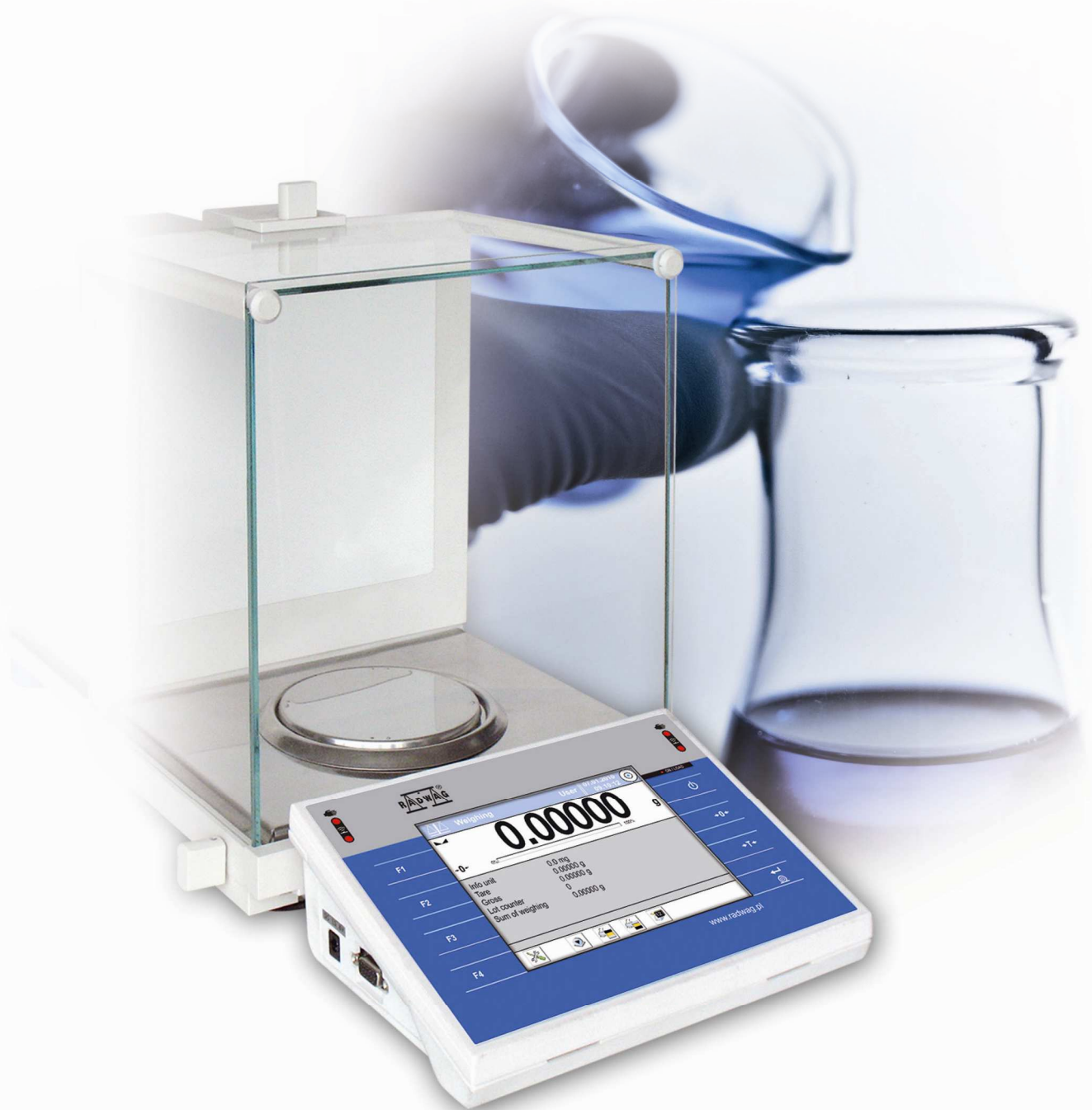


ANALIZA RYZYKA W FARMACJI DLA PROCESÓW POMIARU MASY



SPIS TREŚCI

1. Zarządzanie Ryzykiem w Jakości w odniesieniu do pomiarów masy	3
2. Analiza Ryzyka dla wag – zagadnienia praktyczne.....	5
3. Rozdzielczość wag a dokładność	6
4. Zmiana czułości wag elektronicznych	6
5. Badanie nieliniowości wagi	7
5.1. Różnicowe badanie nieliniowości	7
5.2. Badanie nieliniowości wagi z użyciem tary	8
6. Badanie centryczności wagi.....	10
6.1. Niwelowanie błędów centryczności	11
7. Badanie powtarzalności wagi.....	12
7.1. Powtarzalność w praktyce	14

1. Zarządzanie Ryzykiem w Jakości w odniesieniu do pomiarów masy

Zarządzanie ryzykiem jest stosowane w różnych obszarach od finansów poprzez ubezpieczenia do ochrony zdrowia. Sama idea jest na tyle uniwersalna, że może być wdrażana do różnych obszarów. Ogólnie za ryzyko uważa się prawdopodobieństwo wystąpienia szkody oraz skutków tej szkody.

