

APPLICAZIONE DEL SISTEMA QUALITÀ

Controllo di Qualità Analitico

Il ruolo che la **Chimica Analitica** assume oggi è sempre di maggiore importanza, non solo dal punto di vista della **sicurezza** e del **controllo ambientale**, ma anche per quanto riguarda i **processi produttivi**, il **commercio** e soprattutto la **salute pubblica**.

È evidente, data la gamma di campi che essa comprende, che le **decisioni prese** su **dati analitici** abbiano un **impatto economico e sociale** molto elevato.

Le **misure analitiche** devono essere **affidabili** e **comparabili** per poter **essere di aiuto** nei **processi decisionali**.

Durante le fasi di un **processo analitico** sono però presenti diverse sorgenti d'incertezza che coinvolgono

- * **il campionamento,**
- * **la conservazione,**
- * **il trattamento e l'analisi strumentale.**

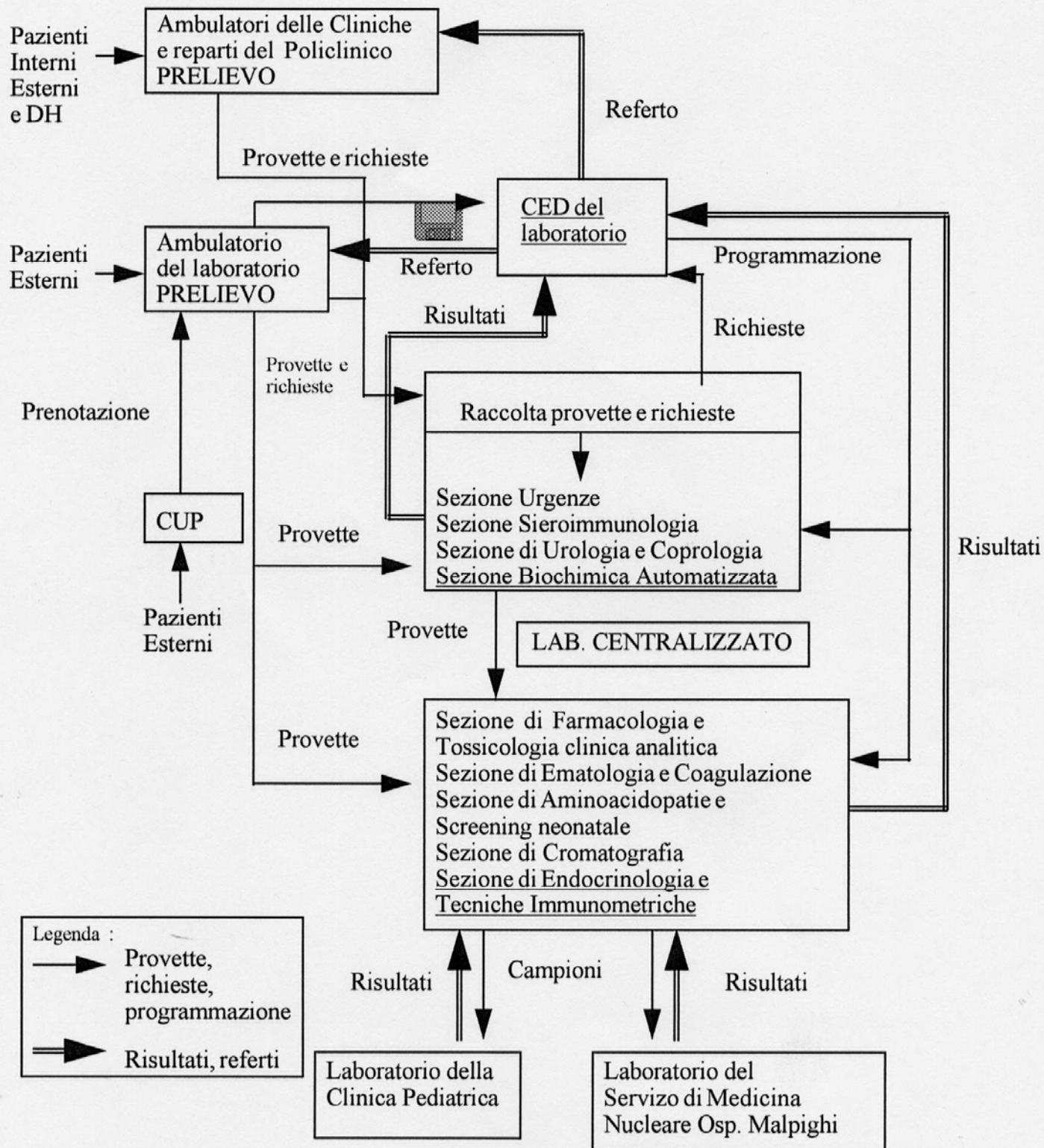
Questo comporta **rischi elevati** per la **qualità** dei **dati prodotti**.

Non essendo quindi possibile ottenere **l'assoluta certezza della qualità** si deve in ogni modo **cercare di garantire** un elevato **livello di controllo** in funzione dello scopo per il quale si sta operando.

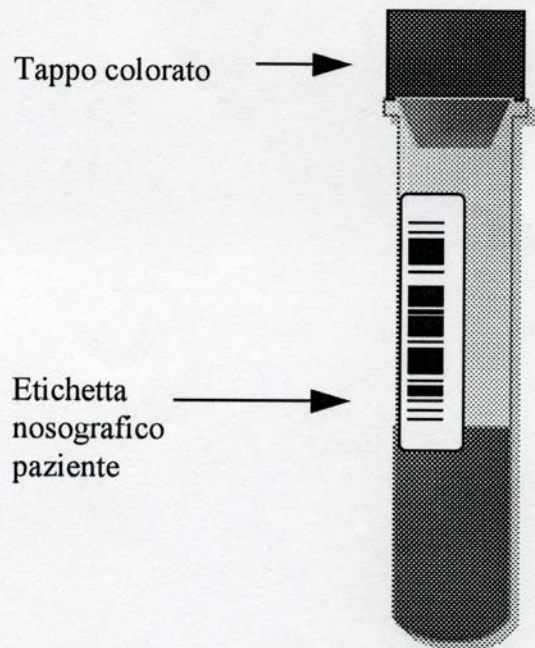
Disporre di **strumentazione adeguata** e di **operatori qualificati** a volte **non è sufficiente**: solo qualora **tutta l'organizzazione del laboratorio** sia rivolta a **garantire la qualità** si avranno **dati precisi** ed **accurati**.

È necessario che il laboratorio sia dotato di un sistema di qualità.

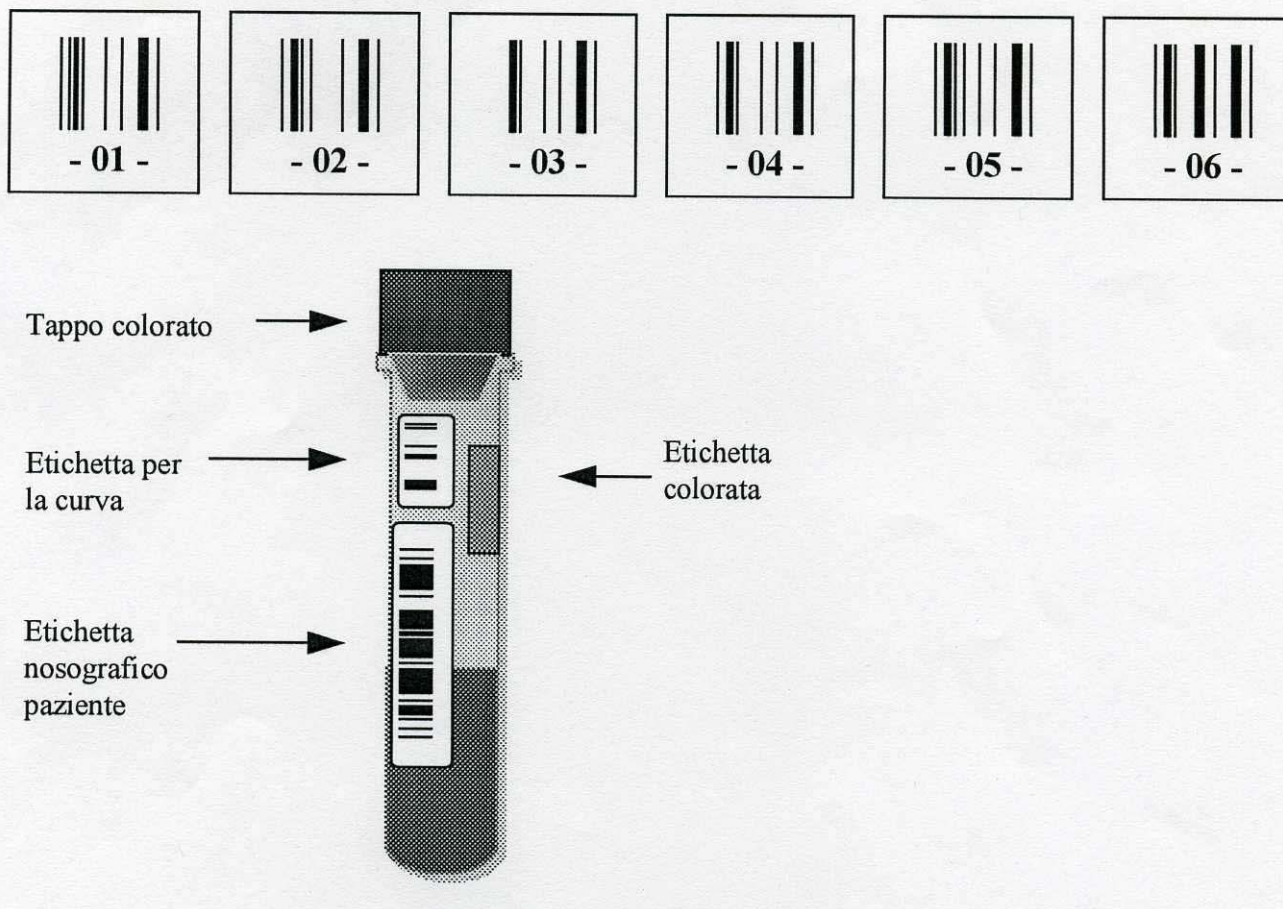




L'**etichetta barcode** identificativa del paziente deve essere apposta sulla provetta **in senso verticale**



Un'ulteriore etichetta barcode deve essere aggiunta sulla provetta qualora vengano richieste **determinazioni multiple e/o curve** per il Settore di Endocrinologia e Tecniche Immunometriche. Queste etichette (vedi l'esempio sottostante) sono ritirabili nello stesso Settore, presso la Clinica Oculistica.



Un programma di **garanzia di qualità** è un sistema che considera ogni aspetto delle attività svolte all'interno di un **laboratorio chimico** così da **individuare** i possibili **problemi** e indicare le **procedure** ed i **controlli** più efficaci.

Ogni **procedura operativa** e **gestionale** infatti viene definita con **appositi documenti** e **controllata** dopo **l'esecuzione**.

Uno degli obiettivi è quello di prevenire l'insorgenza degli **errori** con un'attenta **pianificazione** del lavoro di **laboratorio**.

