

Instituto Nacional de Tecnología Industrial

Parque Tecnológico Miguelete
Avenida Gral. Paz 5445
Casilla de Correo 157
B1650WAB San Martín, Buenos Aires
Teléfono (54.11) 4724 6200 / 300 / 400
interno: 6323
www.inti.gov.ar
interlab@inti.gov.ar



INFORME FINAL

ENSAYO INTERLABORATORIO

“Determinación de Cafeína por HPLC y UV-VIS”

Junio 2007



LISTA DE PARTICIPANTES

Agencia Córdoba Ciencia S.E

Unidad Ceproc

- Laboratorio de alimentos Fisicoquímico
- Laboratorio de análisis farmacéuticos
- Laboratorio de química fina y productos naturales

Complejo Hospitalario Santa María de Punilla.
Sta. María de Punilla, Córdoba

Alcon Laboratorios Argentina S.A.

Estados Unidos 5335
Tortuguitas, Buenos Aires

Analab Chile S.A.

Exequiel Fernández 3592
Macul, Santiago de Chile
Chile

BIOQUALITY S.A.

Ruta 5 Sur Km.1008.
Puerto Varas, X región
Chile

Genbra Argentina S.A.

Gregorio Leferrere 2156
Córdoba

Instrumentación y Control

Av. Derqui 4077
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

INTI Cereales y Oleaginosas

Laboratorio de Toxicología y Nutrición

Av. Gral. Paz 5445, Edif.40
San Martín, Buenos Aires

INTI Plásticos

Av. Gral. Paz 5445, Edif.40
San Martín, Buenos Aires

Laboratorio de Toxicología y Química Legal

San Martín 565
Cipolletti, Río Negro

Laboratorio Domínguez S.A.

Av. La Plata 2552
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Laboratorio PYAM S.A.

Calle "1" Parcela 13 y 14, Pque Industrial
Gualeguaychu, Entre Ríos

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

- Sector desarrollo

- Sector control de calidad

Elcano 4938
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Maprimed S.A.

Av. Gral. Eugenio Garzón 5928
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Talleres Protegidos CABA Laboratorio

Brandsen 2665
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Universidad Católica de Córdoba

Facultad de Ciencias Químicas

Con. A Alta Gracia km 7 y ½
Córdoba

Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Químicas

Depto. de Farmacia

Edificio Ciencias 2
Haya de la Torre y Medina Allende
Ciudad Universitaria, Córdoba

Universidad Nacional de Río Cuarto

Servicio de calidad de medicamentos y productos médicos de la Provincia de Córdoba

Enlace Ruta 8 y 36 Km. 602
Río Cuarto, Córdoba

Universidad Nacional de San Luis.

Laboratorio de control de calidad de medicamentos.

Ejército de los Andes 950
San Luis

Universidad Nacional de Tucumán

Centro de elaboración y estudios Farmacéuticos.

Avenida Roca 1900
San Miguel de Tucumán, Tucumán

Universidad Nacional del Litoral

Fac. de Bioquímica y Ciencias Biológicas

Lab. Control de Calidad de Medicamentos

Ciudad Universitaria
Paraje el Pozo, Santa Fe



INDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. MUESTRAS ENVIADAS	5
2.1. Preparación de las muestras	5
2.2 Valores Gravimétricos	5
2.3 Homogeneidad	5
3. RESULTADOS ENVIADOS POR LOS PARTICIPANTES	6
4. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS	6
5. EVALUACION DEL DESEMPEÑO DE LOS LABORATORIOS	7
6. COMENTARIOS	8
ANEXO 1	10
ANEXO 2	21
BIBLIOGRAFÍA	24



1. INTRODUCCION

Debido a las exigencias del mercado se requiere cada vez con más frecuencia que los laboratorios puedan mostrar una evaluación de la calidad de sus servicios.

Uno de los requerimientos de los sistemas de calidad es la demostración de la competencia técnica mediante la participación en ensayos interlaboratorio, ya que esto permite controlar sus resultados y evaluar los métodos de ensayo.

En este contexto hemos querido ofrecer un ejercicio de intercomparación para la determinación de cafeína por HPLC y por espectrofotometría UV visible.

Este ejercicio ofrece la posibilidad de verificar el funcionamiento de estos equipos y la capacidad del laboratorio para la preparación de soluciones de calibración.

Los profesionales que participaron en la organización y evaluación de este ensayo son:

Dra. Celia Puglisi (INTI Programa de Metrología Química)

Lic. Liliana Castro (INTI Programa de Metrología Química)

Lic. Mariano Tilve (INTI Programa de Metrología Química)



2. MUESTRAS ENVIADAS

2.1. Preparación de las muestras

Se enviaron dos muestras conteniendo distintas concentraciones de cafeína en solución acuosa y una muestra de cafeína sólida.

Las muestras fueron preparadas a partir de una solución madre preparada con Cafeína p.a. marca Merck (Nº de lote K91207184 024) y agua destilada con tratamiento final de pulido por ósmosis inversa.

Luego se realizaron las diluciones gravimétricas correspondientes para alcanzar las concentraciones deseadas. Se fraccionaron las muestras en viales de 10 ml de vidrio incoloro con tapa y precinto.

La misma cafeína mencionada anteriormente fue fraccionada en viales de 5 ml de vidrio color caramelo y enviada como muestra sólida.

2.2. Valor gravimétrico

Se consignan a continuación las concentraciones calculadas a partir de los datos obtenidos de la preparación gravimétrica.

	Concentración Cafeína ($\mu\text{g/g}$)	Incertidumbre ($\mu\text{g/g}$)
Muestra 1	6,11	0,03
Muestra 2	13,72	0,05

La incertidumbre en el valor de cada concentración fue calculada teniendo en cuenta todos los pasos involucrados en la preparación de las soluciones, siguiendo las especificaciones de la guía "Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement" (Eurachem, Second edition, 2000).

2.3. Homogeneidad

Se determinó la homogeneidad de las muestras tomando una muestra de cada diez siguiendo la secuencia de llenado. De esta manera se analizó el 10% del lote preparado, obteniéndose valores satisfactorios de acuerdo con las variaciones asociadas a la repetibilidad cromatográfica.



3. RESULTADOS ENVIADOS POR LOS PARTICIPANTES

Los resultados enviados por los participantes pueden observarse en la Tabla 1. El número de cifras significativas y las unidades figuran tal como fueron informadas por los participantes.

La preparación por pesada y dilución gravimétrica de muestras y soluciones de calibración permite que estas tengan una incertidumbre mucho menor que si se las hubiera preparado volumétricamente. Por este motivo los valores gravimétricos están expresados en unidades de masa/masa ($\mu\text{g/g}$).

Como sabemos que muchos de los laboratorios, en la práctica habitual, preparan sus disoluciones por volumen, sugerimos a los laboratorios que midieran las muestra como lo harían habitualmente y que expresaran los resultados en las unidades que correspondan ($\mu\text{g/ml}$ o $\mu\text{g/g}$).

Como se trata de soluciones diluidas preparadas en agua como solvente, los resultados se compararon suponiendo una densidad aproximadamente igual a 1.

En los gráficos 1 al 4 se muestran los datos enviados por los participantes, el valor medio interlaboratorio y las desviaciones estándar obtenidos aplicando el procedimiento estadístico descrito en el ítem 4.

4. TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

En la primera etapa de la evaluación se procedió al examen crítico de los datos, descartándose aquellos que resultaban obviamente discordantes.

En la etapa siguiente se procedió al análisis estadístico. Para ello se tuvieron en cuenta los laboratorios que enviaron un número de replicados igual a tres.

A estos datos se los sometió a las pruebas de Cochran y Grubbs, que se describen en el anexo 2. Los resultados obtenidos pueden verse en la Tabla 2.

Este procedimiento permitió seleccionar los datos estadísticamente aceptables, a partir de los cuales se calculó el valor medio y la desviación estándar interlaboratorio para cada una de las muestras.

El resumen de estos resultados y el valor gravimétrico se encuentran en la siguiente tabla:



MUESTRA 1				
Método	Valor gravimétrico (µg/g)	Valor medio interlab (mg/l)	Desviación estándar interlab (mg/l)	Desviación estándar interlab. relativa porcentual
HPLC	6,11	6,15	0,28	4,5 %
Espectrofotometría UV -visible		6,30	0,23	3,6 %

MUESTRA 2				
Método	Valor gravimétrico (µg/g)	Valor medio interlab (mg/l)	Desviación estándar interlab (mg/l)	Desviación estándar interlab. relativa porcentual
HPLC	13,72	13,56	0,39	2,9 %
Espectrofotometría UV -visible		13,77	0,56	4,1 %

En la Tabla 3 pueden verse los desvíos del promedio de los resultados de cada laboratorio respecto del valor medio interlaboratorio.

5. EVALUACION DEL DESEMPEÑO DE LOS LABORATORIOS

La evaluación del desempeño de los laboratorios participantes se realizó de acuerdo con los procedimientos aceptados internacionalmente y que se citan en la Bibliografía.

Se utilizó como criterio el cálculo del parámetro “z”, definido de la siguiente manera:

$$Z = (X_{1/2} - X_{ref}) / S_L$$

Donde:

$$x_{1/2} = \text{promedio para cada laboratorio} = \sum x_i / r$$

x_{ref} = valor de referencia asignado a la concentración de los analitos de la muestra enviada. En este caso se utilizó el valor medio interlaboratorio obtenido como se describe en el punto 4.

r = número de replicados informados (1, 2, 3)

s_L = desviación estándar (estimador de la reproducibilidad o variancia entre laboratorios) Este último parámetro es el obtenido mediante el tratamiento estadístico, es decir, representa el desvío estándar de los datos estadísticamente aceptables.

Los valores del parámetro z así obtenido pueden verse en los gráficos 5 al 8.

De acuerdo con la definición dada en el anexo 2, es posible clasificar a los laboratorios de la siguiente forma:

$|z| \leq 2$ satisfactorio, $2 < |z| < 3$ cuestionable, $|z| \geq 3$ no satisfactorio

6. COMENTARIOS

- En la tabla siguiente se resume el número de determinaciones satisfactorias, cuestionables y no satisfactorias, evaluadas mediante el parámetro z.

		$ Z \leq 2$	$2 < Z < 3$	$ Z \geq 3$
HPLC	Muestra 1	18	1	3
	Muestra 2	14	2	6
Espectrofotometría UV -visible	Muestra 1	15	2	3
	Muestra 2	16	1	3

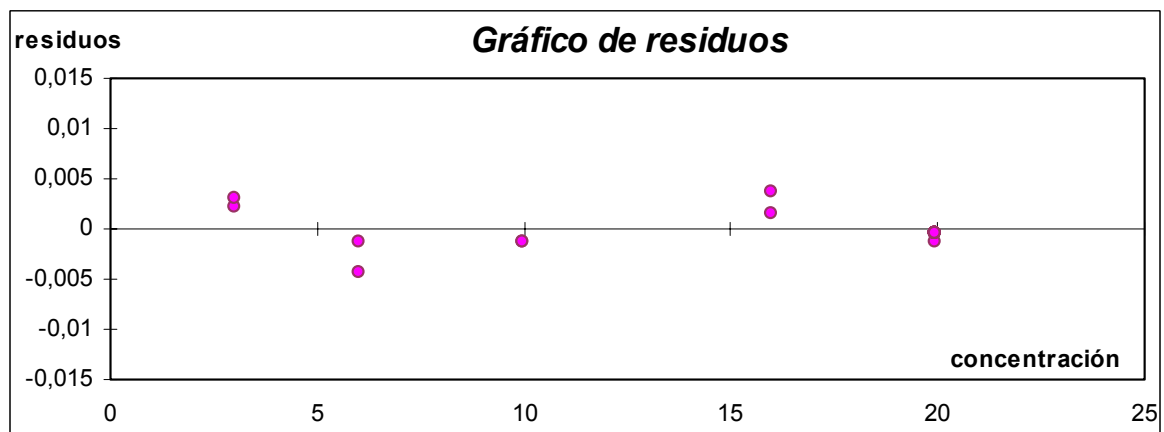
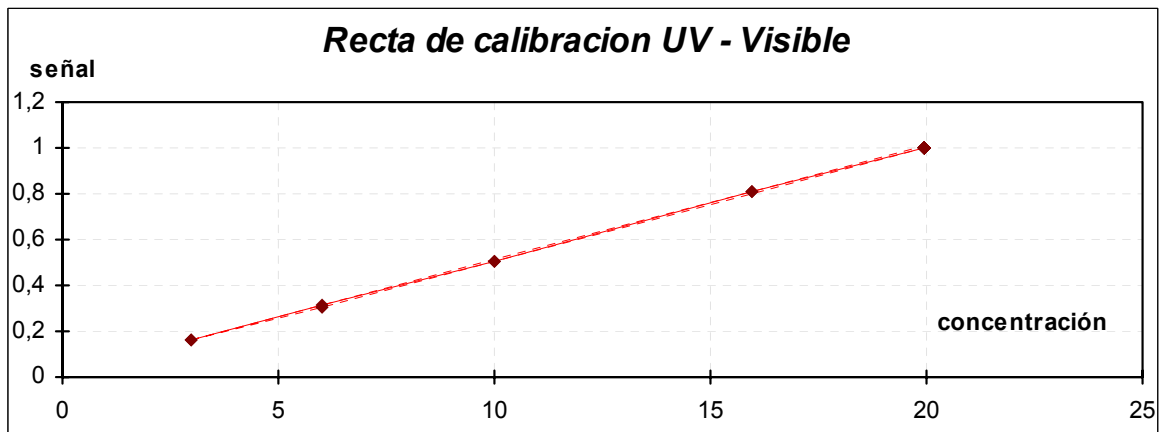
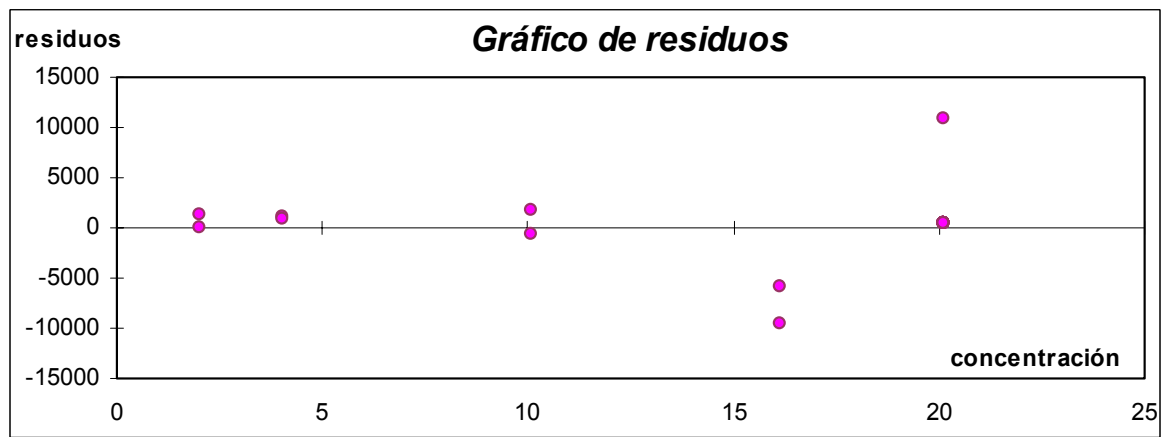
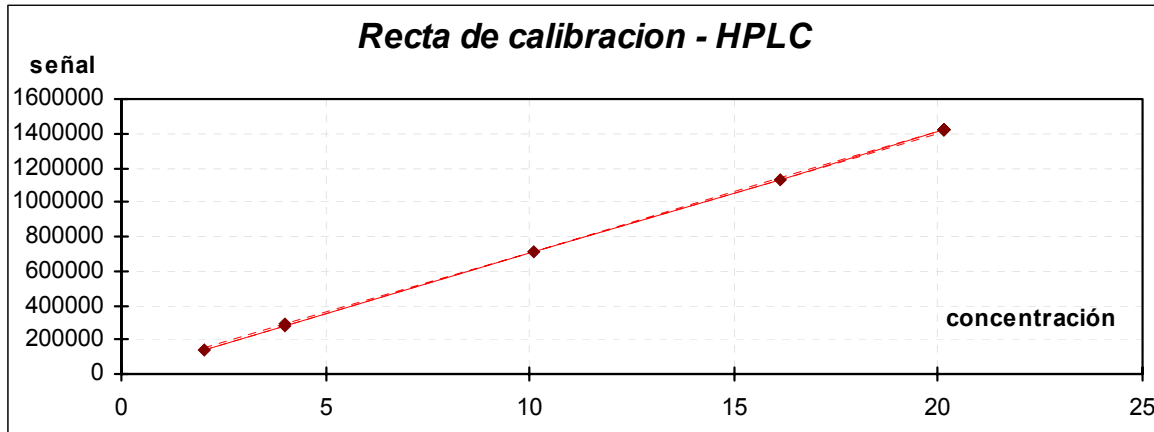
- Es de destacar el buen acuerdo logrado en este ejercicio sobre todo teniendo en cuenta el gran número de participantes, lo que hace suponer una importante variedad de equipos de distintas marcas y modelos.
- Se eligió a la cafeína como analito para este ejercicio debido a que es conocido su comportamiento lineal tanto en HPLC como en espectrofotometría UV – Visible.

