del valore assegnato. Lo z-score del laboratorio risulta -1,5. Si raccomanda che tutti i valori al di fuori dei limiti di allarme siano oggetto di indagine. Analogamente, lo z-score può essere calcolato in base agli errori massimi permessi, stabiliti dalle autorità competenti (si veda anche il Capitolo 3).

Un'altra possibilità è utilizzare lo zeta-score, in cui si introduce l'incertezza di misura dichiarata dal laboratorio (u_{lab}) intesa come incertezza tipo composta (6).

Controllo di parametri ambientali e altre verifiche periodiche

Quando si devono tenere sotto controllo parametri ambientali nel laboratorio, come la temperatura nel laboratorio o nei frigoriferi, la cosa più utile e facile da fare è utilizzare una semplice carta di controllo con valori assegnati per riportare i valori di controllo osservati. In tali casi la temperatura ideale attesa sarà usata come la linea centrale, e i limiti ammissibili come limiti di azione. Le carte di controllo danno una rappresentazione grafica molto semplice di qualsiasi andamento o variazione inattesa che potrebbe influenzare le analisi e perciò potrebbe essere opportuno prendere in considerazione.

Analogamente, è utile riportare in grafico i risultati delle verifiche periodiche delle bilance analitiche o altre verifiche periodiche, in parte per identificare eventuali andamenti nel prodotto verificato, ma anche per vedere facilmente se i risultati rientrano o meno nei limiti permessi.

12. TERMINOLOGIA ED EQUAZIONI

Nel seguito si è cercato di descrivere in modo chiaro i termini e le equazioni statistiche usati nel manuale. Le definizioni esatte dei termini usati sono riportate nell'International Vocabulary of Metrology (16). Le citazioni dirette da questo riferimento sono riportate in corsivo. Tutti i termini definiti sono indicati in grassetto.

Definizioni

Accuratezza di misura

Grado di concordanza tra un valore misurato e un valor vero di un **misurando** (16). L'accuratezza risente sia di **effetti sistematici** che casuali.

Analita

La sostanza o il parametro oggetto di misurazione.

Campione di controllo

Materiale i risultati delle cui analisi sono utilizzati per costruire **carte di controllo**, es. soluzioni a titolo noto, campioni di prova, bianchi campione.

Carta di controllo

Lo strumento principale per il controllo di qualità interno. Un grafico in cui i **valori di controllo** vengono riportati e confrontati con **limiti di controllo**.

Corsa analitica – batch analitico

Analisi di un certo numero di campioni di prova e **campioni di controllo**. Di solito si riporta un **valore di controllo** per ogni [corsa o] batch in ciascuna **carta di controllo**.

Dispersione

La variazione tra **risultati di prova** indipendenti ottenuti sotto condizioni stabilite. Il suo opposto è il grado di concordanza tra risultati di prova – anche detto **precisione**.

Errore di misura sistematico

Componente dell'errore di misura che in presenza di misurazioni ripetute rimane costante o varia in maniera prevedibile (16). L'errore di misura sistematico è di solito espresso in termini di **scostamento di misura**.

Esclusione di outlier

Si raccomanda, come approccio pratico, di escludere come outlier nei calcoli statistici i dati la cui deviazione dalla media è superiore a $\pm 4 s$ (7). Un'alternativa è usare il test di Grubbs (si vedano manuali di statistica).

Giustezza

Grado di concordanza tra la media di un numero infinito di valori misurati ripetuti e un valore di riferimento (16). Di solito la giustezza è espressa in termini di **scostamento sistematico**.

Gradi di libertà, gl

Il numero di confronti indipendenti che si possono fare tra singoli risultati in un determinato gruppo di risultati. In termini generali, il numero di gradi di libertà, ad esempio nella stima di uno scarto tipo, fornisce un'indicazione dell'affidabilità di tale stima. Quando il numero di gradi di libertà aumenta, l'errore casuale della stima stessa, s , diminuisce. I gradi di libertà vengono utilizzati per il confronto di grandezze statistiche (si vedano i test F e t descritti nel seguito).

Incertezza di misura

Parametro non negativo che caratterizza la dispersione dei valori che sono attribuiti a un **misurando** sulla base delle informazioni utilizzate (16). L'incertezza di misura può essere interpretata come una stima quantitativa dell'**accuratezza** (**giustezza** + precisione) – si veda la Figura 3.

Intervallo di fiducia

L'intervallo intorno al **valore medio** all'interno del quale ci si può aspettare cada una percentuale determinata di valori. Per esempio, per una distribuzione normale, circa il 95% dei valori cade nell'intervallo $\pm 2 s$ (Figura 7).

Limite di quantificazione

Un risultato analitico al di sotto di questo limite viene riportato come “minore di” (<).

Limite di rivelabilità

La concentrazione più bassa di un **analita** che può essere rivelata, con una determinata probabilità, con un metodo specificato.

Limiti di controllo

I limiti definiti in una **carta di controllo**. Ci sono due limiti di controllo: limiti di azione (*action limits*, AL) e limiti di allarme (*warning limits*, WL).

Misurando

Grandezza che si intende misurare (16), ad esempio la quantità di cadmio solubile in acidi (l'**analita**) in un campione di acqua dolce.

Procedimento di misurazione

La descrizione particolareggiata di un metodo analitico utilizzato in un laboratorio.

Ripetibilità di misura

Precisione di misura ottenuta in condizioni di ripetibilità (16). Le condizioni di ripetibilità di misura si riferiscono a misurazioni eseguite sullo stesso materiale, da un solo operatore che utilizza lo stesso procedimento di misurazione, nelle stesse condizioni operative, in un arco di tempo breve. [Ciascuna misurazione dovrebbe consistere] nella ripetizione dell'intero procedimento di misurazione, dal sottocampionamento di un'aliquota per l'analisi alla lettura finale o al calcolo del risultato.

Riproducibilità di misura

Precisione di misura ottenuta in condizioni di riproducibilità (16). Le condizioni di riproducibilità di misura si riferiscono a misurazioni eseguite sullo stesso materiale, utilizzando lo stesso procedimento di misurazione, ma con diversi analisti che operano in luoghi diversi.

Riproducibilità intralaboratorio (precisione intermedia)

Il grado di concordanza tra i singoli risultati indipendenti ottenuti in un laboratorio sullo stesso campione con lo stesso procedimento di misurazione durante un lungo periodo di tempo, cioè almeno un anno. Il periodo di tempo potrebbe essere più breve se è stato raccolto un numero sufficiente di dati, ma, in molti casi, il periodo di un anno è appropriato per includere tutti gli effetti dovuti a variazioni di reagenti, operatori diversi, manutenzione della strumentazione, ecc.

Risultato di prova

Il valore ottenuto applicando il procedimento di misurazione. Il **valore di controllo** riportato nella **carta di controllo** può essere il risultato di prova su un **campione di controllo** (riportato con una cifra significativa in più e non come “inferiore a”) o un valore calcolato dai risultati di prova, ad esempio l'intervallo. A seconda del tipo di **campione di controllo**, può accadere che solamente una parte del procedimento di misurazione possa essere applicata al **campione di controllo**.

