Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова
Российской академии наук
(ИОНХ РАН)

На правах рукописи

Медведевских Мария Юрьевна

Комплекс референтных методов определения воды в веществах и материалах

1.4.2 Аналитическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном унитарном государственном предприятии «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д.И. Менделеева» и в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук» (ИОНХ РАН).

Научный консультант - **Филиппов Михаил Николаевич**
профессор, доктор физико-математических наук
главный научный сотрудник ИОНХ РАН

Официальные оппоненты -

Родин Игорь Александрович
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Зиятдинова Гузель Камилевна
профессор, доктор химических наук
заведующий кафедрой аналитической химии Химический институт им. А.М. Бутлерова
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Зайцев Николай Конкордиевич
профессор, доктор химических наук
генеральный директор ООО «Эконикс-Эксперт»

Ведущая организация -

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Защита диссертации состоится 16 декабря 2025 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета 01.4.002.92 при ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук» по адресу: Ленинский проспект, 31, Москва, 119991
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОНХ РАН и на сайте www.igic.ras.ru

Автореферат разослан 16.10.2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат технических наук М.С. Доронина

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Массовая доля воды в твердых веществах и материалах – широко распространенный и критически важный показатель, используемый при производственном, экологическом, таможенном контроле, при оценке соответствия готовой продукции требованиям качества и безопасности.

Определение воды проводится при контроле состава высокочистых веществ, лекарственных препаратов и сырья для их производства, продукции горной химии, твердого минерального топлива, пищевых продуктов и продовольственного сырья в различных формах и агрегатных состояниях. В зависимости от технологий и объемов производства, времени на принятие решения, определение воды в производственном контроле осуществляется с использованием переносных, поточных (непрерывного действия), экспрессных влагомеров, рутинных методик. Доступные универсальные анализаторы состава и свойств, лабораторного или промышленного исполнения, экспрессные (не требующие предварительной подготовки анализируемой пробы), могут обеспечить получение достоверных результатов определения воды только при наличии средств калибровки, градуировки, средств контроля точности.

В настоящее время точностные характеристики существующих методик определения воды существенно ниже, чем это требуется современным материаловедением, технологиями производства и применения фармацевтических препаратов, высокочистых веществ.

В данной работе в качестве показателя точности результата определения воды рассматривается абсолютная расширенная неопределенность. Например, для кристаллогидратов солей лантаноидов, определение воды осуществляется озолением до высших оксидов с последующим пересчётом на исходную соль, с точностью на уровне (0,2 ÷ 0,5) % (масс.), при востребованности определения с точностью на уровне 0,05 % (масс.). Содержание воды нормируется во множестве пищевых продуктов, является показателем идентификации, от него зависят сроки годности. В фармацевтических субстанциях массовая доля воды менее 1%, но и такое количество является опасной примесью, при том, что точность доступных методик находится на уровне 0,5% (масс.). При отсутствии стандартных образцов (далее – СО) возникают сложности с организацией контроля точности результатов, обеспечения метрологической

прослеживаемости, при сопоставлении результатов, полученных разными методами, при проведении калибровки инструментальных методов анализа. Решением проблем повышения точности и контроля правильности результатов определения воды, аттестации СО по показателю «массовая доля воды», может стать разработка комплекса так называемых референтных методов (далее – РМ). С учетом требований, предъявляемых к средствам контроля точности, градуировки и калибровки, повышение точности РМ определения воды по сравнению с рутинными методами, в общем случае должно быть не менее, чем 3 – 5 кратное – такие РМ в настоящее время отсутствуют.

Таким образом, разработка комплекса РМ, которые будут использованы для обеспечения метрологической прослеживаемости, оценки метрологических характеристик методов и средств определения воды, для создания СО состава твердых веществ и материалов с аттестованным значением массовой доли воды, является актуальной задачей.

Цель работы. Разработка методического подхода к созданию новых референтных методов определения воды и стандартных образцов состава с аттестованным значением массовой доли воды для обеспечения метрологической прослеживаемости при проведении анализа чистых неорганических веществ и материалов, фармацевтических препаратов, пищевых продуктов и твердого минерального топлива.

Задачи работы

1. Разработать методический подход к достижению наивысших показателей точности при определении воды в чистых неорганических веществах и материалах, фармацевтических препаратах, пищевых продуктах и твердом минеральном топливе, как основу создания референтных методов.

2. Исследовать и оценить потенциальные возможности и ограничения методов определения воды, пригодных для достижения наивысших показателей точности при анализе чистых неорганических веществ и материалов, фармацевтических препаратов, пищевых продуктов и твердого минерального топлива, предложить их рациональное комбинирование.

3. Разработать обобщенную модель оценки неопределенности результата определения воды в твердых веществах и материалах для различных вариантов кулонометрического и гравиметрического методов анализа.

4. Разработать комплекс референтных методов определения воды в чистых неорганических веществах и материалах, фармацевтических препаратах, пищевых продуктах, твердом минеральном топливе в диапазоне значений массовой доли воды от 0,02 % до 85 %, обеспечивающий абсолютную расширенную неопределенность не более 0,02 %.

5. Создать стандартные образцы высокочистых веществ – кристаллогидратов в диапазоне значений массовой доли воды от 5 % до 15 % с абсолютной расширенной неопределенностью аттестованного значения от 0,05 % до 0,2 %, а также СО пищевых продуктов в диапазоне значений массовой доли воды от 0,2 % до 10 % с абсолютной расширенной неопределенностью аттестованного значения от 0,08 % до 0,2 %.

Научная новизна

1. Предложен методический подход к разработке референтных методов определения воды в чистых неорганических веществах и материалах, фармацевтических препаратах, пищевых продуктах и твердом минеральном топливе, основанный на использовании априорной информации об объектах и методах анализа, в сочетании с экспериментальными исследованиями, направленными на выявление, оценку вклада, поиск путей снижения или устранения влияния всех потенциальных источников неопределенности, а также за счет эффективного использования преимуществ (чувствительности и селективности) применяемых методов и их сочетаний.

2. Предложена и разработана модель оценки неопределённости результата определения воды в твердых веществах и материалах с учетом факторов, обусловленных влиянием свойств и состава анализируемого вещества, методических факторов и факторов, связанных с применяемым оборудованием.

3. Разработаны референтные методы определения воды в чистых веществах, фармацевтических субстанциях, пищевых продуктах и твердом минеральном топливе.

4. Созданы научно-методические подходы для подготовки однородного влажного материала. Созданы и охарактеризованы стандартные образцы содержания воды в чистых веществах, фармацевтических субстанциях и пищевых продуктах сублимационной сушки.

Теоретическая и практическая значимость

1. Референтные методы определения воды, обладающие наивысшими показателями точности в Российской Федерации и соответствующие достигнутым в ведущих зарубежных странах, созданные по предложенной в работе методологии, введены в состав Государственного первичного эталона единиц массовой доли, массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах ГЭТ 173.

2. Разработанные референтные методы определения воды использованы при установлении метрологических характеристик вновь разрабатываемых стандартизованных методов (ГОСТ 8.649-2015, ГОСТ Р 8.894-2015, ГОСТ Р 70211-2022) и при корректировке параметров анализа ранее действующих (ГОСТ 11014-2001).

3. Разработанные стандартные образцы состава высокочистых веществ (СО массовой доли воды в дигидрате молибдата натрия ГСО 10911-2017, СО состава моногидрата лактозы ГСО 11820-2021, СО моногидрата оксалата кальция ГСО 11444-2019) и СО состава пищевых продуктов сублимационной сушки (СО мясных продуктов ГСО 11274-2019, ГСО 11275-2019, ГСО 11276-2019, СО филе минтая ГСО 11687-2021) отвечают современным требованиям по метрологической прослеживаемости и позволяют существенно упростить процедуры контроля результатов анализа, получаемых рутинными методами влагометрии в практике аналитических лабораторий, а также повысить точность и качество калибровки, градуировки экспрессных анализаторов и влагомеров.

4. Разработанные референтные методы и стандартные образцы содержания воды внедрены в лабораторную и метрологическую практику национальных метрологических институтов, научно-исследовательских учреждений Российской академии наук, Национального исследовательского технологического университета «МИСИС».

На защиту выносятся:

1. Единая методология разработки и применения референтных методов определения воды, обладающих наивысшими показателями точности на основе полной и достоверной информации о химическом составе и качестве исследуемых объектов и методов, обеспечившая 3-5 кратное улучшение показателей точности по сравнению с существующими рутинными методами.

2. Обобщенная математическая модель для количественного выражения неопределенности результатов определения воды в твердых веществах и материалах с учетом факторов, обусловленных влиянием свойств и состава анализируемого вещества, методических факторов и факторов, связанных с применяемым оборудованием.

3. Референтные методы определения воды в чистых веществах, фармацевтических субстанциях, пищевых продуктах и твердом минеральном топливе в диапазоне значений массовой доли воды от 0,02 % до 85 %.

4. Стандартные образцы высокочистых веществ – кристаллогидратов в диапазоне значений массовой доли воды от 5 % до 15 % с абсолютной расширенной неопределенностью аттестованного значения от 0,05 % до 0,2%, а также стандартные образцы пищевых продуктов сублимационной сушки в диапазоне значений массовой доли воды от 0,2 % до 10 % с абсолютной расширенной неопределенностью аттестованного значения от 0,08 % до 0,2 %.

5. Результаты исследований и методология применения референтных методов при решении фундаментальных и прикладных задач количественного химического анализа в производственном, экологическом, таможенном контроле, в оценке соответствия готовой продукции по показателям качества и безопасности.

Степень достоверности

Степень достоверности подтверждена представленными в работе результатами экспериментов, применением современного лабораторного оборудования и инструментальных методов анализа, реактивов высокой чистоты, хемометрики и общепринятых методов математической статистики.

Результаты проведенных исследований положены в основу национальных стандартов Российской Федерации:

- ГОСТ 8.649-2015 Государственная система обеспечения единства измерений. Угли бурые, каменные и антрацит. Инфракрасный термогравиметрический метод определения общей влаги
- ГОСТ Р 8.894-2015 Государственная система обеспечения единства измерений. Молоко и молочные продукты. Инфракрасный термогравиметрический метод определения массовой доли влаги и сухого вещества

- ГОСТ Р 70211-2022 Топливо твердое минеральное. Инфракрасный термогравиметрический метод определения общей влаги

Результаты проведенных исследований при корректировке параметров анализа, установленных стандартом

- ГОСТ 11014-2001 Угли бурые, каменные, антрацит и горючие сланцы. Ускоренные методы определения влаги

Точность разработанных РМ определения воды подтверждена сличениями наивысшего уровня – сличениями с участием национальных метрологических институтов и ведущих научно-исследовательских институтов зарубежных стран, таких как Великобритания, Эстония, Дания, Турция, Румыния, Италия.

Разработанные РМ определения массовой доли воды и методики расчета неопределённости включены в состав документации государственного первичного эталона единиц массовой доли, массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах ГЭТ 173.

Типы разработанных стандартных образцов состава с аттестованным значением массовой доли воды утверждены, внесены в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений под номерами ГСО 10911-2017, ГСО 11820-2021, ГСО 11444-2019, ГСО 11274-2019, ГСО 11275-2019, ГСО 11276-2019, ГСО 11687-2021, серийно выпускаются в УНИИМ – филиале ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» и нашли широкое применение на сотнях предприятий России и ближнего зарубежья при контроле содержания воды в веществах и материалах.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.4.2 «Аналитическая химия» по следующим направлениям исследований: методы химического анализа (химические, физико-химические, атомная и молекулярная спектроскопия, хроматография, рентгеновская спектроскопия, масс-спектрометрия, ядерно-физические методы и др.), методическое обеспечение химического анализа, метрологическое обеспечение химического анализа, теория и практика пробоотбора и пробоподготовки в аналитической химии, анализ неорганических материалов и исходных продуктов для их получения, анализ пищевых продуктов, анализ природных веществ, анализ лекарственных препаратов.

