



FEDERCHIMICA

ASSOGASTECNICI

GRUPPO GAS MEDICINALI

## Linea Guida

# Convalida metodi alternativi a quelli di Farmacopea

---

**I EDIZIONE – aprile 2019**

### ASSOGASTECNICI

Associazione Nazionale Imprese gas tecnici, speciali e medicinali

20149 **Milano**, Via Giovanni da Procida 11

Tel. +39 02 34565.242

Fax +39 02 34565.458

E-mail: [agt@federchimica.it](mailto:agt@federchimica.it)

<http://assogastecnici.federchimica.it>

Codice fiscale 80036210153

*Il presente documento è stato realizzato a cura del Gruppo di Lavoro Produzione & Distribuzione e approvato dal Comitato Tecnico Regolatorio del Gruppo Gas Medicinali*

## **INDICE**

<b>Sezione</b>	<b>Pagina</b>
1 Premessa	3
2 Riferimenti	3
3 Scopo	4
4 Convalida metodi alternativi	4
5 Raccolta metodi alternativi	7
6 Allegati	24

## **1. PREMESSA**

La Farmacopea Ufficiale (Farmacopea Europea, ed. corrente – di seguito Farmacopea o F.U.) riporta le indicazioni di purezza e la descrizione dei relativi metodi di analisi per i gas medicinali:

Aria medicinale F.U.  
Aria sintetica F.U.  
Azoto F.U.  
Carbonio diossido F.U.  
Monossido di carbonio F.U.  
Ossigeno F.U.  
Protossido d'azoto F.U.  
Argon F.U.  
Elio F.U.  
Metano F.U.  
Monossido di azoto F.U.  
Azoto low oxygen F.U.  
Ossigeno 93 % F.U.

La Farmacopea considera due diverse categorie di analisi che si riferiscono a due diverse fasi del ciclo di vita dei gas medicinali:

- metodi di analisi per la produzione (di prima e seconda trasformazione, compresi i controlli in process);
- saggi per l'utilizzatore del prodotto finito (ospedali, cliniche ecc.).

Per i gas medicinali coperti da AIC, i metodi di analisi da utilizzare in produzione per il controllo qualità sono quelli descritti nel dossier di registrazione AIC specifico di ogni titolare, solitamente riconducibili ai metodi di analisi descritti in Farmacopea.

Tuttavia, possono essere utilizzati metodi analitici alternativi a quelli di Farmacopea, a condizione che tali metodi siano descritti nel dossier di registrazione AIC e siano convalidati.

Per i gas le cui monografie siano presenti in Farmacopea ma non coperti da AIC, per l'uso di metodi alternativi in sede di produzione è sufficiente effettuare la convalida del metodo stesso.

Oltre che in sede di produzione, i metodi alternativi descritti possono essere impiegati anche presso i laboratori per controlli di qualità a supporto delle attività di produzione.

## **2. RIFERIMENTI**

- Linea Guida ICH Q2 a/b - Validation of analytical procedures: Text/ Methodology.
- Monografie della Farmacopea Europea, edizione in vigore.
- GMP Eudralex Vol.4 Annex 6 (Gas medicinali), Annex 11 (Sistemi computerizzati), Annex 15 (Qualifiche e Validazioni) e Annex 20 (Gestione dei rischi).
- Linea Guida di Convalida di Assogastecnici 2018
- UNI CEI 70099:2008 – paragrafo 2.22

### **3. SCOPO**

L'adozione di un metodo analitico diverso da quello indicato in Farmacopea richiede la verifica che il metodo alternativo fornisca risultati coerenti con quello di F.U., tramite la convalida del metodo stesso.

Scopo della presente linea guida è fornire indicazioni sulla metodologia di convalida dei metodi alternativi e raccogliere i più comuni metodi alternativi a quelli di Farmacopea utilizzati per la produzione di gas medicinali.

### **4. CONVALIDA DEI METODI ALTERNATIVI**

La convalida di metodi alternativi a quelli di farmacopea è effettuata attraverso misure eseguite con metodo alternativo su campioni certificati con metodi ufficiali di Farmacopea, ove disponibili.

La comparazione può essere eseguita anche su campioni analizzati in parallelo con metodo alternativo e metodo ufficiale.

Sono considerate le caratteristiche metrologiche normalmente valutate in un'analisi, come proposto dalla linea Guida di riferimento ICHQ2 e, per i metodi oggetto di questo documento, generalmente riconducibili a:

- Accuratezza
- Precisione / Ripetibilità
- Linearità
- Robustezza

I criteri di accettazione dei predetti parametri, se non specificatamente indicati nei metodi di Farmacopea, sono quelli indicati negli specifici manuali degli strumenti.

Diversamente dovranno essere chiaramente individuati per determinare la validità del metodo in oggetto rispetto all'utilizzo previsto.

La convalida dei metodi alternativi deve contemplare almeno le seguenti informazioni:

#### ***Materiali***

Descrivere ed elencare ad esempio la strumentazione oggetto di convalida, gli standard di riferimento, ogni altro ausilio utilizzato per effettuare calcoli e comparazioni.

#### ***Scelta del range di misura***

Definire il range di misura su cui è eseguita la convalida; è necessario convalidare il metodo nel range delle effettive condizioni di utilizzo.

#### ***Campioni***

Descrivere le concentrazioni su cui effettuare le analisi di convalida; generalmente vengono utilizzate almeno tre diverse concentrazioni nel range di convalida.

#### ***Raccolta dati e registrazione dei risultati***

Occorre documentare e registrare i raw data acquisiti durante i test di convalida.

## **Metodo**

Occorre definire la sequenza delle operazioni da effettuare nella conduzione della convalida, ad esempio tarare l'analizzatore operante (da convalidare), effettuare almeno 3 misure su ogni campione (per determinare la media e lo scarto tipo di ciascuna concentrazione).

## **4.1 CARATTERISTICHE METROLOGICHE**

### **4.1. Accuratezza**

#### **Definizione:**

Esprime la prossimità del risultato ad un valore che convenzionalmente è accettato come vero.

Si esprime come *recovery percentuale* ed è valutata con un minimo di tre repliche per ogni concentrazione.  $Recovery \% = (\text{Valore trovato} / \text{Valore vero}) * 100$

#### **Criteri di accettazione:**

Se non diversamente determinato, affinché sia considerata adeguata, la *Recovery %* deve essere generalmente compresa tra il 90% e il 110%.

### **4.2 Precisione**

#### **Definizione:**

La precisione è la varianza (o deviazione standard) rispetto alla media campionaria.

La precisione può essere considerata a tre livelli:

- Ripetibilità
- Precisione intermedia
- Riproducibilità

Nel caso in cui si effettuino studi di riproducibilità non è necessario calcolare la precisione intermedia.

#### **4.2.1 Ripetibilità**

##### **Definizione:**

È il parametro base per la misura della precisione e si riferisce a misure indipendenti, ripetute nello stesso laboratorio, a breve distanza di tempo, dallo stesso analista.

Si calcola come deviazione standard ( $\sigma$ ) o meglio deviazione standard relativa o coefficiente di variazione, espressa in percentuale (RSD) sulle acquisizioni di misura.

$$\sigma = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{1}{n-1} (x_i - \bar{x})^2}$$

$$RSD = (\sigma / \bar{x}) * 100$$

Dove:

x = valore trovato

$\bar{x}$  = media dei valori trovati (ad una determinata concentrazione)

$\sigma$  = deviazione standard

n = numero esperimenti

**Criteri di accettazione:**

Se non diversamente determinato, affinché sia considerata adeguata, la RSD deve essere generalmente  $\leq 0,2\%$ .

**4.2.2 Precisione intermedia**

**Definizione:**

Condizione di una misurazione che assicura: la medesima procedura di misura, lo stesso luogo e l'esecuzione di misurazioni ripetute dello stesso oggetto, o di oggetti simili, in un intervallo di tempo esteso; la condizione può invece includere altri elementi che potrebbero variare

**4.2.3 Riproducibilità**

**Definizione:**

Rappresenta il grado di concordanza tra risultati di misure condotte con lo stesso metodo con differenti operatori.

Per la valutazione della riproducibilità è possibile anche effettuare le misure, con lo stesso metodo, in laboratori differenti (es. altro stabilimento di produzione).

**Metodo:**

Condurre l'analisi sui campioni con lo stesso metodo analitico con due diversi operatori, o in laboratori diversi.

**Criteri accettazione:**

È accettato qualsiasi valore che abbia una differenza inferiore o uguale all'errore di lettura dello strumento.

**4.3 Linearità**

**Definizione:**

Capacità del metodo di determinare in modo direttamente proporzionale la presenza dell'analita, in relazione alla sua quantità nel campione.

La linearità si valuta calcolando la retta di regressione dai dati sperimentali.

La correlazione fra i dati misurati e quelli del reference standard è espressa dal Coefficiente di Pearson (R); tanto più R si avvicina ad 1, tanto più i dati sono correlati; solitamente viene calcolato il valore di  $R^2$ .

equazione retta regressione:  $y^* = mx + b$

x = valori del reference standard

y = valori trovati

$y^*$  = valori calcolati

$$m = \text{pendenza della retta} = \frac{N \sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i - \sum_{i=1}^n x_i \cdot \sum_{i=1}^n y_i}{N \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2}$$

N = numero dei punti

$b = \text{intercetta} = \bar{y} - m\bar{x}$

$\bar{y}$  e  $\bar{x}$  = valori medi di x e y

$R = m \sigma_x / \sigma_y$  (coefficiente di Pearson)

**Criteri di accettazione:**

E' generalmente accettato  $R^2 > 0,99$ .

#### **4.4 Robustezza**

**Definizione:**

Capacità di un metodo analitico di non risentire degli effetti delle variazioni operative deliberatamente introdotte (le variazioni della risposta sono diverse da quelle dovute all'errore sperimentale).

**Metodo:**

Introdurre una variazione di temperatura (es. eseguire l'analisi in giorni differenti) nell'ambiente in cui è allocato lo strumento di analisi e valutare la robustezza confrontando i risultati ottenuti prima e dopo l'introduzione della variazione.

Per la valutazione della robustezza, è possibile anche effettuare le misure in differenti laboratori.

**Criteri accettazione:**

È accettabile qualunque valore che abbia una differenza inferiore o uguale all'errore di lettura dello strumento.

### **5. RACCOLTA DEI METODI ALTERNATIVI**

#### **Metodo numero 1**

**Determinazione dell'anidride solforosa nell'aria medicinale e dei composti solforati totali nell'anidride carbonica F.U., mediante gascromatografia con detector a fotometria di fiamma.**

#### ***A. SCOPO DEL METODO***

Il metodo ha lo scopo di determinare l'Anidride solforosa nell'aria medicinale ed i composti solforati totali, contenenti zolfo allo stato ridotto, nell'anidride carbonica FU.

#### ***B. CAMPO D'APPLICAZIONE***

B.1 Determinazione dell'anidride solforosa nell'aria medicinale, applicabile per concentrazioni comprese dalle parti per milione alle poche decine di parti per miliardo.

