Odważka minimalna według *US Pharmacopeia* and *National Formulary*

Wojciech T. Chyla

Al. Niepodległości 132/136 m. 30, 02-554 Warszawa

Adres do korespondencji: Wojciech T. Chyla, Al. Niepodległości 132/136 m. 30, 02-554 Warszawa, e-mail: chylawt@wp.pl

The minimum sample weight according to The US Pharmacopeia and National Formulary · The article presents the concept of the Minimum Sample Weight (MSW) according to regulations in chapters <41> and <1251> of the American pharmacopeia USP-NF.

Keywords: Weights and measures (E05.978); Laboratory manuals (V02.605).

© Farm Pol, 2018, 74 (1): 18–30

1. Wstęp

Pojęcie *maksymalnego* dopuszczalnego obciążenia wagi jest mocno osadzone w tradycji, praktyce i teorii ważenia. Natomiast dolne ograniczenie masy ważonej próbki jest zagadnieniem stosunkowo nowym. Niektóre typy wag mechanicznych, do dziś spotykane w laboratoriach, mają zadeklarowany zakres ważenia nieograniczony od dołu (np. zakres typowej wagi torsyjnej wynosi „0–1000 mg”), co sugeruje, że najmniejsza masa, która może być zważona na takiej wadze jest równa 1 działce elementarnej¹ danego przyrządu, choć niepewność pomiaru tak małej masy jest w praktyce nieokreślona.

Świadomość, że należy ustalić również *minimalną* masę próbki, która może być zważona z określoną dokładnością (niepewnością) na danej wadze, wzrastała stopniowo od roku 1978 wraz z wprowadzeniem do powszechnego użytku wag elektronicznych o coraz mniejszej wielkości działki elementarnej². Równocześnie nastąpił szybki rozwój

metrologii naukowej, a w szczególności teorii niepewności pomiaru, która obejmowała coraz szersze spektrum pomiarów o znaczeniu naukowym, przemysłowym, handlowym i prawnym. Innymi słowy, możliwość ważenia coraz mniejszych mas, odczyt wyniku ważenia z coraz większą liczbą cyfr na wyświetlaczu wag elektronicznych oraz rosnąca wiedza o błędach towarzyszących każdemu pomiarowi implikowały pytanie o granice wiarygodności używanych wyników liczbowych.

Farmacja jest tą dziedziną nauki i gałęzią przemysłu, gdzie dokładne ważenie małych mas odgrywa kluczową rolę, a ewentualne uchybienia pociągałyby najdalej idące konsekwencje; dlatego właśnie inicjatywa formalnego rozwiązania problemu ważenia małych mas wyszła ze środowiska farmaceutycznego. Ze względu na brak międzynarodowych uzgodnień regulujących ten problem, kwestia odważki minimalnej (*Minimum Sample Weight*, MSW) została unormowana w *US Pharmacopeia and National Formulary* (USP) [1]. Ponieważ inne farmakopee, z *European Pharmacopoeia* włącznie, nie obejmują zagadnienia wag i ważenia, regulacje amerykańskie są – w miarę potrzeby – stosowane również w Polsce, w Europie i na innych kontynentach. W niniejszym artykule omówiono zagadnienie odważki minimalnej zgodnie z zaleceniami rozdziału <1251> USP, z uwzględnieniem wymogów podanych w rozdziale <41> USP.

W następnej sekcji przedstawiono wykresy ilustrujące typową zależność błędów czułości,

¹ Działka elementarna d zwana jest też działką odczytową lub odczytowością (*readability*). Wartość d wag torsyjnych najczęściej wynosi 0,002 górnej granicy zakresu pomiarowego; w przypadku wagi torsyjnej o obciążeniu maksymalnym $M_{\max} = 1$ g wartość ta wynosi $d = 2$ mg.