Se solicitó a los participantes el envío de los datos correspondientes a las señales obtenidas tanto para la medición de la muestra como para la confección de la curva de calibración.

Se tomaron al azar algunos de estos datos y se reprodujeron los cálculos utilizando una planilla Excel.

El análisis realizado muestra que en este caso se confirma el comportamiento lineal.

A continuación se muestran ejemplos de curvas de calibración y gráficos de residuos para HPLC y UV - Visible calculados con los datos enviados con los participantes y nuestra planilla de cálculo.





ANEXO 1
Tablas y Gráficos



Tabla 1
Datos enviados por los participantes

Lab n°	Determinación de Cafeína por HPLC							
	Muestra 1				Muestra 2			
	Muestra n°	Medición 1 (mg/l)	Medición 2 (mg/l)	Medición 3 (mg/l)	Muestra n°	Medición 1 (mg/l)	Medición 2 (mg/l)	Medición 3 (mg/l)
1	15	6,25	6,27	6,39	19	14,39	14,16	14,03
2	10	6,37	6,41	6,43	2	13,68	13,69	13,69
	12	6,18	6,18	6,26	10	13,68	13,70	13,68
3*	19	6,3034	6,2876	6,2262	4	13,9602	14,0433	13,6093
4*	3	6,19	6,19	6,19	3	13,75	13,75	13,74
5	28	6,11	6,08	6,09	17	13,48	13,54	13,52
6	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
7	13	14,16	14,19	14,16	26	6,68	6,66	6,67
8	32	6,1210	6,1109	6,1211	34	13,5591	13,6258	13,6408
9	1	6,00	5,97	5,99	2	13,62	13,57	13,59
10	ni	6,25	6,15	6,18	ni	13,87	13,78	13,82
11	2	6,08	6,04	6,02	8	13,35	13,48	13,24
12	33	5,61	5,62	5,62	1	13,35	13,370	13,37
13	22	6,07	6,07	6,06	24	13,55	13,55	13,58
14*	08	6,0495	6,0232	6,0184	27	13,2065	13,2659	13,2771
15	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
16*	25	1,0178	1,0423	1,0397	22	2,3104	2,3262	2,3632
17	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
18*	17	6,81	6,83	6,83	16	15,6	15,57	15,54
19	04	5,71	5,69	5,69	31	12,68	12,68	12,68
20	07	6,02	6,03	6,03	25	13,32	13,33	13,33
21	05	12,3	12,4	12,5	18	5,1	5,2	5,3
22	ni	6,4	6,4	6,6	ni	12,1	11,7	11,7
23	1	6,42	6,39	6,4	15	14,93	14,83	15,01
24	14	6,4	6,4	6,4	30	14,4	14,4	14,4

* informaron en $\mu\text{g} / \text{g}$

ni.: no informa



Tabla 1 (Cont.)
Datos enviados por los participantes

Lab n°	Determinación de Cafeína por Espectrofotometría UV - visible							
	Muestra 1				Muestra 2			
	Muestra n°	Medición 1 (mg/l)	Medición 2 (mg/l)	Medición 3 (mg/l)	Muestra n°	Medición 1 (mg/l)	Medición 2 (mg/l)	Medición 3 (mg/l)
1	ni	6,46	6,47	6,47	ni	13,90	13,89	13,90
2	10	6,42	6,40	6,40	2	14,38	14,36	14,36
	12	6,23	6,23	6,23	10	13,95	13,95	13,97
3*	19	6,4016	6,3934	6,3872	4	13,8340	13,8483	13,8770
4*	3	6,19	6,19	6,19	3	13,75	13,75	13,74
5	28	6,28	6,30	6,32	17	13,90	13,78	13,82
6*	23	0,0180	0,0182	0,0181	33	0,0366	0,0363	0,0360
7	13	14,11	14,11	14,11	26	6,63	6,63	6,63
8*	32	6,1816	6,1816	6,2017	34	13,6817	13,6817	13,6817
9	1	6,02	6,02	5,96	2	13,36	13,33	13,36
10*	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
11	2	6,07	6,11	6,01	8	13,51	13,53	13,51
12	ni	6,20	6,30	6,30	ni	13,70	13,80	13,90
13	22	6,33	6,32	6,31	24	13,73	13,73	13,73
14*	08	6,2019	6,2019	6,2019	27	13,5403	13,6989	13,7386
15a	29	6,0	6,2	5,8	07	13,8	14,8	12,8
15b	29	6,0	6,2	6,0	07	13,4	12,9	12,8
16	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
17	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
18*	ni	6,78	6,78	6,78	ni	15,04	15,06	15,04
19	ni	5,78	5,80	5,80	ni	12,84	12,84	12,80
20	07	6,30	6,34	6,30	25	13,27	13,27	13,28
21	05	13,0	13,0	13,0	05	5,8	5,8	5,8
22	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
23	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni
24	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni	ni

