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

Диссертация на соискание ученой степени

доктора химических наук

Научный консультант: доктор физико-математических наук Филиппов М.Н.

Москва – 2025

Оглавление

Введение **6**

Глава 1. Вода как глобальный показатель качества веществ и материалов **14**

1.1 Содержание воды - важнейший критерий пригодности веществ и материалов для определенных целей 14

1.1.1 Фармацевтические препараты 14

1.1.2 Неорганические вещества высокой чистоты 15

1.1.3 Пищевая продукция 17

1.2 Особенности воды как определяемого компонента в аналитической химии 24

1.2.1 Применяемая терминология и единицы величин в области влагометрии 24

1.2.2 Формы связи воды с веществом 27

1.2.3 Требования к метрологическим характеристикам определения воды 30

1.3 Современное состояние аналитических методов определения воды 34

1.3.1 Появление и развитие влагометрии в России 34

1.3.2 Методы определения воды 36

1.3.3 Методы подготовки проб для определения воды 43

1.4 Особенности создания и применения референтных методов (методик) анализа 45

1.4.1 История разработки и применения референтных методов в клинической диагностике и лабораторной медицине 45

1.4.2 Научные основы создания референтных методов химического анализа 48

1.4.3 Порядок утверждения и особенности метрологического обеспечения референтных методик 53

Выводы по главе 1 53
Глава 2. Объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы 56
2.1 Объекты исследований 56
2.1.1 Неорганические вещества высокой чистоты 56
2.1.2 Фармацевтические препараты 57
2.1.3 Пищевые продукты. 58
2.1.4 Топливо твердое минеральное 60
2.2 Оборудование, реактивы и материалы 60
Глава 3. Методический подход к созданию референтных методов определения воды на основе выбранных методов 65
3.1 Обобщение и систематизация информации об объекте исследования .. 66
3.2 Экспериментальные исследования при разработке РМ 70
3.2.1 Выбор и исследование способа пробоподготовки 70
3.2.2 Проверка качества пробоподготовки 71
3.2.3 Исследование аналитических возможностей и оценка пригодности выбранных методов 74
3.2.4 Выявление влияющих факторов, выбор и оптимизация условий анализа 77
3.2.5 Проверка полноты удаления воды 80
3.3 Установление метрологических характеристик разработанного РМ, проверка пригодности. Обобщенная модель оценки неопределенности результата определения воды в твердых веществах и материалах 81
3.4 Оценивание неопределенности результатов определения воды, полученных выбранными высокоточными методами 87
3.5 Подтверждение наивысшей точности метода 89
3.6 Разработка способа контроля точности метода 90
Выводы по главе 3 91
4 Разработка референтных методов определения воды в веществах и материалах 95

4.1 Чистые вещества 95
4.1.1 Определение воды в кристаллогидратах высокочистых солей лантаноидов 95
4.1.2 Определение воды в фармацевтических субстанциях 111
4.1.2.1 Определение воды в моногидрате лактозы 111
4.1.2.2 Выбор методов и условий анализа в присутствии остаточных органических растворителей 121
4.2 Определение воды в твердом минеральном топливе 130
4.3 Определение воды в мясных продуктах сублимационной сушки 149
4.4 Определение воды в модельных пористых веществах 155
4.5 Подтверждение точности разработанных методов и их применимости в качестве референтных 158
Выводы по главе 4. 164
Глава 5 Применение референтных методов определения воды в веществах и материалах 165
5.1 Установление метрологических характеристик СО 165
5.1.1 Стандартные образцы чистых веществ - кристаллогидратов. 165
5.1.2 Стандартные образцы чистых веществ - фармацевтических субстанций 173
5.1.3 Стандартные образцы пищевых продуктов и продовольственного сырья 179
5.2 Установление метрологических характеристик стандартизованных методик 182
5.2.1 Уточнение параметров измерений, установленных в методиках. Оценка характеристик уточненной методики 182
5.2.2 Разработка и установление характеристик экспрессных методик 183
5.3 Перспективные работы по применению разработанных референтных методов 192
5.3.1 Разработка модельных СО на основе кристаллогидратов 192

5.3.2 Разработка модельных СО на основе пористых структур с привлечением данных сорбционной ёмкости, полученных экспериментально 199
5.3.3 Разработка модельных СО состава на основе математической модели, описывающей структуру твердого влажного вещества 206
5.4 Сопоставление результатов определения массовой доли воды веществ и материалов разными методами 210
Выводы по главе 5. 220
Выводы 222
Благодарности **224**
Авторские публикации 225
Список использованных источников 232
Приложение 1. Математическая модель влажного дисперсного вещества при последовательном отборе проб из одной емкости 262
Приложение 2. МРН-17-ГЭТ-173. Методика расчета неопределенности результатов определения массовой доли воды в твердых веществах и материалах методом ТГА-МС 273
П2.1 Общие положения 273
П2.2 Метод воспроизведения 273
П2.3 Условия воспроизведения единицы массовой доли воды 274
П2.4 Алгоритм оценивания неопределенности воспроизведения массовой доли воды для эталонной установки на основе воздушно-тепловой сушки. **274**
Приложение 3. Математическая модель твердого влажного вещества пористой структуры 279

Введение

Актуальность

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-мат.наук, профессором, г.н.с. ИОНХ РАН Филипповым М.Н. и д.х.н., г.н.с., профессором 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» Сергеева А.С., Шохина 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 диссертационной работы опубликовано 36 работ, в том числе 25 статей в реферируемых научных изданиях, 10 тезисов докладов всероссийских и международных конференций.

Глава 1. Вода как глобальный показатель качества веществ и материалов

Содержание воды является одним из важнейших свойств твердых и сыпучих веществ и материалов. Вода может являться частью молекулы кристаллогидрата, может представлять примесь.

Диапазон возможного содержания воды варьируется от низких значений (менее 0,001%), например, во флюсах, лекарственных препаратах и в чистых веществах, до высоких значений в пищевых продуктах (до 85%).

В стандартных образцах, эталонных материалах и высокочистых веществах аттестованные характеристики представляются на содержание сухого вещества либо на исходное содержание воды. Содержание воды строго контролируется в пищевой, фармацевтической и химической отраслях, следовые содержания воды необходимо контролировать в производстве пластмасс и в процессах термообработки. Содержание воды в газообразном и жидком состоянии оценивается при контроле качества воздуха и искусственных газовых смесей инертных, постоянных и углеводородных газов, при производстве чистых газов, и т.д. Вода необходима для микробиологической жизни и большинства ферментативных процессов, поэтому пищевые продукты обязательно содержат воду, которая, однако, значимо влияет на стабильность и сроки годности пищевых продуктов. Учитывая вышеизложенное, определение воды - одна из наиболее востребованных и сложных аналитических задач.

1.1 Содержание воды - важнейший критерий пригодности веществ и материалов для определенных целей

1.1.1 Фармацевтические препараты

Фармацевтические вещества содержат адсорбированную воду или являются кристаллогидратами. Чрезмерное количество воды может в конечном итоге привести к сокращению срока годности и неверному установлению активности действующего вещества по причине микробного

загрязнения, нестабильности препарата, обусловленной сорбцией/десорбцией воды.

Серьезной проблемой является гидролитическая деградация чувствительных к влаге активных фармацевтических субстанций при длительном хранении во влажных условиях. При производстве таблеток, содержащих чувствительные к влаге активные фармацевтические субстанции, известно и эмпирически подтверждено, что их химическая стабильность может быть значительно изменена рецептурой. Физический процесс, ответственный за эту проблему, подвижность воды, адсорбированной фармацевтическими препаратами, и ее количество считаются влияющим фактором [1 - 6].

1.1.2 Неорганические вещества высокой чистоты

Исследование и разработка технологий производства новых материалов (металлокерамики, сегнетоэлектриков, других композиционных и функциональных материалов для широкого спектра применений) являются движущей силой достижений в области химической науки и техники. Подавляющее большинство новых материалов синтезируется из высокочистых веществ, в строго контролируемых условиях, после чего проверяется химический состав, однородность микроструктуры и гранулометрического состава и т.д. Примеси часто являются источниками снижения заданных электрических, оптических и механических свойств, а также причинами преждевременного ухудшения функциональных характеристик.

Одной из контролируемых примесей является вода, зачастую применяемая в процессе синтеза, или абсорбируемая из окружающего воздуха [7, 8, 9, 10]. Актуальной проблемой является удаление остаточной воды и из кристаллических и из аморфных порошков. Так, например, проведены исследования удаления воды из порошка кристаллического кремнезема и порошка аморфного кремнезема при плавке в вакууме. Показано, что легче удалить воду из порошка кристаллического кремнезема,

чем из порошка аморфного кремнезема при плавке в вакууме. Отличие может быть связано с физическим удерживанием воды внутри аморфного материала при его сплавлении в то время как кристаллический материал дольше сохраняет кристаллическую структуру и с меньшей вероятностью задерживает воду. Возможно, это объясняется тем, что коэффициент диффузии воды выше в кристаллическом материале, чем в аморфном материале [10], объем ежегодно проводимых работ по процессам кристаллизации стеклокерамики и исследованиям ее структуры и состава представлен в обзоре [11], при этом проблема удаления воды решается ситуативно.

Общеизвестно, что адсорбция и конденсация молекул воды на поверхности твердого тела вызывает ее нагрев, за счет выделения теплоты фазового перехода, а десорбция, соответственно, вызывает охлаждение. Особняком стоят исследования взаимных превращений оксидов и гидроксидов, их гидратации, влияния наличия поверхностной воды. В работах [12, 13] в процессах выбора термодинамических параметров синтеза микронных частиц бемита при гидротермальной обработке в различных средах исследованы процессы дегидратации и выявлено и установлены связи молекул воды с частицами бемита.

Систематические исследования кристаллической структуры, теплофизических характеристик кристаллогидратов солей металлов отсутствуют. Проводятся единичные исследования в рамках конкретно взятых задач, например, синтеза и исследований химической и молекулярной структуры [14-18], при выборе новых методов исследования для обнаружения и разделения различных кристаллогидратов [19-23], в обзоре [24] обсуждаются стехиометрические кристаллогидраты, применяемые в фармацевтической промышленности, а в работе [25] обсуждается выбор материалов – кандидатов в разработку стандартных образцов на основе кристаллогидратов.

1.1.3 Пищевая продукция

Вода – важный компонент пищевых продуктов и продовольственного сырья. Вода является растворителем органических и неорганических веществ, определяет протекание различных биохимических и физико-химических процессов, оказывает влияние на качественные характеристики продуктов питания: консистенция, структура, текстура, внешний вид, вкус, устойчивость при обработке, стабильность при хранении [26, 27].

Содержание воды в продуктах питания колеблется в широком диапазоне. Фрукты и овощи содержат до (80–95) % воды, неравномерно распределенной в разных клеточных структурах. Содержание воды в вакуоли (полости внутри клеточной цитоплазмы, отделенной мембраной) достигает 98 %, протоплазме - 95 %. Наименьшее содержание воды характерно для клеточных оболочек, где она заполняет промежутки между фибриллами целлюлозы и удерживается силами поверхностного натяжения в менисках. Часть молекул воды находится в адсорбированном состоянии на поверхности фибрилл, составляющих клеточную оболочку [28, 29]. Среднее содержание воды в зерновых культурах составляет (13,5-14,5) %, зернобобовых – (12-14) %, семенах масличных культур (7-11) % [30]. Содержание воды является важнейшим фактором сохранности зерна. Вода обеспечивает структуру коллоидов цитоплазмы, определяет конформацию и функциональную активность ферментов, а также структурных белков клеточных мембран и органоидов. Увлажнение изменяет физические свойства зерна, снижает сопротивление раздавливанию, повышает эластичность оболочек, затрудняет дробление, повышает затраты электроэнергии, снижает выход готовой продукции и ее качество [31, 32]. Мука содержит (12-14) % воды, хлебобулочные изделия - от 8 % (сухари) до 47,5 % (хлеб ржаной) [30].

В мясе и мясных продуктах содержится (52-78) % воды. Около 90 % воды находится в мышечных волокнах, остальная часть – в межклеточном пространстве. В соединительной ткани воды содержится меньше (50-60) %. Небольшая часть воды находится в связанном с белками состоянии (6-10 % к

массе сухого вещества), остальная − в свободном [33-38]. Содержание воды в молоке составляет около (85-89) %. Этот компонент полностью переходит в кисломолочные продукты, самый твердый из продуктов – сыр содержит (30–60) % воды, в сухих молочных продуктах воды остается (3–5) % [39-41].

К продуктам с низким содержанием воды относятся растительные масла и сахар. Содержание воды при производстве хлопкового, подсолнечного и соевого масел не должна превышать 0,1 %. Вода может разрушать связи, в основном триглицериды, с образованием моно- и диглицеридов и свободных жирных кислот, что негативно отражается на качестве масел [42]. Содержание воды в кристаллическом сахаре не должно превышать (0,06-0,15) %. Увлажнение сахара приводит к повторной кристаллизации микрокристаллов сахара в поверхностной плёнке пересыщенного сахарного сиропа, вызывая потерю сыпучести с образованием комков сахара [43].

Состав и качество продуктов питания, их безопасность закреплена в рамках Стратегии пищевой промышленности [44]. В настоящее время вопросы качества и безопасности пищевых продуктов принимают системный характер, включающий непосредственно производство продовольственного сырья, заготовку, хранение, а также технологические процессы производства и, наконец, контроль качества по обязательным показателям состава.

Обязательные требования к пищевым продуктам и продовольственному сырью установлены в двенадцати технических регламентов Таможенного союза (ТР ТС) и Евразийского экономического союза (ТР ЕАЭС) [45-56]. Для ряда пищевых продуктов дополнительно установлены нормы по содержанию в них воды или обратной величины (сухих веществ), как показателя качества и показателя идентификации, используемого для отнесения пищевой продукции к объектам технического регулирования ТР ТС и ТР ЕАЭС. Показатели, характеризующие содержание воды в отдельных группах продукции, это не только массовая доля воды, но

и «сухие вещества», «сухой обезжиренный молочный остаток», «вода в обезжиренном веществе и жир в сухом веществе».

Помимо показателя качества и безопасности вода является макронутриентом, т.е. относится к веществам, необходимым в больших количествах организму и находится во всех продуктах питания, данные представлены как в отечественных справочниках [57], так и во всемирно известном справочнике [58].

Вода представляет собой «растворитель», регулирующий все функции в организме. Так, белки связывают воду, т.е. проявляют гидрофильные свойства, при этом они набухают, увеличиваясь по массе и объему. Набухание сопровождается частичным растворением. Гидрофильность отдельных белков зависит от их строения. Имеющиеся в составе и расположенные на поверхности белковой макромолекулы гидрофильные -CO-NH- (пептидная связь) и аминные – NH_2- и карбоксильные группы -COOH- притягивают к себе молекулы воды, строго ориентируя их на поверхности молекулы. Окружающая белковые глобулы гидратная (водная) оболочка препятствует агрегации и, следовательно, способствует устойчивости растворов белка и препятствует его осаждению. Агрегация происходит при разрушении гидратной оболочки, или при попытке обезвоживания, например, с помощью этилового спирта. Это приводит к выпадению агрегатов белковых молекул в осадок. Гидрофильность белков, т.е. их способность набухать, образовывать студни, стабилизировать Суспензии, эмульсии и пены, имеет большое значение в биологии и широко применяется в пищевой промышленности.

Гидролитический распад жиров и масел, липидов зерна и продуктов его переработки (муки, крупы), мяса, рыбы, и др., является одной из причин ухудшения качества пищевых продуктов и, в конечном счете, лежит в основе их порчи. Этот процесс проходит как в присутствии ферментов, так и без них – автокаталитический гиролиз, ускоряется с повышением влажности и температуры. Гидролитический распад липидов и липидсодержащих

продуктов протекает в ходе многих технологических процессов тепловой обработки и при кулинарной обработке.

При переработке продуктов питания чаще используется температура – это и процессы стерилизации, пастеризации, сушки высокотемпературной, вакуумной и сублимационной. При тепловой обработке при (60 – 70)°С происходит денатурация белков с выделением воды. В случае крахмалистых продуктов происходит клейстеризация и частичное разрушение (гидролиз) крахмала с образованием глюкозы. Тепловая обработка растительных продуктов, содержащих заметное количество пектинов, (овощи, фрукты, корнеплоды), также направлена на разрушение структуры пектина и частичное высвобождение воды.

При варке, помимо термического распада пектинов происходит насыщение клеток водой (вода внедряется в белки, пектины, крахмалы). В целом же, при варке происходит абсолютная потеря воды [59].

Изменение содержания воды влияет на расчетный результат содержания других компонентов, в таком случае только информация о пересчитываемых на сухое вещество компонентах, позволяют сравнивать значения пищевой ценности различных продуктов. Эта информация также важна при сравнении или объединении данных, полученных из разных источников. В зависимости от количества воды в продуктах питания выбираются методы пробоподготовки и определения состава пищевых продуктов, а также собственно содержания воды [60].

Часть простых углеводов являются устойчивыми кристаллогидратами – например, моногидрат лактозы. Определение воды в лактозе и связанной с ней активности воды имеет важное значение для оценки ее микробиологической стабильности, а также ее технического и товарного качества. Лактоза является очень важным продуктом в молочной, а также в фармацевтической промышленности. Содержание воды в лактозе невозможно определить обычной сушкой при температуре около 102°С, поскольку кристаллизационная вода выделяется лишь частично [61].

1.1.4 Твердое минеральное топливо

В то время как использование угля в качестве топлива сокращается во ряде стран мира, его использование остается надежным и часто необходимым источником энергии и незаменимым сырьем для металлургического и анодного кокса. Одновременно вырос интерес к использованию угля и побочных продуктов угля в качестве источника редких, в т.ч. редкоземельных, элементов.

Уголь, один из самых сложных геологических материалов, состоит из органического и минерального вещества, включающего: кристаллические минералы, некристаллические минералоиды, элементы, растворенные в воде, находящейся в порах угля, и элементы (за исключением C, H, N, S и O), связанные каким-либо образом с органическим веществом в угле [62].

Химическая характеризация угля всегда была насущной, но сложной задачей, поскольку необходимо учитывать все составляющие угля как органические, так и неорганические. Вода в углях может находится не только в порах, но и в составе кристаллогидратов минеральной части, и в виде сорбционной воды в минералоидах.

Содержание воды в углях имеет основополагающее значение для любого исследования угля, все основные характеристики сопровождаются либо данными на влагу, либо представляются в виде расчетов на сухую основу.

Вода на поверхности может быстро изменяться в результате высыхания воздуха или воздействия влаги. Содержание связанной воды уменьшается с повышением содержания углерода в угле и измеряется после кондиционирования образца угля при заданной температуре и относительной влажности в течение заданного времени. Так, лигниты могут содержать 30% и более связанной воды, бурые угли - до 25%, каменные угли - до 10% и, наконец, антрациты обычно содержат 1-2% связанной воды [63].

Помимо того, что вода в углях является одним из определяющих показателей качества, еще и технологии очистки и обогащения угля, по

большей части, основаны на использовании воды, а затем необходимости ее контролируемого удаления. Технологии обезвоживания угля – неотъемлемая часть процессов обогащения; удаляют воду с применением вакуума, сил гравитации, центробежных сил, давления и т. д., при разработке технологий возникают вопросы к анализу «воздушной сушки»: при каких условиях проводить сушку на воздухе, как определить, что от свободная поверхностная вода удалена, возможно, видимая поверхностная вода удалена, а в нижних слоях угля, на дне штабеля, удалена ли? как выбрать температуру кондиционирования, не произойдет ли обратного обводнения и многие другие вопросы, ответом на которые является в настоящее время одно – определение основных показателей качества углей с пересчетом на «воздушно-сухую» пробу [63].

Вода является показателем, определяющим безопасность и эффективность угля при его использовании в качестве источника для производства электроэнергии в тепловых электростанциях, для содержания воды используется термин «влага». Увеличение влаги угля влияет на теплотворную способность угля, поскольку процесс испарения воды из угля потребляет тепло и, таким образом, снижает эффективность котла [64]. Повышение влаги угля, кроме того, приводит к плохой подвижности угольного порошка и, как результат, угольный порошок может заблокировать транспортный трубопровод и нарушить работу агрегата в целом.

Исследования соотношения между объемом пор в угле и содержанием влаги зависит от многих факторов, среди которых: размера доступной площади поверхности, гидрофильный или гидрофобный характер, диаметр пор, возможность набухания, ведутся с 50-х годов прошлого века [65, 66]. В настоящее время эти вопросы вновь актуальны по следующей причине, неиспользуемые угольные пласты в закрытых подземных шахтах становятся потенциальными резервуарами углекислого газа (парникового газа), и наоборот, уголь рассматривается как перспективный материал для возможности улавливания метана в качестве энергетического газа [65, 67-70].

При внедрении данной технологии выявлено, что эффективность технологии улавливания метана в значительной степени зависит от условий добычи, на которые влияют угля (сорбционная емкость, проницаемость), характеристики пласта (глубина, напряжение), давление газа, температура и влажность угольного пласта [например, 71, 72]. По мнению многих исследователей, влага угля является одним из наиболее сильных факторов, влияющих на сорбционные свойства угля [например, 70, 73, 74].

Известно, что эффективность связывания угля с молекулами воды и возможность накопления в нем воды зависят от соотношения гидрофобных и гидрофильных микроучастков на его поверхности [75], соотношение этих участков зависит от марки угля. За гидрофобные свойства отвечают углеводородные фрагменты структуры угля, в том числе алифатические и ароматические фрагменты, а также структуры, содержащие атомы серы, за гидрофильность отвечает содержание минеральных веществ и фрагментов органической структуры с атомами кислорода и азота [76]. Вода и другие полярные соединения связываются с полярными кислородсодержащими функциональными группами включающие, среди прочего: гидроксильные, карбоксильные, карбонильные и алкоксильные. По мере увеличения степени метаморфизма углей возрастает число кислородсодержащих функциональных групп и гигроскопичность углей [77].

Этой особенностью углей пользуются при оценивании безопасности (взрывобезопасности) действующих и отработанных угольных пластов: при одинаковых газосодержании и сорбционных параметрах угля во влажном угольном пласте риск выброса газа и горной породы будет выше, бурное газовыделение метана и углекислого газа из обводненных горных шахт - определяющим фактором является постепенное повышение влаги в угле [77].

Присутствие воды затрудняет добычу метана угольных пластов [78], под воздействием грунтовых вод в угле идут процессы конкурентной адсорбции молекул воды с молекулами метана, что в свою очередь влияет на

газоносность угольных пластов [79-82], и, в целом, присутствие воды затрудняет добычу газа [78].

Еще одной сферой применения угля является коксование и дальнейшее применение кокса. И вновь, одним из принципиально важных показателей в технологии является влага кокса перед загрузкой в печь коксования [83]. Оптимальное влага угля для коксования в печи составляет около 6% [84], в противном случае необходимы большие энергозатраты, а также возрастают объемы и фенольное загрязнение сточных вод [84]. Процессы удаления воды из углей изучены на примере одиночной частицы угля, как на модели, описаны принципы испарения, миграции внутренней влаги, изменения пористой структуры и удельная поверхность [84-86].

В целом, любое исследование твердого минерального топлива, к которому относятся угли бурые, каменные и антрациты, начинается с исследования основных характеристик – влаги, структуры поверхности и микроструктуры угля (в том числе структуры пор и сорбционных свойств), зольности. В качестве вывода – кратко: в углях вода существует в двух различных формах: свободная (поверхностная) и связанная, имеется устойчивый термин – «влага». Поверхностная влага обычно присутствует в порах и трещинах (мезопорах и капиллярах). Связанная вода проявляется как адсорбция воды функциональными группами угля за счет физических и химических сил, а также как вода кристаллогидратов минеральной части угля.

1.2 Особенности воды как определяемого компонента в аналитической химии

1.2.1 Применяемая терминология и единицы величин в области влагометрии

Как было показано ранее, объекты влагометрии – твердые, монолитные, листовые, сыпучие, пастообразные, жидкие вещества и материалы различных групп продукции. Нормы по содержанию воды и методы ее определения появлялись ситуативно, бессистемно, без обращения

к смежным сферам народного хозяйства. И только в 2004 году был разработан нормативный документ РМГ 75-2004 «ГСИ. Измерения влажности веществ. Термины и определения» [87], в котором предпринята попытка объединения применяемых терминов в области измерений содержания воды в твердых, жидких и газообразных веществах, и дать им соответствующие определения. В 2014 году, данная рекомендация была еще раз уточнена [88]. Ниже представлены термины, рекомендованные для применения в документации и литературе, относящихся к области измерений состава веществ и материалов

«Влага: Вода, входящая в состав другого вещества и связанная с ним физическими связями.

Примечание – В зависимости от вида связи выделяют сорбционную, капиллярную и осмотическую влагу в твердых веществах, растворенную и эмульсионную влагу в жидкостях».

Влажность вещества; влажность: Свойство влажного вещества, качественная характеристика его состава, указывающая на содержание в нем влаги.

Величины влажности – физические величины, количественно характеризующие влажность веществ

массовая доля влаги: Отношение массы влаги, содержащейся в веществе, к общей массе этого влажного вещества,

массовое отношение влаги: Отношение массы влаги, содержащейся в веществе, к массе сухой части этого влажного вещества,

массовая концентрация влаги: Отношение массы влаги, содержащейся в веществе, к объему этого влажного вещества».

Данная рекомендация разъяснила появление термина «влажность», характеризующего свойство вещества, «влага» – это количественное выражение «влажности» без подтверждения аналита – «воды».

Отдельно следует отметить использование при описании методов анализа термина: «воздушно-сухая проба», предполагающего, что после

выдерживания на воздухе анализируемое вещество приходит в равновесие с окружающим воздухом (парциальное давление воды над пробой вещества приравнивается к относительной влажности воздуха).

Следует отметить, что основным акцентом при разработке международных стандартов ISO и стандартах ASTM International - Американского общества по испытанию материалов (American Society for Testing and Materials) является коммерческая необходимость в определении товарной массы партий, а также в определении качества продукции. Как и в отечественных стандартах, так и за рубежом, отсутствует единое понятие «влажность». Однако выход из такой ситуации у каждой из групп стандартов найден весьма оригинальный: в стандартах ISO - даются четкие и содержательные названия стандартам, например, «Кофе быстрорастворимый. Определение потери массы при 70 град С в условиях пониженного давления» [89], а в части введения к стандарту дается пояснение о выбранном названии, дабы не вызывать разночтения, например, о возможных летучих веществах; в стандартах ASTM – в каждом стандарте есть обязательный раздел, посвященный применяемым терминам и регламентированному методу, например, [90] «количественное определение влаги методом потери веса до 50 мг/кг (50 ppm)» или, например [91]: «метод сушки в печи используется в случаях, когда вода является единственным летучим веществом, присутствующим в значительных количествах, а образец не чувствителен к нагреванию».

В связи с тем, что термины, рекомендованные к применению в Российской Федерации, и устанавливаемые в международных стандартах на отдельные группы продукции, не предполагают определение воды, химически связанной с веществом (кристаллизационную воду), при определении воды в жидкостях термин «массовая доля влаги» не используется, в данном исследовании будет использована единица, характеризующая содержание воды в твердых веществах и материалах: «массовая доля воды». Выбранные методы анализа включают в качестве

обязательного этапа физическое отделение воды и последующее определение количества выделенной воды, либо дополнительную стадию подтверждения, что аналитом является вода или подтверждения неизменности химической структуры вещества после анализа на воду.

1.2.2 Формы связи воды с веществом

Стремление систематизировать состояние воды в твердых веществах и природы взаимодействия молекул воды с поверхностью вещества, а также многообразие и значимость решения различных задач, связанных с влиянием содержания воды на физико-химические и физико-механические свойства твердых тел, привело к разработке ряда классификаций по формам связи воды с веществом, при этом, все они разработаны на основе классификации П.А. Ребиндера [92, 93]. Согласно Ребиндеру, выделяют три формы связи воды с веществом – физико-механическая (капиллярная, осмотическая и структурированная), являющаяся наиболее слабой, физико-химическая (сорбционная монослоев и полислоев) и химическая (сильно- и слабосвязанная).

Физико-механическая связь

Капиллярная вода. Физико-механическая форма связи влаги наиболее слабая, поскольку обусловлена слабыми силами взаимодействия, капиллярно-связанная вода обусловлена силами поверхностного натяжения и занимает капилляры и микротрещины. Давление воды над макрокапиллярами, диаметр которых больше 100 нм, практически не отличается от давления насыщенного пара над свободной поверхностью воды. Микрокапилляры, средний диаметр которых менее 100 нм, вода заполняет не только при соприкосновении с твердым телом, но и путем сорбции из влажного воздуха, что обусловлено снижением давления пара над вогнутым мениском в капилляре по сравнению с давлением пара над плоской поверхностью свободной воды. В остальном вода, находящаяся внутри капилляров и ограниченная свободными менисками, ничем не отличается от свободной воды [93-96]. При анализе веществ и материалов, имеющих

капиллярно-пористое строение, предпочтительнее использовать гравиметрические методы, поскольку при повышении температуры до температур до около 105°С вода последовательно переходит в газообразное состояние и отделяется с поверхности твердого тела [97-99]. Однако, в случае твердых тел, имеющих микрокапилляры, следует обращать внимание на процессы обратной сорбции воды при охлаждении пробы после обезвоживания.

Осмотически связанная вода находится в замкнутых клетках коллоидного тела, стенки которых состоят из фракций высокомолекулярной массы, нерастворимых в воде. Стенки клетки представляют собой полупроницаемую оболочку, через которую может проникать вода вследствие молекулярно-кинетического движения, обусловленного осмотическим давлением, вызывающим избирательную диффузию воды из окружающей среды через полупроницаемую оболочку коллоидного тела [100].

К *структурированной* относят воду, приобретенную при образовании и росте тела, например, растительных клеток в древесине. Эта вода по своим свойствам не отличается от обычной жидкости [101, 102].

Отделение осмотически-связанной и структурированной воды от биологических матриц сложнее, чем капиллярной. Помимо необходимости тщательного измельчения требуется тщательный выбор температур обезвоживания, поскольку биоматрицы редко обладают термостойкостью.

Физико-химическая связь

Вода, образующая физико-химическую связь с материалом – сорбированная поверхностью в порах, пустотах и капиллярах вода, молекулы которой удерживаются скелетом твердого вещества за счет сил межмолекулярного взаимодействия. Физико-химическая связь влаги с материалом не имеет строго определенных стехиометрических соотношений. Для описания сорбции воды неорганическими веществами используются теория Брунауера-Эммета-Теллера [103, 104] или другие, разработанные на

ее основе [105-110]. В органических веществах функциональные группы коллагена или полимеров сорбируют молекулы воды, которые заполняют пространства между основными цепями белка – влага гидратации.

И в данном случае, как и при определении механически-связанной воды, для неорганических веществ используют гравиметрические методы. Энергия связи влаги гидратации настолько значительна, что вода перестает обладать свойствами жидкой фазы: не участвует в растворении веществ, снижаются температуры замерзания, кипения, изменяются электрические свойства, поэтому выбор метода анализа становится сложной аналитической задачей.

Вода, **образующая химическую связь** с твердым веществом, имеет наибольшую энергию связи с материалом и может быть двух типов [66, 73, 111-113]:

– кристаллизационная вода (входящая в состав молекул минералов в виде целых молекул H_2O, занимающих определённые места в кристаллической решётке), содержащаяся в кристаллогидратах, например, $BaCl_2 \cdot 2H_2O$, $CaSO_4 \cdot 2H_2O$, $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$;

– конституционная вода (находящуюся в молекулах в виде ионов H^+ и OH^-), выделяющаяся в результате разложения вещества при нагревании (например, $Ca(OH)_2 \rightarrow CaO + H_2O$, $2KHSO_4 \rightarrow K_2S_2O_7 + H_2O$).

Химически связанная вода может быть стехиометрическая – в виде гидроксильных групп ($Ba(OH)_2$, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) и нестехиометрическая молекулярная вода, молекулы которой связаны с составляющими кристаллической решетки. Такая вода может образовывать каркасные структуры (клатраты, например, газовые гидраты) либо входить в состав некоторых минералов в виде молекул, расположенных в свободных полостях кристаллической решётки, не образуя каркасные структуры [18, 114].

Физическая и химическая сорбция могут происходить на поверхности одного и того же вещества. Например, количество воды, хемосорбированной глиноземами, пропорционально их поверхности: на два поверхностных атома

кислорода приходится одна молекула воды [108]. Дополнительные количества воды связывается образовавшимся монослоем за счет физической сорбции.

Энергетические состояния и связи воды в твердых веществах являются объектами многочисленных разрозненных исследований, например, [115-120, 18, 22], но приемлемых для практики измерений и освоенных методов определения параметров распределения воды по энергиям связи в различных веществах и материалах до сих пор не разработано. При этом проводимые исследования в большей степени нацелены на изучение кинетики сорбции / десорбции паров воды различными веществами и материалами с целью установления сроков годности, условий хранения и контроля неизменности свойств влажных пористых и сыпучих материалов [8-13].

Систематизированных данных по энергиям связи воды для различных веществ и материалов в настоящее время нет, также нет и рекомендаций по использованию методов.

1.2.3 Требования к метрологическим характеристикам определения воды

Обзор нормативно-методических документов, действующих как в Российской Федерации, так и за рубежом, технических условий и требований в технологии производства позволил обобщить требования к метрологическим характеристикам определения воды в твердых веществах и материалах, отвечающих аналиту – вода, не влага, и при анализе которых могут быть использованы методы, приведенные в 1.2.2. Диапазоны и достижимые измерительные возможности для твердых веществ и материалов (неопределенность по А и В) приведены в Таблице 2.

Группы веществ и материалов выбраны и скомпонованы в соответствии с Классификатором ОКПД 2 ОК 034-2014 (КПЕС 2008) [121], ранее [1а] были также подготовлены группы для определения влаги. Идея распределения веществ на группы однородной продукции не нова, так, история накопления информации о составе пищевых продуктов в

Соединенных Штатах прослеживается от самых ранних таблиц Этуотера и его коллег – работы конца девятнадцатого века до наших дней [122]. Ранние таблицы наряду с содержанием белка, жира, золы, углеводов и энергии, включали значения влаги. Уточнение данных и появление новых пищевых продуктов и их компонентов осуществлялось вслед за их открытием и разработкой соответствующих аналитических процедур. И по сей день продукты (интернет ресурс FoodData Central https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/) делятся на категории однородной продукции, близкие к предлагаемым в классификаторе ОКПД2 [121]. Аналогичные справочники по составу пищевой продукции существуют и в Российской Федерации [57].

Категории химических веществ и лекарственных средств приняты по химическим соединениям и их группам.

Таблица 1.1 Обобщенные требования к измерениям массовой доли воды

Вещество	Массовая доля воды, %	Относительная стандартная неопределенность типа А u_{Ao}, %	Относительная стандартная неопределенность типа В u_{Bo}, %
Вещества химические			
Красители и пигменты	0,60 – 0,20	0,60 – 0,20	0,1 – 6,0
Неметаллы	0,25 – 0,15	0,15 – 0,07	0,001 – 10
Силикагели	0,60 – 0,20	0,60 – 0,20	0,1 – 20
Оксиды, гидроксиды и пероксиды; гидразин и гидроксиламин и их неорганические соли	0,60 – 0,15	0,41 – 0,11	10 – 30
Сульфиды, сульфаты; нитраты, фосфаты и карбонаты	3,0 – 0,2	2,0 – 0,3	0,01 – 60
Соли прочих металлов	3,0 – 0,2	2,0 – 0,3	0,01 – 60
Цианиды, цианидоксиды и комплексные цианиды; силикаты; бораты; пербораты; прочие соли неорганических кислот или пероксикислот	3,0 – 0,2	2,0 – 0,3	0,01 – 60

Продолжение таблицы 1.1

1	*2*	*3*	*4*
Фосфиды, карбиды, гидриды, нитриды, азиды, силициды и бориды	3,0 – 0,2	2,0 – 0,2	0,01 – 10
Соединения редкоземельных металлов, иттрия или скандия	2,8 – 0,2	1,8 – 0,2	0,001 – 40
Продукты минеральные неметаллические прочие			
Цементы огнеупорные, строительные растворы, бетоны	0,5 – 30	0,25 – 0,15	0,15 – 0,07
Цемент, известь и гипс	0,1 – 60	0,9 – 0,15	0,7 – 0,07
Вещества химические органические основные прочие			
Мыло и моющие средства, чистящие и полирующие средства	0,05 – 70	2,5 – 0,2	2,5 – 0,2
Средства парфюмерные и косметические	0,005 – 60	2,5 – 0,02	1,8 – 0,01
Клеи	0,1 – 60,0	2,0 – 0,2	2,0 – 0,2
Угли активированные	0,1 – 20,0	0,6 – 0,2	0,6 – 0,2
Флюсы	0,01 – 0,50	3,0 – 0,6	2,0 – 0,4
Уголь			
Уголь	0,5 – 50	0,6 – 0,3	0,6 – 0,3
Уголь бурый (лигнит)	0,5 – 50	0,6 – 0,3	0,6 – 0,3
Продукты пищевые			
Мясо и мясная пищевая продукция	0,1 – 70	1,5 – 0,2	0,9 – 0,1
Рыба переработанная и консервированная, ракообразные и моллюски	20 – 70	0,5 – 0,2	0,3 – 0,1
Фрукты и овощи переработанные и консервированные	0,1 – 90	0,6 – 0,02	0,5 – 0,01
Масла и жиры животные и растительные	0,005 – 60	1,600 – 0,015	1,00 – 0,01
Молоко и молочная продукция	1 – 60	0,3 – 0,02	0,2 – 0,01
Продукция мукомольно-крупяного производства	0,5 – 25	0,25 – 0,04	0,15 – 0,01
Изделия хлебобулочные и мучные кондитерские	0,5 – 50	0,08 – 0,02	0,05 – 0,01
Сахар	0,1 – 1	0,08 – 0,02	0,05 – 0,01

Окончание таблицы 1.1

1	*2*	*3*	*4*
Какао, шоколад и изделия кондитерские сахаристые	10 – 60	0,05 – 0,015	0,03 – 0,01
Чай и кофе обработанные	2 – 20	0,12 – 0,04	0,07 – 0,01
Приправы и пряности	0,005 – 20	1,600 – 0,015	1,00 – 0,01
Средства лекарственные			
Кислота салициловая, кислота О-ацетилсалициловая, их соли и эфиры сложные	0,005 – 20	3,0 – 0,2	2,0 – 0,5
Лизин, кислота глутаминовая и их соли; соли четвертичные и гидроксиды аммония; фосфоаминолипиды; амиды, их производные и соли	0,005 – 20	3,0 – 0,2	2,0 – 0,5
Провитамины, витамины и их производные	0,005 – 15	2,8 – 0,2	1,5 – 0,4
Гликозиды, алкалоиды растительного происхождения, их соли, простые и сложные эфиры и прочие производные	0,005 – 20	3,0 – 0,2	2,0 – 0,5
Антибиотики	0,05 – 60	2,8 – 0,2	1,5 – 0,4
Препараты лекарственные	0,005 – 70	3,0 – 0,2	1,8 – 0,4

Представленные в таблице 2 данные показывают многообразие задач влагометрии, вещества и материалы – различной консистенции, различного состава, различных форм связи воды с веществом. Следует отдельно указать также различия в массах представленного на анализ образца – от нескольких десятков миллиграммов (для фармацевтических субстанций), до десятков и более килограммов (для твердого минерального топлива). Индивидуальные особенности указанных веществ и материалов требуют применения различных способов пробоподготовки и методов определения воды.

1.3 Современное состояние аналитических методов определения воды

1.3.1 Появление и развитие влагометрии в России

Вопрос влагометрии в России впервые был поднят в 60-е гг. прошлого столетия в связи необходимостью в экспрессном и точном измерении влажности на всех стадиях производства, переработки и хранения зерна и зернопродуктов. Постановлением ЦК КПСС и Совета министров СССР от 17.12.1959 г. была поставлена задача организовать серийный выпуск влагомеров, однако, поскольку разработка влагомеров велась без должной координации и отсутствия метрологического обеспечения, требуемой точности достигнуто не было. В 1970 г. Свердловский филиал ВНИИМ (СФ ВНИИМ) провел сравнительные испытания нескольких отечественных и зарубежных влагомеров зерна, провел анализ действующих документов, применяемых средств измерений влажности, получил неудовлетворительные результаты и, в качестве вывода, определил основные задачи для развития системы обеспечения единства и достоверности измерений в области влагометрии зерна. Силами четырех министерств СССР (Госстандарт, Минприбор, Минзаг и Минсельхоз) были решены задачи: созданы влагомеры на новой элементной базе, организован их серийный выпуск и внедрение в практику производства, хранения и переработки зерна; разработана система метрологического обеспечения экспрессных измерителей влажности; разработан комплекс нормативных документов по методам определения влажности, методам испытаний и поверки средств измерений влажности зерна и зернопродуктов. В качестве наиболее перспективного из экспрессных был выбран емкостный (диэлькометрический) метод и, как результат, в 70-е гг появляются первые диэлькометрические влагомеры зерна с датчиками засыпного типа и становятся самой многочисленной и популярной группой приборов в стране. Широкое распространение эти приборы получили не только благодаря эксплуатационным свойствам, но и благодаря разработанной системе метрологического обеспечения – стандартным

образцам - имитаторам, которые стали идеальным и простейшим инструментом для настройки, градуировки и поверки. Это была разработка мирового уровня: СО-имитаторы влажности зерна, созданные на основе эпоксидных компаундов с неорганическим наполнителями, не содержащими воду, воспроизводящие физические свойства зерна, отличающиеся высокой стабильностью. Так был создан комплекс метрологического обеспечения измерений влажности зерна и зернопродуктов:

1) методика определения влажности повышенной точности, в основе которой был положен метод вакуумно-тепловой сушки,
2) экспрессные влагомеры,
3) стандартные образцы-имитаторы.

В дальнейшем данная идея была продублирована со стройматериалами – разработаны влагомеры, стандартные образцы, методики измерений, методики градуировки влагомеров для различных материалов.

В 90-х гг. на российском рынке появились универсальные термогравиметрические влагомеры нового поколения, основанные на методах инфракрасной сушки. Начинается разработка методик определения влажности различных веществ и материалов с применением методики сравнения (метода воздушно-тепловой сушки). Основные потребители влагомеров и их метрологического и методического обеспечения – предприятия, связанные с производством и переработкой зерна и зернопродуктов, макаронных изделий, а также предприятия горной химии – от добычи до производства, тому причиной – особенности производства – смена этапов технологической переработки достаточно стремительная и нет запаса по времени, необходимого для анализа каноническим гравиметрическим методом. Кроме того, большинство технологий предусматривают введение в процессах производства воды, и последующее постадийное ее удаление.

Начиная с 2000-х, в России наблюдается бурный рост производства диэлькометрических влагомеров следующих назначений: переносных

влагомеров зерна и зернопродуктов, стройматериалов, древесины, появляется производство установок воздушно-тепловой сушки типа СЭШ-3М для зерна и зернопродуктов, а также ЯМР-анализаторов для измерений влажности и масличности масличных культур и продуктов их переработки. На базе завода-производителя весовой техники начинается выпуск инфракрасных термогравиметрических влагомеров, на российский рынок выходит множество влагомеров термогравиметрических с различными источниками ИК-излучения. Активно продолжается разработка методик определения влажности различных веществ и материалов, начата разработка стандартных образцов натуральных веществ для контроля результатов определения, получаемых разными методами.

Описанные ситуации иллюстрируют процессы появления инструментального, методического и метрологического обеспечения в области влагометрии в Российской Федерации – разработки для отдельных групп продукции, создаваемые либо в ситуации критической, либо силами группы энтузиастов, желающих внедрять новые методы и средства измерений, сложности с тиражированием подходов к разработке методик, отсутствие системной разработки стандартных образцов, отсутствие деятельности по сопоставимости методов (методик) для различных групп веществ и материалов и установлению иерархии методов.

1.3.2 Методы определения воды

Процессы сушки и увлажнения, флотационного обогащения, концентрирования применяются практически во всех отраслях промышленности, в сельском хозяйстве, энергетике и строительстве. С одной стороны – вода является нежелательной примесью (холодильная и полупроводниковая промышленность, технологии органического синтеза, лазерная техника), с другой стороны – уровень содержания воды характеризует протекание технологического процесса. Соответствующие публикации охватывают значительный период времени и объем

экспериментальных и теоретических исследований и могут быть разделены на три вехи.

Сведения о содержании воды в веществе в первую очередь начали интересовать производителей пищевых продуктов, химических реагентов, а также поставщиков зерна и угля. Поскольку стоимости такой продукции, как зерно, уголь, руды черных и цветных металлов, рассчитывается за вычетом воды. Содержание воды в пищевых продуктах, чистых веществах и химических реактивах является показателем качества, а для случая пищевых продуктов – отвечает за сроки годности.

Для определения воды в органических соединениях разработка метода определения воды сводилась выбору химической реакции, в которую вступает лишь растворенная вода, а сам метод может быть использован для широкого класса органических соединений. Эту задачу удалось решить в 1935 году немецкому химику Карлу Фишеру [123]. Фундаментальный принцип «определения воды по Фишеру» основан на реакции Бунзена между йодом, диоксидом серы и водой. И до 1948 года практически единственным достоверным методом определения воды являлся метод титрования реактивом Карла Фишера. К другим методам, особенно для органических веществ, обращались редко [92].

Поскольку содержание воды определяет консистенцию, сроки и условия хранения пищевых продуктов и продовольственного сырья, но при этом, является самым дешевым сырьем, которое можно продать по стоимости основного продукта. Торговля требовала быстрых результатов, доступных методов и средств анализа пищевых продуктов. Так появились многочисленные эмпирические методики сушки, позволяющие получать некое согласованное значение, в разной степени близкие к истинному значению содержания воды, одновременно с методиками начали появляться и проблемы несогласованности результатов между разными лабораториями и авторитетными специалистами. Многие обзоры касались отдельных

конкретных материалов, например, меда [124] или групп продукции и конкретного метода, например, сушка пищевых продуктов [125].

В 1951 году Американским химическим обществом был проведен Симпозиум по вопросам анализа влажных веществ [126], а в 1963 году в Вашингтоне – Симпозиум по влагометрии и гигрометрии [127]. В Английской ассоциации по исследовательским приборам был сделан обзор методов определения влажности в твердых веществах в издании 1956 года, доработанное издание вышло в 1970 г. [128]. И далее уже появляются обзоры, охватывающие все известные методы и многочисленные объекты влагометрии [92, 93], [103].

Изучение процессов извлечения воды из веществ начато в 40-х годах прошлого века в рамках технических и экономических проблем сушки М.Ю. Лурье [97] и далее А.В. Лыковым [98, 99]. В качестве наиболее эффективного метода процесса переноса воды была выбрана сушка, основанная на явлении термической диффузии воды в твердых веществах, обусловленная взаимосвязанными переносами тепла и воды при взаимодействии влажных веществ с нагретыми газами, с горячими поверхностями, а также в процессах их теплового и электромагнитного облучения. Согласно А.В. Лыкову [99], частицы воды в веществе находятся в равновесии при равномерном распределении влаги по всему объему вещества и при равенстве температур в различных точках вещества. Нарушение одного из этих условий приводит к интенсивному массопереносу воды в веществе, т.е. двумя основными факторами массопереноса воды в веществе являются градиент по влажности и по температуре. При наличии градиента влажности, вода перемещается из мест с большей концентрацией в места с меньшей концентрацией, при наличии градиента температуры вода перемещается от поверхностей с более высокой температурой к поверхностям с более низкой температурой [97-99].

В настоящее время существует множество методов определения влажности [92, 93, 98, 130, 125, 129, 131-140], различные авторы компонуют

методы на прямые и косвенные, выделяют инструментальные, физические и химические и т.д.

В данной работе выбран подход – классификация методов по лежащим в их основе принципам, по природе определяемого параметра, по способу регистрации соответствующего аналитического сигнала [141]. В соответствии с указанным подходом методы разделены на химические (в том числе электрохимические) и физические (основанные на физических явления и процессах – обычно это взаимодействие вещества с потоком энергии).

В основе химических методов лежит химическая реакция, один из участников – вода. Рассмотрены только те реакции, в которых вода претерпевает непосредственное химическое превращение. Содержание воды рассчитывают по количеству реактива, израсходованного на полное химическое превращение воды или по количеству образующихся при этом продуктов реакции. Регистрация момента окончания реакции может быть визуальной, или инструментальной – по регистрации объема, массы, давления, плотности, электропроводности, потенциала, и т.д. [130]. Это один их самых популярных методов. Электрохимические методы – в основу положено измерение электрохимических параметров, таких как электропроводность, количество электричества, потенциал в зависимости от содержания воды. К электрохимическим методам относится *кулонометрическое титрование* – точный и чувствительный метод.

К физическим методам могут быть отнесен *метод гравиметрии* – массовая доля воды рассчитывается по изменению одной из физических характеристик – массы, обусловленной выделением воды под воздействием поглощенной энергии (либо при нагреве горячим воздухов, или под воздействием ИК или СВЧ излучения, или за счет теплопроводности полок вакуумного сушильного шкафа и т.д.), это один из «старейших» методов, не требует особого оборудования, но, с другой стороны, требует индивидуального подхода. Также к физическим методам [141] отнесены оптические методы – основанные на изменении интенсивности или спектра

проходящего излучения света (в ультрафиолетовой, инфракрасном или видимом диапазоне), применяемые и для задач определения воды, и для научных исследований состояния воды в веществе; ядерно-физические методы, основанные на применении зависимости между поглощением ядерного излучения (γ- излучения, β-частиц, нейтронов и др.) и содержанием воды, а также между интенсивностью сигналов ЯМР молекул воды и ее содержанием. Ядерно-физические методы не часто применяются для целей определения воды в материале по причинам дорогостоящего оборудования и специфики работы с источниками ионизирующих излучений. Также применяются следующие физические методы: дистилляционные – основанные на отгонке воды и последующем измерении ее объема, и экстракционные, при которых с помощью водопоглощающей жидкости извлекается вода из анализируемой пробы, и определении ее количества через характеристики экстракта, зависящие от его влагосодержания – плотности, показателя преломления, температуры кипения, замерзания. Эти методы применяются редко, для них характерны сложности количественного отделения воды, характерны методическими сложностями при разработке методик анализа и последующей оценке точности измерений.

Достоинства у физических и химических методов – отличаются, а недостатки одинаковы: влияние на результат анализа различных факторов: химического и гранулометрического состава исследуемого вещества, температуры, плотности и вязкости; недостаточная чувствительность; но к основным недостаткам следует отнести необходимость предварительной градуировки (калибровки) с целью установления зависимости между влажностью материала и измеряемой величиной, наиболее распространены кондуктометрический, диэлькометрический, СВЧ, радиационный, оптический и теплофизический методы [92, 93, 102, 125, 129, 130, 131, 133-140]. В случае применения методов, требующих градуировки, при оценке характеристик погрешности (неопределенности) определения воды необходимо будет учитывать вклад в погрешность (неопределенность) не

только от влияющих внешних и внутренних факторов и неоднородности материала, но и от построения градуировочной (калибровочной) характеристики. Данные методы не рассматриваются в качестве высокоточных по следующим причинам: необходимость создания образцов для градуировки – в случае применения натуральных веществ и материалов следует оценить не только содержание воды в них (а для этого – также необходимо выбрать соответствующий метод анализа), но и учесть их природную неоднородность (или доказать, что она незначима для данного анализа), а в случае применения модельных веществ – следует, как минимум, доказать правильность выбранной модели и найти способ учета отклонения модельного вещества от натурального.

Универсальные анализаторы состава веществ и материалов

Сочетание высокого темпа технического прогресса и возможностей математической обработки больших массивов информации, в том числе измерительной информации, приводит к принципиально новым решениям в приборостроении. Если ранее в качестве информативной измеряемой величины выбиралась величина, функционально связанная с искомой (например, диэлькометрические влагомеры стройматериалов), то в настоящее время наблюдается тенденция построения градуировочных характеристик только на корреляционных зависимостях, основанных на большом количестве экспериментальных данных (например, ультразвуковые концентратомеры агрессивных химических веществ, перемещаемых по трубопроводам при повышенных температурах). Еще одна тенденция – это сочетание различных методов в одном приборе для обеспечения большего количества измеряемых параметров (например, одна из стадий подготовки пробы для анализа аналогична газовой хроматографии, а далее – поочередный анализ состава образовавшихся газов по теплопроводности и методом инфракрасной спектроскопии). Конечно же, для проведения количественного химического анализа, выполняемого на производствах, предпочтение отдается инструментальным методам, обладающим

несравненными преимуществами – экспрессностью и современным программным обеспечением, не требующим большого количества химических реактивов, сложной и длительной пробоподготовки, расширенного штата лаборантов и аналитиков.

На сегодняшний день наиболее распространены анализаторы универсальные, позволяющие одновременно с водой определять еще ряд параметров свойств и состава веществ и материалов:

– анализаторы, основанные на методе спектроскопии в ИК и ближней ИК области,

– термогравиметрические влагомеры, оснащенные разнообразными способами подвода тепла к пробе – ИК- или СВЧ-излучение, горячий инертный газ или воздух,

– для жидких веществ нашли широкое применение анализаторы, основанные на регистрации изменения параметров ультразвукового излучения.

Но при всей простоте и привлекательности постоянно появляющиеся универсальные анализаторы состава и свойств веществ и материалов требуют разработки все более точных и учитывающих специфику матрицы анализируемых веществ, средств калибровки (градуировки, юстировки) и периодического контроля точности, а для легитимного их применения в качестве дополнительного требования появляется необходимость продемонстрировать прослеживаемость получаемых результатов. Наилучшим вариантом решения являются методики, имеющие запас по точности, и стандартные образцы.

В заключение краткого обзора применяемых методов определения воды следует отметить:

1) Иерархия методов (от арбитражного к рутинным) построена для гравиметрического метода для строго ограниченного круга веществ и материалов (для руд и концентратов цветных металлов, зерна и

зернопродуктов, твердого минерального топлива, древесины, отдельным представителям пищевой продукции).

2) Отсутствие стандартных образцов – средств калибровки (градуировки, юстировки) и контроля точности сдерживает внедрение универсальных анализаторов, экспрессных методик.

3) Оборудование, применяемое для реализации широко применяемых методов гравиметрии и титрования реактивом Фишера, постоянно совершенствуются. Для гравиметрического метода разрабатываются сушильные шкафы различных конструкций, с высокоточными системами контроля и поддержания температуры сушки, для вакуумирования или подачи инертного газа, а для метода Фишера, помимо постоянного усовершенствования измерительной системы – собственно, титратора, существует целая индустрия реактивов – содержащих реактив Фишера, вспомогательные реагенты, растворители.

4) Разрозненны исследования, посвященные сопоставимости методов (методик) определения воды.

1.3.3 Методы подготовки проб для определения воды

Важнейшими стадиями определения воды являются подготовка и хранение проб для анализа. Поскольку при обычных методах смешивания и пересыпания вода может быть утеряна за счет испарения или захвачена, если материал гигроскопичен. Некоторые исследователи пытаются ввести поправки на захват или потерю воды (как при холостом опыте) [129]. В процессе измельчения твердых веществ и материалов применяются несколько технологий, таких как обычный помол (молотковая, тарельчатая, штифтовая мельница), сверхтонкий помол (шаровая, струйная, вальцовая мельница), улучшенный помол (криогенный, сухой лед, предварительное охлаждение, охлажденный воздух, водяная рубашка, ступенчатое измельчение), ведутся постоянные исследования в части совершенствования имеющихся и разработки новых способов измельчения, при этом одним из основных критических факторов является

сохранение содержания воды [141, 142]. Зачастую предлагается чередование сушки и измельчения [143, 144]. В конечном итоге задача измельчения сводится к компромиссу между равномерностью распределения частиц по размерам по результатам измельчения и попыткой проведения измельчения без разогрева в процессе размола и, соответственно, без потери воды.

Кондиционирование веществ, сорбция / десорбция паров воды твердыми влажными веществами

Как было описано выше, А.В. Лыковым было предложено описывать процессы отдачи и поглощения воды влажным материалом с применением теории тепломассопереноса [77-79]. И далее, в фокусе многочисленных исследователей, [например, 145], находятся тепловые и сорбционные процессы, возникающие между влажным веществом и окружающей средой – процессы кондиционирования. Изменение значения относительной влажности газа над влажным веществом и соответствующим им значения равновесного содержания воды в веществе при заданной постоянной температуре, называют изотермой сорбции. Значения равновесного содержания воды в веществе зависят от температуры и влажности воздуха, а также от способа достижения равновесия – при сорбции значение содержания воды меньше, чем при десорбции. Собственно, процессы сорбции и данное явление – гистерезис изотерм сорбции, исследуют в рамках оценки физико-химических свойств вновь синтезированных органических и лекарственных средств. Так, для небольших молекул лекарственных средств, понимание механизмов, ответственных за сорбцию паров воды, является наиболее важным вопросом, поскольку вода, проникая в объем лекарственного средства, может существенно изменить его физико-химические свойства. Так проводятся исследования гидратации поверхности материала лекарственных средств, проводится разработка новых лекарственных средств с заданными характеристиками растворимости, биодоступности, подвижности и т.д. [146 - 152].

Исследование процессов сорбции воды проводятся и при разработке новых экологически чистых материалов. Например, при разработке новых упаковочных материалов исследуется явление сорбции воды полимером – материалом упаковки, которое сочетает в себе адсорбцию на поверхности полимера и абсорбцию внутрь полимера [153]. Так, было предложено использовать в качестве упаковки безвредные съедобные материалы, изготовленные из морских растений, после выявления их уникальных свойств - сохранение формы упаковки при воздействии водяного пара, при этом растворимость в воде. [154], или в качестве материалов для упаковки исследуются полимеры на биологической основе, такие как белки и углеводы, поскольку являются возобновляемыми и биоразлагаемыми сырьевыми материалами для устойчивой упаковки пищевых продуктов. Однако одной из ключевых проблем, позволяющих широко использовать эти полимеры – сильное сродство к водяному пару и вновь исследуются процессы сорбции воды полимерами [155, 156].

Исследуются закономерности поглощения водяных паров углем, в том числе содержащим неорганические минеральные примеси, в целях предотвращения самовозгорания углей при перевозке и складировании [157-160].

1.4 Особенности создания и применения референтных методов (методик) анализа

1.4.1 История разработки и применения референтных методов в клинической диагностике и лабораторной медицине

Задача выбора методики, применяемой в качестве опорной при разработке новых методов и средств измерений, установление ее характеристик систематической погрешности – задача не уникальная, и может быть решена в рамках разработанной в конце прошлого столетия и за последние годы нашедшей достаточно широкое применение в практике

количественного химического анализа (КХА) идеологии референтных методов (методик) (далее – РМ).

Исторически сложилось так, что объективная необходимость разработки методик измерений с приданием им высшего статуса в физико-химических, биохимических измерениях в медицине и клинической диагностике, появилась ранее, чем в традиционных видах измерений «физических» величин, выражаемых единицами системы СИ, поскольку в традиционных областях измерений прослеживаемость результатов к национальным эталонам, имеющим подтвержденную прослеживаемость на международном уровне, обеспечивается за счет развитой метрологической инфраструктуры. В областях молекулярной биологии, иммунологии, генетики и биохимии, зачастую и в количественном химическом анализе, ввиду сложности и многообразия объектов анализа, определения компонентов в сложной матрице, наличия в методике количественного анализа элемента идентификации, отсутствия эталона моля, задача метрологической прослеживаемости еще не решена и в настоящее время является весьма актуальной.