² Odczytowość współczesnych wag elektronicznych jest kilka rzędów wielkości lepsza niż odczytowość tradycyjnych wag mechanicznych. Na przykład, wartość działki elementarnej typowej mikrowagi wynosi $d = 1 \mu\text{g} = 10^{-3}$ mg, a ultra-mikrowagi $d = 0,1 \mu\text{g} = 10^{-4}$ mg. Przetwornik, którego działanie oparte jest na piezoelektrycznych właściwościach kwarcu pozwala w przypadku obciążenia rzędu 1 g osiągnąć rozdzielczość rzędu $d = 0,0001 \mu\text{g} = 10^{-7}$ mg, przynajmniej teoretycznie. W 2013 r. firma Mettler-Toledo podała, że we współpracy z CERN opracowano przetwornik rozróżniający 10^{10} stanów, czyli osiągnięto rozdzielczość 10^{-10} wielkości mierzonej; prace te są związane z programem redefinicji kilograma poprzez ustalenie wartości stałej Plancka h (program New SI, w którym waga Watta odgrywa kluczową rolę). Zastosowanie tego przetwornika pozwoliło faktycznie osiągnąć rozdzielczość 0,3 μg w przypadku pomiaru masy do 2 kg, co jeszcze kilka lat temu należało do sfery fantastyki naukowej.

liniowości, centryczności, powtarzalności i odczytowości (czyli składowych niepewności ważenia) od obciążenia elektronicznej wagi analitycznej; choć wartości bezwzględne tych błędów zależą od rodzaju wagi, to relacje między nimi (wielkości względne) są podobne dla wszystkich rodzajów elektronicznych wag laboratoryjnych. Z przedstawionych wyników płynie wniosek, iż niezaniebawalny wkład do niepewności ważenia małych mas na wysokiej klasy wadze elektronicznej pochodzi jedynie od błędu powtarzalności i błędu odczytowości. W kolejnej sekcji przedyskutowano operacyjną definicję odważki minimalnej, zgodnie z regulacjami USP obowiązującymi do 1 grudnia 2013 r. Następna sekcja tego artykułu omawia nowelizację USP, która weszła w życie 1 grudnia 2013 r.; wprowadzone wówczas zmiany zbliżyły metodykę badania MSW do kanonów obowiązujących w metrologii naukowej. W kolejnej sekcji przedyskutowano zalety i słabości aktualnej definicji MSW, a następnie omówiono kierunki ewentualnej dalszej ewolucji metodyki badania MSW w dążeniu do harmonizacji zasad obowiązujących w farmacji i w metrologii naukowej. Artykuł kończy zwięzłe podsumowanie zagadnienia odważki minimalnej i parę uwag ogólnych.

2. Ilościowe porównanie składowych niepewności pomiaru masy na wadze elektronicznej

W jednym z poprzednich artykułów tego cyklu [2] omówiono błędy czułości, liniowości, centryczności, powtarzalności i odczytowości, które dają wkład do całkowitej niepewności pomiaru masy na wadze elektronicznej. Porównajmy teraz wartości liczbowe tych błędów, aby stwierdzić, które z nich są najistotniejsze w przypadku ważenia małych mas. Zagadnienie to przedyskutujemy na przykładzie wagi analitycznej; w przypadku innych rodzajów wag laboratoryjnych (ultra-mikrowagi, mikrowagi, semi-mikrowagi i wagi precyzyjnej), relacje między składowymi niepewnościami pomiaru a obciążeniem wagi są analogiczne.

2.1. Wartości bezwzględne składowych niepewności ważenia

Na **rycynie 1** przedstawiono błędy czułości, liniowości, centryczności, powtarzalności i odczytowości³ wagi analitycznej o nośności $M_{\max} = 200$ g i działce elementarnej $d = 100 \mu\text{g} = 0,1$ mg (waga