Dla farmacji ryzyko związane jest z wytwarzaniem leku oraz zastosowaniem tego produktu leczniczego. Zmierząc do wagi jest to ryzyko wykonania nieprawidłowego ważenia, które w znaczącym stopniu wpłynie na jakość produkowanego leku. Żeby tego uniknąć, należy znać, kontrolować i wykorzystywać w praktyce wiedzę o możliwościach pomiarowych stosowanych urządzeń wagowych.

Zasadniczy błąd większości użytkowników to przekonanie, że można kupić wagę z działką elementarną 0,1mg dla procesu, który musi być wykonywany z dokładnością 0,1mg. Działka elementarna wagi [d] to zupełnie co innego niż dokładność* wagi.

(*) dokładność przyrządu pomiarowego – właściwość przyrządu pomiarowego dawania odpowiedzi bliskich wartości prawdziwej.

Międzynarodowy Słownik Podstawowych i Ogólnych Terminów Metrologii pkt. 5.18

Żeby ocenić dokładność wagi należy ocenić jej powtarzalność, niecentryczność, nieliniowość oraz zmianę czułości. Po uwzględnieniu tych czynników wartość mierzona będzie blisko wartości prawdziwej.

Zastosowanie podejścia związanego z analizą ryzyka ma na celu:

- otrzymanie wyrobu o wysokiej jakości (małe błędy pomiaru masy → wysoka jakość)
- oszczędzanie pieniędzy i redukcja kosztów
- uzyskiwanie zgodności z wymaganiami prawnymi, które aktualnie obowiązują.

Głównym problemem na jaki napotyka część użytkowników to pytanie jak przenieść zagadnienia dotyczące analizy i zarządzania ryzykiem do własnej analizy wagowej. W tym przypadku pomocne są trzy pytania jakie związane są z analizą ryzyka:

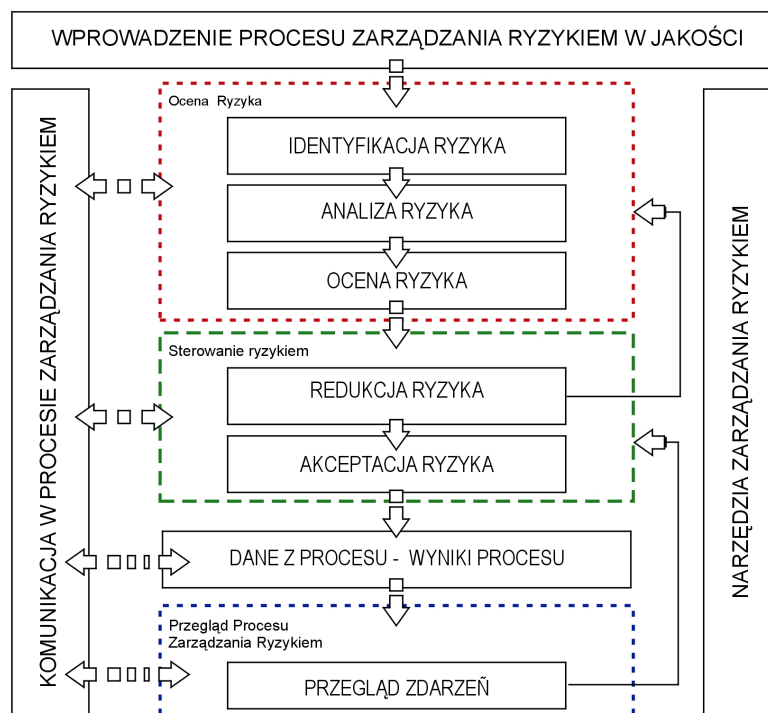
ICH Q9*

1. Co może się nie udać?
2. Jakie jest prawdopodobieństwo, że się nie uda?
3. Jakie mogą być konsekwencje?

Waga

1. Który parametr wagi jest decydujący?
2. Czy parametr ten jest stabilny przez cały czas, czy wykazuje dryfty?
3. Co to oznacza dla mojej analizy wagowej?

**ICH Q9 - Przewodnik opracowany przez grupę ekspertów dla przemysłu farmaceutycznego.*



Rys. 1. Typowy proces Zarządzanie Ryzykiem w Jakości

Zastosowanie powyższego schematu działania dla własnej wagi wymaga dokonania w pierwszej kolejności OCENY RYZYKA. Proces ten składa się z:

- **Identyfikacji Ryzyka** → zdefiniuj swoją analizę wagową
 - o co ważysz?
 - o jaka jest wymagana dokładność analizy?
 - o jak duża jest próbka?
 - o jakie stosujesz naczynia wagowe?
 - o jakie są zewnętrzne warunki realizacji analizy?
- **Analizy Ryzyka**
 - o Należy ocenić dane katalogowe?
 - o Należy ocenić dane z pomiarów?
- **Oceny Ryzyka**
 - o Oszacuj wpływ błędu pomiaru masy na jakość wyrobu

Następnie należy przeprowadzić najważniejszy etap w zarządzaniu ryzykiem, który pozwoli je zmniejszyć. Redukcja ryzyka dla wag polega na znalezieniu odpowiedzi na pytanie, jak zmniejszyć błędy pomiaru:

- **Redukcja Ryzyka** → jak zmniejszyć błędy ważenia?
 - o dobór odpowiedniej wagi
 - o stosowanie auto-adiustacji w wagach
 - o wewnętrzne szkolenia z technik wagowych
 - o wykorzystywanie standardowych procedur operacyjnych „SOP”?
 - o korzystanie z usług autoryzowanego serwisu – przeglądy serwisowe
- **Akceptacja Ryzyka** → czy dokładność wagi jest wystarczająca?
 - o oceń wpływ błędów ważenia na ryzyko całego procesu

Stosując zarządzanie ryzykiem w odniesieniu do wag należy pamiętać, że nie zwalnia to z obowiązku działania zgodnego z wymaganiami prawnymi. Zarządzanie ryzykiem ma być procesem wspomagającym w podejmowaniu decyzji opartych na wiedzy naukowej oraz praktyce.

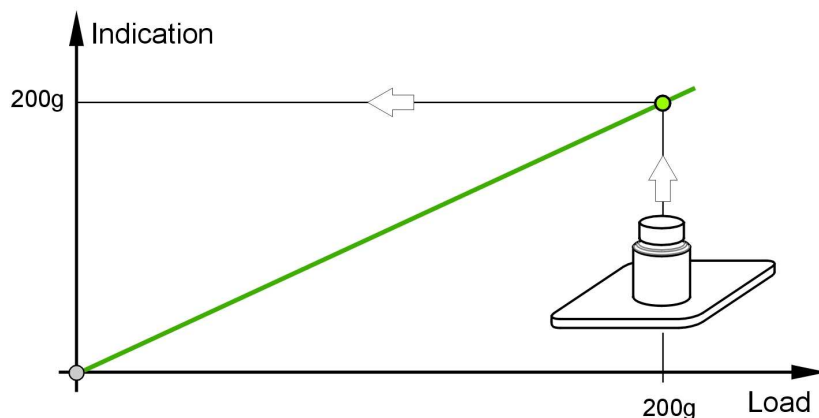
2. Analiza Ryzyka dla wag – zagadnienia praktyczne

Ryzyko dla wag to nie tylko poszukiwanie ewentualnych przyczyn błędnych pomiarów ale również dostrzeżenie tego, że pomiar jest obarczony błędem. Wynik takiej analizy może pokazać, że stosowana waga jest w pełni sprawna lub wykazuje jakieś odchyłki. To czy te odchyłki mają znaczenie jest zależne od tego w jakim zakresie waga jest wykorzystywana. Praktycznie kontrole powinny podlegać takie parametry jak:

- czułość
- nieliniowość
- centryczność
- powtarzalność

Idealnym rozwiązaniem jest waga w której prawdziwa jest zależność opisująca wskazanie w funkcji obciążenia.

$$\text{Load} = \text{Indication}$$

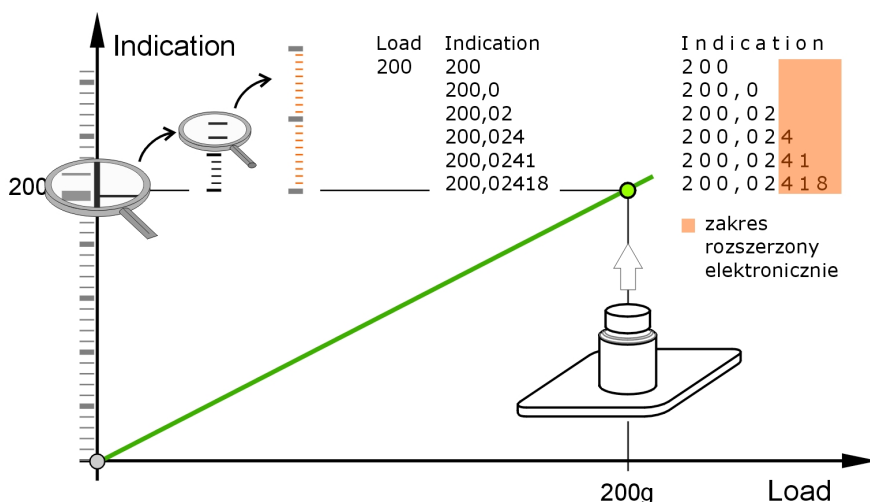


Rys. 2. Zależność: wskazanie → obciążenie dla wagi idealnej

Oczywiście jest to tylko rozważanie teoretyczne, ponieważ nie ma pomiarów idealnych, nie ma urządzeń idealnych.

3. Rozdzielczość wag a dokładność

Rozdzielczość wagi wynika z jej możliwości elektronicznych. Praktycznie można stworzyć model wagi z dość dużą ilością miejsc po przecinku, ale nie jest to jednoznaczne, że taka jest jej dokładność pomiarowa. Nie należy zatem oceniać dokładności wagi tylko poprzez ocenę jej rozdzielczości. Ocenie muszą podlegać inne parametry, które ją charakteryzują.