По данным разработчиков международного стандарта, регламентирующего анализ биологических образцов при проведении диагностики in vitro ISO 17511:2003 [161], в области клинической диагностики насчитывается более шестисот показателей свойств и состава, прослеживаемость которых к единицам СИ не может быть достоверно установлена. Решением данной задачи занимаются Объединенный комитет по прослеживаемости в лабораторной медицине (JCTLM), Продовольственная и сельскохозяйственная организации ООН и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Основная задача JCTLM — обеспечивать соответствие требованиям Директивы Европейского Парламента и Совета Европы, касающегося средств лабораторной диагностики, разработанных и применяемых референтных методик [162], а также референтных материалов (стандартных образцов), применяемых в

рамках лабораторной диагностики. На сайте JCTLM [163] размещен перечень референтных методик, включающий информацию об аналитах, объектах, разработчиках, методах измерений и соответствующих документах (публикациях). Перечень включает 201 референтную методику, которые предназначены для определения компонентов в лиофилизированной, свежей или замороженной сыворотке или плазме человека и в других биологических материалах. На сайте Международного бюро по мерам и весам [164] размещены порядки и критерии отбора публикуемых референтных методик и стандартных образцов. Основным фактором для включения в перечень референтных методов является положительный результат экспертизы, проводимой группой назначенных экспертов на соответствие международным стандартам ISO 15194:2009 [165] и ISO 15193:2009 [166]. Термин РМ введен международным стандартом [167] «Референтная методика измерения (reference measurement procedure): Методика измерения, признанная как дающая результаты, пригодные для их использования при оценке правильности результатов измерения, полученных от других методик измерения для величин того же рода, для калибровки или для характеристики CRM (сертифицированных стандартных образцов)». В стандарте ISO 15193 [166] подчеркнуто различие между РМ для эмпирических (дифференциальных) и рациональных величин. База данных JCTLM для классификации высшего уровня референтных материалов и референтных методик измерений включает три списка.

Список I. Сертифицированные референтные материалы и референтные методики измерений, для точно определенных химических объектов или международно-признанных референтных определяющих методов измерений. Референтные материалы и методики измерений, включенные в эту категорию, это методики, которые обеспечивают значения, прослеживаемые вплоть до единиц СИ; например, электролиты, ферменты, препараты, метаболиты и субстраты, непептидные гормоны и некоторые белки.

Список II. Референтные материалы, для которых значения измеряемых величин не являются прослеживаемыми, но назначенные или прослеживаемые к согласованным на международном уровне протоколам, например, референтные материалы для типирования крови, факторы свертывания, нуклеиновые кислоты и некоторые белки и чистые вещества.

Список III. Сертифицированные референтные материалы (Certified Reference Materials) для номинальных (неразмерных) свойств.

Процедуры JCTLM, предписанные для характеризации сертифицированных референтных материалов и методик референтных измерений, подлежащих включению в списки, как методик высшего метрологического порядка, изложены в документе JCTLM WG1-P-01 [168]. Процесс проверки и утверждения номинальных сертифицированных референтных материалов и референтных методик измерений - в документе JCTLM WG1-P-02 [169].

Процедура JCTLM признания методики референтной является в общем случае предусматривает подачу разработчиком заявки, назначение группы независимых экспертов, проведение экспертизы, выдачу рекомендаций, принятие решения Секретариатом JCTLM о включении референтной методики в перечень. Критерии для признания методики референтной соответствуют приведенным в ISO 15193:2009 [166]. Если разработанная методика совпадает по назначению с ранее признанной методикой, то требуется демонстрация степени их эквивалентности в соответствии с [170].

1.4.2 Научные основы создания референтных методов химического анализа

Алгоритм обеспечения прослеживаемости заложен в самой формулировке термина прослеживаемость:

Метрологическая прослеживаемость [171] - Свойство результата измерения, в соответствии с которым результат может быть соотнесен с основой для сравнения через документированную неразрывную цепочку калибровок, каждая из которых вносит вклад в неопределённость измерения.

Построение цепи калибровок для, например, линейных измерений или измерений массы – тривиальная задача. Для определения состава веществ и материалов, выполняемых традиционными методами анализа, для построения цепи калибровки необходимо применение стандартных образцов (СО). Так, например, СО растворов аналита – для построения градуировочной характеристики, и матричные СО – для проверки всей процедуры анализа, включая этап пробоподготовки. Отдельной аналитической задачей в таких случаях является выявление влияющих факторов для оценивания составляющих неопределенности при передаче эталонного значения от СО – это и несоответствие матрицы и уровня дисперсности, и вопросы полноты извлечения, и ограничения применяемого метода. В случае отсутствия СО – в цепочке прослеживаемости может быть в качестве одной из ступени использовано калиброванное средство измерений или комплект оборудования для реализации методики. Но и это не самая сложная для решения задача. Основной проблемой является соблюдение иерархии (требований запаса по точности) и прослеживаемости по измеряемой величине – массовой доле (массовой концентрации) аналита. (по единице того же рода),

Классификация методов (методик) анализа по степени достоверности представлены на рисунке 1.1 [129].

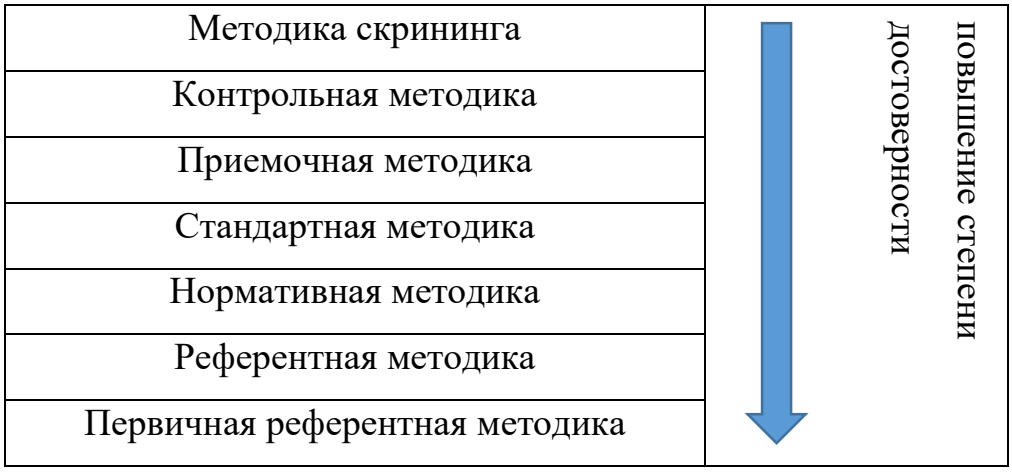


Рисунок 1.1 – Методики анализа и повышение степени достоверности

Данный подход основан на достоверности – на сочетании следующих фактов: последствий неправильных решений, принятых по методике, цели

проводимого анализа, времени, затрачиваемом на анализ, необходимого специализированного оборудования, персонала, стоимости анализа, и, наконец, степени проработанности (валидации) методики. Безусловно, со степенью достоверности растет степень проработанности методики и уровень ее точности. И для скрининга, для количественной или качественной методики контроля, для обеспечения прослеживаемости могут быть найдены СО с характеристикой, аттестованной, например, с использованием стандартной методики. Но чем выше по иерархии, тем сложнее разработать СО, поскольку для характеризации СО необходима более точная методика измерений той же измеряемой величины (массовой доли (массовой концентрации) аналита), а для градуировки применяемых инструментальных методов, и последующего установления точности методики вновь необходимы некие образцы для оценивания, и т.д. Данный подход конечен в плане применения единиц того же рода. При этом надстройкой над иерархией передач единиц того же рода в гонке за наивысшей точностью может стать методика, зависимость результата измерений по которой установлена неким функционалом преобразования, сформированным только основными единицами системы СИ и фундаментальными константами.

В стремлении к повышению точности и надежности (или, можно сказать, независимости) определения единиц величин и классические виды измерений перешли на воспроизведение единиц с помощью специальных методических решений, именно так могут быть прокомментированы многочисленные работы по переопределению единицы килограмма [например, обзоры 172, 173]. Уникальные научно-технические и методические решения, положенные в основу переопределения единиц основных величин, еще раз, например, массу, привели, после длительных усилий по устранению физических артефактов из калибровочной цепи для каждой из единиц, входящих в уравнение связи зависимости значения единицы величины, воспроизводимой этим эталоном, к идее создания

эталона, прослеживаемого только до основополагающих физических законов и природных фундаментальных констант.

Для случая анализа состава веществ и материалов исключение артефактов, представляющих собой чистые вещества или натуральные материалы, и построение цепи прослеживаемости только до физических законов и фундаментальных констант, нереализуемо. Поскольку определение единицы величины – содержание компонента в веществе, предполагает, в общем случае, необходимость идентификации объекта, выбор метода анализа, установление степени извлечения аналита, проверку равномерности его распределения в пробе, что и является, по сути, референтным методом (методикой).

Существует ряд документов, устанавливающих и (или) описывающих способы и процедуры оценивания метрологических характеристик методик [171, 174-179], основные упоминаемые в них способы оценки систематического сдвига результатов измерений, полученных по методикам разного уровня точности:

- сравнение достигнутых результатов с другими методиками;
- использование данных внутрилабораторной валидации методики;
- межлабораторные сравнительные испытания;
- применение референтных материалов (стандартных образцов);
- систематическая оценка вкладов от факторов, влияющих на результаты;
- оценка неопределенности результатов, основанная на научном понимании теоретических принципов метода и практическом опыте.

Часть из предложенных подходов применимы в большей степени для методик рутинных, не требующих повышенной точности (категорий нормативная методика и ниже). При этом действительно, предусмотрен случай прямого сопоставления полученных результатов с результатами методики более высокой точности (например, референтного метода (методики)), что позволяет исключить применение СО. Но, в случае

необходимости регулярного контроля точности результатов разрабатываемой методики, или в случае необходимости некоторых уточнений, дополнений, улучшений после некоторого опыта внедрения, аналитик будет вынужден вновь обратиться к референтному методу (методике), а при расширении области применения стандартной методики – будет вынужден доработать референтный метод (методику). Описанные проблемы не возникают в случае изначального выбора способа установления характеристик методики с использованием СО.

Поэтому при разработке референтного метода необходимо решение следующих основных задач: выбора адекватного способа установления характеристик, сохранения баланса между числом звеньев цепи калибровок, требуемых трудозатрат и характеристик применяемого оборудования.

С учетом особенностей назначения референтного метода – установление характеристик других методов (методик) измерения или характеризация СО – для оценивания прослеживаемости, возможными способами установления метрологических характеристик из ранее перечисленных, остаются: систематическая оценка вкладов от факторов, влияющих на результаты, и оценки, основанные на научном понимании теоретических принципов метода и практическом опыте или их сочетание.

Этапами, предваряющими установление характеристик метода анализа, являются выбор метода и соответствующего способа пробоподготовки. Следует выделить еще один необходимый этап аналитической работы – выбор оптимальных параметров метода анализа, выбор условий анализа, подтверждение пригодности для поставленной задачи. И, наконец, этапом, завершающим работу над референтным методом (методикой), должна быть демонстрация назначения – возможности использования разработанного метода (методики) в качестве опоры для других методик (методов) анализа.

1.4.3 Порядок утверждения и особенности метрологического обеспечения референтных методик

Порядок утверждения референтных методов в РФ приведен в Приказе Минпромторга России [180], также в нем указаны основные требования к их применению. Помимо организационных вопросов утверждения референтных и первичных референтных методик, перечислены следующие требования по методической части, повторяющие, собственно сложившийся международный порядок:

– подтверждение эквивалентности первичных референтных методик (методов) измерений аналогичным первичным референтным методикам (методам) измерений иностранных государств,

– необходимость экспериментального опробования процедуры применения первичных референтных методик (методов) измерений для оценки правильности результатов измерений, полученных с использованием других методик измерений, в том числе референтных методик (методов) измерений одних и тех же величин;

– документальное подтверждение наивысшей точности результатов измерений в Российской Федерации, обеспечиваемых первичными референтными методиками (методами) измерений без их прослеживаемости к государственным первичным эталонам или к первичным эталонам иностранных государств,

– экспериментальное опробование документированной процедуры контроля показателей точности (всех составляющих неопределенности) результатов измерений.

Выводы по главе 1.

Сложность и многообразие объектов влагометрии делают весьма проблематичной возможность разработки единого метода определения массовой доли воды и создание универсального средства измерений даже для веществ и материалов одного агрегатного состояния.

Отсутствуют рекомендации по выбору методов определения воды в зависимости от энергетических состояний и форм связи воды с веществом, от капиллярно-пористой или, наоборот, аморфной структуры объекта влагометрии.

При этом применяемых методов определения воды множество. Следует выделить две большие группы – канонические методы: химический метод титрования реактивом Фишера и гравиметрия; разнообразные универсальные анализаторы, одной из измеряемых величин в которых является содержание влаги, и экспрессные влагомеры, основанные на спектральных, электрических и других методах анализа.

Принцип действия универсальных анализаторов, как правило, построен на измерении свойства вещества, связанного с содержанием в нем воды, следовательно, они требуют адекватных средств настройки (калибровки, градуировки) при пуско-наладке, а также средств контроля в процессе эксплуатации. Выбор средства настройки анализатора универсального, отвечающего реализованному в нем методу (например, светофильтры для спектральных методов) не достаточно. Использование рабочих проб, проанализированных другим методом (как правило, одним из канонических) для построения достоверной градуировочной характеристики вполне возможно, но требуется большое количество рабочих проб, которые смогли бы отразить весь возможный диапазон не только содержаний воды, но и изменчивость материала (например, для построения рабочей градуировочной характеристики для ИК-анализатора зернопродукта, как правило, требуется не менее 50 наборов значений). Проблема сдерживания внедрения современных анализаторов может быть решена с использованием стандартных образцов, имеющих запас по точности. Для установления метрологических характеристик СО согласно общепринятому подходу [181-183], в свою очередь, необходим выбор метода определения воды.

Канонические методы анализа требуют средств контроля точности получаемых результатов. Кроме того, все чаще в аналитической практике

возникает задача сравнения результатов измерений массовой доли воды, полученных разными методами в различных лабораториях, особенно в случае оценки соответствия или при определении товарной массы партии. В указанных случаях наилучшим решением будет либо высокоточный метод (методика), либо стандартный образец, что позволит выполнить обязательные требования по метрологической прослеживаемости.

Глава 2. Объекты исследования, оборудование, реактивы и материалы

2.1 Объекты исследований

Для демонстрации многообразия объектов влагометрии выбраны следующие вещества и материалы: высокочистые соли лантаноидов, фармацевтические субстанции, пищевые продукты, твердое минеральное топливо, каждый из которых демонстрирует различные механизмы связывания воды, как химически-связанную воду (воду кристаллогидратов), так и физически-связанную и свободную воду. Вещества разнообразны по составу, происхождению, способу образования связей воды со скелетом вещества, отсутствует классификация, по которой возможно формализованное объединение их в группу.

2.1.1 Неорганические вещества высокой чистоты

Подавляющее большинство технологий производства и способов очистки чистых неорганических веществ используют воду, водные растворы и водяные пары [184, 185, 186]. Множество исследований посвящено и вопросам способов и технологий кристаллизации. От способа кристаллизации зависит качество получаемых кристаллов, а также дальнейшая их способность к агломерации. При этом для мелких кристаллов характерна агломерация и захват воды [187, 188]. При производстве кристаллогидратов различают свободную (сорбированную на поверхности твердых частиц или их агломератов или захваченную с маточным раствором в ходе роста кристаллов) и химически-связанную воду, находящуюся во всем объеме вещества. Известен подход к раздельному определению воды методом титрования реактивом Фишера [130], также известно использование гравиметрического метода, возможно, ступенчатой сушки, для поочередного выделения воды сначала с более слабыми связями, а затем, с химическими [92].

Для оценки чистоты солей лантаноидов используются методы атомно-эмиссионной спектроскопии и масс-спектрометрии с различными

источниками возбуждения спектров, результатом использования которых является элементный состав вещества. Таблица 3.1, иллюстрирует результат определения полного примесного состава бромида лантана, полученного в Испытательном аналитико-сертификационном центре Гиредмета,

Таблица 3.1 – Примесный состав бромида лантана, определенный методом искровой масс-спектрометрии на масс-спектрометре с двойной фокусировкой, результаты представлены в частях на миллион (ppm)

Элемент	ppm масс	Элемент	ppm масс	Элемент	ppm масс
H	ND	Zn	0.06	Pr	1
Li	0.03	Ga	< 0.003	Nd	< 0.05
Be	< 0.001	Ge	< 0.003	Sm	< 0.05
B	0.05	As	0.03	Eu	< 0.05
C	ND	Se	< 0.005	Gd	< 0.05
N	ND	Br	ОСНОВА	Tb	< 0.05
O	ND	Rb	< 0.005	Dy	< 0.05
F	2	Sr	< 0.01	Ho	< 0.05
Na	2	Y	< 0.01	Er	< 0.05
Mg	0.3	Zr	< 0.01	Tm	< 0.05
Al	ND	Nb*	ND	Yb	< 0.05
Si	1	Mo	< 0.01	Lu	< 0.05
P	0.1	Ru	< 0.01	Hf	< 0.05
S	1	Rh	< 0.01	Ta*	ND
Cl	60	Pd	< 0.01	W	< 0.06
K	4	Ag	< 0.01	Re	< 0.06
Ca	10	Cd	< 0.01	Os	< 0.06
Sc	< 0.003	In	< 0.01	Ir	< 0.06
Ti	< 0.003	Sn	< 0.01	Pt	< 0.06
V	0.1	Sb	< 0.01	Au	< 0.06
Cr	0.1	Te	< 0.01	Hg	< 0.06
Mn	< 0.003	I	1	Tl	< 0.06
Fe	0.1	Cs	< 0.01	Pb	< 0.06
Co	< 0.003	Ba	< 0.03	Bi	< 0.06
Ni	< 0.003	La	ОСНОВА	Th	< 0.06
Cu	0.4	Ce	3000	U	< 0.06

В качестве объектов исследования выбраны кристаллогидраты солей лантаноидов, выпускаемые ООО «ЛАНХИТ».

2.1.2 Фармацевтические препараты

Анализ фармацевтических субстанций на содержание воды имеет следующие особенности: сорбированная вода может приводить к нежелательным изменениям микробиологического состава фармацевтической субстанции, вода является одним из основных примесей

при определении массовой доли основного вещества метода материального баланса «100 % минус сумма примесей», основанного на расчете по результатам измерений отдельных групп примесей [189, 190]. Содержание примесей, в том числе и воды, связано с условиями синтеза, транспортировки, хранения и влияет на фармакологическое действие [191-194]. Кроме того, широко применяемым методом определения массовой доли основного вещества фармацевтических субстанций является хроматография, либо титриметрия. Ограничение хроматографического метода связано с необходимостью использования для калибровки СО чистого вещества, который в подавляющем большинстве случаев отсутствует. Недостатком использования титриметрического метода является его неселективность [195, 196]. В зависимости от состава и свойств фармацевтической субстанции нередко выбирается хроматографический метод и ставится задача разработки СО чистого вещества. И, наконец, еще одной задачей, является одновременное определение остаточных органических растворителей (это также относится к одной из основных примесей) и воды.

Особенности определения воды в фармацевтических субстанциях:

– задачи, решаемые при анализе – одновременное определение воды и остаточных органических растворителей (температуры кипения которых ниже или практически равны температуре кипения воды);

– наличие в составе кристаллизационной воды;

– многообразие фармацевтических субстанций, зачастую неизвестного (переменного) состава.

2.1.3 Пищевые продукты.

Определение содержание воды в пищевых продуктах проводится при установлении содержания токсичных компонентов (чаще устанавливаются в пересчете на сухое вещество), определении условий и сроков хранения, содержание воды влияет на реологические свойства теста, вода влияет на органолептические свойства продуктов. Кроме того, вода является одним из

основных факторов, ответственных за нежелательные процессы слеживаемости и слипаемости порошкообразных пищевых продуктов, для этого исследуются изотермы сорбции воды.

Интересно отметить, что сухие молочные продукты рассматриваются как смесь изолята сывороточного белка, высокомицеллярного казеина и порошкового концентрата молочного сахара. Исследования проводятся на лиофилизированных лактозы/казеина/сывороточного белка, а затем математическая обработка полученных результатов изотерм позволяет прогнозировать поведение сухого молочного продукта [197]. Идея разделить сухие молочные продукты на составляющие при исследовании различных свойств и (или) поведения при воздействиях – широко применяется потому, что составляющие – разнообразны и различаются по свойствам, потому, что при изменении состава неаддитивно изменяются свойства, потому, что в сухих молочных продуктах различается поверхностный и внутренний составы, которые определяют физико-химические свойства и функциональное поведение. [например, 198-202]. Изучаются и обратные процессы – дегидратации, принципиальные как в лабораториях, при оценке свойств и состава при разработке новых пищевых продуктов или оценке соответствия известных пищевых продуктов. В работе [203] представлен обзор способов регидратации порошков пищевых продуктов, используемых как в промышленности так и при проведении лабораторных исследований, с особым акцентом на молочные порошки, составляющие основную часть коммерческих пищевых порошков. Именно поэтому в настоящем исследовании в качестве первого объекта выбраны молочные продукты.

Вода в молочных продуктах является непитательным компонентом, который, однако, является определяющим фактором физико-химических свойств и стабильности молочных продуктов. Вода в жидких молочных продуктах, например, является основным растворителем водорастворимых компонентов, таких как лактоза, белки и минералы, а также водорастворимых витаминов, более того, вода в достаточной степени

определяет вязкость, структуру эмульсии и термические свойства, и наконец, вода вносит свой вклад в большинство технологических требований при производстве молочных продуктов.

В сыпучих и пастообразных молочных продуктах вода имеет решающую роль в процессах микробного роста, установлении срока годности продукта и вкусовых качествах. Одним из важных свойств воды является ее равновесное относительное давление пара или активность воды. Вода также является пластификатором и может приводить к изменению физического состояния, молекулярной подвижности и срока годности молочных продуктов с низким содержанием влаги и замороженных продуктов.

2.1.4 Топливо твердое минеральное

Известно, что топливо твердое минеральное – уголь каменный и бурый, антрацит, состоит из углерода, гидрофобных углеводородных фрагментов, в том числе алифатические и ароматические фрагменты, а также гидрофильных минеральных веществ и фрагментов органической структуры с атомами кислорода и азота [76]. Состав углей зависит от степени метаморфизма углей, так, с ростом метаморфизма растет гигроскопичность и возможное содержание воды [77].

Для углей характерна вода связанная (вода пористого пространства, воды кристаллогидратов и минералоидов), а также поверхностной влаги [63]. При этом вода в порах и капиллярах - физически-связанная, вода кристаллогидратов и минералоидов – химически-связанная вода.

Характеристики объектов исследований приведены в соответствующих разделах настоящего исследования, потому что информационный поиск и обзор полученных данных является одним из этапов разработки методики.

2.2 Оборудование, реактивы и материалы

Для реализации термогравиметрического и кулонометрического методов определения воды использованы эталонные установки, входящие в

состав Государственного первичного эталона единиц массовой доли и массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах ГЭТ 173-2013 [2а – 8а], хранителем которого является Уральский научно-исследовательский институт метрологии – филиал ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии имени Д.И. Менделеева».

Установка для реализации термогравиметрического метода на основе воздушно-тепловой сушки в составе: сушильная камера, оснащенная системой регулируемой вентиляции FED53 Binder, сушильная камера с системой вакуумирования и контроля уровня вакуума в процессе измерений, подачи инертного газа в камеру сушки VD53, комплекты алюминиевых бюкс различной вместимости. Камеры оснащены калиброванными устройствами задания и контроля температуры.

Процесс определения массовой доли воды термогравиметрическим методом заключается в высушивании вещества при определенных условиях в течение заданного времени и взвешивании до и после сушки. С учетом особенностей анализа – необходимости использования тары для высушивания – массу тары и процедуру взвешивания тары с анализируемой пробой включают в уравнение, тогда фактическое уравнение принимает вид:

$$W = \frac{m_1 - m_2}{m_1 - m_3}$$

где m_1 – масса тары с навеской до сушки;

m_2 – масса тары с навеской после сушки;

m_3 – масса тары.

Установки, реализующие химические методы определения воды:

Автоматический титратор C20, двойной платиновый электрод DM 143-SC, весы I (специального) класса точности, печь для нагрева проб и подвода выделяющейся парогазовой смеси в ячейку для титрования.

Автоматический титратор T70 Mettler Toledo с двойным платиновым электродом DM 143-SC.

Метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора реализован на анализаторе кулонометрическом влагомер кулонометрический LMA400PE Sartorius с трубчатой печью для нагрева материала, воздухопроводом с регулируемым потоком газа-носителя для транспортировки паро-газовой смеси, извлеченной из материала, в систему регистрации – кулонометрическую электрохимическую ячейку (далее – установка WDS). Использован влагомер кулонометрический LMA400PE. Анализируемая проба Пары воды, выделяющиеся из анализируемой пробы под воздействием высокой температуры, газом-носителем переносятся в измерительную кулонометрическую ячейку, в которой происходит их улавливание пентоксидом фосфора и дальнейшим электролизом с определением на основе закона Фарадея количества выделенных молекул воды. На стадии нагрева влагомер позволяет задавать различные температурные профили для поочередного выхода молекул воды, имеющих различные энергии связи с веществом – свободной воды, физически и физико-химически связанная и химически связанных молекул воды (воды кристаллогидратов). Массовая доля воды рассчитывается в соответствии с законом Фарадея по уравнению

$$W = \frac{M \cdot Q \cdot 100}{z \cdot F \cdot m_{нав}}$$

где M – молекулярная масса воды;

Q – количество электричества;

z – число участвующих в процессе электронов;

F – постоянная Фарадея;

$m_{нав}$ – масса навески.

Синхронный термоанализатор STA 449 F5 Jupiter и квадрупольный масс-спектрометр QMS 403 D Aëolos производства «NETZSCH-Geratebau GmbH» [6a]. В ходе ТГА/ДСК МС анализа летучие вещества, выделяющиеся из анализируемой пробы под воздействием высокой температуры, переносятся газом-носителем через систему сопряжения в ионный источник

масс-спектрометра, где подвергаются бомбардировке пучком электронов. При этом молекулы распадаются на заряженные фрагменты. Вид и количество таких фрагментов, а также механизм распада молекул характеризуют определенное соединение. За счет действия квадрупольного электрического поля происходит разделение ионов по массам (точнее по отношению массы к заряду (m/z), называемому массовым числом). Обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программного NETZSCH Proteus Analysis.

Дополнительное общелабораторное оборудование, реактивы и материалы

Для подтверждения подлинности анализируемых веществ, а также проверки химической целостности веществ, подвергнутых сушке, использован метод ИК-Фурье спектрометрии с использованием Фурье-спектрометра инфракрасного Nicolet iS5 производства Thermo Fisher Scientific с приставкой диффузного отражения.

Установление родственных примесей проведены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью модульной системы для ВЭЖХ «Маэстро-14» с последующей регистрацией компонентов пробы рефрактометрическим детектором с использованием колонки Hi-Plex Ca (Duo) (300 x 6,5 mm).

Установление наличия остаточных органических растворителей и их идентификация проведены методом статического парофазного газохроматографического анализа с масс-спектрометрическим детектированием (ПФА-ГХ-МС) на хромато-масс-спектрометре GC/MS Triple Quad 7890A/7000 производства фирмы Agilent Technologies. Количественное содержание остаточных растворителей оценено с применением метода «потеря в массе при высушивании», как вклад в суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей [204].

Электропечь сопротивления лабораторная SNOL 8,2/1100.

Весы лабораторные электронные LE 225 D Sartorius с дискретностью отсчета 0.01 мг.

Для реализации кулонометрического титрования использованы серийно выпускаемые реактивы производства Fluka, Sigma Aldrich: Hydranal-Formamid dry (растворитель), Hydranal-Coulomat AG-Oven (аналит), Hydranal-Coulomat CG (каталит).

Оборудование для пробоподготовки: мельница ножевая с охлаждением рабочей камеры, полуавтоматический вибрационный ситовой шейкер с комплектом сит, термостат охлаждающий для хранения ГСО и проб образцов влажных материалов, климатическая камера KBF115 Binder.

Глава 3. Методический подход к созданию референтных методов определения воды на основе выбранных методов

При разработке референтных методов (далее – РМ) определения воды в твердых веществах [176, 178, 179] учитывались особенности и разнообразие объектов влагометрии [9а, 10а, 11а].

Неопределенность результата анализа может возникать вследствие влияния многочисленных источников, включая пробоотбор и пробоподготовку; условия хранения анализируемого вещества; приближения, предполагаемую стехиометрию и допущения, являющиеся частью метода и процедуры измерений; эффекты матрицы и мешающие влияния; полноту извлечения аналита; условия окружающей среды; неопределенность применяемых средств измерений и испытательного оборудования, неопределенности, обусловленные вычислительными эффектами, а также случайные колебания.

В общем случае, все источники неопределенности могут быть разделены по порядку выявления в процессе подготовки и проведения анализа:

- факторы, обусловленные влиянием свойств и состава анализируемого вещества,
- методические факторы – параметры методики анализа,
- факторы, обусловленные применяемым оборудованием.

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 3.1 представлены предложенные этапы разработки РМ и содержание исследований.

Таблица 3.1 – Этапы разработки РМ

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

3.1 Обобщение и систематизация информации об объекте исследования

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

РМ, по определению и по назначению, должна иметь запас по точности, чтобы возглавить цепочку прослеживаемости. По этой причине не рассматриваются методы, требующие градуировки, поскольку использованный для построения градуировочной характеристики стандартный образец возглавит цепочку прослеживаемости, кроме того, это приводит к дополнительным влияющим факторам и, соответственно, к дополнительным, подлежащим суммированию составляющим неопределенности, обусловленным неполным соответствием матрицы, коэффициента извлечения, стабильности и линейности градуировочной характеристики и т.д. и даже если эти все задачи удается решить, то в качестве основной проблемы возникнет несоответствие требуемой точности, поскольку будет необходимо просуммировать все установленные вклады в неопределенность.

В настоящей работе предложено отдавать предпочтение методам, не требующим обращения к единицам того же рода [171, 179], т.е. не требующим градуировки, что сокращает цепочку прослеживаемости и сокращает число оцениваемых влияющих факторов. Согласно протоколу Консультативного комитета по количеству вещества (CCQM) [205]: «первичный метод измерений — это метод, имеющий наивысшие метрологические характеристики, действие которого может быть полностью описано и для которого неопределенность может быть указана в единицах СИ». Уравнение связи методов, не требующим обращения к единицам того же рода, содержит только основные единицы системы СИ – масса, температура, время, сила тока, количество электричества и т.д. Специалисты CCQM в публикации [206] назвали методы, потенциально относящиеся к первичным методам анализа: масс-спектрометрия с изотопным разбавлением; кулонометрия; гравиметрия и ряд других.

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. 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.

3.2 Экспериментальные исследования при разработке РМ

3.2.1 Выбор и исследование способа пробоподготовки

Вопрос выбора способа пробоподготовки решается аналогично выбору метода – изучаются применяемые способы пробоподготовки и рассматриваются возможности лабораторного оборудования для измельчения и гомогенизации веществ и материалов. Для проверки качества пробоподготовки применяются стандартизованные или уже имеющиеся в наличии методики определения воды, критерием качества пробоподготовки выбирается однородность выборочных дисперсий результатов анализа.

Задачей, решаемой при гомогенизации в рамках **пробоподготовки к термогравиметрическому анализу**, является доступность поверхности

вещества для выхода молекул воды, т.е. сокращение расстояния, которое должна преодолеть выделившаяся молекула воды, что достигается увеличением поверхности вещества путем измельчения, в случае затруднения гомогенизации путем применения различных мельниц – для случая аморфных веществ – увеличение поверхности достигается применением специального обезвоженного носителя типа речной песок. Кроме того, во избежание возможных потерь воды, обусловленных нагреванием вещества при его размоле, при установлении массы навески, как одного из параметров методики, соблюдается компромисс между степенью измельчения и массой навески.

3.2.2 Проверка качества пробоподготовки

Следует выделить задачу, решаемую при гомогенизации вещества – **повышение однородности вещества**, представительности массы навески для анализа. При оценке однородности твердых сыпучих веществ и материалов целесообразно применять методы дисперсионного анализа, позволяющие селективно оценить дисперсии, обусловленные неоднородностью вещества [9а, 10а]. Однако для ряда веществ и материалов был выявлен эффект повышения дисперсии среднего при увеличении числа последовательно проведенных определений, свыше некоторого значения. Данный эффект нетипичен, поскольку увеличение числа параллельных экспериментов традиционно рекомендуется для снижения дисперсии полученных результатов, это один из известных способов повышения точности результатов анализа.

Неоднородность вещества по массовой доле воды может быть охарактеризована дисперсией от неоднородности σ_H

$$\sigma_H^2 = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(x_i - \bar{x}_N)^2 \ . \qquad (3.1)$$

Модель результата определения воды $\hat{x}_{ij}$ имеет вид

$$\hat{x}_{ij} = \bar{x}_N + \delta_{Hi} + \varepsilon_{ij} \, . \qquad (3.2)$$

В (3.1) и (3.2) δ_{Hi} - дисперсия, характеризующая неоднородность распределения воды в веществе;

ε_{ij} - случайная величина, характеризующая неопределенность результата;

$\overline{x}_N$ и x_i - единичный результат определения воды и среднее значение;

число проведенных измерений $i = 1 \ldots N$.

В данной работе предложено оценивать по отдельности дисперсии, обусловленные неоднородностью вещества и случайными ошибками σ_H и σ_ε, которые могут быть использованы для принятия предварительных решений о качестве пробоподготовки и оценивания характеристик неоднородности на основе модели случайного параметра (нормальное распределение, с выявляемым влияющим фактором, результаты измерений независимы) и модели случайного блуждания (нормальное распределение, с выявляемым влияющим фактором, результаты измерений зависимы). Более того, получаемые в рамках предложенного подхода результаты могут быть использованы для установления оптимального числа параллельных измерений.

Более подробная информация, с выкладками о предположениях модели, выводе зависимостей приведена в Приложении 1, а также в работе [10а].

В общем случае, если не выявлено нетипичного поведения, то процедура проведения экспериментальных исследований и соответствующих расчетов при подготовке материала к анализу путем измельчения и последующего выбора отдельной фракции, такова:

– 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;

– проверка гипотезы о неслучайном расхождении между дисперсиями для разных фракций по критерию Кохрена, расхождение является не случайным, если

$$G > G\alpha, m, n\text{-}1 \qquad (3.3)$$

где $G\ a,m,n$-1 – коэффициент Кохрена с уровнем значимости α=0,05, при числе дисперсий m и числе степеней свободы $f = n - 1$;

– проверка гипотезы о значимом отличии наименьшей дисперсии по сравнению с дисперсией реального материала (до деления на фракции). Если

$$F = \frac{S^2_{реал}}{S^2_{\min}} \geq F\,(P, n, m), \qquad (3.4)$$

где $S_{реал}$ – дисперсия результатов измерений влаги в реальном материале;

$S_{\min}$ – наименьшая из дисперсий результатов измерений влаги, полученных для разных фракций;

F (P, n, m) – табличное значение F-критерия для заданного уровня вероятности и числа степеней свободы (исходя из числа измерений в реальном материале и во фракциях), то различие значимо.

Примечание – Может быть выделена не отдельная фракция, а сумма фракций (например, в случае необходимости исключить только фракцию максимальной крупности и мелочь), в таком случае, фракции, выбранные для анализа, следует объединить и провести проверку по описанному алгоритму.

При проверке **однородности подготовленного вещества (без его деления на фракции)** методом однофакторного дисперсионного анализа процедура проведения экспериментальных исследований и соответствующих расчетов, такова:

– из всего объема подготовленной пробы отбирается четыре образца;

– из каждого образца отбирают для анализа четыре навески;

– определение воды в каждой навеске каждой фракции;

– получение четырех групп результатов, расчет средних значений и дисперсий в группе и между группами;

– проверка гипотезы о том, что расхождения между группами не более расхождений внутри группы. Если

$$F = \frac{S^2_{межгрупп}}{S^2_{внутригрупп}} \geq F\,(P, n, m), \qquad (3.5)$$

где $S_{реал}$ – дисперсия результатов измерений влаги в реальном материале;

$S_{\min}$ – наименьшая из дисперсий результатов измерений влаги, полученных для разных фракций;

F $(P,\ n,\ m)$ – табличное значение F-критерия для заданного уровня вероятности и числа степеней свободы, то различие значимо, подготовленный к анализу материал неоднороден.

3.2.3 Исследование аналитических возможностей и оценка пригодности выбранных методов

Для чистых химических веществ, состав и связь воды с веществом которых четко описываются, предложено первоначально рассмотреть метод титрования реактивом Фишера, его особенности и ограничения и, в случае установления пригодности, выбор останавливается на титровании реактивом Фишера. Метод титрования реактивом Фишера 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, реагирующими с йодом,

- соединения, обладающие сильными окислительными свойствами, выделяющие йод из йодистоводородной кислоты, всегда присутствующей при титровании реактивом Фишера.

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

При полном отсутствии термостойкости анализируемого вещества и при наличии химически связанной воды однозначно выбирается титрование реактивом Фишера, при неизвестном химическом составе вещества или неполной информации о нем, следует выбирать гравиметрические методы.

Для пищевых продуктов и продовольственного сырья, твердого минерального топлива – многокомпонентных и сложных по биохимическому составу, морфологии и агрегатному состоянию вещества – выбирается гравиметрический метод с тщательным выбором температуры обезвоживания. Знания о теплофизических свойствах вещества, о его составе, и, в первую очередь, о форме связи воды с веществом, в существенны при выборе температуры. Кроме того, при проведении гравиметрического анализа, для удаления воды необходимо положенном в основе метода принципа – давление водяных паров над поверхностью образца должно превышать давление паров в окружающей атмосфере. Это условие, в общем говоря, может выполняться при любой температуре, значит, можно проводить процесс и при температурах ниже точки замерзания воды (этот эффект и используется при лиофильной сушке). Однако скорость сушки прямо пропорциональна разности указанных давлений, для увеличения и (или) поддержания этой разности следует либо повышать температуру сушки, либо отводить из зоны анализа пары воды.

В качестве крайнего случая возможна адаптация существующего метода путем внесения незначительных изменений, которые позволяют применить его для решения новой задачи. Например, доработка методики определения толуола в воде на основе модификации стандартизованного

метода определения бензола в воде, вполне вероятно, что принципы отделения, идентификации и количественного определения, применяемые к бензолу, можно также применить к толуолу. При этом, если нужно определять бензол в почве, адаптация метода определения бензола в воде – неприемлема, поскольку радикально различаются объекты анализа.

Выбор метода анализа осуществляется с учётом обзора научно-технической литературы и нормативных документов. Например, на основании результатов обзора технических условий на вещество, или другое вещество из группы, рассмотрения методов, рекомендуемых в научно-технической литературе или использованных для других веществ данной группы продукции. Данные об использованных методах определения воды могут быть взяты из Паспортов или иных сопроводительных документов на стандартные образцы различных категорий, в том числе коммерческих.

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 (менее 5% масс.) и гравиметрические – при более высоких содержаниях воды (не менее 0,5% и до 80%, поскольку в данном методе необходимо соблюдать баланс между соотношением массы навески и изменением массы в процессе обезвоживания для снижения вклада в неопределенность, обусловленного неопределенностью взвешивания).

ТГА-МС и кулонометрия в тонкой пленке пентоксида фосфора, как дополнительные методы, привлекаются для выбора температуры сушки при выборе в качестве основного метода гравиметрии, а также для контроля выхода отличных от воды летучих компонентов.

Также на самом начальном этапе разработки РМ следует конкретизировать определяемую величину – или это вода сорбированная, или кристаллизационная, или общая суммарная вода. Так, например, в пищевой продукции в качестве массовой доли воды (показатель

«влажность») принимается согласованное значение потери массы вещества при заданной температуре. При анализе твердого минерального топлива определяется «общая влага». При определении воды в солях кристаллогидратов может быть две задачи – определение абсорбционной воды и количество молекул кристаллизационной воды в соли.

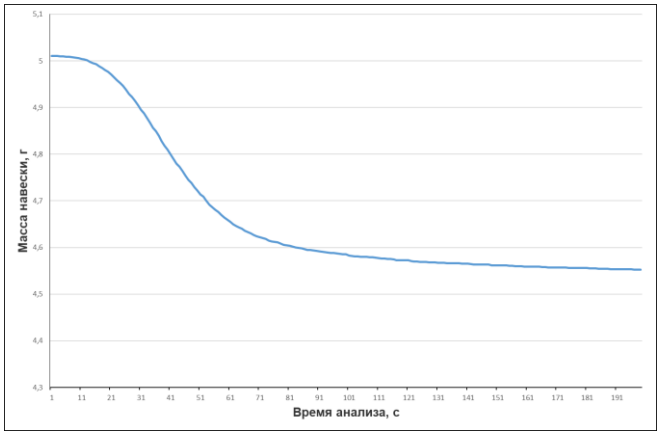
Еще одно обстоятельство, учитываемое при разработке РМ, это количество материала, которым располагает химик-аналитик, и собственно, объем анализируемого материала – есть задачи определения вещества в технологическом потоке, перемещаемого на конвейере, есть задачи определения воды разовые – для уникальных вновь синтезированных химических веществ и фармацевтических субстанций, предоставляемых в незначительном количестве, зачастую, недостаточном для проведения термогравиметрического анализа. И это не только накладывает ограничения на выбираемые методы, но и определяет назначение РМ – не для разработки стандартных образцов, а для проведения высокоточных измерений и для установления характеристик рутинных методик измерений (при необходимости). Дополнительным плюсом данного подхода (отсутствия СО) является дополнительный запас по точности, возникающий за счет исключения одной из ступеней цепи прослеживаемости.

3.2.4 Выявление влияющих факторов, выбор и оптимизация условий анализа

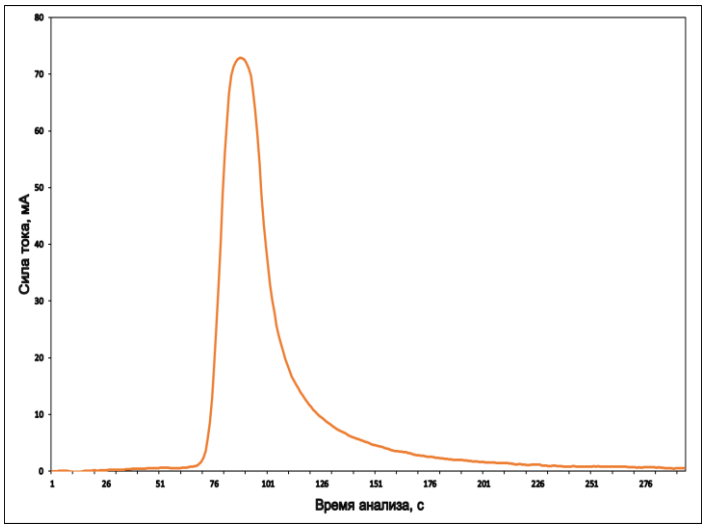
Для РМ анализа, в отличие от рутинных, необходимы выявление всех влияющих факторов для их последующего учета, в случае сложностей с выделением отдельных факторов, группы факторов могут рассматриваться в совокупности. При разработке РМ все усилия направлены на повышение точности при условии подтверждения полноты обезвоживания и химической сохранности высушиваемого материала. Критерием эффективности (правильности выбора оптимальных параметров измерений) выбирается дисперсия результатов параллельных определений и ведется поиск ее минимума.

Выбор оптимальных параметров процесса определения воды термогравиметрическим методом

Общий вид кривых потери массы навески в процессе сушки (часто называемые «кривые сушки»), имеющий точку перегиба между наклонным участком и выходом на плато, характеризующим завершение процесса сушки, для решения задач выбора параметров процесса определения массовой доли воды (скорее, при выборе критерия полноты проведенного высушивания, или выбора температуры, ответственного за скорость сушки) позволяет привлекать математические методы поиска экстремума (рис.3.1).



а) кривая потери массы навески в процессе сушки



б) кривая выхода по току

Рисунок 3.1 – 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 около оси абсцисс. 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 гравиметрии 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 (рисунок 3.1б).

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

Выбран метод дихотомии – один из методов последовательного поиска [207]. Рассматривается функция $y = f(x_i)$, где y – СКО результатов измерения массовой доли воды при температуре сушки x, i – индекс эксперимента.

Обозначения:

x_0 и x_N – правая и левая границы исходного интервала соответственно;

ε – наименьший сдвиг эксперимента, при котором становится возможным обнаружить отличие между результатами измерений $y(x_1)$ и $y(x_2)$.

Поиск методом дихотомии для случая шести экспериментов проиллюстрирован на рис. 3.2.

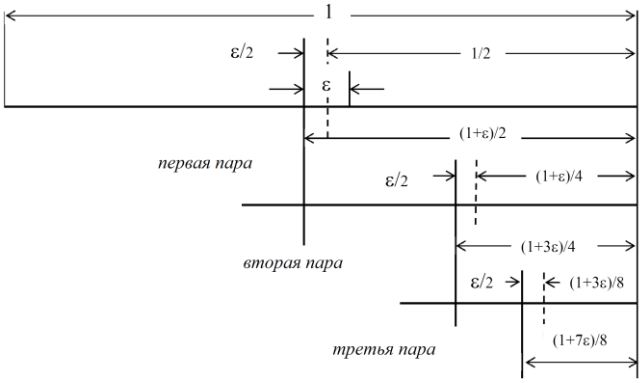


Рис.3.2 – Поиск методом дихотомии для случая шести экспериментов

В качестве наименьшего сдвига эксперимента ε выбирается

техническая характеристика камеры сушки – неопределенность поддержания заданной температуры в течение времени анализа, ε = 2°С. Правая и левая границы *x* – выбраны температуры 160°С и 80°С соответственно, поскольку при температурах ниже, чем 80°С для удаления воды из влажных материалов используют дополнительно вакуум, а при температурах выше, чем 160°С возможно окисление кислородом воздуха, особенно для случая органических материалов растительного и животного происхождения. Остальные факторы – параметры процедуры измерений – зафиксированы, выбирая их на основании информации о параметрах измерения воды стандартизованным методом [208].

3.2.5 Проверка полноты удаления воды

Пилотной работой по проведению дополнительных исследований по подтверждению отсутствия деструкции и количественного извлечения массовой доли воды в зерне были работы, проведенные в рамках подготовки к международным сличениям [3а].

Современными инструментальными методами, которые можно привлечь для исследования процесса обезвоживания и контроля полноты обезвоживания, а также химической сохранности высушиваемого материала-органической матрицы, или сохранности соли, после удаления кристаллизационной воды, методы синхронного термического анализа с масс-спектрометрическим детектором (далее – ТГА-МС), спектроскопия в инфракрасном диапазоне, в том числе с преобразованием Фурье.

Использование метода ТГА-МС в инертной атмосфере позволяет проверить правильность выбора температуры анализа (по изменению массы анализируемого вещества, а также по массовым числам, детектируемым на масс-детекторе при соответствующих температурах нагрева). Так, характерными для воды являются сигналы масс-детектора, соответствующие массовым числам (m/z), равным 18 a.e.m.; 17 a.e.m., и 16 a.e.m. При сорбции воды твердыми веществами и материалами с активной пористой поверхностью, обладающей высоким сродством к воде, конкурентным процессом является

сорбция углекислого газа, при решении вопроса разработки методики следует убедиться, что при температуре сушки удаляется только сорбированная вода, сигналами масс-детектора, характерными для углекислого газа является m/z=44 a.e.m. Данный метод также позволит и проконтролировать целостность солей – карбонатов, гидрокарбонатов, оксалатов – опять же, по отсутствию сигнала 44 a.e.m.

3.3 Установление метрологических характеристик разработанного РМ, проверка пригодности. Обобщенная модель оценки неопределенности результата определения воды в твердых веществах и материалах

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

Модель результата измерений может быть выражена следующим образом:

$$W = \overline{W} + \delta_{\text{метод.}} + \delta_{\text{неодн.}} + \varepsilon, \qquad (3.6)$$

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.

Таким образом, метрологические характеристики, которые должны быть оценены для РМ, представлены в таблице 3.2.

Вывод обобщенной модели опубликован в работе [16а].

Таблица 3.2 – 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

<u>Неопределенность, связанная с влиянием методических параметров</u>

Оценка показателя правильности проводится путем построения полного бюджета составляющих неопределенности [178]. Согласно уравнению связи при определении воды термогравиметрическим методом источниками неопределенности, непосредственно входящими в уравнение измерений, являются масса пробы и бюксы до сушки, масса пробы и бюксы после сушки, масса бюксы.

Смещение, связанное с методическими параметрами, оценивается как неопределенность типа В, путем проведения многофакторного эксперимента, результаты – обрабатываются регрессионным анализом (например, с помощью пакета анализа Microsoft Excel). Порядок формирования исходных

данных для многофакторных экспериментов приведен в работе [214], в таблице 3.3 представлены подходы для задания исходных данных (обозначенных в таблице X0) на примере РМ определения массовой доли воды в веществе, предполагающей размол, основную сушку и досушивание (оценки характеристик путем проведения многофакторного эксперимента).

Таблица 3.3 - Параметры варьирования многофакторного эксперимента

Фактор влияния	X0	Информация для установления величины X0	Информация для установления величины варьирования
Масса навески, г	$m0$	устанавливаются по результатам оптимизации параметров процесса сушки	$0{,}1 \cdot m0$
Температура сушки, °С	T		характеристика нестабильности поддержания температуры в камере сушки, установленная экспериментально для данной камеры, ΔT
Время сушки, мин	$t0$		$0{,}3 \cdot t0$
Эффективность воздухообмена в камере сушки, об/мин	$\omega 0$	выбирается равной (70 … 80)% от Max, обеспечиваемого конструкцией камеры сушки	$0{,}2 \cdot \omega 0$
Время размола, мин	t	устанавливаются по результатам выбора условий пробоподготовки	3
Время охлаждения, мин	t	выбирается исходя из скорости охлаждения бюкс с навесками от температуры сушки до окружающего воздуха, чаще от 20 до 40 мин	10

<u>Неопределенность, связанная с неоднородностью пробы и влиянием оператора (β_n)</u>

Неопределенность, связанную с неоднородностью пробы и влиянием оператора, оценивают методом однофакторного дисперсионного анализа в

соответствии с алгоритмом [215], приведенным ниже для пять серий измерений в пяти параллельных определениях.

Рассчитывают среднее значение массовой доли воды для каждого образца

$$\overline{W}_n = \frac{\sum_{j=1}^{J} W_{nj}}{J}. \tag{3.15}$$

Вычисляют сумму квадратов отклонений MS_{within} результатов измерений от средних значений для каждой пробы

$$MS_{within} = \frac{\sum_{n=1}^{N}\sum_{j=1}^{J}(W_{nj} - \overline{W}_n)^2}{N(J-1)} \tag{3.16}$$

и сумму квадратов отклонений MS_{among} средних результатов для каждой пробы от среднего арифметического всех результатов

$$MS_{among} = \frac{J\sum_{n=1}^{N}(\overline{W}_n - \overline{W})^2}{N-1}. \tag{3.17}$$

Стандартную неопределенность от неоднородности материала пробы и влияния оператора (u_h, %) оценивают

$$\beta_n = \sqrt{\frac{(MS_{among} - MS_{within})}{J}}. \tag{3.18}$$

Если $MS_{among} < MS_{within}$, то полагают

$$\beta_n = \sqrt{\frac{MS_{within}}{J}\sqrt[4]{\frac{2}{MS_{within}}}}. \tag{3.19}$$

Стандартное отклонение неопределённости от неоднородности материала пробы принимают равным стандартной неопределенности:

$$s_h = u_h. \tag{3.20}$$

Стандартное отклонение внутрилабораторной прецизионности (σ_R)

Случайную составляющую (неопределённость по А) оценивают в виде показателей повторяемости и внутрилабораторной прецизионности в соответствии с [216].

Оценка повторяемости

Рассчитывают среднее арифметическое $W_{Fm,l}$ и выборочную дисперсию $S^2_{m,l}$ результатов единичного анализа содержания в *m-ом* образце, полученных в условиях повторяемости (параллельных определений):

$$W_{m,l} = \frac{\sum_{i=1}^{N} W_{m,l,i}}{N}, \tag{3.21}$$

$$S^2_{m,l} = \frac{\sum_{i=1}^{N} (W_{m,l,i} - W_{m,l})^2}{N-1}, \tag{3.22}$$

$$m = 1, \ \ldots, \ M; \ l = 1, \ \ldots, \ L \tag{3.23}$$

На основе полученных значений выборочных дисперсий $S^2_{m,1}$, …, $S^2_{m,L}$ в *m-ом* образце проверяют гипотезу о равенстве генеральных дисперсий, используя критерий Кохрена. Значение критерия Кохрена $G_{m(max)}$ рассчитывают по формуле

$$G_{m(max)} = \frac{(S^2_{m,l})_{max}}{\sum_{l=1}^{L} S^2_{m,l}} \tag{3.24}$$

и сравнивают его с табличным значением критерия $G_{табл}$, равным 0,841.

Если $G_{m(max)} > G_{табл}$, то соответствующее $(S^2_{m,1})_{\max}$ из дальнейших расчетов исключают.

Неисключенные из расчетов $S^2_{m,1}$ считают однородными и по ним оценивают СКО, характеризующие повторяемость результатов анализа (параллельных определений) $S_{r,m}$ рассчитывают по формуле

$$S_{r,m} = \sqrt{\frac{\sum_{l=1}^{L'} S^2_{m,l}}{L'}}, \tag{3.25}$$

где в числе слагаемых нет отброшенных значений и L' - число неотброшенных дисперсий.

Показатель повторяемости в виде СКО - $\sigma_{r,m}$ устанавливают, принимая равным $S_{r,m}$

$$\sigma_{r,m} \approx S_{r,m} \tag{3.26}$$

Оценка показателя внутрилабораторной прецизионности

Проводят проверку средних значений. Полученных в условиях повторяемости (или в условиях внутрилабораторной прецизионности), $X_{m,l}$ на наличие выбросов по критерию Граббса.

Для результатов анализа каждого образца $\{W_{m,l}, l = 1, \ldots, L\}$ находят максимальное $W_{Fm,\max}$ и минимальное $W_{Fm,\min}$ значения.

Рассчитывают W_{Fm} - общее среднее значение результатов анализа, полученных в условиях внутрилабораторной прецизионности и их средние квадратические отклонения S_m по формулам

$$W_m = \frac{\sum_{l=1}^{L} W_{m,l}}{L}, \tag{3.27}$$

$$S_m = \sqrt{\frac{\sum_{l=1}^{L} (W_{m,l} - W_m)^2}{L-1}} \tag{3.28}$$

Рассчитывают статистики Граббса:

$GR_{m,\max} = \frac{W_{Fm,\max} - W_{Fm}}{S_m}$ и $GR_{m,\min} = \frac{W_{Fm} - W_{Fm,\min}}{S_m}$ и сравнивают их с критическим значением $GR_{табл}$, равным 1.72 (для серии измерений $L = 5$)

Если $GR_{m,\max} > GR_{табл}$ или/и $GR_{m,\min} > GR_{табл}$, то соответствующие результаты $X_{m,\max}$ или/и $X_{m,\min}$ из дальнейших расчетов исключают.

Рассчитывают СКО результатов анализа *m-го* образца, полученных в условиях промежуточной прецизионности, $s_{R,m}$ по формуле

$$S_{R,m} = \sqrt{\frac{\sum_{l=1}^{L'}(W_{Fm,l} - W_{Fm}^{'})^2}{L'-1} + (\frac{1}{2} - \frac{1}{N'})S_{r,m}^2}\ , \qquad (3.28)$$

где среди результатов нет отброшенных;

L' - число неотброшенных результатов;

$X_m^{'}$ - среднее арифметическое неотброшенных результатов;

N' - число неотброшенных результатов измерений, выполненных для *m-го* образца.

Характеристику внутрилабораторной прецизионности СКО - $\sigma_{R,m}$ устанавливают, принимая равным $s_{R,m}$

$$\sigma_{R,m} \approx s_{R,m}\ . \qquad (3.29)$$

На основании рассчитанных составляющих неопределенности типа А и типа В, суммарная стандартную неопределенность равна

$$u_c = \sqrt{u_A^2 + u_B^2}\ . \qquad (3.30)$$

Расширенную неопределенность результата определения массовой доли воды рассчитывают по формуле

$$U = k \cdot u_C\ , \qquad (3.31)$$

где k – коэффициент охвата, численно равный 2 при доверительной вероятности Р=0,95.;

3.4 Оценивание неопределенности результатов определения воды, полученных выбранными высокоточными методами

В общем случае, как было показано в разделе 2.4 алгоритм оценки результатов определения массовой доли воды одинаков – оценивание стандартной неопределенности по А через дисперсию полученных результатов, оценивание стандартной неопределенности по В проводится с

учетом влияющих факторов. Для каждого из выбранных методов факторы различны и приведены в таблицу 3.4.

Таблица 3.4 – Источники, учитываемые при оценке неопределенности

Метод (модификация метода) и уравнение связи	Источники неопределенности, входящие в уравнение связи	Источники неопределенности, не входящие в уравнение связи Методические источники
Термогравиметрический Воздушно-тепловая сушка	m_1 – масса пробы и бюксы до сушки, г;	T - температура сушки, °С, t - время сушки, мин,
$W = \frac{m_1 - m_2}{m_1 - m_3}$	m_2 – масса пробы и бюксы после сушки, г, m_3 – масса бюксы, г.	τ - время охлаждения в эксикаторе, мин, ϕ - количество воздухообменов в камере, % t_r - время размола, мин, при досушивании до постоянной массы – разница между двумя последовательными взвешиваниями
Метод кулонометрического титрования по Карлу Фишеру $W = \frac{M \cdot Q \cdot 100}{z \cdot F \cdot m_1}$	M – молекулярная масса воды, равная 18,01528 г/моль, Q – количество электричества, пошедшее на электролиз, Кл, z – число участвующих в процессе электронов, F – постоянная Фарадея, m_1 – масса навески, г	конечная точка титрования, коррекция дрейфа при использовании печи: температура нагрева образца, время нагрева образца, скорость нагрева образца
Метод кулонометрического титрования по Карлу Фишеру с печью $W = \frac{M \cdot Q \cdot 100}{z \cdot F \cdot (m_1 - m_2)}$	M – молекулярная масса воды, равная 18,01528 г/моль, Q – количество электричества, пошедшее на электролиз, Кл, z – число участвующих в процессе электронов, F – постоянная Фарадея, m_1 – масса тары с навеской, г; m_2 – масса тары, г	конечная точка титрования, коррекция дрейфа при использовании печи: температура нагрева образца, время нагрева образца, скорость нагрева образца

Окончание таблицы 3.4

Метод (модификация метода) и уравнение связи	Источники неопределенности, входящие в уравнение связи	Источники неопределенности, не входящие в уравнение связи Методические источники
Метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора $W = \frac{M \cdot Q \cdot 100}{z \cdot F \cdot m}$	M – молекулярная масса воды, г/моль; Q – количество электричества, Кл; F – постоянная Фарадея, равная; z – число участвующих в процессе электронов; m - масса навески, г.	скорость (расход) потока газа носителя, отклонение массы навески от оптимальной, температура нагрева образца, время нагрева образца, скорость нагрева образца, атмосфера, в которой проводится анализ, относительная влажность воздуха.
Метод термогравиметрического анализа с масс-детектированием	m_1 – масса пробы и бюксы до сушки, г; m_2 – масса пробы и бюксы после сушки, г, m_3 – масса бюксы, г.	температура нагрева, °С, скорость нагрева °С/мин скорость потока газа-носителя

3.5 Подтверждение наивысшей точности метода

Безусловно, наилучший способ доказать точность и правильность применяемых и разработанных референтных методов – участие в сличениях или, иначе, межлабораторных сравнительных испытаниях, проводимых для различных целей: проверки квалификации лаборатории в целом и конкретных персоналий в частности, проверки правильности разработанных методов, или в рамках необходимых процедур системы контроля качества результатов измерений. Разработанные РМ определения воды входят в состав государственного первичного эталона ГЭТ 173 – эталона одного из национальных метрологических институтов (НМИ). Основным ориентиром для установления степени эквивалентности НМИ и обеспечения взаимного признания сертификатов калибровки и измерений, выдаваемых НМИ, в рамках Соглашения о взаимном признании (MRA) [221], являются международные сличения. В литературе можно найти множество работ по математической обработке результатов сличений НМИ, а именно, по определению опорного значения и связанной с ним неопределенности.

Безусловно, наилучшим вариантом подтверждения высшей точности разработанных методик, является проведение сличений на международном уровне.

При этом, подтверждение точности метода и экспериментальное опробование процедуры применения РМ для оценки правильности результатов анализа может быть осуществлено также в ходе реализации раунда межлабораторных сличительных испытаний, а также может быть проведено самостоятельно, путем сравнения результатов анализа, полученных по разработанному РМ и по рутинным методикам.