B.2 Determinazione dei composti solforati totali contenenti zolfo allo stato ridotto nell'anidride



carbonica FU, applicabile per concentrazioni comprese dalle parti per milione alle poche decine di parti per miliardo.

### **C. RIFERIMENTI**

EPA - Environmental Protection Agency - Method 16 “SEMICONTINUOUS DETERMINATION OF SULFUR EMISSIONS FROM STATIONARY SOURCES”.

EPA - Environmental Protection Agency - Method 16B “DETERMINATION OF TOTAL REDUCED SULFUR EMISSION FROM STATIONARY SOURCES”.

Supelco: GC Bulletin 722N “ANALYSIS OF SULFUR GASES TRACE QUANTITIES”.

### **D. PRINCIPIO DEL METODO**

D.1 Il metodo si basa sul campionamento di Aria medicale e successivo esame strumentale mediante gascromatografo con rivelatore a fotometriadi fiamma (FPD).

D.2 Il metodo si basa sul campionamento di Anidride Carbonica FU e successivo esame strumentale mediante gascromatografo con rivelatore a fotometria di fiamma (FPD), dopo aver ossidato i composti sulfurei scaldando a 1000 °C.

L'ossidazione dei composti sulfurei viene eseguita facendo passare il gas in esame, attraverso una stufa in quarzo scaldata a 1000°C, unitamente ad Ossigeno ad elevata purezza (classe 5.0) con una velocità di flusso pari ad un decimo di quella del gas in esame.

Il contenuto di Anidride Solforosa nella miscela gassosa, che in questo modo si libera dalla stufa, viene quindi addotto ed analizzato al gascromatografo.

### **E. INTERFERENZE**

Al fine di evitare le interferenze dovute alla matrice Anidride Carbonica, si procede nei seguenti modi:

Si utilizzano sistemi gascromatografici che tramite valvola di switch limitano la presenza di Anidride Carbonica nel detector a fotometria di fiamma.

Si utilizza detector fotometrico caratterizzato da un rapporto idrogeno – aria superiore all'unità (circa 1.1 – 1.3).

Si utilizzano colonne di separazione, parametri operativi di temperatura e portata gas- carrier, che garantiscono la completa separazione del picco dell'Anidride Solforosa dalla matrice Anidride Carbonica (rapporto dei tempi di ritenzione pari a circa 3 a 1).

### **F. APPARECCHIATURE**

Le caratteristiche degli strumenti sono definite negli specifici manuali d'uso.

Di seguito si riportano ad esempio le caratteristiche costruttive di un sistema analitico di possibile utilizzo:

Gasromatografo

Il gascromatografo soddisfa i seguenti requisiti:

- F.1 Il forno mantiene la colonna di separazione alla temperatura operativa impostata con una variazione massima ammessa pari a  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ .
- F.2 Il sistema di flusso dei gas consente di misurare il valore delle portate di: gas campione, gas combustibile, gas comburente, carrier gas.
- F.3 Il detector a fotometria di fiamma possiede una sensibilità pari ad almeno  $1 \times 10^{-11}$  gS/s, voltaggio fotomoltiplicatore 700V, l'elettrometro deve avere una sensibilità pari a  $1 \times 10^{-10}$  A (a fondo scala), disturbo dell'1% o inferiore alla massima sensibilità, deriva del 2%/h od inferiore alla massima sensibilità a temperatura ambiente costante.
- F.4 Il riempimento della colonna di separazione è costituito da copolimeri di etil-vinilbenzene ed altri composti aromatici specificatamente trattati (SUPELPAK-S), come quelli previsti nel SUPELCO GC BULLETIN 722N.  
Le condizioni operative gascromatografiche sono quelle previste nel SUPELCO GC BULLETIN 722N.

## **G. GAS DI RIFERIMENTO**

Sono quelli previsti dalla Farmacopea - monografie Anidride Carbonica FU ed Aria medicinale.

### **G.1 Determinazione dell'Anidride Solforosa in Aria medicinale.**

Gas in esame: Aria medicinale.

gas di riferimento (a): miscela di Azoto 5.0 al 79 per cento V/V e di Ossigeno 5.0 al 21 per cento V/V.

gas di riferimento (b): miscela composta da Azoto 5.0 al 79 per cento V/V con Ossigeno 5.0 al 21 per cento V/V e 0.5÷1 ppm di Anidride Solforosa 5.0.

gas di riferimento (c): miscela composta da Azoto 5.0 al 79 per cento V/V con Ossigeno 5.0 al 21 per cento V/V e 1÷2 ppm di Anidride Solforosa 5.0.

### **G.2 Determinazione dei composti solforati totali nell'Anidride Carbonica FU. Gas in esame: Anidride Carbonica FU (fase gassosa).**

gas di riferimento (a): Anidride Carbonica 5.0.

gas di riferimento (b): miscela contenente 0.5÷1 ppm di Idrogeno Solforato 5.0 in Anidride Carbonica 5.0.

gas di riferimento (c): miscela contenente 1÷2 ppm di Idrogeno Solforato 5.0 in Anidride Carbonica 5.0.

## **H. CAMPIONAMENTO**

Il gas in esame ed i gas di riferimento sono introdotti nel sistema gascromatografico nel seguente modo:

- a) Installare sulle valvole erogatrici dei recipienti, contenenti il gas in esame ed i gas di riferimento, un riduttore di pressione a doppio stadio con diaframma di tenuta e corpo in acciaio inossidabile.
- b) Collegare l'uscita del riduttore di pressione alla valvola di campionamento del gascromatografo tramite capillare in PTFE, avente diametro interno tra 0.5÷2 mm.
- c) Il loop di campionamento ha un volume di campionamento compreso tra 0.5÷2 ml.
- d) Il flusso di campionamento è compreso tra 100÷500 ml/min.
- e) Prima di introdurre il gas in esame ed i gas di riferimento nel sistema gascromatografico, far flussare le linee di campionamento per un periodo di tempo compreso tra 5÷10 min.
- f) Tutte le attrezzature utilizzate durante le fasi di campionamento, che vengono a contatto con il gas in esame ed i gas di riferimento, sono comunque costruiti con materiali tali da non

variare il tenore degli analiti in determinazione.

## **I. PROCEDIMENTO**

- I.1 Introdurre i gas di riferimento nel sistema gascromatografico e registrare il tempo di ritenzione dell'analita da determinare e le aree dei relativi picchi; il tempo di ritenzione dell'analita in esame è quello previsto nel SUPELCO GC BULLETIN 722N.
- I.2 Per ogni gas di riferimento eseguire almeno cinque iniezioni gascromatografiche. Introdurre il gas in esame nel sistema gascromatografico con le stesse modalità utilizzate per i gas di riferimento.

## **J. CALCOLO DEI RISULTATI**

- J.1 Calcolare la media dei valori di tutte le aree dei picchi gascromatografici relativi all'analita da determinare, sia per i gas di riferimento che per il gas in esame.
- J.2 Calcolare le radici quadre dei valori medi delle aree ottenuti. Questi ultimi dati sono le risposte strumentali dell'analita da determinare sia per i gas di riferimento che per il gas in esame.
- J.3 Costruire la curva di calibrazione a tre punti riportando in ordinate i valori delle risposte strumentali forniti dai gas di riferimento (a), (b) e (c), ed in ascisse i valori delle concentrazioni dell'analita presente nei tre gas di riferimento.
- J.4 Dalla curva di calibrazione così ottenuta ricavare direttamente per estrapolazione la concentrazione dell'analita presente nel gas in esame, utilizzando la relativa risposta strumentale.
- J.5 Alternativamente il valore della concentrazione dell'analita presente nel gas in esame è ottenuto utilizzando l'equazione dei minimi quadrati.

## **Metodo numero 2**

### **Determinazione del titolo di protossido di azoto in corrente gassosa con metodo a conducibilità termica in continuo.**

#### **A. SCOPO DEL METODO**

Determinazione del titolo del protossido d'azoto.

#### **B. CAMPO DI APPLICAZIONE**

Determinazione del protossido d'azoto in correnti gassose nelle quali esso è presente con tenore superiore o uguale al 90%. I limiti di applicabilità sono dati dalle caratteristiche della matrice da analizzare.

Il metodo TC non è specifico, pertanto è importante che sia garantito il rispetto delle seguenti condizioni:

- La corrente gassosa da analizzare deve essere definita rispetto alle specie che la compongono.
- Deve essere certa la stazionarietà dei rapporti molari relativi delle specie che costituiscono il completamento dell'analita.
- La calibrazione deve essere effettuata con miscele di riferimento con complemento all'analita avente composizione attesa nella corrente gassosa da analizzare.

### **C. RIFERIMENTI**

Manuali dello strumento, come ad esempio:

- Manuale "Thermal conductivity analyzer mod. 2000°
- Manuale analizzatore "TCA 404".

### **D. PRINCIPIO DEL METODO**

Il sensore è costituito da due camere, una per il gas di riferimento (a conducibilità termica nota) e una per il gas campione. Ogni camera contiene una copia di filamenti riscaldati (lati opposti di un ponte di Wheatstone) o, in alcuni casi un termistore (lato ponte di Wheatstone bilanciato, al suo opposto, da una resistenza di precisione) la cui resistenza dipende dalla temperatura.

La corrente gassosa che lambisce i sensori ne altera la temperatura in funzione della sua conducibilità termica. In conseguenza di ciò varia la resistenza elettrica del sensore sbilanciando quindi il circuito di misura del ponte.

La corrente elettrica conseguente allo sbilanciamento del ponte genera un segnale che, opportunamente amplificato e tradotto, fornisce l'indicazione allo strumento della composizione della corrente gassosa.

In fase di calibrazione vengono impostati due punti estremi di una retta di lavoro (segnale in funzione della concentrazione di analita): zero vs. riferimento e fondo scala vs. riferimento. Il segnale del campione incognito viene reso come concentrazione per interpolazione lineare del segnale ottenuto dal confronto fra campione e riferimento sulla retta di calibrazione.

### **E. INTERFERENZE**

Il metodo non è specifico, è pertanto necessario garantire le condizioni previste al punto B.

### **F. STRUMENTAZIONE**

Il campionamento viene condotto a flusso continuo.

F.1 Materiali: devono essere impiegati dispositivi di campionamento costruiti con materiali non permeabili ai gas, è da preferirsi l'acciaio inossidabile.

F.2 Condizioni:

F.2.1 L'analisi deve essere condotta nel rispetto delle indicazioni del manuale dell'apparecchiatura.

F.2.2 La pressione di campionamento deve essere la stessa pressione alla quale è stato calibrato il sistema al fine di evitare errate valutazioni.

F.2.3 Il flusso del campione deve essere lo stesso impostato in fase di calibrazione. A parità di tutti gli altri parametri, una riduzione del flusso aumenta la sensibilità del sistema.

F.2.4 Analizzatori a cella a conducibilità termica a flusso continuo e lettura diretta compatibili con la matrice da analizzare.

