

# Argomenti lezione 3

- Caratteristiche prestazionali di un metodo (Parte 2)
- Controllo qualità del dato (carte di controllo, circuiti interlaboratorio, verifica ripetibilità dell'operatore)

Fonti:

Rapporti ISTISAN 16/39: «Guida Eurachem. **Idoneità per lo scopo dei metodi analitici**. *Guida per i laboratori sulla validazione dei metodi e argomenti correlati*. Seconda edizione 2014»

(Traduzione di: «Eurachem Guide. **The fitness for purpose of analytical methods**. *A laboratory guide to method validation and related topics*. Second edition 2014»)

« Assicurazione di qualità nel laboratorio chimico: validazione dei metodi di analisi» di E. Desimoni, B. Brunetti. Ed. CLUEB 2003

# Caratteristiche prestazionali: giustezza=esattezza=trueness

Quanto la **media** di un numero infinito di risultati (prodotti dal metodo) sia vicina ad un valore di riferimento. È determinata dalla presenza o meno di errori sistematici.

Si stima quantitativamente in termini di «scostamento di misura»

Una determinazione pratica dello scostamento di misura si basa sul confronto tra la media dei risultati ( $\bar{x}$ ) ottenuti con il metodo proposto e un idoneo valore di riferimento ( $x_{ref}$ )

Scostamento (bias):

Termini assoluti

$$b = \bar{x} - x_{ref}$$

Termini relativi in percento

$$b (\%) = \frac{\bar{x} - x_{ref}}{x_{ref}} \times 100$$

# Caratteristiche prestazionali: giustizia

Procedura 1:

- Analisi ripetute su materiali di riferimento con il metodo in esame
- Determinazione di valore medio e scarto tipo
- Confrontare il risultato ottenuto con il valore vero/assegnato

**ESEMPIO N. 18** – Si desidera valutare l'esattezza di un nuovo metodo di analisi elettrochimica del cobalto nelle ceneri di inceneritori comunali. Allo scopo, un operatore analizza ripetutamente il materiale di riferimento certificato CRM176 (cenere di inceneritore cittadino contenente la concentrazione di analita  $C_{Co} = 30,9$  mg/kg). I risultati delle 11 analisi sono i seguenti :

$C_{Co}$  (mg/kg) : 28,9; 29,8; 29,9; 30,6; 28,5; 31,2; 32,1; 30,6; 30,9; 31,7; 30,0

Calcolo del valore medio e stima della deviazione standard:

$$C_{mCo} = 30,382 \text{ mg/kg} \quad s = 1,103 \text{ mg/kg} \quad t_{1-\alpha/2,10} = 2,228$$

Intervallo di fiducia:  $t_{1-\alpha/2,10} \cdot \frac{s}{\sqrt{11}} = 0,741$

Risultato:  $C_{exp} = 30,38 \pm 0,74$  mg/kg ( $\alpha = 0,05$ ;  $\nu = 10$ )

L'intervallo di fiducia comprende il valore certificato, 30,9 mg/kg, e quindi non si ha evidenza di bias nei limiti del livello di fiducia prescelto.

# Caratteristiche prestazionali: giustizia

## Procedura 2:

- Analisi ripetute su materiali di riferimento prodotti in laboratorio, o semplicemente campioni di prova, con il metodo in esame (1) e con un metodo alternativo validato (2) (riferimento). Il vantaggio di questo approccio è che il metodo alternativo fornisce il valore di riferimento
- Determinazione di valore medio e scarto tipo ottenuti con il metodo in esame (1) e con quello di riferimento (2)
- Stabilire se c'è uno scostamento significativo rispetto ai risultati ottenuti con il metodo di riferimento

# Caratteristiche prestazionali: giustizia

Procedura 2:

Caso semplice: scarti tipo confrontabili

$$t_{oss} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = \frac{\nu_1 s_1^2 + \nu_2 s_2^2}{\nu_1 + \nu_2} \text{ (varianza pooled)}$$

$\nu = \nu_1 + \nu_2 =$  numero di gradi di libertà del problema

$t_{oss} < t_{P,\nu} \Rightarrow$  ipotesi nulla accettata

non c'è differenza significativa tra i due risultati

# Caratteristiche prestazionali: giustizia

Il **recupero** rientra nella giustizia. Va valutato quando è previsto un pre-trattamento, estrazione, ecc.

Il recupero è la **frazione** di analita, presente o aggiunto alla porzione di materiale in prova, estratto e oggetto di misurazione.

Il recupero dipende dalla concentrazione di analita: al diminuire della concentrazione di analita è ragionevole ottenere recuperi sempre più diversi dal 100% ( ppm→80-110% ppb→40-120% )

Il recupero può essere valutato:

- mediante analisi di un materiale di riferimento certificato (procedura A);
- mediante fortificazione di un bianco (procedura B);
- mediante fortificazione di una matrice contenente l'analita (procedura C);
- mediante confronto dei risultati ottenuti con un metodo standard (procedura D).