Gli **errori** che non possono essere evitati devono comunque **essere quantificati**: non è possibile **giudicare** i **dati** ottenuti in un laboratorio senza che siano **conosciuti** tutti gli aspetti **critici**

della loro produzione

Il **programma di garanzia** di qualità ha diversi **scopi**:

- I. **Aumentare** in generale la **qualità** delle prestazioni del **laboratorio**.
- II. **Identificare** procedure e **metodi analitici** più **affidabili**.
- III. **Mantenere** una **continua stima** della **qualità** dei dati ottenuti dagli analisti.
- IV. **Informare l'utilizzatore** dei dati sulla loro **precisione** e **accuratezza**.
- V. **Dissipare** i **dubbi** degli operatori sulla **qualità del loro lavoro**.
- VI. **Creare** una **adeguata documentazione** sia per il presente che per il futuro.

Una volta terminato il processo analitico si ottengono dei risultati che, se tutte le fasi del controllo di qualità sono state rispettate; **dovrebbero essere della qualità attesa**.

Come è possibile esserne sicuri?

Esiste a tale scopo un **insieme di tecniche** grazie alle quali il **processo** può essere **controllato** e può essere raggiunto e mantenuto un **controllo statistico dei dati**.

Queste **tecniche di valutazione** della **qualità** sono suddivise in due gruppi:

Tecniche di valutazione interne

1. **Uso di materiali di riferimento certificati (CRM's)**.
2. **Misure ripetute**.
3. **Campioni di controllo interni**.

4. Carte di controllo.

5. Scambi fra operatori e fra strumentazioni.

6. Audits interni.

Tecniche di valutazione esterne

1. Analisi delle prestazioni

2. Analisi del rendimento

3. Scambio di campioni

4. Audits esterni.

I **Materiali di Riferimento** (CRM, RM, Standard) intervengono nel **Controllo di Qualità** in entrambi gli ambiti citati.

Le **carte di controllo** sono uno tra i più importanti strumenti per monitorare i processi di misura:

quando un **adeguato materiale di controllo** è misurato con regolarità e i suoi dati sono riportati su una di tali carte, allora si può verificare il raggiungimento e il **mantenimento del controllo statistico**.

Se il **campione di controllo** (**materiale di riferimento CRM o RM**) è a **concentrazione nota**, ogni deviazione significativa da questo valore conosciuto indicherà che è stato compiuto un errore sistematico durante le misure.

Le **prove considerate esterne della qualità** di un processo di misura sono importanti per diverse ragioni:

aiutano a **diminuire lo sforzo della valutazione interna**, in termini di tempo e di costi, e possono **evitare l'insorgere di errori** di "introspezione", che con le tecniche interne non verrebbero rilevati.

Queste tecniche esterne infatti possono sia **confermare la valutazione data con il controllo interno**, sia **evidenziare la mancanza di accuratezza**. Al **crescere** dell'importanza della **globalizzazione dei mercati**, diventa essenziale avere dei denominatori comuni che regolino il commercio locale ed internazionale.

L'ISO, avendo sviluppato una **serie di normative per la**

qualità, non basate sulle specifiche di prodotto, ma indirizzate alla **certificazione dei sistemi di qualità** aziendali, è riuscita a creare, con le **ISO 9000:2000**, i riferimenti ideali, a **livello internazionale**, per garantire la **credibilità** e la **trasparenza** dei **processi aziendali, siano essi produttivi o di servizio**.

Con l'applicazione di tali norme cresce la **domanda per la certificazione** di parte terza che **garantisca** la **conformità dei sistemi**, dei **prodotti** o dei **servizi** a norme specifiche.

La certificazione, coinvolgendo tutte le attività di produzione e di organizzazione aziendale, scopre il ruolo fondamentale che in tali sistemi riveste la capacità di verificare i risultati in modo obiettivo, trasparente ed accettabile dal mercato.

Il "**controllo della qualità**" dei **prodotti** si basa anche sulla capacità di **eseguire misurazioni di documentata affidabilità** con **dichiarata riferibilità** (proprietà del risultato di una misurazione, consistente nel poterla riferire a campioni appropriati, attraverso una catena ininterrotta di tarature per confronto) delle misure ai campioni delle grandezze del **Sistema Internazionale (SI)**.

Controllo di qualità analitico

- ◆ Lo **scopo** del **controllo di qualità analitico** è assicurare **l'affidabilità** di ogni misura effettuata sui campioni.
- ◆ Il **controllo di qualità analitico** ha lo **scopo** di assicurare un **funzionamento affidabile** ed **efficiente** del **laboratori**.
- ◆ **Controllo di qualità interno**: quella parte della valutazione di qualità che ha come **scopo** il **mantenere** la **variabilità** di un processo all'interno di "**limiti richiesti**".
- ◆ **Valutazione esterna della qualità**: Procedura che utilizza, ai fini del *controllo di qualità* i risultati di laboratori che, in un'area

geografica più o meno estesa, analizzano materiali di controllo appositamente distribuiti. La valutazione esterna della qualità consente di ottenere una misura dell'efficacia delle procedure di controllo di qualità adottate.

Elementi della **Valutazione Esterna della Qualità**

- * Partecipazione a schemi di **prove valutative**
- * Studi di **confronto** e **certificazione**
- * **Verifica ispettiva** ("**Audit**") esterna e misure di **verifica** rispetto a **standard** ("**Benchmarking**").

La validazione

La **validazione** determina l'**adeguatezza** di una **analisi** a fornire **l'informazione desiderata**.

La **validazione** può essere applicata ai:

campioni,
alle **metodologie**
e ai **dati**.

La **validazione** viene spesso **eseguita dall'analista** ma può anche essere **compiuta dal personale supervisore**.

La **validazione** dei **campioni** spesso viene usata per

- accettarli come membri della popolazione che si sta studiando,
- per ammetterli alla **misura**,
- per stabilire la loro **autenticità**, e
- per permettere, se necessario, il **ricampionamento**.

Nel processo di **validazione**, i **campioni** possono essere rigettati a causa di problemi legati

- alla loro **identità**,
- al loro **trattamento**,

- alla **consapevolezza** che il metodo di raccolta non sia appropriato o sia dubbio.

Per esempio, in **un'analisi** di **tipo forense**, la contaminazione durante la **fase di prelievo di campioni di sangue** da usare come prova, dovrebbe costituire motivo di rigetto.

Ci sono diversi **modi per validare** i **metodi analitici**. I metodi più comuni comprendono

- **l'analisi** di **materiali standard di riferimento**, quando disponibili,
- **l'analisi** con un **metodo diverso**,
- **l'analisi di campioni** con **standard aggiunto** (con aggiunta esterna di analita alla matrice)
- **l'analisi** mediante **campioni sintetici** che simulano la composizione chimica dei campioni da analizzare.

I **laboratori** e i singoli **analisti** devono periodicamente dimostrare la **validità** dei metodi e delle tecniche da loro usate.

La **validazione dei dati** è la fase finale che precede la pubblicazione dei risultati. Questo procedimento inizia con la validazione dei campioni e dei metodi utilizzati. Quindi, i **dati** vengono riportati con **limiti di incertezza statisticamente validi**, dopo aver eseguito un approfondito controllo per eliminare gli **errori**:

- nel **campionamento**,
- nella **manipolazione** del campione,
- **nell'esecuzione** dell'analisi,
- **nell'identificazione** del campione e nelle procedure di calcolo utilizzate.

Presentazione dei risultati analitici

I formati specifici per la presentazione e le procedure **variano** da laboratorio a laboratorio. Comunque, vi sono alcune regole generali.

La **presentazione dei risultati** dovrebbe seguire le procedure di **buona pratica di laboratorio** (BPL o GLP, *Good Laboratory Practice*) [J.K. Taylor, *Quality Assurance of Chemical Measurements*, pp. 113-114. Chelsea, MI: Lewis Publishers, 1987].

Generalmente, i **risultati analitici** dovrebbero essere riportati come valori **medi** e **deviazioni standard**.

Dovrebbe essere riportato anche **l'intervallo di confidenza** del valore medio. Solitamente, un livello di **confidenza del 95%** rappresenta un **ragionevole compromesso** tra il troppo permissivo ed il troppo limitativo. Ancora, **l'intervallo** ed il suo **livello di confidenza** dovrebbero essere esplicitamente dichiarati.

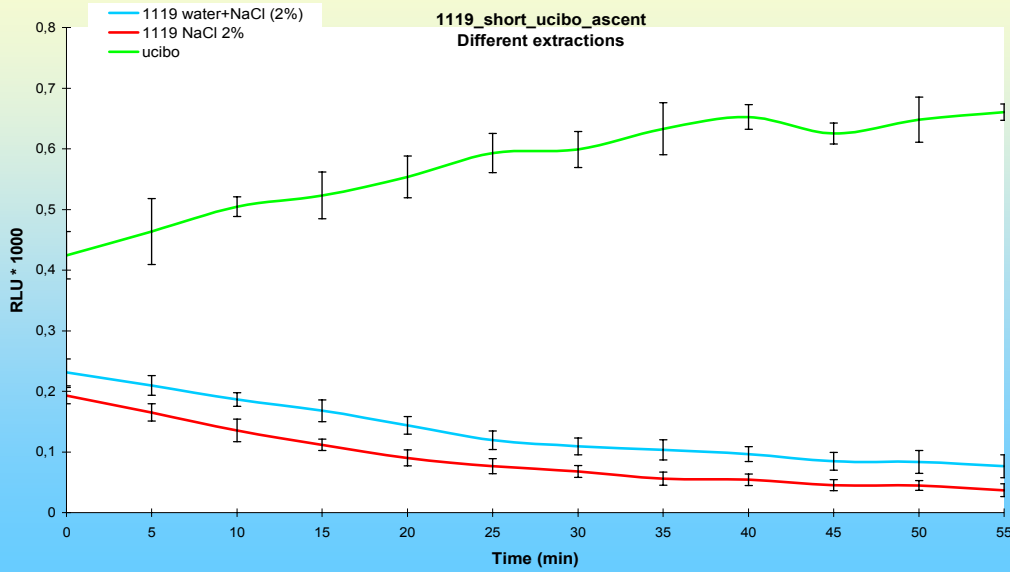
Dovrebbero essere inclusi anche i risultati delle varie **analisi statistiche dei dati**, se appropriati, come il **rigetto** di qualche **dato spurio** (*outlier*), insieme al criterio di rigetto.

Nel riportare i **risultati** sono importanti anche le **cifre significative**. Esse dovrebbero essere basate sulla **valutazione statistica dei dati**. Quando possibile, dovrebbe essere seguita la convenzione delle cifre significative e l'arrotondamento dei dati dovrebbe essere eseguito prestando molta attenzione alle linee guida.

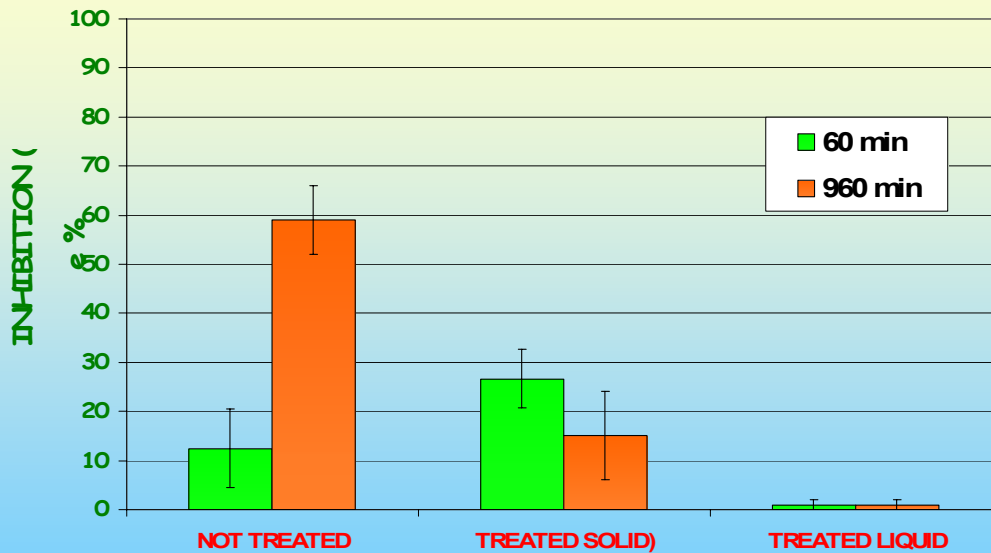
La **presentazione grafica** dovrebbe includere **le barre di errore** sui **punti dei dati** per **indicare** la loro **incertezza**.