F.2.5 Reagenti, materiali di riferimento:

F.2.6 gas di riferimento: protossido di azoto con titolo non inferiore a 99,9%;

F.2.7 gas di calibrazione di zero: miscela di N<sub>2</sub>O 95%, N<sub>2</sub> 5%;

F.2.8 gas di calibrazione di F.S.: può essere impiegato lo stesso gas di riferimento.

F.2.9 Procedimento:

F.2.10 calibrare l'apparecchiatura con i gas descritti ai punti F.2.7 e F.2.8, utilizzando come gas di riferimento quanto descritto al punto F.2.6;

F.2.11 Alimentare il dispositivo di analisi con la corrente gassosa da sottoporre a determinazione mantenendo come gas di servizio lo stesso impiegato per la calibrazione.

## **G. ESPRESSIONE DEI RISULTATI**

Indicare sul rapporto di analisi il valore misurato dall'apparecchiatura e l'identificativo dell'apparecchiatura stessa.

### **Metodo numero 3**

**Determinazione del contenuto di acqua in corrente gassosa con metodo a sonda capacitiva.**

#### **A. SCOPO DEL METODO**

Determinazione dell'umidità di correnti gassose di vario tipo attraverso sensori di tipo capacitivo.

#### **B. CAMPO DI APPLICAZIONE**

I limiti di applicabilità sono dati da:

- caratteristiche strutturali dell'analizzatore dove il campo di applicazione può variare da  $-80 \div -20$  °C
- $-110 \div +60$  °C (punto di rugiada).
- Caratteristiche della matrice da analizzare.

In linea di principio sono da considerare i seguenti aspetti:

- B.1 Liquidi non conduttivi e non corrosivi non influenzano sensibilmente la risposta del sensore ma possono rendere più lenta la risposta del sensore.
- B.2 Sostanze conduttrici provocano invece una lettura sovrastimata in quanto riducono l'impedenza del sensore.
- B.3 Determinazione su matrici corrosive sono da evitarsi in quanto è possibile un rapido deterioramento del sensore in ossido di alluminio.
- B.4 È da evitare l'analisi di un gas infiammabile qualora l'apparecchio non sia espressamente costruito per la particolare applicazione.

Sono inoltre da tenere in considerazione le restrizioni specifiche contenute nei manuali dei costruttori.

#### **C. RIFERIMENTI**

SEMI Std. C 15-95.

Manuali dello strumento, come ad esempio: Manuale "Mixture Monitor Series 35".

#### **D. PRINCIPIO DEL METODO**

Il sensore consiste in un elemento in alluminio anodizzato in modo da fornire uno strato di ossido poroso sul quale è evaporato un sottile strato d'oro. La base di alluminio e lo strato d'oro costituiscono i due elettrodi di un capacitore ad ossido di alluminio.

Il numero delle molecole d'acqua adsorbite sulla struttura di ossido determina la conducibilità delle pareti dei pori. Ogni valore di resistenza della parete dei pori fornisce un distinto valore di impedenza elettrica che quindi è dipendente dalla pressione del vapore d'acqua.

La pressione parziale del vapore d'acqua, e quindi il segnale della sonda, può essere correlata al tenore di H<sub>2</sub>O espresso in ppmv attraverso la relazione:

$$\text{ppm}_v = \frac{P_w}{P_T} \times 10^6$$

Oppure può essere correlata al punto di rugiada attraverso tabelle quali quelle allegate al presente documento.

Limite inferiore di rilevabilità: punto di rugiada di  $-110^\circ\text{C}$  o  $-80^\circ\text{C}$   
(20 ppb o 500 ppb a 1 atm., a seconda del sensore installato).

Limite superiore di rilevabilità: punto di rugiada di  $+60^\circ\text{C}$  ( $2 \cdot 10^5$  ppm a 1 atm.)

Linearità: non inferiore a  $\pm 3^\circ\text{C}$

Riproducibilità: non inferiore a  $\pm 1^\circ\text{C}$

### ***E. INTERFERENZE***

Vale quanto indicato ai punti B.1 e B.2

### ***F. APPARECCHIATURE***

Il campionamento viene condotto a flusso continuo.

F.1 Materiali: devono essere impiegati dispositivi di campionamento costruiti con materiali non permeabili all'umidità e con porosità limitata, è da preferirsi l'acciaio inossidabile.

F.2 Condizioni:

F.3 L'analisi deve essere condotta nel rispetto delle indicazioni del manuale.

F.4 La pressione di campionamento deve essere la stessa pressione alla quale è stato calibrato il sistema al fine di evitare errate valutazioni (v. punto 2).

F.5 La temperatura ambiente deve essere superiore di almeno  $10^\circ\text{C}$  al valore atteso al punto di rugiada.

F.5.1 La determinazione deve essere effettuata in condizioni isoterme. Infatti, una variazione di temperatura può causare un parziale desorbimento di acqua dalle pareti del sistema recipiente + dispositivo di campionamento (oppure adsorbimento) con conseguente instabilità del valore misurato.

F.5.2 Il flusso del campione di per sé non influenza la lettura salvo nel caso in cui un flusso eccessivo porti ad una pressurizzazione non trascurabile del dispositivo di analisi (v. punto G.2)

F.5.3 Analizzatore a cella capacitiva a flusso continuo e lettura diretta compatibili con la matrice da analizzare.

F.5.4 Procedimento:

-È necessario che il recipiente del gas, il dispositivo di campionamento e l'analizzatore siano in equilibrio termico prima dell'inizio dell'analisi.

-Alimentare il dispositivo di analisi con la corrente gassosa da sottoporre a determinazione ed attendere la completa stabilizzazione del valore indicato dallo strumento al fine di consentire il raggiungimento dell'equilibrio di adsorbimento dell'acqua sulle pareti di tutto il dispositivo di campionamento – analisi.

### ***G. ESPRESSIONE DEI RISULTATI***

G.1 Indicare sul rapporto di analisi il valore misurato dall'apparecchiatura e l'identificativo dell'apparecchiatura stessa.

G.2 La correlazione fra unità di misura previste dall'apparecchiatura e unità di misura impiegate a specifica è data dai valori in tab. allegata e dalle relazioni sotto riportate:

$$\text{ppm}_v = \frac{P_w}{P_T} \cdot 10^6$$

$$\text{pp}_w = \text{ppm}_v \cdot \frac{M_w}{M_T}$$

Dove:

ppmv : concentrazione espressa in ppm vol/vol  
 ppw : concentrazione espressa in ppm massa/massa P<sub>w</sub> :  
 pressione di vapore dell'acqua  
 P<sub>T</sub> : pressione totale del sistema  
 M<sub>w</sub> : massa molare dell'acqua  
 M<sub>T</sub> : massa molare del gas matrice

In alternativa per gli strumenti più obsoleti potrebbe essere necessario ricavare la concentrazione espressa come ppmv in funzione del valore di punto di rugiada e della pressione, utilizzando uno specifico nomogramma.

## Metodo numero 4

### Determinazione dell'ossigeno in corrente gassosa mediante cella con ossido di Zirconio

#### A. SCOPO

Determinazione del titolo e della concentrazione dell'ossigeno in aria o correnti gassose.

#### B. CAMPO DI APPLICAZIONE

L'analizzatore con cella ad ossido di Zirconio è un apparecchio destinato alla misura della concentrazione dell'ossigeno nei gas inerti.

Sono disponibili due tipologie di analizzatori che si differenziano per il gas di riferimento:

- gas di riferimento Aria, per analisi di concentrazioni comprese tra 10 ppm e 50 % ed in particolare per concentrazioni comprese tra 19% e 22%;
- gas di riferimento Ossigeno, per l'analisi del titolo dell'Ossigeno in concentrazioni tra l'80% e 100%.

#### C. RIFERIMENTI

Manuale specifico dello strumento.

#### D. PRINCIPIO DEL METODO

Lo strumento funziona con due canali, da una parte passa il gas di riferimento, dall'altra il gas da analizzare.

La cella di misura è composta da una pellicola di Ossido di Zirconio stabilizzata sulla cella. Ad alta temperatura lo zirconio si comporta come l'elettrolita solido di una pila la cui F.E.M. a circuito aperto è regolata dalla legge di Nernst:

$$E = 2,3 \frac{RT}{F} \log_{10} \frac{P_1 O_2}{P_2 O_2} + C$$

Dove:

R è la costante dei gas perfetti T la temperatura assoluta

F la carica di Faraday

$P_1 O_2$  la pressione parziale dell'Ossigeno nel gas analizzato

$P_2 O_2$  la pressione parziale dell'Ossigeno nel gas di riferimento C è una costante propria della cella

Il gas di riferimento è Ossigeno ad alta purezza Grado 6.0  $P_2 O_2$  100% La temperatura di funzionamento della cella è di 850 °C

La suddetta formula porta alle seguenti precisazioni:

Il segnale della cella è logaritmico ed inversamente proporzionale al tenore di Ossigeno. La F.E.M. è funzione della differenza tra le pressioni parziali dell'ossigeno nei due rami della cella.

La F.E.M. varia in funzione della temperatura per questo la cella è mantenuta a temperatura costante.

## ***E. INTERFERENZE***

Il compito di mantenere la temperatura di funzionamento a 850° spetta a degli elettrodi di Platino, ciò comporta che la presenza di gas combustibili nel campione ( $H_2$ , CO ed idrocarburi) causa la combustione degli stessi in presenza di ossigeno, con conseguente variazione del segnale in uscita dalla cella.

## ***F. APPARECCHIATURE***

L'apparecchiatura è dotata di una cella con ossido di Zirconio ed opera per confronto con un riferimento gassoso. L'apparecchio funziona con energia elettrica.

### **F.1 Campionamento**

Il campionamento è effettuato a flusso continuo ed eguale per i due gas, riferimento e campione, in quanto differenze di flusso tra i due gas porterebbero ad errori di risposta dello strumento.

Il flusso quindi va controllato da due regolatori di flusso posti sulla sorgente del gas e misurato da due flussometri posti sullo strumento.

Le operazioni di calibrazione ed analisi devono essere condotte nel rispetto delle indicazioni del manuale dell'apparecchiatura.

### **F.2 Apparecchiatura**

Oltre allo strumento sopraindicato sono necessari i sistemi di regolazione del flusso per bombola ed il campione da analizzare montati sulla linea di alimentazione, i materiali devono essere compatibili con l'ossigeno, sono quindi necessarie tubazioni metalliche e riduttori a membrana metallica, non devono essere utilizzati materiali plastici.

### **F.3 Reagenti e gas di riferimento**

In dipendenza delle concentrazioni di ossigeno da analizzare si utilizzano i seguenti gas di riferimento:

- miscela a concentrazione certificata di ossigeno nel campo di uso dello strumento.
- ossigeno puro con titolo >99.999%



#### F.4 Procedimento

La misura è effettuata per confronto tra il gas di riferimento ed il campione in analisi. Utilizzando una miscela con concentrazione simile al campione è possibile utilizzare la calibrazione a punto singolo; in alternativa si può utilizzare la calibrazione dello strumento utilizzando due miscele di riferimento a diversa concentrazione, inferiore e superiore alla concentrazione presunta da verificare.