Учитывая несколько применяемых в данной работе методов, подтверждение точности, а также возможность построения цепи прослеживаемости от разработанного РМ может быть получено путем сравнения результатов анализа, полученных по разработанному РМ и по другим методикам, которые удалось привлечь в качестве дополнительных.

3.6 Разработка способа контроля точности метода

В процессе применения метода проведение международных сличений с частотой, необходимой для поддержания уверенности в правильности ее результатов – практически невозможно, да и нецелесообразно. Контроль точности метода необходим на регулярной основе, а также в следующих случаях – смены партии применяемых реактивов, проведения технического обслуживания оборудования, на котором реализован метод, смены микроклимата помещения и т.д.

Способы контроля точности РМ в части контроля показателей прецизионности не отличаются от способов контроля рутинных методик. При этом подходы, применяемые для контроля точности (правильности) рутинных методик, такие как разбавление, добавки или их сочетание – неприменимы по причине того, что выявляют лишь мультипликативную составляющую, оставляя вне поля зрения постоянную составляющую неопределенности типа В (систематической погрешности); проведение

контрольных процедур варьированием навесок – также неприменимо, поскольку масса навески выступает в качестве одного из оптимальных параметров методики и ее изменение приведет к неконтролируемому изменению неопределенности (погрешности) результата.

Таким образом, остается несколько способов контроля точности результатов РМ, наиболее ёмкий из них – это проведение развернутого эксперимента с оцениванием неопределенности, аналогичного эксперименту, проводимому при оценивании характеристик методики при ее разработке, описанного в 3.4, возможно также привлечение для проверки полноты проведения анализа дополнительных методов; для высокочистых стабильных веществ – возможно использование химических реактивов высокой квалификации, аналогичных по составу объектам методики.

Способ контроля точности РМ устанавливается и проходит опробование в процессе разработки. Полученные при ее реализации экспериментальные данные представляются в комплекте с материалами разработки РМ на утверждение.

Выводы по главе 3.

1. Предложен новый методический подход к разработке РМ 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 РМ и, в дальнейшем, как элемент контроля точности РМ, 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. Исследования и разработка РМ должна осуществляться на «предельных возможностях» методов – это одна из причин выбора канонических методов – гравиметрия и кулонометрическое титрование реактивом Фишера, хорошо изученные и пригодные для установления всего комплекса влияющих факторов и возможности их учета, применяемого оборудования, работы с анализируемым веществом. При этом, в процессе разработки РМ предложена идея соблюдения баланса между объемом экспериментальных исследований, призванных для повышения точности, и собственно, целевым уровнем точности создаваемого РМ. В таблице 3.5 сведены предлагаемые способы повышения точности по каждой из групп факторов.

Таблица 3.5– 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 - масса навески раствора для анализа
- методические факторы	
- инструментальные факторы	- калибровка весов в поддиапазоне масс навесок - поддержание температуры
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ	
Метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора (по тексту – метод КП)	
Подготовка к анализу: - повышение однородности пробы	- исключение самых мелких и самых крупных фракций.
Проведение анализа: - источники из уравнения связи;	- учет выталкивающей силы воздуха при определении массы навески
- методические факторы	- газ-носитель и его расход - масса навески - температура нагрева образца - время нагрева образца - скорость нагрева образца
- инструментальные факторы	- калибровка весов в поддиапазоне масс навесок

Окончание таблицы 3.5

Этапы анализа и источники неопределенности	Предлагаемые способы повышения точности
Метод термогравиметрического анализа с масс-спектрометрическим детектированием (по тексту – метод ТГА-МС)	
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 для анализа - максимальная температура сушки - скорость нагрева навески
- инструментальные факторы	- атмосфера анализа - калибровка весов в поддиапазоне масс навесок

4 Разработка референтных методов определения воды в веществах и материалах

4.1 Чистые вещества

4.1.1 Определение воды в кристаллогидратах высокочистых солей лантаноидов

Определение воды в кристаллогидратах высокочистых солей лантаноидов проводится с целью подтверждения стехиометрического состава кристаллогидрата и определения количества слабосвязанной воды, выступающей в качестве одной из основных примесей.

Обобщение и систематизация информации об объекте исследования

Аналитическая форма вещества – мелкокристаллические порошки, синтезируемые методом осаждения в небольших количествах.

Химический состав анализируемых веществ: кристаллогидраты солей лантаноидов с известным и неизвестным содержанием молекул кристаллизационной воды.

Свободная вода может быть сорбирована на поверхности твердых частиц или их агломератов, может быть захвачена с маточным раствором в ходе роста кристаллов.

Обзор применяемых методов анализа

В рамках обобщения априорной информации о солях РЗМ, точнее, их теплофизических характеристиках (температурах разрушения кристаллогидратов) был выявлено, что информация об условиях дегидратации кристаллогидратов солей лантаноидов, в справочной литературе зачастую отсутствует [223-229], носит отрывочный, иногда противоречивый характер (таблица 4.1). Отсутствие четкой и однозначной информации обусловлено невысокой распространенностью солей РЗМ и, соответственно, сложностями их создания, выбора условий кристаллизации и дегидратации, невозможностью контроля побочных процессов.

Таблица 4.1 – Дегидратация кристаллогидратов солей лантаноидов

Соединение	Возможное число молекул воды, n	Условия дегидратации	Реакция	Источник
$NdCl_3 \cdot nH_2O$	6	105°C (-5H_2O) 130-160°C (-(1-y)H_2O)	$NdCl_3 \cdot 6H_2O \rightarrow NdCl_3 \cdot H_2O + 5H_2O$ $NdCl_3 \cdot H_2O \rightarrow NdCl_3 \cdot yH_2O + (1-y)H_2O$	[223]
		160°C (-6H_2O)	$NdCl_3 \cdot 6H_2O \rightarrow NdCl_3 + 6H_2O$	[224]
$LaBr_3 \cdot nH_2O$	6, 7	783°C	Не представлены	[224]
		нагревание в вакууме до 600°C в присутствии NH_4Br	$LaBr_3 \cdot nH_2O + NH_4Br \rightarrow LaBr_3 + HBr + NH_3 + nH_2O$	[225, 226]
$YbBr_3 \cdot nH_2O$	6, 8	нагревание в вакууме до 600°C в присутствии NH_4Br	$YbBr_3 \cdot nH_2O + NH_4Br \rightarrow YbBr_3 + HBr + NH_3 + nH_2O$	[225]
$Ce(SO_4)_2 \cdot nH_2O$	4, 8, 9	630°C (-8H_2O)	$Ce(SO_4)_2 \cdot 8H_2O \rightarrow Ce(SO_4)_2 + 8H_2O$	[224]
		78°C(-4H_2O) 150°C(-3,3H_2O) 200°C(-0,7H_2O)	$Ce(SO_4)_2 \cdot 8H_2O \rightarrow Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O + 4H_2O$ $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O \rightarrow Ce(SO_4)_2 \cdot 0{,}7H_2O + 3{,}3H_2O$ $Ce(SO_4)_2 \cdot 0{,}7H_2O \rightarrow CeOSO_4$	[229]
		выше 300°C	$2Ce(SO_4)_2 \rightarrow Ce_2(SO_4)_3 + SO_3 + O$	[223]
$Pr_2(SO_4)_3 \cdot nH_2O$	5, 6, 8, 12, 15	75°C (-3H_2O)	$Pr_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O \rightarrow Pr_2(SO_4)_3 \cdot 5H_2O + 3H_2O$	[224]
		(600-650)°C(-8H_2O)	$Pr_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O \rightarrow Pr_2(SO4)_3 + 8H_2O$	[223, 228]
		140°C (-4H_2O) 155°C (-6H_2O) 230°C (-8H_2O)	$Pr_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O \rightarrow Pr_2(SO_4)_3 \cdot 4H_2O + 4H_2O$ $Pr_2(SO_4)_3 \cdot 4H_2O \rightarrow Pr_2(SO_4)_3 \cdot 2H_2O + 2H_2O$ $Pr_2(SO_4)_3 \cdot 2H_2O \rightarrow Pr_2(SO4)_3 + 2H_2O$	[229]

Обзор методов анализа кристаллогидратов, рекомендованных справочниками и используемых при проведении научных исследований, показал ограничения канонического термогравиметрического метода – метода воздушно-тепловой сушки, не позволяющего отделить химически-связанную воду от свободной.

Материал кристаллогидратов солей РЗМ – мелкокристаллическое вещество, более того, партия материала, одновременно создаваемая – невелика, дополнительного измельчения не требуется, при этом принято решение повысить однородность вещества путем проведения ситового анализа и 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).

Собранная априорная информация о веществе сведена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – 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 $x \approx 6{,}5$), $YbBr_3 \cdot xH_2O$)
Формы связи воды с веществом	Вода кристаллогидратов Наличие слабосвязанной воды: сорбированной на поверхности твердых частиц или их агломератов, или захваченной с маточным раствором в ходе кристаллизации

Выбор метода анализа

Принимая во внимание, что разрушение кристаллогидратов (высвобождение кристаллизационной воды) возможно не только при нагревании, но и при их растворении, за счет сольватации или комплексообразования [225, 230], использован химический метод – титрование реактивом Фишера. Известен подход к раздельному определению воды методом титрования реактивом Фишера [130], была предпринята

попытка использования гравиметрии со ступенчатой сушкой, для поочередного выделения воды сначала с более слабыми связями, а затем, с химическими [92].

В качестве дополнительного метода выбран метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора, сочетающий кулонометрию с элементами термогравиметрии.

Кулонометрические методы анализа требуют сравнительно небольших массы навесок (менее 1 г). Поскольку анализируемые соли являются тонкодисперсными материалами, в расчете массы навески учитывается выталкивающая сила воздуха.

При выборе температурного профиля метода высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора приняты во внимание температуры разложения кристаллогидратов, приведенные в справочниках с учетом ограничений используемого оборудования.

Уравнение связи и его анализ

Влияющие факторы основного и дополнительного метода представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Сводная таблица факторов по выбранным методам

Метод и уравнение связи	Источники неопределенности, входящие в уравнение связи	Методические источники, не входящие в уравнение связи
Метод кулонометрического титрования по Карлу Фишеру	$W = \frac{M \cdot Q \cdot 100}{z \cdot F \cdot (m_1 - m_2)}$ M – молекулярная масса воды, равная 18,01528 г/моль [226], Q – количество электричества, пошедшее на электролиз, Кл, z – число участвующих в процессе электронов, F – постоянная Фарадея, равная 96 485,3321 [227], m_1 – масса тары с навеской, г; m_2 – масса тары, г	конечная точка титрования, коррекция дрейфа
Метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора		расход газа носителя, отклонение массы навески от оптимальной, температура нагрева образца, время и скорость нагрева образца, атмосфера, в которой проводится анализ.

Источники неопределенности, входящие в уравнение связи, являются одновременно измеряемыми и независимыми друг от друга, их оценки приняты некоррелированными. Задачи выделения составляющей, обусловленной неоднородностью материала – нет.

Введение стадии растворения приводит к необходимости учета дополнительных источников неопределенности. Предлагаемые способы повышения точности представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Способы повышения точности по выбранным методам

Метод и уравнение связи	Этапы проведения анализа и источники неопределенности	Способы повышения точности
Метод кулонометрического титрования по Карлу Фишеру	Подготовка к анализу: - повышение однородности пробы - растворение пробы в органическом растворителе Проведение анализа: - источники из уравнения связи; - методические факторы - инструментальные факторы	- исключение более мелких и самых крупных фракций - выбор растворителя - учет неполного растворения - контроль содержания воды в растворителе - учет выталкивающей силы воздуха по определении массы навески - выбор массы навески раствора для анализа - калибровка весов
Метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора	Подготовка к анализу: - повышение однородности пробы Проведение анализа: - источники из уравнения связи; - методические факторы - инструментальные факторы	- исключение самых мелких и самых крупных фракций. - учет выталкивающей силы воздуха по определении массы навески - уточнение и выбор расхода газа-носителя - уточнение и выбор массы навески - уточнение и выбор температуры нагрева образца, - уточнение и выбор времени нагрева образца, - уточнение и выбор скорости нагрева образца, - выбор атмосферы, в которой проводится анализ. - калибровка весов

Выбор и оптимизация условий. Разработка РМ

Метод определения массовой доли воды методом кулонометрического титрования по методу Карла Фишера

Выбор растворителя. Вследствие плохой растворимости исследуемых кристаллогидратов в реактиве Карла Фишера перед процедурой титрования их подвергали предварительному растворению в органической жидкости с целью разрушения кристаллогидратов и извлечения воды. Таким образом, анализ проводили в две стадии: первоначальное растворение кристаллогидрата в органической жидкости, затем прямое введение аликвоты полученного раствора в кулонометрическую ячейку.

Ввиду отсутствия в научно-технической литературе достаточных сведений о растворимости кристаллогидратов солей лантаноидов в органических растворителях были проведены дополнительные исследования их растворимости в ряде органических жидкостей, имеющих разную полярность (метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол, формамид, гексан, изооктан, этилацетат, ацетонитрил, толуол и др.) Установлено, что все исследуемые кристаллогидраты в разной степени растворимы в формамиде, в качестве растворителя выбран формамид.

Выбор концентрации исследуемых растворов. Для проведения измерений массовой доли воды в кристаллогидратах готовили их формамидные растворы разных концентраций. Установлено, что оптимальными для анализа являются растворы с массовой долей кристаллогидрата ≈10 %, а для плохо растворимого в формамиде октагидрата сульфата празеодима ≈1 %. Использование бо**л**ьших навесок приводило к неполному растворению кристаллогидратов. Расчёт массовой доли воды производили с учетом содержания воды в растворителе.

Процедура анализа при использовании кулонометрического титрования.

Устанавливали следующие параметры титрования:

время перемешивания 180 с,

минимальное время титрования 300 с,

максимальное 3600 с,

прерывание по относительному дрейфу 1,0 мкг/мин.

Первоначально определяли содержание воды в растворителе (формамид). Для этого точно взвешенную аликвоту растворителя объемом 2,5-3 мл при помощи шприца вводили в ячейку для титрования через специальное отверстие, закрытое с целью обеспечения герметичности ячейки септой. Содержание воды определяли по количеству электричества, израсходованного на электролиз, в соответствии с законом Фарадея. Проводили не менее трех измерений.

Аналогично измеряли содержание воды в формамидных растворах кристаллогидратов. Объем вводимой аликвоты определялся емкостью кулонометрической ячейки и для 10 % растворов составлял 0,3-0,5 мл, а 1% раствора октагидрата сульфата празеодима – 1,0-1,5 мл.

Расчет содержания воды в кристаллогидратах. Расчёт содержания воды в кристаллогидратах проводили по формуле (1):

$$W_{H_2O_{вещества}} = \frac{m_{раствора}}{m_{навески}}\left(W_{H_2O_{раствора}} - \overline{W}_{H_2O_{растворителя}}\right) + \overline{W}_{H_2O_{растворителя}} \qquad (4.1)$$

Данная формула также применима для определения воды в других веществах, хорошо растворимых в органических растворителях.

Для расчёта содержания воды в кристаллогидратах, плохо (частично) растворяющихся в органических растворителях, можно использовать формулы (4.2) или (4.3). Расчет в данном случае производится 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:

$$W_{H_2O_{вещества}} = \frac{m_{раствора}}{m_{навески}}\left(W_{H_2O_{раствора}} - \overline{W}_{H_2O_{растворителя}}\right) + \overline{W}_{H_2O_{растворителя}} - \frac{m_{осадка}}{m_{навески}} \cdot W_{H_2O_{раствора}} \qquad (4.2)$$

$$W_{H_2O_{вещества}} = W_{H_2O_{раствора}}\left(1-\frac{m_{осадка}}{m_{навески}}\right)+\frac{m_{растворителя}}{m_{навески}}\left(W_{H_2O_{раствора}}-\overline{W}_{H_2O_{растворителя}}\right) \quad (4.3)$$

Обозначения в формулах (4.1)-(4.3):

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.

Методика определения массовой доли воды методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора.

Выбор температурного профиля. Метод кулонометрического титрования по Карлу Фишеру является не применимым для выявления наличия гигроскопической воды, поскольку при растворении вещества происходит полное извлечение воды. Установка WDS позволяет задавать различные температурные режимы (температуру (максимально до 400 °С), время ее поддержания и скорость ее изменения) для поочередного выделения молекул воды, имеющих различные энергии связи с веществом.

Оптимизацию температурно-временного профиля нагрева кристаллогидратов солей РЗМ проводили на основе изучения кривых выхода по току, соответствующим пикам выхода воды. На первом этапе задавали плавный нагрев навески исследуемого кристаллогидрата до 250°С и отмечали появление максимумов на кривой выхода по току. Далее, ориентируясь на температуры, соответствующие максимумам на кривой выхода по току при

плавном нагреве, задавали ступенчатый нагрев пробы. Процедуру подбора температурно-временного профиля выполняли до тех пор, пока не достигали четкого разделения пиков выходы воды.

На рисунках изображены кривые выхода по току (пики выхода воды) – вверху, температурно-временные профили проведения анализа - внизу.

Процедура анализа при использовании установки WDS. Навеску исследуемого вещества массой 1,5-2,5 мг в специальной никелевой лодочке помещали в печь, где происходил ее нагрев в соответствии с заранее выбранным температурно-временным профилем. Выделяющаяся при нагревании паро-газовая смесь с током газа-носителя поступала в измерительную электрохимическую ячейку. В ячейке вода, содержащаяся в выделившейся паро-газовой смеси, взаимодействовала с пентоксидом фосфора, нанесенным на датчик. При этом по количеству электричества выделившегося в ходе протекания реакции определяли количество выделившейся воды и фиксировали изменение массы навески.

Результаты, полученные при разработке методики определения воды в сульфате церия 4-водном $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$

$Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ (теоретическая $W(H_2O)=17,82\%$

Результаты измерений массовой доли воды методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора приведены в таблице 4.6 (массовая доля воды рассчитана по уравнению Фарадея), температурный профиль проведения анализа – в таблице 4.5, бюджет неопределенности – в таблице 4.7.

Один из полученных результатов (результат №1 из таблицы 4.6) в графическом виде представлен на рисунке 4.1, на котором верхний график представляет кривую выхода по току (пики выхода воды), нижний график – температурный профиль проведения анализа (заданный и фактический). Дополнительная информация по полученному результату приведена в таблице 4.8 – показаны результаты выхода воды различных форм связи – слабо связанной воды (при температуре нагрева до 100 С и химически-

связанной, при температуре нагрева свыше 100 до 250 С), рассчитанных на основании соотношения площадей пиков выхода воды (рис.4.1) примерно 80 % к 20 % соответственно.

Таблица 4.5 – Температурно-временной профиль проведения анализа

Масса навески, мг	Режим анализа	
	Время, мин	Температура, С
2 ÷ 4	00:00:00	20
	00:02:00	100
	00:22:00	100
	00:24:00	200
	00:44:00	200
	00:45:00	250
	00:59:00	250

Таблица 4.6 – Результаты определения массовой доли воды

№ п/п	Масса навески, мг	Масса воды, мкг	Массовая доля воды, %
1	2,930	623,045	21,2643
2	3,540	752,731	21,2636
Среднеарифметическое значение, %			21,2640
Среднеквадратическое отклонение, %			0,0005

Таблица 4.7 – Бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды

Источник	Значения	Ед.изм.	u(xi)	u(xi)ci	u(xi)2ci2
W	21,264	%	0,0004	3,73E-04	1,39E-07
M	18,0153	г/моль	1,82E-04	2,05E-04	4,21E-08
mн	0,0032	г	2,89E-04	5,85E-03	3,42E-05
F	96485,3365	Кл/моль	0,0021	4,41E-07	1,94E-13
Q	7,0205	Кл	0,1255	3,62E-01	1,31E-01
Стандартная неопределенность типа А, %					0,0004
Стандартная неопределенность типа В, %					0,13
Суммарная стандартная неопределенность, %					0,13
Расширенная неопределенность (k=2), %					0,26
Относительная расширенная неопределенность (k=2), %					1,23

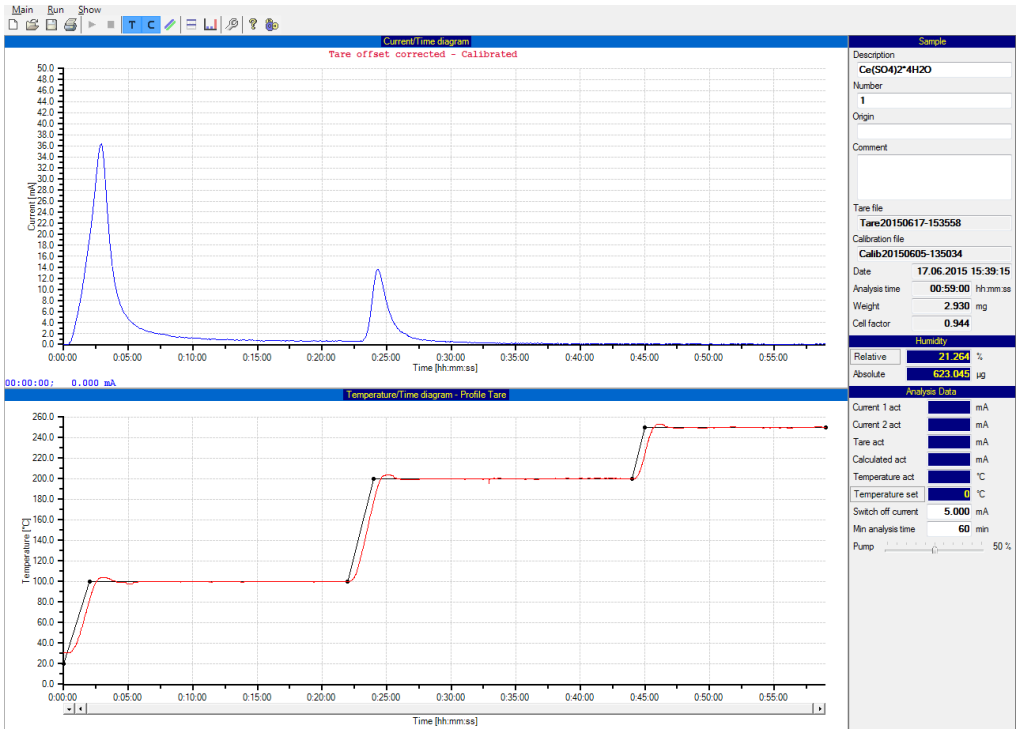


Рисунок 4.1 – Результат определения массовой доли воды, представленный в графическом виде

Таблица 4.8 – Дополнительная информация по результату, представленному на рисунке 4.1

№ п/п	Массовая доля воды, выделенной при температуре, %	
	100 °C (соответствует первому пику выхода воды)	Свыше 200 °C (соответствует второму пику выхода воды)
1	16,39	4,87
2	16,59	4,68

Соль $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ не растворяется в реактиве Фишера, в качестве растворителя выбран формамид. На первом этапе готовится раствор $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ в формамиде, после чего осуществляется прямой ввод пробы раствора в ячейку для титрования. Массовая доля $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ в растворе составляет 8,74 %. Массы навески учитывают поправку на выталкивающую силу воздуха. Для возможности учета содержания воды в растворителе проводится анализ растворителя – результаты приведены в таблице 4.9, бюджет неопределенности – в таблице 4.10.

После чего осуществляли определение массовой доли воды в растворе соли, результаты представлены таблицах 4.11 и 4.12, окончательный бюджет неопределённости анализа – в таблице 4.13.

Таблица 4.9 – Результаты определения воды в формамиде

№ п/п	m1, г	m2, г	m р-ля, г	W (H2O) р-ля, %	Q, Кл	mH2O
1	10,7123	7,7638	2,9485	0,0259	8,171	0,76
2	10,6004	7,7747	2,8257	0,0252	7,641	0,71
3	10,6183	7,7683	2,8500	0,0256	7,801	0,73

Таблица 4.10 – Бюджет неопределенности определения массовой доли воды в формамиде

Источник	Значения	Ед.изм.	$u(x_i)$	$u(x_i)c_i$	$u(x_i)^2 c_i^2$
W (H_2O) р-ля, %	0,0256	%	0,0002	1,63E-04	2,67E-08
M	18,0153	г/моль	0,0002	-2,58E-07	6,67E-14
m_1	10,6437	г	0,0003	-2,57E-06	6,59E-12
m_2	7,7689	г	0,0003	2,57E-06	6,59E-12
F	96485,33	Кл/моль	0,0043	1,14E-09	1,3E-18
Q	7,871	Кл	0,0299	-9,71E-05	9,43E-09
Коррекция дрейфа, $u_{к.т.т}$	1,50	%	-0,0005	-5,22E-04	2,72E-07
Стандартная неопределенность типа А, %					0,0002
Стандартная неопределенность типа В, %					0,001
Суммарная стандартная неопределенность, %					0,001
Расширенная неопределенность (*k*=2), %					0,001
Относительная расширенная неопределенность, %					4,34

Таблица 4.11 Результаты определения воды в растворе

№ п/п	m1, г	m2, г	m р-ра, г	Wр-ра, %	Q, Кл	mH2O	Wв-ва, %	x
2	4,1730	3,9287	0,2443	1,9258	50,397	4,7048	21,7561	5,1
3	4,2431	3,9244	0,3187	1,9157	65,398	6,1052	21,6406	5,1
4	4,2571	3,9245	0,3326	1,9071	67,947	6,3431	21,5423	5,1

Таблица 4.12 Бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды в растворе

Источник	Значения	Ед.изм.	$u(x_i)$	$u(x_i)c_i$	$u(x_i)^2 c_i^2$
W(H_2O) р-ра, %	1,9162	%	0,0054	5,40E-03	2,92E-05
M	18,0153	г/моль	0,0002	-1,93E-05	3,74E-10
m_1	4,2244	г	0,0003	-1,85E-03	3,43E-06
m_2	3,9259	г	0,0003	1,85E-03	3,43E-06
F	96485,33	Кл/моль	0,0043	8,54E-08	7,29E-15
Q	61,247	Кл	0,2327	-7,28E-03	5,3E-05
Коррекция дрейфа, $u_{к.т.т}$	1,50	%	-0,0050	-5,02E-03	2,52E-05
Стандартная неопределенность типа А, %					0,005
Стандартная неопределенность типа В, %					0,009
Суммарная стандартная неопределенность, %					0,011
Расширенная неопределенность (*k*=2), %					0,02
Относительная расширенная неопределенность, %					1,12

Таблица 4.13 Окончательный бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды в исследуемой пробе

Источник	Значения	Ед.изм.	$u(x_i)$	$u(x_i)c_i$	$u(x_i)^2 c_i^2$
W	21,65	%	0,0618	6,18E-02	0,003819
$m_{р\text{-}ра}$, *г*	2,4381	г	0,0003	2,56E-03	6,55E-06
$m_{нав}$, *г*	0,2132	г	0,0003	-2,93E-02	0,000857
W (H_2O) р-ля, %	0,0256	%	0,0006	-5,93E-03	3,52E-05
W(H_2O) р-ра, %	1,9162	%	0,0107	1,22E-01	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
Относительная расширенная неопределенность, %					1,30

Таблица 4.14 – Сводная таблица результатов определения массовой доли воды в $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$

Метод	$W(H_2O)$, %
Теоретическое значение	17,82
Результат, полученный методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора	21,26
Результат, полученный методом кулонометрического титрования реактивом Карла Фишера	21,65

Разделения свободной и химически-связанной (кристаллизационной) воды достичь не удалось, результаты определения массовой доли воды, полученные кулонометрическими методами, согласуются. При этом, результат, полученный методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора, занижен, возможно, это обусловлено температурным профилем, не позволяющим достичь температур, достаточных для полного разрушения кристаллогидратов. Все полученные результаты сведены в таблицу 4.15.

Таблица 4.15 - Результаты определения массовой доли воды в кристаллогидратах солей РЗМ.

Кристаллогидрат	Массовая доля воды, %		
	Теоретическое значение	Метод WDS	Метод KFC
$NdCl_3 \cdot 6H_2O$	30,135	30,37	30,77
$LaBr_3 \cdot xH_2O$, где x≈6,5	23,622	23,43	26,50
$YbBr_3 \cdot 6H2O$	20,753	23,12	26,95
$Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$	17,823	21,26	21,65
$Pr_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O$	20,181	21,69	21,87
$LaCl_3 \cdot xH_2O$ где $x = 7$	33,96	39,88	39,91
$GdCl_3 \cdot 6H_2O$	29,10	-	33,09

Из таблицы 4.15 видно, что использование метода высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора (в таблице 4.15 обозначение WDS), реализующей комплексный подход, сочетающий термогравиметрический и кулонометрический методы, для определения массовой доли воды в кристаллогидратах дает результаты близкие к теоретическим. Результаты, незначительно превышающие теоретические, могут быть объяснены тем, что данным методом, помимо кристаллизационной, определяется еще и гигроскопическая вода.

Из указанной таблицы видно, что значения массовой доли воды в кристаллогидратах, полученные методом кулонометрического титрования реактивом Карла Фишера (в таблице 4.15 обозначение KFC), сравнимы или выше, чем результаты, полученные методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора, что свидетельствует о более полном извлечении воды из кристаллогидратов при их растворении, чем при нагревании.

Также к достоинствам двухстадийного способа исследования веществ методом кулонометрического титрования реактивом Карла Фишера можно отнести возможность использования достаточно большой (представительной) навески вещества и гомогенность растворов, что позволяет получать лучшую воспроизводимость результатов, и, в целом, повысить точность получаемых результатов. Безусловно, предлагаемый способ имеет ограничения, связанные со степенью растворимости веществ в органических растворителях, что снижает полноту извлечения воды.

Обобщая полученные результаты, можно сделать следующие выводы

1) Для кристаллогидратов солей РЗМ, растворимых в органических жидкостях, предпочтительнее использовать метод кулонометрического титрования реактивом Карла Фишера. Для нерастворимых в органических жидкостях кристаллогидратов, предпочтительным является метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора.

2) В отличие от метода кулонометрического титрования реактивом Карла Фишера, результат анализа по которому позволяет определить общее количество воды в анализируемой пробе вещества, метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора является перспективным для раздельного (поочередного) определения количества воды с различными энергиями связи – как минимум, разделения гигроскопической и кристаллизационной воды, благодаря возможности задания различных температурных профилей анализа.

С учетом законодательства Российской Федерации в области обеспечения единства измерений [217] разработанные референтные методы вошли в комплект эксплуатационной документации на ГЭТ 173 [2а]; установление метрологических характеристик проведено в соответствии с разделом 3 настоящего диссертационного исследования и оформлены в документах:

– МРН-06-ГЭТ-173-2013 «ГСИ. Методика расчета неопределенности единиц массовой доли, массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах на эталонной установке на основе волюмометрического титрования по методу Фишера»

– МРН-07-ГЭТ-173-2013 «ГСИ. Методика расчета неопределенности воспроизведения единиц массовой доли, массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах на эталонной установке на основе высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора»

При расчетах расширенной неопределенности и ее составляющих в указанных РМ и данной работе в целом использованы признанные международные подходы, прописанные в руководствах ЕВРАХИМ/СИТАК [176-179]. Результаты разработки методик опубликованы в работе [12а].

4.1.2 Определение воды в фармацевтических субстанциях

4.1.2.1 Определение воды в моногидрате лактозы

Лактоза (молочный сахар) представляет собой важнейший дисахарид, определяющий пищевую ценность молока и молочных продуктов и широко применяемый в аналитической химии, пищевой промышленности, производстве комбикормов, кормовых добавок. Содержание лактозы контролируется при оценке безопасности ряда пищевой продукции, в том числе для детского питания. Стандартизовано множество методов определения лактозы: рефрактометрия, поляриметрия, инфракрасная спектроскопия, ферментативный анализ, капиллярный электрофорез, хроматография.

Разработка РМ определения воды проведена для аттестации СО моногидрата лактозы, необходимых для построения калибровочных (градуировочных) зависимостей, а также для возможности сопоставления результатов, получаемых различными методами.

Теоретические исследования

В качестве материала выбран высокочистый реактив *D*-лактозы моногидрата для биохимии производства фирмы Merck (Германия), основные свойства которого, в том числе, в соответствии с паспортом производителя, представлены в таблице 4.16.

Таблица 4.16 – 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 температуре около 70 °С

Для подтверждения подлинности материала использован Фурье-спектрометр инфракрасный Nicolet iS5 с приставкой в режиме диффузного отражения. Установлено, что полосы поглощения анализируемого вещества по положению и интенсивности на 94,5 % соответствуют веществу «lactose powder (hydrous)» из библиотеки «Georgia State Crime Lab Sample Library, 120» базы данных программного обеспечения спектрометра «OMNIC» (рисунок 4.2).

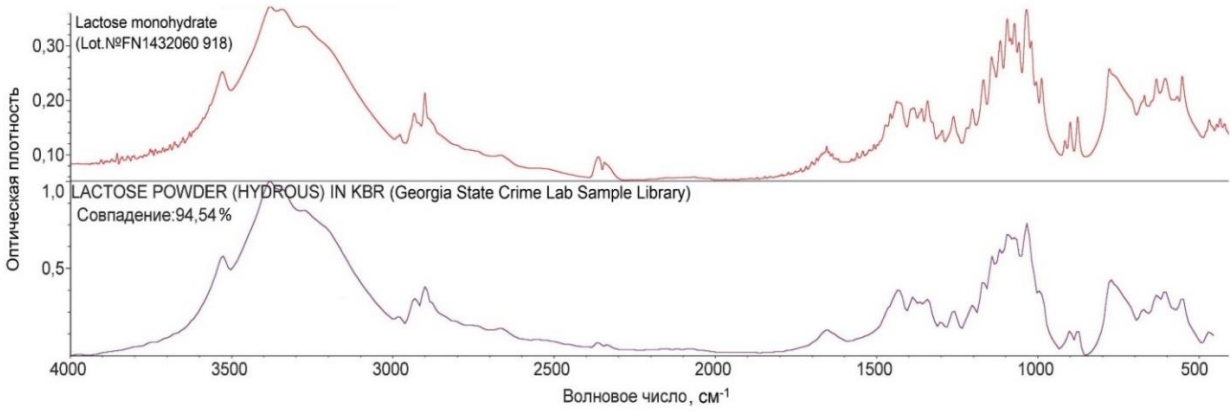


Рисунок 4.2 – ИК-спектр исходного материала лактозы моногидрата (вверху) и библиотечный спектр сравнения (внизу)

Обзор применяемых методов анализа

В литературных данных приведены результаты исследований по определению массовых долей сорбированной и кристаллизационной воды в моногидрате лактозы воздушно-тепловой сушкой, азеотропной отгонкой с бензолом и толуолом, изучались изотермы сорбции [61, 92, 152, 200, 201, 233]. В указанных работах проводится определение массовой доли общей воды и сформулированы выводы о том, что для моногидрата лактозы затруднительно разделить количественно сорбированную и кристаллизационную воду. Это связано с началом деструкции лактозы моногидрата уже при температуре около 70 °С, а также с низкой температурой гидратации.

Выбор метода анализа

Ни для одного из методов анализа, выбранных в данной работе, не установлено явных ограничений. В таблице 4.17 представлены выбранные

методы анализа. Материал моногидрат лактозы – мелкокристаллический, тонкодисперсный.

Таблица 4.17 – Выбранные методы анализа

Метод (модификация метода) и уравнение связи	Источники неопределенности, входящие в уравнение связи	Источники неопределенности, не входящие в уравнение связи Методические источники
Термогравиметрический Воздушно-тепловая сушка $W = \frac{m_1 - m_2}{m_1 - m_3}$	m_1 – масса пробы и бюксы до сушки, г; m_2 – масса пробы и бюксы после сушки, г, m_3 – масса бюксы, г.	T - температура сушки, °С, t - время сушки, мин, τ - время охлаждения в эксикаторе, мин, ϕ - количество воздухообменов в камере, % при досушивании до постоянной массы – разница между двумя последовательными взвешиваниями
Метод кулонометрического титрования по Карлу Фишеру $W = \frac{M \cdot Q \cdot 100}{z \cdot F \cdot m_1}$	M – молекулярная масса воды, равная 18,01528 г/моль, Q – количество электричества, пошедшее на электролиз, Кл, z – число участвующих в процессе электронов, F – постоянная Фарадея, m_1 – масса навески, г	конечная точка титрования, коррекция дрейфа
Метод высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора $W = \frac{M \cdot Q \cdot 100}{z \cdot F \cdot m}$	M – молекулярная масса воды, г/моль; Q – количество электричества, Кл; F – постоянная Фарадея, равная; z – число участвующих в процессе электронов; m - масса навески, г.	скорость (расход) потока газа носителя, отклонение массы навески от оптимальной, температура нагрева образца, время нагрева образца, скорость нагрева образца, атмосфера, в которой проводится анализ, относительная влажность воздуха.
Метод термогравиметрического анализа с масс-детектированием	m_1 – масса пробы и бюксы до сушки, г; m_2 – масса пробы и бюксы после сушки, г, m_3 – масса бюксы, г.	температура нагрева, °С, скорость нагрева °С/мин скорость потока газа-носителя

При этом методы ТГА-МС и высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора выбраны в качестве дополнительных: с

целью проверки режима сушки термогравиметрическим методом, полноты удаления воды и т.д.

Определение массовой доли воды может быть выполнено также расчетно-экспериментальным методом (по стехиометрии), для этого следует определить массовую долю основного вещества (моногидрата лактозы) одним из следующих способов:

– Методом йодометрического титрования (прямой способ);
– Методом массового баланса (сто минус сумма примесей).

Уравнение связи и его анализ

Таблица 4.18 – Способы повышения точности по выбранным методам

Метод и уравнение связи	Этапы проведения анализа и источники неопределенности	Доступные способы повышения точности
Термогравиметрический Воздушно-тепловая сушка	Подготовка к анализу: - повышение однородности пробы Проведение анализа: - источники из уравнения связи; - методические факторы - инструментальные факторы	- исключение более мелких и самых крупных фракций. - учет выталкивающей силы воздуха при определении массы навески - выбор массы навески для анализа - выбор температуры сушки, - выбор времени сушки, - выбор времени охлаждения в эксикаторе, - воздухообмен в камере сушки - при досушивании до постоянной массы – разница между двумя последовательными взвешиваниями - калибровка весов в поддиапазоне отбираемых масс навесок - точность поддержания температуры
Метод кулонометрического титрования по Карлу Фишеру	Подготовка к анализу: - повышение однородности пробы Проведение анализа: - источники из уравнения связи; - методические факторы - инструментальные факторы	- исключение более мелких и самых крупных фракций. - учет выталкивающей силы воздуха при определении массы навески - выбор массы навески раствора для анализа - калибровка весов в поддиапазоне отбираемых масс навесок - поддержание температуры

Экспериментальные исследования

С целью проверки извлекаемой из материала при нагревании парогазовой смеси на наличие / отсутствие отличных от воды летучих компонентов, а также выбора температуры воздушно-тепловой сушки выполнены измерения методом ТГА/МС. При нагревании исследуемого материала выделяется кристаллизационная вода с характерными массовыми числами m/z =17 a.e.m. и m/z =18 a.e.m. при температурах от 120 °С до 180 °С, другие соединения не детектированы (рисунок 4.4). На основании полученных данных для определения сорбированной и кристаллизационной воды методом воздушно-тепловой сушки установлен температурный режим – 130 °С.

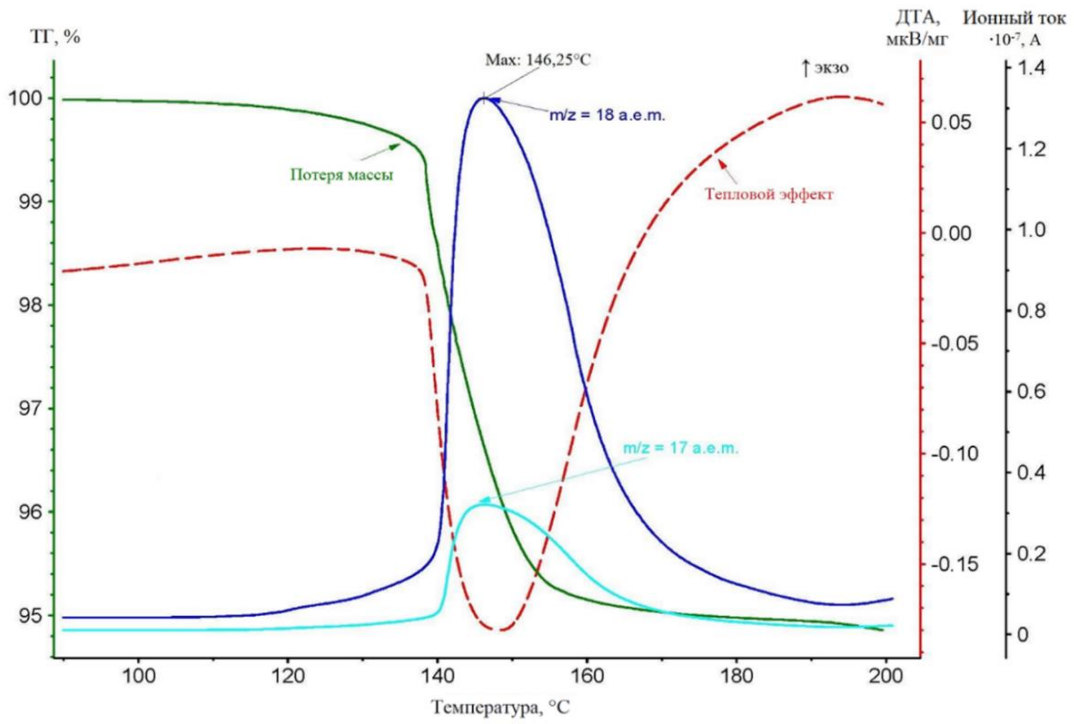


Рисунок 4.4 – Термограмма моногидрата лактозы

С целью проверки однородности и пробоподготовки был установлен фракционный состав подготовленного к анализу порошка лактозы (рис.4.3).

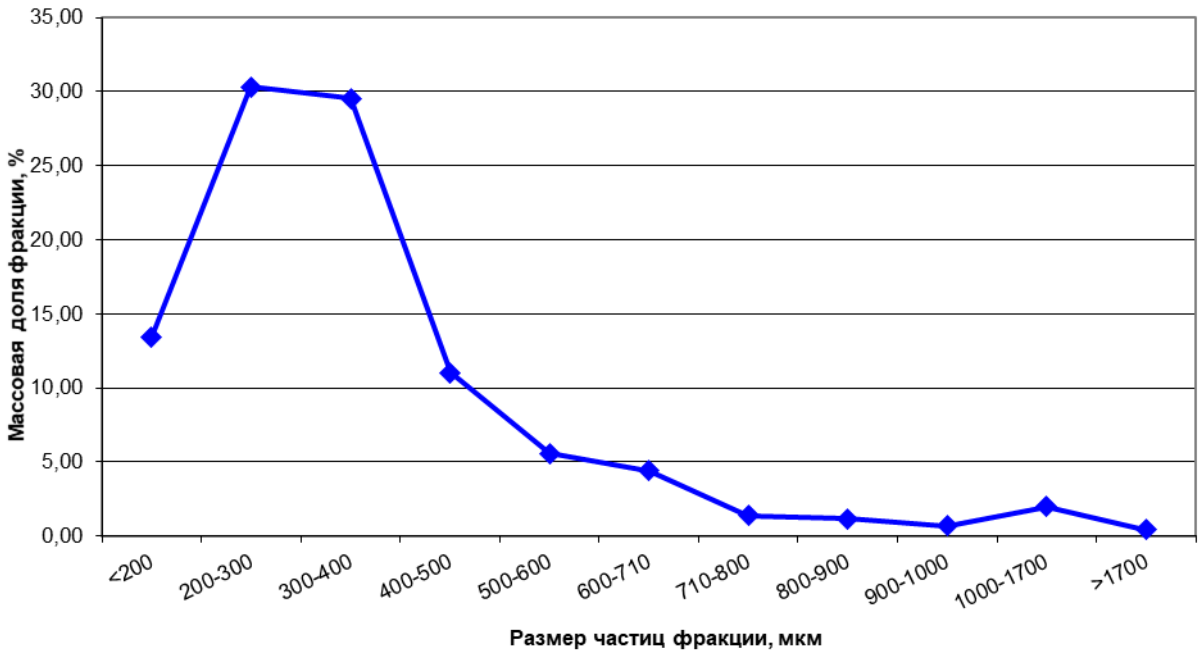


Рисунок 4.3 – Иллюстрация результатов определения фракционного состава представленного на анализ порошка лактозы

Для проверки однородности использован дисперсионный анализ. Выбраны для анализа фракции свыше 200 мкм до 600 мкм. Исследования проведены методом воздушно-тепловой сушки, с температурой сушки 130 °С.

Массовая доля воды (суммарно, сорбированной и кристаллизационной), определенная методом воздушно-тепловой сушки, составила (5,25 ± 0,04) %, волюмометрическим титрованием по методу Карла Фишера – (5,35 ± 0,13) %.

Определение массовой доли основного вещества моногидрата лактозы. Метод йодометрического титрования основан на способности йода в щелочной среде окислять альдосахара в соответствующие уроновые кислоты. В качества титранта использовали 0,1 М раствор тиосульфат натрия, стандартизованный по стандартному образцу состава калия двухромовокислого (бихромата калия) 1-го разряда ГСО 2215-81.

Массовую долю основного вещества $W_{ОВ}$, %, в испытуемой пробе вычисляли по формуле:

$$W_{OB} = \frac{C_{Na_2S_2O_3} \cdot (V_{Na_2S_2O_3\,0,\,до\,инверсии} - V_{Na_2S_2O_3\,до\,инверсии}) \cdot M_{C_{12}H_{22}O_{11}\cdot H_2O}}{1000 \cdot m_{нав} \cdot 2} \cdot \frac{V_{м.к.}}{V_{al}} \cdot 100, \qquad (4.4)$$

где $C_{Na_2S_2O_3}$ – молярная концентрация раствора тиосульфата натрия, израсходованного на титрование, моль/дм^3;

$V_{Na_2S_2O_3\,0,\,до\,инверсии}$ – объем тиосульфата натрия, израсходованный на титрование йода, оставшегося после реакции с холостой пробой, см^3;

$V_{Na_2S_2O_3\,до\,инверсии}$ – объем тиосульфата натрия, израсходованный на титрование йода, оставшегося после реакции с моногидратом лактозы, до инверсии пробы, см^3;

$M_{C_{12}H_{22}O_{11}\cdot H_2O}$ – молярная масса моногидрата лактозы, г /моль;

$V_{м.к.}$ – объем мерной колбы, в которой растворена навеска пробы (250 см^3), см^3;

V_{al} – объем аликвоты, взятый на титрование, см^3;

$m_{нав}$ – масса навески пробы, взятая на анализ, г;

2 – число, учитывающее стехиометрические коэффициенты в уравнении реакции;

1000 – перевод дм^3 в см^3;

100 – перевод долей единиц в %.

Определение массовой доли основного вещества выполнены методом массового баланса («сто процентов минус сумма примесей») в соответствии с МИ 3561-2016 [190], который предполагает определение в чистом органическом веществе вероятных групп примесей (родственные примеси, остаточные органические растворители, неорганические примеси, сорбированная вода).

Для определения массовой доли сорбированной воды наилучшим образом подходит метод вакуумной сушки, поскольку к веществу подводится небольшое количество тепловой энергии, которого достаточно для разрушения только физико-химических связей, образующиеся на уровне межмолекулярного взаимодействия воды с веществом. Физико-химические

связи являются наиболее слабыми по сравнению с химическими связями, характерными для кристаллизационной воды, для разрушения которых требуется подвод большего количества тепловой энергии.

Методом последовательного поиска (методом дихотомии) был осуществлён поиск температуры сушки. В качестве наименьшего сдвига эксперимента ε выбираем техническую характеристику камеры сушки – неопределенность поддержания заданной температуры в течение времени анализа, ε = 2°C. Правая и левая границы *x* – выбраны температуры 120°C и 40°C соответственно, поскольку о возможном удалении воды при температурах ниже, чем 40°C, даже в условиях вакуумирования, отсутствуют литературные данные, а при температурах выше, чем 120°C высока вероятность возникновения эффекта сгорания (или окисления кислородом воздуха) лактозы моногидрата, кроме того, это ниже температуры плавления и на границе диапазона температур выхода кристаллизационной воды, выявленных методом ТГА / МС (от 120 °C до 180 °C = рисунок 4.4). Фиксированные параметры – масса навески (1,00 ± 0,05) г, время сушки 120 минут, время охлаждения 20 минут. Полученные результаты выбора температуры сушки представлены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Выбор температуры сушки методом дихотомии

Пара результатов	Температура сушки, T_i, °C	Результат определения, %	Отн. СКО результатов определения, %, при T_i
Первая пара (40°C и 120°C)	40	0,007	6,32
	120	1,26	43,39
Вторая пара (40°C и 79°C)	40	0,007	6,32
	79	0,84	12,01
Третья пара (59,5°C и 79°C)	59,5	0,12	15,97
	79	0,84	12,01
Выбор температуры	***70***	***0,363***	***7,05***

Выбор других параметров процесса измерений осуществлен аналогично.

Массовую долю основного вещества $W_{ОВ}$, % рассчитывали по формуле

$$W_{OB} = 100 - (W_{\substack{родств. \\ примеси}} + W_{\substack{остат.орг. \\ раст-ли}} + W_{\substack{неорг. \\ примеси}} + W_{\substack{сорб. \\ вода}}),$$

где $W_{\substack{родств. \\ примеси}}$ – массовая доля родственных примесей, полученная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии;

$W_{\substack{остат.орг. \\ раст-ли}}$ – массовая доля остаточных органических растворителей, полученная методом газовой хроматографии в соответствии с ОФС.1.1.0008.15 [204];

$W_{\substack{неорг. \\ примеси}}$ – массовая доля неорганических примесей (металлы, их оксиды и соли), полученная методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, %;

$W_{\substack{сорб. \\ вода}}$ – массовая доля сорбированной воды, полученная методом вакуумной сушки, %.

Более детально полученные результаты описаны в [13а, 14а]

<u>Расчетно-экспериментальный метод</u> подразумевает оценку чистоты материала СО по значениям массовой доли кристаллизационной воды

$$W_{\substack{кристал. \\ вода}} = W_{H_2O} - W_{\substack{сорб. \\ вода}},$$

где $W_{\substack{сорб. \\ вода}}$ – массовая доля сорбированной воды, полученная методом вакуумной сушки, %.

W_{H_2O} – массовая доля сорбированной и кристаллизационной воды, полученная волюмометрическим титрованием по методу Карла Фишера, %.

Расчетно-экспериментальное значение массовой доли кристаллизационной воды в моногидрате лактозы $W_{\substack{кристал. \\ вода}}$ (4,98 ± 0,15) %.

Теоретическое значение массовой доли кристаллизационной воды в моногидрате лактозы (по стехиометрическому соотношению, с учетом рекомендованной к применению номенклатуры ИЮПАК [231], – 5,00 %.

Сравнение результатов определения массовой доли основного вещества, полученных различными методами, проведено в соответствии с руководством Консультативного комитета по количеству вещества в области метрологии в химии и биологии (CCQM) [234] классическим методом оценивания среднего арифметического значения. Полученные результаты согласуются в пределах заявленных неопределенностей.

Разработаны РМ количественного определения сорбированной и кристаллизационной воды в лактозе моногидрате, сорбированная вода необходима при оценивании чистоты лактозы моногидрата методом массового баланса (в этом случае сорбированная вода будет одним из основных примесей, наряду с остаточными органическими растворителями и неорганическими примесями), общее содержание воды (и, соответственно, содержание кристаллизационной воды, как разница между общим содержанием и сорбированной водой) будет полезно при сопоставлении результатов, полученных разными методами, а также при разработке стандартных образцов.

Разработанные РМ вошли в комплект эксплуатационной документации на ГЭТ 173; установление метрологических характеристик проведено в соответствии с разделом 3 настоящего диссертационного исследования и оформлены следующие документы:

– МРН-04-ГЭТ-173-2013 «ГСИ. Методика оценивания неопределенности воспроизведения единицы массовой доли воды для эталонных установок, реализующих термогравиметрический метод»,

– МРН-17-ГЭТ-173-2017 «ГСИ. Методика расчета неопределенности воспроизведения единицы массовой доли воды при реализации ТГА/ДСК-МС»,

При расчетах расширенной неопределенности и ее составляющих в указанных методиках и данной работе в целом использованы признанные международные подходы, прописанные в руководствах ЕВРАХИМ/СИТАК

[176-179]. В качестве примера методика МРН-17-ГЭТ-173-2017 приведена в Приложении 2.

4.1.2.2 Выбор методов и условий анализа в присутствии остаточных органических растворителей

Разработка методик совместного определения воды и остаточных органических растворителей.

Ограничения термогравиметрического метода определения воды в фармацевтических субстанциях при наличии остаточных органических растворителей [295], связаны с возможным, одновременным с водой, выделением других летучих компонентов при нагревании. Определяемые летучие компоненты могут состоять из остаточных органических растворителей, которые включены в перечень контролируемых согласно (ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» [204]), так и не включены, но использующиеся при производстве субстанции (например, этилацетат, обнаруженный в субстанции гликлазида), а также летучие неорганические соединения (например, хлороводород, как правило, встречающийся в гидрохлоридах). Во-вторых, высушивание на воздухе также может приводить к разложению или окислению веществ (например, к образованию и выделению оксидов углерода и серы) [193, 235]. Перечисленные причины приводят к завышенному результату определения воды в фармацевтической субстанции методом воздушно-тепловой сушки. В-третьих, некоторые субстанции имеют низкие температуры плавления (например, ибупрофен от 75 °С до 78 °С (ФС 2.1.0100.18 «Ибупрофен» [204]), бисопролола фумарат от 101 °С до 105 °С (ФС 2.1.0071.18 «Бисопролола фумарат» [204]). При нагревании до 105 °С происходит их плавление, вероятна частичная деструкция. В этом случае применяется высушивание в вакууме, чтобы снизить температуру сушки до 60 °С. Однако субстанция может содержать помимо воды и остаточные органические растворители, имеющие низкие температуры кипения, испарение которых при высушивании, особенно в вакууме, также происходит (например, в

субстанции бисопролола фумарата методом ГЖХ-МС были обнаружены 2-пропанол и пропан-2-он, имеющие температуры кипения соответственно 82,40 °С и 56,24 °С [236]).

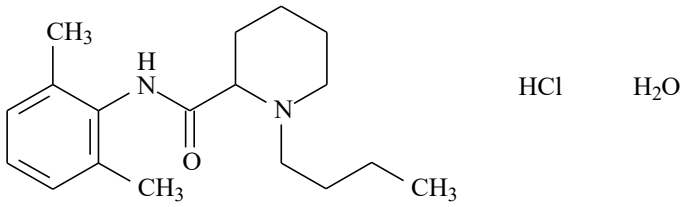
При определении воды в фармацевтических субстанциях (например, азитромицина дигидрата [18а]) методом титрования реактивом Фишера, был получен завышенный (а не заниженный, как было бы ожидаемо) по сравнению с термогравиметрическим методом результат. Это можно, с одной стороны объяснить тем, что при исследовании кристаллогидратов химических веществ сложного состава методом Фишера нельзя исключить протекания побочных реакций [148], а с другой стороны, завышенный результат, полученный методом титрования реактивом Фишера, может свидетельствовать и о том, что предложенная Госфармакопеей [237, 238] температура сушки (105 °С) недостаточна для разрушения кристаллогидрата и полного выделения воды.

Разработка РМ определения воды в левобупивакаине гидрохлориде моногидрате былв проведена в рамках определения массовой доли основного вещества методом массового баланса.

Теоретические исследования

Аналитическая форма – мелкокристаллическое вещество, получаемое методом осаждения.

Химический состав анализируемого вещества:
(2*RS*)-1-Бутил-*N*-(2,6-диметилфенил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид, моногидрат



Сведения об априорной информации об объекте исследования приведены в таблице 4.21.

Таблица 4.21 – 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

Обзор применяемых методов анализа

Фармакопейной статьи нет.

Выбор метода анализа

Канонический термогравиметрический метод не может быть использован, масса представленного на анализ вещества – менее 5 грамм.

Метод Фишера неприемлем, по причине ограничений метода – наличие остаточных органических растворителей (в том числе кетонов), кроме того – отсутствует информация о возможном взаимодействии левобупивакаина с реагентами реактива Фишера или о возможных побочных реакциях.

Литературный обзор [301] выявил, что левобупивакаин получен путем выделения из смеси R и S энантиомеров бупивакаина левовращающего стереоизомера. Принято предположение, что левобупивакаин имеет теплофизические свойства, аналогичные бупивакаину. В соответствии с фармакопейной статьей, температура плавления бупивакаина находится в диапазоне от 253 до 255 °С.

На основании проведенных теоретических исследований выбран ТГА-ДСК–МС анализ. Пример полученной термограммы при нагреве левобупивакаина до 200 °С в токе азота представлен на рисунке 4.5. Синим и голубым цветом на рисунке 4.5 показаны зависимости ионного тока для частиц с массовыми числами m/z=18 a.e.m. и m/z=17 a.e.m. характерные для выделения воды (H_2O). Зеленым – кривая потери массы. Рассмотрение

термограммы позволяет сделать вывод, что вода полностью выделяется при нагревании при 110 °С, а 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 гривой потери массы на плато, при этом это время, за которое не начинается тепловой эффект, обозначенный красным пунктиром.

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 (отдельно показаны изменения основного иона 43 a.e.m. (рисунок 4.6) и молекулярного иона 53 a.e.m.(рисунок 4.7)). Привлечение метода ГЖХ-МС не позволило обнаружить остаточные растворители в представленном на анализ левобупивакаине.