Le procedure B e C possono essere eseguite fortificando individualmente più aliquote del campione (B1 e C1) o analizzando più aliquote prelevate da un campione massivo fortificato (B2 e C2) .

6

La procedura C deve essere seguita quando non esiste un bianco in cui l'analita è effettivamente assente.

# Caratteristiche prestazionali: giustizia

## Procedura C<sub>1</sub>:

- analizzare N (possibilmente almeno 10) aliquote del campione reale massivo fortificate individualmente con la concentrazione C<sub>spk(i)</sub> di analita;
- calcolare i recuperi, R<sub>i</sub>, per mezzo dell'equazione

$$R_{(i)} = \frac{C_{\text{oss}(i)} - C_{\text{nativo}}}{C_{\text{spk}(i)}}$$

- calcolare il recupero medio per mezzo dell'equazione

$$R_m = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N R_{(i)}$$

C<sub>oss(i)</sub> : risultato ottenuto analizzando l'aliquota i<sup>esima</sup>;

C<sub>spk(i)</sub> : fortificazione dell'aliquota i<sup>esima</sup>.

$$R_m \% = R_m \times 100$$

# Caratteristiche prestazionali: precisione

La precisione definisce quanto sono vicini tra loro i risultati di misure ripetute. È determinata dalla presenza o meno di errori casuali.

«**Ripetibilità**» e «**riproducibilità**» rappresentano le due misure estreme della precisione che si possono ottenere.

La ripetibilità è una misura della variabilità nei risultati quando una misurazione è condotta da un singolo analista utilizzando la stessa strumentazione in un breve intervallo di tempo.

La riproducibilità è una misura della variabilità nei risultati fra laboratori.

Fra questi due estremi, la «ripetibilità intermedia» fornisce una stima della variazione nei risultati quando le misurazioni sono eseguite da un solo laboratorio ma in condizioni che variano maggiormente rispetto alle condizioni di ripetibilità (operatori diversi).

Lo scopo è quello di ottenere una stima della precisione che riflette tutte le fonti di variazione che si presenteranno in un singolo laboratorio in condizioni di routine (analisti diversi, intervallo di tempo esteso, attrezzature o apparecchiature diverse, ecc.).

# Caratteristiche prestazionali: precisione

Generalmente la precisione dipende dalla concentrazione dell'analita e dovrebbe quindi essere determinata per un certo numero di concentrazioni su tutto l'intervallo di interesse (determinazione su più livelli).

Ciò potrebbe includere una particolare concentrazione di interesse (come, ad esempio, un limite di legge) più le concentrazioni ai limiti dell'intervallo di misura.

Nei casi in cui la concentrazione misurata è ben al di sopra del limite di rivelabilità, si trova spesso che la precisione è proporzionale alla concentrazione dell'analita. In questi casi può essere più appropriato esprimere la precisione come scarto tipo relativo poiché questo è approssimativamente costante in tutto l'intervallo di interesse.

# Caratteristiche prestazionali: precisione

Procedura:

- Eseguire 6-15 analisi ripetute su materiali rappresentativi dei campioni di prova in termini di matrice, concentrazione dell'analita, omogeneità e stabilità (non è necessario che siano CRM). I replicati dovrebbero anche essere indipendenti, cioè, si dovrebbe ripetere l'intero processo di misura, incluso ogni passaggio del processo di preparazione. Le analisi vanno eseguite in condizioni di ripetibilità, ripetibilità intermedia o riproducibilità a seconda del caso studiato
- Determinazione dello scarto tipo e del limite di ripetibilità/ripetibilità stretta/riproducibilità