Личный вклад автора

Лично автором проведен обзор литературных источников по теме диссертации, разработан методологический подход к разработке и применению РМ, экспериментальные исследования при разработке РМ определения воды в чистых веществах, фармацевтических субстанциях, твердом минеральном топливе и пищевых продуктах, при создании СО, спланировано и осуществлено внедрение разработанных РМ и СО. Совместно с академиком РАН Карповым Ю.А. поставлены цели и задачи работы. Совместно с д.ф.-м.н., профессором, г.н.с. ИОНХ РАН Филипповым М.Н. и д.х.н., г.н.с. ИОНХ РАН Барановской В.Б. проведено обобщение полученных результатов работы и сформулированы выводы. Разработка и опробование обобщенной математической модели для количественного выражения неопределенности результатов определения воды, а также подходы к оцениванию характеристик неоднородности осуществлены совместно с к.т.н. Медведевских С.В. (ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»). Часть экспериментальных работ при создании стандартных образцов осуществлена совместно со следующими сотрудниками лаборатории метрологии влагометрии и стандартных образцов (241) УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» Сергеевой А.С., Шохиной О.С., Касилюнас А.В., Голынец О.С. Экспериментальные работы по проведению международных сличений созданных методов определения воды в чистых веществах, фармацевтических субстанциях выполнены совместно с Крашенининой М.П. (УНИИМ – филиал ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»).

Апробация работы

Основные результаты и положения диссертации доложены и обсуждены на ежегодных совещаниях рабочей группы по неорганическому анализу консультативного комитета по количеству вещества международного бюро по мерам и весам IAWG CCQM BIPM (Париж, Франция, 2015, 2017, 2019), III и IV Международной научно-технической конференции «Метрология физико-химических измерений» (Менделеево, Московская обл., 2018, 2019), IV, V, VI Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, 2020, 2022, 2024), IV Съезде аналитиков России (Москва, 2022), XXXIII Российской молодёжной научной конференции с международным участием «Проблемы теоретической и экспериментальной

химии» (Екатеринбург, 2023), Международном научном симпозиуме «НЕДЕЛЯ ГОРНЯКА» (Москва, 2016, 2018, 2022, 2023, 2024), Международной научно-технической конференции «Метрология 2024» (Минск, Беларусь, 2024).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 36 работ, в том числе 25 статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям Положения о присуждении ученых степеней в ФГБУН Институте общей и неорганической химии им. Н. С. Курнакова РАН. Опубликованы 10 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях, получено 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из обзора литературы по теме (глава 1), экспериментальной части (главы 2-5), основных выводов и списка литературы из 281 наименований. Работа изложена на 280 страницах машинописного текста, содержит 81 таблицу, 37 рисунков и 3 приложения.

Основное содержание диссертации

Содержание воды является одной из важнейших характеристик твердых и сыпучих веществ и материалов. Вода может входить в структуру кристаллических веществ, может представлять примесь. Твердые вещества и материалы контактируют с водой в процессах обработки и производства – на стадиях обогащения, кристаллизации, лиофилизации, влажного гранулирования или распылительной сушки. При хранении и применении можно наблюдать воздействия атмосферных водяных паров или других веществ, содержащих воду, способную перераспределяться между твердой и газовой фазами. В биоматериалах часть воды находится в связанном с белками состоянии, остальная − в свободном. Ряд простых углеводов являются устойчивыми кристаллогидратами – например, моногидрат лактозы.

Разработка референтных методов определения воды осуществлена на следующих объектах – высокочистые соли лантаноидов, фармацевтические субстанции, пищевые продукты сублимационной сушки, твердое минеральное топливо, каждый из которых демонстрирует различные механизмы связывания воды: химически-связанную (воду кристаллогидратов), физически-связанную и свободную воду.

Единая методология разработки и применения референтных методов определения воды в данной работе представлена следующими основными блоками:

- методический подход к созданию РМ определения воды;
- разработка СО с применением РМ определения воды в веществах и материалах при установлении их метрологических характеристик;
- разработка стандартизованных методик и применение РМ при оценке их правильности;
- внедрение РМ и СО при решении фундаментальных и прикладных задач количественного химического анализа, включающего определение воды.

1. Методический подход к созданию референтных методов определения воды на основе выбранных методов

С учетом особенностей влагометрии как одного из сложных вариантов количественного химического анализа, разработка РМ включает обязательный этап характеризации объекта, обоснованный выбор метода анализа,

установление полноты извлечения аналита, проверку равномерности его распределения в пробе.

В отличие от рутинных методик, при разработке РМ не принимаются в расчет вопросы универсальности для широкого круга экспериментаторов, требуемых временных и трудозатрат.

В таблице 1 представлены предложенные этапы разработки РМ и содержание исследований.

Таблица 1 – Этапы разработки референтных методов определения воды

Наименование этапа	Содержание работ/исследований
Обобщение и систематизация информации об объекте исследования	
Обобщение априорной информации о веществе	- аналитическая форма
	- химический состав
	- теплофизические характеристики
	- форма связи воды с веществом
Выбор метода для реализации РМ	Обзор применяемых методов анализа для данного объекта исследований
	Выбор метода анализа
	Рассмотрение уравнения связи выбранного метода анализа – проверка построения цепи прослеживаемости к основным единицам СИ
	Выявление возможности привлечения дополнительного метода
Экспериментальные исследования	
Предварительные экспериментальные исследования	Изучение способа пробоподготовки
	Проверка качества пробоподготовки
	Исследование аналитических возможностей и оценка пригодности выбранных методов
Выбор и оптимизация условий. Разработка РМ	Выявление влияющих факторов
	Проверка необходимости учета неоднородности вещества
	Выбор и оптимизация параметров анализа
	Проверка полноты удаления воды
Установление метрологических характеристик разработанного РМ, проверка пригодности	Оценка неопределенности результатов анализа
	Установление метрологических характеристик
	Подтверждение заявленной точности
	Разработка способа контроля точности
	Проверка применимости разработанного РМ

- Обобщение и систематизация информации об объекте исследований

В рамках этапа ***обобщения априорной информации о веществе*** рассматривается химический состав вещества, пищевая ценность (соотношения золы, жира, белка, углеводов, воды в сложных составных биоматрицах, природных биоматериалах или пищевых продуктах), соотношения органической и минеральной частей вещества (для твердого минерального топлива). Вкупе со знаниями о теплофизических свойствах вещества, о форме связи воды с веществом, они являются определяющими при выборе метода анализа и проверке ограничений химических методов анализа. Учитывается также кинетика накопления или потерь воды веществом, а также физические и химические изменения, в которых опосредованно участвует вода. При этом не всегда известна структура вещества, где сорбируется вода (поверхность, решетка или поры) и не всегда известна форма связи воды с веществом. Известно, что возможное взаимодействие воды с поверхностью вещества в сочетании с повышением температуры может привести к нежелательным изменениям химической стабильности, таким как денатурация белка или вызванная водой деградация кристаллических твердых веществ. При этом простая попытка контролировать влажность окружающей среды во время проведения пробоподготовки и анализа не является практически осуществимой. Учитывается, что морфологические и структурные особенности вещества, такие как аморфность или вязкость могут затруднить пробоподготовку вещества, например, путем измельчения.

Также на самом начальном этапе разработки РМ конкретизируется определяемая величина – вода сорбированная, или кристаллизационная, или общая вода. При определении воды в солях кристаллогидратов может быть две задачи – определение сорбированной воды и количество молекул кристаллизационной воды в соли. В пищевой продукции является общепринятым характеристика «влажность», рассчитываемая по потере массы навески вещества при заданной температуре, отнесенной к начальной массе навески. При анализе твердого топлива определяется «общая влага»: потеря массы при заданной температуре с заданным уровнем пробоподготовки

(измельчение до заданного размера частиц) к начальной массе навески.

Выбор метода для реализации РМ

Для реализации РМ в области влагометрии выбраны методы, уравнения связи которых содержат только основные величины системы СИ (масса, температура, время, сила тока) и фундаментальные константы. Выбраны методы, относящиеся к первичным, а именно метод химического определения, основанного на химической реакции взаимодействия с водой – кулонометрическое титрование реактивом Фишера (далее – метод КФ) и метод, относящийся к физическим – термогравиметрия, основанный на выделении воды из вещества при обезвоживании и расчета содержания воды по потере массы до и после высушивания (далее – ТГ метод).

Источники неопределенности выбранных методов анализа для составления уравнения связи и проверки построения цепи прослеживаемости к основным единицам СИ выявлены следующие:

- факторы, обусловленные влиянием свойств и состава анализируемого вещества (характеристики однородности и стабильности),
- методические факторы – параметры метода анализа,
- факторы, обусловленные применяемым оборудованием.

Для подтверждения правильности выбора метода и его параметров предложено применение дополнительных методов. В качестве *дополнительных методов* в данной работе привлечены следующие инструментальные методы, использованные для исследования процесса обезвоживания и контроля полноты обезвоживания, оценки химической сохранности высушиваемого материала – органической матрицы, или сохранности соли, после удаления кристаллизационной воды: метод синхронного термического анализа с масс-спектрометрическим детектированием (далее – метод ТГА-МС), спектроскопия в инфракрасном (далее – ИК) диапазоне, в том числе с преобразованием Фурье, кулонометрия в тонкой пленке пентоксида фосфора (далее – метод КП).

ТГА-МС в инертной атмосфере использован для проверки правильности выбора температуры проведения анализа (не только по изменению массы анализируемого вещества, но и по массовым числам, детектируемым на масс-детекторе при соответствующих температурах нагрева). ТГА-МС в атмосфере воздуха обеспечивает моделирование процесса сушки вещества при его нагреве. Следует отметить, что данный метод в большинстве случаев может быть

привлечен только в качестве дополнительного по причине малой массы навески, которая может быть взята для анализа (не более 0,5 г.). Большинство веществ – объектов влагометрии характеризуется неоднородностью состава, и неоднородностью распределения воды в веществе, соответственно, малая масса навески не может быть рассмотрена в качестве представительной.

Для полноты удаления воды и контроля отсутствия химического изменения анализируемого вещества также привлечен метод ИК Фурье спектроскопии с нагреваемой приставкой нарушенного полного внутреннего отражения, которая позволяет смоделировать процесс сушки вещества – снимая спектры в области от 500 до 4000 см$^{-1}$ (полосы паров воды, как правило, ожидают в области около 3700^{-1} и в диапазоне 1500-1700 см$^{-1}$). Сравнение спектра вещества до и после нагрева, моделирующего сушку, может быть выполнено следующим образом: в качестве критерия соответствия спектров рассматривается рассчитанное значение коэффициента корреляции. Для высокоточных измерений образец считается не претерпевшим изменения, если рассчитанное значение коэффициента корреляции превышает 0,95.

- Экспериментальные исследования

Предварительные экспериментальные исследования

Для решения задачи *гомогенизации вещества и последующего исследования способа и качества пробоподготовки* применяются стандартизованные или уже имеющиеся в наличии методики определения воды, а также методы дисперсионного анализа, позволяющие селективно оценить дисперсии, обусловленные неоднородностью вещества.

В работе предложена следующая процедура проведения экспериментальных исследований и привлекаемого математического аппарата дисперсионного анализа при подготовке материала к анализу путем измельчения и последующего выбора отдельной фракции:

– измельчение пробы (при необходимости);

– определение гранулометрического состава;

– определение воды в исходном материале, материале каждой из фракций, расчет средних значений и дисперсий;

– выбор наименьшей дисперсии и соответствующей ей фракции путем проверки статистических гипотез о равенстве дисперсий групп результатов

определения воды в различных фракциях анализируемого материала, полученных в условиях повторяемости.

Может быть выделена не отдельная фракция, а сумма фракций (например, в случае необходимости, можно исключить только наибольшую и наименьшую), в таком случае, фракции, выбранные для анализа, объединяются и проводится проверка по описанному выше алгоритму.

При проверке однородности подготовленного вещества без его деления на фракции методом однофакторного дисперсионного анализа процедура проведения экспериментальных исследований и соответствующих расчетов следующая:

– отбор четырех образцов из всего объема подготовленной пробы;
– определение воды в четырех навесках, отобранных из каждого образца;
– расчет средних значений содержания воды и их дисперсий в четырех группах результатов;
– проверка статистической гипотезы о равенстве средних значений групп результатов определения воды как критерия оценки однородности вещества.