Scostamento di misura (bias)

Stima di un errore di misura sistematico (16). Lo scostamento di misura è stimato dalla differenza tra il valore di riferimento accettato e il **valore medio** di un gran numero di **risultati di prova** (Figura 6).

Valore di controllo

Risultato di prova ottenuto nell'ambito del controllo di qualità interno e riportato nella **carta di controllo**. Può trattarsi, ad esempio, di un valore singolo, un **valore medio** o un intervallo. Questi valori vengono riportati in modo diverso dai risultati di prova – ossia dai valori ottenuti nelle analisi di campioni di prova: i valori di controllo vengono riportati con una cifra significativa in più e

vengono riportati anche i valori negativi, ad esempio un valore di -0,07 mg/L, riportato per un **campione di controllo** in una carta X, potrebbe essere riportato come <0,1 mg/L per un campione di prova.

Equazioni

Valore medio (Media) (\bar{x})

La somma di tutti i singoli risultati (x_i), divisa per il numero (n) di risultati:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad 1)$$

Scarto tipo (s)

Una misura della **dispersione** (precisione) dei singoli risultati (x_i) intorno al **valore medio** (\bar{x}):

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}} \quad 2)$$

Gradi di libertà, $gl = n - 1$

Coefficiente di variazione (CV)

Lo scarto tipo espresso in percento rispetto al **valore medio**:

$$CV (\%) = \frac{100 \cdot s}{\bar{x}} \quad 3)$$

Scarto tipo [stimato] dall'intervallo dei risultati ($n=2$)

Calcolato per essere utilizzato nelle carte R (in questo contesto l'intervallo è la differenza tra due valori):

$$s = \frac{\text{Intervallo}}{1,128} \quad (n = 2) \quad 4)$$

Per valori di n da 3 a 5 si veda il Capitolo 13, Tabella 4.

Test F (si veda il Capitolo 13, Tabella 3)

Si usa per valutare se gli **scarti tipo** (s_1 e s_2) di due serie di determinazioni sono significativamente diversi:

$$F = s_1^2 / s_2^2, s_1 > s_2 \quad 5)$$

Quando il valore calcolato di F è maggiore del valore critico individuato nella Tabella 3, i due scarti tipo sono significativamente diversi.

Test t (si veda il Capitolo 13, Tabella 2).

Si usa per valutare se c'è una differenza significativa tra il **valore medio** (\bar{x}) di una serie di determinazioni e il valore di riferimento accettato (T):

$$t = \frac{|\bar{x} - T|}{s} \cdot \sqrt{n} \quad 6)$$

o, alternativamente, se c'è una differenza significativa tra i valori medi (\bar{x}_1 e \bar{x}_2) di due diverse serie analitiche:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_C} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{(n_1 + n_2)}} \quad 7)$$

in cui s_C è lo **scarto tipo** combinato (si veda la formula 9).

Quando il valore calcolato di t è maggiore del valore critico individuato nella Tabella 2, la differenza tra i due valori è statisticamente significativa.

Media composta (\bar{x}_C) per più serie analitiche

Calcolata dai valori medi per un numero k di serie di determinazioni con un totale di $n_1+n_2+\dots = n_{tot}$ osservazioni:

$$\bar{x}_C = \frac{n_1 \cdot \bar{x}_1 + n_2 \cdot \bar{x}_2 + \dots + n_k \cdot \bar{x}_k}{n_{tot}} \quad 8)$$

Scarto tipo composto (pooled) (s_C) per più serie analitiche

Calcolato dagli scarti tipo per k serie di analisi con un totale di $n_1+n_2+\dots = n_{tot}$ osservazioni:

$$s_C = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2 + \dots + (n_k - 1) \cdot s_k^2}{n_{tot} - k}} \quad 9)$$

Gradi di libertà, gl = $n_{tot} - k$.

Se n è approssimativamente uguale per le diverse serie:

$$s_C = \sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2}{k}} \quad 10)$$

Limite di rivelabilità (Limit of detection, LOD)

Di solito viene posto tra 3 s e 5 s. Lo **scarto tipo**, s, è lo scarto tipo di ripetibilità valido a basse concentrazioni.

13. TABELLE

La prima tabella in questo capitolo è la Tabella 2. La Tabella 1 si trova a pagina 5.

Tabella 2. Valori critici di t (test a due code).

Gradi di libertà	Livello di fiducia (%)				Gradi di libertà	Livello di fiducia (%)			
	90	95	99	99,9		90	95	99	99,9
1	6,31	12,7	63,7	637	21	1,72	2,08	2,83	3,82
2	2,92	4,30	9,92	31,6	22	1,72	2,07	2,82	3,79
3	2,35	3,18	5,84	12,9	23	1,71	2,07	2,81	3,77
4	2,13	2,78	4,60	8,61	24	1,71	2,06	2,80	3,75
5	2,01	2,57	4,03	6,86	25	1,71	2,06	2,79	3,73
6	1,94	2,45	3,71	5,96	26	1,71	2,06	2,78	3,71
7	1,89	2,36	3,50	5,41	27	1,70	2,05	2,77	3,69
8	1,86	2,31	3,36	5,04	28	1,70	2,05	2,76	3,67
9	1,83	2,26	3,25	4,78	29	1,70	2,05	2,76	3,66
10	1,81	2,23	3,17	4,59	30	1,70	2,04	2,75	3,65
11	1,80	2,20	3,11	4,44	35	1,69	2,03	2,72	3,59
12	1,78	2,18	3,05	4,32	40	1,68	2,02	2,70	3,55
13	1,77	2,16	3,01	4,22	45	1,68	2,01	2,69	3,52
14	1,76	2,14	2,98	4,14	50	1,68	2,01	2,68	3,50
15	1,75	2,13	2,95	4,07	55	1,67	2,00	2,67	3,48
16	1,75	2,12	2,92	4,02	60	1,67	2,00	2,66	3,46
17	1,74	2,11	2,90	3,97	80	1,67	1,99	2,64	3,42
18	1,73	2,10	2,88	3,92	100	1,66	1,98	2,63	3,39
19	1,73	2,09	2,86	3,88	120	1,66	1,98	2,62	3,37
20	1,72	2,09	2,85	3,85	∞	1,64	1,96	2,58	3,29

Tabella 3. Valori critici di F al livello di fiducia del 95% (test a due code) per gradi di libertà (gl) da 4 a 120.