* informaron en $\mu\text{g} / \text{g}$

ni.: no informa



Tabla 2
Resultados luego del tratamiento estadístico

Lab n°	Determinación de Cafeína por HPLC										
	Muestra 1					T	Muestra 2				T
	Muestra n°	Medición 1 (mg/l)	Medición 2 (mg/l)	Medición 3 (mg/l)	Muestra n°		Medición 1 (mg/l)	Medición 2 (mg/l)	Medición 3 (mg/l)		
1	15	6,25	6,27	6,39	C	19	14,39	14,16	14,03	C	
2	10	6,37	6,41	6,43		2	13,68	13,69	13,69		
	12	6,18	6,18	6,26		10	13,68	13,70	13,68		
3	19	6,3034	6,2876	6,2262		4	13,9602	14,0433	13,6093	C	
4	3	6,19	6,19	6,19		3	13,75	13,75	13,74		
5	28	6,11	6,08	6,09		17	13,48	13,54	13,52		
6	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		
7	13	14,16	14,19	14,16	I	26	6,68	6,66	6,67	I	
8	32	6,1210	6,1109	6,1211		34	13,5591	13,6258	13,6408		
9	1	6,00	5,97	5,99		2	13,62	13,57	13,59		
10	ni	6,25	6,15	6,18		ni	13,87	13,78	13,82		
11	2	6,08	6,04	6,02		8	13,35	13,48	13,24	C	
12	33	5,61	5,62	5,62		1	13,35	13,370	13,37		
13	22	6,07	6,07	6,06		24	13,55	13,55	13,58		
14	08	6,0495	6,0232	6,0184		27	13,2065	13,2659	13,2771		
15	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		
16	25	1,0178	1,0423	1,0397	I	22	2,3104	2,3262	2,3632	I	
17	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		
18	17	6,81	6,83	6,83		16	15,6	15,57	15,54	G	
19	04	5,71	5,69	5,69		31	12,68	12,68	12,68		
20	07	6,02	6,03	6,03		25	13,32	13,33	13,33		
21	05	12,3	12,4	12,5	I	18	5,1	5,2	5,3	I	
22	ni	6,4	6,4	6,6	C	ni	12,1	11,7	11,7	C	
23	1	6,42	6,39	6,4		15	14,93	14,83	15,01	C	
24	14	6,4	6,4	6,4		30	14,4	14,4	14,4		

ni.: no informa

T: resultado del tratamiento estadístico.

C: datos eliminados por aplicación de la prueba de Cochran

G: datos eliminados por aplicación de la prueba de Grubbs.

I: laboratorio eliminado en el examen preliminar.



Tabla 2 (Cont.)
Resultados luego del tratamiento estadístico

Lab n°	Determinación de Cafeina por Espectrofotometría UV - visible										
	Muestra 1					T	Muestra 2				T
	Muestra n°	Medición 1 (mg/l)	Medición 2 (mg/l)	Medición 3 (mg/l)	Muestra n°		Medición 1 (mg/l)	Medición 2 (mg/l)	Medición 3 (mg/l)		
1	ni	6,46	6,47	6,47		ni	13,90	13,89	13,90		
2	10	6,42	6,40	6,40		2	14,38	14,36	14,36		
	12	6,23	6,23	6,23		10	13,95	13,95	13,97		
3	19	6,4016	6,3934	6,3872		4	13,8340	13,8483	13,8770		
4	3	6,19	6,19	6,19		3	13,75	13,75	13,74		
5	28	6,28	6,30	6,32		17	13,90	13,78	13,82	C	
6	23	0,0180	0,0182	0,0181	I	33	0,0366	0,0363	0,0360	I	
7	13	14,11	14,11	14,11	I	26	6,63	6,63	6,63	I	
8	32	6,1816	6,1816	6,2017		34	13,6817	13,6817	13,6817		
9	1	6,02	6,02	5,96	C	2	13,36	13,33	13,36		
10	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		
11	2	6,07	6,11	6,01	C	8	13,51	13,53	13,51		
12	ni	6,20	6,30	6,30	C	ni	13,70	13,80	13,90	C	
13	22	6,33	6,32	6,31		24	13,73	13,73	13,73		
14	08	6,2019	6,2019	6,2019		27	13,5403	13,6989	13,7386	C	
15a	29	6,0	6,2	5,8	C	07	13,8	14,8	12,8	C	
15b	29	6,0	6,2	6,0	C	07	13,4	12,9	12,8	C	
16	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		
17	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		
18	ni	6,78	6,78	6,78		ni	15,04	15,06	15,04		
19	ni	5,78	5,80	5,80		ni	12,84	12,84	12,80		
20	07	6,30	6,34	6,30		25	13,27	13,27	13,28		
21	05	13,0	13,0	13,0	I	05	5,8	5,8	5,8	I	
22	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		
23	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		
24	ni	ni	ni	ni		ni	ni	ni	ni		

ni.: no informa

T: resultado del tratamiento estadístico.

C: datos eliminados por aplicación de la prueba de Cochran

G: datos eliminados por aplicación de la prueba de Grubbs.

I: laboratorio eliminado en el examen preliminar.

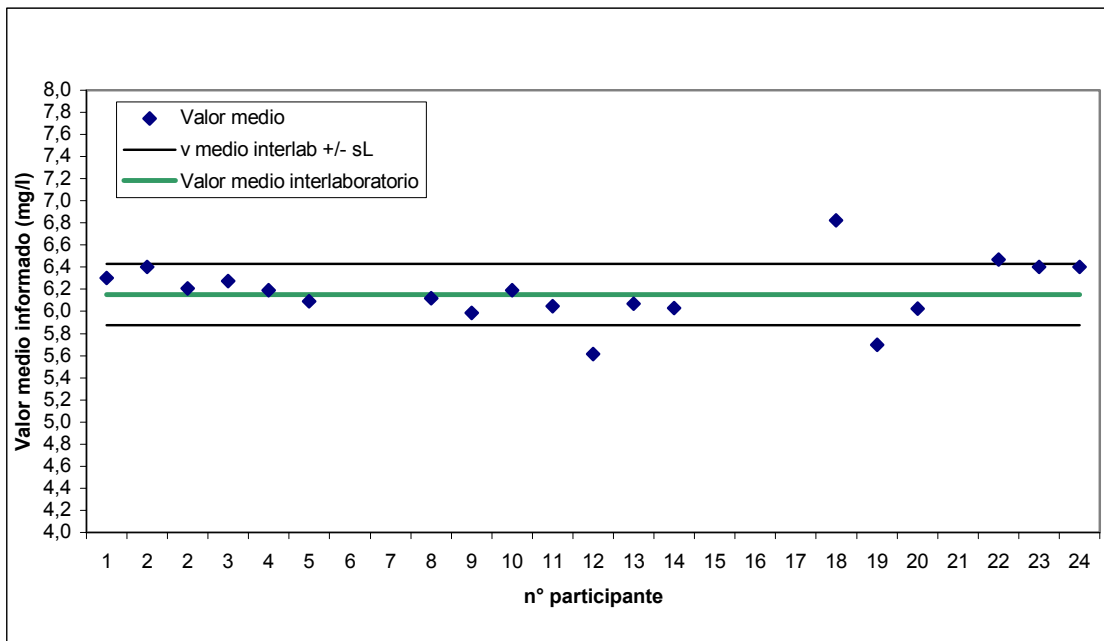
Tabla 3
Desvíos respecto del valor medio interlaboratorio y del valor gravimétrico