Для ряда веществ и материалов (например, уголь каменный, молоко сухое цельное, мука пшеничная) традиционная схема пробоподготовки, включающая перемешивание, распределение по площади противня или размещение в емкость и последующий отбор проб из разных частей противня для проведения параллельных определений, не позволяет обеспечить степень однородности проб вещества, необходимую для получения точности, требуемой РМ. Данный эффект можно объяснить следующими причинами: перераспределение воды по объему подготовленной пробы, обусловленное коагуляцией первичных частиц и изменением содержания воды во вновь образованных агрегатах, сепарацией воды по объему пробы при сохранении общего влагосодержания, тепло- и массообмен с окружающей средой и связанная с этим нестабильность распределения воды по объему и по времени.

Для описанных случаев было предложено следующее сочетание пробоподготовки и пробоотбора – перемешивание в емкости и последовательный отбор проб из одного и того же места в емкости. Для статистического описания результатов определения воды в пробах, отобранных по описанному способу, в работе предложено использовать модели и методы теории случайных процессов: модель случайного параметра при подтверждении

стационарности и модель случайного блуждания – для описания нестационарного процесса.

Исследование аналитических возможностей и оценка пригодности выбранных методов начинается с оценки условий их применения, преимуществ и ограничений, знаний теплофизических свойств матриц.

Так, метод КФ обладает высокой чувствительностью (особенно при кулонометрическом способе регистрации аналитического сигнала), позволяет определять содержание воды в чистых химических веществах, состав и связь воды с веществом которых четко описываются. При этом имеет ограничения, обусловленные химической природой соединений, входящих в реактив Фишера:

- соединения, взаимодействующие с компонентами реактива Фишера с выделением воды,
- соединения, обладающие сильными восстановительными свойствами и, как результат, реагирующие с йодом,
- соединения, обладающие сильными окислительными свойствами, выделяющие йод из йодистоводородной кислоты, всегда присутствующей при титровании реактивом Фишера.

Заключение о пригодности метода КФ для веществ и материалов, представляющих смеси неизвестного состава, а также для веществ с новыми функциональными группами, природных и биоматериалов, формируется на основании экспериментальных исследований и, по возможности, на основании сравнения полученных результатов с привлечением дополнительных методов.

Пищевые продукты и продовольственное сырье, твердое минеральное топливо – многокомпонентные и сложные по биохимическому составу, морфологии и агрегатному состоянию вещества – предложено анализировать ТГ методом с тщательным выбором атмосферы и температуры обезвоживания, способа пробоподготовки и массы навески.

Методы ТГА-МС и КП, как дополнительные, привлекаются для выбора температуры сушки, а также для контроля выхода отличных от воды летучих компонентов.

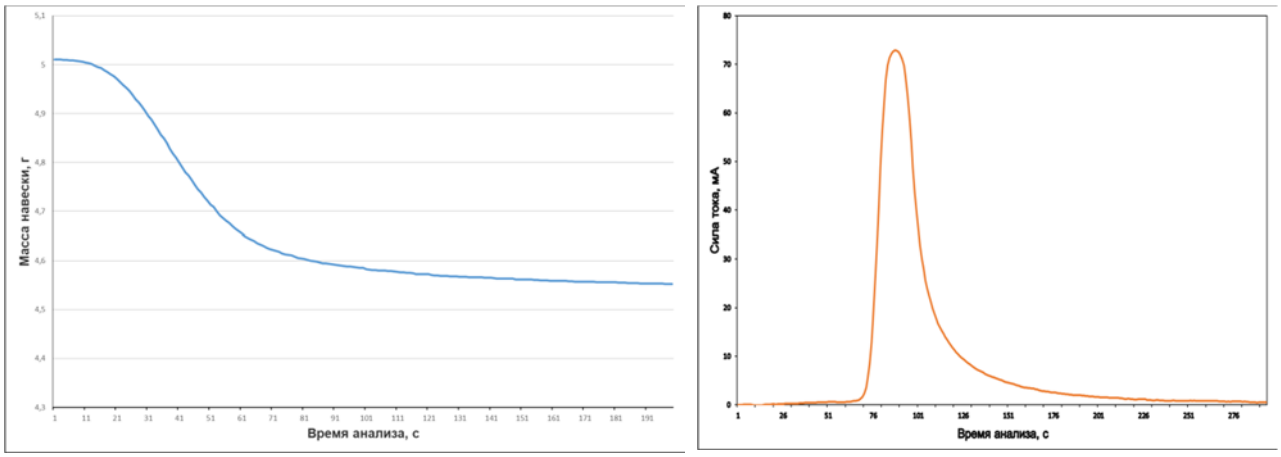
И, наконец, на основании априорных знаний об уровне содержания воды в анализируемом веществе, с учетом особенностей метода и (или) способа регистрации аналитического сигнала, может быть сделан первоначальный выбор: кулонометрические методы (как более чувствительные) – при низких

содержаниях воды (массовая доля менее 5%) и гравиметрические – при более высоких содержаниях воды (массовая доля не менее 0,5% и до 85%, поскольку в данном методе необходимо соблюдать баланс между соотношением массы навески и изменением массы в процессе обезвоживания для снижения вклада в неопределенность, обусловленного погрешностью взвешивания).

Выбор и оптимизация условий. Разработка метода

При разработке РМ все усилия направлены на повышение точности при условии подтверждения полноты обезвоживания и химической сохранности высушиваемого материала. Критерием эффективности (правильности выбора оптимальных параметров измерений) выбирается дисперсия результатов параллельных определений и ведется поиск ее минимума.

Показателен выбор параметров сушки при проведении анализа ТГ методом, поскольку общий вид кривых потери массы в процессе сушки имеет точку перегиба между наклонным участком и выходом на плато, характеризующим завершение процесса сушки (рисунок 1а).



а) кривая сушки б) кривая выхода по току

Рисунок 1 – Общий вид экспериментальных данных, пригодных для математической обработки

Общий вид кривых выхода по току для кулонометрических методов – аналогичен, с участками равномерного роста, спада и дрейфа вдоль оси абсцисс (рисунок 1б). Обработка исходных экспериментальных данных с обращением к методам поиска экстремума позволяет определить, при каких значениях независимой переменной (это может быть температура сушки, масса навески, время сушки – для ТГ метода и остаточный ток, а также масса навески – для кулонометрического метода) произвольная зависимая переменная, выбираемая в

качестве критерия эффективности, принимает максимальное или минимальное, в зависимости от условий задачи, значение.

Методы последовательного математического поиска (методы дихотомии, «золотого сечения» при выборе оптимальных параметров ТГ метода) могут быть также использованы и при обработке полученных результатов.

Способы повышения точности сведены в таблицу 2.

Таблица 2 – Способы повышения точности при разработке РМ

Этапы анализа и источники неопределенности	Предлагаемые способы повышения точности
ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ	
Термогравиметрический метод по тексту –ТГ и ТГ вакуумной сушки	
Подготовка к анализу: - повышение однородности пробы	- проверка и выбор фракционного состава
Проведение анализа: - источники из уравнения связи	- учет выталкивающей силы воздуха при определении массы навески
- методические факторы	- масса навески - температура и времени сушки - время охлаждения в эксикаторе - воздухообмен в камере сушки - глубина вакуума - при сушке до постоянной массы – разница между двумя последовательными взвешиваниями
- инструментальные факторы	- калибровка весов в поддиапазоне масс навесок - точность поддержания температуры
Метод кулонометрического титрования реактивом Фишера (по тексту – метод КФ)	
Подготовка к анализу: - повышение однородности пробы	- исключение более мелких и самых крупных фракций. - предварительное растворение пробы и учет содержания воды в растворителе
Проведение анализа: - источники из уравнения связи;	- учет выталкивающей силы воздуха при определении массы навески
- методические факторы	- масса навески раствора для анализа

Окончание таблицы 2

Этапы анализа и источники неопределенности	Предлагаемые способы повышения точности
- инструментальные факторы	- калибровка весов в поддиапазоне масс навесок - поддержание температуры
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ	
Метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора (по тексту – метод КП)	
<u>Подготовка к анализу</u>: - повышение однородности пробы <u>Проведение анализа:</u> - источники из уравнения связи; - методические факторы - инструментальные факторы	 - исключение самых мелких и самых крупных фракций. - учет выталкивающей силы воздуха при определении массы навески - газ-носитель и его расход - масса навески - температура нагрева образца - время нагрева образца - скорость нагрева образца - калибровка весов в поддиапазоне масс навесок
Метод термогравиметрического анализа с масс-спектрометрическим детектированием (по тексту – метод ТГА-МС)	
<u>Подготовка к анализу</u>: - повышение однородности пробы <u>Проведение анализа:</u> - источники из уравнения связи; - методические факторы - инструментальные факторы	 - проверка и выбор фракционного состава - учет выталкивающей силы воздуха при определении массы навески - масса навески для анализа - максимальная температура сушки - скорость нагрева навески - атмосфера анализа - калибровка весов в поддиапазоне масс навесок

Установление метрологических характеристик разработанного метода, проверка пригодности

С учетом предназначения РМ – быть основой для сравнения, в том числе при построении цепочки прослеживаемости, возможными способами установления метрологических характеристик является: систематическая оценка

вкладов от факторов, влияющих на результаты, и оценки, основанные на научном понимании теоретических принципов метода и практическом опыте или их сочетание. И, наконец, этапами, завершающими работу над РМ, является *подтверждение заявленной точности*, а также демонстрация возможности использования РМ в качестве метрологической опоры для других методик (методов) анализа и для установления характеристик СО.

Особенность оценки метрологических характеристик РМ, а также назначение РМ, определяют в том числе и способ подтверждения – сличения с методами (методиками) аналогичного уровня точности или, при отсутствии возможности проведения сличений, подтверждение характеристик путем постановки повторного эксперимента и привлечение дополнительных методов.

2. Обобщенная математическая модель для количественного выражения неопределенности результата определения воды

Для удовлетворения требований, предъявляемых к РМ, систематизации составляющих неопределенности, а именно, объединения трех блоков составляющих неопределенности, которые могут внести существенный вклад в неопределенность: неопределенности, обусловленные влиянием методических параметров (зависящие от выбранного метода и установленных параметров метода, используемого оборудования и его возможностей), неопределенности, обусловленной неоднородностью материала и неопределенности в условиях повторяемости измерений, в работе предложена следующая **обобщенная модель оценки неопределенности результата определения воды в твердых веществах и материалах.**

Модель результата определения воды по РМ:

$$W = \overline{W} + \delta_{\text{метод.}} + \delta_{\text{неодн.}} + \varepsilon\,, \qquad (1)$$

где $\overline{W}$ - общее среднее значение результатов определения массовой доли воды;

$\delta_{\text{метод.}}$ - вклад в неопределенность, обусловленный влиянием методических параметров;

$\delta_{\text{неодн.}}$ - вклад в неопределенность, обусловленный неоднородностью материала проб и влиянием оператора, которые могут быть разделены;

ε - вклад в неопределенность, обусловленный случайным разбросом результатов измерений в условиях повторяемости.

Методы оценки составляющих неопределенности сведены в таблице 3.

Таблица 3 – Вклады в неопределенность и методы их оценки

Составляющие неопределенности	Метод оценки их вклада в неопределенность
Неопределенность, связанная с влиянием методических параметров	Суммирование всех источников неопределенности, входящих в уравнение связи. Оценка методических параметров – с привлечением многофакторного (или поочередного однофакторного) эксперимента. Обработка – регрессионный анализ.
Неопределенность, связанная с неоднородностью материала проб	Определение суммарного вклада (неоднородность материала и влияние оператора) – с привлечением однофакторного дисперсионного анализа При необходимости выделения неоднородности материала – использование модели с разделенными уровнями В случаях, если дисперсионный анализ неприменим, обработка данных – по модели случайного параметра или случайного блуждания
Неопределенность в условиях повторяемости	Однофакторный дисперсионный анализ

3. РМ определения воды в чистых веществах, фармацевтических субстанциях, пищевых продуктах и твердом минеральном топливе

- Разработка РМ кристаллогидратов солей лантаноидов

На момент разработки РМ отсутствовала четкая и однозначная информация по вопросам термостойкости, методам анализа, позволяющим отделить химически-связанную воду от свободной. Имеющаяся априорная информация о веществе представлена в таблице 4.