Rys. 3. Rozdzielczość wagi elektronicznej

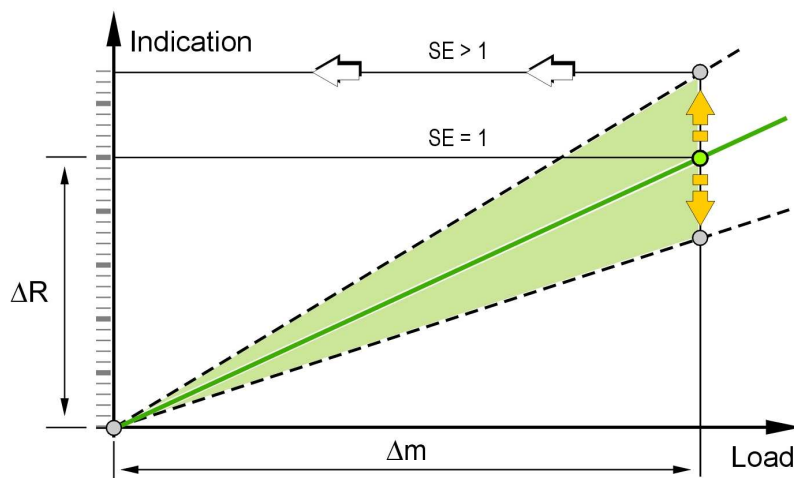
4. Zmiana czułości wag elektronicznych

Definicja: czułość

Czułość jest to iloraz przyrostu odpowiedzi przyrządu (ΔR) pomiarowego przez odpowiadający mu przyrost sygnału wejściowego (Δm).

$$SE = \frac{\Delta R}{\Delta m}$$

Międzynarodowy Słownik Podstawowych i Ogólnych Terminów Metrologii pkt. 5.10



Rys. 4. Zmiana czułości wagi elektronicznej

Z oceny wykresu wynika, że badanie zmian czułości jest zasadne tylko dla dużych obciążeń a błąd jest proporcjonalny do masy próbki. Z tego wynika praktyczny aspekt:

„zmiany czułości nie mają żadnego wpływu, gdy ważymy małe próbki”

Najprostszą metodą wdrożenia tego sprawdzenia jest Standardowa Procedura Operacyjna, która będzie opisywała co należy wykonać i jak należy wykonać. Jak każda procedura powinna być krótka i jednoznaczna. W laboratoriach w zasadzie nie bada się tego parametru. Często prowadzi się sprawdzenie polegające na wykonaniu adiustacji wagi a następnie postawieniu na szalce wagi wzorca kontrolnego. W ten sposób można sprawdzić poprawność adiustacji.

Nadal jednak nie wiemy jaka będzie dokładność wagi za 2 lub 3 godziny po wykonaniu tego sprawdzenia. Odpowiedź na to pytanie da nam kontrola czułości wagi.

5. Badanie nieliniowości wagi

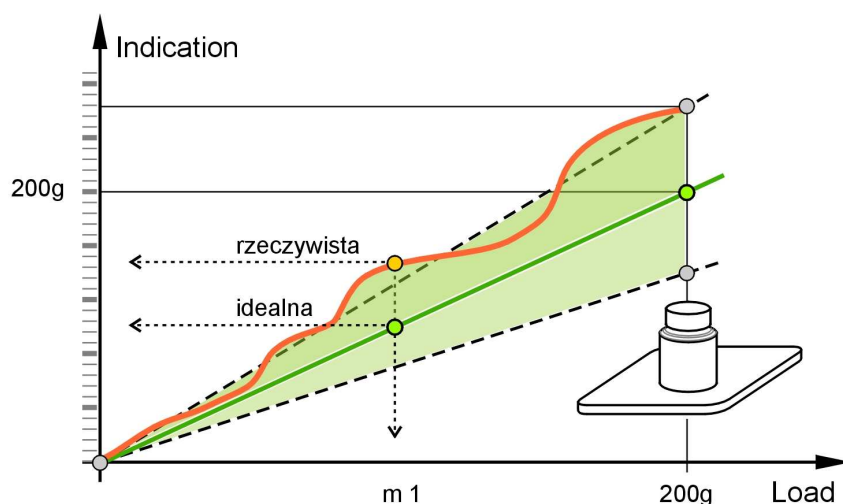
Definicja: nieliniowość

Nieliniowość jest odchyłką krzywej rzeczywistej wagi od linii prostej łączącej dwa punkty A:B, które opisują wagę idealną. Parametr nieliniowości nie jest zdefiniowany przez publikacje dotyczące zagadnień wagarskich w związku z tym mogą być stosowane różne definicje.

W praktyce nie ma wag idealnych, toteż nigdy charakterystyka wagi nie jest linią prostą. Nieliniowość można badać wykorzystując jedną z dwóch metod:

5.1. Różnicowe badanie nieliniowości

Należy sprawdzić jaka jest odchyłka badanego punktu od krzywej idealnej. Należy wyznaczyć równanie prostej dla wagi idealnej a następnie równanie dla przebiegu rzeczywistego. Maksymalna różnica pomiędzy tymi wartościami będzie tym samym maksymalną nieliniowością wagi.