Si effettua periodicamente la calibrazione dello strumento, registrando i dati ottenuti ed eventualmente correggendo la risposta dello strumento in caso di variazione di segnale.

#### **G. ESPRESSIONE DEI RISULTATI**

Indicare sul rapporto di analisi il valore letto sullo strumento.

#### **Metodo numero 5**

#### **Determinazione di tracce di anidride carbonica in diversi gas permanenti – metodo per gascromatografia FID-MET.**

##### **A. SCOPO DEL METODO**

Determinazione di tracce di anidride carbonica in ossigeno, protossido d'azoto e aria per via gascromatografica con convertitore a metano e rilevatore a ionizzazione di fiamma.

##### **B. CAMPO DI APPLICAZIONE**

Determinazione di tracce di anidride carbonica (1 ÷ 500 ppm) in gas vari.

##### **C. RIFERIMENTI**

Supelco GC Bulletin 786C. SEMI  
C3.15-93

##### **D. PRINCIPIO DEL METODO**

Gascromatografia.

##### **E. INTERFERENZE**

Il metodo, come descritto, è selettivo.

##### **F. STRUMENTAZIONE**

F.1 Materiali: devono essere impiegati dispositivi di campionamento idonei, preferibilmente metallici.

F.2 Condizioni

F.2.1 La calibrazione e l'analisi devono essere condotte nel rispetto delle indicazioni del manuale dell'apparecchiatura.

F.2.2 Il campionamento viene condotto in modo da garantire un costante volume di gas di riferimento e di campione.

Le caratteristiche degli strumenti sono definite negli specifici manuali d'uso.

Di seguito si riportano ad esempio le caratteristiche costruttive di un sistema analitico di possibile utilizzo:

### F.3 Gascromatografo.

- F3.1 Colonna di acciaio 2m x 2mm impaccata con Poropack Q, 80-100 Mesh.
- F3.2 Gas di trasporto: elio con titolo 99,9996%. Flusso gas di trasporto: 40 – 70 ml/min e comunque tale, data l'efficienza della colonna, da consentire una buona separazione fra picco della CO<sub>2</sub> ed eventuale picco di N<sub>2</sub>O.
- F3.3 Gas per fiamma e metanatore: idrogeno 99,9995% con idrocarburi, CO e CO<sub>2</sub> < 0,1 ppm.
- F3.4 Aria per fiamma: aria per gascromatografia con contenuto di idrocarburi inferiore a 0,1 ppm.
- F3.5 Valvola di campionamento gas.
- F3.6 Valvola di inserimento del dispositivo di conversione del metano.
- F3.7 Rilevatore a ionizzazione di fiamma e sistema per la conversione in metano.
- F3.8 Temperatura camera colonne: 40 – 80 °C (vedere condizioni al punto precedente).
- F3.9 Temperatura di base del rilevatore: almeno 20 °C superiore alla temperatura della camera e almeno 10 °C inferiore alle temperature del rilevatore.
- F3.10 Temperatura corpo rivelatore 130 – 180 °C.
- F3.11 Regolazioni dei gas alla fiamma (aria e idrogeno) e al metanatore (idrogeno): riferirsi al manuale dell'apparecchiatura impiegata.
- F3.12 Volume serpentino di campionamento: tale da evitare, per il sistema considerato, la saturazione della colonna.
- F3.13 Amplificazione/attenuazione del segnale: tale da garantire un'altezza del picco del monossido di carbonio nel gas di riferimento non inferiore al 35% della scala del registratore oppure un'area pari al almeno 5000 unità di integrazione per ogni concentrazione.
- F3.14 Sistema di registrazione/integrazione.
- F3.15 Reagenti, materiali di riferimento.
- F3.16 Gas di riferimento: miscela di anidride carbonica in azoto con concentrazione differente non più del 20% dal valore atteso nel campione.
- F3.17 Procedimento:
- F3.18 Durante l'analisi il dispositivo di rilevazione viene escluso (attraverso la valvola di inserimento del metanatore) in corrispondenza dell'evoluzione dei composti ossidanti (O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O) che potrebbero danneggiare il sistema di conversione a metano.
- F3.19 Si procede con il metodo dello standard esterno e calibrazione a singolo punto.
- F3.20 Introdurre il gas di riferimento. Verificare che il picco dell'anidride carbonica soddisfi ai requisiti su indicati.
- F3.21 Introdurre il campione in esame e determinare l'area del picco dell'anidride carbonica.

### G. ESPRESSIONE DEI RISULTATI

- G.1 Indicare sul rapporto di analisi il valore misurato, l'identificativo dell'apparecchiatura e gli identificativi dei materiali di riferimento impiegati.
- G.2 La concentrazione dell'anidride carbonica nel campione e ricavabile dalla relazione:

$$C_{\text{campione}}(\%) = \frac{\text{Area}_{\text{campione}} \times C_{\text{riferimento}}}{\text{Area}_{\text{riferimento}}}$$

## **Metodo numero 6**

### **Determinazione del contenuto di monossido di carbonio in diversi gas permanenti – metodo per gascromatografia FID-MET.**

#### **A. SCOPO DEL METODO**

Determinazione di tracce di monossido di carbonio in ossigeno, azoto e aria con metodo analogo a quanto previsto dalla Farmacopea per la determinazione del medesimo analita nel protossido d'azoto e nell'anidride carbonica FU.

#### **B. CAMPO DI APPLICAZIONE**

Determinazione di tracce (1 ÷ 10 ppm) di monossido di carbonio in gas vari.

#### **C. RIFERIMENTI**

Farmacopea edizione corrente.  
Supelco GC Bulletin 786C.

#### **D. PRINCIPIO DEL METODO**

Gascromatografia.

#### **E. INTERFERENZE**

Il metodo, come descritto, è selettivo.

#### **F. STRUMENTAZIONE**

- F.1 Materiali: devono essere impiegati dispositivi di campionamento idonei, preferibilmente metallici.
- F.2 Condizioni:
  - F21 La calibrazione e l'analisi devono essere condotte nel rispetto delle indicazioni del manuale dell'apparecchiatura.
  - F22 Il campionamento viene condotto in modo da garantire un costante volume di gas di riferimento e di campione.  
Le caratteristiche degli strumenti sono definite negli specifici manuali d'uso.  
Di seguito si riportano ad esempio le caratteristiche costruttive di un sistema analitico di possibile utilizzo.
- F.3 Gascromatografo:
  - F31 Colonna di acciaio 2m x 4mm impaccata con setaccio molecolare per cromatografia con pori 0,5 mm (SM 5A, 80-100 Mesh).
  - F32 Gas di trasporto: elio con titolo 99,9996%. Flusso gas di trasporto: 40 – 70ml/min
  - F33 Gas per fiamma e metanatore: idrogeno 99,9995% con idrocarburi, CO e CO<sub>2</sub> < 0,1 ppm
  - F34 Aria per fiamma: aria per gascromatografia con contenuto di idrocarburi inferiore a 0,1 ppm.
  - F35 Valvola di campionamento gas.
  - F36 Valvola di inserimento del dispositivo di conversione del metano.
  - F37 Rilevatore a ionizzazione di fiamma e sistema per la conversione in metano.
  - F38 Temperatura camera colonne: 40 – 80 °C (vedere condizioni al punto precedente).

- F39 Temperatura rivelatore 130 – 180 °C.
- F3.10 Regolazioni dei gas alla fiamma (aria e idrogeno) e al metanatore (idrogeno): riferirsi al manuale dell'apparecchiatura impiegata.
- F3.11 Volume serpentino di campionamento: tale da evitare, per il sistema considerato, la saturazione della colonna.
- F3.12 Amplificazione/attenuazione del segnale: tale da garantire un'altezza del picco del monossido di carbonio nel gas di riferimento non inferiore al 35% della scala del registratore oppure un'area pari al almeno 5000 unità di integrazione per ogni ppm di concentrazione.
- F3.13 Sistema di registrazione/integrazione.
- F.4 Reagenti, materiali di riferimento.
- F4.1 Gas di riferimento: miscela di monossido di carbonio in azoto con concentrazione differente non più del 20% dal valore atteso nel campione.
- F.5 Procedimento:
- F5.1 Durante l'analisi il dispositivo di conversione in metano viene escluso (attraverso la valvola di inserimento di tale dispositivo) in corrispondenza dell'eluizione dei composti ossidanti (O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O) che potrebbero danneggiare lo stesso sistema di conversione.
- F5.2 Si procede con il metodo dello standard esterno e calibrazione a singolo punto.
- F5.3 Introdurre il gas di riferimento. Verificare che il picco del monossido di carbonio soddisfi ai requisiti indicati al punto F3.12.
- F5.4 Introdurre il campione in esame e determinare l'area del picco dell'anidride carbonica.

#### **A. ESPRESSIONE DEI RISULTATI**

- 7.1 Indicare sul rapporto di analisi il valore misurato come ricavato al punto successivo, l'identificativo dell'apparecchiatura e gli identificativi dei materiali di riferimento impiegati.
- 7.2 La concentrazione del monossido di carbonio nel campione e ricavabile dalla relazione:

$$C_{\text{campione}} = \frac{\text{Area}_{\text{campione}} \times C_{\text{riferimento}}}{\text{Area}_{\text{riferimento}}}$$

## **Metodo numero 7**

### **Determinazione del contenuto di anidride carbonica in vari gas permanenti metodo per gascromatografia e rivelatore a termoconducibilità.**

#### ***A. SCOPO DEL METODO***

Determinazione di tracce di anidride carbonica in ossigeno, azoto e aria attraverso gascromatografia e rivelatore a termoconducibilità. Il metodo è previsto dalla Farmacopea Ufficiale per la determinazione del medesimo analita nel protossido d'azoto medicinale.

#### ***B. CAMPO DI APPLICAZIONE***

Determinazione di tracce (10 ÷ 1000 ppm) di anidride carbonica in gas vari.

#### ***C. RIFERIMENTI***

Farmacopea edizione corrente.

#### ***D. PRINCIPIO DEL METODO***

Gascromatografia.

#### ***E. INTERFERENZE***

Il metodo, come descritto, è selettivo.

#### ***F. STRUMENTAZIONE***

F.1 Materiali: devono essere impiegati dispositivi di campionamento idonei, preferibilmente metallici.

F.2 Condizioni;

F21 La calibrazione e l'analisi devono essere condotte nel rispetto delle indicazioni del manuale dell'apparecchiatura.

F22 Il campionamento viene condotto in modo da garantire un costante volume di gas di riferimento e di campione.

Le caratteristiche degli strumenti sono definite negli specifici manuali d'uso.

Di seguito si riportano ad esempio le caratteristiche costruttive di un sistema analitico di possibile utilizzo:

F.3 Gascromatografo.

F31 Colonna di acciaio 3,5m x 2mm impaccata con etilvinilbenzene-divinilbenzene copolimero (Poropack Q, 80-100 Mesh).

F32 Gas di trasporto: elio con titolo 99,9996%. Flusso gas di trasporto: 15 – 50 ml/min e comunque tale da garantire la separazione netta dei picchi relativi alla CO<sub>2</sub> ed al N<sub>2</sub>O.