Rycyna 1. Porównanie składowych niepewności pomiaru masy (linie przerywane) w przypadku typowej wagi analitycznej o nośności $M_{\max} = 200$ g i działce elementarnej $d = 100 \mu\text{g} = 0,1$ mg. Przekątna wykresu (linia ciągła) przedstawia maksymalny dopuszczalny błąd dokładności wagi. Linie pionowe pokazują orientacyjną wartość odważki minimalnej ($MSW = 0,1$ g); najmniejszej masy, którą można badać dokładność tej wagi ($M_0 = 10$ g); oraz obciążenie maksymalne danej wagi ($M_{\max} = 200$ g)

z 4 cyframi⁴), w funkcji obciążenia wagi; dla porównania pokazano też maksymalny akceptowalny błąd dokładności wagi, omówiony w poprzednim artykule z tego cyklu [4]. Dane prezentowane na **rycynie 1** uzyskano w wyniku badań doświadczalnych wspartych analizą modeli ważenia, ponieważ rozseparowanie składowych niepewności pomiaru masy jest nielatwym zagadnieniem teoretycznym; przedstawione dane podsumowują wyniki badań prowadzonych w laboratoriach producentów wag⁵ [5, 6].

Ponieważ zakres zmienności ważonych mas i odpowiadających im błędów pomiaru jest bardzo duży (6 rzędów wielkości w obu przypadkach), zależność błędów składowych od obciążenia wagi pokazano na wykresie podwójnie logarytmicznym: oś pozioma przedstawia logarytm dziesiętny obciążenia szalki masą M (od 1 mg do 1000 g), a oś pionowa pokazuje logarytm dziesiętny składowych niepewności ważenia (od 1 μg do 1000 mg). Ceną za wybór skali podwójnie logarytmicznej jest nieco mniej wyraziste uwidocznienie nieliniowości niektórych składowych niepewności pomiaru, ponieważ logarytm „wypłaszcza” funkcje (np. gdy wartość funkcji zmienia się 10-krotnie, to jej logarytm dziesiętny zmienia się o 1 jednostkę, a gdy

³ Błąd odczytowości $u_d = 0,41 d$ jest niezależny od ważonej masy, a jego wartość wynika z analizy statystycznej niepewności odczytu zera i niepewności odczytu wartości mierzonej.

⁴ Ze względu na występowanie nietypowych konstrukcji wag laboratoryjnych (*custom-made*), alternatywny sposób identyfikacji rodzajów wag polega na podaniu liczby cyfr po przecinku dziesiętnym na wyświetlaczu wyskalowanym w gramach [3]. Na przykład, „waga z 4 cyframi” oznacza $d = 0,0001$ g = 0,1 mg = 100 μg , „waga z 5 cyframi” oznacza $d = 0,00001$ g = 0,01 mg = 10 μg itd., bez względu na maksymalne dopuszczalne obciążenie wagi (czyli całkowitą liczbę cyfr na wyświetlaczu wagi).

⁵ USP nie prowadzi własnych badań naukowo-technicznych; podstawą regulacji USP jest z reguły wiedza ekspercka wyspecjalizowanych firm komercyjnych, których przedstawiciele zasiadają w komitetach eksperckich i innych ciałach statutowych USP.

funkcja rośnie lub maleje 1 000 000 razy, to odpowiednia zmiana na osi logarytmicznej wynosi tylko 6 jednostek).

Poszczególne składowe niepewności pomiaru wykazują charakterystyczną zależność od ważonej masy M :

(1) **Błąd odczytowości** ma stałą wartość 0,41 d w całym zakresie obciążeń wagi i jest reprezentowany na wykresie przez linię poziomą; błąd odczytowości stanowi jedną z dwu dominujących składowych niepewności pomiaru małych mas (przyjmijmy umownie, że $M \leq 0,1 M_{\max}$), ale dla dużych mas (bliskich obciążeniu maksymalnemu⁶ wagi, $M_{\max}$) jest on mały lub nawet zaniedbywalny w porównaniu z szybko rosnącymi innymi składowymi niepewności pomiaru.