Valori di $F_{1-\alpha}(gl_1, gl_2), \alpha = 0,025$														
gl ₁	4	5	6	7	8	10	12	15	20	24	30	40	60	120
gl ₂														
4	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,84	8,75	8,66	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,31
5	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,62	6,52	6,43	6,33	6,28	6,23	6,18	6,12	6,07
6	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,46	5,37	5,27	5,17	5,12	5,07	5,01	4,96	4,90
7	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,76	4,67	4,57	4,47	4,42	4,36	4,31	4,25	4,20
8	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,30	4,20	4,10	4,00	3,95	3,89	3,84	3,78	3,73
10	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,72	3,62	3,52	3,42	3,37	3,31	3,26	3,20	3,14
12	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,37	3,28	3,18	3,07	3,02	2,96	2,91	2,85	2,79
15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,06	2,96	2,86	2,76	2,70	2,64	2,59	2,52	2,45
20	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,77	2,68	2,57	2,46	2,41	2,35	2,29	2,22	2,14
24	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,64	2,54	2,44	2,33	2,27	2,21	2,15	2,08	2,01
30	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,51	2,41	2,31	2,20	2,14	2,07	2,01	1,94	1,37
40	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,39	2,29	2,18	2,07	2,01	1,94	1,88	1,80	1,72
60	3,01	2,79	2,63	2,51	2,41	2,27	2,17	2,06	1,94	1,88	1,82	1,74	1,67	1,58
120	2,89	2,67	2,52	2,39	2,30	2,16	2,05	1,94	1,82	1,76	1,69	1,61	1,53	1,43

gl₁ = gradi di libertà per il numeratore (s_1^2); gl₂ = gradi di libertà per il denominatore (s_2^2), $s_1 > s_2$

Tabella 4. Fattori da utilizzare per la stima dello scarto tipo a partire dall'intervallo medio e per il calcolo della linea centrale e dei limiti di allarme e di azione per la costruzione delle carte R (11).

Numero di replicati	Scarto tipo s	Linea centrale LC	Limite di allarme WL	Limite di azione AL	
	Intervallo medio ¹ /d ₂	d ₂ •s	D _{WL} ² •s	D ₂ •s	¹ Intervallo medio = $= \frac{\sum (Max - Min)}{n_{replicati}}$
2	Intervallo medio/1,128	1,128•s	2,833•s	3,686•s	² Calcolato come
3	Intervallo medio/1,693	1,693•s	3,470•s	4,358•s	$D_{WL} = d_2 + \frac{2}{3}(D_2 - d_2)$
4	Intervallo medio/2,059	2,059•s	3,818•s	4,698•s	Questa formula è un contributo originale degli autori per questo manuale
5	Intervallo medio/2,326	2,326•s	4,054•s	4,918•s	

Commenti

Livello di fiducia per i limiti di controllo nelle carte X ed R

Il limite di azione di solito utilizzato per le carte X ($\pm 3s$) si basa su una distribuzione normale per un livello di fiducia del 99,73%. Utilizzando la legge di propagazione dell'incertezza, per lo stesso livello di fiducia il limite di azione per le carte R basate su duplicati sarebbe $4,25 (\pm 3\sqrt{2} = 4,25)$. Tuttavia, nella norma ISO 8258 per le carte di controllo (11) il fattore riportato è 3,686, che corrisponde ad un livello di fiducia del 99,1% per una distribuzione normale. Questo è ciò che è utilizzato di solito e funziona bene.

I limiti di allarme [NdT: i limiti di allarme sono consigliati ma non definiti nella norma ISO (11)] per le carte R calcolati con l'equazione proposta corrispondono allo stesso livello di fiducia (approssimativamente 95,5%) delle carte X.

Altri fattori per calcolare i limiti di controllo

Se, per il calcolo dei limiti di allarme e di azione, si utilizza direttamente l'intervallo medio (invece dello scarto tipo), i fattori, ad esempio nel caso di due replicati, sono 2,512 (2,833/1,128) e 3,268 (3,686/1,128).

14. ESEMPI

In questo Capitolo, vengono forniti esempi di diverse carte di controllo per settori diversi. Tutti gli esempi sono basati su dati ottenuti nei laboratori degli autori. La revisione annuale dei limiti di controllo è descritta in dettaglio nell'Esempio 8.

Esempio 1

Determinazione di Ni in acciaio di bassa-lega mediante fluorescenza a raggi X (XRF)

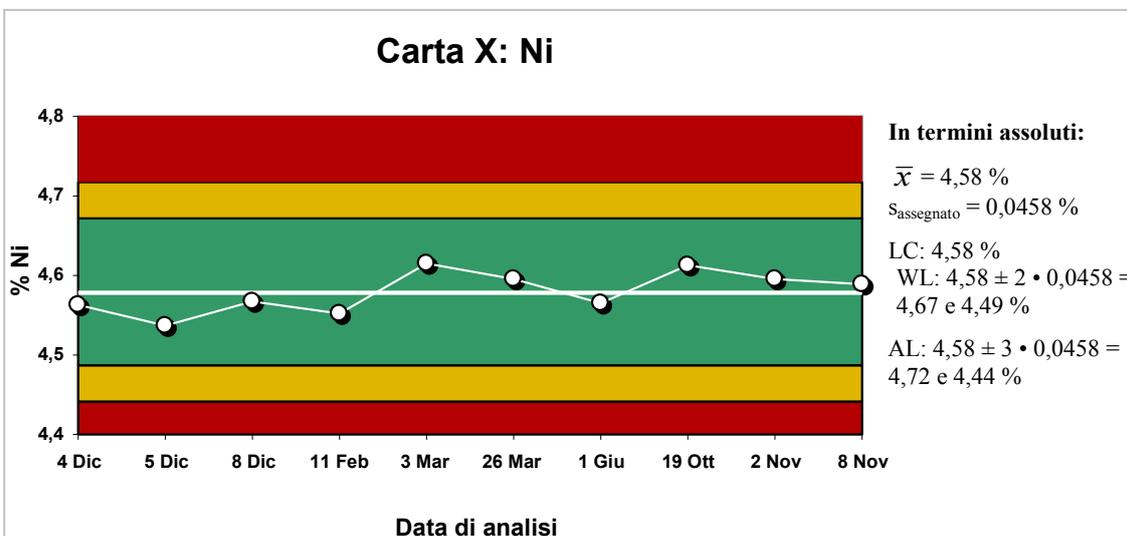
Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
Acciaio - campione di prova	Carta X	Assegnati	Valore medio

Concentrazione di nichel elevata. Il valore medio per i valori di controllo nel periodo di un anno è 4,58% (in termini assoluti)⁶ con uno scarto tipo di 0,026% (in termini assoluti). Al campione di controllo si applica l'intero procedimento di misurazione (levigatura e misurazione).

Il requisito per l'incertezza di misura estesa⁷ (U) è 4% (in termini relativi), che corrisponde al 2% (in termini relativi) come incertezza tipo composta u_c . Di solito il requisito per s_{Rw} può essere posto pari a metà (50%) dell'incertezza tipo⁸, così, in questo caso, si ottiene una stima del requisito da:

$$s_{Rw} = \frac{u_c}{2} = \frac{U}{4} = \frac{4\%}{4} = 1\% \text{ (in termini relativi) ovvero } 0,0458\% \text{ (in termini assoluti)}$$

Dal requisito su s_{Rw} si possono calcolare i limiti di controllo assegnati.



⁶ L'unità di concentrazione nella carta X è % in peso di nichel (in valore assoluto) e il requisito è dato in % del valore del nichel (in termini relativi).

⁷ Altre informazioni sull'incertezza di misura tipo ed estesa sono disponibili nella Guida EURACHEM/CITAC (6).

⁸ Dato il modo in cui si combinano gli scarti tipo, ciò risulta in un contributo del 25% all'incertezza tipo.