F33 Valvola di campionamento gas.

F34 Rilevatore a conducibilità termica.

F35 Sistema di registrazione/integrazione.

F36 Condizioni operative:

Temperatura camera colonne: 40 – 70 °C (vedere condizioni al punto precedente).

Temperatura rivelatore 90 °C.

Temperatura dei filamenti (o corrente o tensione, a seconda dei casi): riferirsi al manuale dell'apparecchiatura impiegata.

- F3.7 Volume serpentino di campionamento: tale da evitare, per il sistema considerato, la saturazione della colonna e consentire, pertanto, una separazione netta dei picchi del protossido d'azoto e dell'anidride carbonica.
- F3.8 Amplificazione/attenuazione del segnale: tale da garantire un'altezza del picco dell'anidride carbonica nel gas di riferimento non inferiore al 35% della scala del registratore oppure un'area pari al almeno 1000 unità di integrazione.
- F3.9 Reagenti, materiali di riferimento.  
Gas di riferimento: miscela di anidride carbonica in azoto con concentrazione differente non più del 20% dal valore atteso nel campione.
- F3.10 Procedimento:  
Si procede con il metodo dello standard esterno e calibrazione a singolo punto.  
Introdurre il gas di riferimento.  
Introdurre il campione in esame e determinare l'area del picco dell'anidride carbonica.

### ***G. ESPRESSIONE DEI RISULTATI***

- G.1 Indicare sul rapporto di analisi il valore misurato come ricavato al punto successivo, l'identificativo dell'apparecchiatura e gli identificativi dei materiali di riferimento impiegati.
- G.2 La concentrazione dell'anidride carbonica nel campione è ricavabile dalla relazione:

$$C_{\text{campione}} = \frac{\text{Area}_{\text{campione}} \times C_{\text{riferimento}}}{\text{Area}_{\text{riferimento}}}$$

## Metodo numero 8

**Determinazione dell'ossigeno in corrente gassosa con cella elettrochimica campo di concentrazione prossimo al 21%.**

### **A. SCOPO DEL METODO**

Determinazione dell'ossigeno quale componente nell'aria compressa oppure ricostituita per miscelazione.

### **B. CAMPO DI APPLICAZIONE**

Miscela di gas assimilabili ad aria (19-22% di O<sub>2</sub> in N<sub>2</sub> ed eventualmente argon ed elio).

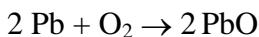
### **C. RIFERIMENTI**

Manuali degli strumenti, come ad esempio:  
Manuale analizzatore Teledyne mod. 320 Schede  
prodotto celle elettrochimiche Teledyne

### **D. PRINCIPIO DEL METODO**

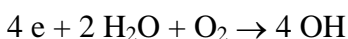
Gli analizzatori sono generalmente del tipo a flusso continuo.

L'ossigeno presente nella corrente gassosa reagisce, in ambiente alcalino (per diffusione attraverso membrane o per dissoluzione in elettrolita), con piombo metallico secondo la reazione globale.



Le reazioni agli elettrodi sono:

Reazione catodica:



Reazione anodica:



La corrente generata agli elettrodi, proporzionale alla concentrazione di ossigeno in prossimità degli elettrodi – e quindi alla sua pressione parziale nel circuito di analisi –, viene tradotta da un opportuno sistema di misura ed indicata da un indicatore connesso allo strumento (o facente parte di esso).

Limite inferiore di rilevabilità	1%
Limite superiore di rilevabilità	100%
(o 25% secondo le specifiche dell'apparecchio)	
Linearità	R <sup>2</sup> > 0,99
Riproducibilità	2% F.S.

## ***E. INTERFERENZE***

- E.1 Dipendenti dalle caratteristiche della cella: come regola generale esistono celle per gas inerti e celle che ammettono la presenza di gas acidi.
- E.2 Le specie ossidanti danno generalmente interferenza in funzione del loro potenziale redox.
- E.3 La pressione di campionamento determina la risposta dello strumento, è pertanto fondamentale eseguire l'analisi e la taratura alla stessa pressione di campionamento.

Le interferenze ai punti E.1 e E.2 sono da considerarsi non rilevanti all'interno dei limiti di applicabilità indicati al punto 1.

## ***F. STRUMENTAZIONE***

Il campionamento viene condotto a flusso continuo.

- F.1 Materiali: devono essere impiegati dispositivi di campionamento costituiti con materiali compatibili con una concentrazione di ossigeno intorno al 19 – 22%, sono pertanto impiegabili tutti i materiali, sono tuttavia da preferire i materiali metallici e, quale materiale sintetico, il Tygon®.
- F.2 Condizioni: La calibrazione e l'analisi devono essere condotte nel rispetto delle indicazioni del manuale dell'apparecchiatura.
- F.3 Analizzatori: a cella elettrochimica a flusso continuo e lettura diretta compatibili con la matrice da analizzare
- F.4 Reagenti, materiali di riferimento: Aria ambiente prelevata in condizioni di buona ventilazione (in cui siano da escludersi fenomeni di sotto – o sovraossigenazione e presenza di gas che possano provocare interferenze.
- F.5 Procedimento:
  - La misura viene effettuata per confronto fra un campione ed un riferimento al quale il campione deve essere idealmente uguale. E' pertanto applicabile la calibrazione a punto singolo.
  - Calibrare l'apparecchio con il gas di riferimento.
  - Misurare il contenuto di ossigeno nel campione da analizzare.

## ***G. ESPRESSIONE DEI RISULTATI***

Indicare sul rapporto di analisi il valore misurato dall'apparecchiatura, l'identificativo dell'apparecchiatura e gli identificativi dei materiali di riferimento impiegati.



## **Metodo numero 9**

**Determinazione del contenuto di anidride carbonica in corrente gassosa – metodo per gascromatografia a conducibilità termica.**

### **A. SCOPO DEL METODO**

Determinazione del titolo dell'anidride carbonica.

### **B. CAMPO DI APPLICAZIONE**

Determinazione dell'anidride carbonica in correnti gassose nelle quali essa è presente con tenore superiore o uguale al 98%.

### **C. PRINCIPIO DEL METODO**

Gascromatografia.

### **D. INTERFERENZE**

Il metodo è selettivo.

### **E. STRUMENTAZIONE**

E.1 Materiali: devono essere impiegati dispositivi di campionamento costruiti con materiali non permeabili ai gas, è preferibile l'acciaio inossidabile.

E.2 Condizioni:

E.2.1 L'analisi deve essere condotta nel rispetto delle indicazioni del manuale.

E.2.2 La pressione di campionamento deve essere la stessa pressione alla quale è stato calibrato il sistema al fine di evitare errate valutazioni.

Le caratteristiche degli strumenti sono definite negli specifici manuali d'uso.

Di seguito si riportano ad esempio le caratteristiche costruttive di un sistema analitico di possibile utilizzo:

E.3 Gascromatografo con:

E.3.1 Colonna a polimero (Poropack, Chromosorb); ca. 2m lunghezza.

E.3.2 Gas di trasporto elio a 20 – 40 ml/min.

E.3.3 Rilevatore a conducibilità termica.

E.3.4 Dispositivo di integrazione.

E.3.5 Reagenti, materiali di riferimento: CO<sub>2</sub> con titolo superiore al 99,995%.

E.3.6 Procedimento:

Introdurre il gas descritto al punto 5.4.1 registrando l'area di picco principale.

Introdurre il campione nelle stesse condizioni del riferimento e registrare l'area del picco con tempo di ritenzione pari a quello del picco principale del riferimento.

### **F. ESPRESSIONE DEI RISULTATI**

F.1 L'area del picco corrispondente all'anidride carbonica nel cromatografo del campione deve essere non inferiore al 99,5% dell'area del picco dell'anidride carbonica nel riferimento.

F.2 Indicare sul rapporto di analisi il valore misurato dall'apparecchiatura e l'identificativo dell'apparecchiatura stessa.

## **6. ALLEGATI**

- **Allegato 1: Esempi di convalida metodo alternativo**
- **Allegato 2: Tabella di conversione umidità: parti per milione su volume - °C Dew Point**

## **Allegato 1: Esempi di convalida metodo alternativo**

### **ESEMPIO: METODO 2**

#### **CONVALIDA DELLA METODICA TERMOCONDUCEBILITA' PER IL CONTROLLO DEL TITOLO N<sub>2</sub>O**

##### **1. Scopo della convalida**

L'adozione di un metodo analitico diverso da quello indicato in Farmacopea Ufficiale richiede la verifica che il metodo alternativo fornisca risultati coerenti con quello di FU, tramite la convalida del metodo stesso.

Nella monografia della FU, per la determinazione del titolo N<sub>2</sub>O, viene indicato il metodo analitico IR; lo scopo del presente documento è convalidare il metodo analitico TC (Termoconducibilità) da usare per il controllo in process del titolo N<sub>2</sub>O, in alternativa a quello FU. Il motivo è la maggior stabilità e robustezza dello strumento TC, che lo rende più idoneo alle misure "in continuo" h24.

##### **2. Protocollo di convalida**

###### **2.1. Principi della metodica TC**

Dal punto di vista teorico, devono essere tenuti in considerazione i seguenti aspetti:

- la corrente gassosa da analizzare deve essere definita rispetto alle specie che la compongono,
- deve essere certa la stazionarietà dei rapporti molari relativi delle specie che costituiscono il completamento dell'analita,
- la calibrazione deve essere effettuata con miscele di riferimento con complemento all'analita avente la composizione attesa nella corrente gassosa da analizzare.

Il metodo TC non è specifico, pertanto è importante che sia garantito il rispetto delle suddette condizioni.

Il sensore TC è costituito da due camere, una per il gas di riferimento (a conducibilità termica nota) e una per il gas campione. Ogni camera contiene una copia di filamenti riscaldati, lati opposti di un ponte di Wheatstone, la cui resistenza dipende dalla temperatura.

La corrente gassosa che lambisce i sensori ne altera la temperatura in funzione della sua conducibilità termica. In conseguenza di ciò varia la resistenza elettrica del sensore sbilanciando quindi il circuito di misura del ponte.

La corrente elettrica conseguente allo sbilanciamento del ponte genera un segnale che, opportunamente amplificato e tradotto, fornisce l'indicazione dello strumento.

In fase di calibrazione vengono impostati almeno i due punti estremi di una retta di lavoro (segnale in funzione della concentrazione di analita): zero vs. riferimento e fondo scala vs. riferimento.

Il segnale del campione incognito viene reso come concentrazione per interpolazione lineare del segnale ottenuto dal confronto fra campione e riferimento sulla retta di calibrazione.

## 2.2. Range di misura e campioni

Il range di misura per la convalida del metodo è stato identificato fra 95% e 100%, in funzione delle specifiche FU ( $\geq 98\%$ ) e della scala dello strumento stesso (scala 95-100%).

Convenzionalmente si intende come “zero” il limite inferiore della scala pari a 95%. Quindi come gas standard per la calibrazione dello “zero” sarà utilizzata la BB campione 95%.