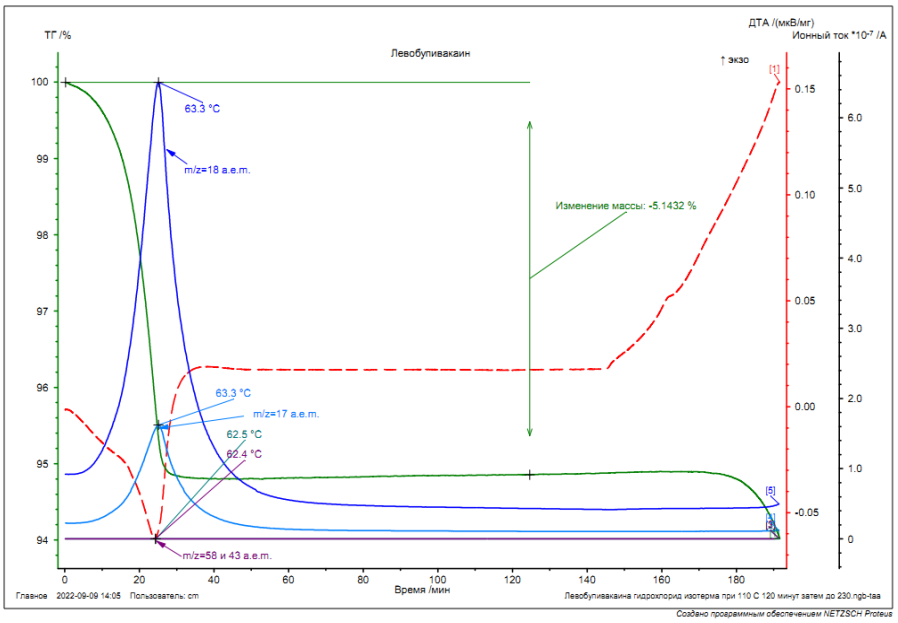


Рисунок 4.5 Термограмма левобупивакаина с показанными на графике ионными токами, характеризующими воду

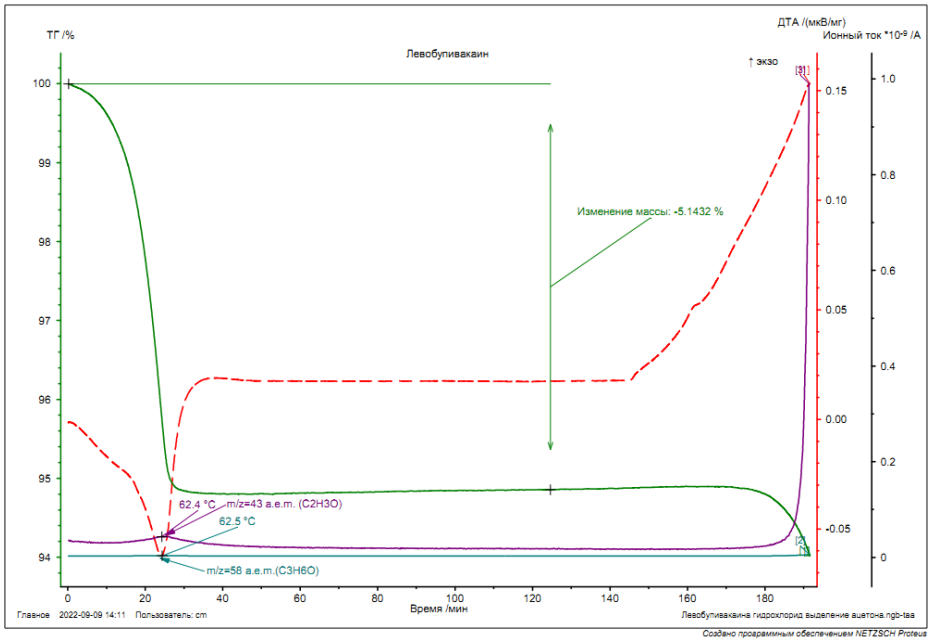


Рисунок 4.6 Термограмма левобупивакаина с показанным на графике ионным током 43 a.e.m., характеризующим ацетон

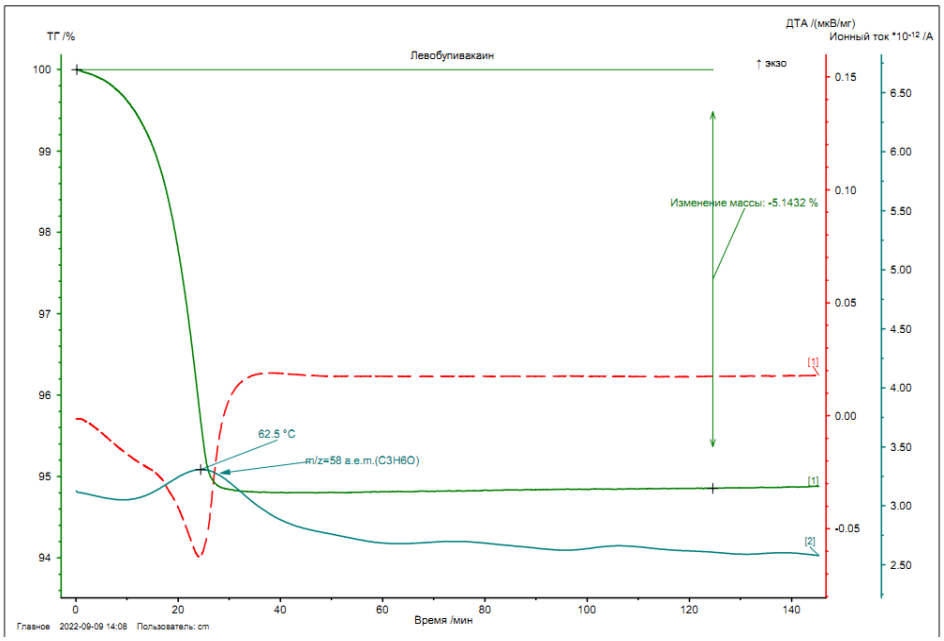


Рисунок 4.7 Термограмма левобупивакаина с показанным на графике ионным током 58 a.e.m., характеризующим ацетон

Таким образом, выбран режим высушивания (110 °C, 2 часа) для определения массовой доли воды в левобупивакаине гидрохлориде моногидрате. 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 принято решение рассматривать как вклад в неопределенность определения воды.

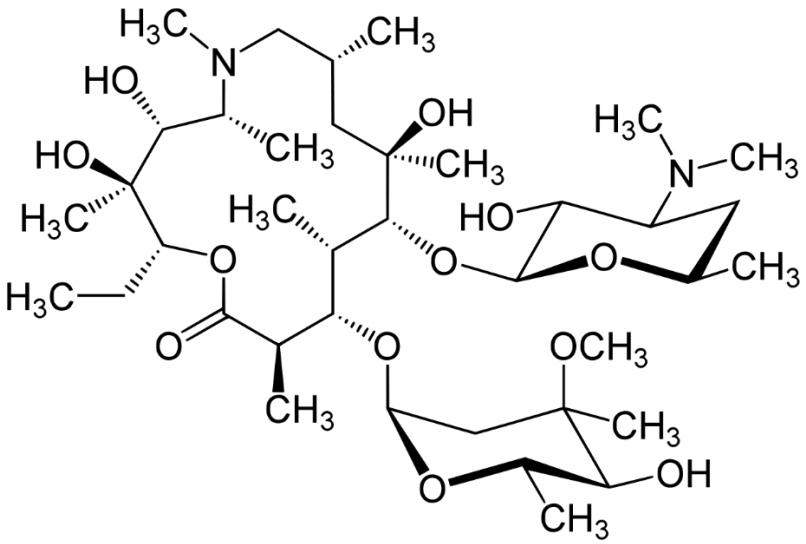
Разработка методики определения воды в азитромицине дигидрате

Теоретические исследования

Аналитическая форма – мелкокристаллическое вещество

Химический состав анализируемого вещества:

9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин А 9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин дигидрат



Брутто-формула $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$

Молекулярная масса 749,0 а.е.м.

Помимо химически-связанной возможно наличие свободной (сорбированной) воды.

Температура плавления 126 °С.

Выбор метода анализа

Методом ГХ-МС было установлено, что субстанция азитромицина дигидрата, содержит в качестве остаточных органических растворителей ацетон и изопропанол. Потеря в массе при высушивании данной субстанции

должна быть обусловлена суммарным выделением воды и остаточных органических растворителей.

Выбран метод ТГА-МС. Термограмма субстанции азитромицина дигидрата приведена на рисунке 4.8, показаны зависимости ионного тока для частиц с массовыми числами m/z=18 a.e.m. и m/z=17 a.e.m., подтверждающие выделение молекулы воды (H_2O). Проведенным исследованием было также установлено, что в диапазоне температур (от 55 до 110) °С детектируются изменения ионных токов массовых чисел 43 a.e.m. и 59 a.e.m. (см. рисунки 4.9 и 4.10), а также 58 a.e.m. (см. рисунок 4.11), что свидетельствует о выделении из исходного материала СО растворителей: 2-пропанола и ацетона, соответственно.

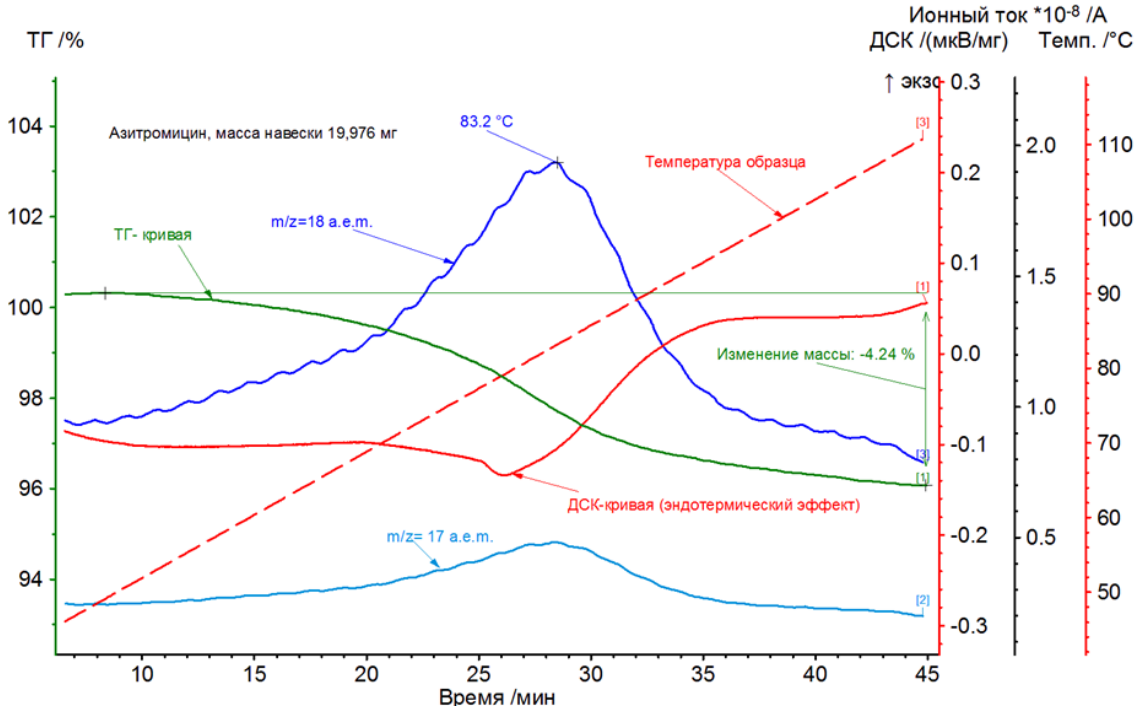


Рисунок 4.8 - Термограмма азитромицина дигидрата

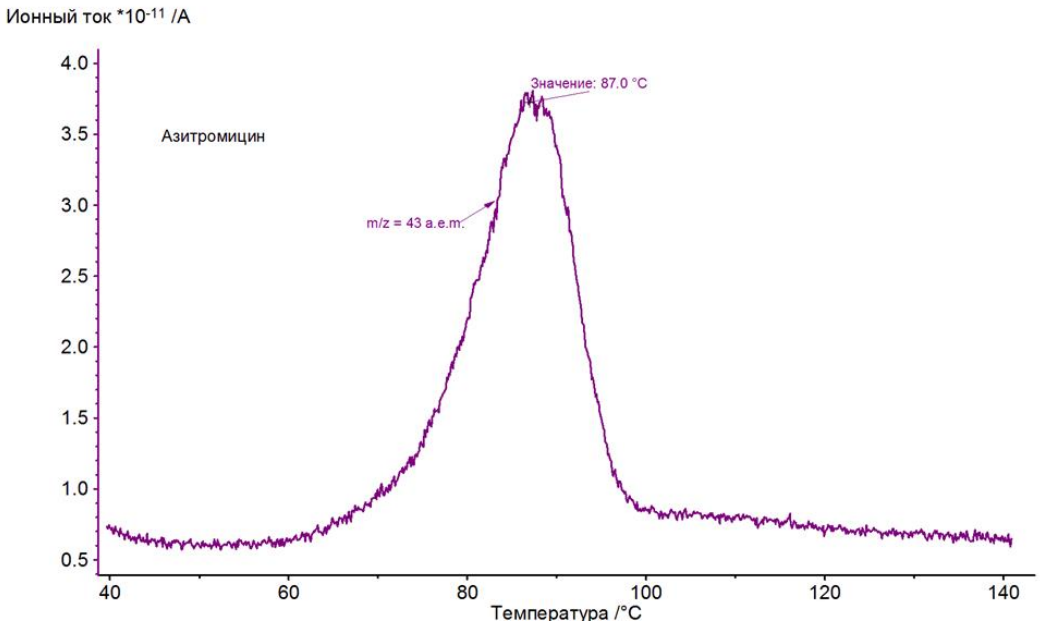


Рисунок 4.9 – Кривая ионного тока для частиц с массовым числом m/z=43 a.e.m. (C_3H_7-), образующихся в результате фрагментации молекулы изопропанола в процессе электронной ионизации

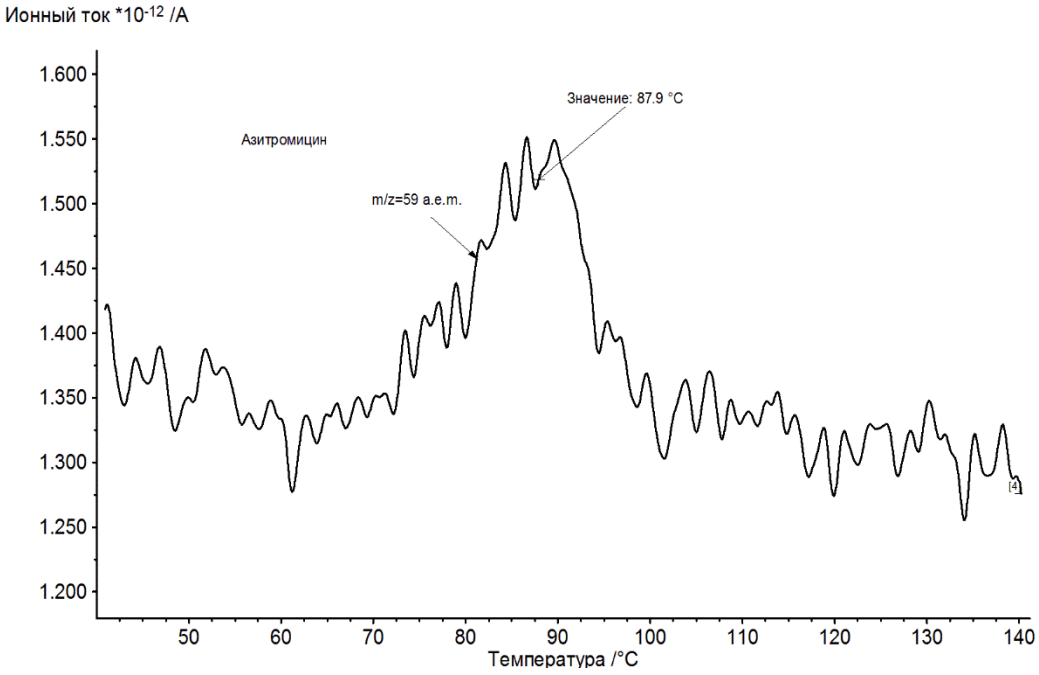


Рисунок 4.10 – Кривая ионного тока для частиц с массовым числом m/z=59 a.e.m. (-C_3H_6-OH), образующихся в результате фрагментации молекулы изопропанола в процессе электронной ионизации

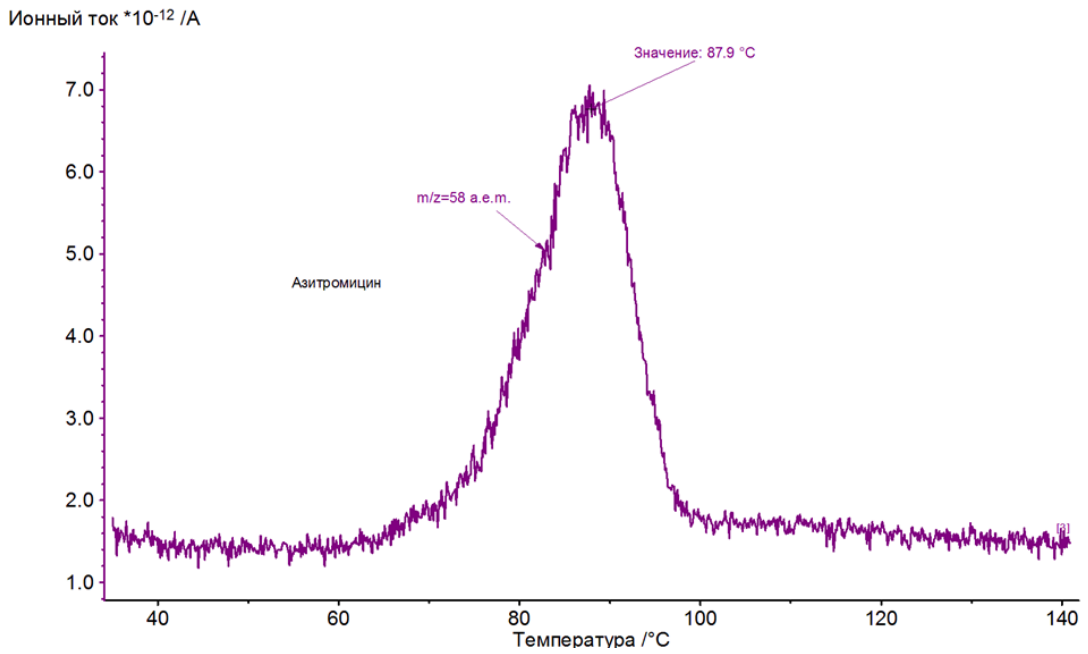


Рисунок 4.11 – Кривая ионного тока для частиц с массовым числом m/z=58 a.e.m., что характерно для ацетона (H_6C_3=O).

Анализ термограммы (рисунок 4.8) показал выделение воды из субстанции азитромицина дигидрата при температурах от 50 °C до 110 °C, то есть температура 105 °C является недостаточной.

Как видно из рисунков 4.9 - 4.11, величины ионных токов для частиц с массовыми числами 43, 58 и 59 a.e.m., составляют порядка $1{,}5\times10^{-12}$-4×10^{-11} А, что несколько выше среднего уровня шума ($0{,}1\times10^{-12}$) и свидетельствует о том, что 2-пропанол и ацетон, являющиеся остаточными органическими растворителями, содержатся в азитромицина дигидрате в следовых количествах (определяются на уровне чувствительности метода).

Таким образом, выбран режим высушивания (110 °C, 2 часа) для определения массовой доли воды в азитромицина дигидрате. Масса навески выбрана по сравнению с аналогами с учетом особенностей конструкции тигля для анализа и сыпучести материала, равной 100 мг. Полученное следовое количество остаточных органических растворителей было учтено как вклад в неопределенность определения воды.

4.2 Определение воды в твердом минеральном топливе

Уголь обладает развитой площадью поверхности и относится к веществам с высокой адсорбирующей способностью, его влагосодержание в процессе добычи, переработки и хранения может существенно изменяться, и на каждой из перечисленных стадий требуется контроль воды в угле. Для бурого угля влагосодержание является показателем безопасности, поскольку большое содержание воды, вкупе с иными факторами (озон, температура и др.) может спровоцировать самовозгорание.

Задача – разработка референтного метода, предназначенного для оценки правильности и сопоставимости результатов измерений, получаемых в соответствии с российскими и международными стандартами, регламентирующими определение воды в том числе, в углях бурых высокого влагосодержания (более 40 %), возможно, оценка систематического отклонения результатов измерений, получаемых рутинными методами либо уточнение параметров сушки.

В практике угольной промышленности показатель содержания воды традиционно именуется «массовой долей влаги». Возможно, это обусловлено многообразием состояний воды, находящейся в углях – в виде капель, полимолекулярных пленок и молекул, адсорбированных на поверхности угля, в виде капиллярной влаги (в открытых и закрытых порах), а также входит в состав кристаллогидратов. На внешней и внутренней поверхностях, на стенках трещин и пор угля присутствует пленка, состоящая из адсорбционно-связанной воды. Эта пленка образована из нескольких слоев молекул воды (до 5 слоев). При этом первый мономолекулярный слой прочно удерживается силами молекулярного взаимодействия, в то время как связь последующих слоев с поверхностью угля постепенно ослабевает. Кроме того, в недрах, где пласты угля обводнены, трещины и поры заполняются водой, называемой капиллярной влагой. Уголь в залежи насыщается водой в течение всего процесса углефикации, поэтому в куске свежедобытого угля не только открытые, но и закрытые поры заполнены водой. Влага закрытых пор

удаляется только после измельчения угля. Также вода входит в состав минеральной части углей в виде кристаллогидратов, например, глин (алюмосиликаты состава $x SiO_2 \cdot y Al_2O_3 \cdot m MeO \cdot n H_2O$) и гипса ($CaSO_4 \cdot 2H_2O$). Если уголь высушивать при комнатной температуре, то после испарения внешней влаги, проба придет к воздушно-сухому состоянию, для этого традиционно используется термин «внешняя влага». Однако в составе породы еще остается значительное количество влаги, которая удерживается капиллярными и сорбционными силами. Для ее удаления уголь нагревают до 105ºС. Часть воды, которая испарится при нагревании пробы из воздушно-сухого состояния – это «влага воздушно-сухого топлива». Суммарно внешняя влага и влага воздушно-сухого топлива называется «общей влагой». Данные термины применяются для угля крупности менее 3 мм. Измельчение пробы топлива до крупности зерен менее 0,2 мм приводит к следующей группе терминов – «влага аналитической пробы». Поскольку измельчение до крупности 0,2 мм (при сохранении влаги угля) технически возможно лишь из воздушно-сухого состояния, то «влага аналитической пробы» - это суммарно внешняя влага и влага после высушивания. Тем не менее, по тексту данного подраздела используется термин «массовая доля воды».

Твердое минеральное топливо, к которому относятся угли бурые, угли каменные и антрацит – разнообразны по строению и стадии метаморфизма, диапазон содержания воды от 1% до 50%.

Обзор применяемых методов анализа

В качестве лабораторных методов определения массовой доли воды в углях используются только воздушно-тепловые методы, для промышленного определения – на конвейерной ленте и в бункерах – радиоизотопными методами. Высушивание проб топлива как крупности менее 3 мм, так и крупности менее 0,2 мм арбитражными методами проводится при температурах (от 105 до 110) °С до постоянной массы, для проб крупности менее 3 мм существуют экспрессные методики – сушка ограниченное время при более высокой температуре.

Сводная таблица априорной информации о твердом минеральном топливе приведена в таблице 4.22.

Таблица 4.22 – Априорная информация о твердом минеральном топливе

Характеристика	Имеющиеся сведения
Аналитическая форма	Твердая органическая порода разного строения и происхождения с включением кристаллических фаз - минеральных компонентов, структурных элементов графита и аморфных форм
Химический состав	Описать можно лишь по компонентам состава: - отдельным химическим элементам - сложным органическим соединениям (петрография) - 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, на стенках трещин, в открытых и закрытых порах, капиллярах Наличие свободной воды
Температуры самовоспламенения	Достаточно низкие, например, для бурого угля около 130 °С

<u>Выбор метода анализа</u>

Сложный состав углей определяет выбранный метод анализа – термогравиметрический. Методы с низкой массой навески – ТГА - МС и кулонометрия в тонкой пленке пентоксида фосфора также не могут быть рекомендованы, поскольку уголь – материал неоднородный, измельчение до крупности менее 0,2 мм приводит к изменению состава фракций – разделение органической и минеральной части, т.е. повышение однородности путем удаления мелкодисперсных частиц, недопустимо. Кроме того, при нагреве топлива возможен захват твердых частиц с поверхности угля паро-газовой смесью, выделяющейся при нагреве (в промышленных установках для данного эффекта используется термин «зола уноса»), при этом капилляр для переноса газообразных продуктов высушивания и последующего

сгорания не имеет соответствующего фильтра и твердыми частицами может просто быть полностью перекрыт и выведен из строя.

В рамках анализа применяемых методов выявлены следующие, действующие на время разработки методики, основные методы воздушно-тепловой сушки и сушки в токе азота: ГОСТ Р 52911 [239] и ГОСТ 11014 [240]. Согласно ГОСТ Р 52911 [239] высушивание проб углей проводят либо в токе азота, либо на воздухе при температуре (105–110) ºС. Продолжительность основной сушки составляет не менее 90 минут, досушивания – не менее 25 % продолжительности основной сушки, но не менее 30 минут. Согласно ГОСТ 11014 [240] высушивание проводят на воздухе при температуре (160±5) ºС в течение 30 минут. Оба стандарта допускают следующие два типа бюкс: стеклянные диаметром около 6 см и алюминиевые диаметром 8 см.

Экспериментальные исследования

С целью изучения влияния времени анализа на процесс извлечения воды была собрана следующая конструкция: проба массой (10±1) г размещена на подвесе в сушильном шкафу, подвес закреплен под аналитическими весами, ежесекундно передающими результаты взвешивания; для динамики нагрева пробы во время процесса сушки в каждый бюкс в центр объема помещенной пробы угля закреплялся термометр сопротивления платиновый вибропрочный ПТСВ-2 в комплекте с измерителем температуры двухканальным прецизионным МИТ 2.05 для ежеминутного считывания температуры пробы.

Кривые сушки, снятые для проб в бюксах разного исполнения при температуре, рекомендованной в ГОСТ 52911 [239], представлены на рис. 4.12 (кривые *1* и *2*). Результаты динамики нагрева проб для удобства восприятия и возможности соотнесения со скоростью потери массы за счет высушивания, также изображены на рис. 4.12 (кривые *3* и *4*).

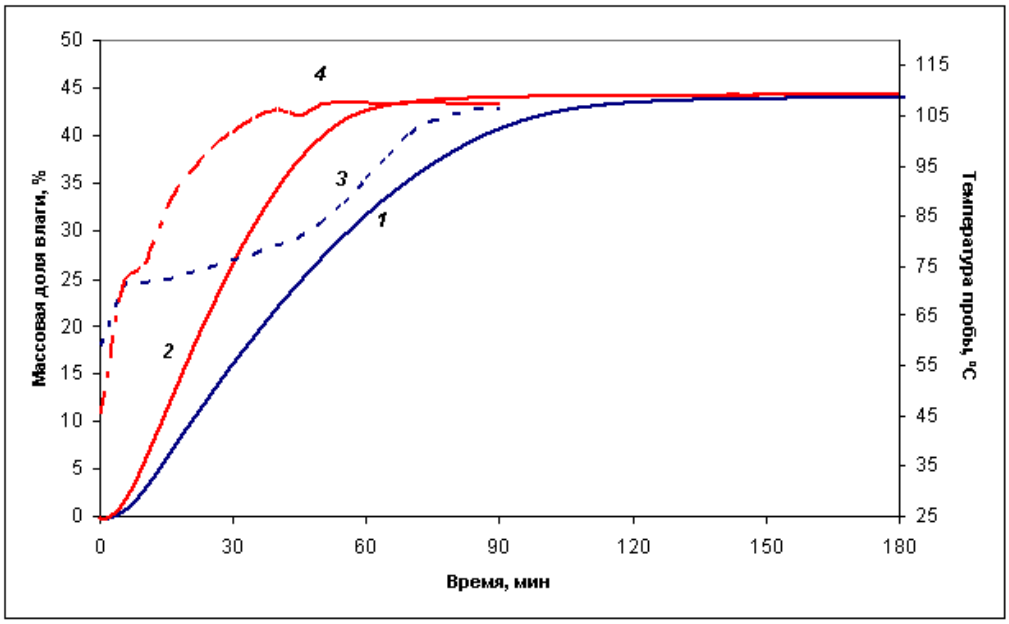


Рис. 4.12 – Кривые сушки угля бурого (*1* – для стеклянной бюксы диаметром 6 см, *2* - для алюминиевой бюксы диаметром 8 см) и зависимости температуры пробы от продолжительности сушки (*3* и *4* – соответственно), полученные для одноступенчатого метода по ГОСТ Р 52911 (107°С) [239].

Данные о температурах пробы снимали до момента достижения целевой температуры – 107°С, т.е. до момента выравнивания температуры пробы с температурой в сушильной камере. Наблюдаемые различия скорости нагрева для проб, размещенных в разных бюксах, обусловлены, вероятно, различной теплопроводностью материала бюкса, и как следствие, согласно теории тепломассообмена [97] и рядом проведенных исследований [241, 98] различной эффективностью процесса сушки.

Из рис. 4.12 также следует, что применение бюкс с большим диаметром предпочтительнее, поскольку кривая сушки имеет ярче выраженную крутизну и быстрее выходит на горизонтальный участок (быстрее достигается постоянная масса), соответственно, легче поддаются математической обработке, необходимой при выборе параметров измерений, при установлении характеристик неопределенности (погрешности) [242-245].

Аналогичные результаты, полученные для одноступенчатого метода по ГОСТ 11014 [240], представлены на рис. 4.13 – кривые сушки (*1* и *2*) и графики нагрева пробы угля (кривые *3* и *4*). На рис. 4.13 отмечено время 30 минут, которое соответствует времени анализа, указанному в ГОСТ 11014 [240]. Полученные результаты (кривые *1* и *2*) свидетельствуют о том, что для проб, размещенных в бюксах диаметром как 6 см, так и 8 см, соответственно, продолжительность сушки 30 минут является недостаточной, т.к. процесс удаления влаги не завершен. Как и в случае с измерениями по ГОСТ Р 52911 [239] (рис. 4.13), наблюдается зависимость скорости нагрева от материала бюксы. Проба, размещенная в алюминиевой бюксе диаметром 8 см, достигает требуемой температуры 160 °С только через 25 минут после начала сушки, а проба в стеклянной бюксе вообще не успевает нагреться до заданной температуры.

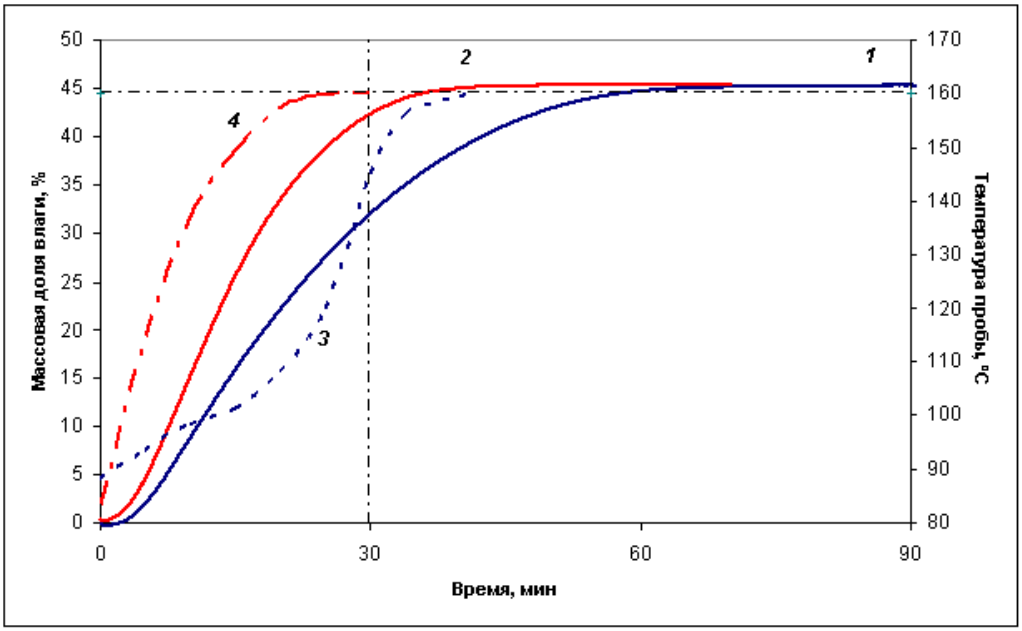


Рис. 4.13 – Кривые сушки угля бурого (*1* – для стеклянной бюксы диаметром 6 см, *2* - для алюминиевой бюксы диаметром 8 см) и зависимости температуры пробы от продолжительности сушки (*3* и *4* – соответственно), полученные для одноступенчатого метода по ГОСТ 11014 (160°С) [240].

В таблице 4.23 приведены результаты определения массовой доли воды.

Таблица 4.23 – Результаты определения массовой доли воды

Нормативный документ	ГОСТ Р 52911 [239]		ГОСТ [240]	
Диаметр бюксы, см	6	8	6	8
Результат единичного определения массовой доли воды, %	44,12	44,37	32,08	42,32
Допускаемые по ГОСТ расхождения между результатами параллельных определений, %	0,50 абс.		3,00 отн.	
Полученное расхождение между результатами единичных определений, %	0,25 абс.		27,55 отн.	
Соответствие полученных результатов требованиям	+		–	

Безусловно, обоснованием получаемых результатов является не только, возможно, и не столько диаметр бюкс и, соответственно, толщина слоя, которую необходимо преодолеть выделившимся из массы навески водяным парам, сколько неверно установленные режимы измерений – пробы углей, имеющих высокое содержание воды, например бурых углей, не высушиваются за время измерений (30 минут), и, очевидно, что чем выше исходное содержание воды в углях, тем более неверные по абсолютному значению результаты будут получены при сушке в течение ограниченного времени. На основании полученных результатов был сделан вывод о необходимости корректировки параметров анализа, указанных в стандартах, в части увеличения времени сушки при измерении углей высокого содержания воды (более 40%) по ГОСТ 11014 [240].

Следует отметить, что угли низких стадий метаморфизма, к которым относится бурый уголь, могут окисляться кислородом воздуха, в таких

случаях проведение измерений осуществляется в токе инертного газа, чаще – в сухом азоте. В ГОСТ Р 52911 [239] также предусмотрена возможность проведения анализа в сушильном электрическом шкафу, оборудованном устройством подачи потока азота в сушильную камеру (со скоростью около 15 объемов сушильной камеры в час). В таблице 4.24 приведены результаты определения воды в угле буром в соответствии с ГОСТ Р 52911 [239].

Таблица 4.24 – Результаты определения воды в угле буром

Температура высушивания 107 °С		
	в атмосфере азота	на воздухе
Результат определения воды, %	47,125	47,227
Среднеквадратическое отклонение, %	0,077	0,076

Полученные результаты позволяют сделать вывод о достаточности проведения измерений методом воздушно-тепловой сушки и об отсутствии значительного окисления кислородом воздуха угля бурого. И действительно, метод воздушно-тепловой сушки проще в реализации в лаборатории предприятий и организаций, вовлеченных в деятельность по добыче, обогащению и применению твердого минерального топлива.

При этом предлагаемая ГОСТ Р 52911 [239] скорость потока азота является явно недостаточной для уноса паров воды, выделяющейся из анализируемых проб, что демонстрирует представленный на рис. 4.14 внешний вид окна сушильной камеры, покрытой конденсирующейся на стекле водой в период наибольшей скорости потери массы пробами угля – между 15 и 20 минутами анализа. Проведение измерений в токе азота следует проводить для углей с содержанием воды ниже 20 % во избежание преждевременного выхода из строя систем вакуумирования сушильной камеры, а также подачи и отвода газа-носителя азота. Данные исследования освещены в статьях [15а, 16а].

Рис. 4.14 – Внешний вид окна вакуумной сушильной камеры в процессе сушки в токе азота

Для корректировки параметров сушки стандартизованных методов выявлена необходимость разработки методики повышенной точности определения воды в топливе твердом минеральном. Учитывая возможное окисление кислородом воздуха, приводящее к заниженным результатам (одновременно с потерей массы за счет удаления воды могут наблюдаться процессы, например окисления, сопровождаемые поглощением кислорода воздуха и увеличением массы), возможное удаление отличных от воды летучих при температуре анализа компонентов (метод ТГА/МС недоступен для того, чтобы оценить хотя бы качественно соотношение выделяемой воды и прочих летучих веществ), принято решение провести измерения химическими методами – селективными по отношению к воде – кулонометрическим титрованием реактивом Фишера (реализация с печью, в которую размещается анализируемая проба, после чего парогазовая смесь, выделяющаяся при нагреве и переносимая потоком газа-носителя в ячейку для кулонометрического титрования) и методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора (WDS).

Для измерений, выполненных методом WDS при температуре печи 107 ºС (температура, рекомендованная ГОСТ Р 52911 [239]), наблюдается два пика на кривой тока во время анализа: первый пик соответствует высвобождению свободной, слабо-связанной внешней воды из пробы, второй

– характеризует воду, которая удерживается в пробе капиллярными и сорбционными силами. Пример получаемых результатов определения воды представлен на рис.4.15.

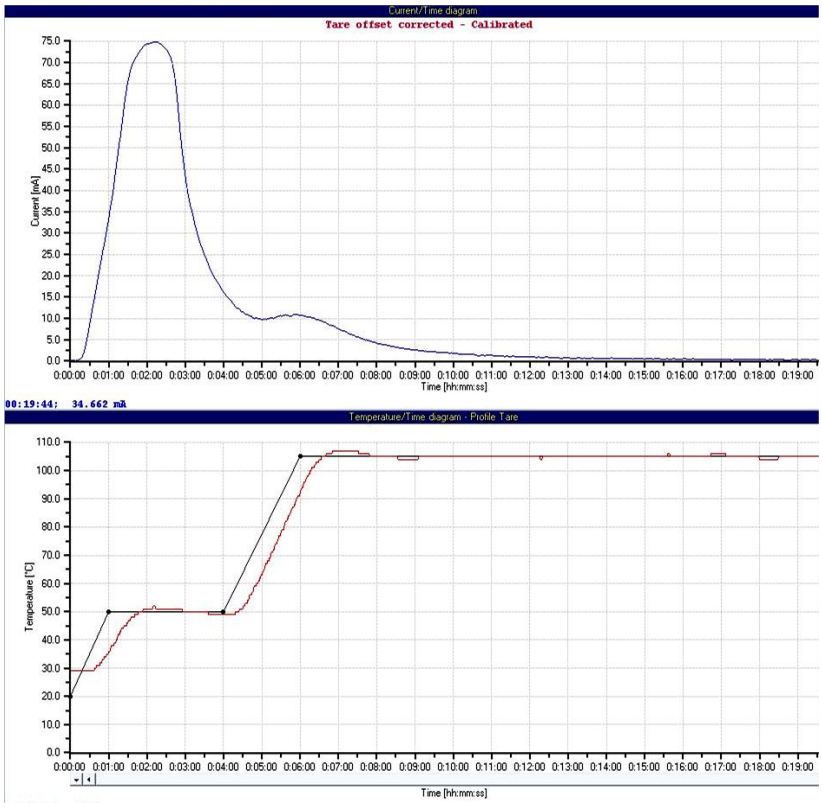


Рис. 4.15 – Пример результата определения массовой доли воды, верхний график – кривая сушки (два пика выхода воды), нижний график – температурный профиль проведения анализа (заданный и фактический).

Конструкции установок WDS и кулонометрического титрования с печью позволяют взвесить пробу после сушки для возможности сравнения результатов измерений кулонометрическим методом (регистрация по уравнению Фарадея количества воды, вышедшей из пробы) и гравиметрическим методом (классически – по потере массы). Полученные результаты приведены в таблице 4.25.

Таблица 4.25 – Результаты определения массовой доли воды в угле буром кулонометрическим методом

Результаты определения	Кулонометрическое титрование по методу Карла Фишера		Высокотемпературная кулонометрия в тонкой пленке P_2O_5	
	Расчет по уравнению Фарадея	Расчет по потере массы	Расчет по уравнению Фарадея	Расчет по потере массы
Результат определения, %	46,11	47,79	46,90	48,31
Среднеквадратическое отклонение, %	0,38	0,60	0,69	0,91

Полученные результаты подтвердили высокую неоднородность угля, при переходе от массы навески 10 г (гравиметрические методы, результаты представлены в таблице 4.24) к массе навески 0,05 г (химические методы, результаты представлены в таблице 4.25) стандартное отклонение результатов измерений увеличивается почти на порядок. При этом можно сделать однозначный вывод о том, что при определении гравиметрическим методом потеря массы, принимаемая при расчетах содержания воды в углях, осуществляется не только за счет паров воды, но и других летучих компонентов. Принято решение химические методы, являющиеся высокоселективными по отношению к воде, принимать для оценки правильности выбора параметров сушки, при этом разработать методику воздушно-тепловой сушки (для углей с высоким влагосодержанием – до постоянной массы) и рассмотреть возможность разработки методики определения воды методом кулонометрического титрования с печью с увеличенной навеской (по, возможности, до 5 грамм).

Для разработки методики были выбраны пробы различной стадия метаморфизма и различного влагосодержания, указанные в таблице 4.26.

Таблица 4.26 – Пробы, выбранные для разработки методики

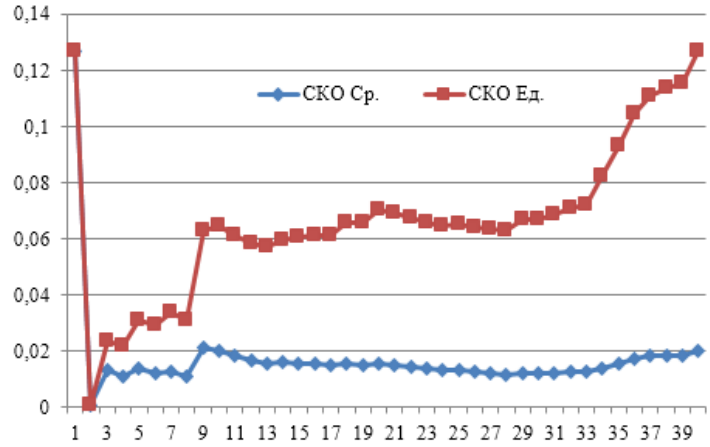
Уголь по классификации	Характерное влагосодержание, %	Точки диапазона массовой доли воды, %
Бурый уголь, лигнит	(от 20 до 50) %	8,4, 31,6, 47,2
Каменный уголь	до 50 %	4,2, 6,4, 8,9, 14,0, 16,5, 23,3, 34,6, 46,1
Антрацит	до 15 %	2,5, 5,2

Особенности разработки методов термогравиметрического анализа: после того, как в процессе повышения точности исчерпаны аналитические возможности гравиметрического метода (выбраны оптимальные параметры сушки, масса навески), следующим шагом является привлечение математического аппарата – снижение вклада влияющих факторов, отражающих составляющие неопределенности типа А и типа В путем ужесточения требований к поддержанию параметров сушки (температуры, режима вентиляции), к точности взвешивания, к выбору числа параллельных определений. Следует отметить, что при разработке метода определения влаги в твердом минеральном топливе необходимо принять во внимание традиционный способ пробоподготовки: крупность не более 0,2 мм. При этом дополнительное измельчение с целью гомогенизации невозможно. Зато в количестве материала, который может быть взят для анализа, практически нет ограничений, поэтому может быть снижено среднеквадратическое отклонение путем увеличения числа параллельных определений. При этом следует внимательно относится к качеству пробоподготовки и к проверке однородности топлива, поскольку возможна ситуация, описанная в разделе 3 приведенная на рис.4.16.

Уголь бурый, содержание воды 46%

а

б



в

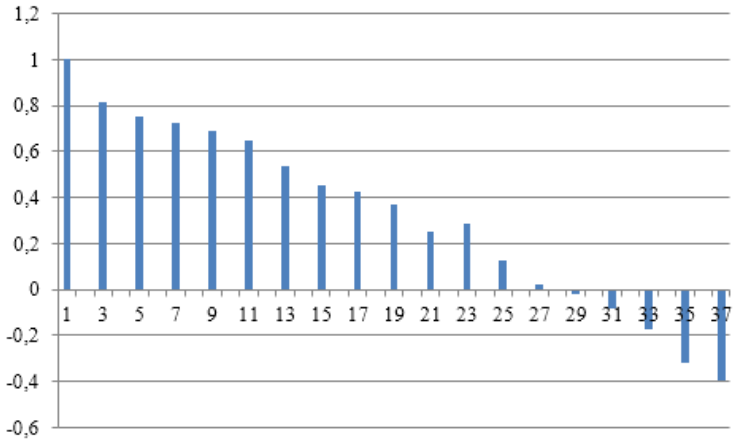


Рис. 4.16. Обработка и интерпретация результатов определения массовой доли воды в угле буром

Из представленных экспериментальных данных (выполнены пять серий по восемь последовательно проведенных определений воды, с отбором навесок материала из одной подготовленной емкости) показано наличие

следующего эффекта: значения текущего СКО результатов измерений возрастают с повышением числа экспериментов (рисунок 4.16 (б)).

Таким образом, было показано, что традиционная схема пробоподготовки в виде перемешивания, рассыпания на противне и отбора навесок для параллельных определений из разных частей противня, для оценки неоднородности предполагает использовать статистический метод однофакторного дисперсионного анализа не позволяет обеспечить степень однородности проб вещества, необходимую для получения точности измерений, требуемых референтным методом. 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 повышения степени однородности, позволяющей уменьшить неопределенность измерений среднего результатов определений воды группы навесок вещества, полученных в условиях повторяемости, предложен новый во влагометрии способ сочетания проподготовки и пробоотбора групп навесок вещества для анализа воды в условиях повторяемости - способ перемешивания в закрытой емкости с последовательным отбором проб из одного и того же места емкости. В этом случае результаты измерений таких навесок нельзя разбить на группы с целью оценки методом дисперсионного анализа вкладов в неопределенность среднего результата от неоднородности материала и ошибок измерений. Для описанных случаев был 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 (более подробно описанные в Приложении 1).

По итогам применения для такого набора результатов определения воды методами дисперсионного анализа получены завышенные оценки СКО, характеризующего неоднородность (СКО $_{неоднор.}$), и СКО, обусловленного применяемой методикой измерений (СКО $_{метод.}$) (табл. 4.27).

Таблица 4.27 – Сводные данные по установлению характеристик прецизионности экспериментальных данных по определению воды в угле каменном

Материал (вещество)	Методы дисперсионного анализа		Модель случайного блуждания	
	СКО$_{неоднор.}$	СКО $_{метод.}$	СКО$_{неоднор.}$	СКО $_{метод.}$
Уголь каменный	0,110	0,060	0,050	0,050

Так как эксперимент показал, что общее СКО среднего результата определения массовой доли воды по новому способу проподготовки меньше, чем по традиционному и удовлетворяет требованиям к разрабатываемой методике, то для угля бурого был выбран новый способ пробоподготовки.

Типичные бюджеты неопределенности результатов определения массовой доли воды в угле буром методами воздушно-тепловой сушки, кулонометрического титрования реактивом Фишера и кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора приведены в таблицах 4.28 – 4.30. Сравнение результатов представлено на рисунке 4.31.

Таблица 4.28 – Бюджет неопределенности результатов анализа, полученных методом воздушно-тепловой сушки

Источник	Значения	Размер-ность	u_i	Коэфф. чувст. C_i	Вид распред	u_iC_i	$u_i^2C_i^2$
W	34,6486	%	0,038	1	N	3,80E-02	1,44E-03
m1	16,0432	г	0,0003	20,34	N	5,87E-03	3,45E-05
m2	17,0432	г	0,0003	79,65	N	2,30E-02	5,29E-04
m3	16,8398	г	0,0003	-99,99	N	-2,89E-02	8,33E-04
T	110	°С	1,800	0,015	R	2,70E-02	7,29E-04
t	30	мин	0,290	0,0023	R	6,67E-04	4,45E-07
m	1	г	0,0003	-0,5006	R	-1,69E-04	2,85E-08
ф	30	%	0,170	0,0006	R	1,02E-04	1,04E-08
c_1	0,015	%/°С	0,0011	2	R	2,20E-03	4,84E-06
c_2	0,002	%/мин	0,0006	1	R	6,00E-04	3,60E-07
c_3	-0,5006	%/г	0,0311	0,01	R	3,11E-04	9,67E-08
c_4	0,0006	%/%	0,0001	1	R	1,00E-04	1,00E-08

Стандартная неопределенность типа А, %	0,038
Стандартная неопределенность типа В, %	0,060
Суммарная стандартная неопределенность, %	0,071
Расширенная неопределенность (Р=0,95, к=2), %	0,142
Относительная расширенная неопределенность (Р=0,95,k=2), %	0,409

Таблица 4.29 – Бюджет неопределенности результатов анализа, полученных методом кулонометрического титрования реактивом Фишера

Источник	Значения	Размер-ность	u_i	Коэфф. чувст. C_i	Вид распред	u_iC_i	$u_i^2C_i^2$
W	33,9958	%	0,0713	1	*N*	7,13E-02	0,00508266
M	18,0153	г/моль	0,0002	1,0826	*R*	1,97E-04	3,88E-08
m_1	0,5011	г	0,0001	-181,2430	*R*	-1,81E-02	0,000328
m_2	0,6087	г	0,0001	181,2430	*R*	1,81E-02	0,000328
F	96485,33	Кл/моль	0,0043	-0,0002	*R*	-8,69E-07	7,55E-13
Q	224,82	Кл	0,8543	0,0868	*R*	7,41E-02	0,005490
Коррекция дрейфа, $u_{к.т.т}$	3,00	%	0,0418	1,0000	*R*	4,18E-02	0,001748
Стандартная неопределенность типа А, %							0,07
Стандартная неопределенность типа В, %							0,09
Суммарная стандартная неопределенность, %							0,11
Расширенная неопределенность (Р=0,95, к=2), %							0,23
Относительная расширенная неопределенность (Р=0,95,k=2), %							1,17

Таблица 4.30 – Бюджет неопределенности результатов анализа, полученных методом кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора

Источник	Значения	Размер-ность	u_i	Коэфф. чувст. C_i	Вид распред	u_iC_i	$u_i^2C_i^2$
W	32,285	%	0,1996	1	R	2,00E-01	3,98E-02
M	18,0153	г/моль	0,0002	9,74E-01	N	1,78E-04	3,15E-08
$m_н$	0,0028	г	0,0001	6,20E+03	N	7,16E-01	5,12E-01
F	96485,3365	Кл/моль	0,0021	1,82E-04	N	3,82E-07	1,46E-13
I_1	1,00E-04	А	5,77E-08	3,30E+00	N	1,90E-07	3,63E-14
I_2	1,00E-04	А	5,77E-08	3,30E+00	N	1,90E-07	3,63E-14
I_3	8,00E-05	А	4,62E-08	3,30E+00	N	1,52E-07	2,32E-14
…	…	…		…	…	…	…
I_{1800}	0,00006	А	3,46E-08	3,30E+00	N	1,14E-07	1,31E-14
t_1	1	с	5,77E-05	3,30E-04	N	1,90E-08	3,63E-16
t_2	1	с	5,77E-05	3,30E-04	N	1,90E-08	3,63E-16
…	…	…	…	…	…	…	…
t_{1800}	1	с	5,77E-05	1,98E-04	N	1,14E-08	1,31E-16
Стандартная неопределенность типа А, %							0,200
Стандартная неопределенность типа В, %							0,179
Суммарная стандартная неопределенность, %							0,268
Расширенная неопределенность (Р=0,95, к=2), %							0,536
Относительная расширенная неопределенность (Р=0,95,k=2), %							3,049

Таблица 4.31 – Сводная таблица полученных результатов определения массовой доли воды в угле каменном

	Воздушно-тепловая сушка	Сушка в токе азота	Кулонометрическое титрование	Высокотемпературная кулонометрия
Массовая доля воды, %	34,649	34,443	33,996	32,385
Отн. расширенная неопределенность (P=0,95, k=2), %	0,409	0,422	1,166	3,049

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 факторных 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 референтного метода.

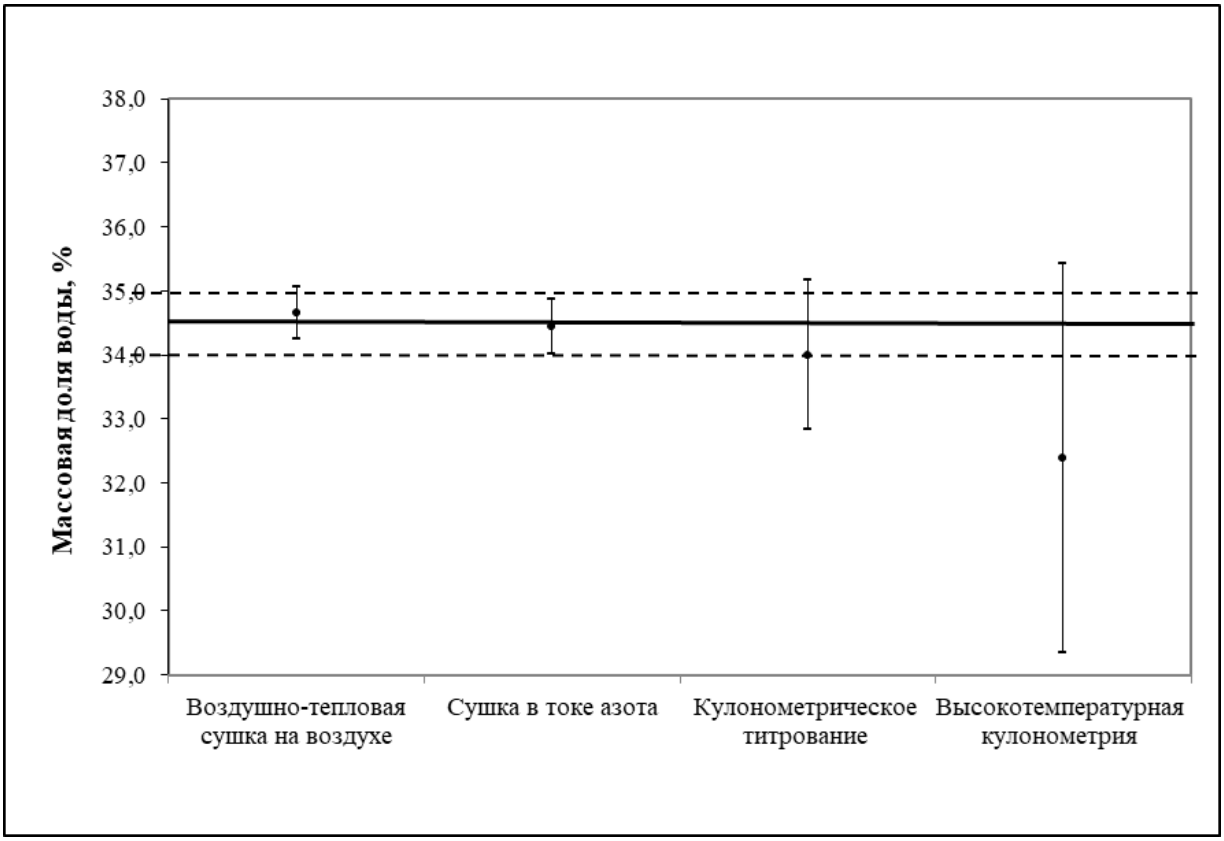


Рисунок 4.17 - Сравнение результатов определения массовой доли воды в угле каменном, полученных разными методами

При этом хорошая сопоставимость результатов определений массовой доли воды, для углей другой стадии метаморфизма (и, соответственно, других марок), не всегда достигается, в таблице 4.32 представлен ряд полученных результатов, демонстрирующих следующее: для ряда марок углей результаты, полученные методом воздушно-тепловой сушки, являются завышенными по сравнению с химическими методами. Результаты, несопоставимые с учетом неопределенности, выделены курсивом.

Объяснить полученные результаты можно следующим образом: возможно протекание побочных химических реакций с участием реактива Фишера, и пентоксидом фосфора и, наоборот, возможно удаление из пробы топлива отличных от воды летучих компонентов.

При разработке РМ принято решение ориентироваться на проведение анализа методом воздушно-тепловой сушки, причем ориентироваться не только на критерии эффективности привлекаемого математического аппарата, но и на параметры измерений, рекомендованные арбитражными методами, а результаты химических методов принимать во внимание только в случае необходимости.

Учитывая многообразие марок топлива твердого минерального и широкий диапазон содержаний воды в них при разработке РМ недостаточно проведения экспериментов в трех точках диапазона (классически), необходимо проверить разработанную методику на всем ассортименте марок углей и очень четко прописывать область применения.

Таблица 4.32 – Сводная таблица результатов определения массовой доли влаги различных марок угля, полученных разными методами

Уголь	Воздушно-тепловая сушка	Кулонометрическое титрование	Высокотемпературная кулонометрия
Уголь бурый Б1	47,227	46,113	46,913
Уголь бурый Б2	8,436	8,321	8,745
Уголь каменный Д	14,006	13,562	12,784
Уголь каменный КО	*6,415*	*3,807*	*3,869*
Уголь каменный Ж+ГЖ	*6,987*	*5,879*	*4,375*
Антрацит	*13,636*	*9,835*	*7,728*
Уголь каменный Д	16,549	15,873	14,744

4.3 Определение воды в мясных продуктах сублимационной сушки

РМ определения массовой доли воды в продуктах сублимационной сушки необходимы для установления аттестованных значений стандартных образцов и при исследованиях сублимационной сушки как самостоятельного метода определения воды.

Обобщение априорной информации

Изначально сублимационная сушка применялась исключительно при производстве лекарственных средств, препаратов крови. По мере совершенствования техника промышленной лиофилизации успешно внедрилась и в пищевую промышленность, требующую упаривать тысячи литров воды и большие объемы продуктов, для получения сушеных овощей, фруктов, растворимого кофе, сушеного свежего мяса и т.д. К основным преимуществам метода лиофильной сушки, как правило, относят:

– образование в процессе лиофилизации мелкокристаллических продуктов, поскольку объем смеси при упаривании меняется очень мало;

– сохранность исходного продукта, поскольку при низких температурах и в относительно глубоком вакууме нет опасности микробиологического заражения, окисления кислородом воздуха, ферментативное расщепление сведено до минимума;

– лиофилизированные продукты характеризуются низким содержанием воды, благодаря чему увеличиваются их сроки хранения.

Однородность, сохранность структуры, стабильность более длительное время – эти же самые требования предъявляются и к материалу стандартных образцов. Так родилась идея создания стандартных образцов пищевых продуктов и продовольственного сырья, подвергнутых сублимационной сушке. Определение массовой доли воды в лиофилизированном продукте – специфическая задача, решение которой необходимо для установления аттестованного значения стандартного образца пищевого продукта и при установлении его срока годности.

Рассматривая априорную информацию об анализируемом веществе – курином мясе, можно утверждать следующее: аналитическая форма – мелкокристаллический порошок, сложного биохимического состава, с неизвестными теплофизическими характеристиками. Из литературных источников известно, что принципиально важными являются: скорость замораживания, конечная температура замороженного продукта и условия

теплоотвода влияют на размер и форму кристаллов образующегося льда и получаемого сублимированного продукта, и на количество удаленной (вымороженной) влаги [246-254]. Примечательно, что сублимированные мясные продукты в большинстве случаев имеют различные формы связи воды с веществом – возможна связанная внутриклеточная вода, а также вода недоудалившаяся сорбированная связанная слабыми физическими связями (следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев образовавшийся лед находится вне клеток и удаляется фазовым переходом лед - пар, внутри клеток остается незамерзший раствор, вода из которого удаляется испарением) [254]. Таблица априорной информации приведена в таблице 4.33.

Таблица 4.33 – Априорная информация о мясе сублимационной сушки

Характеристика	Имеющиеся сведения
Исходный материал	Большая грудная мышца кур (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

Учитывая особенности лиофилизированного вещества – мяса кур – принципиально важным является проверка однородности подготовленного материала.

При выборе метода определения воды в лиофилизированном мясе кур, с учетом критериев выбора методов анализа, остановились на термогравиметрическом методе, реализации воздушно-тепловой сушки, по следующим причинам:

– лиофилизация – это одна из разновидностей гравиметрического метода,

– 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 для анализа должна быть не менее 1 грамма.

Экспериментальные исследования

Исходным материалом является большая грудная мышца («Musculus pectoralis major») – материал низкой жирности, однородный (без жил и пленок). Способ подготовки мяса – разрезание на куски, перемешивание, охлаждение, измельчение, лиофилизация, измельчение, повторная лиофилизация, измельчение и проверка на прохождение через сито 500 мкм.

Режим измерений для анализа качества пробоподготовки выбран в соответствии со стандартом [255]. С учетом конструкции использованного аппарата лиофилизации – наличие трех полок для продукта, получено три пробы материала, которые были использованы для создания объединенной пробы. Были отобраны четыре группы навесок (m = 4) по четыре в группе (n = 4) и проводили определение массовой доли воды. Результаты определения массовой доли воды представлены соответственно в таблице 4.34.

Таблица 4.34 – Результаты анализа объединенной пробы

№ группы	№ навески				Среднее, %	СКО, %
	1	2	3	4		
1	3,39	3,49	3,47	3,52	3,45	0,063
2	3,45	3,22	3,39	3,27	3,36	0,137
3	3,43	3,47	3,69	3,47	3,50	0,130
4	3,54	3,27	3,46	3,30	3,39	0,124

Обработка полученных результатов определения проведена в соответствии с алгоритмом, изложенным в 3.2. Результаты расчетов – в таблице 4.35. Рассчитывали величины средние значения, СКО, внутригрупповые дисперсии. По критерию Кохрена проверяется гипотеза о равенстве дисперсий.

Таблица 4.35 – Результаты анализа объединенной пробы

Группа	Среднее значение	Внутригрупповая дисперсия	Кол-во измерений
1	3,45	0,00402	4
2	3,36	0,01892	4
3	3,50	0,01701	4
4	3,39	0,01545	4
Расчётное значение		Табличное значение	
Критерий Кохрена G			
0,34152		0,684	
Критерий Фишера F			
1,13748		3,4903	

Если гипотеза о равенстве дисперсий не принимается, то необходима более тщательная пробоподговка. Если гипотеза о равенстве дисперсии принимается, то вычисляются средние значения по всем группам, средние внутригрупповые дисперсии и дисперсия между группами. Если выполняется критерий Фишера, то пробоподготовка материала для дальнейших исследований принимается удовлетворительной. При невыполнении критерия Фишера пробоподготовку необходимо проводить более тщательно и вновь проверять качество подготовки проб по приведенному алгоритму.