(2) **Błąd powtarzalności** dla małych mas ($M \leq 0,1 M_{\max}$) jest prawie niezależny od obciążenia M (tzn. jest stały w granicach zmienności statystycznej) i daje on główny (obok błędu odczytowości) wkład do niepewności pomiaru małych mas; na wykresie przedstawia go linia horyzontalna. W przypadku najmniejszych mas (rzędu MSW i mniejsze) błąd powtarzalności może nieco wzrosnąć, m.in. ze względu na trudność w operowaniu tak małymi masami (np. miligramowymi odważnikami w postaci blaszek lub drucików), ale jest to bardzo mały efekt. Dla dużych mas (M bliskie $M_{\max}$ i większe) błąd powtarzalności rośnie nieliniowo, ale wolniej niż inne składowe niepewności (dzięki temu można stosunkowo łatwo badać inne błędy składowe dla dużych wartości M , pomimo iż zawsze towarzyszy im błąd powtarzalności); na **rycinie 1** wyraźnie widać wzrost błędu powtarzalności dla dużych mas M .

(3) **Błąd centryczności** dla małych mas jest bardzo mały i rośnie wprost proporcjonalnie do M ; na wykresie podwójnie logarytmicznym reprezentuje go ukośna linia prosta. W zakresie mas rzędu $M_{\max}$ i większych, błąd centryczności rośnie nieliniowo, co przejawia się zakrzywieniem odpowiedniej linii na **rycinie 1**.

(4) **Błąd czułości** dla małych mas jest również wprost proporcjonalny do M i na wykresie reprezentuje go linia równoległa do błędu centryczności.

Błąd czułości jest zwykle nieco większy od błędu centryczności, ale oba są małe (a nawet zaniedbywalne) dla małych mas; obie te składowe całkowitej niepewności pomiaru masy mogą jednak zdominować inne składowe w przypadku mas M rzędu $M_{\max}$ i większych.

(5) **Błąd liniowości** zależy nieliniowo od masy ważonej M w całym zakresie jej zmienności. Dla małych mas M reprezentuje go na wykresie ukośna linia prosta, ponieważ funkcja *nieliniowa* typu: $y = \text{const} \times M^a$ na wykresie podwójnie logarytmicznym staje się funkcją *liniową*: $\log y = \log \text{const} + a \times \log M$ dla danej wartości rzeczywistej a . Błąd nieliniowości dla mas rzędu $M_{\max}$ (i większych) może rosnąć z różną szybkością wraz ze wzrostem obciążenia M , a wówczas błąd liniowości wyraża się bardziej skomplikowaną funkcją nieliniową.

(6) Na **rycinie 1** pokazano też **maksymalny dopuszczalny błąd dokładności**, który z definicji jest wprost proporcjonalny do ważonej masy M , a zatem reprezentuje go ukośna linia prosta (przekątna wykresu). Dopuszczalny błąd dokładności wagi jest znacznie większy od wszystkich składowych niepewności ważenia w zakresie mas $0,05 M_{\max} < M < M_{\max}$, dzięki czemu wagi elektroniczne z dużym zapasem spełniają wymóg dokładności wagi sformułowany w rozdziale <41> USP. Dopiero w przypadku ważenia bardzo małych mas, błędy odczytowości i powtarzalności stają się porównywalne z maksymalnym dopuszczalnym błędem dokładności wagi.

2.2. Wartości względne składowych niepewności ważenia

Wartość względna błędu pomiaru jest to stosunek wartości bezwzględnej tego błędu do wartości mierzonej; pojęcie to odnosi się zarówno do błędu całkowitego, jak i jego składowych. W rozważanym przez nas przypadku, wartości względne błędów czułości, liniowości, centryczności, powtarzalności i odczytowości, a także wartość względną maksymalnego dopuszczalnego błędu dokładności, otrzymujemy dzieląc odpowiedni błąd pomiaru masy przez wartość tej masy, M .