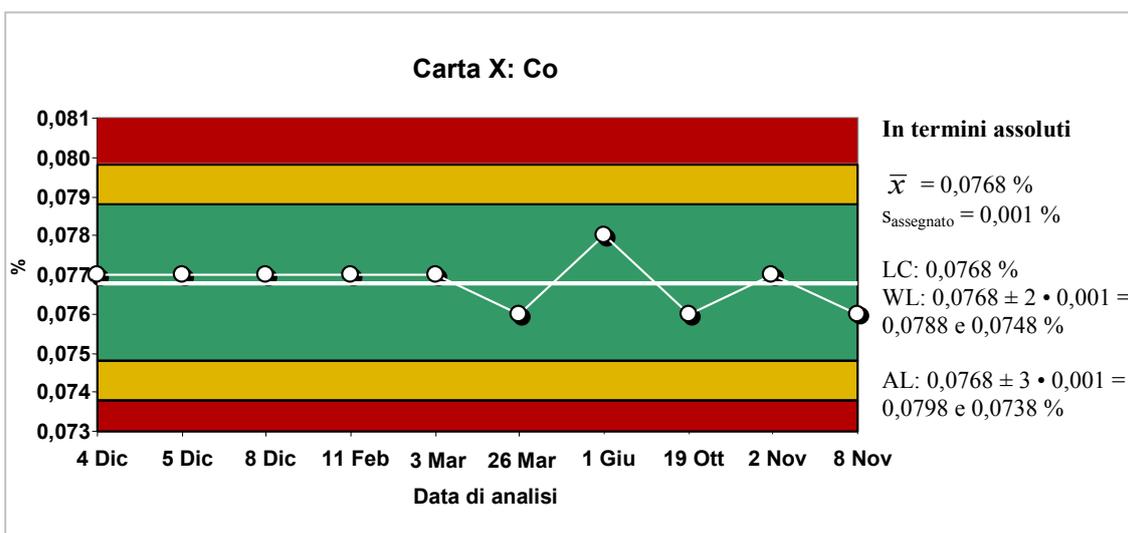
Esempio 2

Determinazione di Co in acciaio di bassa lega mediante Fluorescenza a raggi X (XRF)

Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
Acciaio - campione di routine	Carta X	Assegnati	Valore medio

Bassa concentrazione di cobalto. Il valore medio per i valori di controllo nel periodo di un anno è 0,0768% (in termini assoluti)⁹ con uno scarto tipo di 0,00063% (in termini assoluti). Il campione di controllo è sottoposto all'intero procedimento di misurazione (levigatura e misurazione).

Il requisito per il limite di quantificazione (LQ) è 0,01% (in termini assoluti). Il LQ di solito è definito tra 6 e 10 volte lo scarto tipo di un bianco o di un campione a concentrazione bassa, perciò lo scarto tipo dovrà essere 0,001% (in termini assoluti). Si può utilizzare questo valore per stabilire i limiti di controllo. Si può calcolare perciò il limite di controllo a partire dal LQ nel modo seguente:



Commento

La concentrazione del campione di controllo è 8 volte il LQ. In questo caso, ciò corrisponde alla concentrazione di interesse ed è quindi appropriato.

⁹ Si veda la nota 6 a pagina 35

Esempio 3

Determinazione di N-NH₄ in acqua con il metodo del blu indofenolo

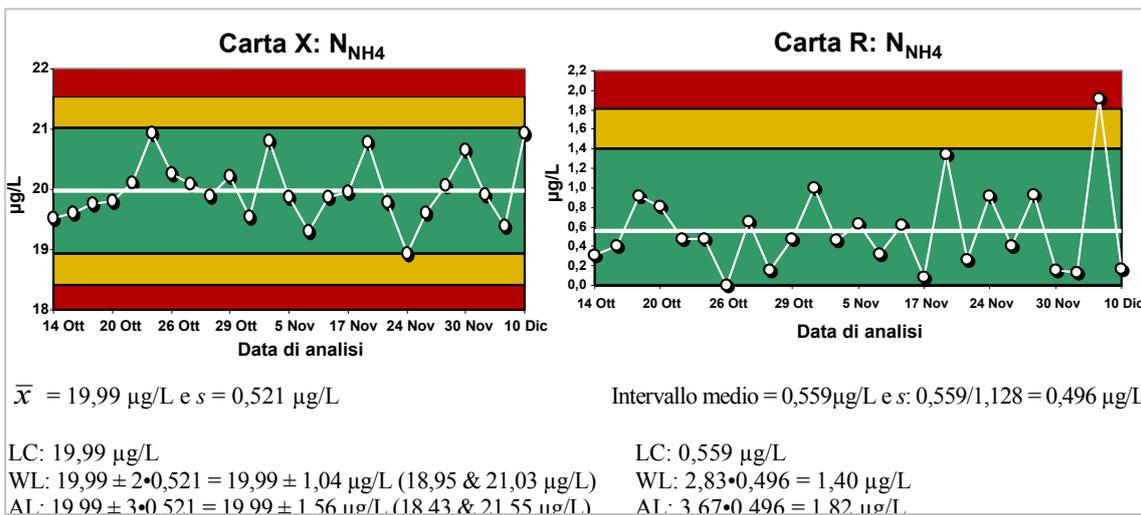
Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
Soluzione a titolo noto	Carta X	Statistico	Valore medio
Soluzione a titolo noto	Carta R	Statistico	Valore medio dell'intervallo

Concentrazione bassa (20 µg/L) in una soluzione artificiale. Si è preparata una soluzione madre alla concentrazione di 100 mg/L a partire da (NH₄)₂SO₄, e da questa è stato preparato il campione di controllo. I materiali per la taratura sono invece stati preparati a partire da una soluzione madre diversa (preparata a partire NH₄Cl). Il campione di controllo è stato utilizzato per analisi di acque a concentrazione compresa tra 2 µg/L e 100 µg/L.

Il campione di controllo è stato analizzato in duplicato.

La carta X e la carta R sono state costruite come segue:

- Si è riportato il valore medio dei duplicati nella carta X. Si sono utilizzati il valore medio di tutti i risultati come linea centrale (LC) e lo scarto tipo per calcolare i limiti di controllo.
- I valori degli intervalli tra i duplicati sono stati riportati nella carta R. Si sono utilizzati l'intervallo medio come linea centrale (LC) e lo scarto tipo (valutato dall'intervallo) per calcolare i limiti di controllo.



Commenti

Sulla carta X il valore medio coincideva con la concentrazione calcolata (20 µg/L) - non è stato osservato nessun effetto sistematico durante le analisi. Nessun risultato ha superato i limiti di controllo (Capitolo 9). Nella Carta R un valore di controllo ha superato il limite di azione. Il campione di controllo e i campioni di prova sono stati analizzati nuovamente, con esito positivo, il 10 dicembre. Questo valore di controllo si dovrebbe quindi rifiutare nel riesame della Carta R (si vedano i Capitoli 9 e 10).