Полученный материал достаточно однороден, характеризуются низким содержанием воды, можно предположить возможности длительного хранения без опасения разрушения основы материала микроорганизмами.

При разработке методики в качестве исходных параметров анализа выбираются параметры, изложенные в стандарте [255]:

– применение специально подготовленного речного песка 10-15 г;

– масса навески 5 г;

– точность взвешивания 1 мг;

– температуры сушки (103 ± 2)°С;

– время сушки 120 мин;

– время досушивания 60 мин;

– критерий прекращения сушки: расхождение между результатами двух последовательных взвешиваний не более 0,1% от массы пробы.

Повышение точности для данного РМ сведено к уточнению параметров анализа, более точному поддержанию условий анализа, более точному взвешиванию – в целом, к снижению систематических составляющих неопределенности, обусловленных применением оборудования с улучшенными и оцененными метрологическими характеристиками, поддержанием параметров анализа. Кратко выполненные работы по повышению точности:

1) Отказ от использования специально подготовленного речного песка не привел к увеличению дисперсии получаемых результатов. Решение об отказе от использования речного песка принято не только на основе экспериментальных данных, но и следующих рассуждений: необходимости использования дополнительного материала, повышающего площадь поверхности для удаления воды и (или) защищающего от спекания и образования корки, в случае работы с лиофилизированным мясом, нет.

2) При разработке РМ нет требований по экспрессности, экспериментально установлена достаточность проведения сушки в течение 180 минут без досушиваний. В качестве критерия для сравнения выбрана дисперсия результатов 4 параллельных определений.

3) Было принято решение не изменять температуру сушки из опасения возможного окисления поверхности анализируемого вещества, для эффективного отвода выделяющихся паров воды использована камера сушки с принудительным воздухообменом. Уточнены параметры сушки –

повышены требования к поддержанию температуры сушки, тем самым снижена неопределенность, обусловленная используемым оборудованием – камерой воздушно-тепловой сушки.

4) Точность взвешивания установлена 0,1 мг, тем самым снижена неопределенность типа В обусловленная используемым оборудованием – весов неавтоматического действия.

Оценка неопределенности методики проведена в соответствии с документом МРН-04-ГЭТ-173-2013 «ГСИ. Методика оценивания неопределенности воспроизведения единицы массовой доли воды для эталонных установок, реализующих термогравиметрический метод».

4.4 Определение воды в модельных пористых веществах

Цеолиты (товарное название - «молекулярные сита») успешно применяются в качестве поглотителей воды, способных к регенерации. Молекулярные сита типов 3А и 4А имеют характерный каркас и размеры пор около $3 \cdot 10^{-10}$ мкм, т.е. позволяют адсорбировать только более мелкие частицы, например, воду ($2{,}6 \cdot 10^{-10}$ мкм), и исключают адсорбцию частиц более крупных молекул, например, частой задачей является отделение воды от спиртов. Цеолиты – это химические соединения, представляющие собой кристаллические алюмосиликаты, содержащие в своем составе оксиды щелочных и щелочноземельных металлов, отличающиеся точным и однородным размером пор, которые при обычных температурных условиях заполнены молекулами воды [256-261].

<u>Обобщение априорной информации о веществе</u>

Эмпирическая формула, характеризующая состав цеолита, записывается следующим образом $Me_{2/n}O \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot wH_2O$ [261].

Поставлена задача определения массовой доли воды в молекулярных ситах типа 3А в форме гранул, производства Sigma-Aldrich, США (Партия № 334286), основные свойства представлены в таблице 4.36.

Для выбора метода анализа выполнен литературный обзор, в ряде работ В течение последнего десятилетия адсорбция воды на цеолите широко изучалась с использованием как экспериментальных, так и вычислительных методов, исследованы свойства характеристики цеолитов как адсорбентов обезвоживания показано, что проведение ДТА-ТГА позволяет получить информацию о физических явлениях, таких как сублимация, абсорбция, десорбция, фазовые переходы, а также термическое разложение и возможное окисление исследуемых образцов [262-266], проверку содержания воды после насыщения или после дегазации осуществляют в подавляющем большинстве случаев методами термогравиметрии и титрования реактивом Фишера [264].

Таблица 4.36 – Свойства молекулярных сит (по данным производителя)

Наименование характеристики	Значение
Температура активации (дегидратации), °С	300
Температура плавления, °С	400
Диаметр входного окна, нм	1,6
Молекулярная формула	$AlNaO_6Si_2$
Молекулярный вес, г/моль	202,135
Плотность гранул, ρ, г/см^3	2

Экспериментальные исследования

Для разработки методики был выбран термогравиметрический метод, для выбора режима анализа (температура и время обезвоживания) и контроля химического состава выделяемой при нагревании парогазовой смеси. Для проверки предположения полноты обезвоживании (полного освобождении пор) выбран гравиметрический метод вакуумной сушки. Пример полученной термограммы при нагреве цеолита до 500 °С в токе азота представлен на рисунке 4.18. Синим и голубым цветом показаны зависимости ионного тока для частиц с массовыми числами m/z=18 a.e.m. и m/z=17 a.e.m. соответственно, которые детектируются при выделении молекулы воды

(H_2O). Зеленым – кривая потери массы. По данным гравиметрической кривой ТГА/МС вода выделяется достаточно ровным пиком при температурах от 100 °С до 200 °С, с экстремумом при 150 °С. Повышение температуры до 500 °С не приводит к изменению массы и видимым тепловым эффектам. По кривым ионного тока, полученным с масс-спектрометрического детектора при изучаемых температурах, определен выход воды с массовыми числами m/z=17 a.e.m., m/z=18 a.e.m. и выявлено незначительное выделение углекислого газа с массовым числом m/z= 44 a.e.m. (рисунок 4.19). Других летучих компонентов, отличных от воды, из парогазовой смеси, выделяющейся при нагревании исследуемого материала, не обнаружено. Значение массовой доли воды, равное 16,59 %, определено не только по потере массы, но и по максимуму, выделившихся при нагреве до 200 °С молекул воды. Учет следового содержания углекислого газа предложено осуществлять путем прибавления дополнительной составляющей неопределённости типа В.

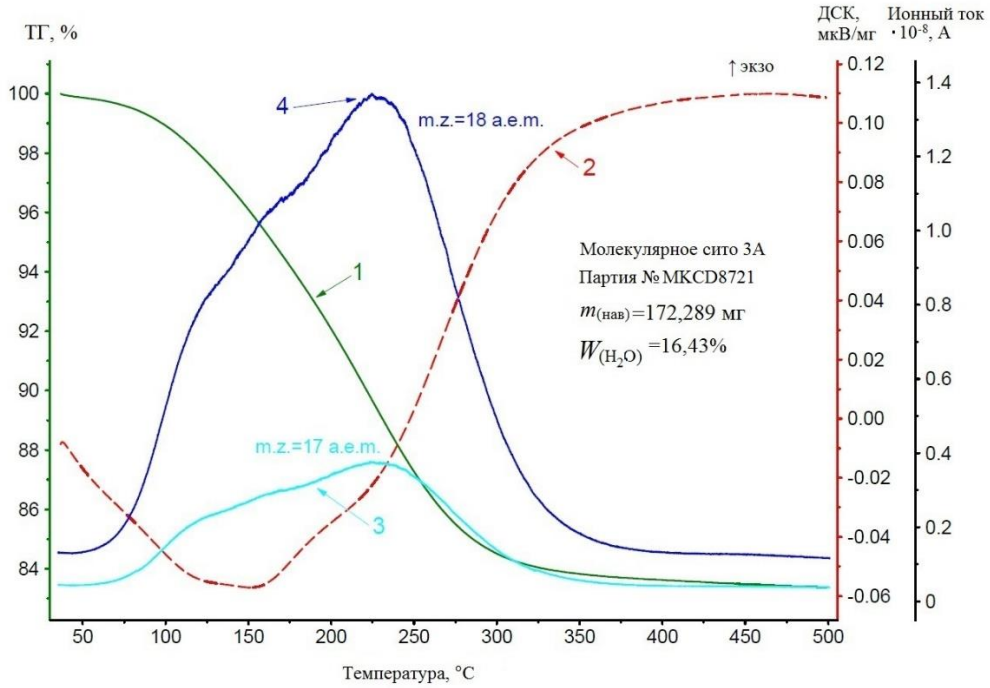


Рисунок 4.18 – Зависимость от температуры убыли массы (кривая 1), сигнала дифференциальной сканирующей калориметрии ДСК (кривая 2) и

величины ионного тока для массового числа m/z = 17 a.e.m. (кривая 3) и m/z = 18 a.e.m. (кривая 4), характерных для воды (H_2O)

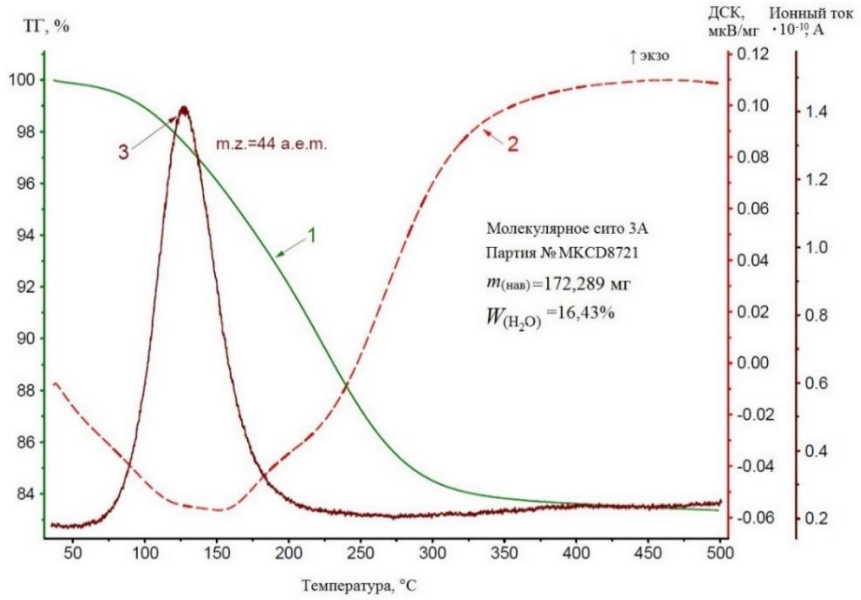


Рисунок 4.19 – Зависимость от температуры убыли массы (кривая *1*), сигнала дифференциальной сканирующей калориметрии ДСК (кривая *2*) и величины ионного тока (кривая *3*) для массового числа m/z = 44 a.e.m., характерного для углекислого газа (CO_2).

С учетом анализа термограммы (рисунок 3.24) для метода воздушно-тепловой сушки выбрана температура 180 °С.

4.5 Подтверждение точности разработанных методов и их применимости в качестве референтных

Наилучшим вариантом подтверждения высшей точности методов (методик) является проведение сличений на международном уровне.

Для подтверждения точности референтных методов определения воды в различных кристаллогидратах были проведены сличения с рядом национальных метрологических институтов или научно-исследовательских институтов иностранных государств (National Physical Laboratory (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 (Великобритания). Для проведения сличений были выбраны кристаллогидраты, представленные в таблице 4.37. Вещества для сличений были подготовлены лабораторией, организующей сличения (NPL).

Таблица 4.37 – 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

По моногидрату лактозы от УНИИМ по разработанным РМ были представлены результаты, приведенные ниже. Сводные данные полученных при проведении сличений результатов анализа моногидрата лактозы приведены в таблице 4.38, бюджеты неопределенности результатов, полученных методами воздушно-тепловой сушки (LoD) и высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора (WDS) показаны в таблицах 4.39 и 4.40, термограмма моногидрата лактозы, полученная методом ТГА/МС, представленная на сличения как подтверждение правильности результатов, полученных другими методами, представлена на рисунке 4.20.

Обобщенные результаты сличений по моногидрату лактозы показаны на рисунке 4.21. Результаты определений массовой доли воды, полученные по разработанным референтным методам были представлены от лаборатории 3 (шифр лаборатории). На рисунке 4.21 пунктирной линией обозначено теоретическое значение массовой доли воды, сплошной линией обозначено среднеарифметическое значение, полужирной линией – средневзвешенное значение. На рисунке 4.21 выделены фигурной скобкой полученные результаты методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора (обозначение EV), методом воздушно-тепловой сушки (LoD), ТГА/МС (TGA).

Таблица 4.38 – Сводная таблица полученных при проведении сличений результатов анализа моногидрата лактозы

Метод измерений и обозначение на рисунках 4.21, 4.22	Результат измерений, %	Неопределенность по А (n=8), %	Неопределенность по В (n=8), %	Расширенная неопределенность (k=2), %	Относительная расширенная неопределенность, %
Воздушно-тепловая сушка (LoD)	5,15	0,0022	0,001	0,04	0,85
Высокотемпературная кулонометрия (WDS)	5,12	0,034	0,044	0,11	2,2
ТГА/МС (TGA)	5,08	-	-	0,13	2,6

Таблица 4.39 – Бюджет неопределенности результатов определения воды в моногидрате лактозы методом воздушно-тепловой сушки

Источник неопределенности	Оценка	Ед. изм.	Неопределенность, u_i	Коэффициент чувствительности, c_i	Закон распределения	*Вклад* $u_i^2C_i^2$
W	5,15	%	0,022	1	N	4,75E-04
m1	16,9145	г	0,0003	-32,5	R	8,82E-05
m2	19,9884	г	0,0003	30,9	R	7,93E-05
m3	19,8299	г	0,0003	-32,5	R	8,82E-05
T° *Температура сушки*	143	°C	2,0	0,015	R	9,00E-04
T *Время сушки*	120	мин	0,58	0,026	R	2,27E-04
τ *Время охлаждения*	30	мин	0,29	0,023	R	4,45E-05
m_{sample} *Масса навески*	3,07	г	0,0003	0,7006	R	4,42E-08
V *Скорость потока воздуха (воздухообмен в камере сушки)*	3,5	$м^3$/час	0,025	0,006	R	2,25E-08
Сумма вклада от источников	0,7706	-	-	-	-	4,68E-06
Стандартная неопределенность типа А, u_A , % (n=8)						0,022
Стандартная неопределенность типа В, u_B, %						0,001
Расширенная неопределенность (k=2), U, %						0,04
Относительная расширенная неопределенность, U_0, %						**0,85**

Таблица 4.40 – Бюджет неопределенности результатов определения воды в моногидрате лактозы методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора

Источник неопределенности	Оценка	Ед. изм.	Неопределенность, u_i	Коэффициент чувствительности, c_i	Закон распределения	*Вклад* $u_i^2C_i^2$
W	**5,1161**	%	0,0342	1	N	1,17E-03
M	18,0153	г/моль	0,0002	3,16E-01	R	3,33E-09
m	0,0085	г	0,0003	6,72E+02	R	3,76E-02
F	96485,3365	С/моль	0,0021	5,91E-05	R	1,54E-14
I_1	0,00E+00	А	0,00E+00	1,10E+00	R	0,00E+00
I_2	2,00E-05	А	4,00E-07	1,10E+00	R	1,94E-13
I_3	2,00E-05	А	4,00E-07	1,10E+00	R	1,94E-13
...	…	…	…	…	…	…
I_{1660}	1,60E-04	А	3,20E-06	1,32E+03	R	1,79E-05
t_1	1	S	1,00E-04	2,64E-04	R	6,97E-16
t_2	1	S	1,00E-04	3,08E-04	R	9,49E-16
t_3	1	S	1,00E-04	3,30E-04	R	1,09E-15
...	…	…	…	…	…	…
t_{1660}	1	s	1,00E-04	1,10E+00	R	1,21E-08
Стандартная неопределенность типа А, u_A , % (n=8)						0,034
Стандартная неопределенность типа В, u_B, %						0,044
Расширенная неопределенность (k=2), U, %						0,11
Относительная расширенная неопределенность, U_0, %						**2,2**

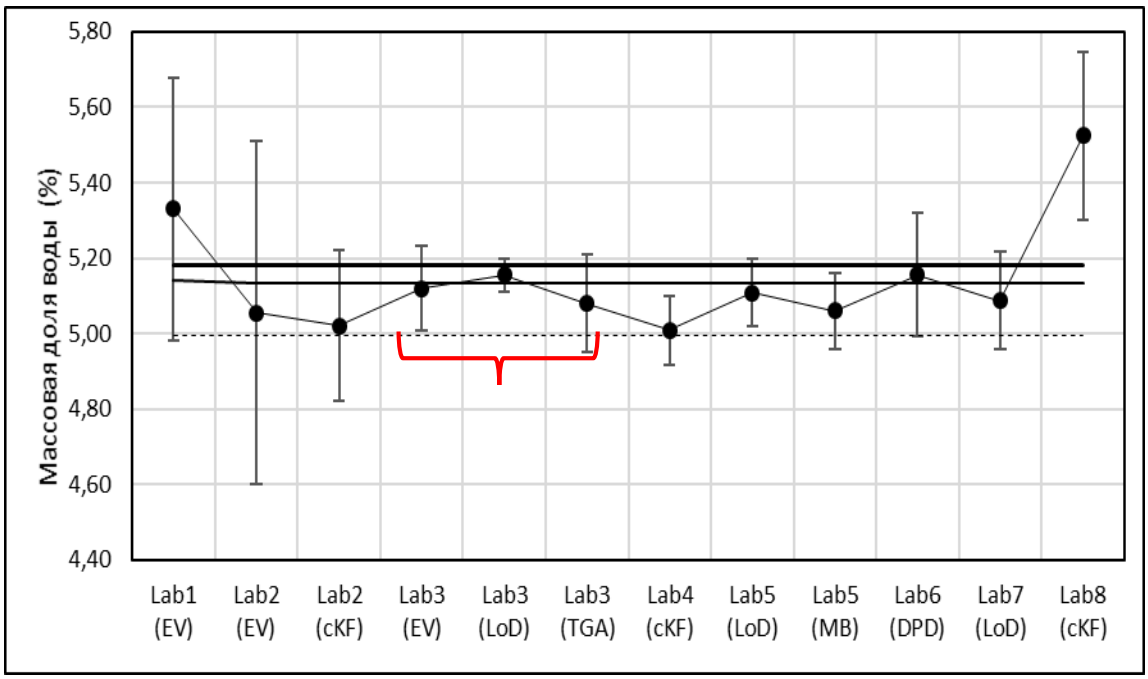


Рисунок 4.21 Результаты сличений по содержанию воды в моногидрате лактозы

Результаты сличений по содержанию воды в моногидрате оксалата кальция показаны на рисунке 4.22.

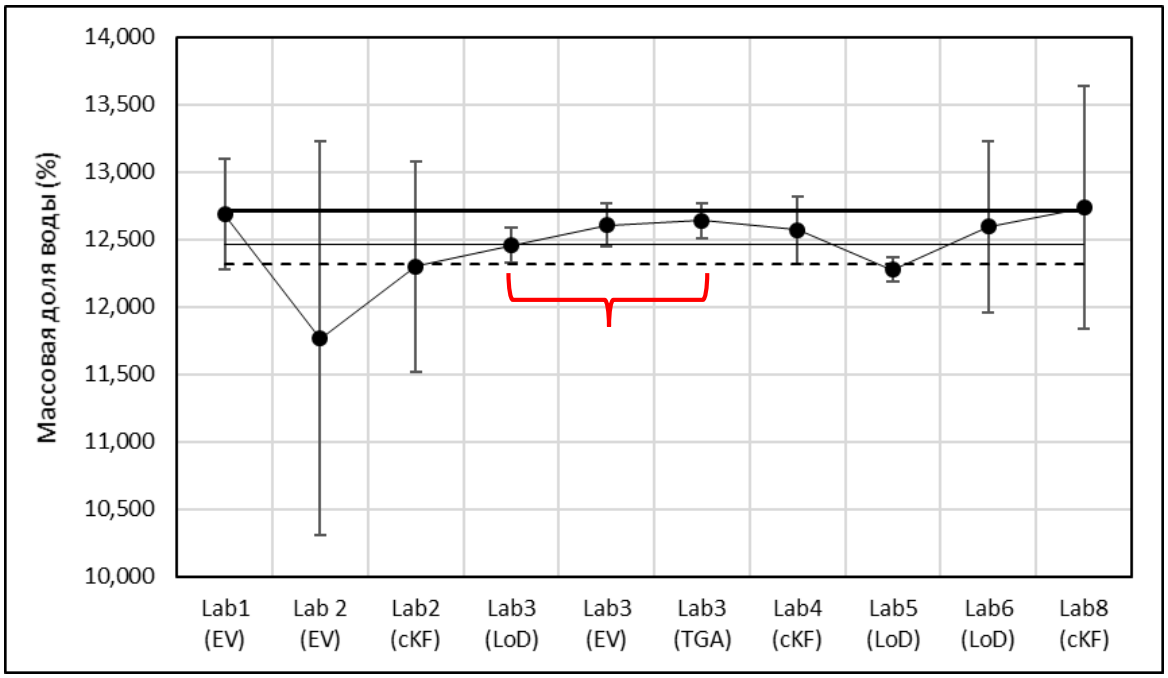


Рисунок 4.22 Результаты сличений по содержанию воды в моногидрате оксалата кальция

Таким образом была доказана точность разработанных референтных методов на наивысшем метрологическом уровне при проведении сличений национальных метрологических институтов.

При невозможности проведения сличений существует подход, предлагающий математический аппарат для проверки полученного результата измерений с данными межлабораторных сравнительных испытаний [267], разработанный на основе [234, 268-269]. В соответствии с предлагаемым алгоритмом проводится переоценка согласованного значения результатов межлабораторных измерений (с учетом результата, полученного по разработанному РМ) с минимальным увеличением их неопределенности. Выполнение условий предлагаемого алгоритма совместно с результатами теоретических исследований является документальным и экспериментальным доказательством наивысшей точности и пригодности методики для контроля правильности других методик измерений той же величины.

И, наконец, модели случайного параметра или случайного блуждания, описанные в Приложении 1 и разделе 4.2, могут быть использованы в процедурах контроля качества пробоподготовки вещества в рамках контроля точности референтного метода измерений. Применимость моделей случайного параметра или случайного блуждания доказывается в процессе разработки и алгоритм контроля пробоподготовки прописывается в рамках контроля точности для каждого конкретного референтного метода.

Предложенный подход может быть использован также при создании методики повышенной точности в рамках одного предприятия, отрасли или группы предприятий и организаций. При этом для подтверждения повышенной точности методики необходимо проведение сличений с неким эталоном соответствующей точности (в качестве которого может быть как методика, так и стандартный образец). И уровень точности (так называемый запас по точности) в таком случае должен отвечать требуемой точности

рабочих (рутинных) методик данного предприятия, отрасли или группы предприятий и организаций.

Выводы по главе 4.

В данной главе показан процесс и результаты разработки референтных методов определения воды.

Для демонстрации предлагаемого подхода выбраны чистые вещества – кристаллогидраты солей лантаноидов, фармацевтические субстанции, цеолиты и природный материал – топливо твердое минеральное.

Данные примеры демонстрируют диапазон возможностей предлагаемого методического подхода.

Доказана точность созданных референтных методов определения воды путем сличений с аналогичными методиками национальных метрологических институтов и научно-исследовательских институтов иностранных государств. Предложены различные способы контроля точности разработанных референтных методов.

Глава 5 Применение референтных методов определения воды в веществах и материалах

5.1 Установление метрологических характеристик СО

5.1.1 Стандартные образцы чистых веществ - кристаллогидратов

Инфракрасные термогравиметрические (ИК ТГ) анализаторы различных конструкций широко применяются для экспрессного контроля содержания воды в чистых веществах – фармацевтических субстанциях, производстве минеральных удобрений, химических реактивах.

На рынке были достаточно широко представлены влагомеры термогравиметрические инфракрасные (ИК ТГ) – именуемые анализаторами влажности, измерителями влажности, влагомерами ИК ТГ (далее – влагомеров). Принцип действия влагомеров – ИК ТГ, основанный на изменении массы исследуемого образца в процессе сушки в заданном оператором режиме, измерении текущей массы и вычислении относительного изменения массы исследуемого образца. На дисплее отображается результат измерений массовой доли влаги в процентах или другие, указанные оператором. Конструктивно влагомеры состоят из весоизмерительного модуля с платформой для размещения исследуемого образца, блока обработки измерительной информации, снабженного графическим дисплеем с подсветкой и клавиатурой оператора, источника ИК излучения, встроенного в откидную крышку влагомера. ИК ТГ влагомеры разных типов характеризуются различными источниками инфракрасного излучения, их геометрией, мощностью излучения; диапазоном и точностью поддержания температуры в рабочей камере; диапазоном и погрешностью взвешивания.

Анализ выполняется автоматически под управлением программного обеспечения. Процесс измерения включает следующие операции: оператор размещает пробу анализируемого материала на платформу весоизмерительного модуля, закрывает крышку, после чего происходит

взвешивание, а затем автоматическое определение потери массы под действием ИК излучения и пересчет в единицы содержания влаги, с учетом начальной массы пробы.

Особенностью ИК ТГ метода является необходимость задания параметров режима измерений (температуры и времени высушивания, массы образца), обеспечивающих полное удаление влаги из анализируемого вещества без его разложения. Универсальность конструкции и возможность выбора температуры сушки в диапазоне от +40 °С до +250 °С, а также удобство использования и автоматический расчет результатов измерения с помощью программного обеспечения анализатора, сделали ИК ТГ анализаторы очень популярными. При этом недостаточна номенклатура образцов для контроля точности методик измерений, применяемых на ИК ТГ анализаторах, а также при валидации и осуществлении квалификации IQ/OQ в соответствии с процедурами GMP ИК ТГ анализаторов, применяемых в медицинском и фармацевтическом производствах, и, наконец, при подтверждении соответствия при метрологической поверке.

Разработка образцов для контроля, стандартных образцов, которые бы закрывали всю номенклатуру объектов анализа на ИК ТГ анализаторах, нереальна. В качестве материала для разработки стандартных образцов (далее – СО) принято решение выбрать кристаллогидраты с известным содержанием молекул кристаллизационной воды, по возможности, негигроскопичным, стабильным по стехиометрии (постоянство соотношения воды и соли), во времени (для возможного исключения свободной (сорбированной) воды). Следующее требование, возникающее к материалу СО – теплофизические характеристики материала, а именно температура разрушения кристаллогидрата (с выделением воды, при этом с сохранением химической структуры) должны отвечать характеристикам нагревателя анализаторов.

В качестве материала СО был выбран дигидрат молибдата натрия, основные характеристики материала СО представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Характеристики дигидрат молибдата натрия

Наименование кристаллогидрата	Дигидрат молибдата натрия
Химическая формула	$Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$
Молекулярная масса (г/моль)	241,95
Теоретическое содержание воды, %	14,87

В качестве пробоподготовки проведено просеивание через сито 0,2 мм для отделения конгломератов кристаллов и тщательное перемешивание. Гравиметрический анализ – воздушно-тепловая сушка, привлечен для проверки однородности материала СО по схеме, приведенной в 3.2.3. После фасовки, на стадии характеризации СО, использован метод ТГА-МС по причине недостаточного количества материала для проведения анализа при оценивании внутриэкземплярной неоднородности.

Для проверки однородности после фасовки материала СО от партии случайным образом были отобраны десять экземпляров СО и в каждом было проведено по 10 параллельных определений массовой доли воды. Обработку результатов измерений для оценки неоднородности СО проводила по схеме однофакторного дисперсионного анализа согласно ГОСТ ISO Guide 35 [215].

Таблица 5.2 Результаты определения массовой доли воды методом ТГА-ДСК МС, полученные при установлении неоднородности

Номер экземпляра СО n	Массовая доля воды, %										Средний результат $\overline{W_n}$
	Номер измерения j										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	15,00	15,01	15,01	15,00	15,01	15,01	15,01	15,01	15,01	15,01	15,01
2	15,05	15,04	15,04	15,03	15,04	15,03	15,03	15,03	15,04	15,03	15,04
3	14,98	14,99	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98
4	14,97	14,97	14,97	14,97	14,98	14,97	14,97	14,97	14,97	14,97	14,97
5	14,99	14,99	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,99	14,98
6	14,99	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,98	14,99	14,98	14,98	14,98
7	14,97	14,97	14,97	14,97	14,97	14,96	14,96	14,96	14,97	14,96	14,97
8	15,01	15,01	15,00	15,00	15,01	15,01	15,01	15,00	15,00	15,00	15,00
9	15,06	15,05	15,05	15,05	15,05	15,05	15,05	15,05	15,05	15,05	15,05
10	14,99	14,98	14,99	14,99	14,99	14,99	14,99	14,99	14,99	14,99	14,99

Далее рассчитала среднее значение массовой доли воды для каждого образца по формуле

$$\overline{W}_n = \frac{\sum_{j=1}^{J} W_{nj}}{J}. \qquad (5.1)$$

Вычислила сумму квадратов отклонений MS_{within} результатов определений от средних значений для каждой пробы по формуле

$$MS_{within} = \frac{\sum_{n=1}^{N}\sum_{j=1}^{J}(W_{nj} - \overline{W}_n)^2}{N(J-1)} = 1{,}35 \cdot 10^{-5} \qquad (5.2)$$

и сумму квадратов отклонений MS_{among} средних результатов для каждой пробы от среднего арифметического всех результатов по формуле

$$MS_{among} = \frac{J\sum_{n=1}^{N}(\overline{W}_n - \overline{W})^2}{N-1} = 0{,}0078. \qquad (5.3)$$

Так как $\overline{MS}_{among} > \overline{MS}_{within}$, то стандартную неопределенность от неоднородности материала СО (u_h, %) оценила по формуле

$$u_h = \sqrt{\frac{(\overline{MS}_{among} - \overline{MS}_{within})}{J}} = 0{,}028\ \%. \qquad (5.4)$$

Стандартное отклонение составляющей

ости от неоднородности аттестованного значения СО приняла равным стандартной неопределенности $s_h = u_h$ = 0,028 %.

Для определения аттестованного значения массовой доли воды в СО использовала результаты определения, полученные при оценивании неоднородности материала СО методом ТГА-МС, и представленные в таблице 5.2; а также результаты, полученные термогравиметрическим методом при проверке однородности материала СО, представленные в таблице 5.3.

Таблица 5.3 Результаты определения массовой доли воды методом воздушно-тепловой сушки

№ п/п	Масса бюксы с пробой до высушивания, m_1, г	Масса бюксы с пробой после высушивания, m_2, г	Масса бюксы, m_3, г	Массовая доля воды, %
1	15,6707	20,6692	19,9218	14,9523
2	15,5870	20,5895	19,8412	14,9590
3	15,2654	20,2682	19,5205	14,9451
4	15,6373	20,6378	19,8896	14,9621
5	15,7009	20,6999	19,9537	14,9264
6	15,6664	20,6660	19,9208	14,9057
7	15,2693	20,2735	19,5259	14,9397
8	15,2640	20,2661	19,5187	14,9415
9	15,9718	20,9735	20,2249	14,9666
10	14,8449	19,8483	19,0992	14,9719

Обработка результатов анализа выполнена с учетом РМГ 93 [182], полученные данные представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 - Результаты расчета аттестованного значения СО и неопределенности (погрешности) от способа определения аттестованного значения

Наименование характеристики	Значение характеристики для материала СО	
Метод измерений	ТГ-МС	Термогравиметрия
Среднеарифметическое значение результатов наблюдений, W_1, W_2, %	14,997	14,947
Суммарная стандартная неопределенность методики измерений, $u(W_1)$, $u(W_2)$, %	0,04	0,03
Расчетная статистика, $\hat{t}$	1,005	
Число степеней свободы, ν	19	
Квантиль распределения Стьюдента, $t_{0,95}(\nu)$	2,11	
Весовые коэффициенты, V_1, V_2	625	1111
Аттестованное значение, W_A, %	**14,97**	
Стандартная неопределенность от способа определения, u_{char}, %	0,024	
Стандартное отклонение неопределенности от способа определения аттестованного значения СО, $s_{char,}$, %	0,024	
Примечание: W_1 – массовая доля воды, полученная методом ТГА-МС; W_2 - массовая доля воды, полученная гравиметрическим методом воздушно-тепловой сушки.		

При оценке стабильности СО проверено влияние температуры и влажности, влияние фактора освещенности исключается за счет использования тары из темного стекла. Для определения срока годности СО и оценивания долговременной нестабильности был использован метод классического старения с использованием метода ТГА-МС (результаты определения массовой доли воды в дигидрате молибдата натрия представлены в таблице 5.5). Обработка результатов проведена с учетом положений ГОСТ ISO Guide 35 [181] и ГОСТ Р 8.694 [183].

Таблица 5.5 Результаты измерений при оценивании неопределенности от долговременной нестабильности

Номер СО i (n = 6 проб)	Номер месяца исследования долговременной нестабильности	Аттестуемая характеристика – массовая доля воды, %	Коэффициент b_0	Коэффициент b_1	$s(b_1)$	Доверительный интервал $t_{0,05;(n-2)} \cdot s(b_1)$
	0	14,85	14,88	0,00161	0,0029	0,0070
1	2	14,93				
2	4	14,88				
3	6	14,88				
4	8	14,89				
5	10	14,91				
6	12	14,89				
Стандартное отклонение от долговременной нестабильности, %						0,034
Стандартная неопределенность от долговременной нестабильности, %						0,034
Относительное стандартное отклонение от долговременной нестабильности, %						0,23
Стандартная неопределенность от долговременной нестабильности в относительной форме, %						0,23

Причина кратковременной нестабильности СО может заключаться во взаимодействии материала СО с атмосферой, в результате чего возможна десорбция или, наоборот, адсорбция воды или других летучих соединений из атмосферы в процессе транспортировки. Наибольшие изменения аттестуемых характеристик вероятны в крайних значениях температуры и относительной влажности. СО предполагается транспортировать любыми видами транспорта при температуре окружающего воздуха от минус 18°С до плюс 40 °С, при относительной влажности воздуха от 10 % до 80 % с

маркировкой «хрупкое, осторожно», «беречь от влаги» и при условии обеспечения сохранности упаковки СО, предохраняющей от механических повреждений, загрязнений, попадания влаги, света и контакта с агрессивными средами. Поэтому период исследования кратковременной нестабильности был выбран равным максимальному сроку транспортирования 14 дней. Моделирование крайних значений условий окружающего воздуха производилось в климатической камере. Для исследования кратковременной стабильности и обоснования условий хранении отбирались 4 экземпляра СО. Полученные результаты опрделения массовой доли воды методом ТГА-МС представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 Результаты определения массовой доли воды при оценивании неопределенности от кратковременной нестабильности СО

Относительная влажность φ и температура T в климатической камере (термостате)	T =(-18 ± 2) ºC, φ=(20 ± 5) %	T=(5 ± 2)ºC, φ =(20 ± 5) %	T =(20 ± 2)ºC, φ =(80 ± 5) %	T=(60 ± 2)ºC, φ =(60 ± 5) %
Массовая доля воды, %	14,81	14,84	14,82	14,83
Стандартное отклонение от кратковременной нестабильности, мкг/см^3				0,008
Относительное стандартное отклонение от кратковременной нестабильности, мкг/см^3				0,06
Стандартная неопределенность от кратковременной нестабильности, %				0,008
Стандартная неопределенность от кратковременной нестабильности в относительной форме, %				0,06

Обработка результатов проводилась с учетом положений ГОСТ ISO Guide 35 [181]. Стандартное отклонение составляющей неопределенности аттестованного значения СО от кратковременной нестабильности ($s_{sh,stab}$, %) принимала равным стандартной неопределенности: ($u_{sh,stab}$, %).

$$s_{sh,stab} = u_{sh,stab} . \quad (5.5)$$

Суммарную стандартную неопределенность аттестованного значения СО оценивала по ее составляющим по формуле

$$u_C = \sqrt{u_{char}^2 + u_h^2 + u_{long,stab}^2 + u_{sh,stab}^2}\ , \qquad (5.6)$$

Суммарное среднее квадратическое отклонение аттестованного значения СО оценивала по формуле

$$s_C = \sqrt{S_{char}^2 + s_h^2 + s_{long,stab}^2 + s_{sh,stab}^2}\ . \qquad (5.7)$$

Рассчитывала расширенную неопределенность (U, %) и границы погрешности (Δ, %) аттестованного значения СО по формулам:

$$U = k \cdot u_C\ , \qquad (5.8)$$

где k – коэффициент охвата, численно равный 2 при доверительной вероятности P=0,95;

$$\Delta = 2 \cdot s_C\ . \qquad (5.9)$$

Таким образом был разработан СО массовой доли воды в дигидрате молибдата натрия ($Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ СО УНИИМ) ГСО 10911-2017. Метрологические характеристики приведены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Метрологические характеристики ГСО 10911-2017.

Аттестуемая характеристика	Интервал допускаемых значений аттестуемой характеристики СО, %	Границы допускаемых значений абсолютной погрешности аттестованного значения СО при P=0,95, %	Расширенная неопределённость аттестованного значения СО (k=2), %
Массовая доля воды	14,70 − 15,00	± 0,10	0,10

Срок годности установлен 12 месяцев.

5.1.2 Стандартные образцы чистых веществ - фармацевтических субстанций

В большинстве случаев при установлении чистоты (называемой также «массовой доли основного вещества», «массовой долей действующего вещества») стандартных образцов – фармацевтических субстанций целесообразным является применение метода материального баланса «100 % минус сумма примесей», основанного на характеризации стандартного образца по результатам измерений отдельных групп примесей [190], одна из примесей, и значительная, вода. Использование данного косвенного способа оценки массовой доли основного вещества позволяет, во-первых, подтвердить результаты, получаемые титриметрией (или другим методом, применяемым при прямом установлении чистоты, но все же, другие методы, отличные от титриметрии, применяются реже), во-вторых, проверить реализуемость методов оценки всех примесей, и, в-третьих, обеспечить прослеживаемость аттестованных значений СО. Пример данного подхода к установлению чистоты СО фармацевтических субстанций методом материального баланса, при котором учитывается вода, как одна из примесей изложен в [13а]. В качестве материала СО выбрана субстанция тиамина гидрохлорида (3-[(4-Амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-тиазол-3-ий хлорида гидрохлорид (1:1), $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$), представляющая собой белый кристаллический порошок. В таблице 5.8 приведены методы, привлеченные при характеризации СО и выбранные в соответствии с фармакопейной статьей ФС.2.1.0188.18 «Тиамина гидрохлорид» [237].

Таблица 5.8 – Допустимые значения массовой доли примесей и основного вещества в субстанции тиамина гидрохлорида

Показатель	Допустимые значения массовой доли, %	Метод измерений
Родственные примеси	не более 1,0	Высокоэффективная жидкостная хроматография
Вода	не более 5,0	Титрование по методу Карла Фишера
Сульфатная зола	не более 0,1	Термогравиметрия
Остаточные органические растворители [204]	По классам токсичности 1 класс: до 2 – 4 ppm 2 класс: до 50 – 3000 ppm 3 класс: до 5000 ppm	Газовая хроматография Потеря в массе при высушивании
Основное вещество	не менее 98,5 и не более 101,0 % тиамина гидрохлорида $C_{12}H_{17}ClN_4OS \cdot HCl$ в пересчете на безводное и свободное от остаточных растворителей вещество	Титриметрия

Массовую долю основного вещества в субстанции тиамина гидрохлорида $W_{ОВ_1}$ косвенным способом рассчитывала по формуле

$$W_{ОВ_1} = 100 - (W_{РП} + W_{H_2O} + W_{СЗ} + W_{ООР}), \quad (5.10)$$

где $W_{РП}$ – массовая доля родственных примесей;

W_{H_2O} – массовая доля воды;

$W_{СЗ}$ – массовая доля сульфатной золы;

$W_{ООР}$ – массовая доля остаточных органических растворителей.

Сводные результаты измерений массовой доли групп примесей в субстанции тиамина гидрохлорида и рассчитанное значение массовой доли основного вещества в соответствии с уравнением (5.10) представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Результаты характеризации СО тиамина гидрохлорида

Группа примесей	Измеренные значения массовой доли, %	Расширенная неопределенность (k = 2), %
Родственные примеси	0,116	0,010
Потеря в массе при высушивании	2,50	0,08
Сульфатная зола	0,012	0,009
Остаточные органические растворители	учитываются совместно, как показатель потеря в массе при высушивании	учитываются совместно, как показатель потеря в массе при высушивании
Вода		
Тиамина гидрохлорид	97,37	0,08

Зачастую для фармацевтических субстанций в качестве дополнительных методов, для уточнения результатов измерений содержания воды и остаточных органических растворителей, привлекались методы термогравиметрического анализа с масс-спектрометрическим детектированием (ТГА-МС), а также методы высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием (ВЭЖХ-ДМД) и газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

На достаточно солидном списке субстанций (таблица 5.10) в работах [18а, 19а] показано применение дополнительных методов при характеризации (установлении чистоты) стандартных образцов. При рассмотрении результатов определения воды, остаточных органических растворителей и массовой доли основного вещества можно заключить, что гравиметрический метод определения воды высушиванием при температуре 105 °С действительно не всегда применим по следующим причинам. Во-первых, метод позволяет определять содержание воды только в сумме с

другими летучими компонентами, содержащимися в субстанции помимо воды, такими как остаточные органические растворители (ООР), а также летучие неорганические соединения. Во-вторых, высушивание может приводить к разложению или окислению веществ. В-третьих, некоторые субстанции имеют низкие температуры плавления и при нагревании до 105 °С происходит их плавление, вероятна частичная деструкция. Применение способа высушивания в вакууме позволяет снизить температуру сушки до 60 °С, но и в этом случае определение воды по потере в массе при высушивании не всегда бывает применимо, так как субстанция может содержать ООР, имеющие низкие температуры кипения, испарение которых при высушивании, особенно в вакууме, также происходит. Использование титрования реактивом Фишера ограничено возможностью протекания побочных реакций (даже, например, для случая субстанций, представленных кристаллогидратами), или ограничено нерастворимостью субстанции в метаноле.

Таблица 5.10 – Результаты определения воды и идентификации ООР в фармацевтических субстанциях – при характеризации СО

Субстанция	Температура плавления, °С	Потеря в массе при высушивании, %	Массовая доля воды по Фишеру, %	Идентификация ООР
1	***2***	***3***	***4***	***5***
Азитромицина дигидрат	126	4,24	4,48	2-пропанол, пропан-2-он
Ибупрофен	75-78	0,24	-	не обнаружено
Лозартан калия	264-268	0,14	-	не обнаружено
Флуконазол	138-140	-	0,15	не обнаружено
Бисопролола фумарат	101-105	0,08	0,04	2-пропанол, пропан-2-он
Клопидогрела сульфат	210	-	0,11	не обнаружено
Пропранолола гидрохлорид	163-166	0,067	-	2-пропанол

Окончание таблицы 5.10.

1	*2*	*3*	*4*	*5*
Эналаприла малеат	142-147	0,053	0,031	не обнаружено
Омепразол	156	0,088	-	не обнаружено
Каптоприл	106	0,071	-	не обнаружено
Ацикловир	255	5,19	5,48	не обнаружено
Амброксола гидрохлорид	238-242	0,077	-	2-пропанол
Аспирин	135	0,44	0,023	этановая кислота
Гликлазид	181	0,061	-	этилэтаноат
Диклофенак натрия	283-285	<0,001	0,052	пропан-2-он
Дротаверина гидрохлорид	208-212	0,19	0,23	не обнаружено
Кетопрофен	94-97	0,063	0,013	не обнаружено
Метронидазол	160,5	0,43	0,13	не обнаружено
Пиридоксина гидрохлорид	207	0,047	-	не обнаружено
Прокаина гидрохлорид	154-158	0,021	-	не обнаружено
Рибоксин (инозин)	218	0,46	-	1-бутанол
Цианокобаламин	>300	3,16	3,46	пропан-2-он
Кеторолака трометамин	165-169	0,014	-	пропан-2-он
Левофлоксацина гемигидрат	99-101	2,49	2,61	этанол
Лидокаин	74-79	-	6,33	пропан-2-он
Лоратадин	134-136	0,036	0,012	этилэтаноат
Метформина гидрохлорид	222-226	0,045	-	диметиламин
Парацетамол	168-172	0,072	-	не обнаружено
Тиамина гидрохлорид	245-248	2,50	2,62	этанол
Цетеризина дигидрохлорид	223	0,21	0,074	пропан-2-он
Лозартана примесь G	163	0,056	0,0061	метилбензол
Пропранолол примесь А	99-101	0,18	0,070	дихлорметан

Примером разработки СО фармацевтической субстанции, являющейся кристаллогидратом, является разработка СО моногидрата лактозы.

В качестве материала СО выбран высокочистый реактив *D*-лактозы моногидрата для биохимии производства фирмы Merck (Германия), основные свойства которого представлены в таблице 4.15.

Материал СО был тщательно перемешан и расфасован массой от 5 до 10 г в стеклянные флаконы с герметичной крышкой, прошедшие предварительную УФ-обработку в течение 30 минут. Фасовку материала СО осуществляла в боксе абактериальной воздушной среды БАВнп-01-«Ламинар-С»-1,2.

Количественное определение массовой доли основного вещества (моногидрата лактозы) в материале СО было выполнено методом йодометрического титрования. Чистоту материала СО оценила через сопоставление пропорциональной зависимости между расчетно-экспериментальным и теоретическим значениями кристаллизационной воды. Исследование однородности и стабильности материала СО проводила с учетом положений ГОСТ ISO Guide 35 [181] по схеме однофакторного дисперсионного анализа аналогично разработке СО дигидрата молибдата натрия (5.1.1). Значения метрологических характеристик СО представлены в таблице 5.11. Результаты разработки представлены в публикации [13а].

Таблица 5.11 – Метрологические характеристики ГСО 11820-2021

Аттестуемая характеристика	Аттестованное значение, %	Границы абсолютной погрешности аттестованного значения (при P = 0,95), %	Абсолютная расширенная неопределенность аттестованного значения (при P = 0,95, k = 2), %
Массовая доля основного вещества	99,7	±0,7	0,7
Массовая доля воды	5,35	±0,20	0,20

Срок годности экземпляра установлен равным 12 месяцев.

5.1.3 Стандартные образцы пищевых продуктов и продовольственного сырья

Разработка СО состава мясных продуктов невозможна в силу неоднородности и короткого срока годности материала. Для возможности создания СО пищевых продуктов, которые были бы применимы для анализаторов, основанных на методе ИК спектроскопии, для контроля точности результатов анализов, проводимых рутинными термогравиметрическими методами, было решено в качестве материала СО выбрать лиофилизированные пищевые продукты.

По представленной в данной работе методологии были впервые разработаны СО лиофилизированных мясных продуктов [20а].

Для подготовки однородного по составу и по содержанию воды материала СО состава мяса, были выполнены следующие операции:

- мясо освобождается от костей;

- разрезается на кусочки размером сторон не более 4 мм и тщательно перемешивается;

- мясо охлаждается до температуры (0 … +2) °С и измельчается в до размера частиц не более 100 мкм;

- измельченное мясо распределяется равномерно по трем лоткам, соответствующим трем полкам сушилки, и замораживается до температуры минус 28 ºС.

- проводится предварительная лиофилизация при температуре минус 28 ºС, давлении 0,47 мбар в течение 12-15 часов.

- мясо тщательно перемешивается и проводится повторная лиофилизация при температуре минус 40 ºС, давлении 0,040 мбар в течение 8 часов.

- лиофилизированное мясо повторно измельчается и просеивается на сито с номинальными размерами ячеек 0,500 мм.

- проводится окончательная лиофилизация материала образца при температуре минус 40 ºС, давлении 0,040 мбар в течение 8 часов.

Результаты расчета потери массы образца мяса кур для каждого лотка (каждой полки) в процессе лиофильной сушки представлены в таблице 5.12.

После чего подготовленный материал – может быть объединен (со всех трех лотков), а могут быть использованы отдельно. Проверка однородности проведена в соответствии с алгоритмом, приведенным в 2.2.1, основанным на [237].

Таблица 5.12 – Результаты расчета потери массы в процессе лиофилизации

№ полки	Масса пустого лотка, г	Масса лотка с образцом до лиофилизации, г	Масса лотка с образцом после лиофилизации, г	Потеря массы образца после лиофилизации, %	Относительное СКО потери в массе между полками, %
1 ЭТАП					
1	245,20	455,65	389,95	31,22	14,1
2	246,70	479,85	418,85	26,16	
3	243,65	497,35	437,05	23,77	
2 ЭТАП					
1	245,00	340,35	319,80	21,55	15,2
2	246,00	362,60	329,70	28,22	
3	243,20	378,55	339,85	28,59	
3 ЭТАП					
1	245	320,75	318,25	3,30	0,60
2	246	330,4	326,65	4,44	
3	243,2	340,4	336,95	3,55	
ОБЩЕЕ ЗА 3 ЭТАПА					
1	245,20	455,65	318,25	65,29	1,33
2	246,70	479,85	326,65	65,71	
3	243,65	497,35	336,95	63,22	

РМ определения массовой доли воды в лиофилизированных продуктах был использован при разработке стандартных образцов утвержденного типа, приведенных в таблице 5.13.

Таблица 5.13 – СО состава пищевых продуктов сублимационной сушки

Номер ГСО	Индекс СО	Описание СО
ГСО 11274-2019	МП-1-1 СО УНИИМ	Мясо свинины вареное
ГСО 11275-2019	МП-1-2 СО УНИИМ	Мясо говядины вареное
ГСО 11276-2019	МП-1-3 СО УНИИМ	Мясо птицы (куриное белое)
ГСО 11687-2021	РП-1 СО УНИИМ	Филе минтая

В данных стандартных образцах по РМ определения воды были установлены однородность, стабильность, содержание воды, а аттестованные характеристики – массовая доля азота (белка), жира, пересчитываются на сухое состояние. Экземпляр СО представляет собой измельченный продукт сублимационной сушки, расфасованный в двойные герметичные полиэтиленовые или металлизированные пакеты. Фасовка стандартного образца осуществляется от 20 г (количество, необходимое для воспроизведения всех заявленных характеристик СО) до 100 г в зависимости от требований заказчика. Метрологические характеристики стандартных образцов представлены в таблицах 5.14 и 5.15.

Таблица 5.14 – Метрологические характеристики СО состава мясных продуктов сублимационной сушки ГСО 11274-2019/ ГСО 11276-2019

Аттестуемая характеристика	Индекс СО	Интервал допускаемых аттестованных значений СО, %	Границы допускаемых значений абсолютной погрешности (расширенной неопределенности) аттестованного значения (при P = 0,95), %
Массовая доля влаги	МП-1-1	0,20 – 4,00	± 0,08
	МП-1-2		
	МП-1-3	4,00 −10,00	± 0,20
Массовая доля азота[1]	МП-1-1	3,20 – 15,20	± 0,24
	МП-1-2		
	МП-1-3		
Массовая доля белка[1,2]	МП-1-1	20,0 – 95,0	± 1,5
	МП-1-2		
	МП-1-3		
Массовая доля жира[1]	МП-1-1	5,0 – 15,0	± 0,7
	МП-1-2		
	МП-1-3	15,0 – 40,0	± 1,0

Примечания:
[1]Значения указаны в пересчете на абсолютно-сухое вещество.
[2]Коэффициент пересчета массовой доли азота на массовую долю белка – 6,25.

Таблица 5.15 – Метрологические характеристики СО состава филе минтая сублимационной сушки ГСО 11687-2021

Аттестуемая характеристика	Интервал допускаемых аттестованных значений СО, %	Границы допускаемых значений абсолютной погрешности аттестованного значения СО при P=0,95, %	Допускаемые значения расширенной неопределенности аттестованного значения СО при k=2, %
Массовая доля влаги	1,0 − 10,0	± 0,2	0,2
Массовая доля азота[1]	11,20 – 15,84	± 0,08	0,08
Массовая доля белка[1,2]	70,0 – 99,0	± 0,5	0,5
Массовая доля жира[1,3]	1,0 – 15,0	± 0,4	0,4
Примечания: [1]Значения указаны в пересчете на абсолютно-сухое вещество. [2]Коэффициент пересчета массовой доли азота на массовую долю белка – 6,25. [3]Сумма экстрагированного связанного и свободного жиров.			

Сроки годности СО состава пищевых продуктов сублимационной сушки с аттестованными значениями массовой доли воды установлен 6 месяцев. Выпуск указанных СО производится на постоянной основе, СО широко востребованы, результаты применения СО в сферах распространения государственной системы обеспечения единства измерений опубликованы [21а-29а].

5.2 Установление метрологических характеристик стандартизованных методик

5.2.1 Уточнение параметров измерений, установленных в методиках. Оценка характеристик уточненной методики

Одним из назначений референтных методов является установление характеристик правильности рутинных методик измерений. Так, разработанный референтный метод определения воды в углях был использован для корректировки параметров сушки, установленных межгосударственным стандартом ГОСТ 11014-2001 «Угли бурые, каменные,

антрацит и горючие сланцы. Ускоренные методы определения влаги» [240]. Для полноты выделения воды из углей бурых высокого влагосодержания, при этом, во избежание ситуации возможного окисления каменных углей были установлены параметры сушки – уточнены требования к воздухообмену в камере сушки (установлено требование применения шкафов сушильных с принудительной вентиляцией), диаметру бюкс, увеличено время сушки для углей высокого влагосодержания. Метрологические характеристики стандартизованной методики установлены с применением референтного метода в качестве методики сравнения в соответствии с разделом 7 [216]. В качестве объектов исследований были выбраны угли разных марок и, соответственно, разных влагосодержаний (таблица 5.16), подготовленных для определения общей влаги – т.е. размером частиц не более 3 мм.

Таблица 5.16 – Пробы углей, использованных для корректировки параметров сушки в стандартизованной методике

Уголь, марка	Диапазон содержания воды в угле
Уголь бурый Б	от 40 до 47
Уголь бурый Б	от 8 до 11
Лигнит	от 30 до 35
Уголь каменный Д	от 13 до 19
Уголь каменный КО	от 2 до 8
Уголь каменный Ж+ГЖ	от 7 до 10
Антрацит	от 10 до 14

Результаты исследований опубликованы [14а, 15а], а также в формате изменений к ГОСТ 11014-2001 [241] введены в действие на территории РФ с 01.12.2017 (ИУС № 8, 2017 г.) Приказом Росстандарта от 26.04.2017 N 326-ст.

5.2.2 Разработка и установление характеристик экспрессных методик

5.2.2.1 В процессе работы над корректировкой межгосударственного стандарта, регламентирующего экспрессные методы определения воды в

углях, была предложена разработка еще одного экспрессного метода определения воды, не требующего внимания оператора на каждом этапе анализа, и менее длительного – метода термогравиметрического инфракрасного.

Для разработки экспрессной методики был проанализирован рынок ИК ТГ влагомеров, государственный реестр средств измерений утвержденного типа и частота проводимых поверок, отображаемых в Федеральных государственных информационных системах. Были выбраны следующие влагомеры с различными типонагревателями

- нагреватель в керамической оболочке – инфракрасные термогравиметрические влагомеры MA-45, MA-150, MA 160 производства фирмы «Sartorius Weighing Technology GmbH» (Германия);

- нагреватель в металлической оболочке – ТЭН – термогравиметрические анализаторы MA-30, MA-35 производства фирмы «Sartorius Weighing Technology GmbH» (Германия), измеритель влажности весовой MJ33 производства фирмы «Mettler Toledo International» (Швейцария);

- галогеновый нагреватель – анализаторы влажности HR83, HG63, HX204, производства фирмы «Mettler Toledo International» (Швейцария).

А также со следующими характеристиками:

- наибольший предел взвешивания – не менее 30 г;
- цена наименьшего разряда в единицах массы – не более 0,001 г;
- предел абсолютной погрешности взвешивания – не более 0,005 г;
- диапазон задаваемых температур сушки – от 50 ºС до 160 ºС;
- дискретность задаваемых температур сушки – 1 ºС;
- кюветы (бюксы) алюминиевые для размещения анализируемого образца, диаметром не менее 90 мм.

Выбор характеристик взвешивания влагомеров обоснован необходимостью достаточно точного, непрерывного измерения потери массы

– не скачкообразного и дискретностью, которая может обеспечить расчет результата измерений массовой доли воды до сотых процента.

Выбор кюветы алюминиевой и ее диаметра – обусловлен особенностью воздействия ИК излучения на вещество (невысокая проникающая способность ИК излучения), а также выявленное ранее при работах с углями влияние толщины слоя угля на повторяемость получаемых результатов определения воды.

Для разработки экспрессных методик были выбраны пробы углей, указанные в таблице 5.16.

Методами математического поиска была выбрана масса навески, равная (10,0 ± 0,5) г. Температуры сушки выбирались по следующим критериям – от 110 °С до 140 °С, нижняя температура обусловлена необходимостью подвода достаточного количества энергии для перехода воды выхода воды из жидкого в парообразное состояние и дальнейшего удаления из объема угля, температура 140 °С представляет собой ограничение сверху, обусловленное обеспечением безопасности – исключением возможного самовозгорания угля.

Подготовленная проба угля на первом этапе подвергалась проверке пробоподготовки, как показано в 3.2.2. План проводимых экспериментов по определению параметров методики измерений на влагомере каждого типа был составлен в соответствии с [242-245, 270, 271] и кратко представлен ниже.

Проводила определение массовой доли влаги четырех групп навесок угля по четыре навески в каждой группе согласно при следующих условиях:

– температура сушки - 110 °С, 120 °С, 130 °С;

– время сушки - до постоянной массы (режим "0.0 min").

Далее вычисляла следующие величины: среднее значение результатов определений в группе и дисперсию в группе при температуре $\boldsymbol{T}_i$

$$\boldsymbol{W}_{\boldsymbol{T}i} = \frac{1}{n_i}\sum_{j=1}^{n_i} W_{Tij} \qquad (5.10)$$

$$S_{Ti}^2 = \frac{1}{n_i - 1}\sum_{j=1}^{n_i} (W_{Ti}-W_T)^2 \qquad (5.11)$$

где i=1...n,

$\boldsymbol{W_{Ti}}$ – результат определения в группе при температуре,

$\boldsymbol{S_{Ti}}$ - дисперсия в группе при температуре $\boldsymbol{T_i}$,

$\boldsymbol{W_{ij}}$ - результат единичного определения массовой доли воды в j - навеске, полученной при температуре сушки $\boldsymbol{T_i}$.

Далее проверяла гипотезу о равенстве дисперсии $\boldsymbol{S_i}$. Если эта гипотеза не подтверждается, то измерения проводила заново. При этом более тщательно проводила пробоподготовку и измерения, добиваясь одинаковых условий (кроме температуры сушки) их проведения.

Если гипотеза о равенстве дисперсий $\boldsymbol{S_i}$ принимается, то рассчитывала величины:

$$\boldsymbol{n} = \sum_{i=1}^{m} n_i \qquad (5.12)$$

$$\boldsymbol{W_T} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{m}\sum_{j=1}^{n_i} W_{Tij} \qquad (5.13)$$

$$S_{1T}^2 = \frac{1}{m-n}\sum_{i=1}^{m}(n_i - 1)S_{Ti}^2 \qquad (5.14)$$

$$S_{2T}^2 = \frac{1}{m-1}\sum n_i\ (W_{Ti}-W_T)^2 \qquad (5.15)$$

$$\boldsymbol{F_T} = \frac{S_{2T}^2}{S_{1T}^2} \qquad (5.16)$$

где n - количество навесок в m группах,

$\boldsymbol{W}$ – среднее значение по всем группам,

$\boldsymbol{S_{1T}}$ - средняя внутригрупповая дисперсия,

$\boldsymbol{S_{2T}}$ - дисперсия между группами,

$\boldsymbol{W}i$ и $\boldsymbol{S}i$ рассчитывают по формулам (5.10) и (5.11) соответственно.

Если выполняется неравенство

$$\boldsymbol{F_T} \le \boldsymbol{F}_{\alpha}\text{, m-1, n-m} \qquad (5.17)$$

то температура сушки ***Тс*** = ***Т*** *i*.

Если неравенство (5.17) не выполняется, то измерения повторяла при меньших температурах сушки, до тех пор, пока не будет выполняться неравенство.

Проверка температурных режимов осуществляла сразу для двух проб с разными значениями влаги по диапазону.