⁶ Wybór $M_{\max}$ jest w pewnym stopniu uznaniowy. Wartość maksymalnego dopuszczalnego obciążenia wagi danego typu, $M_{\max}$, określamy w praktyce jako takie obciążenie, powyżej którego niepewność pomiaru znacznie przekracza wartość działki elementarnej (powyżej paru lub kilku d). $M_{\max}$ ustalane jest na ogół tak, by nieliniowość składowych niepewności w pobliżu obciążenia $M_{\max}$ nie utrudniała szacowania niepewności pomiaru przy dużych obciążeniach. W przykładzie pokazanym na **rycinie 1** (gdzie $d = 0,1$ mg) przyjęto wartość $M_{\max} = 200$ g. Gdyby obciążenie maksymalne zwiększyć do $M_{\max} = 1000$ g, to działka elementarna musiałaby być zwiększona do wartości $d = 1$ mg, a wówczas „waga z 4 cyframi” stałaby się „waga z 3 cyframi”, o znacznie mniejszej wartości rynkowej. W tej samej konstrukcji można by zmniejszyć działkę elementarną do wartości $d = 0,01$ mg (byłaby to „waga z 5 cyframi”, co teoretycznie podniosłoby jej wartość rynkową), ale wówczas $M_{\max}$ musiałoby wynosić nie więcej niż 10 – 30 g. Projektowanie wag wymaga uwzględnienia nie tylko złożonych czynników technicznych i ekonomicznych, ale także dbałości o wiarygodność producenta (nie można deklarować parametrów znacznie lepszych niż faktycznie osiągalne przez daną konstrukcję), bowiem renoma firmy jest jednym z jej najcenniejszych zasobów, a można ją szybko i nieodwracalnie stracić. Natomiast dla nabywców i użytkowników wag wynika stąd praktyczny wniosek: najlepsze modele wag i wiarygodność deklarowanych przez producenta parametrów technicznych rozpoznaje się m.in. po tym, że (1) żadna ze składowych niepewności dla *maksymalnych* obciążeń wagi nie powinna przekraczać wartości 3 d ; (2) błąd powtarzalności dla małych obciążeń wagi (umownie $M \leq 0,1 M_{\max}$) powinien być mniejszy (czasem nawet 2 do 5 razy) od odczytowości d ; (3) żaden parametr wagi w warunkach jej laboratoryjnej eksploatacji nie powinien znacznie odbiegać od wartości deklarowanych przez producenta (w przypadku składowych niepewności ważenia, które są bardzo małe w stosunku do ważonej masy, można uznaniowo przyjąć tolerancję rzędu 50%).

Rycina 2 przedstawia wartości względne błędów dających wkład do niepewności ważenia; linie horyzontalne reprezentują te błędy, których wartości bezwzględne były proporcjonalne do M . Natomiast błąd względny odczytowości i błąd względny powtarzalności (których wartości bezwzględne są praktycznie stałe w zakresie $M < 0,1 M_{\max}$) rosną hiperbolicznie do nieskończoności, gdy masa ważona M maleje do zera; na wykresie przedstawiają to dwie ukośne linie proste o ujemnej pochodnej. Z **ryciny 2** wynika, że wartości błędów względnych czułości, liniowości i centryczności są mniejsze niż 10^{-5} , a zatem są one pomijalnie małe w stosunku do wartości błędów względnych powtarzalności i odczytowości dla małych mas M .

2.3. Dominujące składowe niepewności pomiaru małych mas

Dane przedstawione na obu powyższych wykresach wskazują, iż w przypadku ważenia małych mas dominujący wkład do niepewności pomiaru pochodzi od błędu powtarzalności i błędu odczytowości, a pozostałe błędy są zanedbywalnie małe. Dlatego też metoda badania odważki minimalnej (MSW), opisana w USP, bierze pod uwagę tylko te dwa błędy, a pozostałe składowe niepewności ważenia są pomijane.

Przedstawione tu zależności między masą ważoną M , a błędami bezwzględnymi i względnymi ważenia na wadze analitycznej pozostają w mocy dla pozostałych rodzajów elektronicznych wag laboratoryjnych: błędy czułości, liniowości, centryczności, powtarzalności i odczytowości różnych rodzajów wag laboratoryjnych zmieniają się tak samo wraz z obciążeniem wagi M , a relacje pomiędzy (bezwzględnymi i względnymi) wartościami tych błędów są analogiczne w całym zakresie ważenia. Dzięki temu można tę samą metodę badania odważki minimalnej zastosować do wszystkich rodzajów wag laboratoryjnych używanych w farmacji.