Rys. 5. Charakterystyka nieliniowości wagi

Równanie idealnej charakterystyki wagi – równanie prostej

$$R_L = \frac{R_I - R_Z}{m_I - m_Z} \cdot (m - m_Z) + R_Z$$

gdzie: R_L – równanie idealnej charakterystyki wagi
 R_I – wskazanie dla obciążenia Max
 R_Z – wskazanie dla zera
 m_I – obciążenie nominalne dla Max
 m_Z – obciążenie dla zera
 m – nominalne obciążenie pośrednie

$$R_{POINT} = R - R_L = R - \left[\frac{(m - m_Z)}{m_I - m_Z} \cdot (R_I - R_Z) + R_Z \right]$$

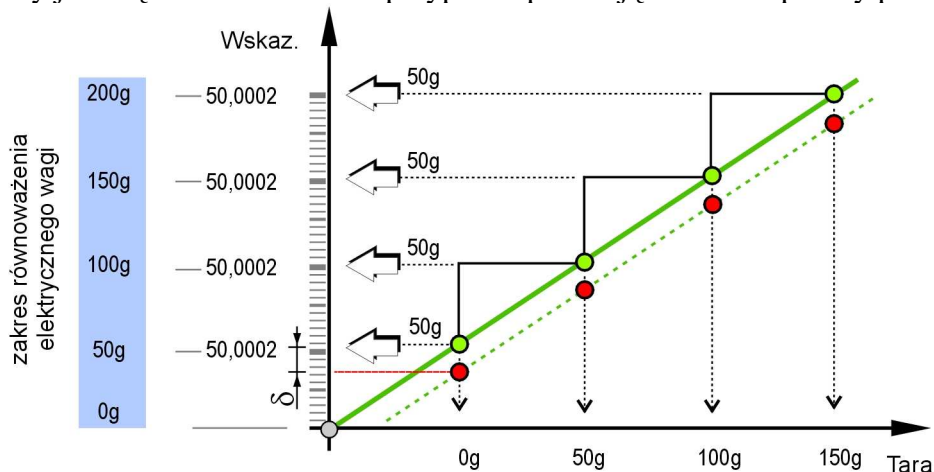
gdzie: R_{POINT} – odchyłka nieliniowości w badanym punkcie

Zaletą tej metody sprawdzania jest możliwość wyznaczenia nieliniowości w dowolnym punkcie. Natomiast wadą jest konieczność posiadania kilku wzorców odpowiedniej klasy dokładności oraz skomplikowane obliczanie matematyczne.

5.2. Badanie nieliniowości wagi z użyciem tary

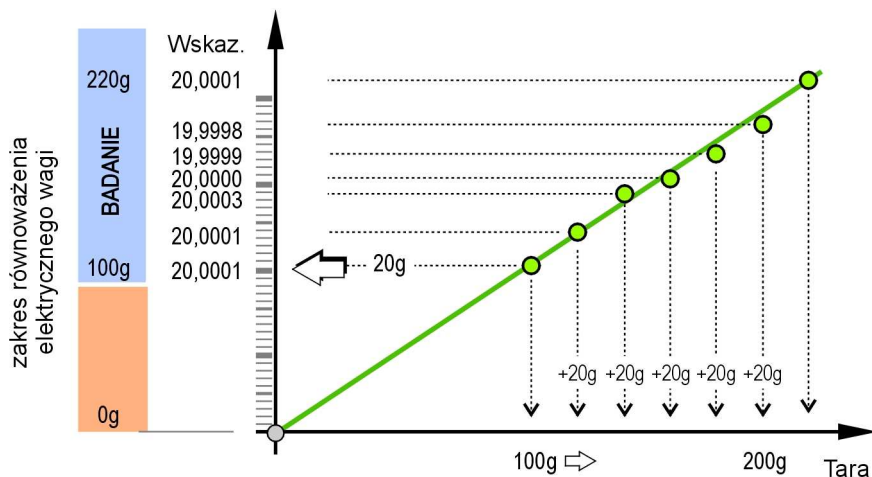
Ta metoda polega na sprawdzeniu całego zakresu pomiarowego wagi tym samym wzorcem zgodnie z założonym interwałem. Zakłada się, że przy idealnej wadze wszystkie kolejne pomiary będą wskazywać tę samą wartość. Taki przypadek pokazuje poniższy rysunek. Zaletą tej metody jest to, że posługujemy się tym samym wzorcem, który może być w zasadzie dowolnej klasy dokładności. W tym badaniu można określać:

- odchyłkę każdego pomiaru od masy nominalnej wzorca, (jeżeli masa wzorca wynosi 50,0002 g to taki wynik powinna pokazać waga w całym zakresie badania)
- czy każdy kolejny pomiar jest taki sam, gdy masa wzorca nie jest znana, w tym przypadku nie można określić na ile waga jest dokładna. Występuje wówczas stały, nieokreślony błąd δ , który jest błędem wzorca. Taki przypadek pokazują czerwone punkty pomiarowe.