Esempio 4

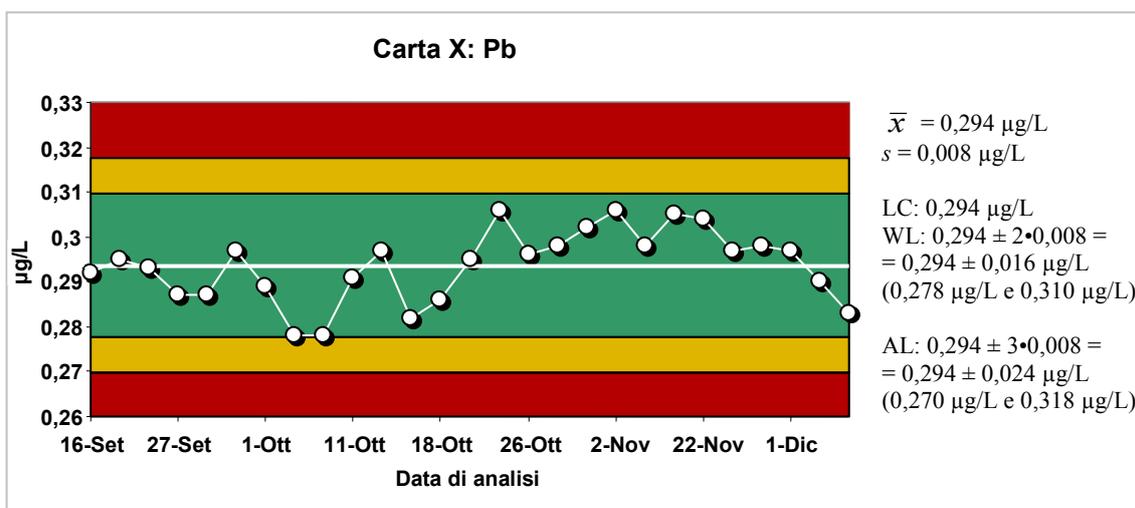
Determinazione di Pb in acqua mediante ICP-MS

Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
Acqua di lago, preparato in laboratorio	Carta X	Statistici	Valore medio

Concentrazione bassa di Pb ($0,29 \mu\text{g/L}$) in un materiale preparato in laboratorio. Il campione di controllo è stato preparato da acqua di lago per l'analisi di basse concentrazioni di Pb ($<1 \mu\text{g/L}$) nelle acque. Il campione è stato conservato con HNO_3 . Il controllo è stato eseguito una volta in ogni corsa analitica.

La carta X è stata ottenuta come segue:

- i singoli risultati delle analisi del campione di controllo sono stati riportati nella carta X;
- il valore medio di tutti i risultati è stato utilizzato come linea centrale (LC);
- è stato utilizzato lo scarto tipo per calcolare i limiti di controllo.



Commento

Sulla carta X i valori di controllo erano all'interno dei limiti. Non è stato osservato nessun effetto sistematico.

Vi sono 12 risultati consecutivi al di sopra della linea centrale. In termini statistici questa situazione è fuori controllo, ma, come descritto nel Capitolo 9, viene considerata accettabile.

Esempio 5

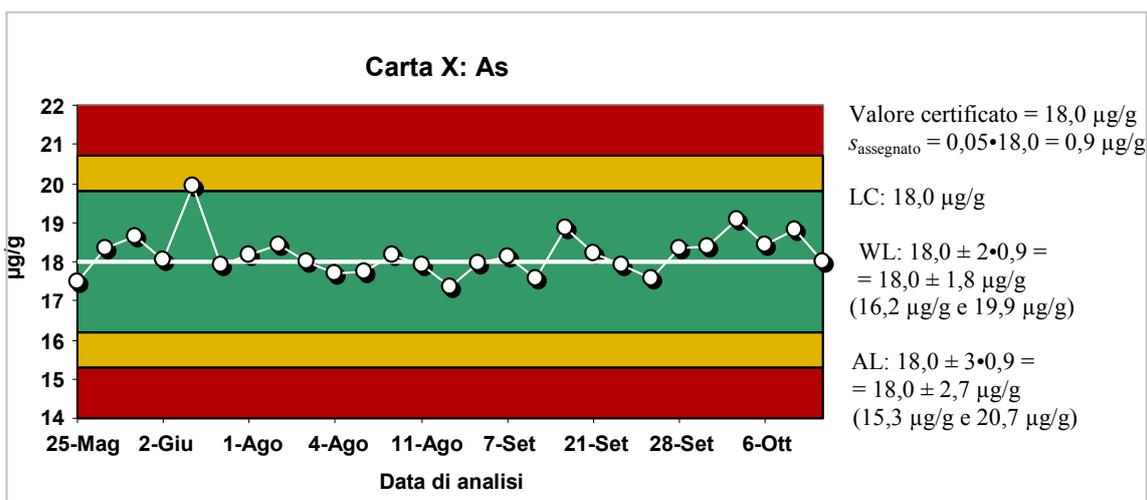
Determinazione di As in un materiale biologico mediante ICP-MS

Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
MRC	Carta X	Assegnati	Valore certificato

As in concentrazione elevata (18 µg/g) nel MRC NRC/DORM-2 "Muscolo di pesceccane". Il campione di controllo è stato utilizzato per la determinazione di As in materiale biologico. Il campione di controllo è stato analizzato una volta in ogni corsa.

La carta X è stata ottenuta come segue:

- i singoli risultati delle analisi del campione di controllo sono stati riportati nella carta X.
- si è utilizzato il valore certificato come valore centrale (LC).
- i limiti di controllo sono stati calcolati in base allo scarto tipo assegnato (5%).



Commenti

Nella carta X uno dei valori di controllo ha superato il limite di allarme. Tuttavia, sia il valore precedente che il successivo erano all'interno dei limiti di allarme - il metodo era sotto controllo (Capitolo 9).

Esempio 6

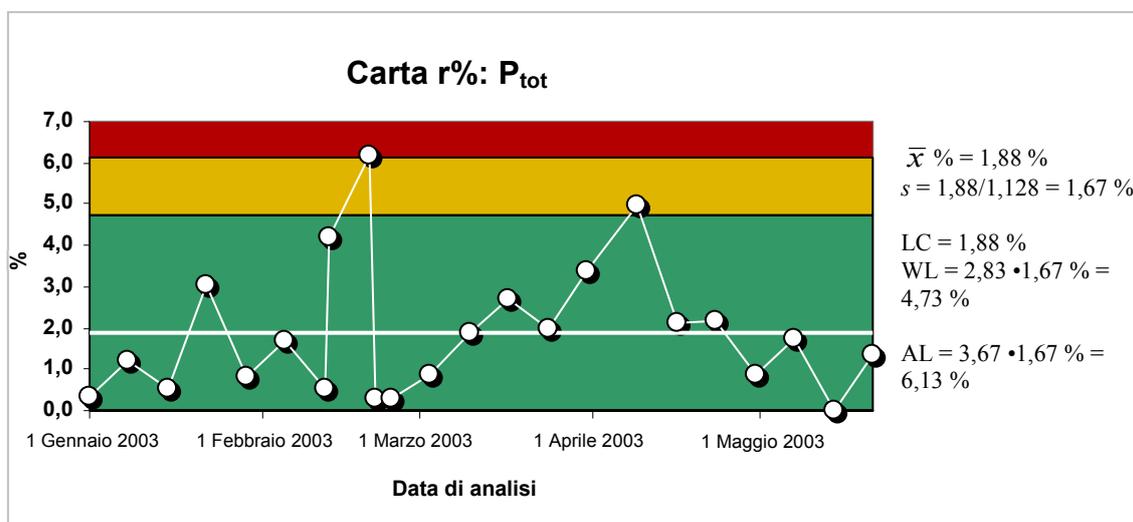
Determinazione del fosforo totale in acqua mediante metodo spettrofotometrico

Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
Campioni di prova	Carta r%	Statistico	Media dell'intervallo relativo

Campioni di prova (10 - 50 µg/L). In base ai dati della validazione del metodo, il limite di rivelabilità ($3 s$) era 2 µg/L. In ogni corsa uno dei campioni di prova è stato analizzato in duplicato. I risultati sono stati utilizzati per la costruzione di una carta r%.