Comparison between the extraction performed with water (and supplemented with NaCl until a final concentration of 2%) and the extraction performed with NaCl 2% in a short-term test on UCIBO bacteria.



AT and CT Inhibition % of UCIBO BL bacteria respect to the blank of samples treated and not treated by MHDB



Bioremediation for Cleaning Storage Tanks

Alcuni programmi permettono all'utente di scegliere differenti limiti della barra dell'errore $\pm 1s$, $\pm 2s$, e così via, mentre altri pacchetti scelgono automaticamente la grandezza della barra dell'errore. Dovrebbe anche essere riportata, quando è opportuna,

l'equazione di regressione e la sua **statistica**.

La **validazione** e la **presentazione** dei **risultati analitici** non rappresentano la parte più affascinante di una analisi, ma possono essere **considerate** tra le **più importanti**. La **validazione** ci dà fiducia nel trarre appropriate conclusioni.

La **presentazione** spesso rappresenta la parte "**pubblica**" della procedura e potrebbe essere "**portata alla luce**"

- **nelle udienze,**
- **nei processi,**
- **nelle richieste di brevetti**
- **e in altre occasioni.**

Il controllo di qualità analitico

Si riferisce al **controllo nel tempo** della **imprecisione** ed **inaccuratezza**, o meglio dell'**attendibilità**, di **metodi analitici** impiegati nel **laboratorio**.

Attendibilità/affidabilità di un risultato o di un metodo = $f(\text{imprecisione}, \text{inaccuratezza}, \text{sensibilità}, \text{specificità})$.

$$\text{Imprecisione} = f[\text{Errore casuale}]$$

Limiti Fiduciari al 95 % di **probabilità**:

$$\mu = \bar{X} \pm 2s \text{ oppure } \mu = \bar{X} \pm ts/\sqrt{N}$$

Coefficiente di variazione = **CV** = $s/\bar{X} \times 100$

Ripetibilità = variazione entro la serie di misure

Riproducibilità = variazione tra le serie di misure

Ripetibilità < **Riproducibilità**

Inaccuratezza = f [Errore sistematico (Ea) = X - μ]

1. Confronto del metodo in esame con un metodo di riferimento. Calcolo del **coefficiente di correlazione** nell'intervallo di riferimento "normale/sano" e patologico.
2. Metodo delle **aggiunte** e controllo del **recupero %**.

Sensibilità e limite di rivelabilità

SENSIBILITÀ: Riferita ad un metodo analitico, la sensibilità è il rapporto tra la variazione del segnale (strumentale) e la variazione della concentrazione dell'analita. In pratica la sensibilità misura la pendenza della **retta di calibrazione**.

$$y = mx + q$$

dove:

m è la **sensibilità** = $\frac{\text{Variazione Segnale}}{\text{Variazione Concentrazione}} = \frac{\Delta Se}{\Delta [C]}$

Se = segnale analita

La maggior parte dei chimici concorda sul fatto che la sensibilità di uno strumento o di un metodo indichi la sua capacità di **discriminare fra piccole differenze di concentrazioni di analita**.

Limite di rivelabilità

Più piccola quantità di **analita** che si riesce a dosare/rivelare, la quantità che si distingue dal bianco per **2s** o **3s** è il **limite di rivelabilità**.

$$Se_{LOD} = S_b + K S_b$$

Se = segnale limite di rivelazione

S_b = segnale del bianco

K = 2 o 3

Dal segnale del limite di rivelazione si passa al **limite di rivelabilità** mediante:

$$Se_{LOD} = m[C] + K S_b$$

In una forma più sintetica si può scrivere ed utilizzare:

$$Se = m[C] + K S_b$$

Se = segnale analita

S_b = segnale del bianco o intercetta

K = 2 o 3

Specificità

Proprietà del metodo di dosare solo e interamente l'analita studiato, **senza subire interferenze** positive o negative da parte di altre sostanze presenti nella **matrice reale**.

- Stabilità dei reagenti alla: temperatura, luce, O₂ atmosferico, tipo di materiale del contenitore.

$$\text{Errore totale} = \sqrt{A^2 + B^2 + C^2 + D^2}$$

A = Ripetibilità (entro la serie analitica).

B = Riproducibilità fra serie temporali (tra giorni).

C = Riproducibilità interlaboratorio (con operatori diversi).

D = Riproducibilità interlaboratori (con laboratori diversi).

Limiti accettabili di Errore

$$\frac{\bar{X} - \mu}{\mu} \times 100 < 3CV \quad (\text{calcolata tra serie})$$

μ

INTERVALLO DI RIFERIMENTO:

Intervallo tra due valori di riferimento della grandezza, derivati opportunamente dalla distribuzione di riferimento ed **impiegati** sia a

scopo descrittivo che a **scopo interpretativo**.

Normalizzazione

La **normalizzazione** del **dato analitico** consiste nella sua trasformazione da **valore assoluto** in **unità percentuali dell'intervallo di riferimento (IR)**.

In altre parole rappresenta un tentativo di fornire un "**peso**" **all'informazione clinica** che sia il **più indipendente** possibile dalle **variabili analitiche** (**standard di calibrazione, temperatura, ecc.**).

Questa trasformazione viene eseguita con quella che geometricamente è definita "**trasposizione di assi**" verso un **intervallo 0 – 100**.

$$\text{Normalizzazione} = \frac{(c - b)}{a - b} \times 100$$

c = valore sperimentale

b = limite inferiore dell'IR

a = limite superiore dell'IR

Esempi:

Intervallo di Riferimento = **5 - 15**;

valore sperimentale = **10** ⇒

$$\frac{(\underline{10} - \underline{5}) \times 100}{\underline{15} - \underline{5}} \quad \text{valore normalizzato} = 50\%$$

Intervallo di Riferimento = **20 - 50**; valore sperimentale **35** ⇒

LIMITI di ACCETTABILITÀ (OBIETTIVI ANALITICI)

Porsi degli obiettivi analitici e operare per il raggiungimento degli stessi, rappresenta ormai un passaggio obbligato per un Programma di Controllo che voglia veramente incidere sulla qualità. A questa esigenza il **Programma di VEQ regionale** si è prontamente adeguato fissando dei limiti di accettabilità (L.A.) per il dato analitico e operando in funzione di questi. Allo scopo sono state adottate le direttive proposte inizialmente da un accreditato Gruppo di Studio Europeo (4) e ormai universalmente accettate, con le quali si è stabilito di assumere quale parametro di riferimento la variabilità biologica intra e interindividuale, oppure come fase intermedia, se lo "stato dell'arte" non è ancora adeguato, l'intervallo di riferimento.

Per **l'imprecisione analitica** (Cv_a) viene raccomandato (dalla Regione Emilia-Romagna) di operare affinché si riesca ad ottenere un valore che sia inferiore alla metà della **variabilità biologica media intra-individuale** (Cv_b) e cioè:

$$Cv_a \leq 0,5 \times Cv_b \text{ (ripetibilità)}$$

Per **l'inaccuratezza** si dovrebbe seguire lo stesso criterio assumendo nella circostanza quale riferimento la **variabilità biologica totale** e più precisamente:

$$\text{Inaccuratezza (bias\%)} = 0,25 \times \sqrt{\overbrace{Cv_b^2 \text{ (ripetibilità)} + Cv_b^2}^{\text{(riproducibilità)}}$$

Nel Programma regionale si è preferito adottare un atteggiamento più realistico e quindi meno restrittivo a causa dei notevoli problemi ancora presenti per la disomogeneità di prestazioni riguardo questa variabile analitica.

Conseguentemente per **l'inaccuratezza** si è preferito optare verso **limiti di accettabilità** calcolati in funzione di quanto proposto da Tonks (metà di quello proposto) e cioè per uno scarto percentuale pari a 1/8 **dell'intervallo di riferimento (IR) medio** (intendendo come tale **l'intervallo** risultante dalla **media** dei **limiti inferiore e superiore** degli **IR** adottati dai laboratori per quello specifico **analita**):

Regola di Tonks

limiti di accettabilità (in %) o

$$\text{Errore accettabile} \leq \frac{[1/8 \text{ Intervallo di riferimento}]}{\text{Medie valori di riferimento}} \times 100$$

Esempio:

applicando questa formula all'Intervallo di Riferimento medio osservato per il glucosio (62-110 mg/dL) si ottiene:

Questa regola non viene applicata per gli analiti del profilo "Coagulazione" in ragione di particolari esigenze di valutazione; al suo posto si è convenuto di fissare limiti di accettabilità di ± 1 Z score, cioè utilizzando un indice di scostamento espresso in unità di deviazione standard (s):

$$\text{Z score} = \frac{\text{valore sperimentale} - \text{valore riferimento}}{\text{s valore di riferimento}}$$

UTILITÀ E LIMITI DEL CONTROLLO DI QUALITÀ

Il controllo di qualità analitico nulla può contro:

- errata identificazione del campione (scambio di persone),
- modalità di prelievo errate,
- campioni mal conservati,
- calcoli errati,
- trascrizione errata dei risultati.

CRITERI DI RIGETTO DI UN DATO ABERRANTE:

- ✧ **valori** notevolmente **diversi** dagli altri;
- ✧ con **appropriate formule o test** si controlla e si decide dopo aver posto i **valori in serie crescente (test Q)**.

Controllo di Qualità: Risultato Analitico

Nel laboratorio di analisi sia chimiche che microbiologiche ci sono tre differenti mezzi che consentono di arrivare ad ottenere un risultato analitico: **utensili, strumenti, apparecchiature**.

L'utensile è un mezzo che non necessita di specifici controlli e misurazioni e non richiede validazione. Ci si deve preoccupare solo della **corretta pulizia, impiego e conservazione**. Esempi di utensili sono le **spatole**, le **ancorette magnetiche**, le **bacchette di agitazione**, il **becco Bunsen**, etc.

Lo strumento è un mezzo che **rileva una misura fisica** e lo esprime con un valore analogico o digitale ma non ha un sistema di controllo od una funzione analitica. Esempi di strumento sono il **contasecondi**, il **temporizzatore**, il **termometro**, l'**anemometro**, il **barometro**.

Non richiede validazione ma un **controllo di taratura iniziale** ed un controllo successivo programmato a scadenze fisse.

Questa scadenza è suggerita dallo stesso produttore dello strumento. Trattandosi di strumenti di limitato peso e volume che non comportano difficoltà di spedizione, il **controllo di taratura** viene in genere eseguito presso il fabbricante.

Anche la **vetreria** od il **materiale in resina plastica** graduati, utilizzati per misurare un volume, non richiedono validazione, ma una **certificazione iniziale da parte del venditore** solo al

momento dello acquisto.