Rys. 6. Nieliniowość wagi w całym zakresie pomiarowym

Podczas tego badania należy ustalić interwał co jaki waga będzie badana. Zaleca się stosować zwartą masę kontrolną w postaci jednego wzorca. Oczywiście można tą metodą badać cały zakres pomiarowy wagi lub tylko jego wycinek. W takim przypadku należy użyć balastu o odpowiedniej masie np. 100g. Po wytarowaniu wskazania możliwe jest badanie liniowości wagi z interwałem np. 20g. Nasze sprawdzenie będzie obejmowało wówczas zakres od 100g do 200g przy założeniu, że waga jest wykorzystywana właśnie w tym zakresie. Taki rozwiązanie pokazuje poniższy rysunek.



Rys. 7. Badanie nieliniowości w górnym zakresie obciążenia wagi

Ten sposób badania charakterystyki jest stosowany przez Dział Kontroli Jakości firmy RADWAG w odniesieniu do mikrowag i ultra-mikrowag.

Podsumowanie

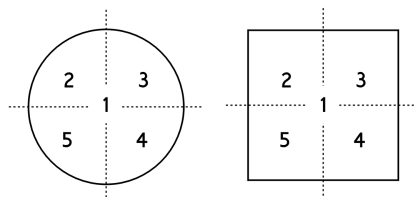
Do oceny nieliniowości mogą być wykorzystywane obie metody. Praktyka pokazuje, że powszechniej jest stosowana metoda z użyciem tary. Jej zaletą jest szybkość, bezpośredni odczyt i prostota. Poza tym wymaga tylko jednego wzorca o odpowiedniej klasie, żeby ocenić dokładność. Masy użyte jako tara mogą być odważnikami dowolnej klasy dokładności.

6. Badanie centryczności wagi

Definicja: błąd centryczności

Jest to odchylenie wskazania, gdy ładunek **nie znajduje** się w centralnym punkcie szalki. Praktycznie wykazuje się różnicę pomiędzy wskazaniem, gdy wzorec jest postawiony w centralnym punkcie szalki a wskazaniem, gdy ten sam wzorec jest postawiony innym miejscu.

Miejsce ustawienia wzorca definiuje norma PN-EN 450501 w punkcie 3.6.2 oraz A.4.7. „Próby przy niecentrycznym obciążeniu”. Miejsce pomiarowe pokazuje poniższy rysunek.



Rys. 8. Punkty badania centryczności wagi

Badanie centryczności wagi jest zasadne tylko w przypadku dużych obciążeń. Dla małych mas ten parametr jest niemierzalny (wpływ powtarzalności jest dominujący).

Przykład obliczenia różnicowego błędu centryczności:

Formuła: $E = R_{(i)} - R_{(1)}$;

gdzie: E – błąd różnicowy centryczności
 $R_{(i)}$ – wskazanie dla kolejnego punktu
 $R_{(1)}$ – wskazanie dla położenia centralnego

$$R_{(1)} = 70,0003$$

$$R_{(2)} = 70,0002$$

$$R_{(3)} = 70,0006$$

$$R_{(4)} = 70,0007$$

$$R_{(5)} = 70,0002$$

$$E_{(2)} = 70,0002 - 70,0003 = - 0,0001$$

$$E_{(3)} = 70,0006 - 70,0003 = 0,0003$$

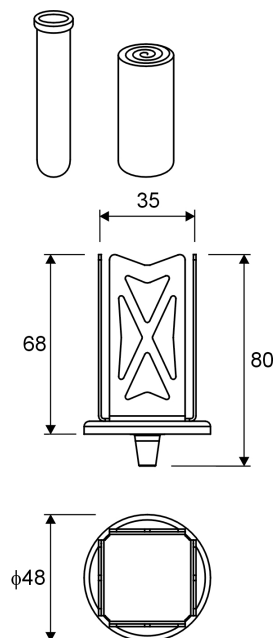
$$E_{(4)} = 70,0007 - 70,0003 = 0,0004$$

$$E_{(5)} = 70,0002 - 70,0003 = - 0,0001$$

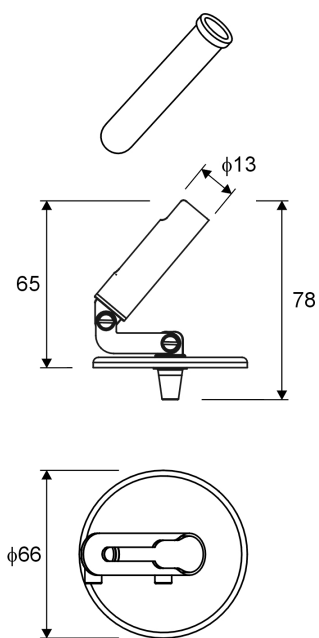
W tym przypadku maksymalny różnicowy błąd centryczności wynosi 0,0004g (0,4mg)

6.1. Niwelowanie błędów centryczności

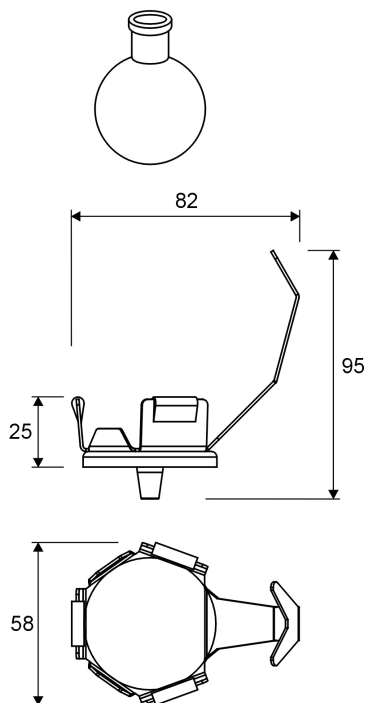
Wszystkie błędy wynikające z niecentrycznego stawiania ładunku na pomoście wagi można skutecznie eliminować poprzez specjalne uchwyty dedykowane do konkretnych zastosowań.