Исходя из особенностей аналитической формы вещества, принято решение дополнительное измельчение не проводить, но, для повышения однородности вещества ситовым анализом исключить фракции более 800 мкм (для удаления агломератов с возможно захваченным маточным раствором), и менее 200 мкм (для удаления осколков кристаллов и аморфной части вещества).

Таблица 4 – Априорная информация о солях лантаноидов

Характеристика	Имеющиеся сведения
Аналитическая форма	Мелкокристаллические порошки, осаждаемые в небольших количествах
Молекулярные формулы	Кристаллогидраты с известным ($NdCl_3 \cdot 6H_2O$, $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$, $Pr_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O$) и неизвестным числом молекул кристаллизационной воды ($LaBr_3 \cdot xH_2O$ (где x≈6,5), $YbBr_3 \cdot xH_2O$)
Формы связи воды с веществом	Вода кристаллогидратов Свободная (слабосвязанная) вода может быть сорбирована на поверхности твердых частиц или их агломератов, может быть захвачена с маточным раствором в ходе роста кристаллов

Для реализации РМ выбран химический метод — КФ, основываясь на рассуждениях, что разрушение кристаллогидратов с высвобождением химически-связанной воды возможно не только при нагревании, но и при их растворении, за счет сольватации или комплексообразования. В качестве дополнительного метода привлечен метод КП.

Введение стадии растворения привело к необходимости учета дополнительных источников неопределенности: массовой доли воды в растворителе, массовой доли воды в полученном растворе.

Расчёт содержания воды в кристаллогидратах проведен по формуле

$$W_{H_2O_{вещества}} = \frac{m_{раствора}}{m_{навески}} \left(W_{H_2O_{раствора}} - \overline{W}_{H_2O_{растворителя}} \right) + \overline{W}_{H_2O_{растворителя}} \qquad (2)$$

Для расчёта содержания воды в кристаллогидратах, плохо (частично) растворяющихся в органических растворителях, впервые предложено проводить расчет с учетом нерастворившейся части вещества, исходя из допущения, что при частичном растворении происходит полное разрушение кристаллогидрата, то есть высвобождение кристаллогидратной воды, а нерастворившаяся часть вещества представляет собой безводную соль:

$$W_{H_2O_{вещества}} = \frac{m_{раствора}}{m_{навески}} \left(W_{H_2O_{раствора}} - \overline{W}_{H_2O_{растворителя}} \right) + \overline{W}_{H_2O_{растворителя}} - \frac{m_{осадка}}{m_{навески}} \cdot W_{H_2O_{раствора}} \qquad (3)$$

$$W_{H_2O_{вещества}} = W_{H_2O_{раствора}} \left(1 - \frac{m_{осадка}}{m_{навески}} \right) + \frac{m_{растворителя}}{m_{навески}} \left(W_{H_2O_{раствора}} - \overline{W}_{H_2O_{растворителя}} \right) \qquad (4)$$

Обозначения в формулах (2)-(4):

где: $W_{H_2O_{вещества}}$ - массовая доля воды в исследуемом кристаллогидрате;

$W_{H_2O_{раствора}}$ - массовая доля воды в растворе кристаллогидрата;

$\overline{W}_{H_2O_{растворителя}}$ - среднее значение массовой доли воды в растворителе;

$m_{раствора}$ - масса раствора;

$m_{навески}$ - масса навески вещества.

$m_{осадка}$ - масса осадка (не растворившейся части) вещества.

Для проведения анализа соли $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$, не растворимой в реактиве Фишера, в качестве растворителя был выбран формамид, после проведённых исследований с растворителями разной полярности (метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол, формамид, гексан, изооктан, этилацетат, ацетонитрил, толуол и др.). Анализ был проведен в две стадии – подготовка раствора $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ в формамиде, затем прямой ввод пробы раствора в ячейку для титрования. Окончательный бюджет неопределённости анализа методом КФ представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Окончательный бюджет неопределенности результатов массовой доли воды в сульфате церия 4-водном методом КФ

Источник	Значения	Ед.изм.	u(xi)	Коэфф. чувств. c_i	Вклад $u(x_i)^2c_i^2$
W	**21,65**	%	0,0618	1	0,003819
$m_{р\text{-}ра}$ *масса раствора*	2,4381	г	0,0003	8,8679	$6{,}55 \cdot 10^{-6}$
$m_{нав}$ *масса навески*	0,2132	г	0,0003	-101,4109	0,000857
W (H_2O)р-ля *Массовая доля воды в растворителе*	0,0256	%	0,0006	-10,4357	$3{,}52 \cdot 10^{-5}$
W(H_2O) р-ра *Массовая доля воды в растворе*	1,9162	%	0,0107	11,4357	0,014946
Стандартная неопределенность типа А, %					0,062
Стандартная неопределенность типа В, %					0,126
Суммарная стандартная неопределенность, %					0,140
Расширенная неопределенность (*k*=2), %					**0,28**

Для подтверждения правильности результатов анализа, выполненных методом КФ, привлечен метод КП. В графическом виде результат представлен на рисунке 2, на котором верхний график представляет кривую выхода по току

(четко выделяются два пика выделения воды при 100°С и 200°С соответственно), нижний график – температурный профиль проведения анализа (заданный и фактический), в численном выражении – в таблице 6. Данные рассчитаны на основании соотношения площадей пиков выхода воды (рис.2).

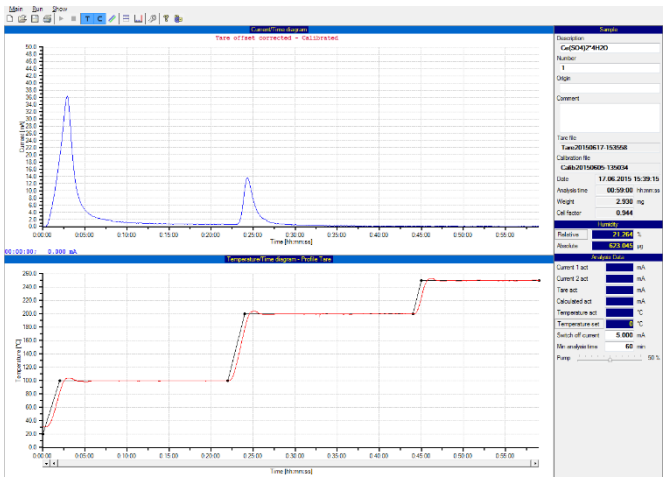


Рисунок 2 – Результат определения массовой доли воды методом КП

Таблица 6 – Дополнительная информация по результату (рис. 2)

№ п/п	Массовая доля воды, выделенной при температуре, %	
	100 °С (первый пик выхода воды)	Свыше 200 (второй пик выхода воды)
1	16,39	4,87
2	16,59	4,68

Количественного разделения свободной и химически-связанной воды, как КФ, так и методом КП, достичь не удалось, при этом полученные результаты определения воды сопоставимы с учетом полученных неопределенностей. Завышение результата (по сравнению с теоретическим значением содержания воды в сульфате церия 4-водном, равным 17,82%.) объясняется наличием свободной воды.

Все результаты, полученные аналогично для других кристаллогидратов солей лантаноидов, сведены в таблицу 7.

Предложенный двухстадийный способ исследования веществ методом КФ реализованный в РМ, обладает следующими преимуществами: возможность использования представительной (до 1 грамма) навески и гомогенность растворов, что компенсирует необходимость учета неопределенностей, возникающих при выполнении дополнительных этапов анализа. Безусловно,

предлагаемый способ имеет ограничения, связанные со степенью растворимости веществ в органических растворителях.

Таблица 7 – Результаты определения воды в кристаллогидратах солей лантаноидов

Кристаллогидрат	Массовая доля воды, %		
	Теоретическое значение	Метод КП	Метод КФ
$NdCl_3 \cdot 6H_2O$	30,135	30,37	30,77
$Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$	17,823	21,26	21,65
$Pr_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O$	20,181	21,69	21,87
$LaCl_3 \cdot 7H_2O$	33,96	39,88	39,91
$GdCl_3 \cdot 6H_2O$	29,10	33,54	33,09

- Разработка РМ определения воды в моногидрате лактозы

В качестве материала для разработки РМ выбран высокочистый реактив *D*-лактозы моногидрата для биохимии производства фирмы Merck (Германия), основные свойства которого, в том числе по данным паспорта производителя, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Априорная информация о моногидрате лактозы

Характеристика	Имеющиеся сведения
Аналитическая форма	Белый или почти белый тонкодисперсный кристаллический порошок или белые кристаллы
Молекулярная формула	$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$
Формы связи воды с веществом	Наличие кристаллизационной воды и теоретическое значение содержания воды 5,00 % общее содержание – не более 5,5 %
Температура плавления	202,8 °С, начало деструкции при ~ 70 °С

Ни для одного из методов анализа, ни основных, ни дополнительных, выбранных в данной работе, не выявлено явных ограничений. В качестве основного выбран ТГ метод, в качестве дополнительных – ТГА-МС и КП.

Метод ТГА-МС (рис.3) позволил выбрать температуру, при которой выделяется вода и отсутствует выделение иных, отличных от воды, соединений.

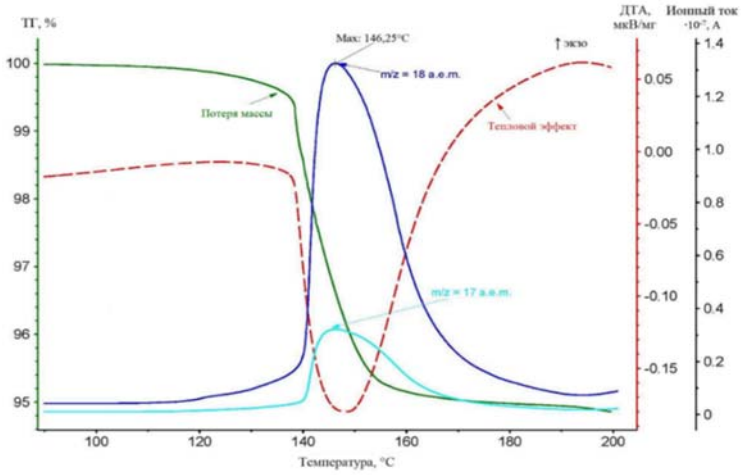


Рисунок 3 – Термограмма моногидрата лактозы

С целью проверки однородности подготовленного к анализу порошка лактозы ситовым анализом установлен его фракционный состав, после чего в каждой фракции проведен анализ на содержание воды методом воздушно-тепловой сушки, с температурой сушки 150 °С, выбранной по данным ТГА-МС. Полученные данные обработаны с привлечением дисперсионного анализа, по его результатам выбраны фракции свыше 200 мкм до 600 мкм.

Для определения сорбированной воды выбран ТГ метод вакуумной сушки, при которой к веществу подводится небольшое количество тепловой энергии, достаточной для разрушения более слабых физико-химических связей, образующиеся на уровне межмолекулярного взаимодействия воды с веществом. С привлечением методов последовательного поиска выбрана температура сушки. Полученные данные приведены в таблице 9.

РМ определения сорбированной воды необходима при оценивании чистоты лактозы моногидрата методом массового баланса («100 % минус сумма примесей»), поскольку сорбированная вода является одной из основных примесей, наряду с остаточными органическими растворителями и неорганическими примесями. Информация об общем содержании воды (и, соответственно, кристаллизационной воды, как разницы между общим содержанием и сорбированной водой) полезна при сопоставлении результатов, полученных разными методами, а также при разработке СО. Окончательный бюджет неопределенности результата определения массовой доли воды, полученный в соответствии с разработанной РМ, представлен в таблице 10.