L'apparecchiatura è un mezzo od un insieme di componenti che determina un **processo per produrre un risultato** e deve essere sottoposta a procedimento di verifica. Questo processo produce una condizione (ad esempio **autoclave, stufa, incubatore, bagnomaria**) od esegue una determinazione (ad esempio **fotometro, pHmetro**).

Che cosa è la Buona Pratica di laboratorio?

La **Buona Pratica di Laboratorio (BPL)** è un approccio di tipo gestionale alla attività di laboratorio che **coinvolge** i **processi organizzativi** e le condizioni con cui gli **studi di laboratorio** sono programmati, condotti, controllati, registrati e riportati

Perchè è nata la BPL?

I principi della **BPL** sono stati sviluppati al fine di **promuovere la qualità** e la **validità dei dati sperimentali** prodotti e utilizzati per determinare la **sicurezza per l'uomo e l'ambiente** di sostanze e prodotti chimici

Come è nata la BPL?

La **buona pratica di laboratorio** è stata introdotta negli Stati Uniti dalla **US Food and Drug Administration (FDA)** nel 1976, al fine di assicurare un **adeguato controllo sulla qualità** degli studi **non clinici** di laboratorio comprovanti la **non pericolosità** dei prodotti (farmaci, additivi alimentari ecc.) **sottoposti a regime autorizzativo**.

La **regolamentazione** per la **BPL** emanata dalla **FDA** è stata utilizzata **come base per lo sviluppo** dei principi di **Buona Pratica di Laboratorio da parte dell'OCSE (BPL OCSE)**.

La **normativa in ambito comunitario e nazionale** in materia di **Buona Pratica di Laboratorio** fa riferimento alle norme OCSE.

Il **Responsabile della Qualità di laboratorio** incaricato di applicare la corrente Buona Prassi di Laboratorio deve eseguire un accurato inventario di tutti i mezzi a sua disposizione per **chiarire la distinzione** tra

utensili,

apparecchiature,

ed organizzare/programmare

il **piano di Controllo** di **Taratura degli Strumenti**





ed il piano di **verifica delle apparecchiature**.

La verifica deve essere eseguita presso il laboratorio di analisi dove l'apparecchiatura viene utilizzata.

La verifica può non avere solo lo scopo di garantire un corretto funzionamento al fine di un corretto risultato analitico (ad esempio la cappa a flusso laminare per test di sterilità), ma anche e principalmente **quello di garantire la sicurezza degli operatori di laboratorio** (ad esempio la cabina di sicurezza microbiologica).

CONTROLLO: METODI, STRUMENTI, SOLUZIONI

Controllo degli strumenti

-  Bilancia
-  Spettrofotometro e colorimetro (λ , A)
-  Controllo dei dosatori di volumi
-  Elettrometri, pHmetri.

Recipienti di conservazione

Per i reattivi

- **evitare** i tappi di gomma,
- precauzioni contro **CO₂ atmosferica**,
- evitare **bottiglie di plastica permeabili alla CO₂**.

METODI ANALITICI

I **metodi analitici** possono essere classificati in **4 tipi**, secondo il loro grado di **inaccuratezza**.

a) Un **metodo definitivo** è un metodo che, dopo essere stato sottoposto ad indagini complete, è risultato non avere fonti note di inaccuratezza o ambiguità. Il risultato che dà è chiamato **risultato definitivo** e costituisce la migliore approssimazione nota al **valore vero**. Un esempio è rappresentato dal metodo di diluizione isotopica-spettrometria di massa per la determinazione del calcio sierico.

b) Un **metodo di riferimento** è un metodo che, dopo essere stato sottoposto ad indagini complete, è risultato avere un'**inaccuratezza trascurabile** rispetto alla sua **imprecisione**. Un esempio è rappresentato dalla determinazione del calcio sierico mediante spettroscopia ad assorbimento atomico.

Dato che ci possono essere metodi di riferimento alternativi per la stessa sostanza da analizzare, bisogna sempre **fornire il riferimento bibliografico**. Il **valore del metodo di riferimento** (che può essere dichiarato o attestato) è il valore derivato da una serie di risultati ottenuti con quel **metodo di riferimento**.

c) Un **metodo ad errore noto** è un metodo nel quale **l'entità dell'errore è stata stabilita** (per esempio, mediante **confronto** con un **metodo di riferimento**); l'entità dell'errore può essere **zero**. Il risultato che questo metodo dà con uno standard o un campione di controllo è **chiamato valore assegnato** (che può essere dichiarato o attestato) e devono essere forniti i limiti di sicurezza. L'entità dell'errore può dipendere dalla concentrazione o dalla presenza di materiali interferenti. Se i risultati vengono rettificati per l'errore, è necessario che questo sia dichiarato e che la derivazione della correzione sia spiegata.

d) Un **metodo ad errore ignoto** è un metodo ad **inaccuratezza** ignota e il risultato che dà è un **valore assegnato** (dichiarato o attestato).

CLASSIFICAZIONE DEGLI STANDARD

L'Unione Internazionale di Chimica Pura ed Applicata (IUPAC) ha **classificato** gli **standard** in **cinque classi**:

Grado A: standard per **pesi atomici**.

Grado B: standard **definitivo**.

Grado C: standard **primario**; sostanza disponibile commercialmente di purezza **$100 \pm 0,02\%$** .

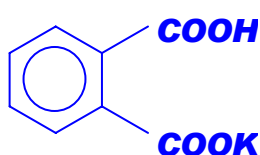
Grado D: standard **di lavoro**; sostanza disponibile commercialmente di purezza **$100 \pm 0,05\%$** .

Grado E: standard **secondario**; sostanza di minore purezza che può venire **standardizzata** contro uno **standard primario**.

Tabella A: alcuni standard primari

Composto	Massa molare (g/mol)	Osservazioni
----------	----------------------	--------------

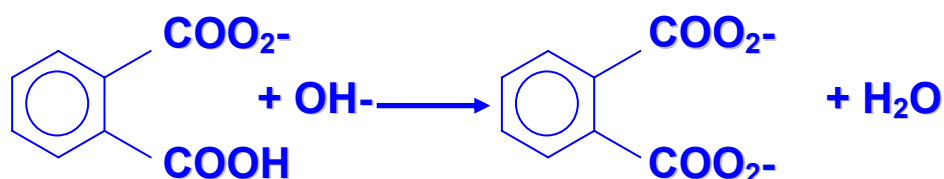
ACIDI



Ftalato di potassio

204,233

Il prodotto puro commerciale è essiccato a 105° C è utilizzato per standardizzare la base. Il punto finale viene rivelato dalla fenolftaleina in modo soddisfacente.



HCl

Acido cloridico 36,461

HCl e acqua distillano come *azetropo* (una miscela) la cui composizione (~ 6 M) dipende dalla pressione. La composizione del distillato è tabulata in funzione della pressione a cui si esegue la distillazione.

KH(IO₃)₂

Idrogenoiodato 389,912

di potassio

È un acido forte, per cui qualsiasi indicatore con un punto finale tra ~ 5 e ~ 9 è adeguato.

BASI

H₂NC(CH₂OH)₃
commerciale

121,136

Il prodotto puro

Tris(idrossimetilamminometano)
(detto anche TRIS o THAM)

viene essiccato a 100-103°C e titolato con un acido forte. Il punto finale è nell'intervallo di pH 4,5-5.



HgO

Ossido mercurico 216,59

HgO puro è disciolto in un grande eccesso di I⁻ o Br⁻, dopodiché vengono liberati 2OH⁻:



La base viene titolata utilizzando un indicatore del punto finale.

Na₂CO₃

Carbonato di sodio 105,989

Na₂CO₃ è reperibile in commercio come standard primario. Altrimenti, si può riscaldare per 1 ora a 260-270°C **NaHCO₃** ricristallizzato per produrre **Na₂CO₃** puro. Il carbonato di sodio viene titolato con acido fino a un punto finale di pH 4-5. Immediatamente prima del punto finale la soluzione viene bollita per

espellere CO₂.

Na₂B₄O₇ · 10 H₂O

Borace

381,367

Il prodotto ricristallizzato viene essiccato in una camera contenente una soluzione acquosa satura di NaCl e saccarosio. Si ottiene così decaidrato in forma pura. Lo standard viene titolato con acido fino al viraggio del rosso metile.



METODI ANALITICI, ERRORI DI LABORATORIO E CONTROLLO DI QUALITÀ

Purezza dell'acqua

Considerando che la quasi **totalità delle soluzioni** impiegate nel laboratorio usano **l'acqua come solvente**, appare ovvio come la bontà di ogni soluzione, qualunque sia la natura e la **purezza** del soluto, sia legata al **grado di purezza dell'acqua**; mentre per impieghi comuni (**risciacquo vetreria**, **analisi colorimetrica**, **indagini ematologiche** ed **emocoagulative**, ecc.) è sufficiente l'acqua deionizzata (**grado II** e **III**) per alcuni impieghi particolari occorre **acqua ultrapura (grado I)** ottenibile per combinazione di diversi procedimenti operativi (Tabella).

Nota: la distinzione in **acqua tipo I-II-III** viene fatta fondamentalmente in funzione della **resistività elettrica**; **l'acqua tipo I**, la più pura, deve avere una **resistività superiore a 10 megaohms/cm** e può essere ottenuta per accoppiamento **deionizzazione-distillazione** o **deionizzazione-trattamento con carbone attivo-filtrazione su membrana sterilizzante**.

Esempi di utilizzazione dell'acqua "grado reagente" in vari settori del laboratorio.

Settore di applicazione

Purezza dell'acqua

1. Assorbimento atomico	Tipo I
2. Analisi chimica	Tipo II
3. Emogas-analisi pCO ₂ pO ₂	Tipo I
4. Soluzioni tampone, Elettroforesi	Tipo I
5. Citologia	Tipo III
6. Enzimologia	Tipo I
7. Fotometria di fiamma	Tipo I
8. Ematologia	Tipo II
9. Istologia	Tipo III
10. Immunologia	Tipo I
11. Microbiologia	Tipo II
12. Parassitologia	Tipo III
13. pH	Tipo I
14. Radioimmunologia	Tipo I
15. Ricostituzione dei sieri di controllo liofilizzati	Tipo I
16. Sierologia	Tipo II
17. Analisi con elettrodi iono-specifici	Tipo I
18. Tossicologia	Tipo I
19. Analisi urine	Tipo III
20. Colture di tessuti	Tipo I
21. Virologia	Tipo II

STANDARD DI CONTROLLO Sieri di controllo

Hanno una **composizione** molto **simile** ai **sieri umani** da analizzare. Questo per ridurre gli effetti di "matrice".

Il **siero di controllo** **subisce** esattamente lo stesso procedimento del *campione incognito* in modo da rilevare gli **stessi errori casuali** o **sistematici**.

I **sieri di controllo** sono in genere **standard SECONDARI**

CLASSIFICAZIONE DEI SIERI DI CONTROLLO

Per qualità:

- ⊗ Specifici (enzimi, lipidi, equilibri Acido/Base)
- ⊗ Polivalenti

Per concentrazione:

- ✂ "Normali/sani"
- ✂ Patologici

Per origine:

- * Umani
- * Animali

Per stato fisico:

- ⊗ Liquidi
- ⊗ Liofilizzati

Trattamenti impiegati dalle aziende nella preparazione dei sieri di controllo liofilizzati

- ✂ **Componenti di base**: miscela di sieri umani, o sieri di origine animale (ad es. sieri bovini o equini);
- ✂ **Aggiunta di componenti vari**, allo scopo di aggiustare il pH e di ottenere livelli appropriati dei singolo analiti; in particolare

aggiunta di preparati enzimatici, assai spesso di origine animale;

- ✚ Eventuale **allontanamento delle lipoproteine** (soprattutto delle beta-lipoproteine, notoriamente instabili);
- ✚ **Eventuale dialisi**, seguita da aggiunta di quantità note di componenti dializzabili;
- ✚ Non di rado, **aggiunta di agenti chiarificanti o stabilizzanti**;
- ✚ Eventuale **trattamento al calore**;
- ✚ **Miscelamento e sterilizzazione**;
- ✚ **Distribuzione** con misure esatte dei volumi, **infialamento**, **congelamento** e **liofilizzazione** dei campioni.