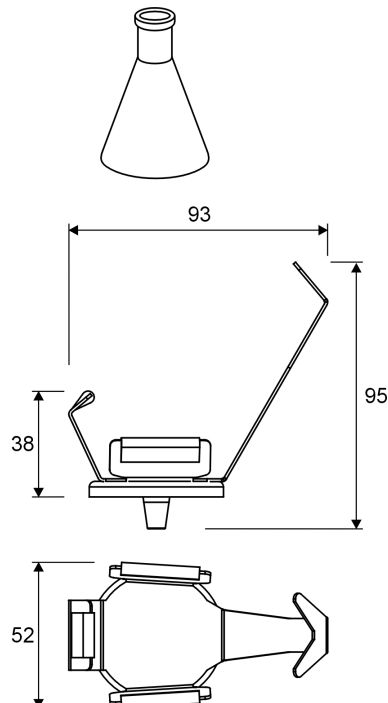
Przeznaczenie: próbówki szklane i plastikowe, filtry, gilzy itp.



Przeznaczenie: próbówki szklane i plastikowe $\varnothing 8\text{mm}$, $\varnothing 10\text{mm}$ i $\varnothing 12\text{mm}$



Przeznaczenie: kolby miarowe z dnem kulistym 50ml, 100ml i 250 ml



Przeznaczenie: kolby miarowe z dnem płaskim 50ml, 100 ml

Rys. 9. Uchwyty dla probówek oraz kolb miarowych

7. Badanie powtarzalności wagi

Definicja: powtarzalność

Właściwość przyrządu pomiarowego polegająca na tym, że jego wskazania są zbliżone do siebie w przypadku wielokrotnego pomiaru tej samej wielkości mierzonej w tych samych warunkach

Międzynarodowy Słownik Podstawowych i Ogólnych Terminów Metrologii pkt. 5.27

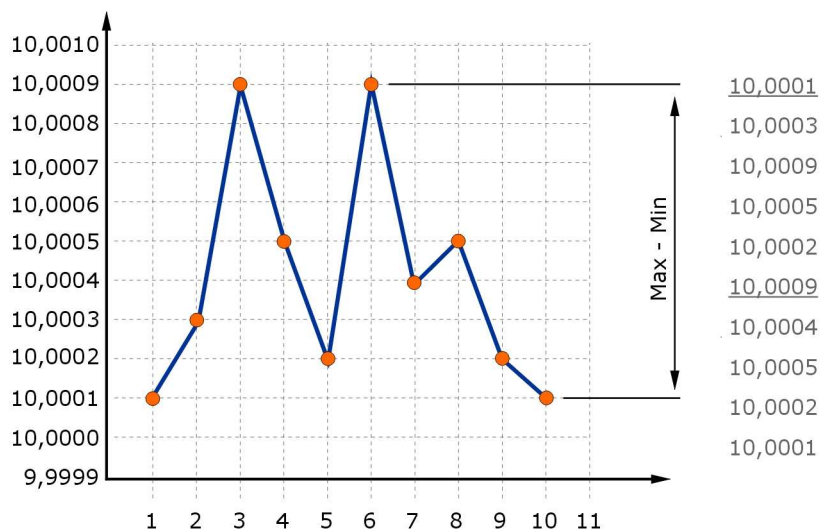
Warunki sprawdzenia obejmują:

- tę samą procedurę
- tego samego obserwatora
- to samo urządzenie pomiarowe
- identyczne warunki zewnętrzne
- to samo miejsce badania
- powtórzenia w dość krótkim okresie czasu

Powtarzalność można wyrażać jako maksymalne odchylenie pomiędzy pomiarami lub ilościowo jako odchylenie standardowe z serii. Badanie tego parametru jako maksymalne odchylenie pomiędzy pomiarami z serii jest zgodne z PN-EN 45501 czyli:

$$P = I_{MAX} - I_{MIN} \leq Mpe$$

gdzie: I_{MAX} – maksymalne wskazanie
 I_{MIN} – minimalne wskazanie
 Mpe – błąd graniczny dopuszczalny



Rys. 10. Powtarzalność wagi

Powtarzalność dla serii pomiarów przedstawionych na rys. 10. wynosi zgodnie z powyżej przedstawioną zależnością:

$$P = 10,0009 - 10,0001 = 0,0008$$

Powtarzalność dla tej samej serii pomiarów można przedstawić w sposób ilościowy jako odchylenie standardowe. Jest ono określane zgodnie z poniższą zależnością:

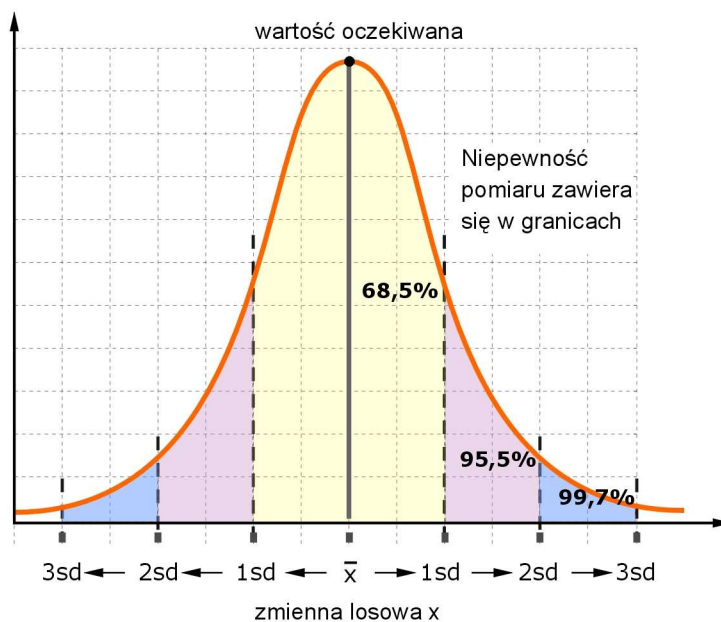
$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

gdzie: s – odchylenie standardowe
 x_i – kolejny pomiar
 \bar{x} – średnia arytmetyczna z serii pomiarów
 n – liczba powtórzeń w serii pomiarów

Seria pomiarów

- 1. 10,0001
- 2. 10,0003
- 3. 10,0009
- 4. 10,0005
- 5. 10,0002
- 6. 10,0009
- 7. 10,0004
- 8. 10,0005
- 9. 10,0002
- 10. 10,0001

- Wartość średnia mówi wyznacza w którym miejscu jest środek danych. Dla tej serii pomiarów $\bar{x} = 10,0004$
- Odchylenie standardowe informuje jaka jest średnia odległość poszczególnych danych od wartości średniej, $s = 0,00029 \approx 0,0003$
- Odejmując i dodając odchylenie standardowe od wartości średniej otrzymamy zakres w którym wartość pomiaru może znaleźć się z pewnym prawdopodobieństwem.



Rys. 11. Powtarzalność wagi - rozkład Gaussa zmiennej losowej

Gdy mierzymy pewną wielkość x , (zmienną losową) wielokrotnie a wyniki pomiarów wykazują **rozrzut statystyczny** to ten rozrzut najlepiej opisuje funkcja Gaussa.

Gdy natomiast w serii ważeń nie występuje rozrzut statystyczny tzn. $x = x_1 = x_2 = x_3 \dots$ to głównym źródłem niepewności jest działka elementarna wagi i zastosowanie ma zależność:

$$u = \frac{d}{2 \cdot \sqrt{3}}$$

Uwzględniając zależności przedstawione na rys. 11:

- odchylenie pojedynczego pomiaru od wartości średniej nie przekroczy odchylenia standardowego tzn. $\sim 0,0003\text{g}$ z prawdopodobieństwem $\sim 68,5\%$.
- odchylenie pojedynczego pomiaru od wartości średniej nie przekroczy odchylenia standardowego tzn. $\sim 0,0006\text{g}$ z prawdopodobieństwem $\sim 95,5\%$.
- odchylenie pojedynczego pomiaru nie przekroczy trzech odchyłeń standardowych tzn. $\sim 0,0009\text{g}$ z prawdopodobieństwem większym niż **99,7%** czyli bardzo bliskim pewności.

7.1. Powtarzalność w praktyce

Określanie powtarzalności wzorcami masy jest tylko pewnym przybliżeniem, ponieważ parametr ten jest zależny od:

- modelu wagi
- konfiguracji wagi (filtry, ustawienie stabilności)
- użytej masy brutto
- umiejętności poprawnego ważenia
- czynników zewnętrznych: podmuchy, zmiana temperatury
- metody ważenia
- wyposażenia dodatkowego, które jest wykorzystywane: wielkość, materiał, kształt

Uwzględniając powyższe, powtarzalność powinna być określona w miejscu pracy wykorzystując próbkę i inne obiekty związane z procesem ważenia.

Podsumowanie

Projektując własne procedury badania parametrów wag należy zastosować podejście oparte na rozsądku. Należy często badać parametry kluczowe a znacznie rzadziej te nie mają wpływu na proces pomiaru masy. Interwały pomiędzy sprawdzeniami należy przyjąć obserwując stabilność urządzenia w czasie. Gdy waga wykazuje wysoki poziom stabilności, można okresy pomiędzy kontrolami wydłużać. Brak stabilności urządzenia wymusza częste kontrole, żeby szybko reagować na przekroczenie limitów ostrzegawczych.