Таблица 9 – Экспериментальные, расчетные и теоретические данные определения воды в моногидрате лактозы

Характеристика состава	Метод	Значение, %
Массовая доля воды (суммарно сорбированной и кристаллизационной)	ТГ воздушно-тепловая сушка	5,25
Массовая доля сорбированной воды	ТГ вакуумная сушка	0,27
Массовая доля кристаллизационной воды	$W_{\substack{кристал.\\вода}} = W_{H_2O} - W_{\substack{сорб.\\вода}}$	4,98
Массовая доля кристаллизационной воды	стехиометрическое соотношение	5,00

Таблица 10 – Окончательный бюджет неопределенности результата определения массовой доли воды в моногидрате лактозы ТГ методом

Источник неопределенности	Оценка	Ед. изм.	Неопреде-ленность, u_i	Коэффициент чувствитель-ности, c_i	$u_i^2C_i^2$
W	5,15	%	0,022	1	$4{,}75\cdot10^{-4}$
m_1 *масса бюксы*	16,9145	г	0,0003	-32,5	$8{,}82\cdot10^{-5}$
m_2 *масса бюксы с навеской до сушки*	19,9884	г	0,0003	30,9	$7{,}93\cdot10^{-5}$
m_3 *масса бюксы с навеской после сушки*	19,8299	г	0,0003	-32,5	$8{,}82\cdot10^{-5}$
$T°$ *температура сушки*	143	°С	2,0	0,015	$9{,}00\cdot10^{-4}$
T *время сушки*	120	мин	0,58	0,026	$2{,}27\cdot10^{-4}$
τ *время охлаждения*	30	мин	0,29	0,023	$4{,}45\cdot10^{-5}$
V *Скорость потока воздуха (воздухообмен в камере сушки)*	3,5	$м^3$/час	0,025	0,006	$2{,}25\cdot10^{-8}$
Сумма вклада от методических источников	0,7706	-	-	-	$4{,}68\cdot10^{-6}$
Стандартная неопределенность типа А, u_A , % (n=8)					0,022
Стандартная неопределенность типа В, u_B, %					0,001
Суммарная стандартная неопределенность, %					0,022
Расширенная неопределенность (k=2), U, %					0,04

- Разработка РМ определения воды в левобупивакаине гидрохлориде моногидрате

Вода определяется как мешающая примесь, в том числе при определении фармацевтических субстанций вещества. Априорная информация об объекте исследования приведена в таблице 11. Канонический ТГ метод анализа не может быть использован, масса вещества, имеющегося в распоряжении при разработке, менее 5 грамм. Метод КФ неприемлем, по причине ограничений – наличие остаточных органических растворителей (в том числе кетонов), кроме того – отсутствует информация о возможном взаимодействии левобупивакаина с компонентами реактива Фишера или о возможных побочных реакциях.

Таблица 11 – Априорная информация о левобупивакаине гидрохлориде моногидрате

Характеристика	Имеющиеся сведения
Аналитическая форма	Мелкокристаллическое вещество, получаемое методом осаждения
Химический состав	(2*RS*)-1-Бутил-*N*-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид, моногидрат
Брутто-формула	$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$
Формы связи воды с веществом	Наличие кристаллизационной воды Возможно наличие сорбированной воды
Теплофизические свойства	Неизвестны

Принято предположение, что левобупивакаин имеет теплофизические свойства, аналогичные бупивакаину, из которого он был выделен, температура плавления которого находится в диапазоне от 253 до 255 °С. На основании информации о теплофизических свойствах левобупивакаина было проведено сопоставление возможностей аналитических методов, выбран ТГА-МС анализ. Пример полученной термограммы при нагреве левобупивакаина до 200 °С в токе азота представлен на рисунке 4. По данным рассмотрения термограммы: вода полностью выделяется при 110 °С; при температурах свыше 140 °С происходит уменьшение массы, не связанное с выделением воды; время анализа выбрано равным 2 часа и показано на рисунке – это выход кривой потери массы на плато, и это время, за которое не начинается тепловой эффект, обозначенный красным пунктиром.

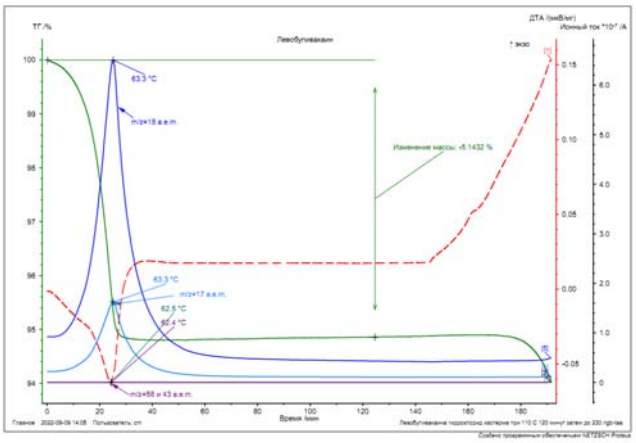
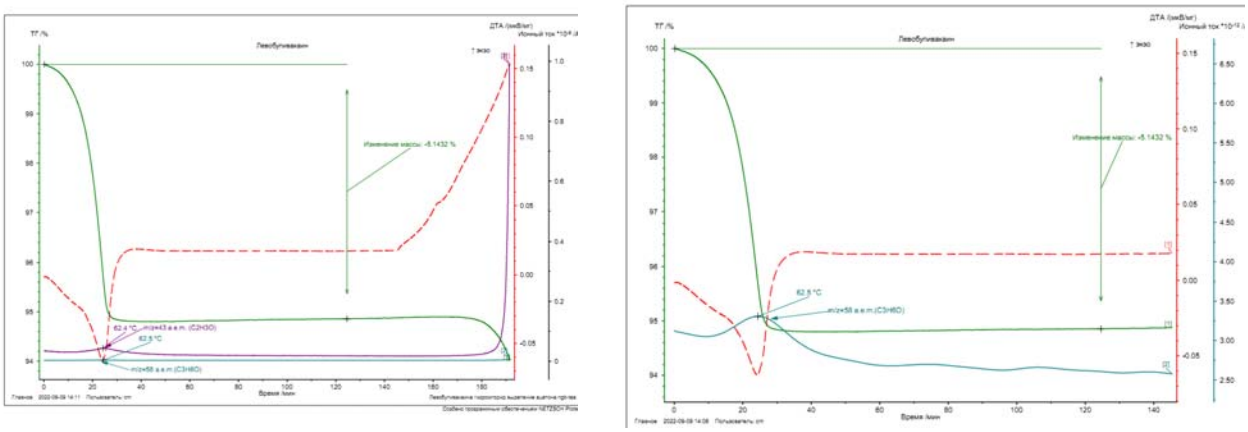


Рисунок 4 Термограмма левобупивакаина с показанными на графике ионными токами m/z=18 a.e.m. и m/z=17 a.e.m., характеризующими воду

Одновременно с водой происходит выделение остаточных органических растворителей. В субстанции выявлены следовые остатки – ионный ток на пять порядков (в 100000 раз) меньше ионного тока воды – ацетона C_3H_6O (показаны изменения характерного иона 43 a.e.m. и молекулярного иона 58 a.e.m.(рис. 5)). Привлечение метода ВЭЖХ-МС не позволило обнаружить остаточные органических растворители в представленной на анализ субстанции.

Таким образом, для определения массовой доли воды в левобупивакаине гидрохлориде моногидрате выбран режим высушивания (110 °С, 2 часа). Масса навески определена методом последовательного поиска (амплитуда при выборе массы навески – от 25 мг до максимально возможной загрузки тигля 150 мг) и составила 100 мг. Полученное следовое количество остаточных органических растворителей учтено как вклад в неопределенность определения воды.



а) б)

Рисунок 5 – Термограммы левобупивакаина с показанными ионными токами 43 a.e.m. (а) и 58 a.e.m.(б), характеризующим ацетон

РМ определения воды методом ТГА-МС применяется при определении массовой доли основного вещества в левобупивакаине гидрохлориде моногидрате методом массового баланса, полученное значение содержания воды в сумме с остаточными органическими растворителями, учитывается как вклад в неопределенность установления массовой доли основного вещества.

- Разработка РМ определения воды в твердом минеральном топливе

Сложный состав углей, особенности теплофизических свойств (таблица 12) определяет основной выбранный метод анализа – ТГ (воздушно-тепловая и вакуумная сушка, сушка в токе азота).

Таблица 12 – Априорная информация о твердом минеральном топливе

Характеристика	Имеющиеся сведения
Аналитическая форма	Твердая горная порода различного происхождения, состоящая из органического углерода разной структуры, кристаллитных и аморфных фаз минеральных включений
Химический состав	Описать можно лишь по компонентам состава: - преобладающим химическим элементам - мацеральному составу органического вещества - минеральным примесям
Брутто-формула	Отсутствует
Формы связи воды с веществом	Наличие кристаллизационной воды в составе глин (например, алюмосиликаты $x\mathrm{SiO_2}\cdot y\mathrm{Al_2O_3}\cdot m\mathrm{MeO}\cdot n\mathrm{H_2O}$ и гипса $\mathrm{CaSO_4}\cdot 2\mathrm{H_2O}$) Наличие сорбированной воды поверхностях и стенках трещин, в открытых и закрытых порах, капиллярах Наличие свободной воды
Температуры самовоспламенения	Достаточно низкие, например, для бурого угля около 130 °С

В процессе разработки РМ было выявлено следующее:

- температура сушки выбрана с учетом возможного окисления и самовоспламенения;

- при высушивании ограниченное время следует учитывать толщину слоя навески угля, размещаемой в камеру сушки;

- для разработки РМ целесообразно использовать ТГ метод сушки до постоянной массы;

- методы с низкой массой навески, такие как ТГА – МС и КП, могут быть рекомендованы только в качестве дополнительных, поскольку уголь – материал неоднородный и сложного состава, измельчение которого до крупности менее 0,2 мм приводит к изменению состава фракций, неравномерному перераспределению органической и минеральной части;

- в процессе нагрева навески возможен захват тонкодисперсных твердых частиц с поверхности парогазовой смесью, выделяющейся при нагреве.

Таблица 13 – Результаты определения ТГ методом

	в атмосфере азота	на воздухе
Массовая доля воды, %	47,13	47,23
СКО результатов анализа, %	0,08	0,08

Для сравнения дисперсии результатов определения массовой доли воды, получаемых разными методами, с характерными для разных методов разными массами навесок – кулонометрическими и термогравиметрическими, были дополнительно проведены измерения методами КП и КФ с печью, каждый из которых позволяет взвесить пробу до и после анализа для возможности сравнения расчетных значений массовой доли воды по уравнению Фарадея и по потере массы. Полученные результаты представлены в таблице 14).

Полученные результаты подтвердили высокую неоднородность угля, при переходе от массы навески 10 г (гравиметрические методы, результаты представлены в таблице 13) к массе навески 0,05 г (химические методы, результаты представлены в таблице 14) среднеквадратическое отклонение результатов (далее – СКО) измерений увеличивается почти на порядок.

Таблица 14 – Результаты определения воды кулонометрическим методом

Результаты определения	КФ с печью		КП	
	Расчет по уравнению Фарадея	Расчет по потере массы	Расчет по уравнению Фарадея	Расчет по потере массы
Массовая доля воды, %	46,11	47,79	46,90	47,31
СКО результатов анализа, %	0,38	0,60	0,69	0,91

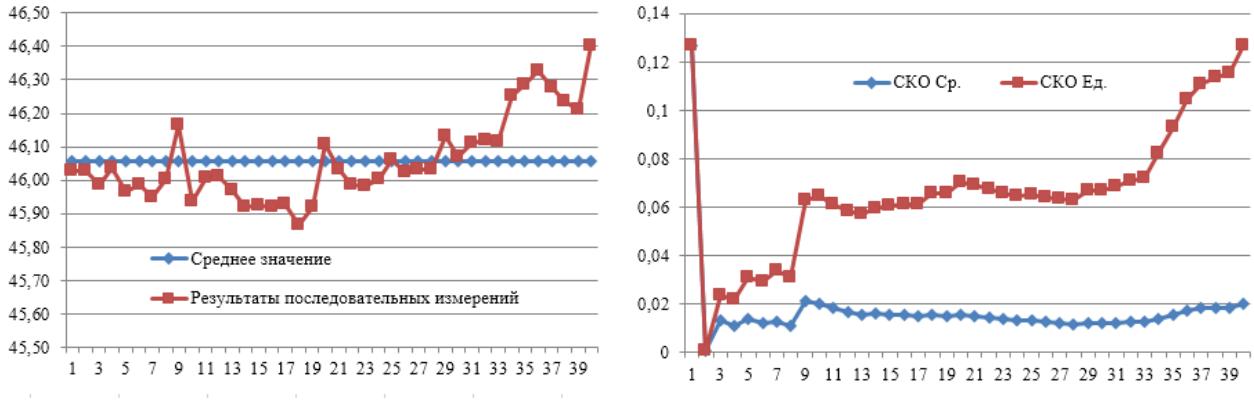
Для разработки РМ выбран классический ТГ метод воздушно-тепловой сушки и виды углей различной стадий метаморфизма и различного содержания воды, указанные в таблице 15.

