

烘箱与卤素水分测定仪的比较 比较方法的实用指南

本白皮书的目标受众是在制药、化工、食品和其他行业中从事水分测定应用的任何人员。

目录

1. 简介
2. 水分测定概述
 - 2.1. 水分含量的重要性
 - 2.2. 使用烘箱法干燥失重
 - 2.3. 卤素水分测定法: 快速替代方法
3. 关于如何使用卤素水分测定仪替代烘箱的实用指南
 - 3.1. 根据流程要求评估可比性
 - 3.2. 利用统计方法评估可比性
4. 使用卤素水分测定仪准确测定水分含量
 - 4.1. 可靠的干燥法和良好的样品处理
 - 4.2. 准确的仪器
5. 总结
 - 附录 1: 根据流程要求对特定水分含量的示范方法比较
 - 附录 2: 利用统计方法对特定水分含量的示范方法比较
 - 附录 3: 利用统计方法对一定范围内水分含量的示范方法比较
6. 参考资料

水分会影响许多产品的质量、保质期和可用性，其中包括药剂物质、塑料和食品。因此，样品水分含量的监控和测定是一项重要的应用程序。通常情况下，使用烘箱法测定干燥失重 (LOD) 是水分测定的参考方法，但因人工操作步骤繁多，其过程较为缓慢。使用卤素水分测定仪 (HMA) 等新方法可更迅速地测定水分含量，该仪器易于使用，可在极短时间内直接生成测定结果。我们一直以来面临的挑战是如何验证 HMA 方法，并证实使用其所测定的结果可媲美使用烘箱法测定的结果。本白皮书将详细描述与此相关的具体方式和步骤。

在一些行业（如塑料业）中，ASTM（前身为美国材料试验协会，现名为 ASTM 国际）已将 HMA 方法确立为新的标准试验方法。

1 简介

在使用干燥失重技术测定水分的领域中，一个常见问题是：

“快速卤素水分测定法能否替代烘箱法？”

答案是可以，只要通过这两种方法取得的结果具有可比较性。这意味着有必要证实这些结果在特定允差范围内是等值的，这并不是一个容易回答的问题。

本白皮书将指导分析人员完成这一整个过程。它阐述了关于选择方法的关键决策标准，提供了如何展示这两种用于测定样品水分含量的不同方法（烘箱和卤素水分测定仪）并取得具有可比较性结果的实用指导。另外，此处概述了两种获得认可的并且可替代的比较方法：第一个方法基于特定的流程要求（允差），而第二个方法基于对获得的数据的统计分析。

2 水分测定概述

2.1. 水分含量的重要性

水分含量是大多数行业中的一项关键质量参数，其中包括食品、化工和制药行业。水分含量决定原材料的质量和成本；它会影响产品质量（例如保质期），通常还会影响成品的财务利差。水分含量也是许多生产流程中的一项关键流程控制参数。因此，监控水分含量极其重要。上述水分测定需要做到可靠、迅速，这样才能及时对生产流程进行干预，避免较高成本的生产中断。

2.2 使用烘箱法干燥失重

对于许多物质而言，可允许的最大水分含量和适用的测量方法已由政府机构规定（例如 USP 专著 [1,2]）或行业委员会（例如 ICUMSA 含糖试验方法 [3]）确立。因此，用于给定样品的特定测量方法被称为参考方法。通常情况下，使用烘箱法干燥失重 (LOD) 的方法可用作参考方法。LOD 是一种稳定且可靠的方法，可生成良好的结果，且仅需要配备标准实验室设备（通常仅需要配备一个烘箱和一个分析天平）即可展开测定。但是，使用 LOD 方法进行测定的速度比较缓慢，完成测量通常需要耗时 2 到 3 个小时或更长时间，并且由于此过程中涉及许多人工步骤，因而会显得有些漫长。LOD 不适合在工厂车间使用，因为使用此方法取得结果需要的时间太长，同时还需要配备合格的实验室人员。

2.3 卤素水分测定法: 快速替代方法

卤素水分测定仪基于 LOD 的原理运行, 但提供比烘箱法更快的替代方法。使用 HMA 测量水分含量一般需要耗时 5 到 15 分钟。HMA 的另一个重要优势是易于操作, 无需进行任何计算即可直接取得测量结果。这使卤素水分测定仪非常适合在实验室环境中以及在轮班运行期间由工厂操作员在生产线上执行可靠测量。在某些行业中, 卤素水分测定仪方法已被确立为一种认可的方法。例如, ASTM 于 2012 年发布了一种标准试验方法, 用于使用 HMA 测定塑料中的水分含量 [4]。

表 1 中列出了上述两种方法的优势和缺点比较。

| | 烘箱 | 卤素水分测定仪 |
|------|---|--|
| 原理 | 热重法 | 热重法 |
| 测量方法 | 通过对流加热样品。在确定的时间段内, 在恒温烘箱中将样品烘干。烘干前后测定样品质量。从样品干燥前后的质量差测定其水分含量的百分比。 | 通过吸收来自卤素辐射体的红外辐射可加热样品。在烘干过程中持续测定质量。从样品干燥前后的质量差测定其水分含量的百分比。 |
| 优势 | <ul style="list-style-type: none"> • 通常的参考程序 (因历史原因, 此程序通常构成立法的一部分) • 可同时测定几个样品 • 样品量可能很大 | <ul style="list-style-type: none"> • 快速测量 (通常耗时 5 到 15 分钟) • 简单处理, 无计算 • 紧凑型仪器。无需天平或干燥器 • 适合在线使用 |
| 缺点 | <ul style="list-style-type: none"> • 超长测定期 (小时) • 除水以外的物质可能会蒸发 • 因涉及到高级处理和计算而易于出错 • 不适合在线使用, 需要配备分析天平和干燥器 | <ul style="list-style-type: none"> • 除水以外的物质可能会蒸发 |