Lab n°	Determinación de Cafeina por HPLC					
	Muestra 1			Muestra 2		
	Promedio (mg/l)	% desv. V. medio	% desv. V. gravimétrico	Promedio (mg/l)	% desv. V. medio	% desv. V. gravimétrico
1	6,30	2,5	3,2	14,19	4,7	3,4
2	6,40	4,1	4,8	13,69	1,0	-0,2
	6,21	0,9	1,6	13,69	1,0	-0,2
3	6,27	2,0	2,7	13,87	2,3	1,1
4	6,19	0,6	1,3	13,75	1,4	0,2
5	6,09	-0,9	-0,3	13,51	-0,3	-1,5
6	--	--	--	--	--	--
7	14,17	130,4	131,9	6,67	-50,8	-51,4
8	6,12	-0,5	0,1	13,61	0,4	-0,8
9	5,99	-2,7	-2,0	13,59	0,3	-0,9
10	6,19	0,7	1,4	13,82	2,0	0,8
11	6,05	-1,7	-1,0	13,36	-1,5	-2,6
12	5,62	-8,7	-8,1	13,36	-1,4	-2,6
13	6,07	-1,4	-0,7	13,56	0,0	-1,2
14	6,03	-2,0	-1,3	13,25	-2,3	-3,4
15	--	--	--	--	--	--
16	1,03	-83,2	-83,1	2,33	-82,8	-83,0
17	--	--	--	--	--	--
18	6,82	10,9	11,7	15,57	14,9	13,5
19	5,70	-7,4	-6,8	12,68	-6,5	-7,6
20	6,03	-2,0	-1,4	13,33	-1,7	-2,9
21	12,40	101,6	102,9	5,20	-61,6	-62,1
22	6,47	5,1	5,8	11,83	-12,7	-13,8
23	6,40	4,1	4,8	14,92	10,1	8,8
24	6,40	4,0	4,7	14,40	6,2	5,0

Tabla 3 (Cont.)
Desvíos respecto del valor medio interlaboratorio y del valor gravimétrico

Lab n°	Determinación de Cafeina por Espectrofotometría UV - visible					
	Muestra 1			Muestra 2		
	Promedio (mg/l)	% desv. V. medio	% desv. V. gravimétrico	Promedio (mg/l)	% desv. V. medio	% desv. V. gravimétrico
1	6,47	2,7	5,8	13,90	0,9	1,3
2	6,41	1,7	4,9	14,37	4,3	4,7
	6,23	-1,1	2,0	13,96	1,4	1,7
3	6,39	1,5	4,6	13,85	0,6	1,0
4	6,19	-1,7	1,3	13,75	-0,2	0,2
5	6,30	0,0	3,1	13,83	0,5	0,8
6	0,02	-99,7	-99,7	0,04	-99,7	-99,7
7	14,11	124,0	130,9	6,63	-51,9	-51,7
8	6,19	-1,8	1,3	13,68	-0,6	-0,3
9	6,00	-4,7	-1,8	13,35	-3,1	-2,7
10	--	--	--	--	--	--
11	6,06	-3,7	-0,8	13,52	-1,8	-1,5
12	6,27	-0,5	2,6	13,80	0,2	0,6
13	6,32	0,3	3,4	13,73	-0,3	0,1
14	6,20	-1,5	1,5	13,66	-0,8	-0,4
15a	6,00	-4,7	-1,8	13,80	0,2	0,6
15b	6,07	-3,7	-0,7	13,03	-5,4	-5,0
16	--	--	--	--	--	--
17	--	--	--	--	--	--
18	6,78	7,6	11,0	15,05	9,3	9,7
19	5,79	-8,0	-5,2	12,83	-6,9	-6,5
20	6,31	0,2	3,3	13,27	-3,6	-3,3
21	13,00	106,4	112,8	5,80	-57,9	-57,7
22	--	--	--	--	--	--
23	--	--	--	--	--	--
24	--	--	--	--	--	--

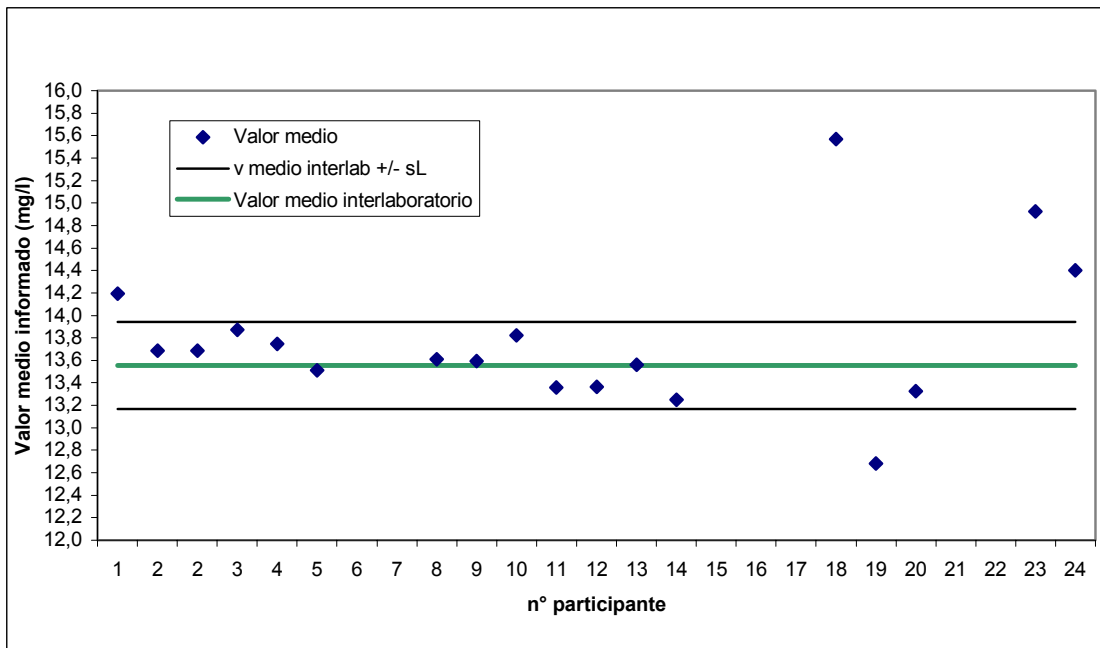
Gráfico 1
Datos enviados por los participantes - Muestra 1 por HPLC