Таблица 15 – Виды углей, выбранные для разработки РМ

Уголь по классификации	Характерное влагосодержание, %	Точки диапазона массовой доли воды, %
Бурый уголь, лигнит	от 20 до 50	8.4, 31.6, 47.2
Каменный уголь	до 50	4.2, 6.4, 8.9, 14.0, 16.5, 23.3, 34.6, 46.1
Антрацит	до 15	2.5, 5.2

Описание создания РМ позволяет подчеркнуть еще один аспект разработки РМ: после того, как в процессе повышения точности исчерпаны аналитические возможности ТГ метода, снижены вклады влияющих факторов, отражающих случайные и систематические составляющие неопределенности путем ужесточения требований к поддержанию параметров сушки, к точности взвешивания, еще одним способом снижения дисперсии результатов (и, в итоге, повышения точности) традиционно является увеличение числа параллельных определений.

При разработке РМ определения воды в угле буром был выявлен эффект отсутствия снижения СКО единичного (при постоянстве СКО среднего и среднего значений) при росте количества параллельных определений (пять серий по восемь последовательно проведенных определений, с отбором навесок из одной подготовленной емкости по предложенной схеме пробоподготовки и пробоотбора). Проиллюстрирован данный эффект на рисунке 6.



а) б)

Рисунок 6 - Серии результатов определения воды в угле

Сводные данные сравнения обработки набора результатов определения воды в буром угле (рисунок 6) с привлечением теории временных рядов (модели случайного блуждания) и методами дисперсионного анализа приведены в таблице 16. Окончательный бюджет неопределенности результатов определения

массовой доли воды в буром угле ТГ методом воздушно-тепловой сушки приведен в таблице 17.

Таблица 16 – Сводные данные по установлению характеристик прецизионности

Материал (вещество)	Методы дисперсионного анализа		Модель случайного блуждания	
	СКО неоднор.	СКО метод.	СКО неоднор.	СКО метод.
Бурый уголь	0,110	0,060	0,050	0,050

Таблица 17 – Окончательный бюджет неопределенности результатов определения воды в буром угле ТГ методом воздушно-тепловой сушки

Источник	Значения	Ед.изм.	$u(x_i)$	Коэфф. чувств. c_i	Вклад $u_i^2C_i^2$
W	46,34	%	0,038	1	$1,44\cdot10^{-3}$
m_1 *масса бюксы*	16,0432	г	0,0003	20,34	$3,45\cdot10^{-5}$
m_2 *масса бюксы с навеской до сушки*	17,0432	г	0,0003	79,65	$5,29\cdot10^{-4}$
m_3 *масса бюксы с навеской после сушки*	16,5798	г	0,0003	-99,99	$8,33\cdot10^{-4}$
$T°$ *температура сушки*	110	°С	1,800	0,015	$7,29\cdot10^{-4}$
T *время сушки*	30	мин	0,290	0,0023	$4,45\cdot10^{-7}$
$ф$ *эффективность вентиляции*	30	%	0,170	0,0006	$1,04\cdot10^{-8}$
Методические источники c_1	0,015	%/°С	0,0011	2	$4,84\cdot10^{-6}$
c_2	0,002	%/мин	0,0006	1	$3,60\cdot10^{-7}$
c_3	-0,5006	%/г	0,0311	0,01	$9,67\cdot10^{-8}$
c_4	0,0006	%/%	0,0001	1	$1,00\cdot10^{-8}$
Стандартная неопределенность по типу А, %					0,038
Стандартная неопределенность по типу В, %					0,060
Суммарная стандартная неопределенность, %					0,071
Расширенная неопределенность, %					0,142

Разработанный РМ предназначен для установления характеристик правильности вновь разрабатываемых и повышения точности действующих рутинных стандартизованных методик, а также может быть использован для определения массовой доли воды при установлении характеристик свойств и состава СО твердого минерального топлива.

В целом, использование предложенных в работе моделей теории временных рядов (модели случайного блуждания и случайного параметра) подтвердили следующее:

– Экспериментально показано, что статистические модели результатов анализа, полученных предложенным методом пробоподготовки и пробоотбора с обработкой результатов моделями случайного параметра или случайного блуждания, позволяют получать оценки СКО от неоднородности более достоверные, по сравнению с оценками, получаемыми в рамках применения модели и алгоритмов однофакторного дисперсионного анализа. Данный результат был также косвенно подтвержден численным экспериментом по методу Монте-Карло.

– Возможность эмпирически выявлять нарушения стационарности процесса отбора навесок от подготовленного объема вещества, что является сигналом к необходимости перехода обработки результатов определения воды с привлечением теории временных рядов, и, наоборот, оценить максимальное количество отборов навесок при планировании экспериментов или при оценке однородности материала СО для работы в рамках дисперсионного анализа.

– Применимость предложенного способа пробоподготовки и пробоотбора и обработки полученных результатов определения воды необходимо экспериментально доказывать для каждого конкретного вещества, и, в дальнейшем использовать в рамках контроля точности разработанного РМ.

- Разработка РМ определения воды в мясных продуктах сублимационной сушки

РМ определения воды в мясных продуктах сублимационной сушки разработана в процессе исследований сублимационной сушки как одной из модификаций ТГ метода. В таблице 18 представлена имеющаяся информация об объекте анализа.

Для реализации РМ определения воды в лиофилизированном мясе кур был выбран ТГ метод, воздушно-тепловая сушка, по следующим причинам: сложный биохимический состав продукта, не позволяющий провести полноценный анализ на наличие компонентов, которые могут привести к побочным или дополнительным реакциям при реализации химических методов, масса навески – не менее 1 грамма. Выбор оптимальных параметров анализа проведен с

привлечением метода дихотомии, количество подготовленного материала и его однородность позволили провести полнофакторный эксперимент.

Таблица 18 – Априорная информация о мясе кур сублимационной сушки

Характеристика	Имеющиеся сведения
Исходный материал	Большая грудная мышца (Musculus pectoralis major)
Аналитическая форма	Молочно-белый тонкодисперсный порошок
Химический состав	Описать можно лишь по компонентам состава, традиционно представляется соотношением белок : жиры : углеводы
Брутто-формула	Отсутствует
Формы связи воды с веществом	Возможна связанная внутриклеточная вода, а также сорбированная вода
Подготовленный материал	Исходный материал, подвергнутый нескольким циклам глубокой заморозки, лиофилизации, измельчения, контроля фракционного состава

Повышение точности при разработке РМ получено благодаря снижению вкладов в неопределенность, обусловленных применением оборудования с улучшенными и предварительно оцененными метрологическими и эксплуатационными характеристиками. Кратко выполненные работы, обеспечившие повышение точности:

1) отказ от использования дополнительного материала, увеличивающего площадь поверхности для удаления воды и (или) защищающего от спекания и образования корки (например, специально подготовленный речной песок);

2) экспериментально установленное оптимальное сочетание масса навески/температура сушки/время сушки;

3) повышенные требования к поддержанию температуры сушки, воздухообмену внутри камеры сушки;

4) повышенные требования к точности взвешивания.

Подтверждение высокой точности методик и их применения в качестве референтных

Точность разработанных РМ подтверждена при проведении сличений с рядом национальных метрологических или научно-исследовательских профильных институтов иностранных государств (National Physical Laboratory NPL (Великобритания), University of Tartu (Эстония), National Institute of Metrology (Румыния), Marmara University (Турция), National Institute of

Metrological Research (Италия), Danish Technological Institute (Дания), VTT MIKES Metrology (Финляндия), TUBITAK UME (Турция), УНИИМ (Россия), Laboratory of the Government Chemist LGC (Великобритания). Вещества для сличений (таблица 19) были подготовлены лабораторией-организатором – NPL.

Сводные данные результатов определения воды в моногидрате лактозы, полученных при проведении сличений, приведены в таблице 20, окончательные бюджеты неопределенности полученных результатов показаны в таблицах 10 (в соответствии с разработанной РМ) и 21 (дополнительный метод – КП).

Таблица 19 – Кристаллогидраты, выбранные для сличений

Наименование кристаллогидрата	Химическая формула	Молекулярная масса (г/моль)	Теоретическое содержание воды, %
Моногидрат лактозы	$C_{12}H_{22}O_{11}\cdot H_2O$	360,30	5,00
Моногидрат оксалата кальция	$C_2CaO_4\cdot H_2O$	146,11	12,32

Таблица 20 – Сводная таблица полученных при проведении сличений результатов анализа моногидрата лактозы

Метод измерений и его обозначение на рисунках 7 и 8	Результат анализа, %	Расширенная неопределенность (k=2), %	Относительная расширенная неопределенность, %
Воздушно-тепловая сушка (LoD)	5,15	0,04	0,85
Метод КП	5,12	0,11	2,2
ТГА-МС (TGA)	5,08	0,13	2,6

На рисунках 7 и 8 показаны итоговые результаты сличений пунктирной линией обозначено теоретическое значение массовой доли воды (массовая доля кристаллизационной воды, рассчитанная по стехиометрии), сплошной линией обозначено среднеарифметическое значение, полужирной линией – средневзвешенное значение, фигурной скобкой выделены результаты, полученные лабораторией, применяющей разработанные РМ (обозначение на рисунке – Lab 3), методами КП, ТГ и ТГА-МС, обозначенные соответственно EV, LoD, TGA. Каждый результат участника представлен интервалом полученных значений с учетом неопределенности (вертикальная линия) – наименьший интервал получен для гравиметрического метода, реализованного в соответствии с разработанной РМ.

Таблица 21 – Окончательный бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды в моногидрате лактозы методом КП

Источник неопределенности	Оценка	Ед. изм.	Неопределенность, u_i	Коэффициент чувствительности, c_i	*Вклад* $u_i^2C_i^2$
W	5,12	%	0,0342	1	$1{,}17\cdot10^{-3}$
M молекулярная масса	18,0153	г/моль	0,0002	0,316	$3{,}33\cdot10^{-9}$
m_{sample} *масса навески*	0,0085	г	0,0003	67,2	$3{,}76\cdot10^{-2}$
F *постоянная Фарадея*	96485,3365	Кл/моль	0,0021	$5{,}91\cdot10^{-5}$	$1{,}54\cdot10^{-14}$
$I_1 \ldots I_{1660}$ *сила тока в каждой точке*	…	А			$1{,}79\cdot10^{-5}$
$t_1 \ldots t_{1660}$ *время в каждой точке*	…	с			$1{,}21\cdot10^{-8}$
Стандартная неопределенность типа А, u_A, % (n=8)					0,034
Стандартная неопределенность типа В, u_B, %					0,044
Суммарная стандартная неопределенность, %					0,055
Расширенная неопределенность (k=2), U, %					0,11