Nelle prove della convalida, il gas standard 95% serve anche come test “negativo” di valore ampiamente al di sotto del limite di specifica FU.

I gas standard impiegati sono:

- Bombola standard N<sub>2</sub>O 99,998 %
- Bombola standard miscela N<sub>2</sub>O 98 % resto N<sub>2</sub>
- Bombola standard miscela N<sub>2</sub>O 95 % resto N<sub>2</sub>

## 2.3. Procedimento e materiali

Devono essere rispettate le seguenti condizioni:

- analizzatore a cella TC a flusso continuo e lettura diretta compatibile con la matrice da analizzare,
- campionamento del gas effettuato a flusso continuo,
- la pressione di campionamento deve essere la stessa alla quale è stato calibrato il sistema,
- il flusso del campione deve essere lo stesso impostato in fase di calibrazione,
- i dispositivi di campionamento impiegati (sampling) devono essere costruiti con materiali non permeabili al gas (acciaio inox o pvc).

Procedimento:

- calibrare lo strumento con i gas standard normalmente usati per la calibrazione,
- alimentare lo strumento con la corrente gassosa da sottoporre a misurazione, mantenendo come *reference gas* il gas standard impiegato per la calibrazione.

Effettuare, con la frequenza di campionamento normale (ogni 40 sec) e per periodi di 2 ore per ogni test le seguenti prove:

Test n.	Sample	Giorno	Turno	Totale ore	Operatore
1-a	BB 100%	1	1°	2	1
1-b	BB 100%	1	2°	2	2
2	BB 98%	2	1°	2	1
3	BB 95%	2	2°	2	2

Le 2 ore di ogni prova saranno costituite da un'ora di misura, un'ora di intervallo e un'altra ora di misura.

Le prove di convalida devono essere eseguite in condizioni ambientali analoghe a quelle presenti durante la normale produzione. Le bombole dei gas standard devono essere acclimatate nell'area per almeno 24 ore.

All'inizio di ogni intervallo orario di prova sarà rilevata la temperatura all'interno dell'armadio e la temperatura della BB sample, mediante un pirometro certificato.

I materiali da utilizzare per la convalida sono i seguenti:

- Analizzatore a termo-conducibilità,
- Data logger,
- Bombola di gas standard di calibrazione “100” N<sub>2</sub>O 99,998%,
- Bombola di gas standard N<sub>2</sub>O 98,1% + N<sub>2</sub> 1,9%,
- Bombola di gas standard di calibrazione “zero” N<sub>2</sub>O 95,0% + N<sub>2</sub> 5%,
- Pirometro certificato per la rilevazione di Temperatura armadio e Temperatura bombola sample.

#### **2.4. Raccolta dati e registrazione dei risultati**

Registrare i dati relativi alla calibrazione periodica dell'analizzatore.

Registrare i dati delle condizioni ambientali e operative relative ai test di convalida.

Registrare le misure effettuate durante i test di convalida.

#### **2.5. Caratteristiche metrologiche**

Sono considerate le caratteristiche metrologiche normalmente valutate nell'analisi del titolo, come proposto dalla linea Guida di riferimento ICHQ2:

-Accuratezza

-Precisione / Ripetibilità

-Linearità

-Robustezza.

##### **2.5.1. Accuratezza**

**Criteri di accettazione:**

Affinché sia considerata adeguata, la *Recovery %* deve essere compresa tra il 90% e il 110%.

##### **2.5.2. Precisione**

**Ripetibilità**

**Criteri di accettazione:**

RSD  $\leq$  0,2%

**Riproducibilità**

**Criteri accettazione:**

I risultati devono differire di un valore  $\leq$  0,4%

##### **2.5.3. Linearità**

**Criteri di accettazione:**

R<sup>2</sup> > 0,99

### 2.5.4. Robustezza

#### Criteri di accettazione:

È accettabile qualunque valore che abbia una differenza inferiore o uguale all'errore di lettura dello strumento.

### 2.5.5. Confronto tra controllo in process e analisi di rilascio lotti

Sarà effettuato un confronto tra le misure del titolo N<sub>2</sub>O con metodo TC e quelle effettuate con IR

#### Criteri di accettazione:

si ritiene accettabile una differenza tra i risultati non superiore a  $\pm 0,4\%$ .

## 3. Esecuzione e risultati delle prove

Le prove sono state effettuate secondo il seguente programma:

Test n.	Sessione	Campione	Giorno	Durata Acquisizione
1-a	1	99,9%		1h
	2	99,9%		1h
1-b	3	99,9%		1h
	4	99,9%		1h
2	5	98,1%		1h
	6	98,1%		1h
3	7	95,0%		1h
	8	95,0%		1h

I raw data e i certificati delle bombole campione devono essere allegati alla convalida.

### 3.1. Accuratezza

Le statistiche sui risultati, relative a questa caratteristica, sono riassunte nella seguente tabella:

Test n.	Sessione	Campione (%)	Media Misure (%)	Recovery (%)	Criterio Accettazione (%)	Conforme (S/N)
1-a	1	99,9	99,91	100,01	Recovery compresa tra 90% e 110%	S
	2	99,9	99,92	100,02		S
1-b	3	99,9	99,92	100,02		S
	4	99,9	99,92	100,02		S

2	5	98,1	98,13	100,13		S
	6	98,1	98,12	100,12		S
3	7	95,0	95,11	100,11		S
	8	95,0	95,12	100,12		S

Il criterio di accettazione risulta rispettato.

### 3.2. Precisione

Sono state valutate le caratteristiche di ripetibilità e riproducibilità.

#### 3.2.1. Ripetibilità

Le statistiche sui risultati, relative a questa caratteristica, sono riassunte nella seguente tabella:

Test n.	Sessione	Campione (%)	Media Misure (%)	Deviazione Standard	RSD (%)	Criterio Accettazione (%)	Conforme (S/N)
1-a	1	99,9%	99,92	0,0099	0,0099	< 0,4	S
	2	99,9%					
1-b	3	99,9%	99,92	0,0092	0,0092		S
	4	99,9%					
2	5	98,1%	98,12	0,0760	0,0774		S
	6	98,1%					
3	7	95,0%	95,11	0,0283	0,0298		S
	8	95,0%					

Il criterio di accettazione risulta rispettato.

#### 3.2.2. Riproducibilità

Le statistiche sui risultati, relative a questa caratteristica, sono riassunte nella seguente tabella:

Test n.	Sessione	Operatore	Campione (%)	Media Misure (%)	Differenza (%)	Criterio Accettazione (%)	Conforme (S/N)
1-a	1	Livio	99,9	99,91	0,01	< 0,4	S
1-b	3	Giacomo	99,9	99,92			
1-a	2	Livio	99,9	99,92	0		S
1-b	4	Giacomo	99,9	99,92			

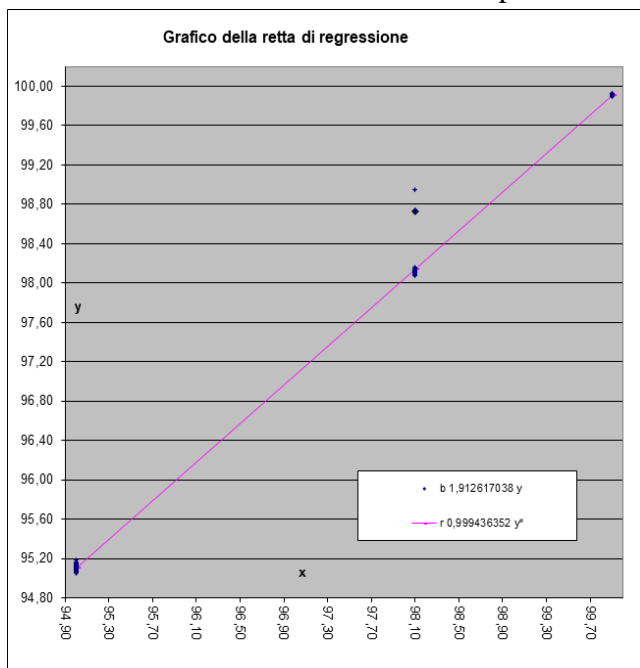
Il criterio di accettazione risulta rispettato.

### 3.3. Linearità

Le statistiche sui risultati, relative a questa caratteristica, sono riassunte nella seguente tabella:

Pendenza Retta	Intercetta	Coefficiente di Pearson	$R^2$	Criterio Accettazione	Conforme (S/N)
m	b	R			
0,980911	1,912617038	0,999436352	0,998873022	$R^2 > 0,99$	S

Il criterio di accettazione risulta rispettato.



Raw Data relativi alla Linearità:

Test n.	Sessione	Campione	Giorno
1-a	1	99,9%	
2	5	98,1%	
3	7	95,0%	

### 3.4. Robustezza

La variabile operativa che potrebbe avere un'influenza sulle misure è la temperatura ambiente all'interno dell'armadio dove è alloggiato lo strumento (soggetta ad una variazione giornaliera di cr. 4°C e stagionale di cr. 8°C). L'analizzatore TC è soggetto a calibrazione periodica.

La scheda tecnica dell'analizzatore dichiara una temperatura operativa ammessa tra 0°C e 50°C e una garanzia di accuratezza, dopo calibrazione, entro un intervallo di 4°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ).

I test effettuati per la convalida hanno mostrato che la variazione massima occorsa di 4 °C ha avuto un impatto sui risultati assolutamente non apprezzabile.



La statistica dei dati storici del Titolo N<sub>2</sub>O eseguito con TC hanno un andamento molto stabile e coerente con le analisi del titolo effettuate nello stesso periodo con il metodo IR (FU), come mostrato nella seguente tabella:

	Media	Varianza
Analisi titolo N <sub>2</sub> O CIP	99,82%	0,05%
Analisi titolo N <sub>2</sub> O per rilascio dei lotti	99,83%	0,1%

### 3.5. *Confronto tra controllo in process e analisi di rilascio lotti*

A controprova della correlazione tra le analisi del titolo N<sub>2</sub>O eseguite con metodica TC e quelle eseguite con metodica IR, abbiamo confrontato i dati relativi a tre lotti giornalieri, riassunti nella seguente tabella:

Valore Titolo N <sub>2</sub> O IR	Valore Titolo N <sub>2</sub> O TC	Differenza (≤ 0,4)	Esito correlazione
99,74	99,70	0,04	positivo
99,83	99,72	0,11	positivo
99,74	99,71	0,03	positivo

Il risultato del confronto sui tre lotti è considerato positivo.

In base alle considerazioni suddette, la valutazione complessiva sulla robustezza del metodo TC per l'analisi Titolo N<sub>2</sub>O è positiva.

## 4. **Esito complessivo della convalida**

In base ai risultati positivi dei test pianificati ed eseguiti, il metodo analitico Termoconducibilità (TC) si considera idoneo per la misura del titolo N<sub>2</sub>O della produzione.