Примером получаемых результатов и иллюстрацией выбора параметров работы влагомера (температуры сушки) могут служить данные, приведенные в таблицах 5.17, 5.18 и 5.19. При результатах, полученных по референтному методу, для проб №1 и № 2 соответственно, равных, 3,2% и 8,2%.

Таблица 5.17 – Результаты, полученные при выборе температуры 115°С

№ п/п	Результаты единичных определений на влагомере, W_{MA}, **%**		Режим работы влагомера
	Проба №1	Проба №2	
1	3,10	8,01	Температура сушки 115 °С, Критерий остановки: auto Масса навески: (10,0 ± 0,5) г
2	2,98	7,71	
3	3,01	7,89	
4	2,80	7,92	
	W_{MA} **= 3,0** $W_{MA} - \bar{W}_1 =$ **-0,2**	W_{MA} **= 7,9** $W_{MA} - \bar{W}_2 =$ **-0,3**	

Таблица 5.18 – Результаты, полученные при выборе температуры 140 °С

№ п/п	Результаты единичных определений на влагомере, W_{MA}, **%**		Режим работы влагомера
	Проба №1	Проба №2	
1	3,42	8,64	Температура сушки **140 °С**, Критерий остановки: auto Масса навески: (10,0 ± 0,5) г
2	3,55	8,39	
3	3,38	8,54	
4	3,39	8,58	
	W_{MA} **= 3,44** $W_{MA} - \bar{W}_1 =$ *+0,24*	W_{MA} **= 8,54** $W_{MA} - \bar{W}_2 =$ **+0,34**	

Таблица 5.19 – Результаты, полученные при выборе температуры 130 °С

№ п/п	Результаты единичных определений на влагомере, W_{MA}, **%**		Режим работы влагомера
1	3,12	7,90	Температура сушки **130 °С**, Критерий остановки: auto Масса навески: (10,0 ± 0,5) г
2	3,04	7,83	
3	2,95	7,92	
4	2,90	7,62	
	W_{MA} **= 3,00** $W_{MA} - \bar{W}_1 =$ **-0,2**	W_{MA} **= 7,8** $W_{MA} - \bar{W}_2 =$ **-0,4**	

Выбранные параметры сушки при определении массовой доли влаги в углях с помощью ИК ТГ влагомеров с различными инфракрасными излучателями представлены в таблице 5.20.

Таблица 5.20 – Выбранные параметры сушки при определении массовой доли влаги в углях с помощью ИК ТГ влагомеров с различными инфракрасными излучателями

Масса навески, г	Температура сушки, °С			Критерий остановки сушки
	Нагреватель в металлической оболочке (ТЭН)	Нагреватель в керамической оболочке	Галогеновый нагреватель	
10,0 ± 0,5	100	130	130	Автомати-ческий

Характеристики точности методики установлены с применением референтного метода в соответствии с разделом 7 [216], характеристики прецизионности оценены по межлабораторному эксперименту с участием шести лабораторий и трех проб – уголь бурый, уголь каменный и антрацит (соответствующих области применения стандарта). Разработанный ИК ТГ

метод обеспечивает получение результатов измерений массовой доли влаги в углях в диапазоне от 1 % до 50 % массовой доли влаги с абсолютными погрешностями, не превышающими значений, указанных в таблице 5.21.

Таблица 5.21 – Значения показателей точности, повторяемости и воспроизводимости ИК ТГ метода определения массовой доли влаги

Показатель повторяемости (среднее квадратическое отклонение повторяемости) σ_r	Показатель воспроизводимости (среднеквадратичное отклонение воспроизводимости) σ_R	Показатель точности (границы, в которых находится абсолютная погрешность измерения с вероятностью P=0,95) $\pm\Delta$
0,35	0,50	1,2

В рамках разработки проведена оценка возможности применения ИК ТГ метода измерений массовой доли влаги в углях в качестве альтернативного основному воздушно-тепловому методу по ГОСТ Р 52911 [239] в соответствии с ГОСТ ИСО 5725-6 [271].

Разработанная методика была предоставлена в действующую лабораторию и опробована на трех угольных разрезах при добыче угля каменного Кузнецкого бассейна, было проанализировано более 100 рабочих проб, для исключения грубых ошибок в проведении анализа ИК ТГ методом пробу дополнительно анализировали методом по стандартизованным методом воздушно-тепловой сушки по ГОСТ 11014 [240], пример полученных данных представлен в таблице 5.21. Результаты опробования разработанной методики позволили сделать вывод о возможности стандартизации.

Таблица 5.21 – Результаты, полученные при внедрении ИК ТГ метода определения массовой доли воды

Номер и шифр пробы	Результаты определения воды с использованием ИК ТГ			Результаты определения по ГОСТ 11014 [240]			Расхождение между результатами параллельных определений ИК ТГ методом	Оценка погрешности
	Результат 1	Результат 2	Среднее значение	Результат 1	Результат 2	Среднее значение		
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
6929 ДГОМСШ	8,9	8,86	8,88	8,66	8,78	8,72	0,04	0,16
6937 ДГОМСШ	10	9,86	9,93	9,66	9,58	9,62	0,14	0,31
2552 ДГР	10,7	10,67	10,69	10,39	10,44	10,42	0,03	0,27
2553 ДГР	11,7	11,56	11,63	11,43	11,56	11,50	0,14	0,13
2555 ДГР	10,4	10,22	10,31	10,09	10,11	10,10	0,18	0,21
2556 ДГР	10,65	10,61	10,63	10,42	10,38	10,40	0,04	0,23
С 3838	9,8	9,78	9,79	9,64	9,68	9,66	0,02	0,13
У849	10,18	10,16	10,17	9,98	9,99	9,99	0,02	0,19
2703 ДГОМСШ	9,7	9,66	9,68	9,55	9,51	9,53	0,04	0,15
2712 ДГР	11,03	10,97	11,00	10,81	10,8	10,81	0,06	0,20
2714 ДГР	11,06	11,01	11,04	10,76	10,73	10,75	0,05	0,29
6999 ДГР	11,19	11,09	11,14	10,77	10,81	10,79	0,1	0,35
С3961	10,11	10,06	10,09	9,98	9,93	9,96	0,05	0,13
С3962	8,73	8,86	8,80	8,64	8,66	8,65	0,13	0,15
С3964	13,12	13,1	13,11	13,02	12,95	12,99	0,02	0,13
Т 950	14,68	14,46	14,57	14,33	14,36	14,35	0,22	0,23

окончание таблицы 5.21

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Т 916 ДГОМСШ	10,6	10,56	10,58	10,35	10,38	10,37	0,04	0,22
С 3880	9,01	8,86	8,94	8,81	8,82	8,82	0,15	0,12
2760 ДГР	9,48	9,46	9,47	9,29	9,31	9,30	0,02	0,17
С 4037	13,00	12,96	12,98	12,81	12,79	12,80	0,04	0,18
С 4051	8,33	8,36	8,35	8,3	8,27	8,29	0,03	0,06
С 4052	11,19	11,26	11,23	11,01	11,11	11,06	0,07	0,17
С 4057	10,49	10,39	10,44	10,28	10,33	10,31	0,1	0,14
С 4063	8,9	8,84	8,87	8,81	8,79	8,80	0,06	0,07
С 4066	9,64	9,56	9,60	9,5	9,55	9,53	0,08	0,08
Максимальное расхождение между результатами параллельных определений ИК ТГ методом, %							**0,22**	
Нормированный предел повторяемости, %							**1,0**	
Максимальное отклонение результата определения воды ИК ТГ методом от результатов, полученных по ГОСТ 11014 [240], %							**0,35**	
Нормированное значение абсолютной погрешности, %							**1,0**	

Разработанная методика оформлена в ранге стандарта и представлена через технический комитет по стандартизации ТК 426 «Измерение влажности твердых и сыпучих веществ», а затем принята Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации по переписке (протокол № 81-П от 27 октября 2015 г.) с присвоением соответственно номера и наименования ГОСТ 8.649–2015 «Угли бурые, каменные и антрацит. Инфракрасный термогравиметрический метод определения общей влаги» [273].

5.2.2.2 Аналогичный комплекс работ был выполнен при разработке и стандартизации методики ГОСТ Р 8.894-2015 «ГСИ. Молоко и молочные продукты. Инфракрасный термогравиметрический метод определения

массовой доли влаги и сухого вещества» [274] (утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 сентября 2015 г. N 1291-ст).

5.3 Перспективные работы по применению разработанных референтных методов

5.3.1 Разработка модельных СО на основе кристаллогидратов

Разработка стандартных образцов дигидрата молибдата натрия (содержание воды от 14,8 % до 15,0 %) и моногидрата лактозы (содержание воды от 5,0 % до 5,5 %) стала существенным шагом вперед в разработке методического и метрологического обеспечения определения воды в чистых веществах, при этом достаточно интересной задачей остается создание набора СО, равномерно распределенных по диапазону измерений массовой доли воды. Поскольку в кристаллогидратах могут находиться разнообразное количество молекул воды – от количества, менее, чем одна (например, гемигидрат сульфата кальция $CaSO_4 \cdot 0.5H_2O$) до двадцати молекул воды (например, октадекагидрат метавольфрамата калия $K_6H_2W_{12}O_{40} \cdot 18H_2O$), то есть в широком диапазоне содержаний воды. При выборе материала СО должны быть учтены следующие факторы: высокая стабильность и однородность материала, температура удаления воды, соответствие количества удаленной воды химической формуле. Конечно же, наилучшим материалом для создания СО с указанными требованиями и с ожидаемым значением массовой доли воды являются кристаллогидраты. Как указывалось выше, в главах 1 и 4, в литературе приводятся данные о температурах кипения, кристаллизации, при этом сведения об условиях дегидратации кристаллогидратов солей щелочных и щелочноземельных металлов в справочной литературе зачастую отсутствуют, либо носят отрывочный, иногда противоречивый характер. С целью уточнения информации о разложении кристаллогидратов при нагревании необходимо

проведение дополнительных исследований с использованием метода ТГА-МС.

По результатам литературного анализа были выбраны кристаллогидраты, перечисленные в таблице 5.22. Выбор осуществлялся по следующим критериям:

1) температуры выхода воды менее 250ºС – чтобы разработанные СО могли быть использованы для контроля метрологических характеристик ИК ТГ влагомеров (для процедур валидации методик определения воды в лекарственных препаратах и субстанциях, а также в массах для таблетирования, требующих высокой точности в случаях отсутствия достаточного запаса для дополнительной ступени передачи единицы, а также применяемых для определения результатов пищевых продуктов и продовольственного сырья, особенности физико-химических и физических свойств и состава которых таковы, что нет возможности создания на их основе матричных СО, а организация контроля результатов необходима, и единственный вариант – прибегнуть к модельным веществам).

2) доступность вещества и (или) материала.

3) кристаллическая структура – аморфные вещества и материалы крайне сложно подготовить достаточными по неоднородности и стабильности.

Исследования температурной устойчивости кристаллогидратов проводились следующим образом. По термогравиметрической кривой (далее – ТГ-кривая) определялась потеря массы образца. На основе относительной потери массы образца рассчитывалось количество молекул воды, испаряющихся на определённом этапе нагрева. Выбранный режим измерений: температуры от 35 °С до 250 °С со скоростью нагрева 5 °С/мин; режим съёмки масс-спектрометра – мониторинг выбранных ионов, ожидаемых при воздействии на молекулу воды: (m/z=16, 17, 18). В качестве продувочного газа использовали азот. Для выхода ТГА-МС в рабочий режим, перед проведением измерений проводилась коррекция, т.е. измерение

базовой линии в условиях, идентичных условиям измерения, таким, как скорость нагрева, тип газа, скорость потока газа, тип тигля, геометрия и т.д. Примеры термограмм, полученных при анализе температурных характеристик кристаллогидратов, представлены на рисунках 5.1 – 5.5. На рисунках использованы следующие обозначения: зеленым цветом – изменение массы пробы при нагревании; темно-синим – сигнал масс-детектора для m/z=18 a.e.m.; голубым – сигнал масс-детектора для m/z=17 a.e.m., фиолетовым – сигнал масс-детектора для m/z=16 a.e.m., красным – тепловой эффект процесса. Приведена информация о полученном в результате эксперимента значении и теоретическом значении массовой доли воды в кристаллогидратах.

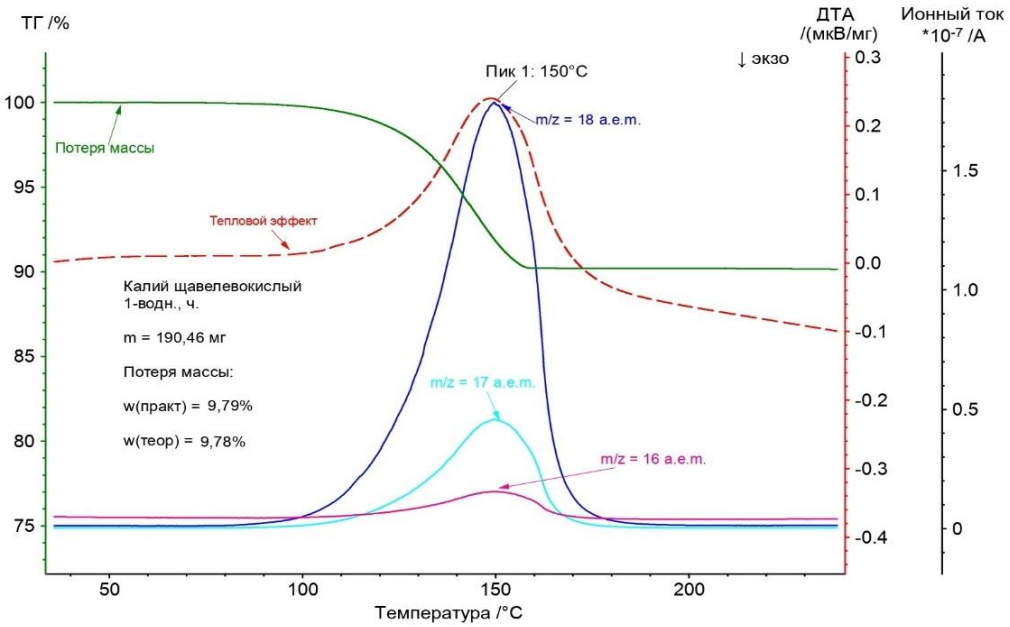


Рисунок 5.1 – Термограмма калия щавелевокислого 1-водного

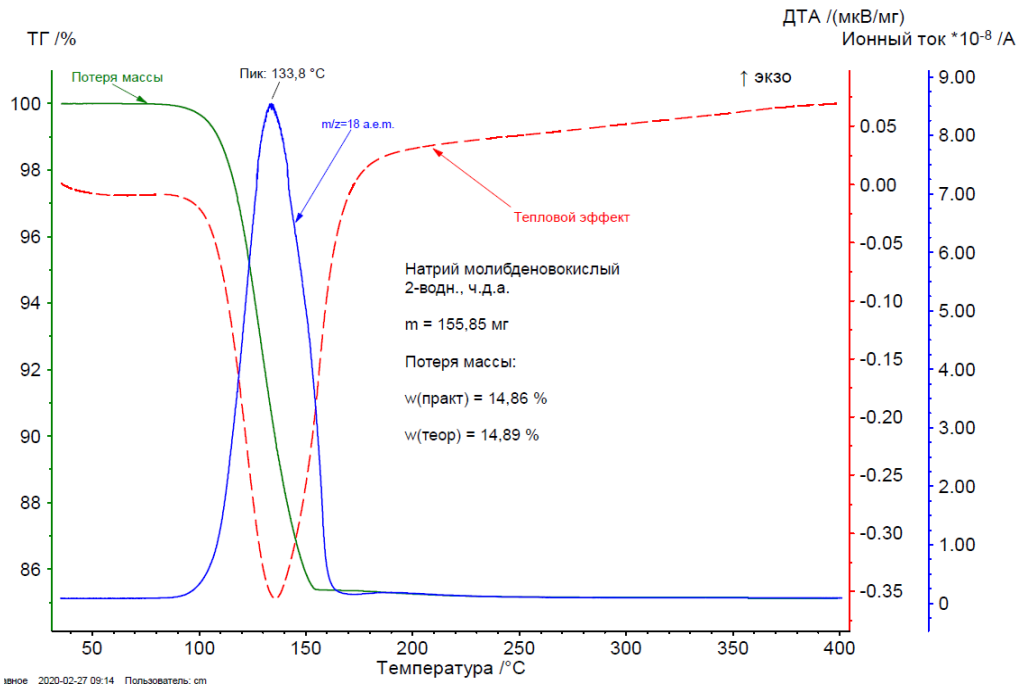


Рисунок 5.2 – Типичная термограмма натрия молибденовокислого 2-водного

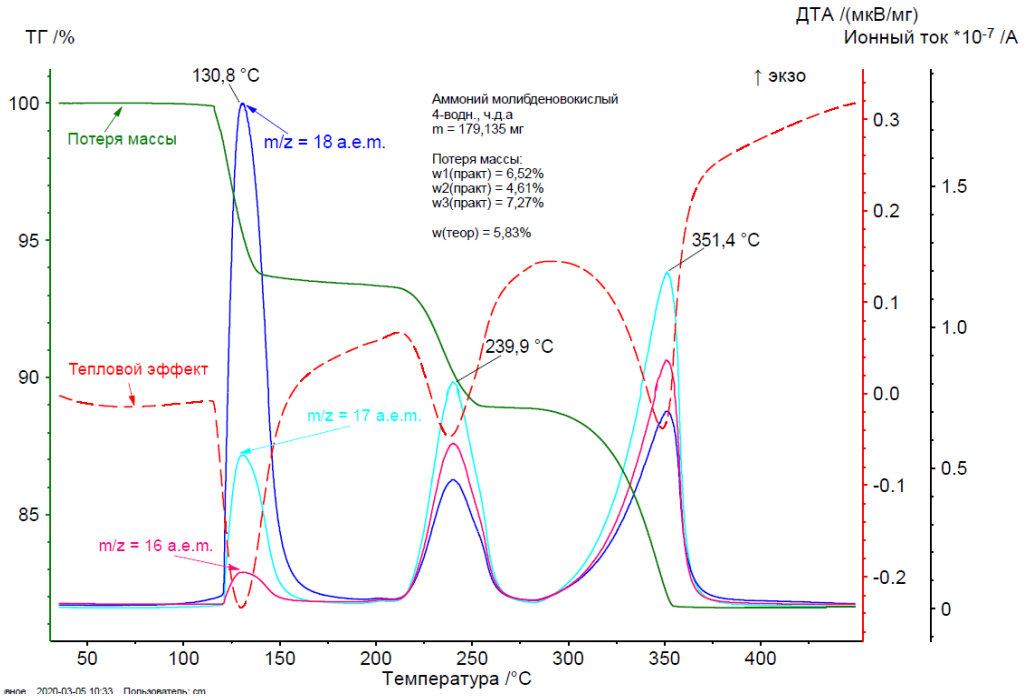


Рисунок 5.3 – Типичная термограмма аммония молибденовокислого 4-водного

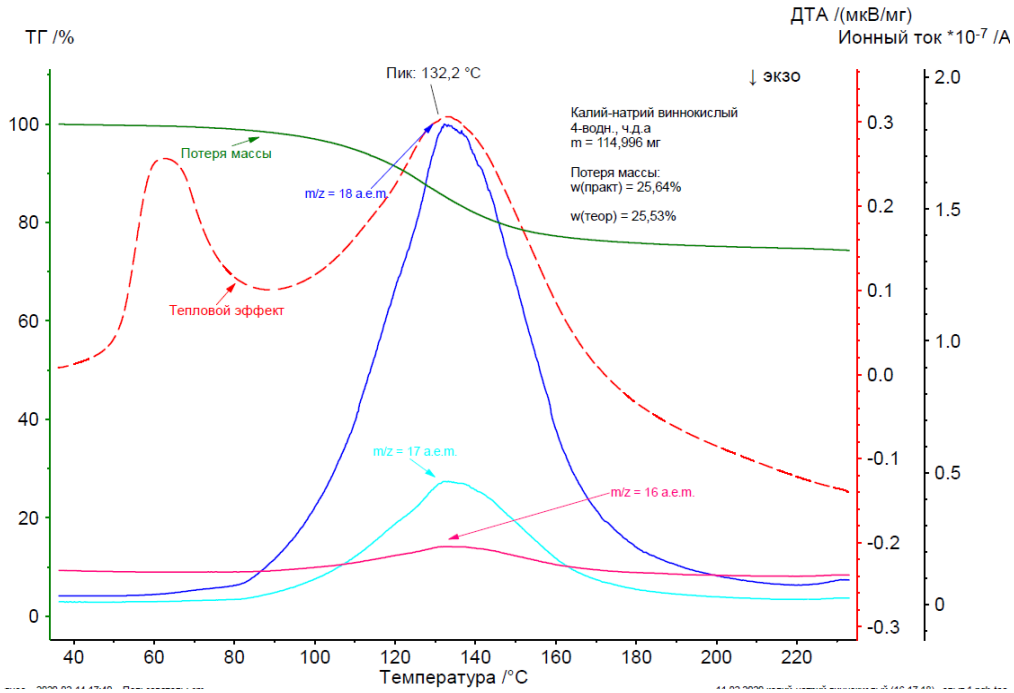


Рисунок 5.4 – Типичная термограмма калий-натрия виннокислого 4-водного

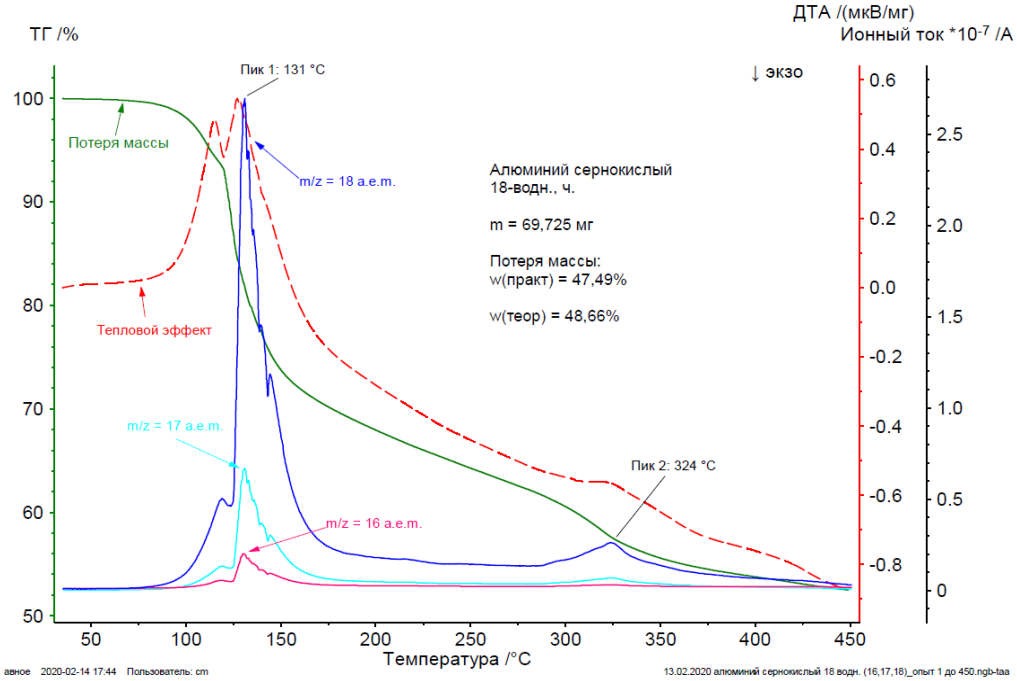


Рисунок 5.5 – Типичная термограмма алюминия сернокислого, 18 водного

Таблица 5.22 – Температуры дегидратации кристаллогидратов

Наименование кристаллогидрата (химическая формула)	Содержание воды, %		Результаты уточнения температурных параметров
	Эксперимен-тальное (по ТГА-МС)	Теоретическое (стехиометр.) [231]	
Тетрагидрат аммония молибденовокислого $(NH_4)_6Mo_7O_{24}\cdot 4H_2O$	6,52 4,61 7,27	5,83	Три экстремума выхода воды, при 131 °С, 240 °С и 351 °С. Завершение процесса дегидратации при 375 °С.
Моногидрат калия щавелевокислого $K_2C_2O_4\cdot H_2O$	9,79	**9,78**	Не подтверждены, эндотермический максимум процесса дегидратации соответствует 150 °С, завершение процесса дегидратации при 180 °С
Дигидрат натрия молибденово-кислого $Na_2MoO_4\cdot 2H_2O$	14,86	14,89	Эндотермический максимум дегидратации (две молекулы воды) соответствует 134 °С, завершение процесса при 160 °С.
Тетрагидрат калия-натрия виннокислого $KNaC_4H_4O_6 \cdot 4H_2O$	25,64	25,53	Подтверждены, эндотермический максимум, обусловленный дегидратацией моногидрата, зарегистрирован при 132 °С. Завершение процесса дегидратации при 200 °С.
Пентагидрат меди сернокислой $CuSO_4\ 5H_2O$	34,95	36,08	Не подтверждено, обнаружены экстремумы выхода воды при 112 °С, 134 °С, 146 °С, 262 °С и 268 °С. Завершение процесса дегидратации при 300 °С.

Окончание таблицы 5.22

Тригидрат натрия уксуснокислого $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$	38,48	**39,72**	Не подтверждено, обнаружены экстремумы выхода воды при 100 °С и 132 °С. Завершение процесса дегидратации при 170 °С.

Данные работы были начаты еще в 2016 г. и до сих пор не закончены [30а, 31а], поскольку 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 и т.д. При проводимых исследованиях отмечаются неточности, данный факт, в первую очередь, объясняется тем, большая часть справочных данных по характеристикам термостойкости важнейших химических соединений получена в прошлом веке, на оборудовании менее точном, не позволяющем регистрировать непрерывный процесс. Кристаллогидраты являются удобным материалом для создания СО, поскольку имеют неизменный химический состав с предсказуемым поведением, при этом они лишены так называемых «матричных» эффектов. Высокая чистота кристаллогидратов обуславливает высокую точность определения воды, а различное содержание молекул воды в составе – обеспечивает широкий диапазон по характеристике массовая доля воды. В таблице 5.23 предложены кристаллогидраты, которые могут быть использованы для создания СО в широком диапазоне содержаний воды.

Таблица 5.23 – Выбранные вещества для создания на их основе СО

Химическое вещество	Химическая формула	Вода, массовая доля, %
Оксалат кальция 1-водный	$CaC_2O_4 \cdot H_2O$	9,78
Калий щавелевокислый 1-водный	$K_2C_2O_4 \cdot H_2O$	12,33
Натрий молибденовокислый 2-водный	$Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$	14,89
Калий-натрий виннокислый 4-водный	$KNaC_4H_4O_6 \cdot 4H_2O$	25,53
Железный купорос 9-водный	$Fe_2(SO_4)_3 \cdot 9H_2O$	28,85
Медный купорос 5-водный	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	35,90
Натрий уксуснокислый 3-водный	$C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$	39,72
Алюминий сернокислый 18-водный	$Al_2(SO_4)_3 \cdot 18H_2O$	48,66
Магний сернокислый 7-водный	$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	51,17

5.3.2 Разработка модельных СО на основе пористых структур с привлечением данных сорбционной ёмкости, полученных экспериментально

Применение цеолитов в качестве материала-кандидата для создания СО содержания воды с восстанавливаемыми свойствами обусловлено следующими структурными особенностями цеолитов:

1) высокая степень гидратации, то есть способность адсорбировать значительное количество воды;

2) малая плотность и большая доля свободного объема в дегидратированных образцах;

3) стабильность кристаллической структуры после полной дегидратации;

4) способность к избирательному ионному обмену;

5) однородность каналов, имеющих диаметры молекулярных размеров;

6) способность адсорбировать водяной пар;

В исходном цеолите, при нахождении на воздухе, адсорбционные полости цеолита заполнены водой, то есть находятся в неустойчивом гидратированном состоянии. Вода внутри полостей может изменяться в широких пределах от жидкого состояния до отдельных молекул, координирующихся каркасным кислородом и катионами. По этой причине, перед использованием молекулярных сит, проводят предварительную термическую активацию. С целью активации молекулярных сит, например, путем нагревания или продувания газом, проводят дегидратацию (удаление) слабосвязанных молекул воды и сорбировавшихся органических веществ, что приводит к образованию регулярной пористой структуры молекулярных размеров. Как было описано ранее, для одних типов цеолитов характерно сужение пор после дегидратации, другие в результате дегидратации претерпевают существенные изменения, что приводит к разрушениям их кристаллической структуры. По этой причине, при выборе типа цеолита, решающим фактором, определяющим применение цеолита в качестве материала-кандидата в СО содержания воды, выступала неизменность его структуры после полной дегидратации.

Для целей исследования научный и практически-значимый интерес представляют синтетические молекулярные сита типа 3А, обладающие свойством обратимой дегидратации и способностью адсорбировать молекулы воды, которые по своим размерам не превышают диаметр входных окон, равный 0,3 нм. Структура каркаса молекулярного сита типа А представляет собой двойное 4-х членное кольцо. Молекулярные сита типа А относятся к формам с низким содержанием кремния. Процесс адсорбции воды на молекулярных ситах типа 3А обладает рядом характерных особенностей. Для большинства молекулярных сит типичным является резкий подъем изотерм в областях малых концентраций паров воды, при этом адсорбционная способность при давлении 130 – 260 Па близка к адсорбционной способности при максимальном насыщении. Даже в области низких давлений молекулярные сита типа 3А проявляют высокую

адсорбционную способность по воде. Еще одной характерной особенностью процесса адсорбции паров воды является то, что адсорбционная способность практически не зависит от температуры. При температуре 100 °С и давлении 1,3 кПа адсорбционная способность молекулярного сита достигает 15 – 16 г/100 г, даже при 200 °С она еще значительна – 4 г/100 г.

Экспериментальные исследования материала-кандидата в СО были проведены с использованием следующих методов: термогравиметрического анализа с масс-спектрометрическим детектированием (ТГА-МС), применяемая для установления температуры дегазации проб, а также с целью установления химического состава паро-газовой смеси, поглощенной молекулярным ситом при хранении; климатическая камера для насыщения молекулярного сита при заданной температуре и влажности с целью анализа сорбционных свойств; метод воздушно-тепловой сушки для определения остаточной воды и удаления сорбировавшихся органических веществ; метод вакуумной сушки для проведения дегазации молекулярного сита в вакууме с целью проверки предположения о полном освобождении пор и полноте их последующего заполнения, а также анализатор удельной адсорбции газов, удельной поверхности, удельного объема и размера пор твердых веществ и материалов, применяемый для установления сорбционных свойств цеолитов по воде и по азоту.

В качестве исследуемого материала-кандидата в СО содержания воды были выбраны молекулярные сита типа 3А в форме гранул, производства Sigma-Aldrich, США (Партия № 334286).

При проведении исследований сорбционной емкости в качестве начальной точки изотермы сорбции принималась остаточная вода в сухом веществе, последующих – равновесное содержание воды (далее – массовая доля воды) при заданных условиях окружающего воздуха.

Для получения изотерм сорбции молекулярного сита проводился полный цикл исследований по следующему алгоритму: предварительное высушивание материала до постоянной массы (активация молекулярного

сита); исследование кинетики процесса установления термодинамического равновесия между анализируемым материалом и воздушной средой в климатической камере; получение изотерм сорбции, проведение математической обработки полученных данных.

При нахождении на воздухе поровые полости исходного молекулярного сита заполнены внутрикристаллитной водой и сорбировавшимися извне органическими веществами, т.е. находятся в неустойчивом гидратированном состоянии. Поэтому, перед получением изотерм сорбции, в исходном молекулярном сите проводится процедура активации цеолитов путем дегазации пор (предварительное высушивание материала до постоянной массы). Существенным фактором в этом процессе является температура нагрева, как правило, это температура 200 °С. В результате получены цеолиты способные к регенерации (обратимой дегидратации) и работе в цикличном режиме. Среднее значение потери массы при термотренировке составило 9,27 %. Это сорбционная емкость материала-кандидата в СО при хранении в лабораторных условиях (температура воздуха около 23 °С, относительная влажность воздуха не более 40 %).

Информация о проведенном измерении сорбционной емкости по воде и по азоту приведена в таблицах 5.24 и 5.25, полученные изотермы сорбции / десорбции – приведены на рисунке 5.6.

Таблица 5.24 – Информация по полученным данным сорбционной емкости по воде

Данные эксперимента	
Температура анализа	22 °С
Масса навески	0,9097 г
Полученные результаты	
Удельная поверхность по БЭТ	439,8676 м²/г
Общий объем пор	0,294876 см³/г

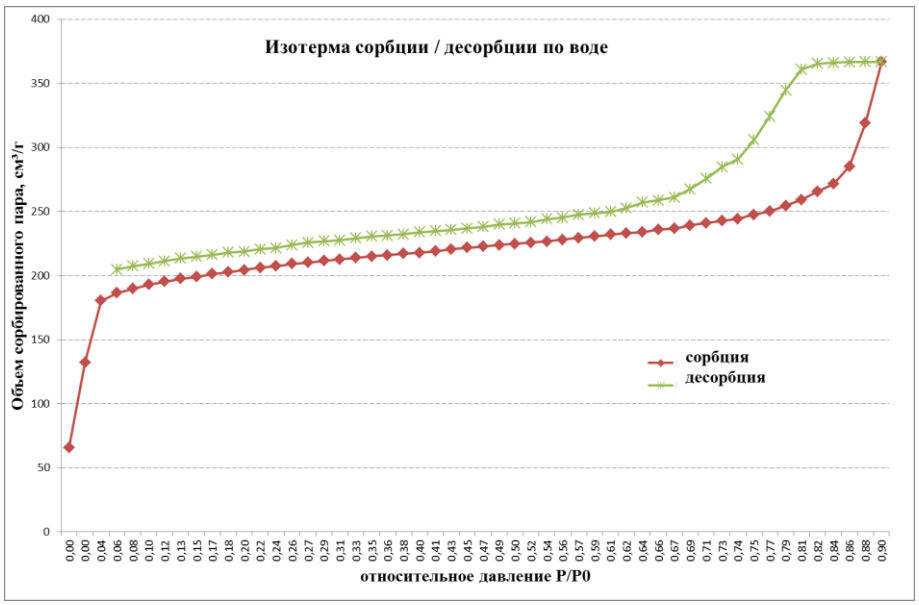


Рисунок 5.6 – Экспериментально полученная изотерма сорбции / десорбции молекулярных сит по воде

Таблица 5.25 – Информация к полученным данным сорбционной емкости молекулярного сита по азоту

Данные эксперимента	
Температура анализа	-185,880 °C
Масса навески	1,0218 г
Полученные результаты	
Удельная поверхность по БЭТ	31,3032 м²/г
Общий объем пор	0,142601 см³/г
Средний размер поры	182,2188 Å

Предельные значения массовой доли воды, достижимые при полном заполнении пор водой, приведены в таблице 5.26. Результаты, полученные в климатической камере и при определении сорбционной емкости по азоту, согласуются.

Таблица 5.26 – Предельные значения массовой доли воды, %

Методика определения	Массовая доля воды, %
Насыщение в климатической камере	15,15
Сорбционная емкость по азоту	14,73

По данным гравиметрической кривой ТГА – МС (рисунок 5.7), вода выходит полностью при температурах от 100 °C до 200 °C, с экстремумом при 150 °C. Повышение температуры до 500 °C не приводит к изменению

массы и видимым тепловым эффектам (см. рисунки 5.7, 5.8). По анализу масс-спектра выделяемой смеси можно выделить пики ионных токов для массовых чисел m/z=17 a.e.m., m/z=18 a.e.m. и незначительное выделение углекислого газа (массовое число m/z= 44 a.e.m.). Летучих компонентов, отличных от воды, из парогазовой смеси, выделяющейся при нагревании исследуемого материала, не обнаружено. Общая потеря массы, определенная не только по потере массы, но и по максимуму, выделившихся при нагреве до 200 °С молекул воды, составляет 16,50 %.

В продолжение данных работ предлагается проведение исследований с привлечением появившихся на рынке в последние годы анализаторов динамической сорбции паров, предназначенных для исследования характеристик сорбции и десорбции воды образцов при заданных значениях температуры и относительной влажности. Образец при анализе размещен на весах, при этом потери или прирост массы соответствуют десорбции или адсорбции воды. Камеры с контролируемой температурой / влажностью воздуху для весов и образца разделены, что обеспечивает точность и стабильность результатов взвешивания, следовательно, могут последовательно фиксироваться точки равновесия – прекращение поглощения / дегазации при заданных условиях.

Анализаторы данного типа, в сочетании с выполненными раннее работами [32а] могут быть использованы для исследований изотерм сорбции паров воды для следующих целей

– при исследованиях сорбционной емкости СО модельных веществ – цеолитов;

– при выборе условий (температура / относительная влажность) подготовки матричных СО с заданной массовой доли воды;

при разработке стандартных образцов многократного использования (циклов заполнения / обезвоживания / заполнения / обезвоживания)

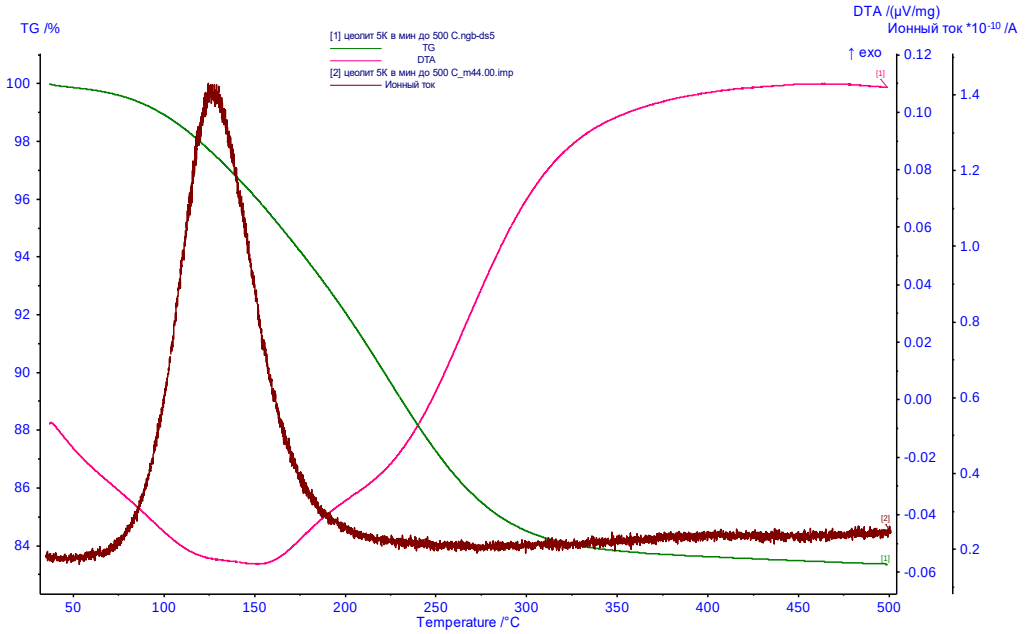


Рисунок 5.7 – Кривые потери массы, ионного тока и теплового эффекта процесса сушки, полученные ТГА – МС

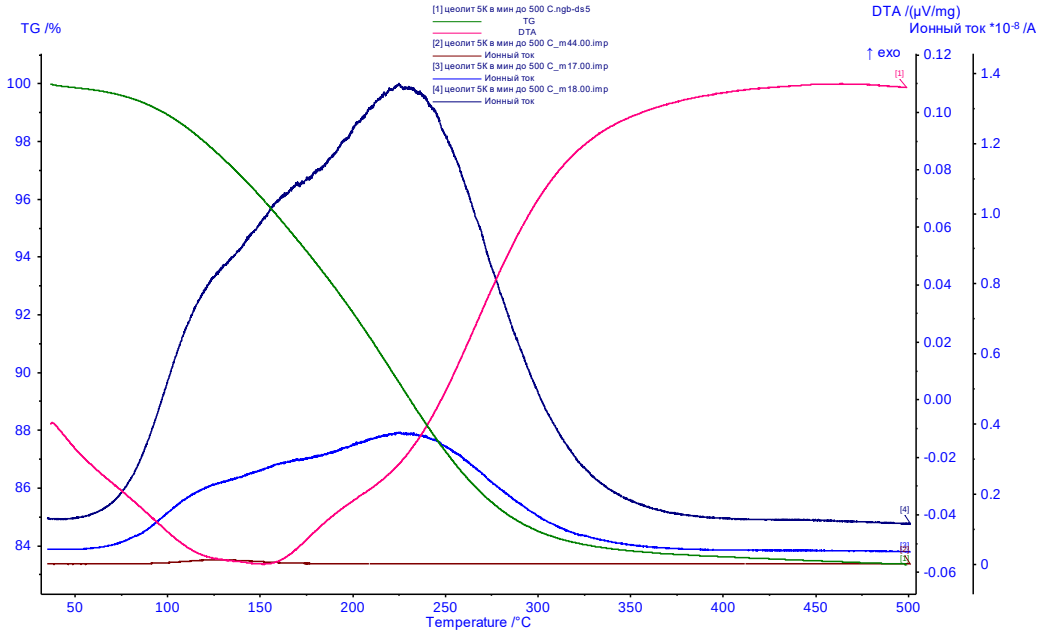


Рисунок 5.8 – Масс-спектр парогазовой смеси, выделяемой из молекулярного сита при нагреве. Кривые ионного тока характерные для воды (H_2O) соответствуют массовым числам m/z=17 a.e.m. и m/z=18 a.e.m., для углекислого газа (CO2) соответствуют массовому числу m/z=44 a.e.m.

5.3.3 Разработка модельных СО состава на основе математической модели, описывающей структуру твердого влажного вещества

В данном подразделе рассматриваются вещества, не содержащие кристаллизационную воду. Тогда объекты влагометрии можно описать следующим образом: пористые (губчатые) или дисперсные (сыпучие) твердые вещества (аморфные и кристаллические), вода в таких веществах удерживается в пустотах его твердой основы за счет межмолекулярного взаимодействия.

Предполагая, что пористое тело состоит из одинаковых твердых частиц с пустотами, полностью или частично заполненными водой. При этом влажное твердое тело и окружающая воздушная среда находятся в условиях термодинамического равновесия, которое из-за наличия в окружающем воздухе паров воды сопровождается постоянными процессами адсорбции и десорбции воды из твердого вещества (то есть содержание воды в материале может изменяться из-за взаимодействия с окружающей средой и зависит от времени). Среднее время пребывания молекулы воды в адсорбированном состоянии составляет доли секунды при 293°К [103]. Наличие при нормальных условиях окружающей среды процессов влагообмена внутри порового пространства твердого вещества и с окружающей средой является характерной особенностью влагометрии твердых веществ. Тогда количество воды в элементарном объеме твердого тела – случайная величина, которая в общем случае представляет собой трехмерное случайное поле во времени и пространстве, обусловленное случайным характером структуры порового пространства твердого вещества и процессов внутреннего и внешнего тепловлагообмена в твердом веществе. Из этой модели, с учетом того, что число частиц аддитивная величина, следует, что количество воды в макроскопических объемах твердого вещества также является случайной величиной. Для описания распределения воды в твердом веществе может быть использована теория диффузионных процессов, в частности уравнение Колмогорова-Фокера-Планка [275].

При отсутствии в составе вещества кристаллизационной воды и отличных от воды летучих компонентов предлагаемая модель распределения жидкости в пористом теле может быть выражена следующим образом:

$$x(V_0) = \frac{\varepsilon_0 \theta_{0w} \rho_{0w}}{\varepsilon_0 \theta_{0w} \rho_{0w} + (1-\varepsilon_0)\rho_{0d}}, \qquad (5.17)$$

где ρ_{0w} , ρ_{0d} - плотности воды в виде жидкости в порах сухой основы и плотность сухой основы соответственно, ε_0 - объемная пористость сухой основы, θ_{0w} - степень заполнения пор в данном базовом объеме вещества - V_0. При построении модели распределения жидкости в пористом теле в основу положены удельный объем пор и распределение пор по размерам, полученные методами газовой сорбции, плотность сухой твердой основы и плотность воды.

Формула (5.17) позволяет математически описать физическую природу влажного твердого вещества и некоторые его особенности в различных, в том числе характерных и предельных условиях в простейшем макроскопическом приближении. Кроме того, существуют независимые от методов измерения влажности методы измерений величин ε_0 (степень заполнения пор) и C_{0d} (плотность газа) или ρ_{0d} (плотность сухой основы), поэтому на основе их измерений можно в некоторых случаях получить априорную информацию о массовой доле воды в твердом веществе.

Из (5.17) видно, что массовая доля воды в веществе характеризуется четырьмя параметрами, входящими в уравнение (5.17). Соответственно, разницы значений $x(V_0)$ для разных базовых объемов, характеризующие неоднородность вещества по массовой доле воды в веществе, будут определяться различиями значений этих параметров для разных базовых объемов. Измеренные или справочные значения параметров - ρ_{0w}, ρ_{0d}, ε_0 могут выступать источниками априорной информации о влажном твердом веществе при решении задач метрологического обеспечения влагометрии твердых веществ:

1) Максимальное значение массовой доли воды в данном веществе - объекте анализа - $x_{\max}$ по формуле (5.17) при $\theta_{0w}=1$ (поры вещества полностью заполнены водой).

$$x_{\max}=\frac{\varepsilon_0\rho_{0w}}{\varepsilon_0\rho_{0w}+(1-\varepsilon_0)\rho_{0d}}, \tag{5.18}$$

или

$$x_{\max}=\frac{\rho_{0w}V_{0a}}{1+\rho_{0w}V_{0a}}, \tag{5.19}$$

где

$$V_{0a}=\frac{\varepsilon_0}{\rho_{0d}(1-\varepsilon_0)}, \tag{5.20}$$

при $\varepsilon_0<1$, V_{0a} - удельный объем пор – см^3/г, величина, которую в настоящее время в широком диапазоне размеров пор в веществе с высокой точностью можно измерить методами газовой сорбции и (или) в сочетании с методом ртутной порометрии. Плотность воды $\rho_{0w}=1$ – г/см^3 , полагая, что вода в порах находится при нормальных условиях находится в жидком состоянии и считая, что количество воды в виде пара в порах вещества и адсорбированной на контактирующей с окружающей средой поверхности вещества мало по сравнению с количеством воды в виде жидкости.

Относительная дисперсия оценки (5.17) при линейном разложении функции (5.17) в ряд Тейлора с учетом (5.20) имеет вид

$$Dx_{\max}=\frac{\rho^2{}_{0w}}{(1+\rho_{0w}V_{0a})^4}DV_{0a} \text{ или } D_0x_{\max}=\frac{1}{(1+\rho_{0w}V_{0a})^2}D_0V_{0a}, \tag{5.21}$$

где $D_0x_{\max}=Dx_{\max}/x^2{}_{\max}$, $D_0V_{0a}=DV_{0a}/V^2{}_{0a}$ - относительные дисперсии.

2) Дисперсия оценки (5.31) при линейном разложении функции (5.19) в ряд Тейлора имеет вид

$$D_0x(V_0)=\frac{\rho_{0d}^2(1-\varepsilon_0)^2}{(\rho_{0w}\theta_{0w}\varepsilon_0+\rho_{0d}(1-\varepsilon_0))^2}[D_0\theta_{0w}+D_0\rho_{0d}+\frac{1}{(1-\varepsilon_0)^2}D_0\varepsilon_0], \tag{5.22}$$

где $D_0x(V_0)=Dx(V_0)/x(V_0)^2$, $D_0\theta_{0w}=D\theta_{0w}/\theta^2{}_{0w}$, $D_0\varepsilon_0=D\varepsilon_0/\varepsilon^2{}_0$, $D_0\rho_{0d}=D\rho_{0d}/\rho^2{}_{0d}$ - относительные дисперсии.

Отметим, что с учетом (5.20) из (5.17) можно получить

$$x(V_0) = \frac{\rho_{0w}\theta_{0w}V_{0a}}{1+\rho_{0w}\theta_{0w}V_{0a}}, \tag{5.23}$$

$$D_0 x(V_0) = \frac{1}{(1+\rho_{0w}\theta_{0w}V_{0a})^2}[D_0V_{0a} + D_0\theta_{0w}], \tag{5.24}$$

или $D_0 x(V_0) = D_0 x_{\max}[1 + D_0\theta_{0w} / D_0V_{0a}]$.

Выражения (5.19), (5.22), (5.23), (5.24) позволяют оценить диапазон содержаний и минимально достижимую дисперсию измерений, определяемые характеристиками сухой основы вещества и степенью однородности вещества по химическому составу, а также равномерности распределения воды в веществе. Известные из результатов измерений или из справочных данных значения величин $x_{\max}$, V_{0a} (или ρ_{0d}, ε_0), оценки дисперсий $D_0\theta_{0w}$, $D_0x_{\max}$, D_0V_{0a}, $D_0\varepsilon_0$, $D_0\rho_{0d}$ могут быть использованы в качестве входной информации при оценке показателей точности измерений величины - $x(V_0)$ методами математического моделирования, например, методом Монте-Карло.

3) Согласно выражениям (5.17), (5.23), функциональная зависимость $x(V_0)$ от θ_{0w} имеет гиперболический вид при постоянных значениях ρ_{0w}, V_{0a} (или ρ_{0d}, ε_0). Гипербола имеет ряд особых точек, координаты которых, зависят только от значений параметров гиперболы (например – вершина гиперболы), в данном случае – это значения величин ρ_{0w}, V_{0a} (или ρ_{0d}, ε_0). Это обстоятельство позволяет на основе обработки экспериментальных данных о зависимости $x(V_0)$ от θ_{0w}, найти особые точки гиперболы и тем самым определить значения величин $x(V_0)$ от θ_{0w} по значениям величин ρ_{0w}, V_{0a} (или ρ_{0d}, ε_0) без непосредственного измерения массовой доли воды в веществе. Таким образом, возникает возможность использования априорной информации о параметрах сухой основы вещества при создании стандартных образцов, алгоритмов оценки неоднородности и разработки экспрессных методов определения массовой доли воды.

Более подробно модель рассмотрена в Приложении 3.

5.4 Сопоставление результатов определения массовой доли воды веществ и материалов разными методами

Традиционно определение воды в твердых и сыпучих веществах и материалах проводят термогравиметрическим методом в сушильном шкафу при температурах (105 – 110) °С, при этом, в случае химических реактивов – однородных высокочистых веществах, сомнения в правильности выбора температуры сушки не возникает, особенно, в условиях проведения анализа «до постоянной массы».

В качестве объектов, иллюстрирующих неверное представление о универсальности и правомерности применения термогравиметрического анализа, были выбраны кристаллогидраты неорганических солей: гексагидрат хлорида неодима ($NdCl_3 \cdot 6H_2O$), октагидрат сульфата празеодима ($Pr_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O$), пентагидратсульфата меди ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), а также кристаллогидрат бромида лантана неизвестного состава ($LaBr_3 \cdot xH_2O$, где $x \approx 6{,}5$).

Анализ термограммы (рис 5.9), позволяет сделать вывод о том, что окончательное выделение воды из гексагидрата хлорида неодима происходит при температуре превышающей 350 °С. На термограмме (рис 5.9) синим цветом обозначены зависимости ионного тока для массовых чисел m/z=18 и m/z=17, образующихся в соответствии с основными направлениями фрагментации молекулы воды в процессе электронной ионизации.

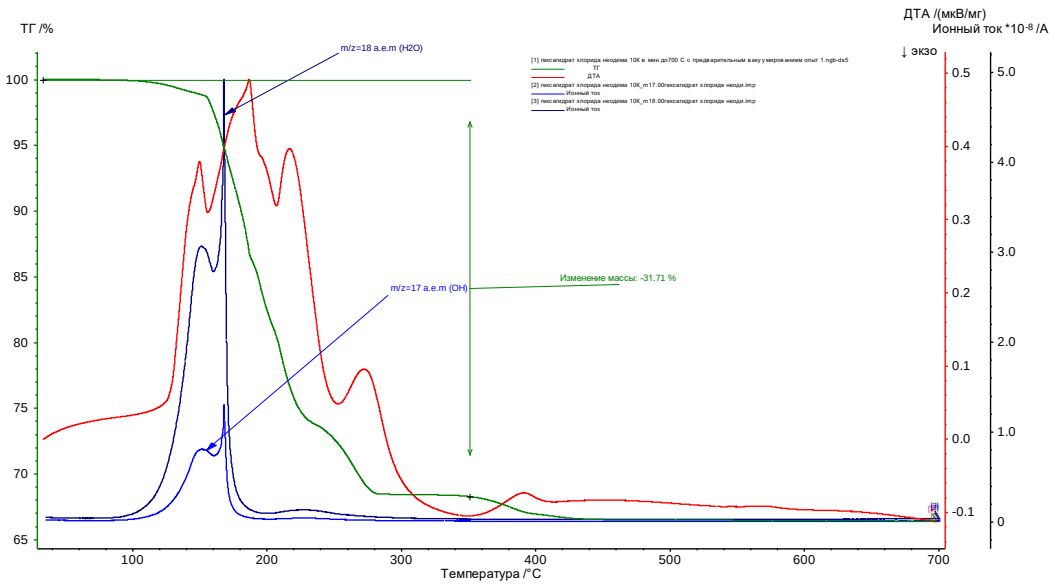


Рисунок 5.9 – Термограмма гексагидрата хлорида неодима (показано выделение воды)

В то же время при нагреве температуре выше 100 °C одновременно с выделением воды происходит выделение других низкомолекулярных веществ (Cl_2 и CO_2), что может свидетельствовать о частичном разложение вещества, на рисунке 5.10 обозначены зависимости ионного тока для массовых чисел m/z=35 и m/z=44, характерных для Cl_2 и CO_2.

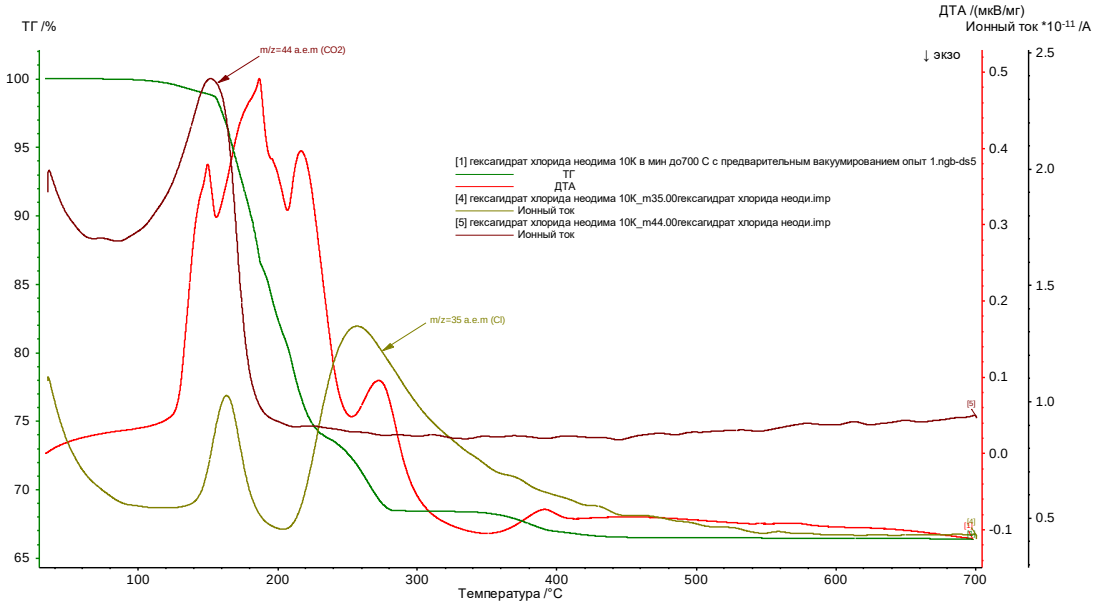


Рисунок 5.10 – Термограмма гексагидрата хлорида неодима (показано выделение Cl_2 и CO_2)

В связи с вышесказанным традиционные термогравиметрические методы (воздушно-тепловая сушка) для определения воды в гексагидрате хлорида неодима становятся неприемлемыми, так как дают либо заниженные (из-за отсутствия контроля выделяющейся воды, например, при высушивании в сушильном шкафу), либо завышенные (за счет выделения других низкомолекулярных веществ, например, при исследовании методом ТГА - МС) по сравнению с теоретическими результаты. Можно использовать разработанный метод определения воды в кристаллогидратах, основанный на разрушении кристаллогидратов с целью выделения из них воды путём растворения в органических растворителях и последующего титрования реактивом Фишера. Также может быть привлечен метод кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора (метод WDS). В таблицах 5.27 – 5.30 приведены бюджеты результатов измерений массовой доли воды в гексагидрате хлорида неодима, полученных указанными методами.