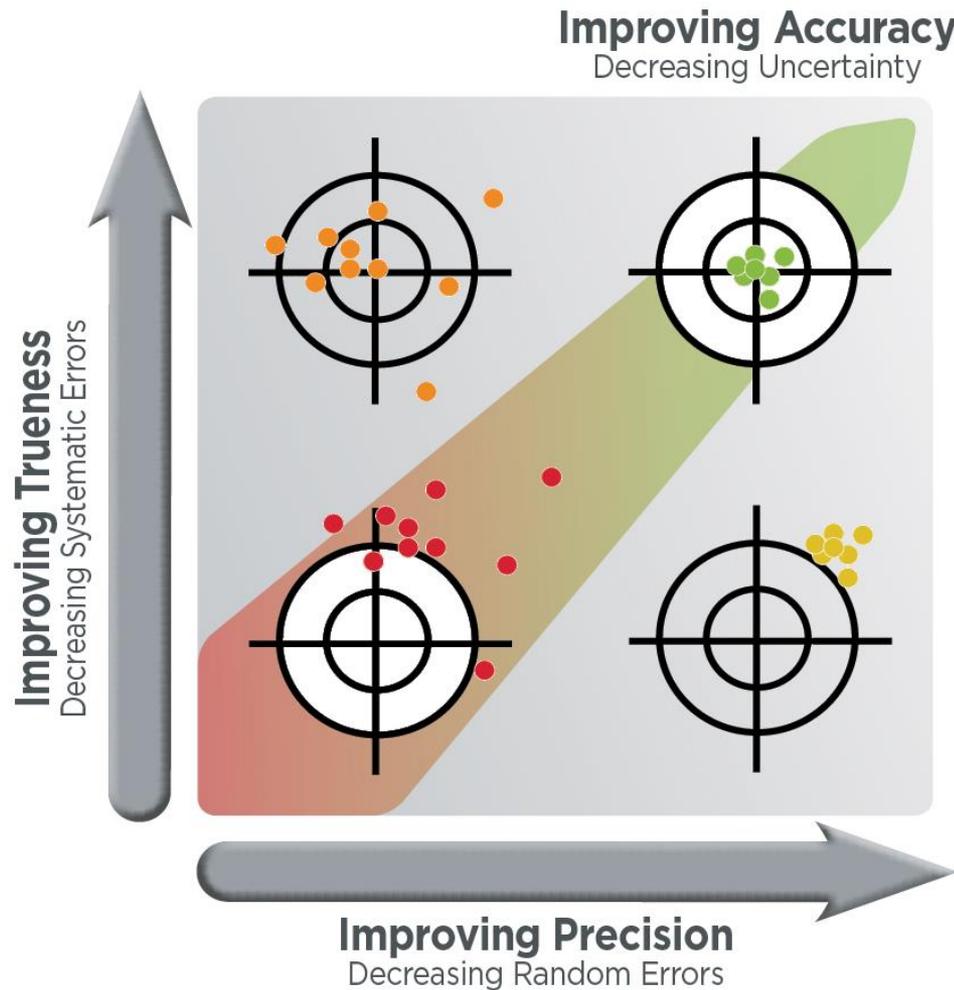
$$r = \sqrt{2} \times t \times s_r$$

Per valori di gradi di libertà relativamente grandi,  $t \approx 2$  al livello di fiducia del 95%, quindi il limite di ripetibilità/ripetibilità stretta/riproducibilità è spesso approssimato a

$$r = 2,8 \times s_r$$

# Accuratezza

- Grado di concordanza tra **UN** valore misurato e un valore vero di un misurando



# Accuratezza

- L'accuratezza di un dato è combinazione di errori casuali (determinano la precisione) ed errori sistematici (determinano l'esattezza)
- Non è una grandezza e ad essa non si associa un valore numerico
- Si riferisce ad un singolo risultato: **caratteristica prestazionale della singola misura**
- È quantificata dall'incertezza

# Caratteristiche prestazionali: robustezza

La **robustezza** di una procedura analitica è «una misura della sua capacità di non essere influenzata da piccole, ma deliberate, variazioni ai parametri del metodo. La robustezza fornisce un'indicazione dell'**affidabilità** del metodo durante il normale utilizzo»

Un test di robustezza prevede di introdurre deliberatamente cambiamenti nel metodo, e indagare gli effetti che ne derivano sulle prestazioni. È quindi possibile identificare le variabili nel metodo che hanno l'effetto più **significativo** e assicurare che, quando si utilizza il metodo, esse siano controllate attentamente. Individuare  $n$  fattori di influenza ed eseguire  $2^n$  esperimenti. Se  $n=7$  bastano 8 esperimenti (metodo di Youden)

La robustezza di una procedura deve essere stabilita per i metodi sviluppati all'interno di un laboratorio, i metodi adattati dalla letteratura scientifica e i metodi pubblicati dagli enti di normazione se utilizzati fuori dallo scopo specificato nel metodo normato.

# Caratteristiche prestazionali: robustezza

Quando i metodi pubblicati da un ente di normazione sono utilizzati nell'ambito dello scopo del metodo, la robustezza sarà stata solitamente studiata come parte del processo di standardizzazione del metodo. Nella maggior parte dei casi non è necessario uno studio di robustezza.

Le informazioni riguardo la robustezza devono essere indicate nella procedura di misura del laboratorio sotto forma di **limiti di tolleranza** stabiliti per i parametri sperimentali critici (es: temperatura di  $105 \pm 2$  °C)

Cosa fare	Quante volte	Cosa calcolare / determinare dai dati	Commenti
Identificare le variabili che potrebbero avere effetti significativi sulle prestazioni del metodo.  Pianificare gli esperimenti (analizzando MR o campioni di prova) per monitorare l'effetto sui risultati di misura di variazioni sistematiche delle variabili.	Si valuta in modo più efficace utilizzando disegni sperimentali. Ad esempio, 7 parametri possono essere studiati in 8 esperimenti usando il disegno sperimentale di Plackett-Burman (74).	Determinare l'effetto sui risultati di misura di ogni cambiamento di condizioni.  Classificare le variabili in ordine decrescente di entità dell'effetto sulle prestazioni del metodo.  Condurre test di significatività per determinare se gli effetti osservati sono statisticamente significativi.	Progettare il controllo qualità o modificare il metodo in modo da controllare le variabili critiche, ad esempio, dichiarando limiti di tolleranza adeguati nella procedura operativa standard.