## **ESEMPIO: METODO 3**

### **CONVALIDA DELLA METODO CAPACITIVO PER LA DETERMINAZIONE DELL'H<sub>2</sub>O IN O<sub>2</sub> E IN N<sub>2</sub>**

#### **1. Premessa e scopo**

L'adozione di un metodo analitico, differente da quello proposto in Farmacopea per la determinazione di titolo e impurezze dei gas F.U., impone la verifica che il metodo in questione fornisca risultati in linea col metodo ufficiale, tramite la convalida del metodo stesso.

Nelle monografie della F.U. viene indicato, per la determinazione di acqua (H<sub>2</sub>O) in ossigeno (O<sub>2</sub>) e in azoto (N<sub>2</sub>), il metodo analitico con igrometro elettrolitico.

Scopo di questo documento è convalidare il metodo analitico capacitivo per determinazione di acqua (H<sub>2</sub>O) in ossigeno (O<sub>2</sub>) e in azoto (N<sub>2</sub>); in particolare:

- definire i parametri di convalida e stabilire i criteri di accettazione;
- confrontare i valori derivanti dal metodo analitico indicato da F.U. col metodo capacitivo e stabilire la validità del metodo analitico capacitivo.

#### **2. Metodologia di analisi**

##### **2.1. Materiali**

- Bombola matr. 201759, ossigeno 5.0
- Bombola matr. 166810, ossigeno 5.0
- Bombola matr. DL 1222099-1, ossigeno 2.5
- Bombola matr. Simmel 1334-7, ossigeno 2.5
- Bombola matr. Simmel 2335590, ossigeno 2.5
- Bombola matr. DL 11 502050, azoto 6.0
- Bombola matr. DK 10 632152, azoto 6.0
- Bombola matr. Simmel 098005653, azoto 2.5
- Bombola matr. DL 078999002, azoto 2.5
- Bombola matr. DL 0098778980, azoto 2.5
- Analizzatore igrometro capacitivo: Modello Serie 35 Panametrics
- Analizzatore igrometro capacitivo: Modello Alphamoisture SYSTECH Model 2000-1
- Analizzatore igrometro elettrolitico: Modello Aquavolt

##### **2.2. Scelta del range di misura**

*0,1 ppm – 20 ppm*

Il range di misura per la convalida del metodo è scelto è fra 0,1 ppm e 20 ppm di H<sub>2</sub>O in ossigeno ed in azoto, a riproduzione del normale campo di utilizzo degli analizzatori in questione.

In particolare, il limite inferiore rappresenta il valore più basso abitualmente rilevato, mentre quello superiore rappresenta una concentrazione di H<sub>2</sub>O che, seppur plausibile, è difficilmente raggiungibile per il processo di produzione dei gas medicinali ossigeno e azoto.

È da ritenere infatti improbabile il raggiungimento del valore di 67 ppm, limite di F.U., durante la produzione per le caratteristiche chimico fisiche della produzione stessa.

### 2.3. *Campioni*

#### *Ossigeno*

▪ Bombola matr. 201759, ossigeno 5.0:	H <sub>2</sub> O	<b>0,1 ppm</b>
▪ Bombola matr. 166810, ossigeno 5.0:	H <sub>2</sub> O	<b>1,03 ppm</b>
▪ Bombola matr. DL 1222099-1, ossigeno 2.5:	H <sub>2</sub> O	<b>5,10 ppm</b>
▪ Bombola matr. Simmel 1334-7, ossigeno 2.5:	H <sub>2</sub> O	<b>10,08 ppm</b>
▪ Bombola matr. Simmel 2335590, ossigeno 2.5:	H <sub>2</sub> O	<b>20,03 ppm</b>

#### *Azoto*

▪ Bombola matr. DL 11 502050, azoto 6.0:	H <sub>2</sub> O	<b>0,1 ppm</b>
▪ Bombola matr. DK 10 632152, azoto 6.0:	H <sub>2</sub> O	<b>1,05 ppm</b>
▪ Bombola matr. Simmel 098005653, azoto 2.5:	H <sub>2</sub> O	<b>5,02 ppm</b>
▪ Bombola matr. DL 078999002, azoto 2.5:	H <sub>2</sub> O	<b>10,30 ppm</b>
▪ Bombola matr. DL 0098778980, azoto 2.5:	H <sub>2</sub> O	<b>20,06 ppm</b>

I campioni sopra indicati sono analizzati e certificati dall'analizzatore elettrolitico, secondo F.U. I valori trovati rappresenteranno il *reference standard*.

### 2.4. *Metodo*

Tarare l'analizzatore operante con metodo capacitivo (da convalidare). Effettuare 3 misure su ogni bombola (per determinare la media di ciascuna concentrazione).

Effettuare le misure, per ogni bombola, a distanza di 1 ora, effettuate dallo stesso operatore, nello stesso giorno.

### 2.5. *Accuratezza*

#### **Criteri di accettazione:**

Affinché sia considerata adeguata, la *Recovery %* deve essere compresa tra il 90% e il 110%

### 2.6. *Precisione*

#### **Ripetibilità**

#### **Criteri di accettazione:**

RSD ≤ 0,2%

### **2.6.1. Riproducibilità:**

**Metodo:**

Condurre l'analisi sui campioni con lo stesso metodo analitico in 2 laboratori differenti (Lab.1 e Lab.2).

**Criteri accettazione:**

Per l'analisi in oggetto, in via restrittiva si sceglie una tolleranza di lettura dello strumento di  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ .

### **2.7. Linearità**

**Criteri di accettazione:**

$R^2 > 0,99$

### **2.8. Robustezza**

**Metodo:**

Introdurre una variazione di temperatura nell'ambiente in cui sono allocati gli strumenti di analisi e valutare la robustezza confrontando i risultati ottenuti prima e dopo l'introduzione della variazione.

**Criteri accettazione:**

È accettato qualsiasi valore che abbia una differenza inferiore o uguale all'errore di lettura dello strumento.

Per l'analisi in oggetto, in via restrittiva si sceglie una tolleranza di lettura dello strumento di  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ .

## **3. Risultati ossigeno**

Le misure sono state effettuate in data xx/xx/20xx presso il laboratorio di controllo qualità (Lab. 1). Le misure relative alla robustezza,  $T = 4^{\circ}\text{C}$ , sono state effettuate in data xx/xx/20xx.

Analizzatore igrometro capacitivo: Modello Serie 35 Panametrics. Errore strumento  $\pm 3^{\circ}\text{C}$

Per la determinazione della riproducibilità, le misure sono state effettuate in data xx/xx/20xx presso il laboratorio di controllo qualità (Lab. 2).

Analizzatore igrometro capacitivo: Modello Aphamoisture SYSTECH Model 2000. Errore strumento  $\pm 1^{\circ}\text{C}$

### **3.1. Accuratezza**

#### **Bassa concentrazione**

**H<sub>2</sub>O 0,10 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,10	100	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**H<sub>2</sub>O 1,03 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
1,0 ppm (-76.1°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,00	97	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**Media concentrazione****H<sub>2</sub>O 5,10 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
5.1 ppm (-65.3°C)	5.3 ppm (-65°C)	5.3 ppm (-65.1°C)	5,23	102	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**H<sub>2</sub>O 10.08 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
10,0 ppm (-60.5°C)	9.6 ppm (-60.8°C)	9.4 ppm (-60.9°C)	9,67	96	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**Alta concentrazione****H<sub>2</sub>O 20.03 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
20,0 ppm (-55.3°C)	19.0 ppm (-55.8°C)	19.0 ppm (-55.7°C)	19,33	96	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**3.2. Precisione****3.2.1. Ripetibilità****H<sub>2</sub>O 0,10 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,10 (-89.93)	0,06	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**H<sub>2</sub>O 1,03 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
1,0 ppm (-76.1°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,00 (-75.97)	0,15	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**H<sub>2</sub>O 5,10 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
5.1 ppm (-65.3°C)	5.3 ppm (-65°C)	5.3 ppm (-65.1°C)	5,23 (-65,13)	0,23	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**H<sub>2</sub>O 10.08 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
10,0 ppm (-60.5°C)	9.6 ppm (-60.4°C)	9.4 ppm (-60.5°C)	9,67 (-60,47)	0,09	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**H<sub>2</sub>O 20.03 ppm**

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
20,0 ppm (-55.3°C)	19.0 ppm (-55.8°C)	19.0 ppm (-55.7°C)	19,33 (-55,6)	0,48	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

**3.2.2. Riproducibilità****H<sub>2</sub>O 0,10 ppm**

<b>Lab1</b>					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	conforme
0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,10 (-89.93)	0,14	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Lab2</b>					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media		
0,1 ppm (-90.2°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,10 (-90.07)		

**H<sub>2</sub>O 1,03 ppm**

<b>Lab1</b>					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	conforme
1,0 ppm (-76.1°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,00 (-75.97)	0,09	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Lab2</b>					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media		
1,0 ppm (-76.1°C)	1,0 ppm (-76°C)	1,0 ppm (-76.0°C)	1,00 (-76.06)		

### H<sub>2</sub>O 5,10 ppm

Lab1					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	conforme
5.1 ppm (-65.3°C)	5.3 ppm (-65°C)	5.3 ppm (-65.1°C)	5,23 (-65,13)	0,06	SI☒NO☐
Lab2					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	0,06	SI☒NO☐
5.1 ppm (-65.2°C)	5.3 ppm (-65°C)	5.3 ppm (-65°C)	5.23 (-65,07)		

### H<sub>2</sub>O 10.08 ppm

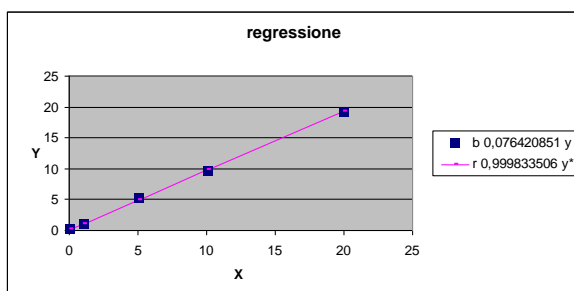
Lab1					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	conforme
10,0 ppm (-60.5°C)	9.6 ppm (-60.4°C)	9.4 ppm (-60.5°C)	9,67 (-60,47)	0,06	SI☒NO☐
Lab2					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	0,06	SI☒NO☐
9,8 ppm (-60.6°C)	9.8 ppm (-60.6°C)	9.6 ppm (-60.4°C)	9,73 (-60,53)		

### H<sub>2</sub>O 20.03 ppm

Lab1					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	conforme
20,0 ppm (-55.3°C)	19.0 ppm (-55.8°C)	19.0 ppm (-55.7°C)	19,33 (-55,60)	0,20	SI☒NO☐
Lab2					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	0,20	SI☒NO☐
20,0 ppm (-55.2°C)	19.0 ppm (-55.8°C)	20.0 ppm (-55.2°C)	19.67 (-55,40)		

### 3.3. Linearità

m	b	R
0,961692	0,076421	0,999834
x	y	y*
0,1	0,1	0,17259
1,03	1	1,066964
5,1	5,23	4,981051
10,08	9,67	9,770279
20,03	19,33	19,33912



<b>R<sup>2</sup> calcolato</b>	<b>R<sup>2</sup> teorico</b>	<b>conforme</b>
R <sup>2</sup> = 0,999668	R <sup>2</sup> > 0,99	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