Таблица 5.27 – Бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды в гексагидрате хлорида неодима методом WDS

Источник	Значения	Ед.изм.	$u(x_i)$	Коэфф. чувств. c_i	Вид распред.	Число степеней свободы	$u(x_i)c_i$	$u(x_i)^2c_i^2$
W	30,371	%	0,0002	1	N	1	2,08E-04	4,34E-08
M	18,0153	г/моль	1,82E-04	1,6749	R	∞	3,05E-04	9,33E-08
$m_н$	0,0047	г	2,89E-04	30,1739	R	∞	8,71E-03	7,59E-05
F	96485,3365	Кл/моль	0,0021	3,13E-04	R	∞	6,57E-07	4,31E-13
Q	15,0453	Кл	0,1792	2,0055	R	∞	3,59E-01	1,29E-01
Стандартная неопределенность типа А, %								0,0002
Стандартная неопределенность типа В, %								0,13
Суммарная стандартная неопределенность, %								0,13
Расширенная неопределенность (k=2), %								0,26
Относительная расширенная неопределенность (k=2), %								0,85

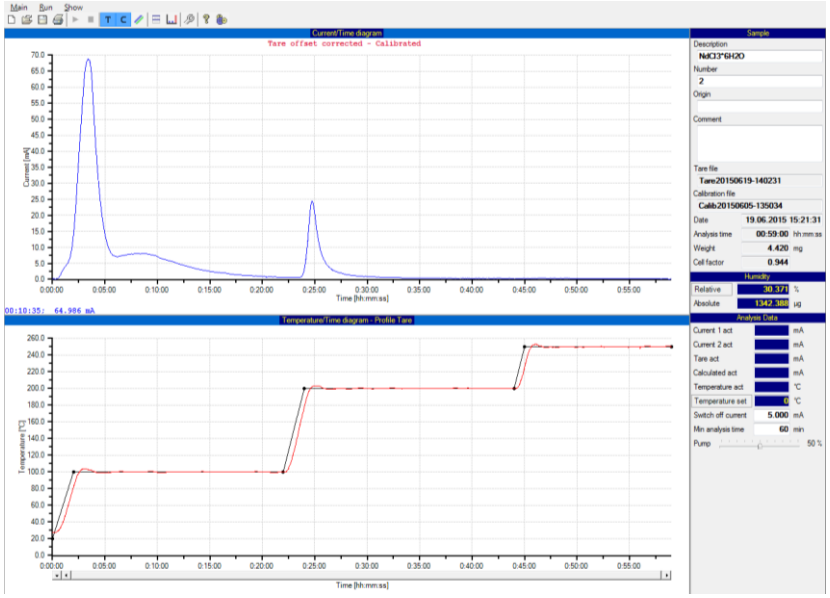


Рисунок 5.11 - Результат определения воды в гексагидрате хлорида неодима методом WDS в графическом виде (к таблице 5.27)

Таблица 5.28 - Бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды в растворе гексагидрата хлорида неодима в формамиде методом кулонометрического титрования реактивом Фишера

Источник	Значения	Ед.изм.	$u(x_i)$	Коэфф. чувств. c_i	Вид распред.	Число степеней свободы	$u(x_i)c_i$	$u(x_i)^2c_i^2$
$W(H_2O)$ р-ра, %	4,0453	%	0,0010	1	*2*	*N*	9,52E-04	9,06E-07
M	18,0153	г/моль	0,0002	-0,2271	∞	*R*	-4,13E-05	1,71E-09
m_1	4,2056	г	0,0003	-14,8749	∞	*R*	-4,29E-03	1,84E-05
m_2	3,9306	г	0,0003	14,8749	∞	*R*	4,29E-03	1,84E-05
F	96485,33	Кл/моль	0,0043	0,0000	∞	*R*	1,82E-07	3,32E-14
Q	120,495	Кл	0,4579	-0,0339	∞	*R*	-1,55E-02	0,000242
Коррекция дрейфа, $u_{к.т.т}$	1,50	%	-0,0055	1	∞	*R*	-5,45E-03	2,98E-05
Стандартная неопределенность типа А, %								0,001
Стандартная неопределенность типа В, %								0,018
Суммарная стандартная неопределенность, %								0,018
Расширенная неопределенность (*k*=2), %								0,04
Относительная расширенная неопределенность, %								0,87

Таблица 5.29 - Бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды в растворителе (формамид) методом кулонометрического титрования реактивом Фишера

Источник	Значения	Ед.изм.	$u(x_i)$	Коэфф. чувств. c_i	Число степеней свободы	Вид распред.	$u(x_i)c_i$	$u(x_i)^2c_i^2$
W (H_2O) р-ля, %	0,0256	%	0,0002	1	*2*	*N*	1,63E-04	2,67E-08
M	18,0153	г/моль	0,0002	-0,0014	∞	*R*	-2,58E-07	6,67E-14
m_1	10,6437	г	0,0003	-0,0089	∞	*R*	-2,57E-06	6,59E-12
m_2	7,7689	г	0,0003	0,0089	∞	*R*	2,57E-06	6,59E-12
F	96485,33	Кл/моль	0,0043	0,0000	∞	*R*	1,14E-09	1,3E-18
Q	7,871	Кл	0,0299	-0,0032	∞	*R*	-9,71E-05	9,43E-09
Коррекция дрейфа, $u_{к.т.т}$	1,50	%	-0,0005	1	∞	*R*	-5,22E-04	2,72E-07
Стандартная неопределенность типа А, %								0,0002
Стандартная неопределенность типа В, %								0,001
Суммарная стандартная неопределенность, %								0,001
Расширенная неопределенность (*k*=2), %								0,001
Относительная расширенная неопределенность, %								4,34

Таблица 5.30 - Бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды в гексагидрате хлорида неодима

Источник	Значения	Ед. изм.	$u(x_i)$	Коэфф. чувств. c_i	Число степеней свободы	Вид распред.	$u(x_i)c_i$	$u(x_i)^2c_i^2$
W	30,77	%	0,1274	1	*-1*	*N*	1,27E-01	0,016242
$m_{р\text{-}ра}$, *г*	1,8526	г	0,0003	16,5969		*R*	4,79E-03	2,3E-05
$m_{нав}$, *г*	0,2422	г	0,0003	-126,9502		*R*	-3,66E-02	0,001343
W (H_2O) р-ля, %	0,0256	%	0,0006	-6,6491		*R*	-3,69E-03	1,36E-05
W(H_2O) р-ра, %	4,0453	%	0,0176	7,6491		*R*	1,34E-01	0,018088
Стандартная неопределенность типа А, %								0,127
Стандартная неопределенность типа В, %								0,140
Суммарная стандартная неопределенность, %								0,189
Расширенная неопределенность (*k*=2), %								0,38
Относительная расширенная неопределенность, %								1,23

Примечание: Массы указаны с учетом поправки на выталкивающую силу воздуха

В таблице 5.31 представлены сводные данные результатов определения массовой доли воды в гексагидрате хлорида неодима, полученных разными методами

Таблица 5.31 - Сводная таблица результатов определения массовой доли воды в $NdCl_3 \cdot 6H_2O$

Метод	$W(H_2O)$, %
Теоретическое значение	30,13
Результат, полученный методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора	30,37
Результат, полученный методом кулонометрического титрования реактивом Фишера	30,77
Термогравиметрический анализ с масс-спектрометрическим детектированием (ТГА-МС)	31,71

Аналогичные результаты (см. таблицу 5.32) были получены и для кристаллогидрата бромида лантана неизвестного состава ($LaBr_3 \cdot xH_2O$, где x≈6,5), поскольку при нагревании из указанного кристаллогидрата, также, как и в вышерассмотренном случае, одновременно с выделением воды происходит выделение иных низкомолекулярных веществ (см. рисунок 5.12).

Таблица 5.32 - Сводная таблица результатов определения массовой доли воды в $LaBr_3 \cdot xH_2O$, где x≈6,5

Метод	$W(H_2O)$, %
Теоретическое значение	23,62
Результат, полученный методом высокотемпературной кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора	25,70
Результат, полученный методом кулонометрического титрования реактивом Фишера	26,50
Термогравиметрический анализ с масс-спектрометрическим детектированием (ТГА-МС)	27,92

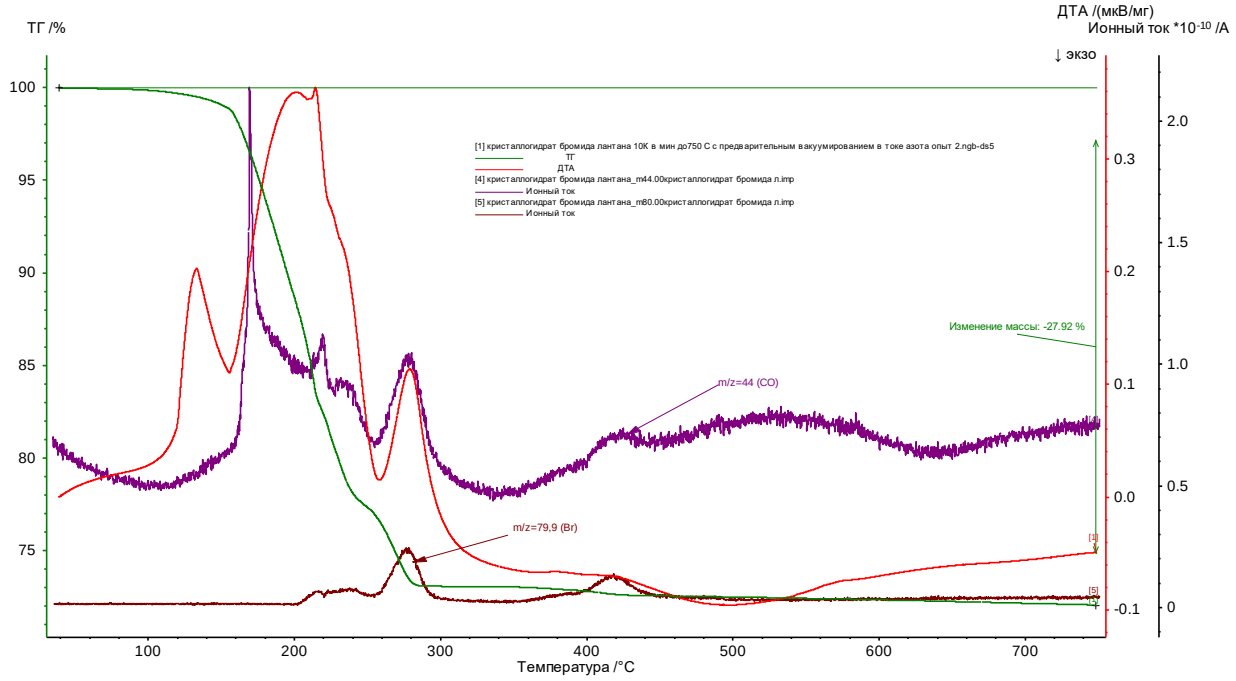


Рисунок 5.12 – Термограмма кристаллогидрата бромида лантана неизвестного состава

На термограмме (рисунок 5.12) обозначены зависимости ионного тока для массовых чисел m/z=79,9 и m/z=44, образующихся в соответствии с основными направлениями фрагментации молекул Br_2 и CO_2 в процессе электронной ионизации.

Аналогичная картина наблюдается для октагидрата сульфата празеодима. Из термограммы (рис 5.13), полученной на установке ТГА-ДСК видно, что окончательное выделение воды из октагидрата сульфата празеодима происходит при температуре около 630 °С. На термограмме (рис.5.13) синим цветом обозначены зависимости ионного тока для массовых чисел m/z=18 и m/z=17, образующихся в соответствии с основными направлениями фрагментации молекулы воды в процессе электронной ионизации. На рисунке 5.14 приведена термограмма октагидрата сульфата празеодима (в увеличенном масштабе), для отображения ионного тока для массовых чисел m/z=18 и m/z=17, характерных при фрагментации молекулы воды в процессе электронной ионизации, а также зависимости ионного тока

для массовых чисел m/z=48, m/z=64 и m/z=80, образующихся в соответствии с основными направлениями фрагментации молекулы SO_3.

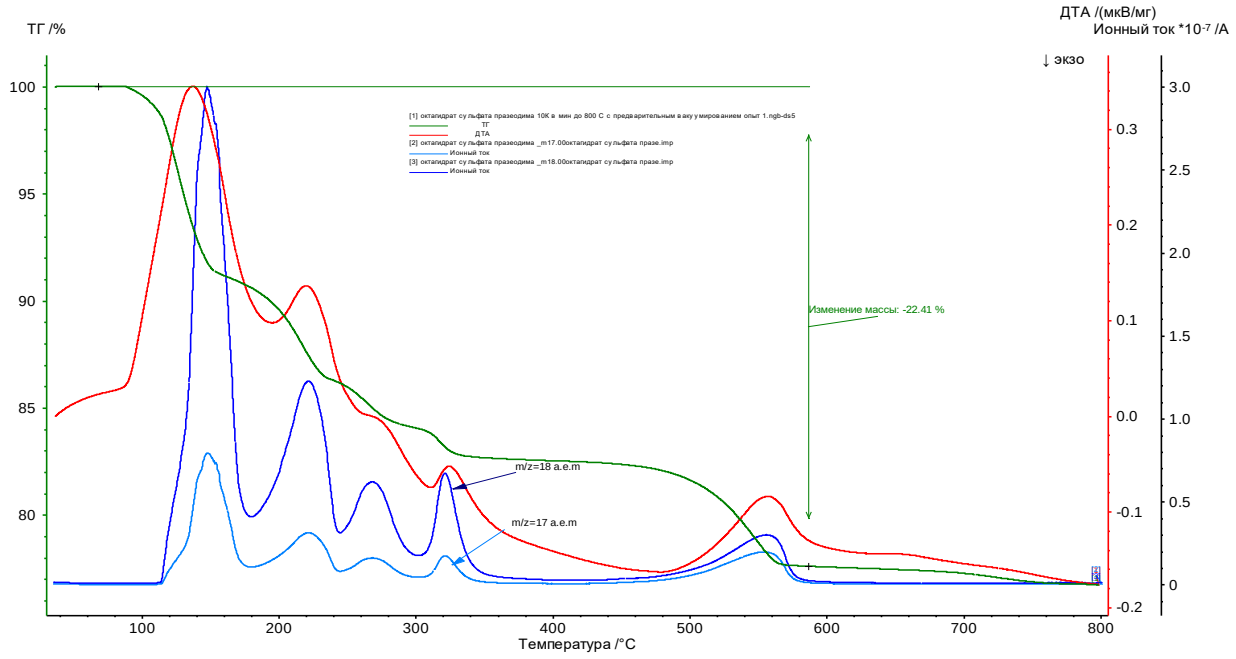


Рисунок 5.13 – Термограмма октагидрата сульфата празеодима

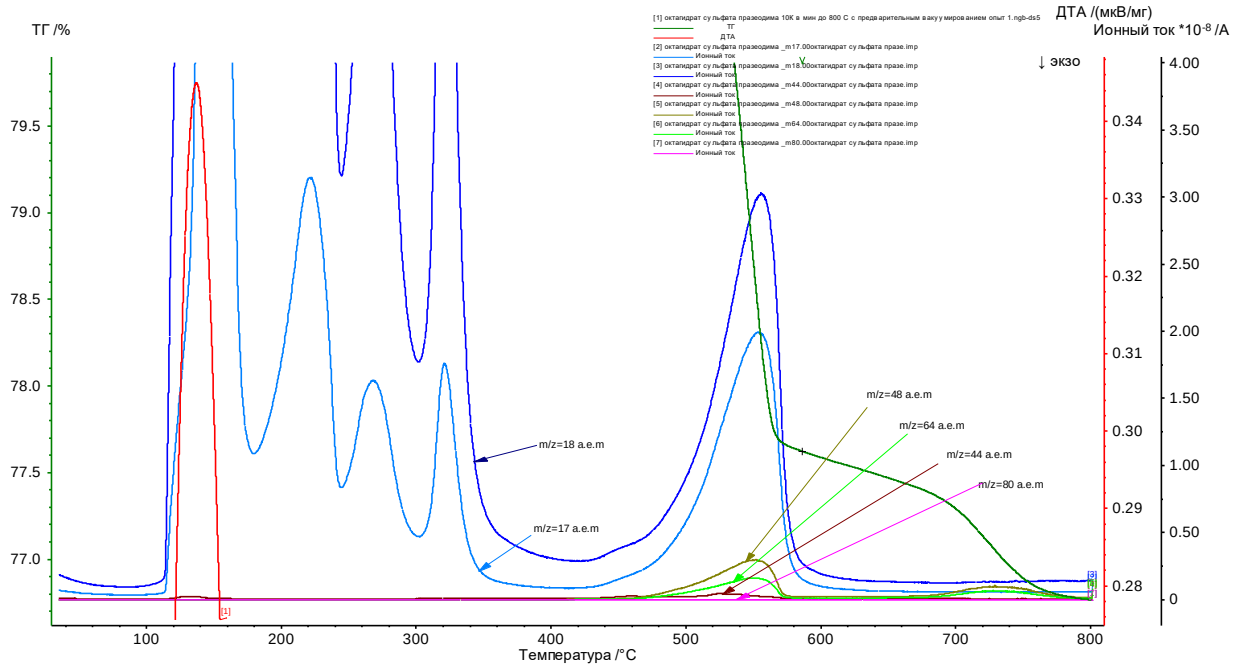


Рисунок 5.14 – Термограмма октагидрата сульфата празеодима (увеличение)

Из увеличенной термограммы (рис 5.14), полученной на установке ТГА-ДСК видно, что в интервале температур (440-580) °С одновременно с

выделением воды происходит выделение низкомолекулярных оксидов серы, возможно, захваченных при производстве методом кристаллизации из маточного раствора. При этом их количество, по сравнению с выделяющейся водой, несущественно. Примечательно, что результаты, полученные методом ТГА-МС наиболее близки к теоретическому значению (см. таблицу 5.33). Их незначительное превышение можно объяснить наличием в составе кристаллогидратов не только кристаллизационной, но и гигроскопической (адсорбированной) воды.

Из таблицы 5.34 можно сделать вывод, что метод традиционной термогравиметрии (прокаливание при 680 °С) дает завышенные результаты, поскольку при этой температуре (см.рис. 5.14) наблюдается резкое изменение массы, но при этом выделения воды не происходит.

Существенно заниженные по сравнению с теоретическими данными результаты, полученные по высокоточной методике кулонометрического титрования реактивом Фишера (см. таблицу 5.33) могут быть объяснены тем, что сульфаты плохо растворяются в органических растворителях. Это приводит к тому, что кристаллогидрат разрушается не полностью, что в свою очередь, приводит к неполному выделению воды из кристаллогидрата.

Метод кулонометрии в тонкой пленке пентоксида фосфора неприменим, поскольку конструктивные особенности оборудования не позволяют проводить нагрев выше 300 °С. Именно этим можно объяснить заниженные результаты, полученные этим методом для октагидрата сульфата празеодима.

Таблица 5.33 - Бюджет неопределенности результатов определения массовой доли воды в октагидрате сульфата празеодима гравиметрическим методом с использованием электропечи лабораторной

Источник	Значения	Ед.изм.	$u(x_i)$	Коэфф. чувств. c_i	Вид распред	Число степеней свободы	$u(x_i)c_i$	$u(x_i)^2c_i^2$
W	24,780	%	0,148	1	*N*	3	1,48E-01	2,20E-02
m_1	26,426	г	0,0002	24,76	*R*	∞	4,29E-03	1,84E-05
m_2	27,427	г	0,0003	75,18	*R*	∞	2,17E-02	4,71E-04
m_3	27,179	г	0,0003	-99,95	*R*	∞	-2,89E-02	8,32E-04
T	160	°C	0,577	-0,0070	*R*	∞	-4,07E-03	1,65E-05
t	15	мин	1,155	0,0052	*R*	∞	5,96E-03	3,55E-05
m	10	г	0,0006	0,76	*R*	∞	4,38E-04	1,92E-07
tохл	30	мин	1,155	0,0044	*R*	∞	5,13E-03	2,63E-05
Стандартная неопределенность типа А, %								0,148
Стандартная неопределенность типа В, %								0,037
Суммарная стандартная неопределенность, %								0,153
Расширенная неопределенность (P=0,95, k=2), %								0,306
Относительная расширенная неопределенность (P=0,95,k=2), %								**1,236**

Таблица 5.34 - Сводная таблица результатов определения массовой доли воды в $Pr_2(SO_4)_3 \cdot 8H_2O$

Метод	$W(H_2O)$, %
Теоретическое значение	20,18
Результат, полученный методом кулонометрического титрования реактивом Фишера	14,61
Термогравиметрический анализ с масс-спектрометрическим детектированием (ТГА-МС)	22,41
Гравиметрия, 680°С (ТГ)	24,78

Аналогичные результаты (см. таблицу 5.35) были получены и для пентагидрата сульфата меди ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), который не растворяется в органических растворителях.

Таблица 5.35 - Сводная таблица результатов определения массовой доли воды в $CuSO_4 \cdot 5H_2O$

Метод	$W(H_2O)$, %
Теоретическое значение	36,08
Результат, полученный методом кулонометрического титрования реактивом Фишера	не растворяется
Термогравиметрический анализ с масс-спектрометрическим детектированием (ТГА-МС)	37,52
Гравиметрия, 650°С(ТГ)	35,54

Таким образом, при определении массовой доли воды в веществах разного состава невозможно выделить какой-либо один универсальный метод. Необходимо применение комплексного подхода, сочетающего в себе использование совокупности методов, основанных на различных физико-химических принципах. Использование какого-либо одного метода может привести к неверным результатам.

Выводы по главе 5.

Показаны результаты применения референтных методов в соответствии с их статусом и назначением – обеспечение метрологической прослеживаемости при установлении метрологических характеристик СО и рутинных методик.

Показана возможность сопоставления получаемых результатов определения воды.

Разработанные СО массовой доли воды в дигидрате молибдата натрия ГСО 10911-2017, СО состава моногидрата лактозы ГСО 11820-2021, СО состава моногидрата оксалата кальция ГСО 11444-2019, 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 в том числе при обеспечении метрологической прослеживаемости [33а – 38а].

Разработанная модель для расчета неопределенности результатов определения воды нашла свое отражение в специально разработанном для государственного первичного эталона единиц содержания воды в твердых и жидких вещества и материалах ГЭТ 173 программном обеспечении [39а].

Разработанная и стандартизованная экспрессная методика определения воды в молоке и молочных продуктах широко применяется на предприятиях пищевой промышленности [40а].

Следует отметить, что опыт создания РМ определения воды в твердом минеральном топливе, а также особенности пробоподготовки, выявленные при ее разработке, позволили начать разработку СО с матрицей твердого минерального топлива и продуктов его добычи, обогащения, переработки (имеющих несколько иное соотношение между органической и минеральной частью – соответственно, между содержанием органического углерода и золообразующими соединениями), данные исследования опубликованы в [41а – 46а].

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, чем 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 не только своей лаборатории, но 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 сублимационной сушки.

Авторские публикации

1а Высокоточные методики анализа и стандартные образцы в области влагометрии твердых веществ Медведевских М.Ю. автореферат дис. ... кандидата технических наук / Гос. науч.-исслед. и проект. ин-т редкометалл. пром-сти. Екатеринбург, 2014

2а Горшков В.В., Коряков В.И., Медведевских М.Ю., Медведевских С.В. Государственный первичный эталон единиц массовой доли и массовой концентрации влаги в твердых веществах и материалах. // Измерительная техника. – 2010. – № 4. – С. 24-27.

3а Горшков В.В., Медведевских М.Ю., Медведевских С.В., Собина Е.П. Дополнительные исследования источников неопределенности результатов измерений массовой доли влаги в зерне и зернопродуктах с помощью ГЭТ 173-2008 в рамках подготовки к ключевым сличениям // Измерительная техника. – 2012. – №9. – С.66-69

4а Касилюнас А.В., Медведевских М.Ю., Крашенинина М.П., Сергеева А.С. О ходе разработки стандартного образца состава моногидрата лактозы. // Альманах современной метрологии. – 2023. – № 1 (33). – С. 188-203

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

6а 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

7а Медведевских М.Ю., Сергеева А.С., Крашенинина М.П., Шохина О.С. Создание эталонов сравнения для реализации государственной поверочной схемы средств измерений содержания воды // Измерительная техника. – 2019. – № 6. – С.3-10.

8a 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. – T.62. – № 6. – C.475-483.

9a Медведевских С. В., Медведевских М. Ю., Крашенинина М.П. Особенности обработки результатов единичных измерений при характеризации стандартных образцов // Сборник докладов международной научно-технической конференции Математическая, статистическая и компьютерная поддержка качества измерений. Санкт-Петербург. – 2018. – С.94–97

10a Медведевских С.В., Медведевских М.Ю., Крашенинина М.П. Оценка качества подготовки материала стандартных образцов твердых влажных веществ. // Стандартные образцы. – 2019. – Т15. – № 2. – С.25-38.

11a 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.

12a 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.

13a Anastasia V Kasilyunas, Maria Yu Medvedevskikh, Maria P Krashenina, Anna S Sergeeva. Key development stages of reference material for lactose monohydrate composition // Metrology of physicochemical measurements-2021, IOP Publishing Ltd. (Journal of Physics: Conference Series), 2022. – P. 2192. – 012020

14a М.Ю. Медведевских, А.С. Сергеева, О.С. Шохина, М.П. Крашенинина. Особенности разработки стандартных образцов фармацевтических субстанций // Измерительная техника. – 2022. – № 9. –

15а Воробьева И.М., Медведевских М.Ю. К вопросу определения влагосодержания бурых углей. // Уголь. – 2014. – № 1 (1054). – С.70-72.

16а Медведевских М.Ю., Сергеева А.С., Крашенинина М.П. Особенности определения влаги в бурых углях. // Химия твердого топлива. – 2014. – № 5. – С.41.

17а 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

18а 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.

19а 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.

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.

21а 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.

22а Medvedevskikh M.Yu., Sergeeva A.S., Krasheninina M.P., Vostrikova N.L., Semenova A.A., Kuznetsova O.A. About the development of the standard samples of meat and meat product composition // В книге: Метрология физико-

химических измерений. Тезисы докладов IV Международной научно-технической конференции. – 2019. – С. 127-128.

23a Medvedevskikh S.V., Medvedevskikh M.Yu., Sergeeva A.S., Baranovskaya V.B. Development of primary reference measurement procedures for food quality control // В книге: Метрология физико-химических измерений. Тезисы докладов IV Международной научно-технической конференции. – 2019. – С.129-131.

24a 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: С.012030.

Медведевских М.Ю., Сергеева А.С. Вопросы обеспечения метрологической прослеживаемости результатов измерений показателей качества пищевых продуктов и продовольственного сырья // Измерительная техника. – 2020. – № 3. – С. 64-70.

26a 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. – Т.63. – № 3. – С.242-248.

27a Sergej V. Medvedevskikh, Vasilisa B. Baranovskaya, Maria Yu. Medvedevskikh, Maria P. Krasheninina & Anna S. Sergeeva Reference measurement procedure for the determination of mass fraction of fat content in food. // Accreditation and Quality Assurance. – 2021. – V.26. – P.165–175.

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. – Т.166. – №4. – С.13-16.

29а А. С. Сергеева, Н. Л. Вострикова, М. Ю. Медведевских Разработка комплекса метрологического обеспечения пищевой промышленности// Эталоны. Стандартные образцы. – 2021. – Т.17. – № 1. – С.21–33.

30а Сергеева А.С., Касилюнас А.В., Медведевских М.Ю., Медведевских С.В. Выбор материала для создания со на основе кристаллогидратов солей щелочных и щелочноземельных металлов // В книге: Метрология физико-химических измерений. Тезисы докладов IV Международной научно-технической конференции. – 2019. – С. 71-73.

32а Медведевских М.Ю., Касилюнас А.В. Цеолиты - перспективный материал-кандидат для создания эталонов сравнения с восстанавливаемыми свойствами // В книге: Стандартные образцы в измерениях и технологиях. Тезисы докладов IV Международной научной конференции. – 2020. – С.76-78.

33а 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.

34а 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.

35а 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.

36а 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.

37а Барановская В.Б., Медведевских М.Ю., Карпов Ю.А. Актуальные проблемы качества химического анализа // Аналитика и контроль/ – 2021. – Том 25. – № 4

38а 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.

39а Бежков С.В., Медведевских М.Ю. ЭТАЛОН. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2018619661, 09.08.2018. Заявка № 2018616074 от 05.06.2018

40а Медведевских М.Ю., Сергеева А.С., Белецкий С.Л., Сёмин А.А. Определение влажности пищевых продуктов с помощью инфракрасных термогравиметрических влагомеров // Товаровед продовольственных товаров.

41а 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

42а Голынец О.С., Медведевских М.Ю., Эпштейн С.А., Шохина О.С., Сергеева А.С. 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

43а 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.

44а 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.

45а 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

46а 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.

Список использованных источников

1 S.Yoshioka, Y.Aso, T.Osako, T.Kawanishi Wide-Ranging Molecular Mobilities of Water in Active Pharmaceutical Ingredient (API) Hydrates as Determined by NMR Relaxation Times // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – V97(10). – p.4259-4268, https://doi.org/10.1002/jps.21294

2 K.Ohgi, Y.Hayashi, T.Tsuji, T. Ito, K. H. Leong, S. Usuda, S. Kumada, K. Okada, Y. Onuki Time-domain NMR analysis for the determination of water content in pharmaceutical ingredients and wet granules // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – V604. – 120770, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120770

3 A. Berardi, L. Bisharat, J. Quodbach, S. A. Rahim, D. R. Perinelli, M. Cespi Advancing the understanding of the tablet disintegration phenomenon – An update on recent studies // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – V598. – 120390, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120390

4 K. Okada, D. Hirai, S. Kumada, A. Kosugi, Y. Hayashi, Y. Onuki 1H NMR Relaxation Study to Evaluate the Crystalline State of Active Pharmaceutical Ingredients Containing Solid Dosage Forms Using Time Domain NMR // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – V.108. – p.451-456, https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.023

5 K. Ougi, K. Okada, K.H. Leong, Y. Hayashi, S. Kumada, Y. Onuki Effect of the molecular mobility of water adsorbed by disintegrants on storage-induced hydrolytic degradation of acetylsalicylic acid incorporated into tablets under humid conditions // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – V.154 – 105502, https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105502

6 S. Airaksinen, M. Karjalainen, A. Shevchenko, S. Westermarck, E. Leppanen, J. Rantanen, J. Yliruusi Role of Water in the Physical Stability of Solid Dosage Formulations // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2005. – V.94 (10), p. 2147-2165, https://doi.org/10.1002/jps.20411

7 A.A. Kholodkova, M.N. Danchevskaya, Yu.D. Ivakin, A.D. Smirnov, S.G. Ponomarev, A.S. Fionov, V.V. Kolesov Solid state synthesis of barium titanate in air and in supercritical water: Properties of powder and ceramics // Ceramics International. – 2019. – V45 (17, B). – p. 23050-23060, https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.07.353

8 A.J. Bell Ferroelectrics: The role of ceramic science and engineering // Journal of the European Ceramic Society. – 2008. – V 28 (7). – p.1307-1317, https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2007.12.014

9 S. Somiya, S. Komarneni, R.Roy Chapter 11.1.1 - Ceramic Powders for Advanced Ceramics: What are Ideal Ceramic Powders for Advanced Ceramics? - Handbook of Advanced Ceramics (Second Edition). - Materials, Applications, Processing, and Properties. – 2013. – p. 863-881, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385469-8.00047-2

10 M.Tomozawa, D.-L. Kim, V. Lou Preparation of high purity, low water content fused silica glass // Journal of Non-Crystalline Solids. – 2001. – V296 (1-2). – p. 102-106, https://doi.org/10.1016/S0022-3093(01)00877-8

11 E.D. Zanotto Effect of liquid phase separation on crystal nucleation in glass-formers. Case closed // Ceramics International. – 2020. – V46(16). – p. 24779-24791, https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.06.305

12 I. V. Kozerozhets, G. P. Panasyuk, E. A. Semenov, T. L. Simonenko, G. E. Nikiforova, L.A. Azarova Water State in the Products of Hydrothermal Treatment of Hydrargillite and γ-Al2O3 // Russian Journal of Inorganic Chemistry. Physical methods of investigation. – 2020. – V65. – p.1384–1389

13 B.G. Vainer, A.M. Volodin, A.V. Shepelin Hydration-induced thermal behavior of crystalline and amorphous dispersed alumina // Thermochimica Acta. – 2021. – V 706, p. 179066, https://doi.org/10.1016/j.tca.2021.179066

14 A.A. Vedyagin, A.M. Volodin, R.M. Kenzhin, V.O. Stoyanovskii, V.A. Rogov, V.V. Kriventsov, I.V. Mishakov The Role of chemisorbed water in formation and stabilization of active sites on Pd/alumina oxidation catalysts // Catalysis Today. – 2018. – V.307(SI). – p. 102-110

15 A.J.Cigler, J.A.Kaduk Lithium dipotassium citrate monohydrate, $LiK_2C_6H_5O_7(H_2O)$ // Acta Crystallographica. Section E. Crystallographic Communications. – 2021. – V.77 (Part 5). – p.500-503, https://doi.org/10.1107/S2056989021003339

16 H. Tanaka, S. Ohshima, S. Ichiba, H. Negita Kinetics and mechanism of the thermal dehydration of calcium oxalate monohydrate // Thermochimica Acta. – 1981. – V.48 (1-2). – p. 137-146, https://doi.org/10.1016/0040-6031(81)87029-3

17 L.Vlaev, N.Nedelchev, K.Gyurova, M.Zagorcheva A comparative study of non-isothermal kinetics of decomposition of calcium oxalate monohydrate // Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. – 2008. – V.81 (2). – p. 253-262, https://doi.org/10.1016/j.jaap.2007.12.003

18 S. Kato, H. Unuma, M. Takahashi Enzyme-catalyzed synthesis of hydrated calcium oxalate // Advanced Powder Technology. – 2001. – V.12 (4). – p. 493-505, https://doi.org/10.1163/15685520152756633

19 Y. Shena, X. Qiaoa, Z. Songb, S. Zhonga, D. Weib Terahertz spectroscopy of citrate Salts: Effects of crystalline state and crystallization water // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2022. – V.277. – p. 121288, https://doi.org/10.1016/j.saa.2022.121288

20 X. Fu, G. Yang, J. Sun, J. Zhou Vibrational Spectra of Copper Sulfate Hydrates Investigated with Low-Temperature Raman Spectroscopy and Terahertz Time Domain Spectroscopy // The Journal of Physical Chemistry A. – 2012. – V.116. – p.7314-7318

21 A. Chen, G. Ren, L. Liu, P. Guo, E. Wang, L. Zhou, Z. Zhu, J. Zhang, B. Yang, W. Zhang, Y. Li, W. Zhang, Y. Gao, H. Zhao, J. Han Terahertz Signatures of Hydrate Formation in Alkali Halide Solutions // The Journal of Physical Chemistry. – 2020. – V.11. – p.7146-7152

22 H.-B. Liu, X.-C. Zhang Dehydration kinetics of D-glucose monohydrate studied using THz time-domain spectroscopy // Chemical Physics Letters. – 2006. – V.429(1-3). – p. 229-233

23 J. Hong, S. Bhaskar, J.T. Golab, J.A. Kaduk Structures of disodium hydrogen citrate monohydrate, $Na_2HC_6H_5O_7(H_2O)$, and diammonium sodium citrate, $(NH_4)2NaC_6H_5O_7$, from powder diffraction data // Acta Crystallographica. Section E. Crystallographic Communications. – 2020. – V.76 (10). – p. 1572-1578, https://doi.org/10.1107/S2056989020011895

24 R.K. Khankari, D.J.W.Grant Pharmaceutical hydrates // Thermochimica Acta. – 1995. – V/248. – p.61-79, https://doi.org/10.1016/0040-6031(94)01952-D

25 N. Redman-Furey, K. Poiesz, J. Miller, C. Grundner An evaluation of primary water standards by TG/DTA and vapor sorption analysis // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2010. – V.102. – p.633-639, DOI 10.1007/s10973-010-0943-1

26 Вода в пищевых продуктах / Под ред. Р.Б.Дакуорда. − М.: Пищ. пром-сть, 1980. − 376 с

27 Нечаев А.П., Траубенберг С.Е., Кочеткова А.А. и др. Пищевая химия / Под ред. А.П. Нечаева. Издание 3-е, испр. − СПб.: ГИОРД, 2004. – 640с.

28 Md. Imran H. Khan, M.A. Karim. Cellular water distribution, transport, and its investigation methods for plant-based food material // Food Research International. – 2017. – Volume 99. – Part 1. – P. 1-14. ISSN 0963-9969, https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.06.037.

29 Dongmei Li, Zhiwei Zhu, Da-Wen Sun. Visualization and quantification of content and hydrogen bonding state of water in apple and potato cells by confocal Raman microscopy: A comparison study. // Food Chemistry. – 2022. – Volume 385. – 132679. ISSN 0308-8146, https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132679.

30 Казаков Е.Д., Карпиленко Г.П. // Биохимия зерна и хлебопродуктов. Спб.: ГИОРД, 2005. – 512 с.

31 Лобанов В. И., Бузоверов С. Ю., Федорченко С. П. Влияние влажности зерна первой драной системы на основные показатели качества и выход муки // Вестник АГАУ. – 2014. – №2 (112). – С. 147-151.

32 Lupu M.I., Pădureanu V, Canja C.M., Măzărel A. The effect of moisture content on grinding process of wheat and maize single kernel. // IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. – V.145 (2)

33 Царегородцева Е.В. Физико-химические и биохимические процессы в мясе и мясных продуктах. Учебник и практикум для вузов. – М.: Издательство Юрайт, 2020. – 229 с.

34 Изменение водоудерживающей способности мяса и мясных продуктов при их тепловой обработке // Журнал Все о мясе. 2007. № 6. С. 2-4.

35 K.L. Pearce, K. Rosenvold, H.J.Andersen, D.L.Hopkins. Water distribution and mobility in meat during the conversion of muscle to meat and ageing and the impacts on fresh meat quality attributes — A review. // Meat science. 2011. – V89. – p.111-124. 10.1016/j.meatsci.2011.04.007.

36 Huff-Lonergan E., Lonergan, S.M. Mechanisms of water-holding capacity of meat: The role of postmortem biochemical and structural changes. // Meat Science. – 2005. – V71(1), p.194–204.

37 G. Offe, P. Knight Developments in Meat Science // The Structural Basis of Water Holding in Meat/ – New York Elsevier Applied Science, 1988, p. 89-190, http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2003.10.010

38 Рогов И.А., Адаменко В.Я., Чоманов У.Ч. Установка для изучения форм и энергии связи воды в мясе и мясных продуктах // Тез. докл. науч. симп. «Роль физико-химической механики в решении задач повышения качества пищ. Прод». – М.: МТИПП. – 1978, С. 29-30.

39 Мироненко И.М. Удивительный мир воды в молоке. Роль воды в процессе преобразования молока в сыр. // Сыроделие и маслоделие. – 2010. – № 1. – С. 6-9.

40 P. F. Fox , T. Uniacke-Lowe, P. L. H. McSweeney, J. A. O'Mahony Water in Milk and Dairy Products. 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-14892-2_7.

41 Тепел А. Химия и физика молока. – Спб.: Профессия, 2012. – 832 с.

42 Кодиров З.З., Кодирова З.А. Влияние влаги при хранении высококачественного рафинированного, дезодорированного хлопкового, подсолнечного и соевого масел // Universum: технические науки : электрон. научн. журн. 2020. 10(79). URL: https://7universum.com/ru/tech/archive/item/10812 (дата обращения: 02.05.2022).

43 Гурьева, К.Б. Длительное хранение сахара-песка в полимерной упаковке и потеря сыпучести // К.Б. Гурьева, Ю.И. Сидоренко. – Матер. 9-й междунар. конф. «Кондитерские изделия XXI века». – 2013. – С. 137–138.

44 Стратегия повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 года, утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 июля 2016 г. № 1364-р.

45 ТР ТС 015/2011 «О безопасности зерна»;

46 ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»;

47 ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»;

48 ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей;

49 ТР ТС 024/2011 «Технический регламент на масложировую продукцию»;

50 ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания»;

51 ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств»;

52 ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции»;

53 ТР ТС 034/2013 «О безопасности мяса и мясной продукции»;

54 ТР ЕАЭС 040/2016 «О безопасности рыбы и рыбной продукции»;

55 ТР ЕАЭС 044/2017 «О безопасности упакованной питьевой воды, включая природную минеральную воду»;

56 ТР ЕАЭС 047/2018 «О безопасности алкогольной продукции».

57 Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник / Под.ред. член-корр. МАИ, проф. И.М.Скурихина и академика РАМН, проф. В.А,Тутельяна. – М.: ДеЛи принт, 2002. – 236 с.

58 Химический состав и энергетическая ценность пищевых продуктов: справочник МакКанса и Уиддоусона / пер. с англ. под общ. ред. д-ра мед. наук А. К. Батурина. — СПб.: Профессия, 2006. - 416 с.

59 Скурихин И.М.. Все о пище с точки зрения химика. – М.: Высшая школа, 1991. – 288 с.: ил. – ISBN 5-06-000673-5

60 Food composition data. Production, management and use. H. Greenfield and D.A.T. Southgate and D.A.T. Southgate, Second edition, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome 2003. 295 pp.

61 Heinz-Dieter Isengard, Elisabeth Haschka, Georg Merkh Development of a method for water determination in lactose // Food Chemistry. – 2012. – V 132(4). 15 June 2012, – p.1660-1663

62 C.R. Ward, Z. Li, L.W. Gurba. Comparison of elemental composition of macerals determined by electron microprobe to whole-coal ultimate analysis data // International Journal of Coal Geology. – 2008. – V.75(3). – P.157-165

63 J.C. Hower, R.B. Finkelman, C.F. Eble, B.J. Arnold. Understanding coal quality and the critical importance of comprehensive coal analyses // International Journal of Coal Geology. – 2022. – V.263. – P.104120

64 D. Zeng, Y. Hu, J. Liu, Z. Zhao, S. Gao. Soft sensing of coal moisture // Measurement. – 2015. – V.60. – P.231-239

65 J.L. Ettinger. Solubility of methane contained in coal deposits // Journal of Mining Science. – 1990. – V.33. – P.35

66 D.W. van Krevelen, J. Schuyer. Coal science // Aspects of Coal Constitution, Publishing house Elsevier, Amsterdam, London, New York, Princeton. – 1957

67 A. Pajdak Studies on the influence of moisture on the sorption and structural properties of hard coals // International Journal of Greenhouse Gas Control. – 2020. – V.103. – P.103193

68 P.P. Harpalani, B.K. Prusty, P. Dutta. Methane/CO_2 sorption modeling for coalbed methane production and CO_2 sequestration // Energy Fuels. – 2006. – V.20 (4). – P.1591-1599

69 A. Saghafi. Potential for ECBM and CO_2 storage in mixed gas Australian coals // International Journal of Coal Geology. – 2010. – V.82(3-4). – P.240-251

70 X. Zhang, Y. Cai, T. Zhou, J. Cheng, G. Zhao, L. Zhang, J. Kang. Thermodynamic characteristics of methane adsorption on coals from China with selected metamorphism degrees: Considering the influence of temperature, moisture content, and in situ modification // Fuel. – 2023. – V.342. – P.127771

71 N. Skoczylas, A. Pajdak, M. Kudasik, L. Braga. CH_4 and CO_2 sorption and diffusion carried out in various temperatures on hard coal samples of various degrees of coalification // Journal of Natural Gas Science and Engineering. – 2020. – V.81. – P.103449

72 M. Skiba, M. Mlynarczuk. Identification of macerals of the inertinite group using neural classifiers, based on selected textural features // Archives of Mining Sciences. – 2018. – V.63(4). – P.827-837

73 Y. Gensterblum, A. Merkel, A. Busch, B.M. Krooss. High-pressure CH4 and CO2 sorption isotherms as a function of coal maturity and the influence of moisture // International Journal of Coal Geology. – 2018. – V.118 – P.45-57

74 S. Day, R. Sakurovs, S. Weir. Supercritical gas sorption on moist coals // International Journal of Coal Geology. – 2008. – V.74(3-4) – P.203-214

75 D.W. van Krevelen. Coal Typology, Physics, Chemistry, Constitution (3rd edition). – 1993. – Amsterdam: Publishing house Elsevier

76 A. Czapliński (red). Węgiel Kamienny. – 1994. – Kraków: Publishing house AGH. P.84-87

77 K. Kreiner, M. Żyła. Binary character of surface of coal // Górnictwo i Geoinżynieria. – 2006. – V.30(2). P.19-34

78 J. Zhang, D. Liu, Y. Cai, Z. Pan, Y. Yao, Y. Wang. Geological and hydrological controls on the accumulation of coalbed methane within the No. 3

coal seam of the southern Qinshui Basin // International Journal of Coal Geology. – 2017. – V.182 – P.94-111

79 Z. Wang, W. Su, X. Tang, J. Wu. Influence of water invasion on methane adsorption behavior in coal // International Journal of Coal Geology. – 2018. – V.197 – P.74-83

80 M. Yan, Y. Bai, S.G. Li, H.F. Lin, D.J. Yan, C.M. Shu. Factors influencing the gas adsorption thermodynamic characteristics of low-rank coal // Fuel. – 2019. – V.248. – P.117-126

81 X. Zhang, P.G. Ranjith, Y. Lu, A.S. Ranathunga. Experimental investigation of the influence of CO2 and water adsorption on mechanics of coal under confining pressure // International Journal of Coal Geology. – 2019. – V.209 – P. 117-129

82 H. Zhu, Y. Zhang, B. Qu, Q. Liao, H. Wang, R. Gao. Thermodynamic characteristics of methane adsorption about coking coal molecular with different sulfur components: Considering the influence of moisture contents // Journal of Natural Gas Science and Engineering. – 2021. – V.94. – P. 104053

83 Z. Zhang, S. Zhang. A new moisture control method: Analysis of dynamic changes of temperature and moisture in coal particles during drying // Energy Reports. – 2022. – V.8. – P. 4170-4181

84 L. Zhang, G. Wang, Q. Xue, H. Zuo, X. She, J. Wang. Effect of preheating on coking coal and metallurgical coke properties: A review // Fuel Processing Technology. – 2021. – V.221. – P. 106942

85 Yi M., Cheng Y., Wang Z., Wang C., Hu B., He X. Effect of particle size and adsorption equilibrium time on pore structure characterization in low pressure N2 adsorption of coal: An experimental study // Advanced Powder Technology . – 2020. – V.31. – P.4275-4281

86 Li T., Wu C. The grain size effect on pores structure characteristics of high-rank coal before and after the methane adsorption // Journal of Natural Gas Geoscience. – 2021. – V.6. – P.111-120

87 РМГ 75-2004 «ГСИ. Измерения влажности веществ. Термины и определения»

88 РМГ 75-2014 «ГСИ. Измерения влажности веществ. Термины и определения»

89 ISO 3726:1983 Instant coffee. Determination of loss in mass at 70 degrees C under reduced pressure

90 ASTM D6980-17 Standard Test Method for Determination of Moisture in Plastics by Loss in Weight

91 ASTM D2867-99 – Determination of Moisture Content of Activated Carbon

92 Митчелл Дж., Смит Д. Акваметрия. М.: Химия, 1980. 600 с.

93 Берлинер М.А. Измерения влажности. М.: Энергия, 1973. 400 с.

94 H.-D. Isengard Water content, one of the most important properties of food // Food Control. – 2001. – V.12 (7). – p. 395-400, https://doi.org/10.1016/S0956-7135(01)00043-3

95 Рунов В.К., Качин С.В. Молекулярные сорбционно-спектроскопические методы анализа вод и воздуха. // Заводская лаборатория.1993. Т.59. №7. С.1-4.

96 Дмитриенко С.Г., Логинова Е.В., Косырева О.А., Гурарий Е.Я., Рунов В.К. Методические вопросы количественных измерений в оптическом-сорбционно-молекулярно-спектроскопическом анализе с применением пенополиуретанов. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 1996. Т. 37. № 4. С. 368-370.

97 Лурье М.Ю. Сушильное дело. М.: Госэнергоиздат, 1938. 384 с.

98 Лыков А.В. Теория тепло- и массопереноса в процессах сушки. М.: Госэнергоиздат, 1963. 535 с

99 Лыков А.В. Теория сушки. – М.: Энергия, 1968. — 465с.

100 Чураев Н.В. Физикохимия процессов массопереноса в пористых твердых телах. М.: Химия.: 1990. 272 с.

101 Дерягин Б.В., Чураев Н.В., Овчаренко Ф.Д. и др. Вода в дисперсных системах. М: Химия, 1989. 288 с.

102 Гинзбург А.С. Основы теории и техники сушки пищевых продуктов. М.: Пищевая промышленность, 1973. 527 с.

103 Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. Москва: Мир, 1984

104 Гаврилов В.Ю., Фенелонов В.Б., Жейвот В.И., Шалаева М.Е., Кинетика и катализ, – Издательство МГУ, 1987, 959 с.

105 Экспериментальные методы в адсорбции и молекулярной хроматографии (под редакцией А.В.Киселева, В.П.Пошкуса). – Издательство МГУ, 1973, 447 с.; 2 издание (под редакцией Ю.С.Никитина, Р.С.Петровой). – Издательство МГУ, 1990, 316 с.

106 P. Kim, S. Agnihotri Application of water-activated carbon isotherm models to water adsorption isotherms of single-walled carbon nanotube // Journal of Colloid and Interface Science. – 2008. – V.325 (1). – p.64-73

107 A.H. Al-Muhtaseb, W.A.M. McMinn, T.R.A. Magee Water sorption isotherms of starch powders. Part 2: Thermodynamic characteristics // Journal of Food Engineering. – 2004. – V.62 (2). – p.135-142

108 V. Baroghel-Bouny Water vapour sorption experiments on hardened cementitious materials. Part I: Essential tool for analysis of hygral behavior and its relation to pore structure // Cement and Concrete Research. – 2007. – V.37. – p. 414–437.

109 H. Basagaoglua, B.J. McCoy, T.R. Ginna, F.J. Loge, J.P. Dietrich A diffusion limited sorption kinetics model with polydispersed particles of distinct sizes and shapes // Advances in Water Resources. – 2002. – V.25. – p.755–772

110 F. Gouanve, S. Marais, A. Bessadok, D.Langevin, M. Metayer Kinetics of water sorption in flax and PET fibers // European Polymer Journal. – 2007. – V.43. – p.586–598

111 A.A. Vedyagin, A.M. Volodin, R.M. Kenzhin, V.O. Stoyanovskii, V.A. Rogov, V.V. Kriventsov, I.V. Mishakov The Role of chemisorbed water in

formation and stabilization of active sites on Pd/alumina oxidation catalysts // Catalysis Today. – 2018. – V.307(SI). – p. 102-110

112 A.J.Cigler, J.A.Kaduk Lithium dipotassium citrate monohydrate, $LiK_2C_6H_5O_7(H_2O)$ // Acta Crystallographica. Section E. Crystallographic Communications. – 2021. – V.77 (Part 5). – p.500-503, https://doi.org/10.1107/S2056989021003339

113 H. Tanaka, S. Ohshima, S. Ichiba, H. Negita Kinetics and mechanism of the thermal dehydration of calcium oxalate monohydrate // Thermochimica Acta. – 1981. – V.48 (1-2). – p. 137-146, https://doi.org/10.1016/0040-6031(81)87029-3

114 L.Vlaev, N.Nedelchev, K.Gyurova, M.Zagorcheva A comparative study of non-isothermal kinetics of decomposition of calcium oxalate monohydrate // Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. – 2008. – V.81 (2). – p. 253-262, https://doi.org/10.1016/j.jaap.2007.12.003

115 A.J. Bell Ferroelectrics: The role of ceramic science and engineering // Journal of the European Ceramic Society. – 2008. – V 28 (7). – p.1307-1317, https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2007.12.014

116 S. Somiya, S. Komarneni, R.Roy Chapter 11.1.1 - Ceramic Powders for Advanced Ceramics: What are Ideal Ceramic Powders for Advanced Ceramics? - Handbook of Advanced Ceramics (Second Edition). - Materials, Applications, Processing, and Properties. – 2013. – p. 863-881, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385469-8.00047-2

117 M.Tomozawa, D.-L. Kim, V. Lou Preparation of high purity, low water content fused silica glass // Journal of Non-Crystalline Solids. – 2001. – V296 (1-2). – p. 102-106, https://doi.org/10.1016/S0022-3093(01)00877-8

118 E.D. Zanotto Effect of liquid phase separation on crystal nucleation in glass-formers. Case closed // Ceramics International. – 2020. – V46(16). – p. 24779-24791, https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.06.305

119 I. V. Kozerozhets, G. P. Panasyuk, E. A. Semenov, T. L. Simonenko, G. E. Nikiforova, L.A. Azarova Water State in the Products of Hydrothermal

Treatment of Hydrargillite and γ-Al2O3 // Russian Journal of Inorganic Chemistry. Physical methods of investigation. – 2020. – V65. – p.1384–1389

120 B.G. Vainer, A.M. Volodin, A.V. Shepelin Hydration-induced thermal behavior of crystalline and amorphous dispersed alumina // Thermochimica Acta. – 2021. – V 706, p. 179066, https://doi.org/10.1016/j.tca.2021.179066

121 ОК 034-2014 (КПЕС 2008). Общероссийский классификатор продукции по видам экономической деятельности (ОКПД 2), утвержденный Приказом Росстандарта от 31.01.2014 N 14-ст.

122 G.R. Beecher. Evolution of food composition knowledge in the United States from its beginning // Journal of Food Composition and Analysis. – 2024. – V.126. – P.105802

123 Dr. Karl Fischer Neues Verfahren zur maßanalytischen Bestimmung des Wassergehaltes von Flüssigkeiten und festen Körpern // Analytisch-technische Untersuchungen. – First published: 30. Juni 1935, https://doi.org/10.1002/ange.19350482605

124 J.W.White, Association of Official Analytical Chemists, 1969, V.52, p.729

125 А.С. Гинзбург Сушка пищевых продуктов. – М.: Пищепромиздат, 1960 г. – 684 стр;

126 Simposium, American Chemical Society, Chicago / C.O. Willits Anal. Chem. 1951, 23, 1058 W.R.Fetzer, ibid., 1951 23, 1062. J.Mitchell, ibid., 1951,1069. E.R.Weawer, ibid., 1951, 23, 1076

127 A.Wexler, Editor-in-Chief, Humidity and Moisture, Measurement and Control in Science and Industry, 4 Vols., Reinhold, New York; Chapman and Hall, London, 1965

128 P.J.Geary Measurement of moisture in Solids, SIRA Institute, Chislehurst, Kent, 1970

129 C.Harris Determination of water // Talanta. – 1972. – V.19. – p.1523 - 1547

130 Ничуговский Г.В. Определение влажности химических веществ. Л.: Химия, 1977. 200 с.

131 Рунов В.К., Качин С.В. Молекулярные сорбционно-спектроскопические методы анализа вод и воздуха. // Заводская лаборатория.1993. Т.59. №7. С.1-4.

132 Дерягин Б.В., Чураев Н.В., Овчаренко Ф.Д. и др. Вода в дисперсных системах. М: Химия, 1989. 288 с.

133 Мухитдинов М., Мусаев Э.С. Оптические методы и устройства контроля влажности. М.: Энергоатомиздат, 1986. 96 с.

134 Рогов И.А., Адаменко В.Я. и др. Электрофизические, оптические и акустические характеристики пищевых продуктов. М.: Легкая и пищевая промышленность, 1981. 288 с.

135 Рунов В.К., Тропина В.В. Оптические сорбционно-молекулярно-спектроскопические методы анализа. Методические вопросы количественных измерений в спектроскопии диффузного отражения. // Журнал аналитической химии. 1996. Т.51. №1. С. 71-77.

136 Корсунский М.Д., Векслер А.К. Влагомеры для древесной стружки. М.: Лесная промышленность, 1987. 88 с.

137 Мгебришвили Н.Н., Иванов С.Ю. Инфракрасный влагомер. // Приборы и системы управления. 1984. №8. С.22-23

138 Романов В.Г. Поверка влагомеров твердых веществ. М.: Изд-во стандартов, 1983. 176 с.

139 Секанов Ю.П. Влагометрия сельскохозяйственных материалов. М.: Агропромиздат, 1985. 160 с.

140 Авраменко В.Н., Есельсон М.П. Спектральный анализ в пищевой промышленности. М.: Пищевая промышленность, 1979. 182 с.

141 Основы аналитической химии. В 2 т.; под ред. Ю.А. Золотова. – 5-е изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия», 2012. – 384 с.

142 P.P.Aradwad, A.Kumar T V, P.K. Sahoo, I. Mani Key issues and challenges in spice grinding // Cleaner Engineering and Technology. – 2021. – V.5. – p. 100347, https://doi.org/10.1016/j.clet.2021.100347

143 H.Jung, Y. J. Lee, W.B. Yoon Effect of moisture content on the grinding process and powder properties in food: a review // Processes. – 2018. – V.6(6). – p. 69, https://doi.org/10.3390/pr6060069

144 M.C. Karam, J.Petit, D.Zimmer, E.Baudelaire, D. Joël Scher Effects of drying and grinding in production of fruit and vegetable powders: A review // Journal of Food Engineering. – 2016. – V.188. – p. 32-49, https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2016.05.001

145 Муштаев В.И., Ульянов В.М., Сушка дисперсных материалов, – М.: Химия, 1988. – 352 с.

146 P. Nowak, A. Krupa, K. Kubat, A. Węgrzyn, H. Harańczyk, A. Ciułkowska, R. Jachowicz Water vapour sorption in tadalafil-Soluplus co-milled amorphous solid dispersions // Powder Technology. – 2019. – V.346. – p. 373-384, https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.02.010

147 A. Newman, G. Zografi An Examination of Water Vapor Sorption by Multicomponent Crystalline and Amorphous Solids and Its Effects on Their Solid-State Properties // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – V.108(3). – p.1061-1080, https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.038

148 B.Tian, X.Ju, D.Yang, Y.Kong, X.Tang Effect of the third component on the aging and crystallization of cinnarizine-soluplus® binary solid dispersion // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – V.580. – p. 119240, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119240

149 C. Ahlenck, G. Zografi The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state // International Journal of Pharmaceutics. – 1990. – V.62. – p.87-95, https://doi.org/10.1016/0378-5173(90)90221-O

150 M.C. Paisana, M.A. Wahl, J.F. Pinto Effects of polymers in moisture sorption and physical stability of polymorphic olanzapine // European Journal of

Pharmaceutical Sciences. – 2017. – V.97. – p. 257-268, https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.11.023

151 M. T. Carvajal, J.N. Staniforth Interactions of water with the surfaces of crystal polymorphs // International Journal of Pharmaceutics. – 2006. – V.307(2). – p. 216-224, https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.006

152 J. Bronlund, T. Paterson Moisture sorption isotherms for crystalline, amorphous and predominantly crystalline lactose powders // International Dairy Journal. – 2004. – V.14(3). – p. 247-254, https://doi.org/10.1016/S0958-6946(03)00176-6

153 A. Hauer Sorption theory for thermal energy storage H.Ö. Pasksoy (Ed.) // Thermal energy storage for sustainable energy consumption. – 2007. – Springer Ltd. – p. 393-408

154 N. Hirota, K. Nagai Helical structures and water vapor sorption properties of carrageenan membranes derived from red algae // Carbohydrate Polymer Technologies and Applications. – 2022. – V.3. – p.100200, https://doi.org/10.1016/j.carpta.2022.100200

155 L. Marangoni, J. Renan, G. da Silvaab, R. Pioli, V. Rosa Maria, V. Alvesa Water vapor sorption and permeability of sustainable alginate/collagen/SiO2 composite films // LWT. – 2021. – V.152. – p. 112261, https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.112261

156 T.C. Vianna, C.O. Marinho, L.Marangoni Jr, S.A.Ibrahim, R.P. Vieira Essential oils as additives in active starch-based food packaging films: A review // International Journal of Biological Macromolecules. – 2021. – V.182. – p. 1803-1819, https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.170

157 Y. Xu, X. Chen, W. Zhao, P.Chen Water vapor sorption properties on coals affected by hydrophilic inorganic minerals and pore fissures // Fuel. – 2022. – V.324(C). – p. 124659, https://doi.org/10.1016/j.fuel.2022.124659

158 N. Guanhua, D. Kai, L. Shang, S. Qian Gas desorption characteristics effected by the pulsating hydraulic fracturing in coal // Fuel. – 2019. – V.236. – p.190-200, https://doi.org/10.1016/j.fuel.2018.09.005

159 S. Liu, D. Zhang, Z. Lun, C. Zhao, H. Wang Occurrence of water within different rank coals: a review // Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization, and Environmental Effects. – 2020. – V.46(1). – p.1-19, https://doi.org/10.1080/15567036.2020.1781979

160 A. Busch, Y. Gensterblum CBM and CO_2-ECBM related sorption processes in coal: A review // International Journal of Coal Geology. – 2011. – V.87 (2). – p. 49-71, https://doi.org/10.1016/j.coal.2011.04.011

161 ISO 17511:2003 In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials

162 Директива Европейского Парламента и Совета Европы 98/79/ЕС «Медицинские средства и оборудование для лабораторной диагностики in vitro»

163 Сайт JCTLM http://www.bipm.org/jctlm/home.do?lang=fr

164 Сайт BIPM http://www.bipm.org/en/committees/jc/jctlm/jctlm-wg1/wg1_quality-manual.html

165 ISO 15194:2009 «In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Requirements for certified reference materials and content of supporting documentation»

166 ISO 15193:2009 «In vitro medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Requirements for content and presentation of reference measurement procedures»

167 ISO 17511:2020 «In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in biological samples - Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials»

168 JCTLM WG1-P-01 «Outline of JCTLM Procedures for Evaluating Certified Reference Materials and Reference Measurement Methods/Procedures to be Listed as Being of Higher Metrological Order»

169 JCTLM WG1-P-02 «Process for Requesting and Accepting Nominations for Certified Reference Materials (CRMs) and Reference Measurement Methods/Procedures (RMM/Ps)»

170 JCTLM WG1-P-04B «Process for the Demonstration of the Extent of Equivalence of Multiple Reference Measurement Methods/Procedures (RMM/Ps) for the Same Nominal Measurand»

171 ISO/IEC Guide 99:2007 «International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms» (VIM), ISO, Geneva, (2007).

172 S. Schlamminger, D. Haddad. The new International System of Units / Le nouveau Système international d'unités The Kibble balance and the kilogramLa balance de Kibble et le kilogramme. // Comptes Rendus Physique. – 2019. – V.20(1-2). – P.55-63

173 H. Bettin, K. Fujii, A. Nicolaus. The new International System of Units / Le nouveau Système international d'unités. Silicon spheres for the future realization of the kilogram and the moleSphères de silicium pour la future réalisation des définitions du kilogramme et de la mole // Comptes Rendus Physique. – 2019. – V.20(1-2). – P.64-76

174 Руководство для предприятий фармацевтической промышленности / методические рекомендации. М.: — Издательство «Спорт и Культура - 2000», 2007. 192 с.

175 ОФС.1.10012.15 «Общая фармакопейная статья. Валидация аналитических методик»

176 EURACHEM Guide «The Fitness for Purpose of Analytical Methods: A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics» Second edition (2014)

177 EURACHEM Guide «Planning and Reporting Method Validation Studies». A Supplement to the Eurachem Guide «The Fitness for Purpose of Analytical Methods»

178 Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. Третье издание. QUAM2012.P1

179 EURACHEM/CITAC Guide «Traceability in Chemical Measurement» (2003).

180 Приказ Минпромторга России от 15.12.2015 г. № 4091 «Об утверждении Порядка аттестации первичных референтных методик (методов) измерений, референтных методик (методов) измерений и методик (методов) измерений и их применения»

181 ГОСТ ISO Guide 35 – 2015 Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации)

182 РМГ 93-2015 ГСИ. Оценивание метрологических характеристик стандартных образцов

183 ГОСТ Р 8.694-2010 ГСИ. Стандартные образцы материалов (веществ). Общие статистические принципы определения метрологических характеристик

184 Физико-химические основы производства оптического стекла/ Под ред.Л.И.Демкиной. Л.: Химия, 1976, 455 с.