La carta r% è stata costruita come segue:

- è stata riportata la differenza tra i duplicati, espressa come percentuale del valore medio;
- la media dei valori r% è stata utilizzata come linea centrale (LC);
- per calcolare i limiti di controllo è stato utilizzato lo scarto tipo dei valori r%.



Commento

Nella carta r% due valori di controllo hanno superato i limiti di controllo. Nel primo caso è stato superato anche il limite di azione. La ripetibilità è risultata fuori controllo (Capitolo 9) e quindi, dopo aver corretto il problema, il campione di controllo e i campioni di prova sono stati analizzati di nuovo.

Esempio 7

Determinazione del b-HCH

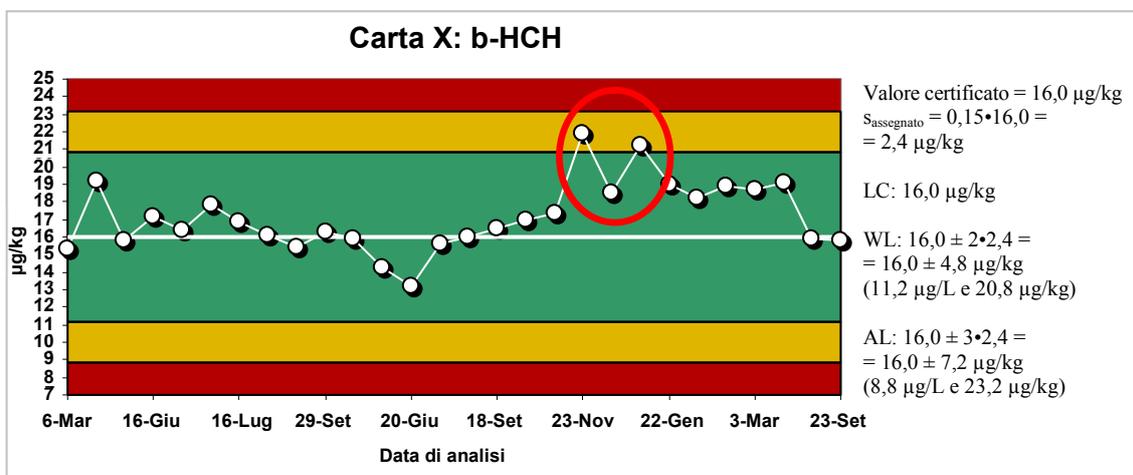
(b-esaclorocicloesano) in materiale biologico mediante gas-cromatografia

Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
MRC	Carta X	Assegnati	Valore di riferimento

CRM BCR 598 "Olio di fegato di merluzzo (b-HCH: 16 µg/kg). Il campione di controllo è stato utilizzato per l'analisi di b-HCH in materiale biologico. Il campione è stato analizzato una volta in ogni corsa.

La carta X è stata costruita come segue:

- sono stati riportati i singoli risultati
- il valore certificato è stato utilizzato come linea centrale (LC)
- per calcolare i limiti di controllo è stato utilizzato uno scarto tipo assegnato del 15%



Commento

E' possibile individuare un andamento nei risultati: dall'11 settembre (punto 15 nel grafico) i risultati sono al di sopra della LC e, in una occasione, due su tre valori di controllo consecutivi hanno superato il limite di allarme. In questa occasione (approssimativamente 1 gennaio) le analisi erano fuori controllo.

Esempio 8

Determinazione di Cu in acqua con ICP-OES

Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
Campione artificiale preparato in laboratorio	Carta X e R	Statistico	Valore medio

Campione artificiale preparato in laboratorio ($1,00 \pm 0,02$ mg/L). Il campione di controllo è stato preparato da una soluzione a titolo noto commerciale, con aggiunta di HNO_3 per la conservazione, ed è stato analizzato due volte in ogni corsa analitica.

Nel 2003 furono iniziate le carte X ed R. I limiti di controllo e la linea centrale preliminari sono stati stabiliti in base alle prime 60 corse analitiche.

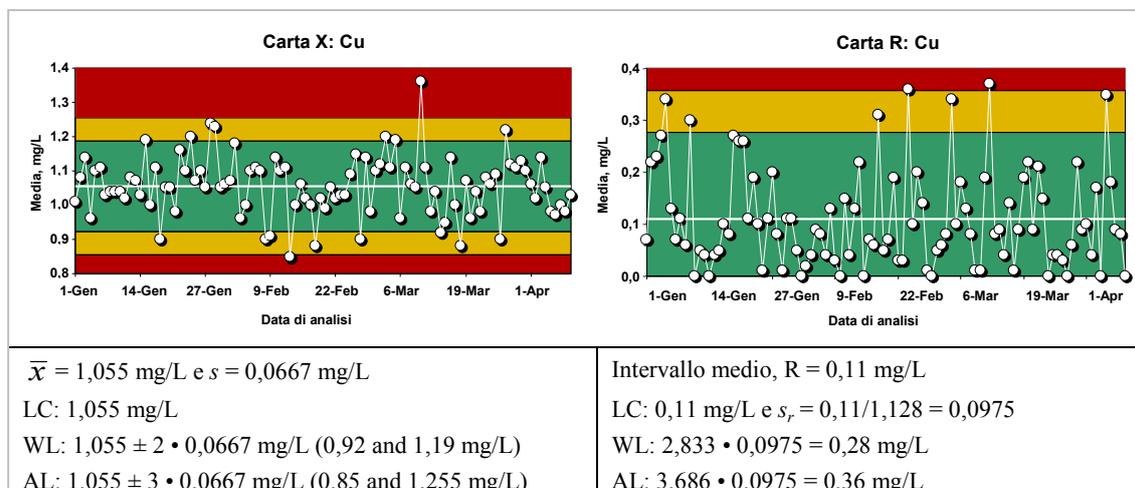
Carta X:

- la media dei risultati ottenuti in ogni corsa per il campione di controllo è stata riportata sulla carta
- il valore medio è stato utilizzato come linea centrale (LC)
- i limiti di controllo sono stati calcolati in base allo scarto tipo

Carta R:

- l'intervallo tra i duplicati (valore più alto meno valore più basso) è stato riportato sulla carta
- è stato utilizzato come linea centrale (LC) l'intervallo medio per le stesse 60 corse analitiche utilizzate per definire la carta X
- i limiti di controllo sono stati definiti in base allo scarto tipo di ripetibilità (s_r) calcolato dall'intervallo medio, moltiplicato per i fattori D_{WL} e D_2 (Capitolo 12, Tabella 4).

