

ANALIZA RYZYKA W FARMACJI DLA PROCESÓW POMIARU MASY

Kryteria oceny wag



Do oceny parametrów wag w czasie użytkowania większość działów nadzoru metrologicznego przyjmuje własne kryteria. Wynikają one z oceny całości procesu wytwarzania, kontroli substancji uwzględniając to jak dokładnie masa próbki ma być wyznaczona. Jest to pierwsze podejście, które wymaga dobrej znajomości wymagań jakościowych procesu produkcji czy też kontroli.

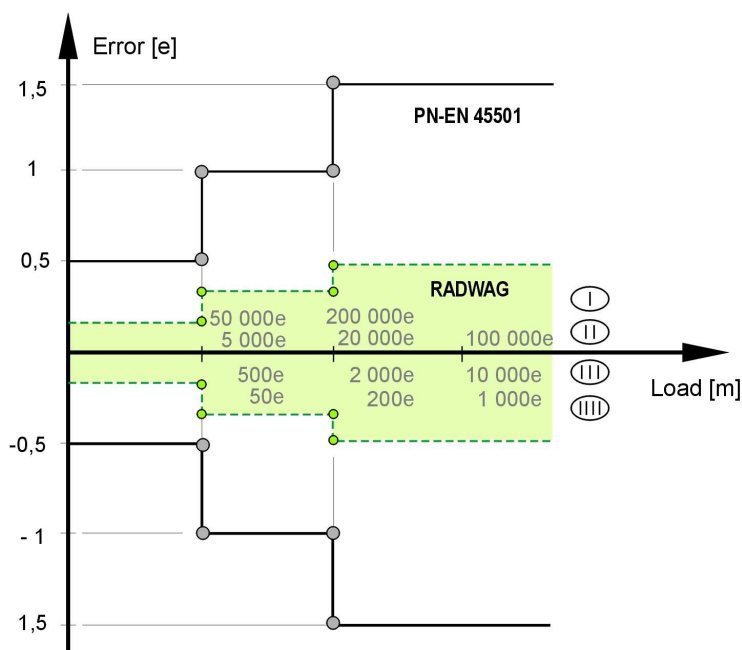
Drugim podejściem może być oparcie się na uregulowaniach normy **PN-EN 45501** „Zagadnienia metrologiczne wag nieautomatycznych”. Norma ta precyzuje wielkość granicznych błędów dopuszczalnych jakie może wykazywać waga. Należy przy tym zaznaczyć, że błędy w użytkowaniu mogą być dwukrotnie większe niż te podane w normie. Podział tych błędów pokazuje poniższa tabela.

Błąd graniczny dopuszczalny	Obciążenie m wyrażone w działkach legalizacyjnych			
	I	II	III	IV
± 0,5e	0 ≤ m ≤ 50 000	0 ≤ m ≤ 5 000	0 ≤ m ≤ 5 00	0 ≤ m ≤ 50
± 1e	50 000 < m ≤ 200 000	5 000 < m ≤ 20 000	5 00 < m ≤ 2 000	50 < m ≤ 200
± 1,5e	200 000 < m	20 000 < m ≤ 100 000	2 000 < m ≤ 10 000	200 < m ≤ 1000

Tabela 1. Błędy graniczne dopuszczalne przy wykonywaniu procesu oceny zgodności z zasadniczymi wymaganiami dyrektywy 90/384/EEC wg. normy PN-EN 45501

Praktycznie opieranie się tylko i wyłącznie na tej normie przy ocenie wag jest rozwiązaniem niepraktycznym – waga może posiadać duży błąd i jest uznawana za sprawną. Można przyjąć bardziej rygorystyczne kryteria oceny wag używanych we własnym systemie. Takie założenie jest obowiązujące podczas kontroli wag w Dziale Kontroli firmy RADWAG – przyjęto, że waga jest sprawna, gdy jej błędy podczas kontroli są mniejsze niż 1/3 błędów granicznych dopuszczalnych wynikających z PN-EN 45501.

$$I_{TEST} \leq \frac{1}{3} Mpe$$



Rys. 1. Graficzna interpretacja błędów granicznych dopuszczalnych wg. PN-EN 45501

Przykłady oceny wag zgodnie z wymaganiami normy pokazują poniższe tabele. Pierwsza zawiera błędy graniczne dopuszczalne dla wagi PS 510/C/2. Podstawowa charakterystyka wagi:

- klasa dokładności II
- Max 510 g
- Min 20mg
- d 1 mg
- e 10 mg

Obciążenie m	Obciążenie	Bł. gr. dop.	Błąd gr. dop.	Rzeczywisty błąd wskazań
[dz. legalizac]	[g]	[dz. legalizac]	[dz. elementarna]	[dz. elementarna]
$0e \leq m \leq 5\ 000e$	0 – 50 g	$\pm 0,5 e$	$\pm 5\text{ mg}$	$\pm 2\text{ mg}$
$5\ 000e < m \leq 20\ 000e$	50 – 200 g	$\pm 1 e$	$\pm 10\text{ mg}$	$\pm 3\text{ mg}$
$20\ 000e < m \leq 51\ 000e$	200 – 510 g	$\pm 1,5 e$	$\pm 15\text{ mg}$	$\pm 5\text{ mg}$

Tabela 2. Błędy graniczne dopuszczalne wg. normy PN-EN 45501 dla wagi PS 510/C/2

Druga tabela zawiera zestawienie dla mikrowagi MYA 5. Podstawowa charakterystyka tej wagi przy założeniu, że jest to waga podlegająca prawnej kontroli metrologicznej:

- klasa dokładności I
- Max 5 g
- Min 1mg
- d 1 μg
- e 1 mg

Obciążenie m	Obciążenie	Bł. gr. dop.	Błąd gr. dop.	Rzeczywisty błąd wskazań
[dz. legalizac]	[g]	[dz. legalizac]	[dz. elementarna]	[dz. elementarna]
$0 e \leq m \leq 50\ 000e$	0 – 5 g	$\pm 0,5 e$	$\pm 0,500\text{ mg}$	$\pm 0,003\text{ mg}$

Tabela 3. Błędy graniczne dopuszczalne wg. normy PN-EN 45501 dla mikrowagi MYA 5

Opierając własne kryteria akceptacji na normie PN-EN 45501 należy uwzględnić fakt, że dopuszczalne błędy graniczne w użytkowaniu są dwukrotnie większe. W przypadku mikrowag i ultra-mikrowag tzw. legalizacja jest dość problematyczna ze względu na drastyczną rozbieżność pomiędzy dopuszczalnymi błędami jaki dopuszcza norma a rzeczywistymi błędami jakie takie wagi posiadają.

Oczywiście w zakresie metodyki sprawdzania norma ta daje jasne wytyczne, które mogą być powszechnie stosowane czy też korygowane do własnych potrzeb.

Trzecie podejście przy wykonywaniu oceny wag jest związane z wymaganiami jakie stawia waga Amerykańska Farmakopea. Jest to podejście, które definiuje jaką dokładność powinna mieć waga, żeby można ją było stosować:

Jeżeli nie jest wyspecyfikowane . . . to substancja jest poprawnie zważona (uwzględniając błąd przypadkowy i systematyczny), gdy niepewność pomiaru urządzenia nie przekracza 0,1% odczytu.

USP, General Chapter 41 „Weights and Balances”

Niepewność pomiaru jest satysfakcjonująca jeżeli 3-krotne standardowe odchylenie z serii co najmniej 10 powtórzeń podzielone przez wartość średnią z serii nie przekracza 0,001.

USP, General Chapter 41 „Weights and Balances”

Takie podejście jest stosowane przez organizacje wytwarzające leki na rynek amerykański, będące częścią globalnych koncernów, które podlegają okresowym kontrolom przez FDA.

Czwarte podejście jest ukierunkowane na Analizę Ryzyka zgodnie z dokumentem EMEA* ICH Q9** „Quality Risk Management”. Dokument ten ma charakter ogólny pokazując jak zarządzać ryzykiem. Oczywiście wymagana jest adaptacja tych założeń do wag. Określenie co jest ryzykiem?, jak go redukować? jak nim zarządzać? wymaga zdefiniowania. Obszary ryzyka będą zależne od tego jakie ważenia są wykonywane.

*EMEA – Europejska Agencja Leków, agencja UE do koordynacji oceny i nadzoru produktów leczniczych

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

Niezależnie od przyjętego kryterium oceny wag, sprawdzeniu powinny podlegać 4 parametry takie jak:

- powtarzalność
- błąd liniowości
- centryczność
- zmiana czułości

To jak często kontrolować te parametry i czy na pewno wszystkie z nich jest zależne od zakresu w jakim wykorzystywana jest waga.