ESEMPIO: Siero per il controllo dello **status lipidico**

La strategia per la individuazione del soggetto a rischio di **malattia aterosclerotica** prevede la sistematica determinazione dei **trigliceridi** e del **colesterolo**.

Ulteriori indagini quali **colesterolo HDL**, **colesterolo LDL** ed **apolipoproteine** si rendono talvolta necessarie per meglio definire il **soggetto dislipidemico**.

Il **PRECINORM®L** è un **siero umano liofilizzato** con i valori di **11 parametri lipidici** nell'ambito normale di concentrazione. Dopo ricostituzione è necessario attendere 30 minuti prima del suo utilizzo.

La **stabilità del siero ricostituito** è di :

- ❖ **2 giorni a +26°C**
- ❖ **5 giorni a +4°C**
- ❖ **1 mese a -20°C**

PRECINORM® L

Parametro	Precinorm® L	Precilip®	Special Control Serum
Colesterolo	X	X	X
Colesterolo esterificato	X	X	
Colesterolo HDL	X		X
Trigliceridi	X	X	
Apolipoproteina AI	X		
Apolipoproteina AII	X		
Apolipoproteina B	X		
Fosfolipidi	X	X	
Lecitina	X	X	
Proteine totali	X	X	
β-lipoproteine	X		
Lipidi totali		X	

UTILIZZAZIONE

Quando si usa un **siero di controllo** preparato in laboratorio e conservato in congelatore è **necessario scongelare il materiale a temperatura ambiente**; durante il processo di congelamento e di scongelamento si verifica una **separazione fra solvente** e **soluti** con concentrazione di questi ultimi sul **fondo della provetta**.

È quindi indispensabile **mescolare** molto **bene** il campione dopo scongelamento per evitare **errori** anche **grossolani** (dal **20** al **60%**), dovuti al diverso gradiente di concentrazione. Tali errori sono, di frequente, **causa di misure "fuori controllo"**.

Nel caso di **sieri liofilizzanti** è necessario provvedere alla **ricostituzione** con **acqua**, secondo le esatte indicazioni del

produttore.

Il **siero di controllo** deve simulare esattamente un campione proveniente da un paziente sconosciuto e, idealmente, dovrebbe essere introdotto in ciascuna **serie analitica** anche **piccola** (esami di emergenza) ed analizzato quindi **almeno una volta al giorno**.

Quando si impiegano **sieri animali** o **sieri umani arricchiti** con enzimi preparati da organi animali o da lieviti o da vegetali si possono avere, nel caso di misure di attività enzimatiche, **fenomeni di attivazione** e di **inibizione differenti** da quelli che si riscontrano su **sieri umani**. Questo fatto è imputabile alla diversa composizione isoenzimatica dei vari materiali.

CONTROLLO DI QUALITÀ ANALITICO e STANDARD DI CONTROLLO

GLI **ERRORI** EVIDENZIATI SUI **CAMPIONI DI CONTROLLO** DEVONO RISPECCHIARE QUELLI CHE POSSONO VERIFICARSI SUI CAMPIONI (SIERI) DEI PAZIENTI.



IL **MATERIALE DI CONTROLLO** DEVE ESSERE
“COMMUTABILE”.

COMMUTABILITÀ:

Proprietà di uno standard di subire le stesse perdite di analita e gli stessi errori che subiscono i campioni reali che sono analizzati assieme allo standard.

COMMUTABILITÀ:

Il materiale di controllo deve essere “commutabile” rispetto ai campioni incogniti, cioè gli errori evidenziati sui campioni di controllo (sieri standard di controllo), anche tramite le carte di controllo, devono rispecchiare gli errori che si verificano sui campioni incogniti (sieri) dei pazienti durante l’analisi.

La riferibilità delle misure in un sistema di qualità

RIFERIBILITÀ:

(**TRACEABILITY**, in inglese, *proprietà del risultato di una misurazione o del valore di uno standard per la quale esso può essere messo in relazione con determinati riferimenti, generalmente campioni*),

PROPRIETÀ che un dispositivo per la misurazione e/o regolazione acquisisce quando viene sottoposto a **taratura impiegando misurandi** le cui misure sono state assegnate con riferimento a campioni riconosciuti come primari in un determinato contesto (es. standard certificati).

Stabilita la riferibilità, il dispositivo è in grado di produrre misure compatibili con quelle prodotte dai campioni primari.

La **RIFERIBILITÀ** è assicurata entro una determinata incertezza: quanto più essa è stretta, tanto più è sicuro il confronto dei dati e l’intercambiabilità dei prodotti.

Pertanto ogni dispositivo è riferibile a un determinato insieme di campioni riconosciuti come primari, purché si assegni alle misure da esso prodotte una incertezza sufficientemente ampia.

In pratica la riferibilità conferma/certifica la validità della misurazione analitica in un contesto il più ampio possibile nazionale o preferibilmente internazionale.

La **RIFERIBILITÀ** delle **misurazioni** assicura che un numero il più possibile elevato di stazioni di misurazioni sia in grado di produrre misure tra loro compatibili, assicurando in tal modo una base

comune per il confronto dei dati e per lo scambio di prodotti industriali.

La **RIFERIBILITÀ** di una **misura** interessa tutti gli stadi della **procedura analitica totale**:

- ❖ campionamento,
- ❖ frazionamento,
- ❖ misurazione,
- ❖ valutazione dei dati,
- ❖ calcolo del risultato, etc.

Di norma la **RIFERIBILITÀ** è stabilita per mezzo di procedimenti di validazione che verificano l'effettiva capacità di produrre **dati analitici utili** per mezzo della metodologia e procedura utilizzate: il risultato di un test collaborativo interlaboratorio di validazione è la definizione di **precisione** e **accuratezza** del metodo in esame.

Il problema della riferibilità si è rivelato **più serio del previsto** proprio quando si è iniziato ad eseguire test interlaboratorio su scala internazionale. I risultati hanno dimostrato che in pratica è estremamente difficile controllare sorgenti di errore connesse al **campionamento**, ad eventuali contaminazioni del campione, alla **selettività** del metodo utilizzato, etc.

Per citare un esempio relativo a campioni di interesse ambientale, in uno **studio di variabilità interlaboratorio** condotto in **18 laboratori qualificati degli USA** su campioni contenenti **idrocarburi policiclici clorurati** nell'intervallo **38-100 ppb**, la deviazione standard relativa calcolata dai risultati ottenuti è risultata uguale al **38-64%** a seconda dei campioni considerati.

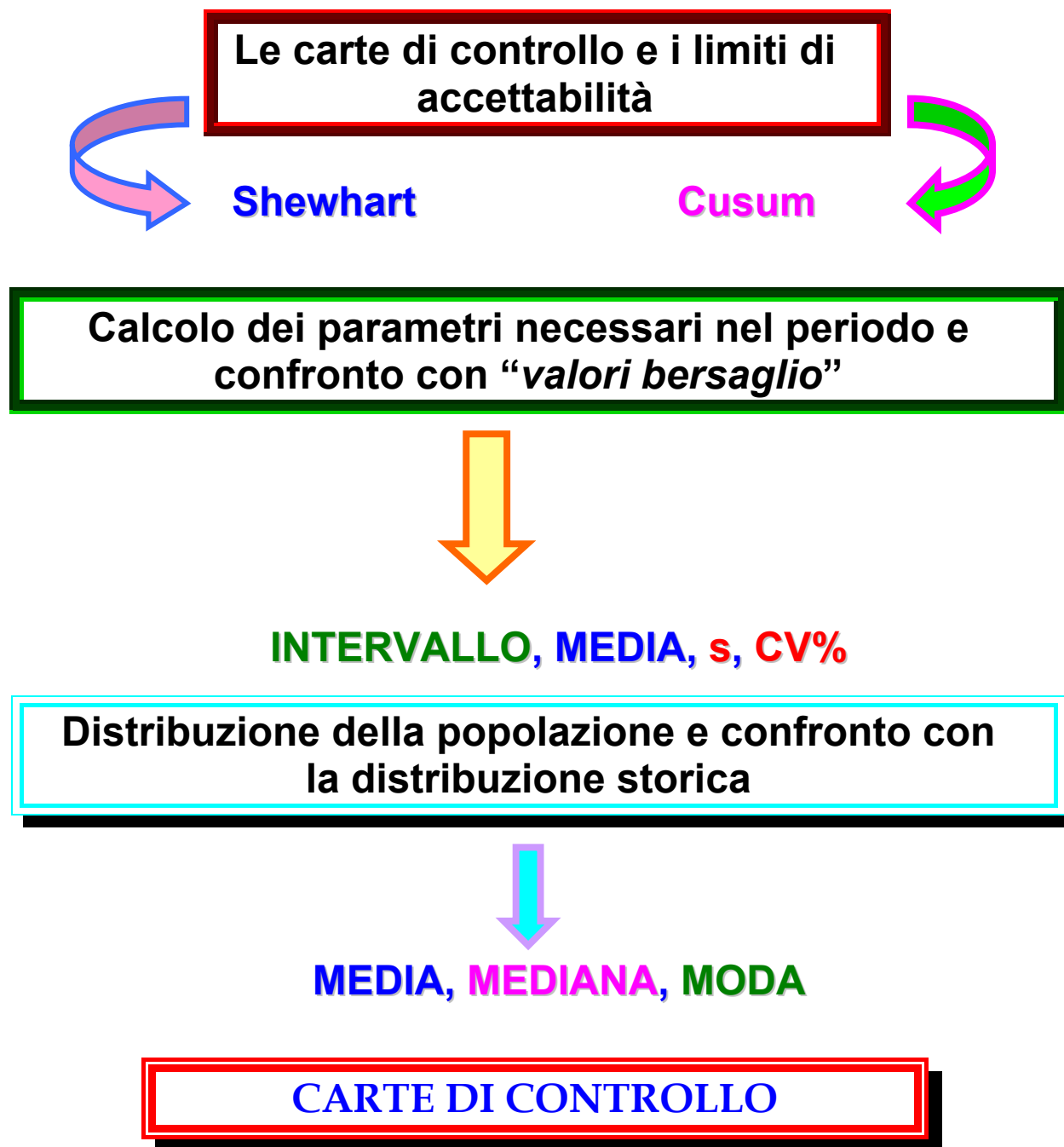
In un altro caso, relativo all'**analisi di inquinanti organici** nelle acque da parte di **5 diversi laboratori**, la deviazione standard relativa è salita al **500%**.