# Controllo di qualità

Secondo la ISO 9000, il termine **'assicurazione della qualità'** contempla le *attività che il laboratorio intraprende per infondere fiducia che i requisiti per la qualità saranno soddisfatti*, mentre il **'controllo della qualità'** descrive le singole *misure che vengono attuate per soddisfare effettivamente i requisiti*.

La **validazione** del metodo fornisce un'idea delle **capacità** e delle **limitazioni** del metodo che possono essere incontrate durante il suo utilizzo routinario mentre il metodo è sotto controllo. Per verificare che il metodo resti sotto controllo, cioè per verificare che le sue prestazioni siano quelle previste, sono necessari controlli specifici.

Il CQ può essere attuato in vari modi, sia all'interno del laboratorio (CQ interno) che tra laboratori (CQ esterno).

# Controllo di qualità esterno (PT)

La partecipazione regolare a prove valutative (**Proficiency Testing, PT**) è per il laboratorio una modalità riconosciuta per monitorare le sue prestazioni sia relativamente ai propri requisiti sia rispetto alle prestazioni ottenute da altri laboratori dello stesso livello.

ACCREDIA nella RT-24 prevede la partecipazione ai PT come requisito per l'accreditamento. I laboratori devono partecipare ad un numero sufficiente di confronti interlaboratorio, dei cui risultati l'Organismo di accreditamento deve tenere conto, sia nella valutazione iniziale sia per il mantenimento dell'accreditamento. La partecipazione ai confronti interlaboratorio, ove applicabile, deve coprire tutte le prove oggetto di accreditamento, in termini di materiale/matrice/prodotto, misurando/proprietà misurata e metodo di prova.

Tuttavia, in particolare in settori analitici emergenti o per applicazioni poco frequenti, possono non esistere prove valutative del tutto appropriate.

# Controllo di qualità esterno (PT)

L'ente accreditato organizzatore del circuito (UNICHIM, Quality Consult, Quality Check...) invia ai laboratori partecipanti il **materiale di prova** che può essere costituito da uno o più campioni già pronti per essere analizzati o che il laboratorio dovrà fortificare con un'altra soluzione anch'essa inviata dall'ente. Il laboratorio riceve anche le indicazioni relative alla tipologia di materiale di prova ricevuto, un elenco dei parametri da determinare e l'indicazione del range all'interno del quale si collocherà il risultato.

I partecipanti sono tenuti ad utilizzare il metodo di prova con cui vengono analizzati i campioni di routine specificando poi di quale si tratti. A seconda delle indicazioni date dall'ente organizzatore, il laboratorio dovrà poi fornire i risultati, relativi ai vari parametri, ottenuti da un'unica determinazione o, ad esempio, da repliche indipendenti. L'ente poi definisce i tempi e le modalità di presentazione dei risultati (numero di cifre significative, come agire in caso di risultati < LOD ecc.).

# Controllo di qualità esterno (PT)

In seguito alla trasmissione dei risultati da parte di tutti i laboratori partecipanti, l'ente organizzatore invia il rapporto di prova in cui i laboratori sono identificati da un codice conosciuto solo dall'ente e dal laboratorio in modo da garantire la massima riservatezza.

Tale rapporto di prova contiene i dati forniti dai laboratori, l'elaborazione statistica degli stessi e la valutazione della prestazione di ogni singolo laboratorio. I metodi statistici robusti scelti per l'elaborazione dei dati sono conformi a quanto riportato nella norma **ISO 13528:2005**. Il Valore Assegnato,  $X_a$ , viene determinato come valore di consenso tra i partecipanti (punto 5.6.1 della ISO 13528:2005) e viene calcolato come la mediana dei risultati depurati da eventuali valori con errori grossolani come, ad esempio, unità di misura sbagliate, errori nell'utilizzo dei decimali, risultati per un diverso oggetto delle prove valutative interlaboratorio, errori nelle repliche, ecc.

Lo scarto tipo assegnato,  $s_a$ , dedotto da dati di precisione ( $CV_a\%$ ) ottenuti in precedenti cicli di prova, desunti da norme o metodi ufficiali o stimati secondo l'equazione di Horwitz, viene utilizzato per il calcolo del parametro z-score.

# Controllo di qualità esterno (PT)

$$z\text{-score} = (x_i - X_a) / s_a$$

dove  $x_i$  è il valore fornito dal laboratorio  $i$ -esimo.

$-2 < z < +2$  indica una prestazione accettabile

$2 < |z| < 3$  indica una prestazione dubbia

$|z| > 3$  indica una prestazione insoddisfacente

Il laboratorio, nel caso di risultati non conformi rispetto ai criteri di accettabilità definiti dall'ente organizzatore del circuito, o da esso stesso, deve fornire evidenza di aver riesaminato l'intero processo analitico per individuare le cause della non conformità e di aver messo in atto le idonee azioni correttive. A verifica dell'efficacia dell'azione correttiva intrapresa, il laboratorio deve fare immediata richiesta all'ente organizzatore, se già non previsto a breve nella pianificazione, di poter eseguire nuovamente la ricerca oggetto della non conformità nel successivo invio di campioni. Nel caso in cui sia tecnicamente possibile è opportuno che i laboratori ripetano la prova sullo stesso campione (re - invio di un campione identico a quello già esaminato ed oggetto di non conformità); se non possibile per ragioni organizzative e tecniche, potrà essere effettuata la ripetizione della prova (stesso misurando e metodo) anche se su un altro campione.