Laboratorios cuyos valores exceden el ámbito del gráfico

Lab	V. Medio
7	14,17
16	1,03
21	12,4

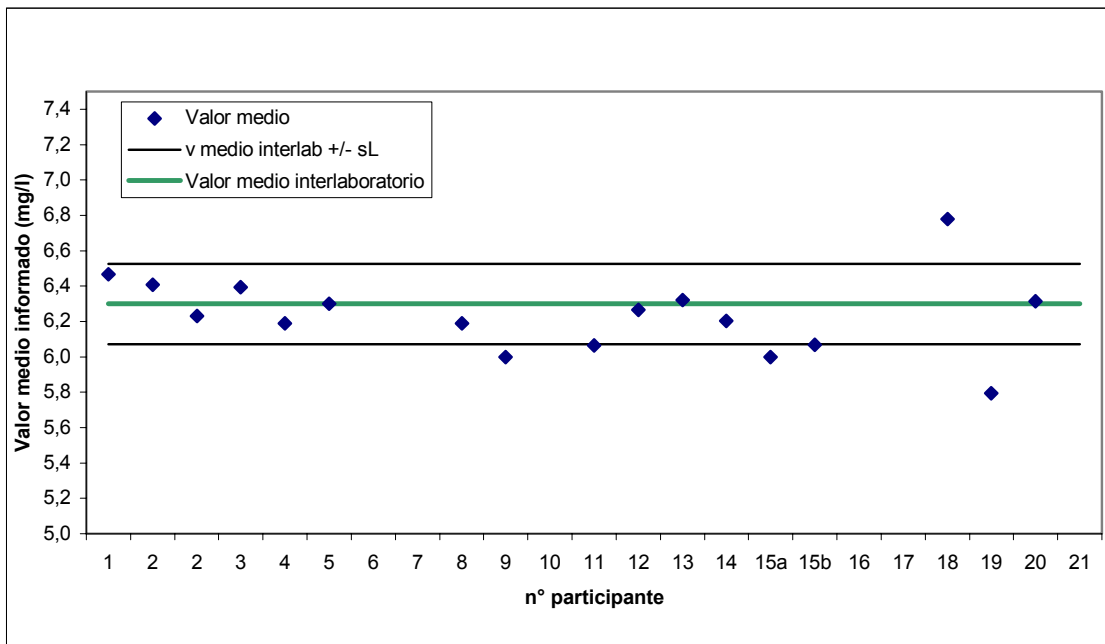
Gráfico 2
Datos enviados por los participantes - Muestra 2 por HPLC



Laboratorios cuyos valores exceden el ámbito del gráfico

Lab	V. Medio
7	6,67
16	2,33
21	5,2

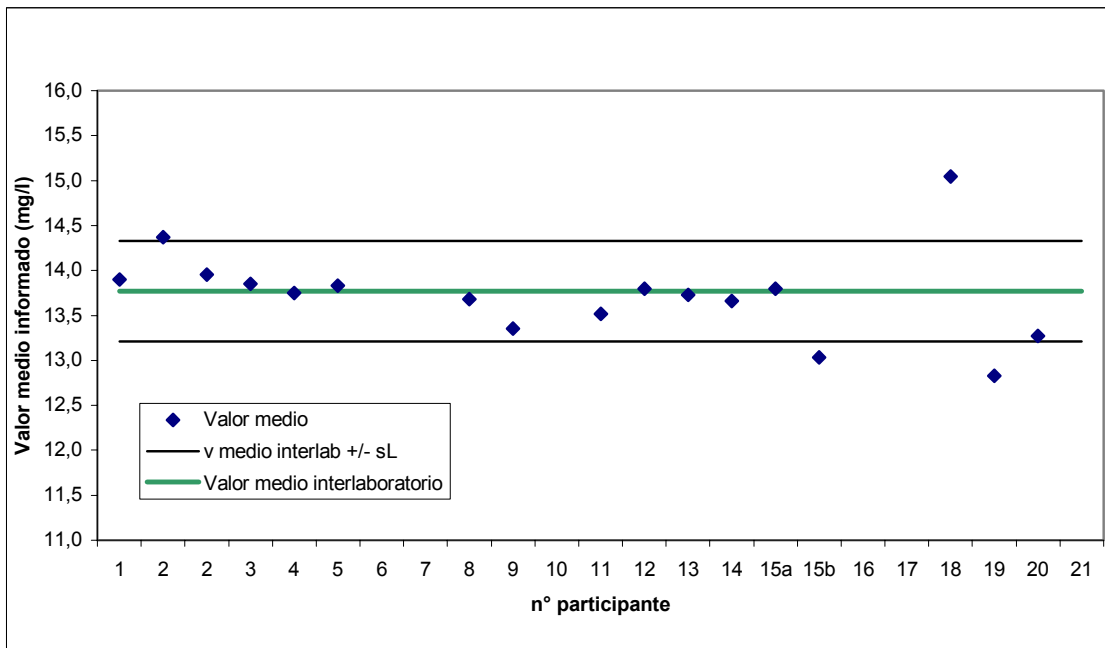
Gráfico 3
Datos enviados por los participantes - Muestra 1 por Espectrofotometría



Laboratorios cuyos valores exceden el ámbito del gráfico

Lab	V. Medio
6	0,018
7	14,11
21	13,0

Gráfico 4
Datos enviados por los participantes - Muestra 2 por Espectrofotometría