185 Ахметов Т.Г, Бузыгин В.М., Гайсин Л.Г., Порфирьева Р.Г. Химическая технология неорганических веществ. М.: Химия, 1998, 488 с.

186 Чурбанов М. Ф., Колесников А. Н., Туранов А. Н. и др. Высокочистые вещества. М.: Научный мир, 2018. 995 с.

187 F.J. Justel, D.M. Camacho, M.E. Taboada, K.J. Roberts Crystallisation of copper sulphate pentahydrate from aqueous solution in absence and presence of sodium chloride // Journal of Crystal Growth. – 2019. – V.525. – p.125204, https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2019.125204

188 A. Mohod, S. Bangadkar, A. Deshmukh, S. Singh, M. Bagal, P.R Gogate Improvements in crystallization of copper sulphate using ultrasound and comparison with conventional method // Chemical Engineering and Processing -

Process Intensification. – 2022. – V.178. – p. 109028, https://doi.org/10.1016/j.cep.2022.109028

189 Duewer D. L., Parris R. M., NIST Special Publication 1012, 2004. URL: www.gpo.gov/fdsys/pkg/GOVPUB-C13-4deb8161f847bd340393baf9afc71507/pdf/GOVPUB-C13-4deb8161f847bd340393baf9afc71507.pdf (accessed: 06.06.2022)

190 МИ 3561-2016 «Рекомендация. Государственная система обеспечения единства измерений. Оценка неопределенности измерений массовой доли основного компонента в органических веществах»

191 Hotha K. K, Roychowdhury S., Subramanian V. Drug-Excipient Interactions: Case Studies and Overview of Drug Degradation Pathways // American Journal of Analytical Chemistry. – 2016. – V.7. – P.107-140

192 Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. М.: МЕДпресс-Информ, 2007. – 624 с.

193 Астахова А. В., Лепахин В. К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо, 2008. – 256 с.

194 Dhangar K. R., Jagtap R. B., Surana S. J., Shirkhedkar A. A., J. Chil. Review article: Impurity profiling of drugs towards safety and efficacy: theory and practice // Journal of the Chilean Chemical Society. – 2017. – V.62 (2). – P.3543-3557

195 Siddiqui M. R., Alothman Z. A., Rahman N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review // Arabian Journal of Chemistry. – 2017. – V.10 (1). P.1409-1421.

196 Боковикова Т. Н., Герникова Е. П., Стронова Л. А., Агапкина М. В., Батурина О. А., Немыкина С. А., Матвеева О. А., Садчикова Н. П. Основные проблемы экспертизы качества фармацевтических субстанций (оценка количественного содержания) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – № 3. – С.37-41.

197 Kylie D. Foster, John E.Bronlund, A.H.J.(Tony) Paterson The prediction of moisture sorption isotherms for dairy powders // International Dairy

Journal. – 2005. – V.15 (4). – p. 411-418, https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2004.08.003

198 J. Fontecha, M. Juárez, Á. Gil Milk and dairy products // Encyclopedia of Human Nutrition (Fourth Edition). – 2023. – p. 479-491, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821848-8.00144-X

199 C.B. Cano, M.L. Felsner, J.R. Matos, R.E. Bruns, H.M. Whatanabe, L.B. Almeida-Muradian Comparison of Methods for Determining Moisture Content of Citrus and Eucalyptus Brazilian Honeys by Refractometry // Journal of Food Composition and Analysis. – 2001. – V.14 (1). – p. 101-109

200 P. Bandyopadhyay, H. Das, G.P. Sharma Moisture adsorption characteristics of casein, lactose, skim milk and chhana powder // Journal of Food Science & Technology. – 1987. – V.195. – p.6-11

201 J. Bronlund, T. Paterson Moisture sorption isotherms for crystalline, amorphous and predominantly crystalline lactose powders // International Dairy Journal. – 2004. – V.14. – p. 247-254

202 C. Bourlieu, V. Guillard, B. Vallès-Pamiès, S. Guilbert, N. Gontard Edible Moisture Barriers: How to Assess of their Potential and Limits in Food Products Shelf-Life Extension? // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2009. – V.49 (5). – p.474-499, https://doi.org/10.1080/10408390802145724

203 C.Selomulya, Y.Fang 15 - Food powder rehydration // Handbook of Food Powders. Processes and Properties. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition. – 2013. – p. 379-408, https://doi.org/10.1533/9780857098672.2.379

204 ОФС.1.1.0008.15 Остаточные органические растворители. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII издание, том I. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2015. – 1470 с.

205 Minutes from the fifth meeting (February 1998) of the Consultative Committee on the Quantity of Material (CCQM) of the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM). Sèvres. France. 1988.

206 Kaarls R., Quinn T. J. The Comité Consultatif pour la Quantité de Matière: a brief review of its origin and present activities // Metrologia. – 1997. – V.34(1). – P.1-5

207 Д.Дж.Уайлд. Методы поиска экстремума. Изд. Наука, М.: 1967 г. – 268 с.

208 ГОСТ 13586.5-2015 Зерно. Метод определения влажности

209 Егоров А.С. Инфракрасная Фурье-спектроскопия. Электронное учебно-методическое пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2012. – 40 с.

210 C. Baskar, N. Nesakumar, S. Kesavan, J. Bosco, B. Rayappan, S. Alwarappan. ATR-FTIR as a versatile analytical tool for the rapid determination of storage life of fresh *Agaricus bisporus* via its moisture content // Postharvest Biology and Technology. – 2019. – V.154. – P.159-168

211 Q. Liu, W. Zhang, B. Zhang, C. Du, N. Wei, D. Liang, K. Sun, K. Tu, J. Peng, L. Pan. Determination of total protein and wet gluten in wheat flour by Fourier transform infrared photoacoustic spectroscopy with multivariate analysis // Journal of Food Composition and Analysis. – 2022. – V106. – P. 104349

212 A. González-Muñoz, B. Montero, J. Enrione, S. Matiacevich Rapid prediction of moisture content of quinoa (Chenopodium quinoa Willd.) flour by Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy // Journal of Cereal Science. – 2016. – V.71. – P.246-249

213 N. Nesakumar, C. Baskar, J. Bosco, B. Rayappan, S. Alwarappan Application of ATR-FTIR for a rapid evaluation of storage life of fresh dwarf copperleaf via its moisture content // Food Packaging and Shelf Life. – 2019. – V.21. – P.100343

214 К. Дерффель Статистика в аналитической химии. Пер. с нем. – М.: Мир, 1994. – 268 с.

215 ISO Guide 35-2017 Reference materials - Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability

216 РМГ 61-2010 Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки

217 Федеральный закон от 26 июня 2008 года № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений»

218 Постановление Правительства Российской Федерации от 23 сентября 2010 года № 734 «Об эталонах единиц величин, используемых в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений»

219 Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 11.02.2020 № 456 «Об утверждении требований к содержанию и построению государственных поверочных схем и локальных поверочных схем, в том числе к их разработке, утверждению и изменению, требований к оформлению материалов первичной аттестации и периодической аттестации эталонов единиц величин, используемых в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений, формы свидетельства об аттестации эталона единицы величины, требований к оформлению правил содержания и применения эталона единицы величины, формы извещения о непригодности эталона единицы величины к его применению»

220 Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №381 от 31.05.2012 «О проведении аттестации и утверждении эталонов единиц величин юридических лиц и индувидуальных предпринимателей, используемых в сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений»

221 BIPM, Mutual recognition of national measurement standards and of calibration and measurement certificates issued by national metrology institutes, 2003. Available from: <http://www.bipm.org/utils/en/pdf/mra_2003.pdf>
https://fgis.gost.ru/fundmetrology/registry/7/items/234144

222 ISO/IEC Guide 98-1:2009 «Неопределенность измерения. Часть 1. Введение в выражение неопределенности измерения» («Uncertainty of

measurement - Part 1: Introduction to the expression of uncertainty in measurement»)

223 В.В. Серебренников. Химия редкоземельных элементов (скандий, иттрий, лантаниды). Том 1. Книга первая (редкоземельные металлы и их соединения) – Томск: изд-во Томского университета, 1959. – 522с;

224 Справочник химика, Том 2. Основные свойства неорганических и органических соединений. Издание 2-е; переработанное и дополненное – М., Л.: Химия, 1964. – 1162 с.

225 Д.Браун Галогениды лантаноидов и актиноидов. Перевод с английского канд.хим.наук С.С.Родина / Под ред.академика И.В.Тананаева – М.: Атомиздат, 1972 – 272 с.

226 Р. Рипан, И. Четяну. Неорганическая химия. Т.2: Химия металлов. Перевод с румынского канд.хим.наук Д.Г. Батыра и канд.тех.наук Х.Ш.Харитона / Под ред. Академика В.И. Спицына и канд.хим.наук И.Д. Колли– М.: Мир, 1972. – 871 с.

227 Л.Н. Комиссарова, Г.Я. Пушкина, В.М. Шацкий и др. Соединения редкоземельных элементов. Сульфаты, селенаты, теллураты, хроматы. – М.: Наука, 1986 – 366 с.

228 Р.А. Лидин, В.А. Молочко, Л.Л. Андреева. Химические свойства неорганических веществ: Учеб.пособие для вузов /Под ред. проф. Р.А. Лидина. Издание 3-е, исправленное – М.: Химия, 2000 – 432 с.

229 К.И. Портной, Н.И. Тимофеева. Кислородные соединения редкоземельных элементов: Справочное издание – М.: Металлургия, 1986 – 480 с.

230 Т.Г.Вовк, Е.С.Козлова, В.П.Смагин Комплексообразование лантаноидов (III) в сложных органических растворителях//Известия Алтайского государственного университета. №3-2.2011. с.131-135.

231 Atomic weights of the elements (IUPAC Technical Report) // Pure Appl. Chem., 2003. – V. 75, №1. – P. 683-800.

232 P.J. Mohr, B.N. Taylor, D.B. Newell. CODATA Recommended Values of the Fundamental Physical Constants: 2010 // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 2012. – Vol. 41. – No.4. – P. 1-84

233 X. Fu, D. Huck, L. Makein, B. Armstrong, U. Willen, T. Freeman. Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders // Particuology. – 2012. – V.10 (2). – p.203-208

234 CCQM Guidance note: Estimation of consensus KCRV and associated Degrees of Equivalence. Version: 10, Date: 2013-04-12

235 J. Rantanen, T. Rades, C. Strachan Solid-state analysis for pharmaceuticals: Pathways to feasible and meaningful analysis // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2023. – V.236. – P.115649

236 Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. Изд. 2-е, испр. и доп. Под общей ред.к.х.н. Рабиновича В.А. – Л.:Химия, 1978. – 392 с.

237 Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том III. М.: ФЭМБ, 2018. 1924 с.

238 Идов И.Э., Корячкин В.А., Рылов П.М. Левобупивакаин в офтальмохирургии: данные об эффективности и безопасности // Отражение. – 2018. - № 1 (6). – С.103-109.

239 ГОСТ Р 52911–2020 Топливо твердое минеральное. Определение общей влаги

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

241 Кафаров В.В., Системный анализ процессов тепло и массопереноса/ В.В. Кафаров, И.Н. Дорохов // ИФЖ. – 1980. – Т. XXXIX. – N3. – С.396- 415

242 Медведевских С.В. Термогравиметрические установки в системах контроля влажности твердых веществ. Дис.канд.техн.наук. Челябинск, 2001. 132 с.

243 Медведевских С. В. Термогравиметрические установки в системах контроля влажности твердых веществ: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. техн. наук. Челябинск, 2001.

244 Медведевских С. В. Алгоритмы обработки измерительной информации об объектах, методах и средствах влагометрии при оценивании влажности твердых веществ // Вестник ЮУрГУ. Серия: Компьютерные технологии, управление, радиоэлектроника. – 2012. – № 15. – С. 34–37.

245 Медведевских С. В. Статистические критерии оптимальности и условия устойчивости процесса функционирования системы технических средств влагометрии твердых веществ // Вестник ЮУрГУ. Серия: Компьютерные технологии, управление, радиоэлектроника. 2012. № 15. С. 38–42.

246 Harris D. Freeze-drying methods for the preservation of the rabies virus. D. Harris, J. Seckl // The Journal of Infectious Diseases // Oxford Academic, 1911. – V.8(1). – p. 47–49

247 Остроумов Л.А. Исследование процесса сублимационной сушки мягких сыров / Л. А. Остроумов, Л.М. Захарова, Ю.А. Архипов // Холодильная техника,1999. – № 2. – С. 20-21.

248 Антипов А.В. Сублимационная сушка как метод консервирования продуктов / А.В. Антипов, Ц.Б. Дугаров // Переработка молока, 2012. – № 11. – с. 30-32.

249 Камовников Б.П. Метод оптимизации работы сублимационных установок периодического действия по максимуму производительности / Б.П. Камовников, Ю.Н. Четвериков, Э.Ф. Яушева // ЦНИИТЭИлегпищемаш. – 1970. – № 10. – С. 21-31.

250 Постольски Я. Замораживание пищевых продуктов / Я. Постольски, З. Груда // Охлажденные и замороженные продукты. Под редакцией М. Стрингера, К. Денниса. – СПб., 2004. – 496 с.

251 Антипов С.Т. Моделирование процесса вакуум-сублимационной сушки гранулированных продуктов / С.Т. Антипов, А.С. Шахов // Вестник

Воронежского государственного университета инженерных технологий. – 2016. – № 3. – С. 56–60. DOI: 10.20914/2310-1202-2016-3-56-60.

252 Семенов Г.В Выбор режимных параметров вакуумной сублимационной сушки сухих термолабильных материалов с заданным уровнем качества / Г.В. Семенов, И.С. Краснова // Московский государственный университет пищевых производств. Вестник МАХ. – М., 2017. – №1. – С. 18-24.

253 Семенов Г.В. Выбор режимов замораживания и сублимационной сушки термолабильных объектов / Г.В. Семенов, Н.В. Шейн, Т.Л. Троянова // Известия вузов. Пищевая технология. – М. – 2002. – № 5-6. – С. 38-41.

254 Поповский В.Г. Сублимационная сушка пищевых продуктов растительного происхождения / В.Г. Поповский, Л.А. Бантыш, Н.Т. Ивасюк // Пищевая промышленность. – М., 1975. – 336 с.

255 ГОСТ 33319-2015 Мясо и мясные продукты. Метод определения массовой доли влаги

256 Брек Д. Цеолитовые молекулярные сита / пер. с англ. А.Л. Клячко. – Москва: Мир, 1976. – 781 с.

257 I. Palinko, Z.Konya, I.Kiricsi Zeolites as selective sorbents // Part of the book series: Springer Handbooks. – 2013. – V.1 – P. 819–858

258 Barrer R.M. Synthesis of Zeolites // Studies in Surface Science and Catalysis. – 1985. – V.24. – P.1-26.

259 Бушуев Ю. Г. Цеолиты. Компьютерное моделирование цеолитных материалов // Иван. гос. хим.-технол. ун-т. Иваново. – 2011. – С. 104.

260 Petra E.J., Tamara M.E. Nanoparticles. Nanoporous Materials and Confined Liquids // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2014. – V.4. – P.235-249.

261 Смит Д.В. Структура цеолитов // Химия цеолитов и катализ на цеолитах. Под ред. Дж.Рабо, Мир. 1980. – С. 11

262 E. Gabruś, J. Nastaj, P. Tabero, T. Aleksandrzak Experimental studies on 3A and 4A zeolite molecular sieves regeneration in TSA process: Aliphatic

alcohols dewatering–water desorption // Chemical Engineering Journal. – 2015. – V.259. – P.232-242

263 T. Yamamoto, Y.H. Kim, B.C. Kim, A. Endo, N. Thongprachan, T. Ohmori. Adsorption characteristics of zeolites for dehydration of ethanol: Evaluation of diffusivity of water in porous structure // Chemical Engineering Journal. – 2012. – V.181-182. – P.443-448

264 A. Chaibi, Y. Boucheffa, N. Bendjaballah-Lalaoui. TGA investigation of water and ethanol adsorption over LTA zeolites // Microporous and Mesoporous Materials. – 2021. – V.324. – P.111285

265 D. Caputo, F. Iucolano, F. Pepe, C. Colella. Modeling of water and ethanol adsorption data on a commercial zeolite-rich tuff and prediction of the relevant binary isotherms // Microporous and Mesoporous Materials. – 2007. – V.105(3). – P.260-267

266 L. Lu, Q. Shao, L. Huang, X. Lu. Simulation of adsorption and separation of ethanol–water mixture with zeolite and carbon nanotube // Fluid Phase Equilibria. – 2007. – V.261(1-2). – P.191-198

267 П.М. Аронов Оценка согласованного значения результатов межлабораторных измерений с минимальным увеличением их неопределенности. // В сборнике докладов международной научно-технической конференции Математическая, статистическая и компьютерная поддержка качества измерений. Санкт-Петербург. – 2018. – С.185-188

268 M.G. Cox. The evaluation of key comparison data // Metrologia. – 2002. – V.39 (6). – P.589-595

269 M.G. Cox. The evaluation of key comparison data: determining the largest consistent subset // Metrologia. – 2007. – V.44 (3). – P.187-200

270 Иванов В. П., Медведевских С.В. Обработка результатов измерений содержаний воды в твердых веществах. Методические рекомендации. // Свердловск: Уро АН СССР, 1988. 200 с.

271 Медведевских С. В. К вопросу о метрологической аттестации методик выполнения измерений влажности термогравиметрическим методом // Аналитика и контроль. – 1997. – № 2. – С. 35–40.

272 ГОСТ ИСО 5725-6 – 2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 6. Использование значений точности на практике

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

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

275 Босов А.Д., Орлов Ю.Н. Эмпирическое уравнение Фоккера-Планка для прогнозирования нестационарных временных рядов // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. – 2013. – № 3. – 30 с.

276 ISO 116448 – 1:2003(E) Statistical aspects of sampling from bulk materials – Part 1: General principles.

277 Миллер Б. М., Панков А. Р. Теория случайных процессов. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2002. 320 с.

278 Dickey D. A., Fuller W. A. Distribution of the Estimators for Autoregressive Time Series with a Unit Root // Journal of the American Statistical. – 1979. – № 74. – P.427–431

279 ГОСТ Р 54500.3.1-2011 Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения. Дополнение 1. Трансформирование распределений с использованием метода Монте-Карло. М.: Стандартинформ, 2013

280 Фенелонов В.Б. Введение в физическую химию формирования супрамолекулярной структуры адсорбентов и катализаторов / В. Б. Фенелонов. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2002. – 413 с.

281 Минакова Т. С. Адсорбционные процессы и гетерогенный катализ. Учебное пособие. – Томск: Издательство Томского университета, 1991. – 279 с.

Приложение 1. Математическая модель влажного дисперсного вещества при последовательном отборе проб из одной емкости

Пусть имеется емкость влажного твердого вещества объемом $V(м^3)$ и массой $M(кг)$. Из этой емкости последовательно во времени отбираются пробы вещества одинаковой массой $m(кг)$ с массовой долей воды $x = m_W / m, кг / кг, m_W$ - масса воды в пробе вещества, $кг$. Количество проб ограничено и их суммарная масса меньше всей массы вещества в емкости M. Массовая доля воды в каждой пробе вещества измеряется разрушающим пробу вещества методом в общем случае с неизвестной неопределенностью.

Для построения статистической модели, описывающей распределение воды по объему вещества - V и процессов пробоотбора и пробоподготовки, будем считать, что вещество в емкости можно разбить на объемы V_i с массой $m_i = m$, такие, что $\sum_{i=1}^{N} m_i = Nm = M$, с массовой долей воды в объеме - V_i: $x_i = m_{Wi} / m$, где m_{Wi} - масса воды в i- объеме влажного вещества.

Тогда массовая доля воды массы M

$$\bar{x}_N = \frac{m_W}{M} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} x_i , \qquad (П1.1)$$

где $\sum_{i=1}^{N} m_{Wi} = m_W$.

При этом неоднородность по массовой доле воды между пробами вещества объемами V_i, $i = \overline{1, N}$ можно характеризовать дисперсией от неоднородности

$$\sigma_H^2 = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(x_i - \bar{x}_N)^2 . \qquad (П1.2)$$

Согласно [215], при отборе n- проб вещества, где $n \le N$, оценить значение величины $\bar{x}_N$ можно так

$$\hat{\bar{x}}_N(n) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\hat{x}_i\,, \qquad (П1.3)$$

$$D\hat{\bar{x}}_N(n) = (1-\frac{n}{N})\frac{Dx}{n}\,, \qquad (П1.4)$$

где $Dx = 1/(n-1)\sum_{i=1}^{n}(\hat{x}_i - \hat{\bar{x}}_N(n))^2$, $\hat{x}_i$ - результаты измерений величин - x_i в общем случае с неизвестными неопределенностями - $u(x_i)$, $i=\overline{1,n}$.

Если величины - x_i независимы и нормально распределены, и доступны многократные независимые измерения величин - x_i, $i=\overline{1,n}$ с одинаковой неопределенностью - $u(x)$, то для оценки величин σ_H и $u(x)$ в [276] предлагается применение метода ANOVA.

Модель результата измерений массовой доли воды $\hat{x}_{ij}$ будет иметь вид

$$\hat{x}_{ij} = \bar{x}_N + \delta_{Hi} + \varepsilon_{ij}\,, \qquad (П1.5)$$

где δ_{Hi} - случайная величина характеризует случайный разброс значений массовой доли воды между пробами; $\forall i,j : \mathrm{E}(\delta_{Hi}) = 0$; $D(\delta_{Hi}) = \sigma_H^2$; $\mathrm{cov}(\delta_{Hi}, \delta_{Hj}) = 0$ при $i \neq j$;

ε_{ij} - случайная величина, характеризующая погрешности измерений; $\forall i,j : \mathrm{E}(\varepsilon_{ij}) = 0$; $D(\varepsilon_i) = \sigma_\varepsilon^2 = u^2(x)$; $\forall i,i',j,j'$, $\mathrm{cov}(\varepsilon_{ij}, \varepsilon_{i'j'}) = 0$, при $i \neq i'$, $j \neq j'$; $\mathrm{cov}(\delta_i, \varepsilon_{i'j}) = 0$, $\mathrm{E}(\delta_{Hi}) = 0$;

$\mathrm{E}(.)$, $D(.)$, $\mathrm{cov}(.,.)$ обозначают математическое ожидание, дисперсию и ковариацию случайных величин соответственно; $i,i'=\overline{1,n}$, $j,j'=\overline{1,J}$, J - число измерений величин - x_i.

В данной работе рассматривается случай, когда каждая проба анализируется один раз. Значение N точно неизвестно. В этом случае в рамках подхода [276] невозможно оценить по отдельности значения величин σ_H и $u(x)$.

Однако если величины x_i и $\hat{x}_i$ представить в виде

$$x_i = \bar{x}_N + \delta_{Hi}\,, \qquad (П1.6)$$

$$\hat{x}_i = x_i + \varepsilon_i, \qquad (П1.7)$$

то при выполнении для модели (П1.6) – (П1.7) условий применимости ANOVA при $J = 1$, указанных в настоящей работе для модели (П1.5), можно показать, что оценкой величины $\overline{x}_N$ будет оценка, полученная по формуле (П1.3) с дисперсией

$$D\hat{\overline{x}}_N(n) = \sigma_H^2 + \frac{1}{n}\sigma_\varepsilon^2. \qquad (П1.8)$$

Иногда модель (П1.6) – (П1.7) называют моделью случайного параметра [277].

Если N неизвестно, то дисперсию величины $\hat{\overline{x}}_N(n)$ можно оценить по результатам измерений - $\hat{x}_i$, в виде: $D\hat{\overline{x}}_N(n) = \frac{1}{n(n-1)}\sum_{i=1}^{n}(\hat{\overline{x}}_N(n) - \hat{x}_i)^2$. Уравнение (2.8) можно рассматривать как уравнение линейной регрессии относительно неизвестных коэффициентов σ_H^2 и σ_ε^2 в виде

$$Dx(j) = \sigma_\varepsilon^2 + j \cdot \sigma_H^2, \qquad (П1.9),$$

где $Dx(j) = \frac{1}{j-1}\sum_{k=1}^{j}(\overline{x}_j - x_k)^2$ - текущая дисперсия, $\overline{x}_j = \frac{1}{j}\sum_{k=1}^{j} x_k$ - текущее среднее, $j = \overline{2,n}$.. Может оказаться, что значение величины σ_H^2, полученное по (2.9), велико и не устраивает экспериментатора.

Тогда перед отбором проб из емкости вещество в емкости стараются механически усреднить по показателю массовой доли воды в веществе путем перемешивания.

В дальнейшем для построения статистической модели, описывающей изменения величин - x_i после перемешивания вещества принимаются следующие предположения.

1. Вещество представляет собой макроскопическую систему, состоящую из частиц твердого вещества, образующих пористую или дисперсную твердую основу; молекул воды, находящихся внутри и на поверхности твердой основы в виде жидкости, льда или пара или входящих в

состав твердой основы в структурно-связанном (гидратированном) виде, если вещество твердой основы представляет собой кристаллогидрат; других отличных от воды компонентов состава влажного твердого вещества, находящихся внутри и на поверхности твердой основы в виде жидкости, газа или растворенной в воде, находящейся внутри или на поверхности твердой основы. Это означает, что данная модель исключает из рассмотрения влажные вещества в виде газов, органических жидкостей и суспензий и предполагает постоянство химического состава влажного твердого вещества, имеет место термодинамический предельный период, то есть система макроскопическая, и ее можно характеризовать средними значениями микроскопических плотностей числа частиц системы.

2. Объект измерения – влажное твердое вещество объемом -$V(t)$ и массой -$\mathrm{m}(t)$ в момент времени измерения -$t \in [t_0, T]$, T - период времени измерений находится в равновесном состоянии, наступившем в результате необратимых процессов, протекавших в процессе образования или производства твердого вещества. Это означает, что в веществе в момент времени t отсутствуют химические реакции и градиенты средних значений плотностей (концентраций), парциальных давлений жидкостей и газов, входящих в состав влажного твердого вещества, температуры вещества. То есть можно считать, что $t >> t_p$, где t_p - время релаксаций объекта измерений к равновесному состоянию.

3. Объект измерения представляет собой квазизамкнутую систему, находящуюся в тепловом и материальном контакте с окружающей средой атмосферного воздуха, градиенты средних значений параметров которой (температуры, давления, влажности) отсутствуют за период времени измерений -T и период подготовки к измерениям - τ. Материальный обмен осуществляется только за счет обмена молекулами воды в виде пара. Это означает, что в периоды времени T и τ масса сухой основы влажного твердого вещества считается постоянной неслучайной величиной, а масса

воды может быть случайной величиной за счет наличия термодинамических флуктуаций, обусловленных материальным обменом с окружающей средой. Что в свою очередь предполагает малые значения флуктуаций величин параметров окружающей среды и массы воды в твердом веществе по сравнению с их средними значениями за периоды времени T и τ, но сравнимые по величине с ошибками измерений. При этом T и τ должны быть много больше времени корреляций – быстрых изменений величин, приводящих систему в состояние квазиравновесия.

4. Объект измерения – влажное твердое вещество, представляет собой пространственно квазиоднородную систему с характерным макроскопическим размером $L >> r_c$, где r_c - радиус корреляций микроскопических плотностей числа частиц в системе. Это означает, что макроскопическую систему частиц, из которых состоит объект измерений, можно разбить на квазизамкнутые, в общем случае внутренне-пространственно неоднородные макроскопические подсистемы объемом V_γ с характерным размером $L_\gamma : r_c << L_\gamma < L$, в которых средние значения плотностей числа частиц вещества будут мало отличаться от средних значений плотностей числа частиц вещества объема -V за период времени -T_γ. Это означает, что по ограниченному числу измерений массовой доли влаги в каждой из таких подсистем $x(V_\gamma, T_\gamma)$ можно оценить значение массовой доли влаги в системе в целом. Кроме того, возможна, технически осуществима и подконтрольна процедура отбора таких подсистем из системы объема -V, когда малые относительные отклонения параметров пробоотбора могут приводить лишь к малым отклонениям величин $x(V_\gamma, T_\gamma)$.

5. Допускается, что каждую подсистему частиц вещества объемом V_γ под воздействием внешних факторов можно превратить в пространственно-однородную систему с массами $m_i = m$ и объемами

$V_i = V_\beta \le V_\gamma$ с характерным размером $L_\beta : r_c << L_\beta \le L_\gamma < L$, значение плотностей частиц вещества в которой будут мало отличаться от значений в объеме - V_γ.

Это означает возможность, техническую реализуемость и подконтрольность процедур подготовки однородной системы частиц вещества объемом - V_β из объема вещества V_γ, за период времени - T_β, когда малые относительные отклонения параметров пробоподготовки будут приводить к малым отклонениям значения массовой доли влаги в веществе $x(V_\beta, T_\beta)$, а сама пробоподготовка будет обеспечивать малость отклонений значения величины $x(V_\beta, T_\beta)$ от значения величины $x(V_\gamma, T_\gamma)$.

Далее возможно получить результаты определения массовой доли воды - $\hat{x}_i$ $i = \overline{1, n} < N$, для каждой из отобранных проб вещества, подвергшихся преобразованию при пробоотборе и пробоподготовке и в общем случае не полностью перекрывающих заданный объем вещества - $V(t)$.

Из допущений 4-5 следует, что поведение массовой доли воды в разных объемах вещества, отобранных и подготовленных для оценки массовой дли воды заданного объема и массы, в том числе в разное время, обусловлено аналогичным поведением макроскопических величин плотности сухой основы, пористости и степени заполнения пор влажного сухого вещества.

Тогда массовую долю воды в пробах вещества после однократного перемешивания - x_{mi}, $i = \overline{1, N}$ можно представить в линейном виде

$$x_{mi} = \sum_{j=1}^{N} \beta_{ij} x_j, \qquad (П1.10)$$

где β_{ij} - коэффициенты, которые при $i \ne j$ характеризуют долю вещества из i - пробы, переданную после перемешивания в j - объем вещества, β_{ii} - доля вещества, оставшаяся в i - объем вещества в емкости после перемешивания; $i, j = \overline{1, N}$. Величины x_{mi}, $i = \overline{1, N}$ образуют конечное множество значений массовой доли воды в емкости после перемешивания в объемах - V_i.

Значения коэффициентов β_{ij} в общем случае неизвестны, но если перемешивание происходит без потери воды в веществе, то выполняется $\bar{x}_{mN} = 1/N\sum_{i=1}^{N} x_{mi} = \bar{x}_N$, и можно показать, что $\sum_{i=1}^{N}\beta_{ij} = \sum_{j=1}^{N}\beta_{ij} = 1$; $1/N\sum_{i,j=1}^{N}\beta_{ij} = 1$. Отметим, что из (П1.10) с учетом (П1.6) и равенства $(1-\beta_{ii}) = \sum_{\substack{j=1\\ i\neq j}}^{N}\beta_{ij}$ можно получить, что $\forall i = \overline{1,N}$

$$x_{mi} = \beta_{ii}x_i + (1-\beta_{ii})\bar{x}_N + \gamma_{mi}(\delta_H)\ , \qquad (П1.11)$$

где $\gamma_{mi}(\delta_H) \equiv \sum_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{N}\delta_{Hj}\beta_{ij}$ - случайные величины с математическим ожиданием $E(\gamma_{mi}(\delta_H)) = 0$.

Рассмотрим поведение уравнения (П1.11) в двух крайних случаях. При идеальном перемешивании $\beta_{ii} = \beta_{ij} = \dfrac{1}{N}$ и $\forall i = \overline{1,N}$ будет выполняться $x_{mi} = \bar{x}_N$. При малых отклонениях -$\delta(\beta_{ij})$, $E(\delta(\beta_{ij})) = 0$, значений β_{ij} от значения $\beta_0 = 1/N$ из (П1.11) с учетом (П1.6) получим

$$x_{mi} = \beta_0 x_i + (1-\beta_0)\bar{x}_N + \gamma_{mi}(\delta_H, \beta_0)\,, \qquad (П1.12)$$

где $\gamma_{mi}(\delta_H, \beta_0) \equiv \bar{x}_N\delta(\beta_{ii}) + \sum_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{N}\delta_{Hj}\delta(\beta_{ij})$- случайные величины с математическим ожиданием $E(\gamma_{mi}(\delta_H, \beta_0)) = 0$; $E(x_{mi}) = \bar{x}_N$. То есть $\bar{x}_{mn} = \dfrac{1}{n}\sum_{j=1}^{n} x_{mj}$ можно считать оценкой $\bar{x}_N$, где число отобранных после однократного перемешивания проб - $n \le N$.

В другом крайнем случае эффект перемешивания отсутствует. Тогда $\beta_{ii} = \beta = 1$, $\beta_{ij} = 0$, при $i \neq j$ и $x_{mi} = x_i$. Если эффекты перемешивания малы, то $\beta_{ii} = 1 + \delta(\beta_{ii})$, $\beta_{ij} = \delta(\beta_{ij})$ при $i \neq j$, $E(\delta(\beta_{ij})) = 0$, то (П1.11) можно представить

$$x_{mi} = x_i + \gamma_{mi}(\delta_H, \beta)\,, \qquad (П1.13)$$

где $\gamma_{mi}(\delta_H,\beta)\equiv\bar{x}_N\delta(\beta_{ii})+\sum_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{N}\delta_{Hj}\delta(\beta_{ij})$ - случайные величины с математическим ожиданием $E(\gamma_{mi}(\delta_H,\beta))=0$.

В этом случае расхождения в массовой доле воды в пробах могут увеличиваться, Это случай, когда перемешивание может увеличивать дисперсию от неоднородности проб σ_H^2.

В рассматриваемом в данной работе случае пробы отбираются последовательно, и перед каждым отбором происходит однократное перемешивание. Отбирается только одна проба из одного и того же места в емкости, массой - $m_k=m$, где номер - k обозначает месторасположение в емкости отбираемой пробы объемом - V_k. Всего отбирают $L=N$ проб. Таким образом, получают последовательность $\{x(t_l)\}_{\overline{l=1,L}}$, где $x(t_l)\equiv x_k(t_l)$, $t_0<t_1<...<t_L$, представляющую из себя временной ряд. И после определения массовой доли воды в каждой пробе получают последовательность результатов определения $\{\hat{x}(t_l)\}_{\overline{l=1,L}}$. Уравнение (П1.10) в этом случае можно переписать в виде

$$x(t_l)=\sum_{j=1}^{N-l+1}\beta_{kj}(t_l)x_j(t_{l-1}), \qquad (П1.14)$$

где $x_j(t_{l-1})$ - конечное множество значений массовой доли воды в емкости после $(l-1)$-го перемешивания в объемах - V_j. Для номера - k всегда выполняется условие $1\le k\le N-l+1$. Условия нормировки в (П1.14) $\sum_{i=1}^{N-l+1}\beta_{ij}=\sum_{j=1}^{N-l+1}\beta_{ij}=1$ и $1/(N-l+1)\sum_{i,j=1}^{N-l+1}\beta_{ij}(t_l)=1$.

В дальнейшем будем считать, что процесс перемешивания и отбора проб вещества из емкости воспроизводится. Тогда выполняется $\forall l=\overline{1,L}$, $\beta_{ij}(t_l)=\beta_{ij}+\delta(\beta_{ij}(t_l))$ и $\forall k$, $1\le k\le N-l+1$, $\beta_{kk}=\beta+\delta(\beta_{kk}(t_l))$, $E(\delta(\beta_{ij}(t_l)))=0$. Учитывая, что рассматриваемая процедура перемешивания вещества в емкости и отбора проб направлена на получение однородных проб, обработка

результатов определения массовой доли воды в которых будет обеспечивать достижение целей поставленных в начале настоящей работы, будем предполагать, модель (П1.6) – (П1.7) в этом случае можно представить в виде

$$x(t_l) \equiv x_k(t_l) = \overline{x}_N + \delta_{Hk}(t_l)\,, \qquad (П1.15)$$

$$\hat{x}(t_l) \equiv \hat{x}_k(t_l) = x_k(t_l) + \varepsilon_k(t_l)\,. \qquad (П1.16)$$

Математические ожидания случайных величин $\delta_{Hk}(t_l)$ и $\varepsilon_k(t_l)$ считаются равными нулю. Тогда из (П1.14) с учетом (П1.15), (П1.16), в предположении о воспроизводимости процесса перемешивания и отбора проб, и следуя рассуждениям при получении формулы (П1.11), из (П1.14) можно получить

$$\hat{x}(t_l) = \beta x(t_{l-1}) + (1-\beta)\overline{x}_N + \gamma(t_l, \delta_H, \delta_\beta, \varepsilon), \qquad (П1.17)$$

где $\gamma(t_l, \delta_H, \delta_\beta, \varepsilon)$ - случайная величина, обусловленная неоднородностью вещества по массовой доле воды, случайными отклонениями процесса перемешивания и отбора проб вещества из емкости от установленных экспериментатором условий, ошибками анализа, с математическим ожиданием - $E(\gamma(t_l, \delta_H, \delta_\beta, \varepsilon)) = 0$.

В общем случае выражение (П1.17) является моделью авторегрессии 1-го порядка со смещением. Поэтому для проверки статистической гипотезы о стационарности последовательности $\{\hat{x}(t_l)\}_{l=\overline{1,L}}$ можно использовать тест Дики-Фуллера [278] в общей версии в предположении, что $\forall l = \overline{1,L}$, $\Delta t_l = t_l - t_{l-1} = \Delta t$.

Если гипотеза о стационарности последовательности $\{\hat{x}(l)\}_{l=\overline{1,L}}$ подтверждается и тренд отсутствует, то определив длину корреляций между $\hat{x}(t_l)$, можно воспользоваться для оценки σ_H и σ_ε выражением (П1.9). В этом случае величина $\overline{x}_L = \dfrac{1}{L}\sum_{j=1}^{L}\hat{x}(t_j)$ является оценкой величины $\overline{x}_N$.

Если гипотеза о стационарности последовательности $\{\hat{x}(l)\}_{l=\overline{1,L}}$ не подтверждается, то качество пробоподготовки (перемешивания) и

пробоотбора нельзя признать удовлетворительным. Однако даже в этом случае, если последовательность $\{\hat{x}_i(l)\}_{l=\overline{1,L}}$ можно описать моделью случайного блуждания [277], когда в формуле (П1.17) значение $\beta = 1$, то используя выборочные значения вариограммы для временного ряда $\{\hat{x}(t_l)\}_{l=\overline{1,L}}$ можно оценить по отдельности σ_H и σ_ε. Этот случай соответствует рассмотренному ранее случаю, когда эффект уменьшения значения σ_H после перемешивания может отсутствовать. С другой стороны, в зависимости от задач экспериментатора оценки σ_H и σ_ε получаемые в рамках модели (П1.18), (П1.19) могут оказаться полезными. Кроме того, полученные данные могут быть использованы для установления оптимального числа параллельных определений. Основное отличие модели случайного параметра от модели случайного блуждания состоит в том, что измеряемая величина (x_i) зависит от предыдущего результата, а дисперсия от неоднородности (D_h) рассчитывается с помощью структурной функции Колмогорова.

Изучено поведение основных статистических критериев: был смоделирован процесс измерений с помощью метода Монте Карло [279], рассчитаны текущие и общие среднего, стандартное отклонение и стандартное отклонение среднего, функции автоковариации для нормального распределения, модели случайного параметра и модели случайного блуждания. В работах [1а, 2а, 242 и 244] показано, что для нормального распределения результаты измерений случайны, стандартное отклонение от неоднородности отсутствует, текущее среднее постоянно, стандартное отклонение единичного результата измерений достаточно стабильно, стандартное отклонение среднего уменьшается с увеличением числа результатов измерений, тенденция для автоковариационной функции отсутствует. Для модели случайного параметра характерно аналогичное поведение основных статистических критериев за исключением наличия влияющего фактора в виде дисперсии от неоднородности, в то время как для

модели случайного блуждания отмечается изменения текущего среднего, увеличение стандартного отклонения единичного результата измерений, наличие тенденции для функции автоковариации, т.е. зависимость результатов измерений.

Приложение 2. МРН-17-ГЭТ-173. Методика расчета неопределенности результатов определения массовой доли воды в твердых веществах и материалах методом ТГА-МС

П2.1 Общие положения

Методика оценивания неопределенности определения массовой доли воды на эталонной установке на основе методов термогравиметрии, дифференциально-сканирующей калориметрии и масс-спектрометрии, входящей в состав ГЭТ 173, предусматривает определение:

- неопределенности типа А, u_A;
- неопределенности типа В, u_B;
- суммарной стандартной неопределенности, u_C;
- расширенной неопределенности, U.

П2.2 Метод воспроизведения

Метод воспроизведения массовой доли воды основан на термогравиметрическом анализе, основным результатом которого являются зависимости потери массы от температуры, называемые термическими кривыми или термограммами. В ходе анализа пары воды, выделяющиеся из анализируемой пробы под воздействием высокой температуры, переносятся газом-носителем (осушенным азотом) через систему сопряжения в ионный источник масс-спектрометра, где подвергаются бомбардировке пучком электронов. При этом молекулы распадаются на заряженные фрагменты. Вид и количество таких фрагментов, а также механизм распада молекул характеризуют определенное соединение. В анализаторе прибора за счет действия квадрупольного электрического поля происходит разделение ионов по массам (точнее по отношению массы к заряду (m/z), называемому массовым числом).

Количественное определение воды проводят по потере массы.

П2.3 Условия воспроизведения единицы массовой доли воды

При воспроизведении единицы массовой доли воды соблюдают следующие условия:

- температура воздуха, °С 20 ÷ 25
- относительная влажность воздуха, % 55 ± 25

П2.4 Алгоритм оценивания неопределенности воспроизведения массовой доли воды для эталонной установки на основе воздушно-тепловой сушки

Обработка данных термограммы

Значение массовой доли воды вычисляют по уравнению

$$W = \frac{m_{воды}}{m_{тигля+навески} - m_{тигля}} \cdot 100 + \Delta^0 + \Delta П, \qquad (П2.1)$$

где $m_{тигля}$ - масса тигля, мг;

$m_{тигля+навески}$ - масса тигля с навеской, мг;

$m_{воды}$ - масса воды на ТГ/МС (потеря массы при высушивании), мг;

Δ^0 - стандартная ошибка результатов определения массовой доли воды, %;

$\Delta П$ - смещение, связанное с влиянием факторов, установленных методикой воспроизведений, %.

За результат принимают среднее арифметическое значение восьми параллельных определений.

<u>Оценивание стандартной неопределенности типа А</u>

По полученным результатам вычисляют:

- Среднеарифметическое значение массовой доли воды:

$$\overline{W} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^{n} W_i, \qquad (П2.2)$$

где W_i – *i*-результат определения массовой доли воды, %.

n – число результатов параллельных определений (*n* =8).

- Стандартную неопределенность типа А вычисляют по формуле

$$u_A(W) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}\left(W_i - \overline{W}\right)^2}{n(n-1)}}\ . \qquad (П2.3)$$

<u>Оценивание стандартной неопределенности типа В</u>

Стандартную неопределенность типа В вычисляют путем суммирования составляющих неопределенности от использованных средств измерений, а также с учетом дополнительных источников, связанных с влияющими факторами

$$u_B(W) = \sqrt{\left(\frac{\partial W}{\partial m_{тигля+навески}}\right)^2 \cdot u^2\left(m_{тигля+навески}\right) + \left(\frac{\partial W}{\partial m_{воды}}\right)^2 \cdot u^2\left(m_{воды}\right) + \left(\frac{\partial W}{\partial m_{тигля+навески}}\right)^2 \cdot u^2\left(m_{тигля+навески}\right) + \sum_{\xi=1}^{P}\left(\frac{\partial W}{\partial \Delta П_{\xi}}\right)^2 \cdot u^2\left(\Delta П_{\xi}\right)}\ . \qquad (П2.4)$$

Выявление и анализ источников неопределенности

Масса тигля ($m_{тигля}$)

Масса тигля измеряется на весах I (специального) класса точности CPA225D в десяти 10 параллелях, а в качестве значения массы тигля берётся среднее арифметическое из десяти результатов.

Согласно сертификату и протоколу калибровки весов аналитических I (специального) класса точности CPA225D, стандартная неопределенность типа А составляет 0,079 мг. В предположении о равномерном распределении и с учетом взвешивания проб в десяти параллелях, стандартную неопределенности принимают

$$u(m_{тигля}) = u_{A1}\,, \qquad (П2.5)$$

где u_{A1} - стандартная неопределенность типа А.

Масса тигля с навеской ($m_{тигля+навески}$)

Масса тигля с навеской исследуемого вещества измеряется на весах I (специального) класса точности CPA225D в десяти 10 параллелях, а в

качестве значения массы тигля с навеской берётся среднее арифметическое из десяти результатов.

Согласно сертификату и протоколу калибровки весов аналитических I (специального) класса точности CPA225D, стандартная неопределенность типа А составляет 0,079 мг. В предположении о равномерном распределении и с учетом взвешивания проб в десяти параллелях, стандартную неопределенности принимают

$$u(m_{тигля+навески}) = u_{A2}, \qquad (П2.6)$$

u_{A2} - стандартная неопределенность типа А результатов измерений массы тигля с навеской на весах аналитических I (специального) класса точности CPA225D.

Масса воды

Конечная масса измеряется встроенными в термоанализатор весами, при проведении измерений выбирается значения массы на плато (т.е. на горизонтальном участке термограммы), производится считывание потери массы, т.е. массы воды.

Согласно результатам калибровки весов, расширенная неопределенность измерений массы составляет $5{,}8 \cdot 10^{-6} + 1{,}02 \cdot m_{воды}$, г.

В предположении о равномерном распределении и с учетом взвешивания проб в десяти параллелях, стандартную неопределенности вычисляют по формуле

$$u(m_{воды}) = \sqrt{\frac{(5{,}8 \cdot 10^{-6} + 1{,}02 \cdot m_{воды})^2}{2 \cdot 3}}, \qquad (П2.7)$$

<u>Повторяемость результатов измерений (Δ^0)</u>

Повторяемость результатов измерений массовой доли воды учитывалась стандартным способом в соответствии с Руководством по выражению неопределенности.

<u>Смещение, связанное с влияющими факторами, установленными методикой воспроизведения</u>

К основным влияющим факторам при проведении термогравиметрического анализа относят: величину массы навески исследуемого вещества ($m_{навески}$), скорость потока газа носителя (φ_N), скорость нагрева (ν_T), температуру нагрева (T).

Влияния выявленных факторов оценивают путем проведения полнофакторного эксперимента.

План-эксперимент представлен в таблице П2.1.

Таблица П2.1- План-эксперимент по проведению многофакторного эксперимента

№ опыта	Масса навески $m_{навески}$	Скорость потока газа носителя φ_N	Скорость нагрева ν_T	Температура нагрева T
1	***2***	***3***	***4***	***5***
1	-	-	+	+
2	+	-	+	-
3	-	+	+	-
4	+	+	+	+
5	-	-	-	+
6	+	-	-	-
7	-	+	-	-
8	+	+	-	+

Экспериментальные данные обрабатывают методом множественной линейной регрессии. В ходе обработки получают следующие зависимости

$$\Delta П = b_1(m_{навески} - m_{навески\ \ опт}) - b_2(\varphi_N - \varphi_{N\ \ опт}) + b_3\left(\nu_T - \nu_{T\,опт}\right) + b_4\left(T - T_{опт}\right). \qquad (П2.8)$$

Стандартную неопределенность смещения, связанного с влияющими факторами, установленными методикой измерений, рассчитывают по формуле

$$\sum_{\xi=1}^{P}\left(\frac{\partial W}{\partial \Delta П_\xi}\right)^2 \cdot u^2\left(\Delta П_\xi\right) = \sqrt{\left(b_1\frac{\Delta m_{навески}}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(b_2\frac{\Delta\varphi_N}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(b_3\frac{\Delta\nu_T}{\sqrt{3}}\right)^2 + \left(b_4\frac{\Delta T}{\sqrt{3}}\right)^2}, \qquad (П2.9)$$

где $\Delta m_{навески}$ - допускаемое отклонение массы навески, установленное в конкретной методике воспроизведений;

$\Delta\varphi_N$ - отклонение, связанное со скоростью потока газа носителя (принимается равной утроенной дискретности установления скорости потока);

$\Delta\nu_T$ - отклонение, связанное со скоростью нагрева (принимается равной утроенной дискретности установления скорости нагрева);

ΔT - отклонение, связанное с неопределенностью измерений температуры.

<u>Оценивание расширенной неопределенности</u>

Суммарную стандартную неопределенность вычисляют по формуле

$$u_C(W) = \sqrt{u_A^2(W) + u_B^2(W)}\,. \qquad (П2.10)$$

Расширенную неопределенность вычисляют по формуле

$$U(W) = k \cdot u_C(W)\,. \qquad (П2.11)$$

Расширенную неопределенность $U(W)$ получают умножением стандартной неопределенности на коэффициент охвата k, равный 2, при доверительной вероятности P=0,95; и равный 3, при доверительной вероятности P=0,99.

Приложение 3. Математическая модель твердого влажного вещества пористой структуры

Объект влагометрии – это твердый каркас нерегулярного строения, с порами разных размеров и форм, с чередующимися расширениями и сужениями, заполненными жидкостью и газом. Предполагается, что пористое пространство можно разбить на области-домены трех типов - в виде жидкости, пара или адсорбционной пленки (в случае отсутствия капиллярной конденсации), отделенные от других таких же областей твердой или другой фазой. Описание равновесия жидкой фазы в такой системе основано на закономерностях поверхностно-капиллярных явлений при выполнении условий равновесия во всех трех типах доменов.

Существенными для дальнейшего является следующее [280, 281]:

1. Для воды при 293°К в порах с радиусом $>10^4$ нм скорость переноса жидкости – I_f и пара – примерно одинаковы и больше скорости перераспределения адсорбционной влаги – I_n, в порах с радиусом $\leq 10^4$ нм: $I_f \approx I_g >> I_n$.

2. Установление равновесия, наряду с медленным перераспределением воды по объему порового пространства, сопровождается спонтанными скачками гидростатического давления при испарении жидкости, приводящим к очень быстрым заполнениям или освобождениям от жидкости полостей порового пространства. При этом в порах малого размера скачки давлений могут достигать сотен атмосфер и приводить к разрушению тонкопористых веществ водой.

Физическая модель объекта базового объема

Массовую долю воды в твердом веществе объемом «$V(\mathrm{t})$» ($\mathrm{м}^3$) и массой «$m(t)$» (кг) в момент времени - $t \in [t_0, \mathrm{T}]$ ($[t_0, \mathrm{T}]$ - заданный промежуток времени, определяемый задачами применения) можно выразить по следующей формуле

$$x(\mathrm{m}(t),\mathrm{V}(t),t)=\frac{m_w(t)}{m(t)}\ , \qquad (\text{П}3.1)$$

где $m_w(t)$ - масса воды в массе вещества $m(t)$.

Величина $m(t)<\infty$ и складывается из массы сухой основы вещества - $m_d(t)$ и массы воды - $m_w(t)$. Для абсолютно сухого вещества $m_d(t)=m(t)$, $m_w(t)=0$ и $x(\mathrm{m}(t),\mathrm{V}(t),t)=0$, для воды (в отсутствие сухой основы) $m_w(t)=m(t)$, $m_d(t)=0$ и $x(\mathrm{m}(t),\mathrm{V}(t),t)=1$, $\forall t\in[t_0,\mathrm{T}]$. Следовательно, величина $x(\mathrm{m(t)},\mathrm{V}(t))$ ограничена и в общем случае может принимать любые неотрицательные вещественные значения на промежутке $[0,1]$, $\forall t\in[t_0,\mathrm{T}]$.

Рассмотрим описание соотношения числа частиц сухой основы, воды и газовой фазы в базовом объеме влажного вещества V_0 и массой m_0, находящегося в состоянии термодинамического равновесия с окружающей средой. В этом случае можно пренебречь зависимостью от времени величин, входящих в (П3.1).

Пусть суммарный объем пор - V_{0f} и твердой фазы (сухой основы) -V_{0d} составляют базовый объем - V_0. Объем - V_0 минимальный доступный объем при измерении содержания воды для данного конкретного метода. О распределении частиц сухой основы внутри этого объема информация отсутствует, можно лишь считать, что оно постоянно во времени, то есть, что материальный обмен частицами внутри системы и с окружающей средой отсутствует, и в отсутствие внешних полей считаем незначимыми колебания частиц сухой основы за счет межчастичного взаимодействия.

Будем считать, что сухая основа состоит из частиц, находящихся в состоянии покоя, в системе отсутствуют химические превращения. Вода в порах вещества находится в жидком или газообразном состоянии в виде адсорбционной, капиллярной или свободной влаги (не рассматриваются вещества, содержащие воду в виде льда). При этом, для веществ, содержащих химически связанную воду (например, для кристаллогидратов) предполагается, что кристаллизационная вода является одним из

компонентов состава сухой основы и задачу измерения содержания кристаллогидратов следует рассматривать отдельно.

Пусть n_d - число частиц произвольного одного типа сухой основы в макроскопической системе объемом V_0.

Введем величину массовой концентрации - эффективной (условной) плотности сухого пористого тела, состоящего из частиц одного типа макроскопическом объеме V_{0d} -

$$C_{d1}(V_{0d}) = \frac{m_{0d1}}{V_{0d}} = \frac{m_{pd} n_d(V_{0d})}{V_{0d}}, \ [\frac{кг}{м^3}], \qquad (П3.2)$$

где m_{pd} - масса частицы сухой основы, m_{0d} - масса сухой основы вещества из частиц одного типа, кг.

Если сухая основа пористого тела состоит из частиц разных типов, то с учетом (П3.2) для эффективной плотности сухой основы из частиц разных типов объемом V_{0d} получим

$$C_d(V_{0d}) = \frac{m_{0d}(V_{0d})}{V_{0d}} = \frac{\sum_{i=1}^{L} m_{pdi} n_{0di}(V_{0d})}{\sum_{i=1}^{L} V_{0di}} == \sum_{i=1}^{L} C_{0di}(V_{0d}), \qquad (П3.3)$$

где L – число типов частиц твердого вещества, включая воду в виде льда,

V_{0di} - объем занимаемый частицами i-го сорта,

m_{pdi} - масса частицы твердого вещества i-го типа,

$n_{0di}(V_{0d})$ - число частиц твердого вещества i-го типа в макроскопическом объеме, занимаемом частицами сухой основы - V_{0d},

$C_{0di}(V_{0d}) = \frac{m_{pdi} n_{0di}(V_{0d})}{V_{0d}}$ - эффективная (условная) плотность – массовая концентрация частиц твердого вещества i-го типа.

По аналогии с (П3.3) введем эффективную плотность воды и отличных от воды компонентов состава вещества в виде жидкости объемом - V_{0l}, расположенной в пустотах пористого твердого тела:

$$C_l(V_{0l}) = \frac{m_{0l}(V_l)}{V_{0l}} = \frac{\sum_{i=1}^{K} m_{pli} n_{0li}(V_{0l})}{\sum_{i=1}^{K} V_{0li}} = \sum_{i=1}^{K} C_{0li}(V_{0l}), \qquad (П3.4)$$

где K - число типов частиц жидкой фазы,

m_{pli} - масса молекулы жидкости i-го типа,

$n_{0li}(V_0)$ - число молекул жидкости i-го типа в макроскопическом объеме, занимаемом молекулами жидкости - V_{0l},

$C_{0li}(V_{0l}) = \frac{m_{pli} n_{0li}(V_{0l})}{V_{0l}}$ - эффективная (условная) плотность – массовая концентрация жидкости молекул i-го типа.

Пусть объем $V_0 = V_{0d} + V_{0f}$, где V_{0d} - объем сухой основы, V_{0f} - объем пор. Тогда $V_{0a} = V_{0f} - V_{0l}$, где V_{0a} - эффективный объем газовой фазы, включая пары воды в порах вещества. И по аналогии с (П3.3) эффективную плотность газовой фазы в пористом веществе можно определить так

$$C_a(V_{0a}) = \frac{m_{0a}(V_a)}{V_{0a}} = \frac{\sum_{i=1}^{M} m_{pai} n_{0ai}(V_{0a})}{\sum_{i=1}^{K} V_{0ai}} = \sum_{i=1}^{M} C_{0ai}(V_{0a}), \qquad (П3.5)$$

где M – число типов частиц газовой фазы,

m_{pai} - масса молекулы газа i-го типа,

$n_{0ai}(V_0)$ - число молекул газа i-го типа в эффективном объеме, занимаемом молекулами газа - V_{0a},

$C_{0ai}(V_{0a}) = \frac{m_{pai} n_{0ai}(V_{0a})}{V_{0a}}$ - эффективная (условная) плотность – массовая концентрация молекул газа i-го типа.

С учетом определения (П3.1) в рамках данной модели вещества получим

$$x(V_0) = \frac{m_w(V_0)}{m_0} = \frac{m_{lw}(V_0) + m_{dw}(V_0) + m_{aw}(V_0)}{m_{lw}(V_0) + m_{dw}(V_0) + m_{aw}(V_0) + m_d(V_o) + m_{ld}(V_0) + m_{ad}(V_0)}, \qquad (П3.6)$$

где $m_{lw}(V_0)$, $m_{dw}(V_0)$, $m_{aw}(V_0)$, $m_d(V_0)$, $m_{ld}(V_0)$, $m_{ad}(V_0)$ - масса воды в жидком, твердом и газообразном состоянии, масса отличной от воды сухой основы, масса отличной от воды жидкой и газовой фазы влажного твердого вещества объемом V_0 и массой $m_0 = m_{lw}(V_0) + m_{dw}(V_0) + m_{aw}(V_0) + m_d(V_o) + m_{ld}(V_o) + m_{ad}(V_o)$, соответственно.

С учетом (П3.3) - (П3.5) выражение (П3.6) можно представить в виде

$$x(V_0) = \frac{V_{0l}C_{lw}(V_{0l}) + V_{0a}C_{aw}(V_{0a}) + V_{0d}C_{dw}(V_{0d})}{V_{0l}C_w(V_{0w}) + V_{0a}C_{aw}(V_{0a}) + V_{0d}C_{dw}(V_{0d}) + V_{od}C_d(V_{od}) + V_{ol}C_{ld}(V_{ol}) + V_{oa}C_{ad}(V_{oa})}$$

Эта формула позволяет ввести в определение массовой доли воды макроскопические параметры, характеризующие влажное твердое вещество объем - V_0: объемную пористость сухой основы - $\varepsilon(V_0) = \frac{V_{0f}}{V_0} \in [0,1]$, степень заполнения пор жидкостью - $\theta_l(V_0) = \frac{V_{0l}}{V_{0f}} \in [0,1]$ и газом $\theta_a(V_0) = \frac{V_{0a}}{V_{0f}} \in [0,1]$. Тогда можно получить

$$x(V_0) = \frac{\varepsilon_0(\theta_{0l}C_{0lw} + \theta_{0a}C_{0aw}) + (1-\varepsilon_0)C_{0dw}}{\varepsilon_0(\theta_{0l}C_{0l} + \theta_{0a}C_{0a}) + (1-\varepsilon_0)C_{0d}}, \qquad (П3.7)$$

где для сокращения записи введены обозначения, которые зависимость величин в (П3.7) от V_0 обозначают нижним индексом – 0. Для многих твердых веществ можно с приемлемой для практики измерений массовой доли воды в виде жидкости можно пренебречь в (П3.7) влиянием на результаты определения - $x(V_0)$ наличия в поровом пространстве сухой основы веществ в виде газа, в виду их малой массы. Тогда в отсутствие в составе сухой основы кристаллизационной воды и в составе вещества отличных от воды летучих компонентов из (П3.7) получаем

$$x(V_0) = \frac{\varepsilon_0\theta_{0w}\rho_{0w}}{\varepsilon_0\theta_{0w}\rho_{0w} + (1-\varepsilon_0)\rho_{0d}}, \qquad (П3.8)$$

где ρ_{0w}, ρ_{0d} - плотности воды в виде жидкости в порах сухой основы и плотность сухой основы соответственно,

ε_0 - объемная пористость сухой основы,

θ_{0w} - степень заполнения пор в данном базовом объеме вещества - V_0.