Una volta definite le carte di controllo, le analisi sono proseguite.



Riesame dei dati

Al momento del riesame delle carte di controllo, come descritto nel Capitolo 9, sono stati esaminati gli ultimi 60 set di dati, che corrispondono ai dati riportati dal 9 febbraio 2004.

Nel riesame, è stato contato il numero di volte in cui i valori di controllo si sono trovati fuori dei limiti di allarme **a partire dal** 9 febbraio (la linea verticale nella carta X). Nella carta X ci sono tre casi in cui il limite di allarme superiore è stato **chiaramente** superato, in uno di questi casi anche oltre il limite di azione, e sette casi nettamente sotto il limite di allarme inferiore. In totale, i limiti di allarme sono stati superati 10 volte. C'è quindi motivo per modificare i limiti di controllo

preliminari. Nella carta R vi sono [solo] cinque casi oltre il limite di allarme, cioè meno del valore richiesto di più di sei volte, tuttavia verranno riesaminati i limiti in entrambe le carte di controllo.

Nella carta X il valore di controllo dell'11 marzo era chiaramente oltre i limiti di azione. In questa occasione i risultati delle analisi di routine non sono stati accettati e successivamente i campioni sono stati analizzati di nuovo. Tuttavia, questo valore di controllo viene considerato un outlier, perché cade oltre 4 volte lo scarto tipo dalla linea centrale, si veda la discussione sugli outlier nel Capitolo 10. Perciò questo dato è stato escluso da ogni analisi statistica dei dati.

Si calcolano una nuova media e un nuovo scarto tipo dagli ultimi 59 punti sulla carta X (solamente 59 in quanto l'outlier è stato escluso) e un nuovo intervallo medio dagli ultimi 60 punti sulla carta R.

Nuova $\bar{x} = 1,041$ mg/L e nuovo $s = 0,0834$ mg/L	Nuovo R = 0,108 mg/L
--	----------------------

Carta X

Il nuovo scarto tipo è stato confrontato con lo scarto tipo originale mediante il test F:

$$s_{\text{nuovo}}^2 / s_{\text{originale}}^2 = 0,0834^2 / 0,0667^2 = 1,563$$

I valori di s hanno 59 e 58 gradi di libertà in quanto sono basati su 60 e 59 dati.

Nella Tabella 3 del Capitolo 13, non sono riportati i valori per 58 o 59 gradi di libertà, ma è disponibile il valore per 60 gradi di libertà. Poiché la differenza tra i valori di F dati nella Tabella per 40 e 60 gradi di libertà è piccola, il valore per 60 gradi di libertà viene utilizzato senza interpolazioni. Con 60 gradi di libertà per gl_1 (s_{nuovo}) e gl_2 ($s_{\text{originale}}$) si trova che il valore critico per F è 1,67. Poiché questo valore è maggiore del valore calcolato per F (1,563), il nuovo s non è significativamente maggiore del valore originale. Comunque, questo valore di F è vicino al valore critico, come ci si sarebbe potuto aspettare in base al numero di volte in cui i limiti di allarme sono stati superati (10 volte su un totale di 60 dati). Poiché non vi sono state variazioni significative, si raccomanda di ricalcolare i limiti di controllo in base a tutti i dati. E' sempre bene disporre di limiti di controllo ben definiti basati su [dati raccolti in] un periodo quanto più lungo possibile, preferibilmente almeno un anno.

Si deve ora valutare se la linea centrale è cambiata significativamente, utilizzando il t test. L'equazione [riportata] nel Capitolo 12 è:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s_C} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{(n_1 + n_2)}}$$

Questa equazione usa s_C che è lo scarto tipo combinato per i due gruppi di dati che forniscono il valore medio originale e quello nuovo. Anche l'equazione per il calcolo di s_C è riportata nel Capitolo 12:

$$s_C = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2 + \dots + (n_k - 1) \cdot s_k^2}{n_{\text{tot}} - k}} =$$

$$= \frac{(60 - 1) \cdot 0,0667^2 + (59 - 1) \cdot 0,0834^2}{(60 + 59 - 2)} = 0,07545 \text{ mg/L}$$

Poiché s_C si basa su entrambi i gruppi di dati, i relativi gradi di libertà sono $59 + 58 = 117$.

$$t = \frac{|1,055 - 1,041|}{0,07545} \cdot \sqrt{\frac{60 \cdot 59}{(60 + 59)}} = 1,012$$

Il valore critico per il test t con un livello di fiducia del 95% si può trovare nella Tabella 2,

Capitolo 13. Il valore critico è lo stesso per 100 e 120 gradi di libertà e perciò anche per 117 gradi di libertà: 1,98. Il valore di t calcolato è piccolo in confronto al valore critico, quindi non c'è una differenza significativa tra la linea centrale (valore medio originale) e la media degli ultimi 60 dati.

Carta X preliminare precedente	Nuova carta X basata su un periodo di tempo lungo
$\bar{x} = 1,055 \text{ mg/L}$ e $s = 0,0667 \text{ mg/L}$	$\bar{x} = 1,048 \text{ mg/L}$ e $s = 0,0822 \text{ mg/L}$
LC: 1,055 mg/L WL: $1,055 \pm 2 \cdot 0,0667 \text{ mg/L}$ (0,92 e 1,19 mg/L) AL: $1,055 \pm 3 \cdot 0,0667 \text{ mg/L}$ (0,85 e 1,255 mg/L)	LC: 1,048 mg/L WL: $1,048 \pm 2 \cdot 0,0822 \text{ mg/L}$ (0,884 e 1,212 mg/L) AL: $1,048 \pm 3 \cdot 0,0822 \text{ mg/L}$ (0,801 e 1,295 mg/L)

Carta R

Nella carta R la linea centrale è uguale all'intervallo medio calcolato dai dati originali. L'intervallo medio è proporzionale allo scarto tipo di ripetibilità (si veda l'Equazione 4 nel Capitolo 12). Perciò gli scarti tipo di ripetibilità possono essere paragonati confrontando gli intervalli medi (R). Di nuovo si utilizza il test F:

$$F = R^2_{\text{originale}} / R^2_{\text{nuovo}} = 0,11^2 / 0,108^2 = 1,037$$

Il valore critico di F dalla Tabella 3 nel Capitolo 13 è 1,67 (si veda anche il paragrafo relativo alla carta X), che è maggiore del valore di F calcolato. Perciò l'intervallo - e quindi lo scarto tipo di ripetibilità - non è cambiato significativamente e si raccomanda di ricalcolare i limiti di controllo in base a tutti i dati. Questo nuovo calcolo fornisce lo stesso intervallo medio, quindi non vi sono variazioni nella carta R.

Conclusione

Questi risultati mostrano che la dispersione e lo scostamento sistematico delle analisi non sono cambiati *in modo significativo*. Utilizzando un più grande insieme di dati è stato possibile calcolare limiti di controllo nuovi e più affidabili basati su tutti i dati disponibili.