3. Operacyjna definicja odważki minimalnej według rozdziałów <41> i <1251> USP – stan przed 1 grudnia 2013 r.

Rozdział <41> USP podaje obligatoryjne (*mandatory*) wymogi dokładnego ważenia. Natomiast rozdział <1251> przedstawia zalecenia (*guidance*), których przestrzeganie jest opcjonalne, tzn. zalecenia te nie są formalnie egzekwowane przez FDA, ale należą one do tzw. dobrej praktyki ważenia (*Good*

Rycina 2. Porównanie składowych niepewności względnej (linie przerywane) oraz względnego maksymalnego dopuszczalnego błędu dokładności (ciągła linia pozioma) w przypadku typowej wagi analitycznej o nośności $M_{\max} = 200$ g i działce elementarnej $d = 100 \mu\text{g} = 0,1$ mg

Weighing Practice, GWP), a tym samym stanowią element dobrej praktyki laboratoryjnej (*Good Laboratory Practice*, GLP). W praktyce, stosowanie GWP i GLP w farmacji (i nie tylko) sprawia, iż zalecenia rozdziału <1251> są przestrzegane na równi z zapisami obligatoryjnymi.

Odważkę minimalną (*Minimum Sample Weight*, MSW) należy rozumieć jako najmniejszą masę netto, która może być dokładnie (*accurately*) zważona na danej wadze. Kryterium dokładnego ważenia jest sprecyzowane w rozdziale <41>, a w rozdziale <1251> jest ono wykorzystane do określenia MSW. Definicja operacyjna odważki minimalnej polega na podaniu praktycznego sposobu pomiaru tej wielkości; poniżej omówiono kolejne elementy tej „definicji-procedury”.

3.1. Dominujący składnik błędu ważenia małej masy

Przed 1 grudnia 2013 r. w USP zakładano, że *błąd powtarzalności jest jedynym istotnym źródłem niepewności ważenia małej masy*, a inne źródła błędu pomiaru (w tym błąd odczytowości) są pomijalnie małe. Podstawą tego założenia były badania wag mechanicznych i wczesnych typów wag elektronicznych, w których błąd powtarzalności wyraźnie dominował nad błędem odczytowości⁷.

⁷ We współczesnych wagach elektronicznych relacja ta odwróciła się; błąd odczytowości w najwyższej klasy markowych wagach elektronicznych często dominuje nad błędem powtarzalności, tak jak przedstawiono to na **rycinach 1 i 2**, a w każdym razie są to błędy porównywalnej wielkości. Wiodące firmy produkujące wagi laboratoryjne uwzględniały wkład obu tych błędów do MSW na wiele lat przed formalnym zapisaniem tego wymogu w USP.

3.2. Błąd powtarzalności ważenia dowolnej masy

Bezwzględny błąd powtarzalności jest zdefiniowany jako odchylenie standardowe (*standard deviation*, SD) z próby⁸ co najmniej $N = 10$ ważen dowolnej masy o wartości nominalnej $M_0 \leq M_{\max}$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (M_i - M_{\text{sr}})^2}{N-1}}, \quad (1)$$

gdzie M_i jest to wynik i -tego ważenia masy M_0 , zaś M_{sr} jest to średnia arytmetyczna N pomiarów

$$M_{\text{sr}} = (1/N) \times \sum_{i=1}^N M_i. \quad (2)$$

Większe próby ($N > 10$) i bardziej wyrafinowane metody statystyczne⁹ bywają stosowane w pracach badawczo-rozwojowych, ale raczej nie w procedurach rutynowych (takich jak wzorcowanie wagi lub ustalanie wartości typowych i gwarantowanych danego typoszeregu wag), ponieważ takie badania byłyby bardzo pracochłonne, a SD i odważkę minimalną wystarczy określić z dokładnością dwu cyfr znaczących.