DISEGNO SPERIMENTALE

- * **Controlli ciechi**, **semiciechi**, **aperti**
- * **Sieri di controllo** e/o **sieri naturali**

- * Numero di **controlli** per ogni **serie analitica**
- * Elaborazione dei risultati **singoli** o delle **medie** dei controlli

IL CONTROLLO DI QUALITÀ RICHIEDE L'APPLICAZIONE DI PARAMETRI STATISTICI



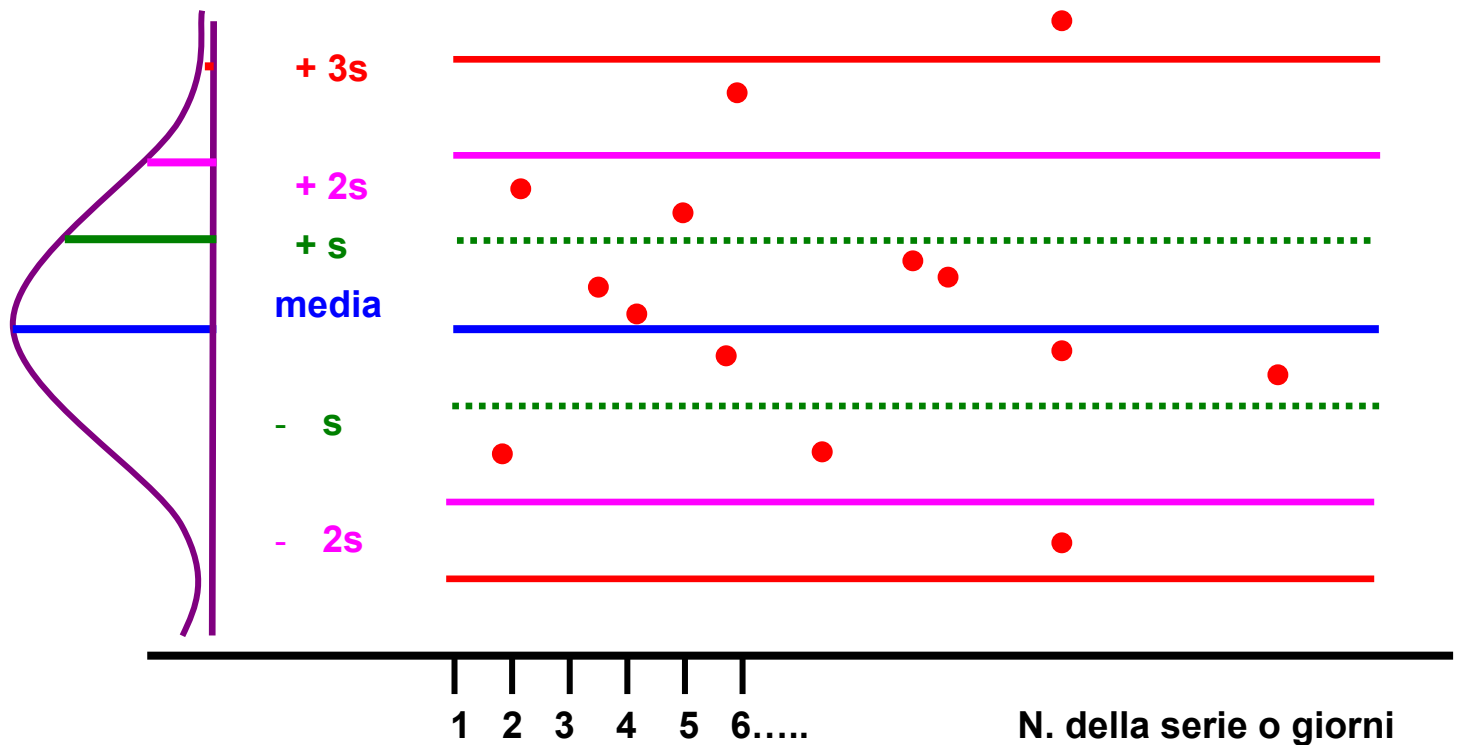
Una **carta di controllo di qualità** è un **diagramma temporale** di una quantità misurata che si assume **costante** (con una **distribuzione Gaussiana**), costruita allo scopo di **accertare** se la misura **rimane** all'interno di un **intervallo statisticamente accettabile**.

Può essere il **diagramma di giorno in giorno** del valore misurato di uno **standard** che si fa passare a intermittenza con i campioni e che viene **analizzato** nelle stesse condizioni.

La **carta di controllo** consiste di **una linea centrale** rappresentante il **valore noto** o assunto del controllo e una o due coppie di linee limite, **i limiti di controllo interno (limite di allarme)** ed **esterno (limite di intervento)**.

Solitamente la **deviazione standard** della procedura è nota (una buona stima di σ) ed è utilizzata per stabilire i **limiti di controllo**.

Conc.



Costruzione di una carta di controllo.

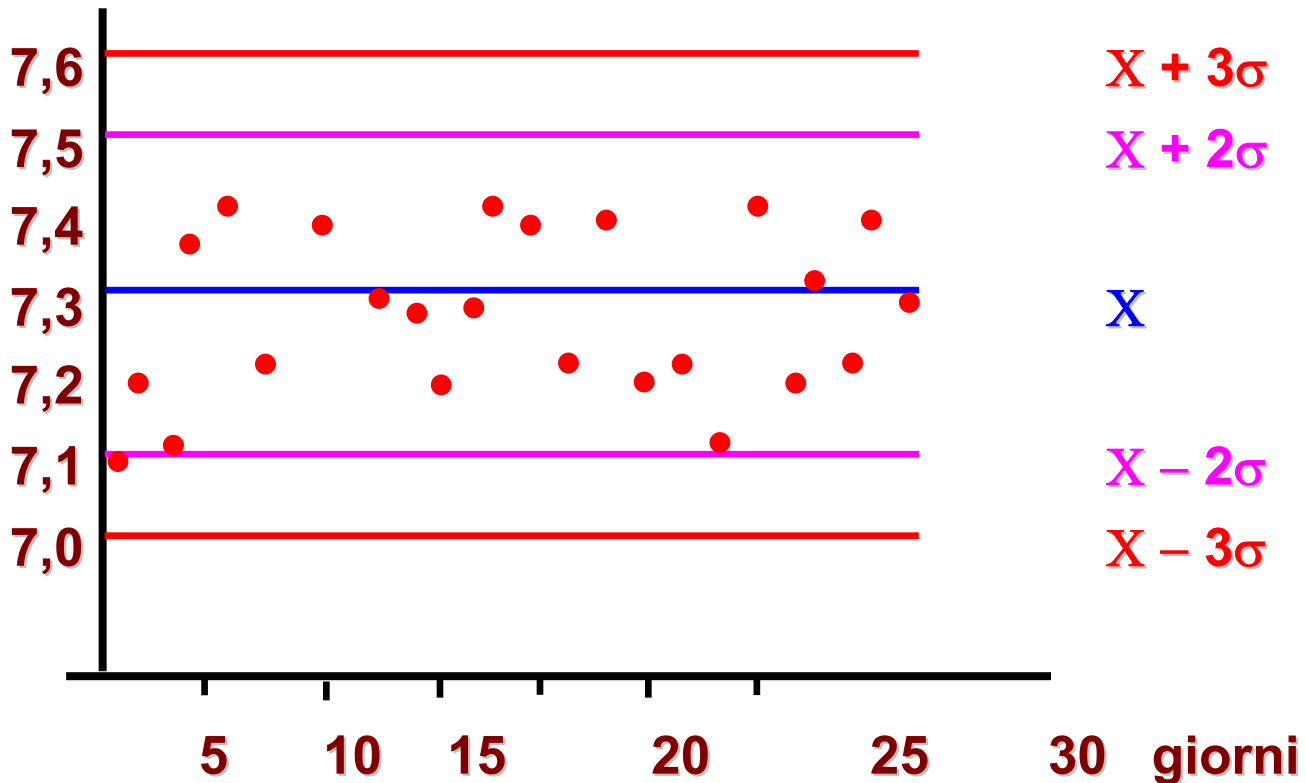
\bar{X} = **valore medio**;

$\bar{X} \pm 2\sigma$ ($2s$) = **limiti di allarme**;

$\bar{X} \pm 3\sigma$ ($3s$) = **limiti d'intervento**.

Dalla distribuzione dei valori di misura ottenuti in una fase

preliminare vengono definiti il valore “bersaglio” (corrispondente alla **media**) e i **limiti di riferimento** (corrispondenti a **multipli di deviazione standard**). Sulla carta vengono via via riportati i risultati ottenuti sul campione di controllo nelle sedute analitiche successive.



Esempio di carta di controllo di qualità, basata sull'uso dei limiti di allarme e d'intervento. X = valore medio; $X \pm 2\sigma$ = limiti di allarme; $X \pm 3\sigma$ = limiti d'intervento.

Nota: I valori riportati nella figura indicano che il metodo nel periodo di tempo considerato è sotto controllo.

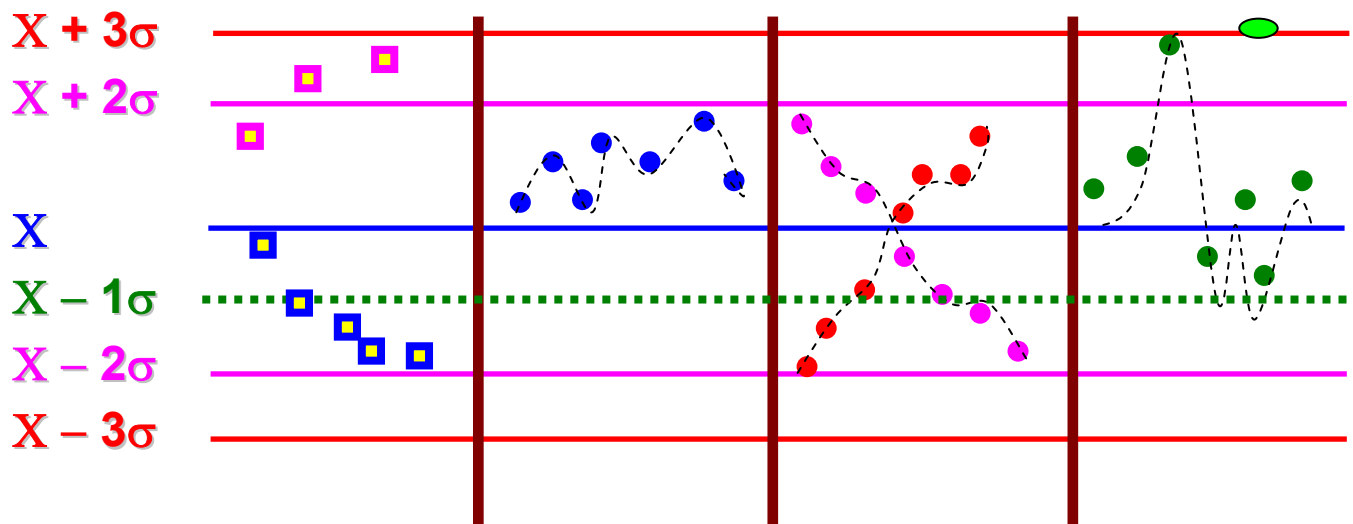
Regole semplici e regole multiple utilizzate per la individuazione di situazioni “fuori controllo”.