### 3.4. Robustezza

<b>T = 15 °C</b>					
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>
0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,10 (-89.93)	0,03	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>T = 4 °C</b>					
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>		
0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,10 (-89.96)		

<b>T = 15 °C</b>					
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>
5.1 ppm (-65.3°C)	5.3 ppm (-65.0°C)	5.3 ppm (-65.1°C)	5,23 (-65,13)	0,10	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>T = 4 °C</b>					
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>		
5.3 ppm (-65.1°C)	5.3 ppm (-65.0°C)	5.3 ppm (-65.0°C)	5.30 (-65,03)		

<b>T = 15 °C</b>					
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>
20,0 ppm (-55.3°C)	19.0 ppm (-55.8°C)	19.0 ppm (-55.7°C)	19,33 (-55,60)	0,24	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>T = 4 °C</b>					
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>		
20,0 ppm (-55.2°C)	19.0 ppm (-55.7°C)	20.0 ppm (-55.2°C)	19.67 (-55.36)		



#### 4. Risultati Azoto

Le misure sono state effettuate in data xx/xx/20xx presso il laboratorio di controllo qualità (Lab. 1). Le misure relative alla robustezza, T = 4°C, sono state effettuate in data xx/xx/20xx. Analizzatore igrometro capacitivo: Modello Serie 35 Panametrics. Errore ±3°C

Per la determinazione della riproducibilità, le misure sono state effettuate in data xx/xx/20xx presso il laboratorio di controllo qualità (Lab. 2). Analizzatore igrometro capacitivo: Alphamoisture SYSTECH Model 2000. Errore ±1°C

##### 4.1. Accuratezza

###### Bassa concentrazione

###### H<sub>2</sub>O 0,10 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
0,1 ppm (- 90.1°C)	0,1 ppm (- 89.9°C)	0,1 ppm (- 89,9°C)	0,10	100	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

###### H<sub>2</sub>O 1,05 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
1,0 ppm (- 76.0°C)	1,0 ppm (- 75.9°C)	1,0 ppm (- 75.9°C)	1,00	95	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

###### Media concentrazione

###### H<sub>2</sub>O 5,02 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
5.3 ppm (-65 °C)	5.3 ppm (-65 °C)	5.3 ppm (- 65.1°C)	5,30	105	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

###### H<sub>2</sub>O 10.30 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
10,0 ppm (- 60.5°C)	9.7 ppm (- 60.7°C)	9.4 ppm (- 60.9°C)	9,70	94	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

###### Alta concentrazione

###### H<sub>2</sub>O 20.06 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	90<Recovery %<110	conforme
20,0 ppm (-55.4°C)	19.0 ppm (-55.6°C)	19.0 ppm (-55.7°C)	19,33	95	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

#### 4.2. Precisione

##### 4.2.1. Ripetibilità

###### H<sub>2</sub>O 0,10 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
0,1 ppm (-90.1°C)	0,1 ppm (-89.9°C)	0,1 ppm (-89,9°C)	0,10 (-89.97)	0,13	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

###### H<sub>2</sub>O 1,05 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
1,0 ppm (-76.0°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,00 (-75.93)	0,08	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

###### H<sub>2</sub>O 5,02 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
5.3 ppm (-65°C)	5.3 ppm (-65°C)	5.3 ppm (-65.1°C)	5,30 (-65.03)	0,09	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

###### H<sub>2</sub>O 10.30 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
10,0 ppm (-60.5°C)	9.7 ppm (-60.7°C)	9.4 ppm (-60.9°C)	9,70 (-60.70)	0,33	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

###### H<sub>2</sub>O 20.06 ppm

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	RSD<2%	conforme
20,0 ppm (-55.4°C)	19.0 ppm (-55.6°C)	19.0 ppm (-55.7°C)	19,33 (-55.57°C)	0,27	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

##### 4.2.2. Riproducibilità

###### H<sub>2</sub>O 0,10 ppm

Lab1					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	Δ<1°C	conforme
0,1 ppm (-	0,1 ppm (-	0,1 ppm (-	0,10 (-89.97)	0,10	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

90.1°C)	89.9°C)	89,9°C)		
<b>Lab2</b>				
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>	
0,1 ppm (-90.1°C)	0,1 ppm (-90.1°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,10 (-90.07)	

### H<sub>2</sub>O 1,05 ppm

<b>Lab1</b>					
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>
1,0 ppm (-76.0°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,0 ppm (-75.9°C)	1,00 (-75.93)	0,17	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Lab2</b>					
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>		
1,0 ppm (-76.1°C)	1,0 ppm (-76.1°C)	1,0 ppm (-76.1°C)	1,00 (-76.10)		

### H<sub>2</sub>O 5,02 ppm

<b>Lab1</b>					
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>
5.3 ppm (-65°C)	5.3 ppm (-65°C)	5.3 ppm (-65.1°C)	5,30 (-65.03)	0,44	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Lab2</b>					
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>		
5.0 ppm (-65.4°C)	5.0 ppm (-65.4°C)	5.0 ppm (-65.5°C)	5,00 (-65.47)		

### H<sub>2</sub>O 10.30 ppm

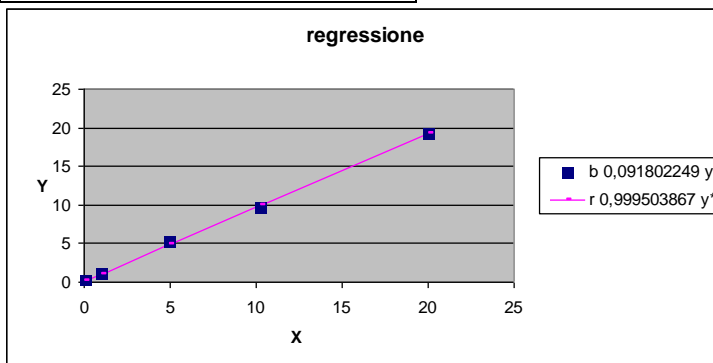
<b>Lab1</b>					
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>
10,0 ppm (-60.5°C)	9.7 ppm (-60.7°C)	9.4 ppm (-60.9°C)	9,70 (-60.70)	0,27	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Lab2</b>					
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>		
10,0 ppm (-60.5°C)	10,0 ppm (-60.5°C)	10,0 ppm (-60.4°C)	10,0 (-60.43)		

### H<sub>2</sub>O 20.06 ppm

<b>Lab1</b>					
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>
20,0 ppm (-55.4°C)	19.0 ppm (-55.6°C)	19.0 ppm (-55.7°C)	19,33 (-55.57°C)	0,27	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>Lab2</b>					
<b>1 analisis</b>	<b>2 analisis</b>	<b>3 analisis</b>	<b>media</b>		
20,0 ppm (-55.3°C)	20.0 ppm (-55.3°C)	20.0 ppm (-55.3°C)	20,00 (-55.30°C)		

#### 4.3. Linearità

<b>m</b>	<b>b</b>	<b>r</b>
0,957322	0,091802	0,999504
<b>x</b>	<b>y</b>	<b>y*</b>
	0,1	0,1 0,187534
	1,05	1 1,096991
	5,02	5,3 4,897561
	10,3	9,7 9,952223
	20,06	19,33 19,29569



<b>R<sup>2</sup> calcolato</b>	<b>R<sup>2</sup> teorico</b>	<b>conforme</b>
R <sup>2</sup> = 0,999008	R <sup>2</sup> > 0,99	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

#### 4.4. Robustezza

##### H<sub>2</sub>O 0,10 ppm

<b>T = 15 °C</b>							
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>		
0,1 ppm (-90,1°C)	0,1 ppm (-89,9°C)	0,1 ppm (-89,9°C)	0,10 (-89,97)	0,03	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
<b>T = 4 °C</b>							
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>				
0,1 ppm (-90°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,1 ppm (-90°C)	0,10 (-90,00)				

##### H<sub>2</sub>O 1,05 ppm

<b>T = 15 °C</b>					
<b>1 analisi</b>	<b>2 analisi</b>	<b>3 analisi</b>	<b>media</b>	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	<b>conforme</b>
1,0 ppm (-76,0°C)	1,0 ppm (-75,9°C)	1,0 ppm (-75,9°C)	1,00 (-75,93)	0,16	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
<b>T = 4 °C</b>					

1 analisi	2 analisi	3 analisi	media		
1,0 ppm (-76.2°C)	1,0 ppm (-76.2°C)	1,0 ppm (-76.1°C)	1,00 (-76.13)		

### H<sub>2</sub>O 5,02 ppm

T = 15 °C					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	conforme
5.3 ppm (-65 °C)	5.3 ppm (-65 °C)	5.3 ppm (-65.1 °C)	5,30 (-65.03)	0,27	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
T = 4 °C					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media		
5.0 ppm (-65.4 °C)	5.0 ppm (-65.4 °C)	5.3 ppm (-65.1 °C)	5,10 (-65.30)		

### H<sub>2</sub>O 10.30 ppm

T = 15 °C					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	conforme
10,0 ppm (-60.5°C)	9.7 ppm (-60.7°C)	9.4 ppm (-60.9°C)	9,70 (-60.70)	0,40	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
T = 4 °C					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media		
11,0 ppm (-60.1°C)	11,0 ppm (-60.1°C)	9.7 ppm (-60.7°C)	10,57 (-60.30)		

### H<sub>2</sub>O 20.06 ppm

T = 15 °C					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media	$\Delta < 1^\circ\text{C}$	conforme
20,0 ppm (-55.4°C)	19.0 ppm (-55.6 °C)	19.0 ppm (-55.7°C)	19,33 (-55.57°C)	0,24	SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
T = 4 °C					
1 analisi	2 analisi	3 analisi	media		
20,0 ppm (-55.4°C)	19.0 ppm (-55.4 °C)	19.0 ppm (-55.8°C)	19,33 (-55.33°C)		

## 5. Riepilogo dei risultati

In base ai risultati sopra riportati, il metodo analitico capacitivo per la determinazione dell'H<sub>2</sub>O nei gas ossigeno ed azoto FU è da considerarsi convalidato.

## **Allegato 2 - Tabella di conversione umidità: parti per milione su volume - °C Dew Point**

Per il monitoraggio e l'analisi dell'umidità sono utilizzati analizzatori che possono fornire un valore di umidità espresso in parti per milione su volume (ppm/vol) oppure in °C Dew Point.

Di seguito si riporta tabella di conversione delle due unità di misura:

<b>°C D.P.</b>	<b>ppm/vol</b>
-79	0,6
-76	1
-75	1,2
-74	1,4
-73	1,7
-72	2
-71	2,4
-70	2,5
-69	3
-68	3,5
-67	4,2
-66	4,8
-65	5,3
-64	6,2
-63	7,2
-62	8,4
-61	9,8
-60	10,5
-59	12,3
-58	14,3
-57	16,6
-56	19,2
-55	20,6
-54	23,6
-53	27,5
-52	31,7
-51	36,5
-50	39
-49	44,6
-48	51
-47	59
-46	67