Masa M_0 użyta do określenia SD nie musi być odważnikiem wysokiej klasy (wystarczy np. F_1 lub F_2 , a nawet M_1), ponieważ błąd powtarzalności nie zależy *explicite* od masy próbnej M_0 , a tym samym od jakości (klasy) odważnika. W trakcie badania błędu powtarzalności istotna jest przede wszystkim stałość masy użytego odważnika, stałość warunków środowiskowych (temperatury, ciśnienia, wilgotności) oraz brak zaburzeń zewnętrznych (ruch powietrza, nasłonecznienie, drgania mechaniczne, etc.).

3.3. Niepewność pomiaru małej masy

Przed 1 grudnia 2013 r. za niepewność u pomiaru małej masy przyjmowano błąd powtarzalności SD zmierzony przy pomocy „małego” odważnika, czyli

$$u = SD. \quad (3)$$

Za „mały” można umownie uważać taki odważnik, który spełnia warunek $M_0 \leq 0,1 M_{\max}$. W praktyce, do badania MSW używany jest taki najmniejszy odważnik, którym można łatwo operować za pomocą pincety (stawiać na szalce, zestawiać); należy unikać stosowania najmniejszych odważników w postaci małej blaszki lub drucika, ponieważ jest to zdecydowanie trudniejsze i może zauważalnie pogorszyć wyniki (zwiększyć SD i MSW). Poza tym zastrzeżeniem, wartość „małej” masy użytej do zbadania SD i MSW nie ma znaczenia, ponieważ

w tym zakresie obciążenia charakterystyka wag elektronicznych nie wykazuje istotnej zależności SD od masy próbnej (znaczną zależność błędu powtarzalności od masy próbnej M_0 obserwuje się tylko w zakresie dużych mas, $M_0 > 0,1 M_{\max}$, patrz **rycina 1**).

3.4. Niepewność rozszerzona pomiaru małej masy

Niepewność rozszerzoną U_{abs} otrzymuje się mnożąc niepewność pomiaru u (w tym przypadku jest to SD) przez współczynnik rozszerzenia k , którego wartość w farmacji tradycyjnie przyjmowano jako $k = 3$

$$U_{\text{abs}} = 3 \times SD. \quad (4)$$

W przypadku rozkładu normalnego (a błąd powtarzalności jest błędem przypadkowym, czyli opisuje go rozkład normalny) wartość $k = 3$ odpowiada poziomowi ufności 99,73%, tj. prawdopodobieństwo uzyskania wyniku ważenia leżącego poza przedziałem ufności o szerokości od $-3 \times SD$ do $+3 \times SD$ wynosi tylko 0,27%. Niepewność rozszerzona U_{abs} jest wielkością bezwzględną i ma wymiar jednostki masy.

3.5. Względna niepewność rozszerzona pomiaru małej masy

Względną niepewność rozszerzoną obliczamy przez podzielenie wartości bezwzględnej niepewności rozszerzonej przez wartość wielkości mierzonej M

$$U_{\text{rel}} = \frac{U_{\text{abs}}}{M} = \frac{3 \times SD}{M}. \quad (5)$$

Jako M można przyjąć wartość nominalną odważnika (M_0) lub wartość średnią wynikającą z pomiarów (M_{sr}); wybór ten nie ma praktycznego znaczenia, ponieważ w prawidłowo wykonanym pomiarze różnicę między M_0 i M_{sr} widać dopiero na dalekich cyfrach znaczących, a niepewność w farmacji oblicza się obecnie z dokładnością 2 cyfr znaczących (przed kilku laty wystarczała tylko 1 cyfra znacząca).