# Controllo di qualità esterno (PT)

Il laboratorio deve comunicare ad ACCREDIA le prove con esito negativo non risolto alla seconda ripetizione richiedendo la sospensione dell'utilizzo del marchio per quella specifica prova: in caso di rilevamento di omissione della comunicazione da parte di ACCREDIA o in fase di audit o in seguito a richiesta specifica fatta da ACCREDIA all'ente organizzatore, ACCREDIA si riserva la facoltà di sospendere l'accreditamento del laboratorio.

# Controllo di qualità interno

Il CQ interno si riferisce alle procedure intraprese dal personale del laboratorio per il monitoraggio continuo delle operazioni effettuate e dei risultati delle misurazioni al fine di decidere se i risultati siano sufficientemente **affidabili** per essere emessi

I campioni utilizzati per il CQ sono campioni tipici che, in un dato periodo di tempo, risultano sufficientemente stabili e omogenei da dare lo stesso risultato e sono disponibili in quantità sufficienti a consentire analisi ripetute nel tempo.

L'accettabilità del valore ottenuto per il campione CQ dovrebbe essere verificata il prima possibile nel processo di analisi affinché nel caso in cui si verifichi un problema, le risorse sprecate in determinazioni inaffidabili siano ridotte al minimo.

# Controllo di qualità interno

- Soluzioni o materiali a titolo noto **simili** a quelli utilizzati per la taratura, posti ad intervalli regolari nella sequenza analitica, consentono di controllare che la risposta del processo analitico all'analita sia stabile. Per analisi di routine è largamente accettato come ragionevole un livello di CQ interno del 5%, vale a dire 1 campione ogni 20 analizzati dovrebbe essere il campione CQ. Tuttavia, per metodi robusti, utilizzati di routine con un elevato numero di campioni, può essere ragionevole utilizzare un numero inferiore di campioni CQ.
- L'analisi replicata di campioni di prova analizzati nella routine fornisce uno strumento per controllare, in un processo analitico, cambiamenti della precisione che potrebbero influire negativamente sul risultato. Per controllare la ripetibilità i replicati possono essere analizzati uno di seguito all'altro nella sequenza analitica.

Usata per **abilitazione** operatore o mantenimento qualifica

Verificare che  $|x_1 - x_2| \leq r$  dove  $r = \sqrt{2} \times t \times s_r$

# Controllo di qualità

## monitoraggio con carte di controllo

Per il **monitoraggio** dei risultati del CQ è raccomandato l'utilizzo di carte di controllo, uno strumento grafico semplice, in cui vengono riportati, in funzione del tempo, i risultati ottenuti per l'analisi di un campione di riferimento di controllo di qualità.

È ragionevole presumere che se la variazione dei risultati relativi al campione di controllo è accettabile, lo siano anche le variazioni associate ai risultati ottenuti parallelamente per i campioni reali analizzati.

Questo strumento consente di verificare che il sistema analitico utilizzato sia **sotto controllo statistico**, ovvero che esso sia caratterizzato da fluttuazioni solo casuali (distribuzione normale) attorno ad un valore di riferimento (valutazione dell'esattezza) e che queste fluttuazioni, quantificate in funzione di una deviazione standard, rimangano costanti (valutazione della precisione). La fluttuazione naturale dei valori misurati può così essere immediatamente valutata ed interpretata.

# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo

Le carte di controllo più comunemente utilizzate sono le carte di Shewhart (UNI ISO 7870-2:2014).