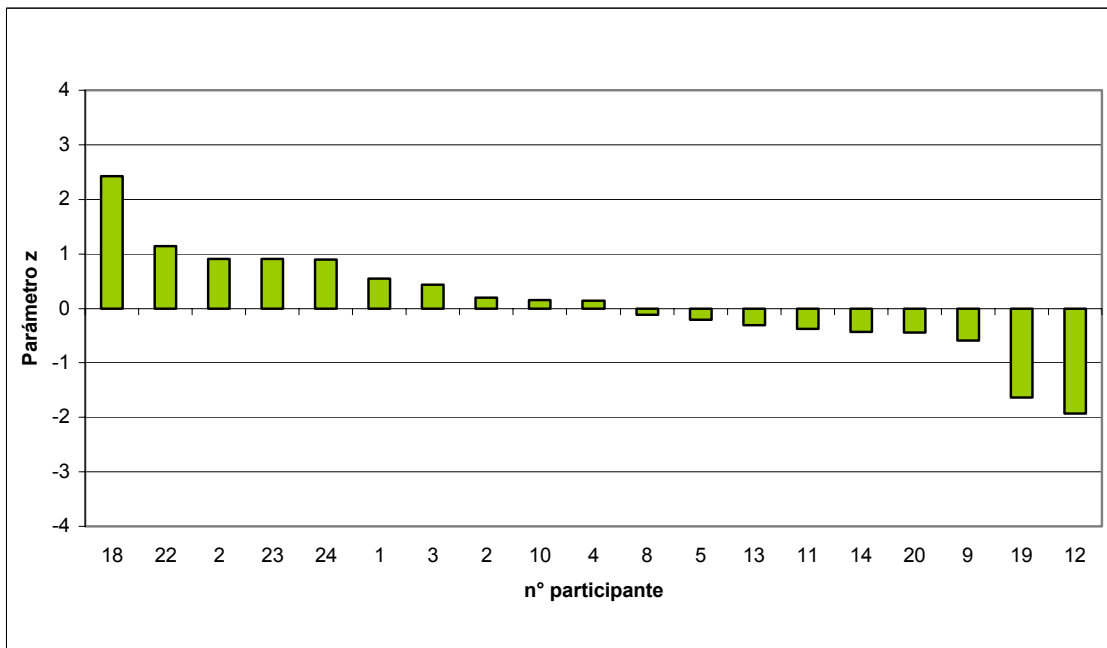


Laboratorios cuyos valores exceden el ámbito del gráfico

Lab	V. Medio
6	0,036
7	6,63
21	5,8



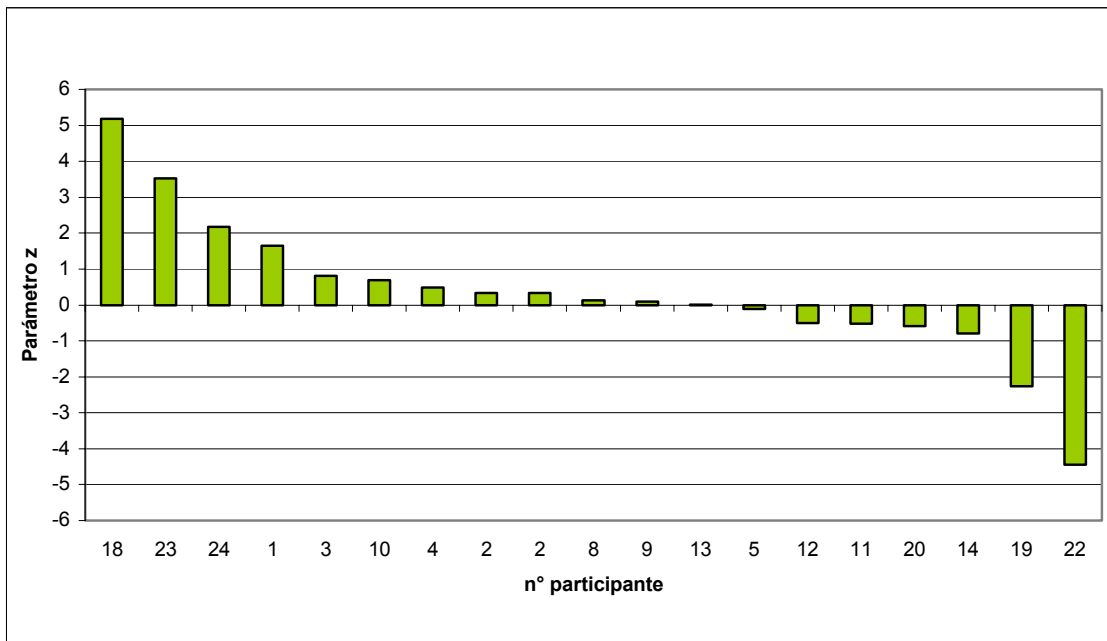
Gráfico 5
Parámetro z - Muestra 1 por HPLC



Laboratorios cuyos valores exceden el ámbito del gráfico

Lab	z
7	28,9
16	-18,4
21	22,5

Gráfico 6
Parámetro z - Muestra 2 por HPLC

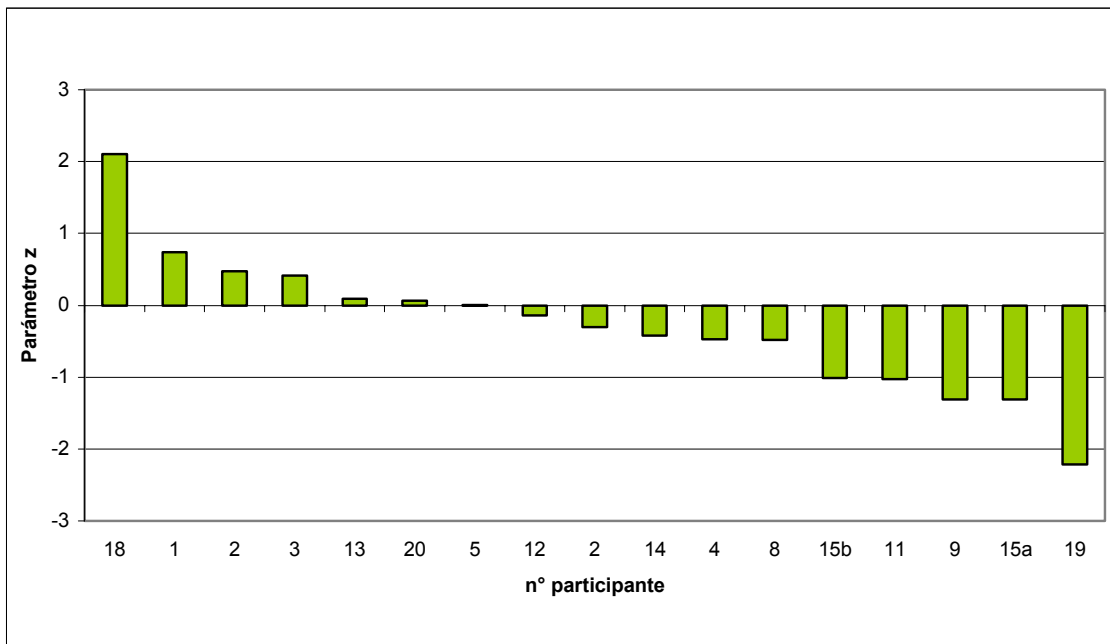


Laboratorios cuyos valores exceden el ámbito del gráfico

Lab	z
7	-17,7
16	-28,9
21	-21,5



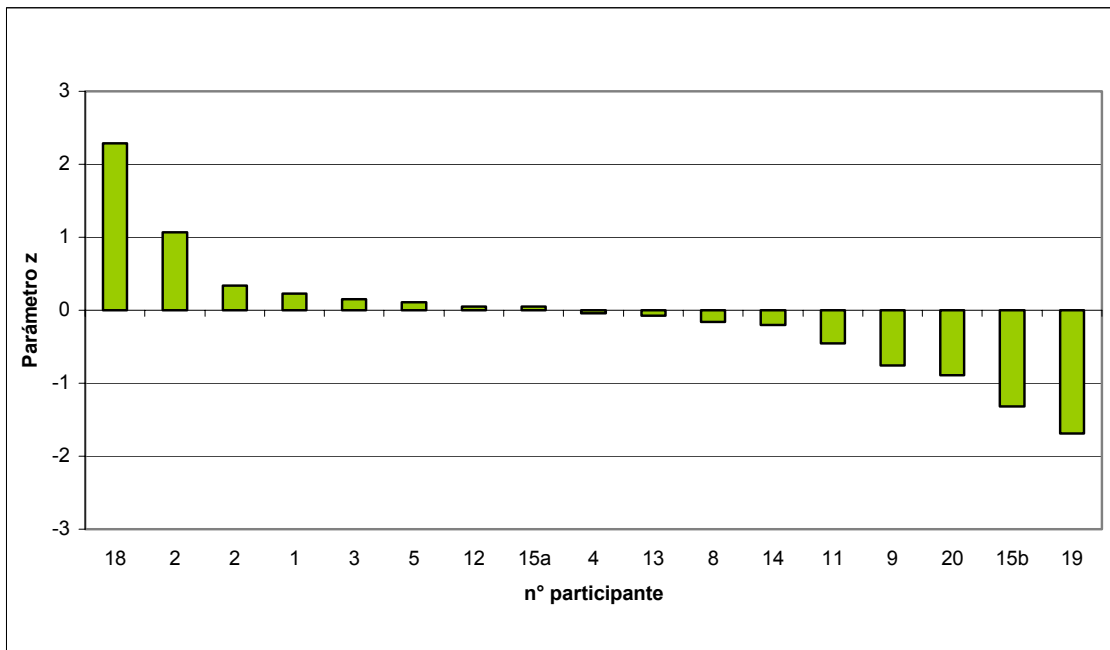
Gráfico 7
Parámetro z - Muestra 1 por Espectrofotometría