REGOLE SEMPLICI

- ⌘ **2 su 3 valori** successivi/consecutivi **oltre $\pm 2 \sigma$** (nella medesima direzione);
- ⌘ **4 su 5 valori** successivi/consecutivi **oltre $\pm 1 \sigma$** (nella medesima

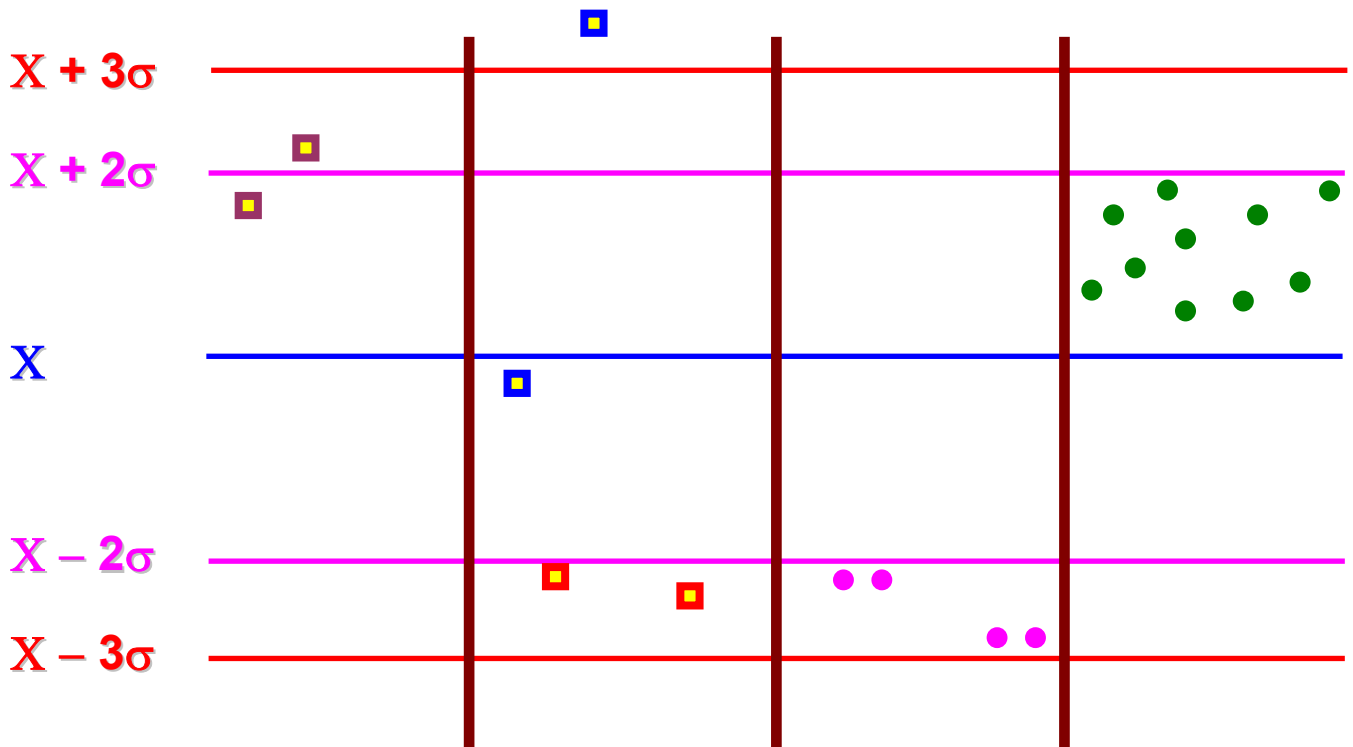
direzione);

- ⌘ 7 valori successivi/consecutivi tutti sopra (superiori) o sotto (inferiori) alla media;
- ⌘ 7 valori successivi in tendenza continua; sette valori consecutivi progressivamente crescenti oppure sette valori consecutivi progressivamente decrescenti
- ⌘ 1 valore [RICONFEMATO (●)] oltre $\pm 3 \sigma$, al di fuori del limite di intervento.

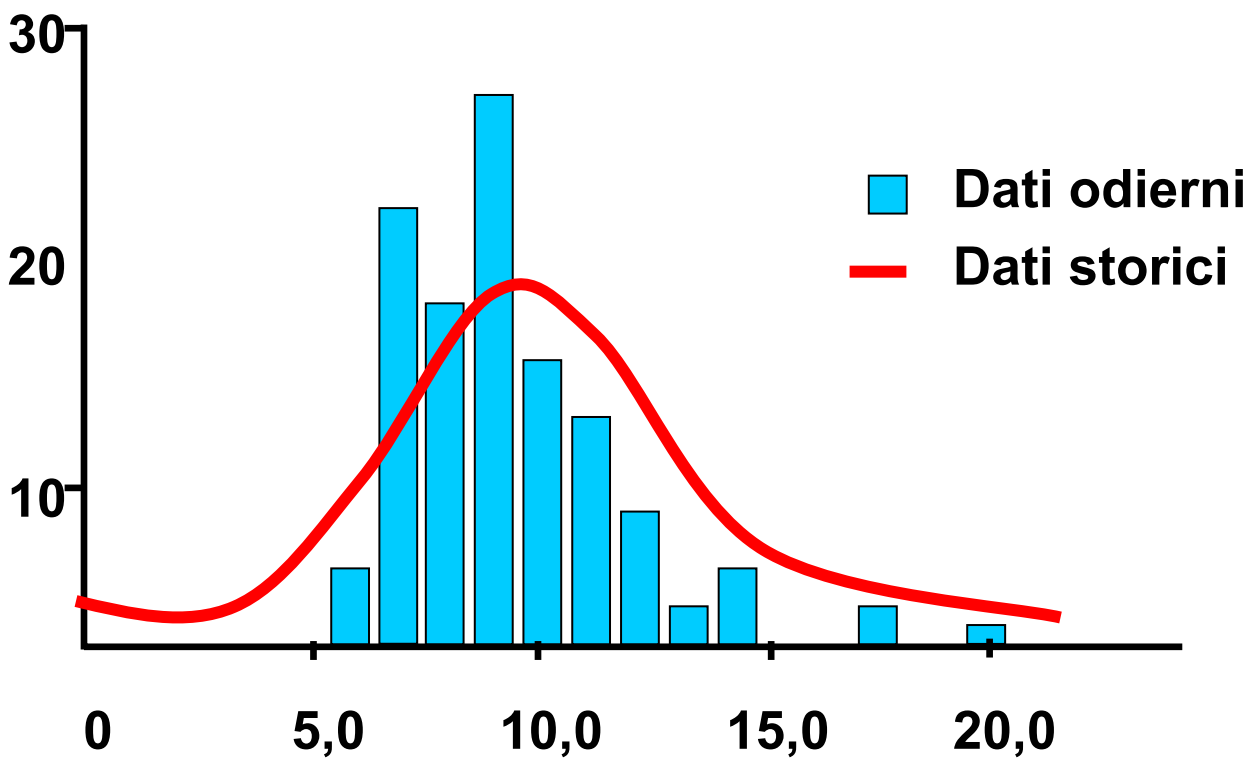


REGOLE MULTIPLE (ANALISI DI PIÙ CONTROLLI NELLA STESSA SERIE)

- ★ uno o l'altro dei due valori di controllo oltre $\pm 2 \sigma$;
- ★ uno o l'altro dei due valori di controllo oltre $\pm 3 \sigma$;
- ★ entrambi i valori di controllo oltre $\pm 2 \sigma$ nella medesima direzione;
- ★ gli ultimi 4 valori di controllo (2 + 2) oltre $\pm 2 \sigma$ nella medesima direzione;
- ★ gli ultimi 10 valori di controllo (5 + 5) dal medesimo lato rispetto alla media.



I VALORI "CONTROLLATI" SERVONO PER COSTRUIRE L'INTERVALLO DI RIFERIMENTO.



Carte di controllo

Una **carta di controllo** è un diagramma sequenziale di alcune caratteristiche nella garanzia di qualità., ossia un **criterio di qualità**. La **carta** mostra inoltre i **limiti statistici** di variazione consentiti per la caratteristica che viene misurata.

Come esempio, si consideri il **monitoraggio delle prestazioni di una moderna bilancia analitica**. È possibile controllare sia **l'accuratezza** che la **precisione** della bilancia attraverso la determinazione periodica della massa di uno standard.

Si può, dunque, determinare se le misure effettuate in giorni consecutivi rientrano entro certi limiti rispetto alla massa dello standard.

Questi limiti sono chiamati **limite di controllo superiore (LCS)** e **limite di controllo inferiore (LCI)** e sono definiti nel seguente modo

$$LCS = \mu + \frac{3\sigma}{\sqrt{N}}$$

$$LCI = \mu - \frac{3\sigma}{\sqrt{N}}$$

dove μ è la **media della popolazione delle misure** di una **massa**, σ è la **deviazione standard della popolazione** e N è il **numero di replicati** che devono essere effettuati per ogni campione. La **media** e la **deviazione standard** della popolazione per la **massa** dello **standard** devono essere già state stimate preliminarmente.

Si noti che **LCS** e **LCI** rappresentano **tre deviazioni standard** per valori maggiori o minori della media della popolazione e danno origine ad un intervallo nel quale, con una **probabilità** del **99,7%**,

ci si aspetta di trovare una **massa** misurata.

La Figura 8-15 rappresenta una tipica carta di controllo strumentale per una bilancia analitica. Sono stati raccolti per **20 giorni consecutivi** i dati relativi alla **massa standard** di **20,000 g certificata** dal **NIST** (*National Institute of Standards and Technology*).

Ogni giorno sono state eseguite **5 misure replicate**.

Da esperimenti effettuati precedentemente, sono state valutate la **media** e la **deviazione standard** della popolazione, che sono risultate pari, rispettivamente, a

$$\mu = 20,000 \text{ g}$$

$$\sigma = 0,00012 \text{ g.}$$

Per la **media** di **cinque misure** si ha

$$3 \times (0,00012 / \sqrt{5}) = 0,00016.$$

Quindi:

LCS risulta pari a **20,00016 g**

LCI risulta pari a **19,99984 g**.

Con questi valori e con le masse medie relative a ciascun giorno, si può **realizzare il grafico di controllo** mostrato in Figura 8-15.

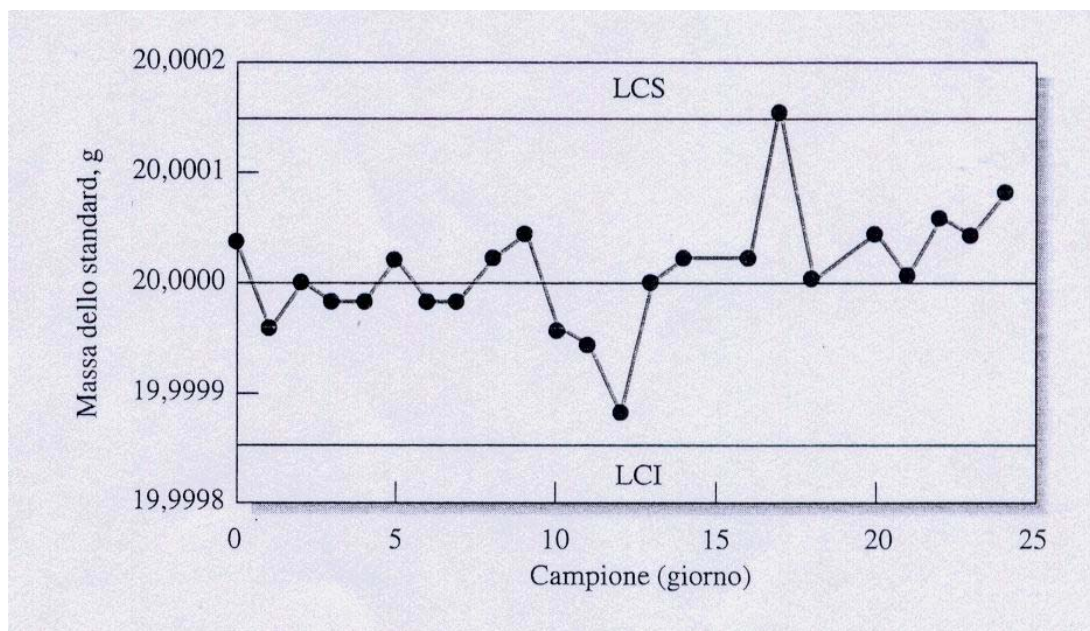


Figura 8-15. Carta di controllo per una moderna bilancia analitica. I risultati appaiono fluttuare normalmente intorno alla media, eccetto quelli ottenuti il giorno 17. L'indagine condusse alla conclusione che il valore anomalo era derivato da un piatto sporco della bilancia. LCS = limite di controllo superiore; LCI = limite di controllo inferiore.