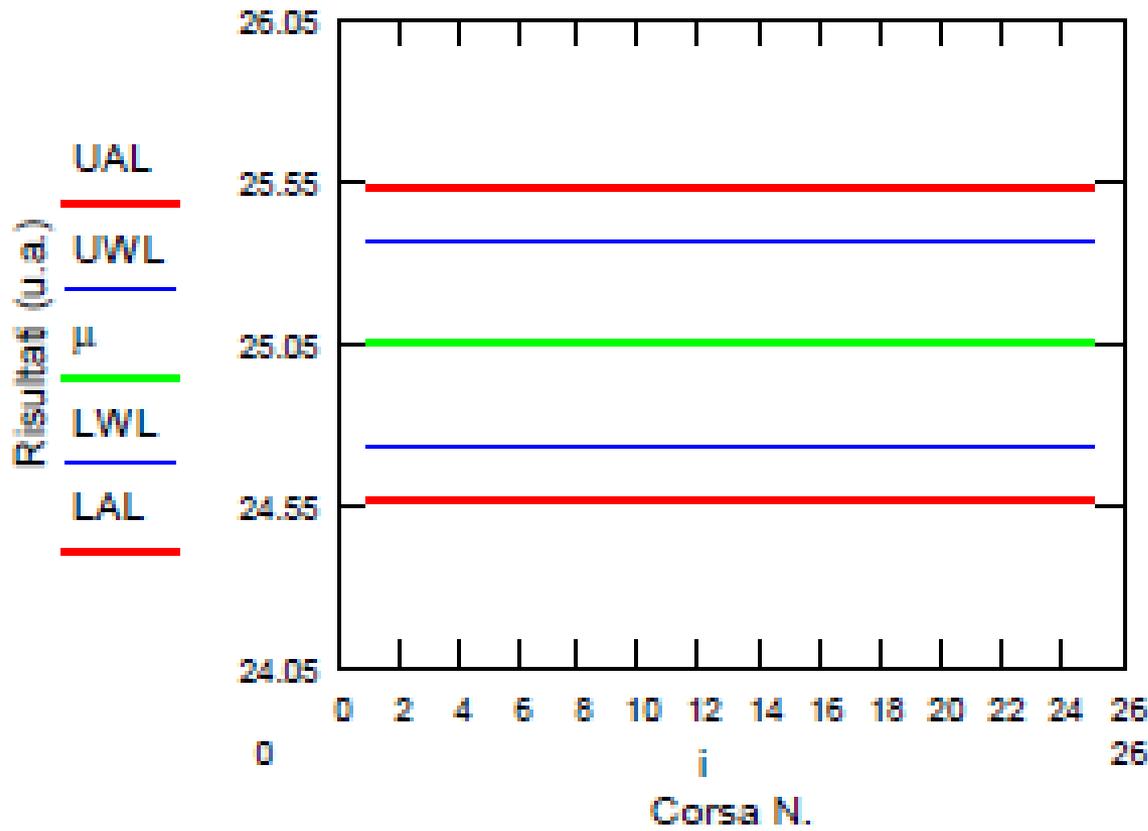
La più semplice è quella per risultati singoli e viene utilizzata in abbinamento a quella del range mobile quando le analisi sono costose e/o quando non viene usato lo stesso numero di campioni di controllo in ogni insieme o giorno di analisi.

# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo

La carta di Shewhart consiste in un grafico avente sull'asse delle ordinate la scala di misura dei dati variabili e sull'asse delle ascisse l'ordine cronologico con cui vengono raccolti i dati, ad esempio il numero progressivo delle corse analitiche o delle sessioni di lavoro o delle giornate lavorative nell'arco del mese, ecc. in base alla frequenza con cui viene applicato il processo analitico. Nell'area del grafico si riportano:

- Una linea centrale posta ad un valore di riferimento  $\mu$  del parametro di osservazione
- Due coppie di linee di controllo, linea di attenzione superiore ed inferiore, linea di azione superiore ed inferiore

# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo



# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo

Per costruire una carta di controllo di questo tipo, è necessario:

- eseguire un numero adeguato di analisi del campione di controllo ( $N \geq 20$ ) in giorni diversi e con diversi operatori in modo da permettere la considerazione di eventuali derive temporali e la diversa manualità degli operatori (riprodurre tutte le possibili variazioni)
- calcolare il valore medio,  $\mu$ , dei risultati ottenuti ( $x_i$ ):

$$\mu = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N x_i$$

e tracciare una retta parallela all'asse delle ascisse in corrispondenza di questo valore

# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo

- calcolare il range mobile medio

$$\bar{R}_M = \frac{1}{(N-1)} \cdot \sum_{j=2}^N |x_j - x_{j-1}|$$

- calcolare la deviazione standard,  $\sigma$

$$\sigma = \frac{\bar{R}_M}{d_2}$$

dove  $d_2$  è un fattore di correzione tabulato che vale 1,128 nel caso di prove in doppio. Viene scelto il valore di  $d_2$  per le prove in doppio perché nel caso di prove singole questo valore non è tabulato, ma sarebbe comunque più piccolo e questo si tradurrebbe in un valore di  $\sigma$  maggiore. Considerare un valore di  $\sigma$  più piccolo non è un errore visto che da questo valore dipenderanno i limiti impostati.

L'uso del valore di  $\sigma$  ottenuto dal range mobile, al posto di quello calcolabile tradizionalmente mediante la nota formula per il calcolo della deviazione standard, è giustificato dal fatto che in tal modo si minimizza ogni possibile deriva temporale.