Laboratorios cuyos valores exceden el ámbito del gráfico

Lab	z
6	-27,5
7	34,2
21	29,3

Gráfico 8
Parámetro z - Muestra 2 por Espectrofotometría



Laboratorios cuyos valores exceden el ámbito del gráfico

Lab	z
6	-24,6
7	-12,8
21	-14,3



ANEXO 2

Definiciones de repetibilidad y reproducibilidad de un método de ensayo

Resultado de un ensayo: Es el valor de una característica obtenido mediante la realización de un método determinado. El método puede especificar que se realicen un cierto número de observaciones y que reporte el promedio como resultado del ensayo. También puede requerir que se apliquen correcciones estándar. Por lo tanto puede suceder que un resultado individual provenga de varios valores observados.

Precisión: Es el grado de acuerdo entre resultados mutuamente independientes de un ensayo, que se obtuvieron bajo condiciones especificadas.

Repetibilidad: Indica el grado de acuerdo entre resultados mutuamente independientes de un ensayo, obtenidos utilizando el mismo método, en idénticos materiales, en el mismo laboratorio, por el mismo operador, usando el mismo equipo y en un corto intervalo de tiempo.

Desviación estándar de repetibilidad: Es la desviación estándar de los resultados de un ensayo obtenido en las condiciones mencionadas en el párrafo anterior. Es un parámetro de la dispersión de los resultados de un ensayo en condiciones de repetibilidad.

Valor de repetibilidad r : Es el valor por debajo del cual se espera que se encuentre, con una probabilidad del 95%, la diferencia absoluta entre dos valores individuales del resultado de un ensayo, obtenidos en condiciones de repetibilidad.

Reproducibilidad: Indica el grado de acuerdo entre resultados mutuamente independientes de un ensayo obtenidos con el mismo método, en idénticos materiales, en diferentes laboratorios, con diferentes operadores y utilizando distintos equipos.

Desviación estándar de la reproducibilidad: Es la desviación estándar de resultados de ensayos obtenidos en condiciones de reproducibilidad. Es un parámetro de la dispersión de la distribución de resultados de un ensayo en condiciones de reproducibilidad.

Valor de reproducibilidad r : Es el valor por debajo del cual se espera que se encuentre, con una probabilidad del 95%, la diferencia absoluta entre dos valores individuales del resultado de un ensayo, obtenidos en condiciones de reproducibilidad.



Tratamiento de los resultados

Definiciones Generales

n = número de datos

x_i = datos

Valor medio = $\bar{x} =$ media aritmética = $(\sum x_i) / n$

Desviación estándar = $S_d = [\sum (x_i - \bar{x})^2 / (n - 1)]^{1/2}$

% de desviación respecto del valor medio = $[(x_i - \bar{x}) / \bar{x}] 100$

% de desviación respecto del valor de referencia = $[(x_i - \text{val. ref.}) / \text{val. ref.}] 100$

Definición del parámetro z

El primer paso para evaluar un resultado es calcular cuan apartado está ese dato del valor asignado o del valor de la referencia, es decir: $x_i - \text{val. ref.}$ (5).

Muchos esquemas de evaluación de datos utilizan la relación entre esta diferencia y el valor de la desviación estándar para comparar los resultados.

El valor de la desviación estándar que se utiliza puede ser fijado a priori por acuerdo de los participantes basándose en expectativas de desempeño. También puede ser estimado a partir de los resultados del interlaboratorio luego de eliminar los datos discordantes o fijarlo en base a métodos robustos para cada combinación de analito, material y ejercicio.

Cuando puede considerarse que un sistema analítico "se comporta bien", z debiera presentar prácticamente una distribución normal, con un valor medio de cero y una desviación estándar unitaria. En estas condiciones, un valor de $|z| > 3$ sería muy raro de encontrar en tal sistema e indica un resultado no satisfactorio, mientras que la mayoría de los resultados debieran tener valores tales que $|z| < 2$.

Es posible establecer entonces la siguiente clasificación:

$|z| \leq 2$ satisfactorio $2 < |z| < 3$ cuestionable $|z| \geq 3$ no satisfactorio



Prueba de Grubbs

Para calcular la estadística del test de Grubbs simple, se calcula el promedio para cada laboratorio (por lo menos de tres datos) y luego la desviación estándar de esos L promedios (designada como la s original). Se calcula la desviación estándar del conjunto de los promedios luego de haber eliminado el promedio más alto (s_a) y lo mismo luego de haber eliminado el promedio más bajo (s_b).

Entonces se calcula la disminución porcentual en la desviación estándar como sigue:

$$100 \times [1 - (s_b / s)] \quad \text{y} \quad 100 \times [1 - (s_a / s)]$$

El más alto de estos dos decrecimientos porcentuales se compara con el valor crítico de Grubbs para el número de laboratorios considerado (probabilidad = 2,5 %) y cuando lo excede se rechaza, recomenzando el ciclo.

Prueba de Cochran

Dado un conjunto de desviaciones estándar s_i , todas calculadas a partir del mismo número de replicados de resultados de ensayo, el criterio de Cochran resulta:

$$C = s_{\max}^2 / \sum s_i^2$$

Este valor de C se compara con el valor crítico de las correspondientes tablas para un 95% de nivel de confianza.

Se entra en la tabla con el número de observaciones asociadas a cada variancia (triplicado en este caso) y el número de variancias comparadas (número de participantes).

Si C excede el valor crítico tabulado, el dato del laboratorio correspondiente es rechazado y se reinicia el ciclo.



BIBLIOGRAFIA

1. ISO 5725. Parts 1-6 (1994). Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results.
2. ISO 13528 (Draft 2002). Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons.
3. ISO/IEC Guide 43 (1997). Proficiency testing by interlaboratory comparisons.
Part 1: Development and operation of proficiency testing schemes.
Part 2: Selection and use of proficiency testing schemes by laboratory accreditation bodies.
4. ASTM E 691 - 79. Standard practice for conducting an interlaboratory test program to determine the precision of test methods.
5. Protocol for the design, conduct and interpretation of method - performance studies. Pure & Appl. Chem., Vol. 67, 2, 331 - 343 (1995).
6. The international harmonized protocol for the proficiency testing of analytical chemistry laboratories.
Pure & Appl. Chem., Vol. 65, 9, 2123 - 2144 (1993).
Pure & Appl. Chem., Vol. 78, 1, 145 - 196 (2006).
7. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. Eurachem, Second edition (2000).
8. Guide to the expression of uncertainty in measurement. ISO, Geneva, Switzerland 1993.