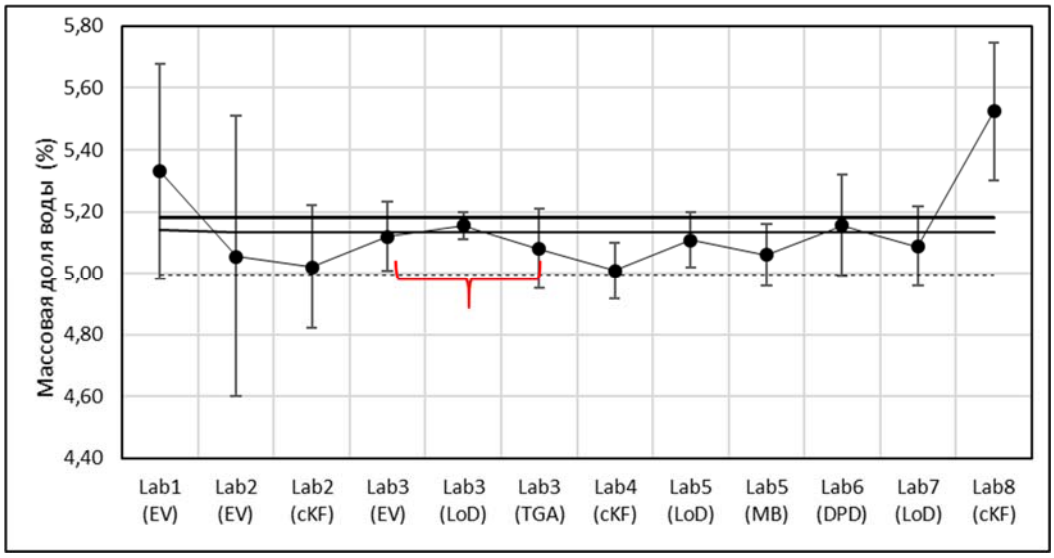


Рисунок 7 Результаты сличений по моногидрату лактозы

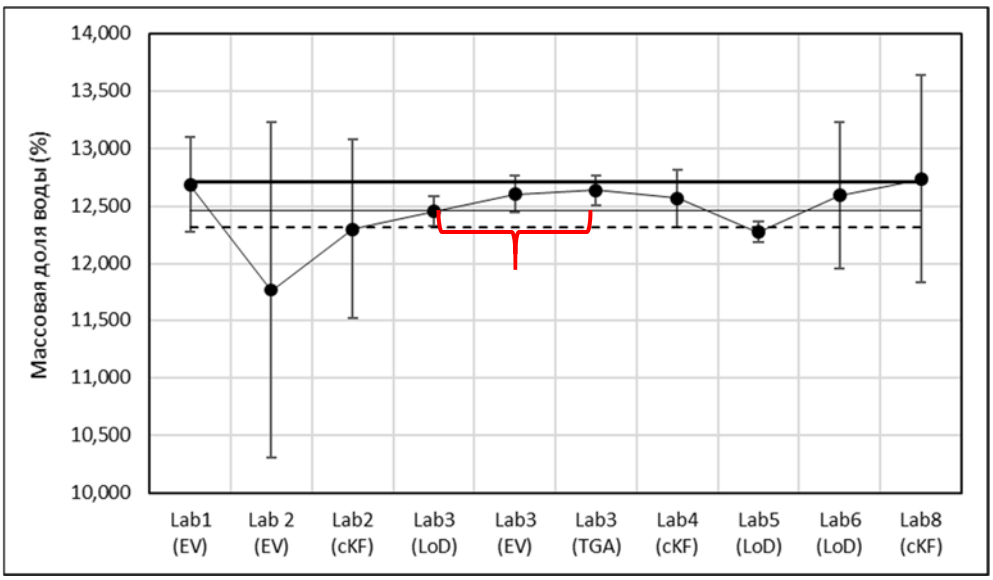


Рисунок 8 Результаты сличений по моногидрату оксалата кальция

Таким образом была доказана точность разработанных РМ на наивысшем метрологическом уровне при проведении сличений национальных метрологических институтов. Показаны способы контроля точности результатов, получаемых по РМ.

4. Применение РМ определения воды в веществах и материалах при установлении метрологических характеристик СО

Применение РМ определения воды в чистых веществах-кристаллогидратах при разработке СО

РМ использованы при установлении метрологических характеристик стандартных образцов высокочистых веществ – кристаллогидратов.

При подготовке материала СО учтены предложенные в работе подходы к оцениванию однородности. РМ ТГ методом воздушно-тепловой сушки применена для проверки однородности материала СО, в сочетании с методом ТГА/МС - при оценивании внутриэкземплярной неоднородности и при расчете аттестованного значения с учетом весовых коэффициентов.

Планирование экспериментов и обработка результатов при оценивании характеристик СО проведены в соответствии с положениями ГОСТ ISO Guide 35.

Метрологические характеристики разработанных СО приведены в таблице 22.

Применение РМ определения воды в фармацевтических субстанциях при разработке СО

РМ определения воды в фармацевтических субстанциях широко применяется при установлении чистоты (называемой также «массовая доля основного вещества», «массовая доля действующего вещества») методом массового баланса, поскольку воды является одной из значимых примесей.

Примером СО фармацевтической субстанции с аттестованными характеристиками массовой доли основного вещества и воды, является СО состава моногидрата лактозы ГСО 11820-2021 (характеристики представлены в таблице 22).

Таблица 22 – Метрологические характеристики разработанных СО

Номер СО / материал СО	Аттестуемая характеристика СО	Интервал допускаемых значений аттестованного значения СО, %	Расширенная неопределённость аттестованного значения СО (P = 0,95, k = 2), %	Срок годности экземпляра СО
ГСО 10911-2017 СО дигидрата молибдата натрия	массовая доля воды	14,70 − 15,00	0,10	12 месяцев
ГСО 11444-2019 СО моногидрата оксалата кальция	массовая доля воды при высушивании при 200°С	11,00 − 13,00	0,05	5 лет
ГСО 11820-2021 СО состава моногидрата лактозы	массовая доля воды	5,00 – 5,50	0,20	12 месяцев

Применение РМ при создании СО пищевых продуктов и продовольственного сырья

Разработанный в данном работе способ подготовки материала пищевых продуктов и контроля его неоднородности, а также РМ определения воды позволили впервые создать ряд СО пищевых продуктов сублимационной сушки. РМ определения воды ТГ методом воздушно-тепловой сушки использована при разработке СО, приведенных в таблице 23.

В данных СО по разработанной РМ установлены однородность, стабильность, массовая доля воды, остальные характеристики – массовая доля азота (белка), жира, представлены в пересчёте на сухое состояние.

Таблица 23 – СО состава пищевых продуктов сублимационной сушки

Номер ГСО	Описание СО	Аттестованное значение, %	Абсолютная расширенная неопределенность аттестованного значения (при $P = 0,95$, $k = 2$), %	Срок годности экземпляра СО
ГСО 11274-2019	Мясо свинины	0,2 – 4,0	0,08	6 месяцев
		4 – 10	0,2	
ГСО 11275-2019	Мясо говядины	0,2 – 4,0	0,08	
		4 – 10	0,2	
ГСО 11276-2019	Мясо птицы	0,2 – 4,0	0,08	
		4 – 10	0,2	
ГСО 11687-2021	Филе минтая	1 – 10	0,2	

5. Результаты исследований и применения РМ при решении фундаментальных и прикладных задач количественного химического анализа

Применение РМ при установлении метрологических характеристик стандартизованных методик

Разработанная РМ определения воды в твердом минеральном топливе ТГ методом была использована для корректировки параметров сушки, установленных межгосударственным стандартом ГОСТ 11014-2001 «Угли бурые, каменные, антрацит и горючие сланцы. Ускоренные методы определения влаги». Для полноты выделения воды из бурых углей высокого влагосодержания, при этом, во избежание ситуации возможного окисления углей были установлены параметры сушки – уточнены требования к сушильным шкафам, диаметру бюкс, увеличено время сушки для углей высокого влагосодержания. Результаты в формате изменений к ГОСТ 11014-2001 введены в действие на территории РФ с 01.12.2017 (ИУС № 8, 2017 год) Приказом Росстандарта от 26.04.2017 N 326-ст.

Применение РМ при разработке стандартизованных методик

В рамках данной работы были разработаны экспрессные методики определения воды с применением инфракрасных термогравиметрических

влагомеров, характеристики которых установлены с применением РМ. Разработанные методики стандартизованы:

ГОСТ 8.649–2015 «Угли бурые, каменные и антрацит. Инфракрасный термогравиметрический метод определения общей влаги».

ГОСТ Р 8.894-2015 «ГСИ. Молоко и молочные продукты. Инфракрасный термогравиметрический метод определения массовой доли влаги и сухого вещества».

Перспективные работы по применению разработанных методов

В работе также предложен ряд перспективных работ в продолжение исследований по разработке и применению комплекса РМ определения воды. Предложено продолжение работ в части создания СО на основе кристаллогидратов. Круг соединений, образующих кристаллогидраты, велик, и эта категория химических соединений представляет интерес не только для влагометрии (применение кристаллогидрата как модельного вещества для создания СО), но и в целом, характеристики термостойкости химических соединений, включая кристаллогидраты, важны во всех аспектах аналитического контроля, при разработке методик, при подготовке химических реактивов к анализу, расчетах по стехиометрии и т.д. В работе предложены кристаллогидраты, которые были исследованы как материал - кандидат для создания СО в широком диапазоне содержаний воды (от 5 до 50%).

Также предложена разработка модельных СО пористых структур на основе математической модели влажного вещества, построенной на предположении, что пористое тело состоит из одинаковых твердых частиц с пустотами, полностью или частично заполненными водой. Модель предполагает использование априорной информации о пористости вещества, степени заполнения пор, плотности водяного пара и плотности сухой основы. В дальнейшем, на основе предложенной модели и выбранного пористого вещества (например, из числа цеолитов), возможно создание СО с заданными характеристиками массовой доли воды.

Применение результатов на практике

Предложенный в работе методологический подход позволил решить вопросы обеспечения метрологической прослеживаемости результатов определения воды в Российской Федерации путем создания национального

эталона – государственного первичного эталона единиц массовой доли, массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах ГЭТ 173 (далее – ГЭТ 173), который по сути представляет собой комплекс оборудования и РМ определения воды в твердых и жидких веществах и материалах, реализованных с особой тщательностью и с применением методов анализа, в уравнение связи которых входят только основные величины СИ – массы, температура, время и фундаментальные константы. На основе предложенной в работе методологии разработана следующая документация на ГЭТ 173: РМ определения массовой доли воды, в том числе с применением нескольких методов анализа, методики расчета неопределенности при реализации методами КФ, КП, ТГ и ТГА-МС.

Разработанные СО массовой доли воды в дигидрате молибдата натрия ГСО 10911-2017, СО состава моногидрата лактозы ГСО 11820-2021, СО состава мясных продуктов сублимационной сушки ГСО 11274-2019, ГСО 11275-2019, ГСО 11276-2019, СО филе минтая сублимационной сушки ГСО 11687-2021, широко применяются в лабораториях предприятий и организаций.

ГЭТ 173 и разработанные СО утвержденных типов внесены в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений ФГИС «АРШИН».

Выводы

1. Предложен новый методический подход к разработке референтных методов определения воды в различных веществах и материалах, основанный на сочетании априорных знаний о веществе, пробоподготовке и контроле ее качества и эффективности, рациональном выборе метода определения воды (при необходимости, выборе дополнительного метода), выделении составляющих неопределённости и минимизации их вкладов в неопределённость результата и, наконец, подтверждении наивысшей точности. Достигнуто 3-5 кратное повышение точности по сравнению с рутинными методиками.

2. Предложен способ возможного повышения однородности высокочистых веществ путем выбора фракционного состава. Для ряда природных, сложных по составу материалов, склонных к перераспределению воды по объему подготовленной пробы и к процессам сорбции / десорбции с окружающим воздухом, предложен новый способ, сочетающий пробоподготовку и пробоотбор, полученные по которому результаты могут быть описаны в рамках

теории временных рядов – моделей случайного параметра или случайного блуждания. В целом, предложенные модели могут быть использованы в процедурах контроля качества пробоподготовки вещества при разработке референтных методов и, в дальнейшем, как элемент контроля точности референтных методов, при этом применимость предложенного сочетания пробоподготовки и пробоотбора и теории временных рядов должна быть экспериментально доказана для каждого конкретного вещества.

3. Разработана обобщенная модель оценки неопределенности результата определения воды в твердых веществах и материалах выбранными методами, включающая учет вклада от неоднородности вещества, составляющих из уравнения связи, составляющих, обусловленных методическими факторами и составляющих, характеризующих технические возможности применяемого оборудования.

4. Созданный методический подход использован на базе государственного научного метрологического института при разработке комплекса референтных методов определения воды в чистых неорганических веществах и материалах, фармацевтических препаратах, пищевых продуктах сублимационной сушки, твердом минеральном топливе в диапазоне значений массовой доли воды от 0,02 % до 85 %, входящих в состав государственного первичного эталона единиц массовой доли, массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах ГЭТ 173. Доказана точность созданных референтных методов определения воды путем сличений с аналогичными методиками национальных метрологических институтов и научно-исследовательских институтов иностранных государств. Показана возможность тиражирования предложенного подхода к разработке референтных методов и созданию СО с целью обеспечения точности и достоверности в рамках одного предприятия, отрасли или группы предприятий и организаций.