# Controllo di qualità

## monitoraggio con carte di controllo

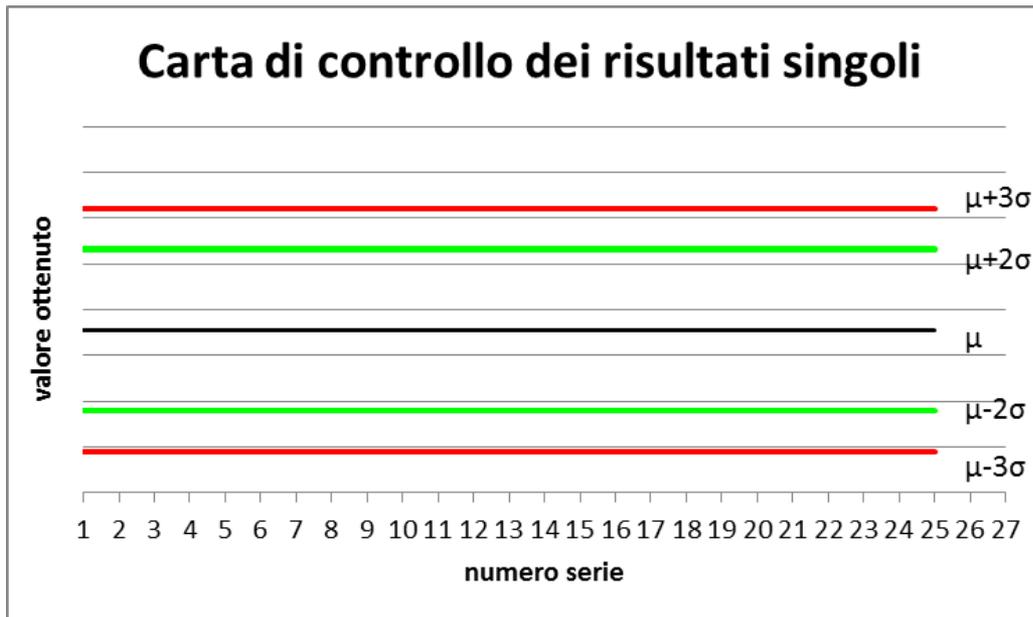
- tracciare quattro rette parallele all'asse delle ascisse in corrispondenza dei valori:

$\mu+2\sigma$  che rappresenta il limite superiore di attenzione

$\mu-2\sigma$  che rappresenta il limite inferiore di attenzione

$\mu+3\sigma$  che rappresenta il limite superiore di azione

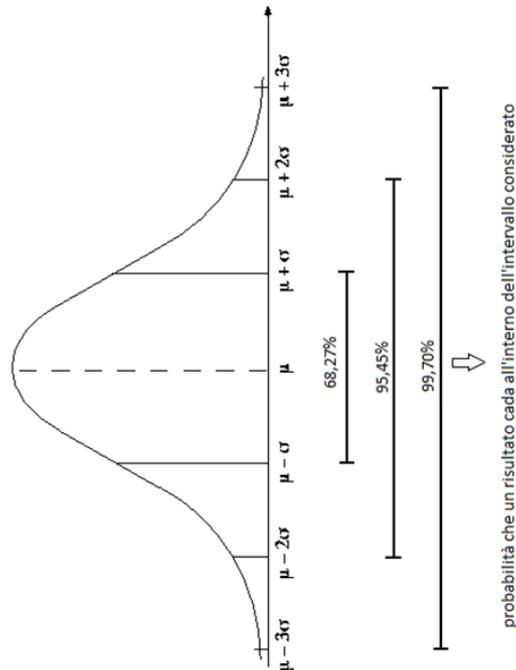
$\mu-3\sigma$  che rappresenta il limite inferiore di azione



# Controllo di qualità

## monitoraggio con carte di controllo

I limiti sono così definiti perché, assumendo una distribuzione normale dei risultati ottenuti (condizione di controllo statistico), la probabilità che un risultato cada fuori dall'intervallo compreso tra  $\mu+2\sigma$  e  $\mu-2\sigma$  è pari al 5%, mentre la probabilità che esso cada fuori dall'intervallo compreso tra  $\mu+3\sigma$  e  $\mu-3\sigma$  è pari allo 0.3%. Se si verifica quest'ultima situazione significa che sono intervenute variazioni sostanziali del processo tali da doverlo fermare ed intervenire, da qui il termine "limite di azione".



# Controllo di qualità

## monitoraggio con carte di controllo

- Si riportano dunque in grafico i risultati ottenuti in questa fase di costruzione della carta e si controlla se ci siano punti che cadono oltre il limite di azione.
- Se viene identificata una causa speciale di variazione e si è provveduto a rimuoverla, si possono eliminare i punti influenzati da questa variazione per poi ricalcolare i nuovi limiti di controllo utilizzando i dati rimanenti.
- Dopo aver definito il valor medio e i limiti di attenzione ed azione, la carta di controllo può essere posta in uso e in essa vengono inseriti volta per volta i risultati ottenuti dall'analisi del campione di controllo.

Non è possibile dare delle regole generali per la frequenza e la numerosità dei campioni di controllo perché queste dipendono dal numero di campioni normalmente analizzati giornalmente dal laboratorio e dai costi dell'analisi stessa. La frequenza e la numerosità dei campioni di controllo può anche essere ridotta dopo un periodo di prova in cui si è valutato se l'andamento dei risultati ottenuti rientra nei criteri di accettabilità.

# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo

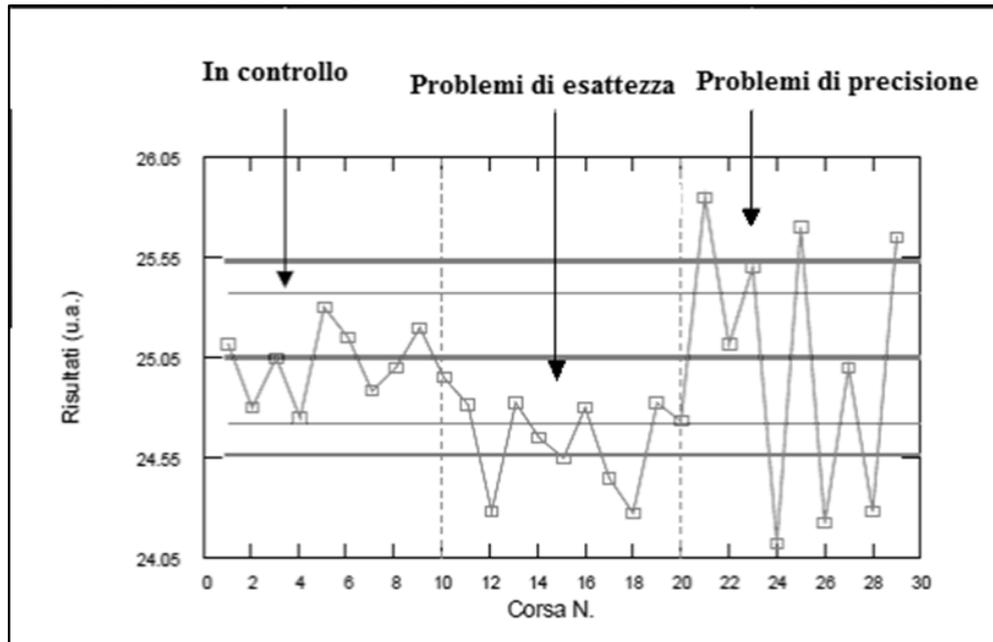
- Al fine di individuare eventuali situazioni fuori controllo statistico sono state definite alcune regole (regole di **Westgard**) che costituiscono una guida all'interpretazione delle carte di controllo. Per definire quante e quali regole utilizzare, occorre valutare la stabilità del processo analitico, applicando un maggior numero di regole a quei sistemi che presentano minore stabilità. Se il risultato dell'analisi di controllo non può essere accettato, tutti i risultati relativi ai campioni reali analizzati tra il precedente controllo e quello attuale, devono essere considerati potenzialmente errati e quindi rifiutati. Questi campioni devono essere rianalizzati dopo aver identificato le cause che hanno determinato l'inaccettabilità del risultato del campione di controllo, ovvero dopo aver riportato il sistema analitico sotto **controllo statistico** in seguito ad un'azione correttiva che deve essere opportunamente evidenziata.

# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo

- $1_{2\sigma}$  : regola di attenzione che richiede un esame ulteriore dei dati quando una misura di controllo cade fuori dall'intervallo  $\mu \pm 2\sigma$
- $1_{3\sigma}$  : la serie viene rifiutata quando una misura di controllo cade fuori dall'intervallo  $\mu \pm 3\sigma$
- $2_{2\sigma}$  : la serie viene rifiutata quando due misure di controllo successive cadono fuori dall'intervallo  $\mu \pm 2\sigma$
- $R_{4\sigma}$  : la serie viene rifiutata quando la differenza tra due misure di controllo successive supera il valore di  $4\sigma$
- $4_{1\sigma}$  : la serie viene rifiutata quando quattro misure di controllo successive cadono fuori dello stesso limite,  $+1\sigma$  o  $-1\sigma$
- $10_{x_m}$  : la serie viene rifiutata quando dieci misure di controllo successive cadono dalla stessa parte del valore medio.

# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo

- La carta di Shewhart per risultati singoli permette di evidenziare sia problemi di precisione che di esattezza. I problemi di precisione si traducono in variazioni consistenti tra risultati consecutivi, mentre quelli di esattezza si traducono in una variazione sostanziale tra il valore medio calcolato in fase di costruzione della carta e i risultati ottenuti in fase di controllo.



# Controllo di qualità monitoraggio con carte di controllo

- Quando si ha a disposizione un elevato numero di dati relativi al campione di controllo, senza che si sia mai verificato un caso di inaccettabilità, o anche dopo l'eliminazione dei punti che sono risultati inaccettabili, il valor medio delle misure e i limiti di attenzione ed azione possono essere ricalcolati aggiungendo ai dati con cui si era costruita la carta, quelli ottenuti successivamente. Questo aggiornamento dovrebbe provocare il restringimento dei limiti di attenzione ed azione attorno al valore medio.
- È necessario aggiornare i limiti di controllo anche quando vengono introdotte modifiche nel processo analitico come, ad esempio, l'utilizzo di nuovi reattivi, nuove apparecchiature, diverse modalità di analisi, ecc.