表 1: 测定样品水分含量的烘箱法和卤素水分测定仪方法的比较

3 关于如何使用卤素水分测定仪替代烘箱的实用指南

如果使用这两种方法取得的结果具有可比较性, 则卤素水分测定仪方法可以替代烘箱法。本章节将描述如何验证可比较性。下面描述了两种方法来确立烘箱和 HMA 可提供同等结果: 前者基于流程要求评估可比较性; 后者基于统计数据比较。

实际上, 我们通常会应用第一种方法, 因为可比较性的验收标准中考虑到了特定流程背景。

3.1 根据流程要求评估可比较性

广泛认可的可比较性准则是制药行业准则。例如, 《美国药典 (USP)》第 <1010> 章的“分析数据 – 解析与治疗” [5] 中阐述了如果替代方法 (在这种情况下是指 HMA 方法) 的结果与参考方法 (烘箱法) 的结果之间相差不超过“需引起重视的量” [6], 则该替代方法具有可比较性。要评估两种方法的对等性, 应该比较它们的精度 [7] 和准确度 [8]。必须在应用的特定背景中确定找到的两种方法之间的差异是否处于认可范围内。这基于生产流程 (例如“统计流程控制” [9]) 中水分含量的认可允差 (%MC 允差)。

比较烘箱法与 HMA 方法的常用方法是將一种认可范围应用于使用烘箱法所取得的结果的平均值和标准偏差值, 然后验证 HMA 结果是否处于此范围内 (请参见表 2 中的示例)。

| 参数 | 单位 | 验收标准 (公式/值) | 示范验收标准 |
|-----|-----|---|--|
| 准确度 | %MC | $\Delta\%MC_{(DO-HMA)} = \%MC_{DO} - \%MC_{HMA} $ (其中“ ”是绝对值) | $\Delta\%MC_{(DO-HMA)} \leq 0.1\%MC$ 表示优秀 $\Delta\%MC_{(DO-HMA)} \leq 0.2\%MC$ 表示良好 $\Delta\%MC_{(DO-HMA)} \leq 0.4\%MC$ 表示合格 $\Delta\%MC_{(DO-HMA)} > 0.4\%MC$ 表示不合格 |
| 精度 | SD | $Q = SD_{HMA} / SD_{DO}$ | $Q \leq 1.5$ 表示良好 |

表 2: 示范允差用作在水分含量范围 ~2%MC 到 ~15%MC 间的样品的接受标准。

注意: 这些值为示范值, 操作员的责任是验证它们对于特定流程的适用性。对于超出此水分含量范围的样品, 可能适合采用其他值。

定义:

$\%MC_{DO}$ = 使用烘箱法测定的至少 6 个测量值的平均值

$\%MC_{HMA}$ = 使用 HMA 方法测定的至少 6 个测量值的平均值

Q = SD_{HMA} 和 SD_{DO}

SD_{DO} = 使用烘箱法测定的至少 6 个测量值的标准偏差值

SD_{HMA} = 使用 HMA

正如《药用辅料》[10] 中收集的方法所示, 通常可实现 HMA 方法的精度等于或低于 DO 方法的精度的 1.5 倍 (请参考 4.1 节进一步获取更多信息)。

请参见附录 1 了解基于流程可比较性的乙基纤维素示范方法比较。如果应在一个水分含量范围内 (例如介于 1.00%MC 与 8.00%MC 之间) 验证烘箱法和 HMA 方法的可比较性, 则建议验证多个普遍关心的水分含量范围的水分含量值 (通常是三个值: 1.00%MC、4.50%MC、8.00%MC) 的准确度和精度。

但是, 分析人员通常会决定仅验证关键水分含量的准确度和精度。

3.2 利用统计方法评估可比较性

正如 USP 第 <1010> 章 [5] 中所述, 统计方法可能会应用于评估烘箱法和 HMA 方法的 LOD 可比较性。在特定水分含量条件下, 用于方法比较的行之有效的统计方法是应用通用统计工具 Student t-test [11, 12], 它可测试烘箱法与 HMA 方法之间差异的统计显著性。如果两者之间的差异不显著, 则认定这两种方法是对等的。对于在某一水分含量范围内的方法比较, 通常采用线性回归分析法。

除了上述 (第 3.1 章) 基于流程要求的方法外, 统计方法 (例如 Student t-test、线性回归分析法) 可比较两组数据 (结果), 测试它们是否具有统计对等性。统计方法只着眼于全体样品, 而无法将烘箱法与 HMA 方法之间的认可差异考虑在内 (通常流程要求允许这些方法所取得的结果之间存在一些差异)。因此, 使用统计方法可能会导致 HMA 方法受到不必要的验收标准限制, 进而可能会导致 HMA 方法被不必要地拒绝, 从而会丢失其优势 (速度、简明性)。

Microsoft® Excel™ 可提供标准化工具 (插件), 通过 Student t-test 或线性回归分析法协助统计分析。本白皮书将展示如何逐步执行 Student t-test 以获取特定水分含量的测量数据 (有关单一样品比较, 请参见附录 2), 以及如何一定水分含量范围内执行线性回归分析以来获取数据 (有关多个样品比较, 请参见附录 3)。本白皮书不会详细论述所应用的统计工具。请参见相应的统计教材进一步了解更多信息 [13]。

与基于评估的流程要求相对的统计方法的附加值十分有限, 因为水分含量允差通常很大 (流程要求), 且允许方法之间存在一些差异 (在认可范围内的差异)。因此, 在实践中不会经常应用统计方法。