5. Представлены результаты установления метрологических характеристик СО чистых неорганических веществ, фармацевтических препаратов, пищевых продуктов сублимационной сушки. Созданы СО высокочистых веществ – кристаллогидратов в диапазоне значений массовой доли воды от 5 % до 15 % с абсолютной расширенной неопределенностью аттестованного значения от 0,05 % до 0,2 %, а также СО пищевых продуктов сублимационной сушки в диапазоне значений массовой доли воды от 0,2 % до

10 % с абсолютной расширенной неопределенностью аттестованного значения от 0,08 % до 0,2 %.

6. Представлены результаты разработки и стандартизации экспрессных методик определения воды в углях бурах, каменных и антрацитах в диапазонах измерений массовой доли воды от 1 % до 50 % с пределом воспроизводимости 1,5 %, а также молоке и молочных продуктах в диапазонах измерений массовой доли воды от 0,5 % до 85,0 % с абсолютной погрешностью от 0,30 % до 0,80 % с применением термогравиметрических инфракрасных влагомеров.

6. Разработанные в рамках данного исследования СО утверждены в ранге СО утвержденного типа с присвоением номера ГСО, широко внедрены в практику предприятий и организаций РФ и ближнего зарубежья и применяются при технологическом контроле, в научных исследованиях и при оценке соответствия. СО с аттестованным значением массовой доли воды, матрица которых представляет сублимированные пищевые продукты, разработаны впервые.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность руководству УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» за оказанное доверие и возможность заниматься в течение более пятнадцати лет научной деятельностью в направлении прикладной и фундаментальной влагометрии и, отдельно, лаборатории 241 УНИИМ – филиала ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»; научному консультанту Филиппову Михаилу Николаевичу и его коллеге – Барановской Василисе Борисовне – за мудрые советы, неоценимую помощь и стоическое терпение; ООО «ЛАНХИТ» за предоставленные для исследований высокочистые соли лантаноидов; коллективу лаборатории «Физико-химия углей» НИТУ МИСИС за готовность внедрять результаты исследований в практику своей лаборатории и предприятий угольной промышленности; коллективу НИИЦ ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН за осуществление консультативной помощи при подготовке пищевых продуктов сублимационной сушки, за совместные работы по внедрению созданных СО и продолжении разработок новых СО пищевых продуктов и продовольственного сырья.

Список публикаций по теме диссертации

Публикации в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям Положения о присуждении ученых степеней в ФГБУН Институте общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН

1. Шохина О.С., **Медведевских М.Ю.**, Сергеева А.С. Альтернативные способы определения воды и остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях // Аналитика. – 2022. – Т.12. – № 5. – С.360-369.
2. **Медведевских М.Ю.**, Сергеева А.С., Карпов Ю.А. Разработка методики определения и стандартного образца массовой доли воды в минеральном масле с использованием ГЭТ 173-2017 // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2021. – Т.87. – № 10. – С.68-74.
3. **Медведевских М.Ю.**, Вострикова Н.Л., Сергеева А.С., Студенок В.В. Применение системы лиофильной сушки для подготовки материала стандартных образцов состава пищевых продуктов // Эталоны. Стандартные образцы. – 2021. – Т.17. – № 1. – С.35-45.
4. **Медведевских М.Ю.**, Крашенинина М.П., Сергеева А.С., Барановская В.Б. Валидация методик химического анализа: практический пример // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2020. – Т.86. – № 8. – С.72-79.
5. Медведевских С.В., **Медведевских М.Ю.**, Крашенинина М.П. Оценка качества подготовки материала стандартных образцов твердых влажных веществ // Стандартные образцы. – 2019. – Т.15. – № 2. – С. 25-38.
6. **Медведевских М. Ю.**, Сергеева А. С., Касилюнас А. В., Шацких Е. В., Кольберг Н.А. Стандартные образцы состава молочных продуктов для поверки ИК-анализаторов молока. // Пищевая промышленность. – 2021. – № 1. – С.16-19.
7. Барановская В.Б., **Медведевских М.Ю.**, Карпов Ю.А. Актуальные проблемы качества химического анализа. // Аналитика и контроль. – 2021. – Т.25. – №4. – С.273-279.
8. Сергеева А.С., Голынец О.С., Кочеткова Е.М., **Медведевских М.Ю.**, С.А. Эпштейн Сопоставление методических подходов к определению органического углерода в отходах добычи, переработки и сжигания углей // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2023. – Т.89. – №5. – С.5-13.
9. Голынец О.С., **Медведевских М.Ю.**, Эпштейн С.А., О.С. Шохина, А.С. Сергеева Расширение области применения и оценка метрологических характеристик методики определения органического углерода в отходах добычи, переработки и сжигания углей // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2024. – Т.90. – №12. – С.16-26
10. **Медведевских М.Ю.**, Крашенинина М.П., Сергеева А.С., Шохина О.С. Эталонная установка на основе термогравиметрического анализа с масс-спектрометрическим детектированием в составе государственного первичного эталона ГЭТ 173 // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2018. – Т.84. – №6. – С.63-69.
11. Медведевских С.В., **Медведевских М.Ю.**, Крашенинина М.П. Оценка качества подготовки материала стандартных образцов твердых влажных веществ // Стандартные образцы. – 2019. – Т.15. – №2. – С.25-38.

12. **Медведевских М.Ю.**, Сергеева А.С., Крашенинина М.П. Стандартные образцы в области влагометрии (обзор) // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2015. – Т.81. – №6. – С. 66-71.
13. Медведевских С.В., **Медведевских М.Ю.**, Сергеева А.С., Карпов Ю.А. Обеспечение метрологической прослеживаемости результатов определения воды в функциональных материалах и чистых веществах // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2015. – Т.81. – №12. – С.13-17.
14. Сергеева А.С., Вострикова Н.Л., **Медведевских М.Ю.** Разработка комплекса метрологического обеспечения пищевой промышленности // Эталоны. Стандартные образцы. – 2021. – Т.17. – №1. – С.21–33.
15. Голынец О.С., **Медведевских М.Ю.**, Эпштейн С.А., Кочеткова Е.М. Стандартные образцы состава угля и продуктов его добычи и переработки. Часть 1 // Контроль качества продукции. – 2023. – №12. – С.49-54.
16. Голынец О.С., **Медведевских М.Ю.**, Эпштейн С.А., Кочеткова Е.М. Стандартные образцы состава угля и продуктов его добычи и переработки. Часть 2 // Контроль качества продукции. – 2024. – №1. – С. 45-49.
17. **Медведевских М.Ю.**, Сергеева А.С., Шохина О.С., Барановская В.В., Карпов Ю.А. Особенности определения состава высокочистых кристаллогидратов лантаноидов // Журнал аналитической химии. – 2016. – Т.71. – №6. – С.589-596.
18. **Медведевских М.Ю.**, Сергеева А.С., Шохина О.С., Крашенинина М.П. Особенности разработки стандартных образцов фармацевтических субстанций // Измерительная техника. – 2022. – №9. – С.63-70.
19. Медведевских С.В., Собина Е.П., Кремлева О.Н., **Медведевских М.Ю.**, Собина А.В., Тараева Н.С. Метрологическая прослеживаемость стандартных образцов КООМЕТ. часть 1. международная практика по установлению прослеживаемости сертифицированных значений стандартных образцов // Измерительная техника. – 2021. – №8. – С.25-29.
20. Медведевских С.В., Собина Е.П., Кремлева О.Н., **Медведевских М.Ю.**, Собина А.В., Тараева Н.С. Метрологическая прослеживаемость стандартных образцов КООМЕТ. часть 2. характеризация стандартных образцов // Измерительная техника. – 2021. – №8. – С.30-37.
21. **Medvedevskikh M.Y.**, Sergeeva A.S. Problems of ensuring metrological traceability of quality control measurement results for food products and food raw materials // Measurement Techniques. – 2020. – V.63. – №3. – P.242-248.
22. **Medvedevskikh M.Y.**, Sergeeva A.S., Krasheninina M.P., Shokhina O.S. Creating reference standards for the implementation of the state verification scheme for water content measurement // Measurement Techniques. – 2019. – V.62. – №6. – P.475-483.
23. Медведевских С.В., **Медведевских М.Ю.**, Карпов Ю.А. Общие подходы к оценке неопределенности результатов воспроизведения единиц содержания воды в твердых веществах и материалах // Измерительная техника. – 2015. – №8. – С. 65-70.
24. **Медведевских М.Ю.**, Сергеева А.С., Крашенинина М.П. Особенности определения влаги в бурых углях // Химия твердого топлива. – 2014. – №5. – С. 41.
25. Medvedevskikh S.V., Baranovskaya V.B., **Medvedevskikh M.Y.**, Krasheninina M.P., Sergeeva A.S. Reference measurement procedure for the determination of mass fraction of fat content in food. // Accreditation and Quality Assurance. – 2021. – V.26. – P.165-175.

Прочие издания и материалы конференций

26. **Медведевских М.Ю.**, Медведевских С.В., Сергеева А.С., Петухов П.А. Методики идентификации и контроля качества молока и молочных продуктов: особенности разработки и применения в сфере технического регулирования // Законодательная и прикладная метрология. – 2020. – №4 (166). – С.13-16.
27. Сергеева А.С., **Медведевских М.Ю.**, Студенок В.В., Парфенова Е.Г. Применение первичных референтных методик измерений в сфере обеспечения единства измерений // Законодательная и прикладная метрология. – 2020. – №5 (167). – С.5-9.
28. **Медведевских М.Ю.**, Сергеева А.С., Белецкий С.Л., Сёмин А.А. Определение влажности пищевых продуктов с помощью инфракрасных термогравиметрических влагомеров // Товаровед продовольственных товаров. – 2019. – №4. – С.41-47.
29. **Medvedevskikh M.Y.**, Sergeeva A.S., Krasheninina M.P., Vostrikova N.L., Semenova A.A., Kuznetsova O.A. About the development of reference materials of meat and meat product composition // В сборнике: Journal of Physics: Conference Series.4, Let's Speak About Measurement Uncertainty. – 2019. – С.012030.
30. Sergeeva A.S., Kasiliunas A.V., **Medvedevskikh M.Y.**, Medvedevskikh S.V. The choice of material for the creation of reference materials based on crystalline hydrates of alkali and alkaline earth metal salts // В сборнике: Journal of Physics: Conference Series.4, Let's Speak About Measurement Uncertainty. – 2019. – С.012031.
31. Medvedevskikh S.V., **Medvedevskikh M.Y.**, Sergeeva A.S., Baranovskaya V.B. Development of primary reference measurement procedures for food quality control // В сборнике: Journal of Physics: Conference Series.4, Let's Speak About Measurement Uncertainty. – 2019. – С.012006.
32. Kasilyunas A.V., **Medvedevskikh M.Y**, Krashenina M.P., Sergeeva A.S. Key development stages of reference material for lactose monohydrate composition // В сборнике: Journal of Physics: Conference Series.5. Сер. V International Scientific and Technical Conference: Metrology of Physical and Chemical Measurements, MPM 2021. – 2022. – P.012020.
33. Голынец О.С., **Медведевских М.Ю.**, Эпштейн С.А., Кочеткова Е.М. Актуальные вопросы методического обеспечения контроля состава отходов переработки и сжигания углей // Тезисы докладов V Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях»: Сборник трудов. Часть «Ru». Екатеринбург, Россия: ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева». – 2022. – С.47.
34. Шохина О.С., **Медведевских М.Ю.** Альтернативные способы определения воды и остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях // Тезисы докладов, представленных на IV Съезде аналитиков России. 26-30 сентября 2022 г. г. Москва. М.: ОНТИ ГЕОХИ РАН, 2022 г. С.415.
35. Голынец О.С., **Медведевских М.Ю.**, Эпштейн С.А. Методическое обеспечение контроля состава отходов добычи, переработки и сжигания углей // Метрология 2024. Материалы международной научно-технической конференции. Мн.: БелГИМ, 2024. С. 62-65.
36. ЭТАЛОН Бежков С.В., **Медведевских М.Ю.** Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2018619661, 09.08.2018. Заявка № 2018616074 от 05.06.2018