Tuttavia, vi è uno scostamento sistematico del 5% rispetto al valore atteso del campione di controllo, una soluzione a titolo noto ad una concentrazione elevata ($1,00 \pm 0,02 \text{ mg/L}$). Si raccomanda di ricercarne le cause e modificare il procedimento di misurazione per ridurre lo scostamento sistematico.

Esempio 9

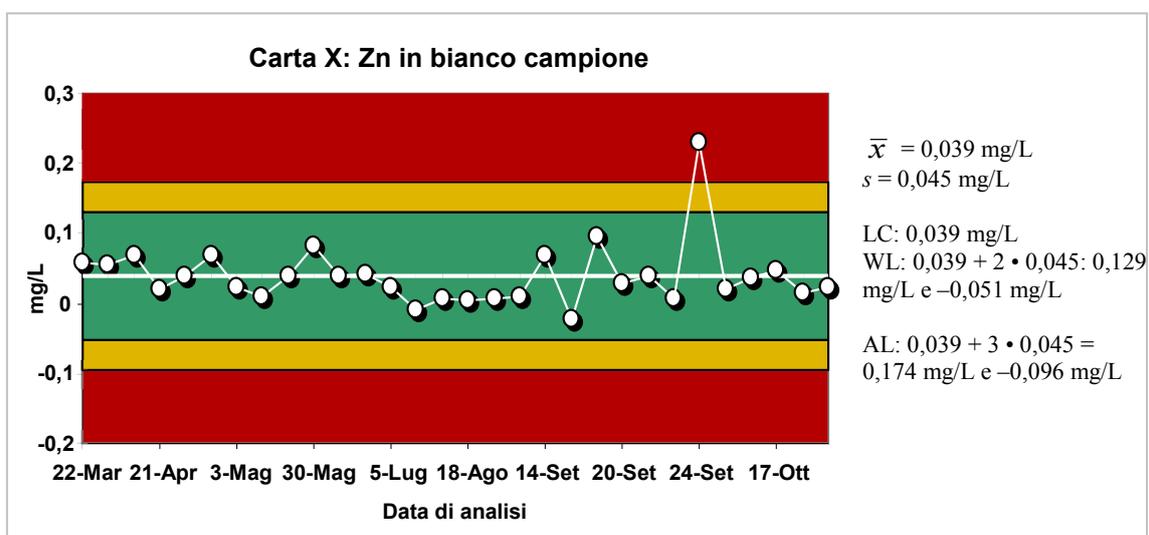
Determinazione dello Zn nel perossido di idrogeno con un metodo in ICP-OES – bianchi campione

Tipo di campione	Carta di controllo	Limiti di controllo	Linea centrale
Bianco campione	Carta X	Statistici	Valore medio

Bianco campione (acqua ultrapura). La determinazione del bianco è stata effettuata per valutare la contaminazione. Questa procedura prevede l'evaporazione quasi a secco di 50 mL H₂O₂, l'aggiunta di 0,5 mL di acido e la diluizione a 5 mL.

Carta X

- Il valore medio dei risultati è stato utilizzato come linea centrale (LC). Lo scarto tipo è stato utilizzato per calcolare i limiti di controllo.



Commento

Un risultato (quello del 24 Settembre) ha superato il limite di azione.

15. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Jensen VB, Haapala K, Hovind H, Lindgren O. *Handbook of internal quality control in water laboratories*. Copenhagen: Water Quality Institute; 1984 (in Danese).
2. Hovind H. *Internal Quality Control. Handbook for Water Analysis Laboratories*. Oslo: Norwegian Institute for Water Research; 1986 (in Norvegese).
3. ISO/IEC 17025. *General requirements for the competence of calibration and testing laboratories*. Geneva: International Organization for Standardization; 2005. (Traduzione italiana: UNI CEI EN ISO/IEC 17025. *Requisiti generali per la competenza dei laboratori di prova e di taratura*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2005).
4. Hund E, Massart DL, Smeyers-Verbeke J. Operational definition of uncertainty. *Trends in Analytical Chemistry* 2001;20(8):394-406.
5. Magnusson B, Naykki T, Hovind H, Krysell M. *Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in environmental laboratories*. Edition 2. NORDTEST Report TR 537 2003. Disponibile all'indirizzo: www.nordicinnovation.net/nordtestfiler/tec537.pdf; ultima consultazione 02/11/2011.
6. EURACHEM/CITAC Guide. Ellison SLR, Rosslein M, Williams A. (Ed) *Quantifying uncertainty in analytical measurement*. EURACHEM/CITAC Guide CG4 Second Edition. 2000. Disponibile all'indirizzo: www.eurachem.org; ultima consultazione 02/11/11. Traduzione italiana a cura di Patriarca M, Chiodo F, Corsetti F, Rossi B, Menditto A, Sega M e Plassa M. *Quantificazione dell'incertezza nelle misure analitiche. Seconda edizione (2000) della Guida EURACHEM / CITAC CG 4*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2003 (Rapporti ISTISAN 03/30) Disponibile all'indirizzo: www.iss.it/publ/; ultima consultazione 02/11/2011.
7. ISO/CD 13530. *Water quality – Guide to analytical quality control for water analysis*. Geneva: International Organization for Standardization; 2005.
8. Direttiva 98/83/CE del Consiglio del 3 novembre 1998 concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano. *Gazzetta Ufficiale delle Comunità Europee* L 330 del 5 dicembre 1998.
9. Duncan AJ. *Quality control and industrial statistics*. 5th Edition. Homewood, Illinois: Richard D. Irwin, 1986.
10. Cheesman RV, Wilson AL (revised by Gardner MJ). *A manual on analytical quality control for the Water Industry*. Swindon (UK): Water Research Centre; 1989, Publication NS30.
11. ISO 8258. *Shewhart Control Charts*. Geneva: International Organization for Standardization; 1991. (Traduzione italiana: UNI ISO 8258. *Carte di controllo di Shewhart*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2004).
12. ISO 7870-1. *Control Charts – Part 1: General Guidelines*. Geneva: International Organization for Standardization; 2007. (Traduzione italiana UNI ISO 7870-1. *Carte di controllo - Parte 1: Linee guida generali*. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2010).
13. ISO 7873. *Control Charts for arithmetic average with warning limits*. Geneva: International Organization for Standardization; 1993.
14. Miller JN e Miller J. *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*. 6th Edition. Essex Prentice Hall, 2010.
15. Funk W, Dammann V, Donnevert G. *Quality assurance in analytical chemistry. Applications in Environmental, Food and Materials Analysis, Biotechnology and Medical Engineering*. 2nd revised Edition. Weinheim: Wiley-VCH, 2006.
16. ISO/IEC Guide 99. *International Vocabulary of Metrology – Basic and General Concepts and Associated Terms*. International Organization for Standardization (ISO) / International Electrotechnical Commission (IEC) Geneva, 2007 (Disponibile anche all'indirizzo: www.bipm.org come JCGM 200:2008) (Traduzione italiana: UNI CEI 70099. *Vocabolario Internazionale di Metrologia - Concetti fondamentali e generali e termini correlati (VIM)*. Milano, Ente Nazionale Italiano di Unificazione, 2008).

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2012 (n. 4)