Fino a quando la massa media del campione si trova tra **LCS** e **LCI**, la **bilancia** viene definita sotto **controllo statistico**.

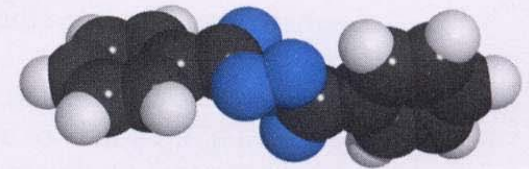
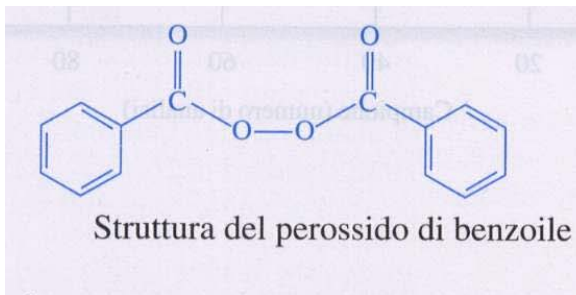
Il **giorno 17** la **bilancia** si trovò **fuori controllo** e si rese necessaria un'indagine per conoscerne la causa.

In questo esempio, nel caso del **giorno 17**, è stato osservato che la **bilancia non era stata pulita correttamente**, per cui si era depositata della polvere sul piatto di pesata.

Con l'uso di una **carta di controllo**, le deviazioni sistematiche dalla **media** dovrebbero essere facilmente individuabili.

Perossido di benzoile

In un altro esempio, venne usata la **carta di controllo** per monitorare la **produzione di medicinali** contenenti **perossido di benzoile**, utilizzati per il trattamento dell'acne.



Il **perossido di benzoile** è un **battericida** che si è dimostrato efficace sulla pelle quando vi è applicato in forma di pomata o gel contenente il 10% del principio attivo.

Queste sostanze sono sottoposte a regolamentazione dall'ente americano **FDA (Food & Drug Administration)**. Quindi, è **necessario monitorare** e tenere sotto **controllo statistico** le **concentrazioni del perossido di benzoile**.

Il **perossido di benzoile** è un agente ossidante che può **reagire** con un **eccesso di ioduro**, producendo **iodio**, che viene **titolato** con una soluzione standard di **tiosolfato di sodio**, consentendo così di ottenere una **misura del perossido di benzoile** nel campione.

La **carta di controllo** mostrata in Figura 8-16 evidenzia i risultati, ottenuti in **giorni consecutivi**, delle analisi su **89 cicli di produzione** di una crema contenente un quantitativo nominale pari al **10% di perossido di benzoile**.

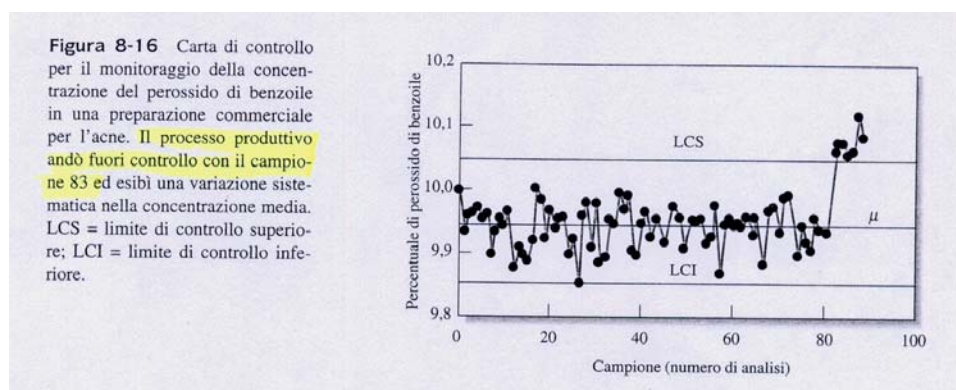


Figura 8-16. Carta di controllo per il monitoraggio della concentrazione del perossido di benzoile in una preparazione commerciale per l'acne. Il processo produttivo andò fuori controllo con il campione 83 ed esibì una variazione sistematica nella concentrazione media.

LCS = limite di controllo superiore; LCI = limite di controllo inferiore.

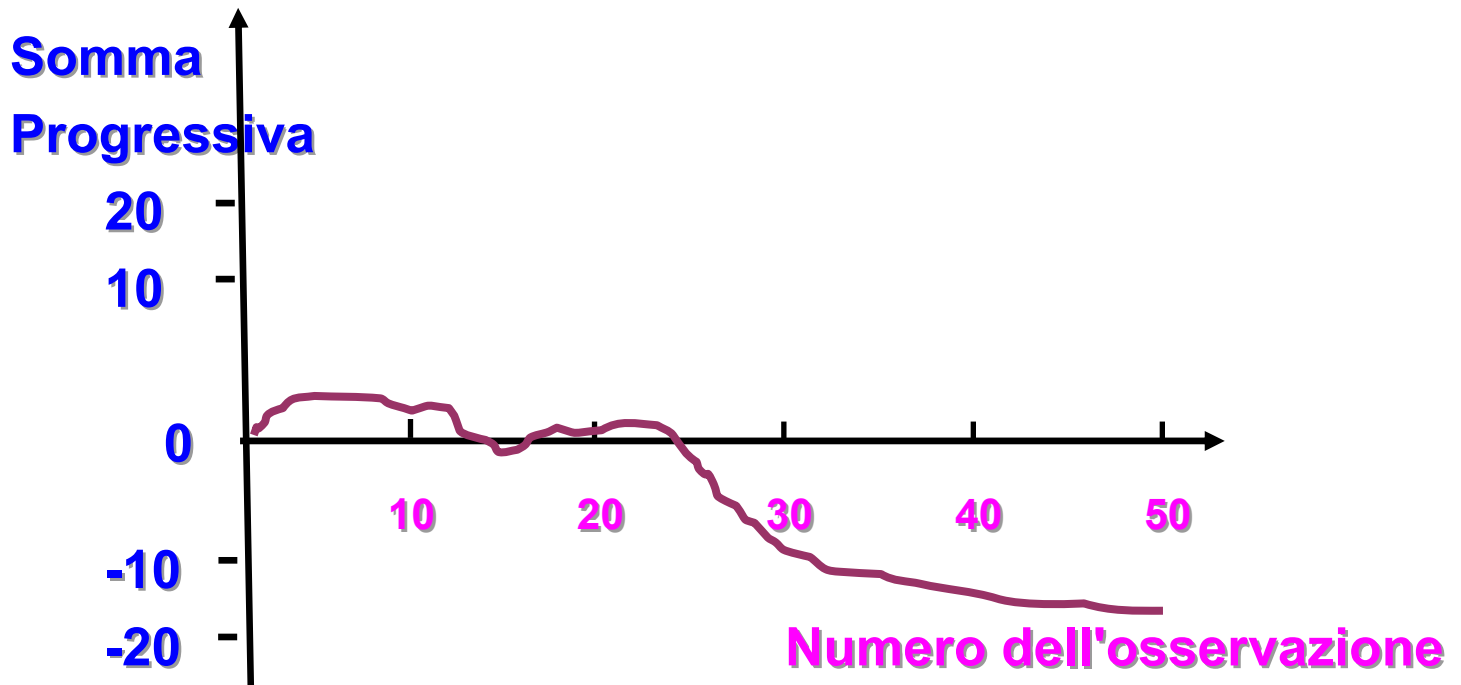
Ogni campione è rappresentato dalla **percentuale media** di **perossido di benzoile** determinata dai risultati di **cinque titolazioni** di differenti campioni analitici della crema.

La carta mostra che fino **all'83esimo giorno**, il processo di produzione era **sotto controllo statistico**, con fluttuazioni casuali normali della quantità di perossido di benzoile. **L'83esimo giorno**, il sistema andò **fuori controllo**, con un pronunciato e sistematico aumento dei valori superiori a **LCS**.

Questo aumento causò notevoli problemi alla casa produttrice fino a quando non furono scoperte le cause e vi si pose rimedio. Questo esempio mostra come le **carte di controllo** siano **efficaci** per presentare i dati di controllo di qualità in svariate situazioni.

METODO DELLA SOMMA CUMULATIVA (Carte cusum)

Un tipico **grafico di somma progressiva/cumulativa**, che mostra una **perdita di controllo** con **una deviazione negativa** che si **sviluppa** dopo 24 osservazioni.



Un metodo alternativo per seguire in maniera continua il comportamento di un processo è la **tecnica di somma progressiva (cusum, da cumulative sum chart)**. I **diagrammi cusum** forniscono un metodo semplice per diagnosticare quando un **processo** inizia ad andare **fuori controllo**.

Una **sequenza di analisi** viene condotta su un processo di produzione a **intervalli regolari**. I **valori ottenuti** vengono **confrontati** con quello **prefissato come obiettivo (target)** per quel particolare componente e le **deviazioni vengono sommate** in sequenza per fornire la **somma progressiva**.

Per un **processo sotto controllo** le **deviazioni** avranno **piccoli valori positivi o negativi**; la **somma progressiva** rimarrà vicina allo **zero** e il grafico presenterà un **andamento** approssimativamente orizzontale.

Se il **processo va fuori controllo**, la **somma cumulativa** inizierà

ad aumentare assumendo valori positivi o negativi con **cambiamento nella pendenza** in corrispondenza del **punto** in cui si verifica la **perdita di controllo**.

Un grande vantaggio di tali **carte** è che i **calcoli richiesti** sono **minimi** e tracciare il **grafico** è molto semplice. Tali carte, perciò, possono essere tracciate e utilizzate anche da operatori con scarse conoscenze tecniche.

Riconoscimento di alcuni **errori analitici** per mezzo delle **carte di controllo**.

Anomalie Riscontrate	Cause probabili dell'anomalia	Provvedimenti da adottare
Scarto eccessivo fra i due standard o fra i due campioni di controllo	Scarsa precisione nell'espletamento delle analisi	Controllare con maggior rigore i volumi , i tempi analitici , la temperatura e la vetreria . Controllare la stabilità del fotometro.
Brusco abbassamento dei valori analitici degli standard e del campione di controllo	Incompleto sviluppo di colore , o parziale decolorazione dei campioni e degli standard. Eventuale presenza di impurità nei reattivi .	Ripetere la serie analitica Se l'abbassamento dei valori analitici non è eccessivo si può ripetere solo qualche analisi isolata; se i risultati corrispondono, la serie può essere utilizzata. Controllare i tempi delle analisi e i reattivi .
Abbassamento progressivo dei valori analitici degli standard.	<u>Deterioramento</u> della soluzione <u>standard</u> .	Preparare una nuova soluzione standard .