3.6. Dokładne ważenie małej masy na podstawie zapisów rozdziału <41> USP

Zgodnie z rozdziałem <41> USP ważenie masy M jest dokładne (*accurate*), jeżeli odpowiadająca mu niepewność względna nie przekracza wartości 0,001, czyli

$$U_{\text{rel}} = \frac{3 \times SD}{M} \leq 0,001. \quad (6)$$

⁸ Należy odróżnić odchylenie standardowe z próby N -elementowej (gdzie w mianowniku mamy $(N - 1)$) od odchylenia standardowego zmiennej w populacji N -elementowej (gdzie w mianowniku mamy N); różnica ta jest szczególnie istotna w przypadku niewielkiej próby.

⁹ Można np. zastosować bardziej rozbudowane procedury konstruowania próby, co wymagałoby użycia bardziej zaawansowanych metod analizy statystycznej.

Gdybyśmy zatem chcieli zastosować bezpośrednio zapisy rozdziału <41> celem sprawdzenia, czy dana masa M może być dokładnie zważona na danej wadze, to należałoby brać coraz mniejsze masy M , zważyć każdą z nich co najmniej 10 razy, obliczyć odchylenie standardowe SD (czyli niepewność bezwzględną u), niepewność rozszerzoną U_{abs} i względną U_{rel} dla każdej serii takich pomiarów i następnie sprawdzić, czy w danym przypadku spełniony jest warunek (6) dokładnego ważenia. Najmniejszą masę M , która spełnia warunek (6) można by wówczas przyjąć za wartość odważki minimalnej (MSW). Przykład ilustrujący taką procedurę podano w tabeli 1.

Z tabeli 1 wynika, że na danej wadze można zważyć dokładnie (w sensie USP) próbki o masie do 1 g włącznie, a próbka o masie 0,1 g nie może być na niej zważona dokładnie; na tej podstawie należałoby więc przyjąć $MSW = 1$ g.

Jednakże dane w tabeli 1 pokazują też, że kryterium dokładności ważenia dla $M = 1$ g jest spełnione z dużym zapasem, a w przypadku masy $M = 0,1$ g niewiele brakuje, by to kryterium spełnić; wynika stąd, że tak naprawdę wartość MSW (czyli najmniejszej masy, która może być dokładnie zważona na danej wadze) mieści się gdzieś w granicach między 0,1–1 g. Można zatem wykonać następną serię pomiarów stosując odważniki o masach pośrednich, np. 0,5 g, 0,4 g, 0,3 g, 0,2 g i skonstruować tabelkę analogiczną do tabeli 1. Nie będziemy tu cytować takiej tabelki, ale gdyby to zrobić, to okazałoby się, że ważenie masy $M = 0,3$ g spełnia kryterium dokładności, a ważenie masy $M = 0,2$ g już nie spełnia tego kryterium. W ten sposób wartość MSW zostałaby zawężona do zakresu 0,2–0,3 g. Wykonując serię pomiarów dla obciążeń między 0,2 g i 0,3 g, można by oszacować drugą cyfrę znaczącą MSW; okazałoby się wówczas, że wartość MSW dla tej wagi wynosi ok. 0,24 g.

Taka metoda określenia MSW jest zgodna z obligatoryjnym rozdziałem <41> USP i niegdyś stosowały ją nawet niektóre firmy o renomie międzynarodowej. Metoda ta jest jednak obciążona poważnymi wadami: (1) Jest to procedura bardzo długotrwała, żmudna i przez to nieefektywna; (2) Aby dokładniej określić MSW, w szczególności z dokładnością 2 cyfr znaczących, konieczne byłoby wykonanie wielu serii ważeń i to nie jednego, ale grupy co najmniej 2, a nawet 3 odważników, ponieważ nie istnieją pojedyncze odważniki o masach np. 250 mg (200 mg + 50 mg), czy 260 mg (200 mg + 50 mg + 10 mg) – taka procedura byłaby niezwykle niewygodna i obciążona utratą dokładności; (3) Określenie MSW współczesnych mikrowag i ultra-mikrowag tą metodą wymagałoby

Tabela 1. Bezpośrednie sprawdzenie kryterium dokładności ważenia małej masy (i określenie MSW) metodą coraz mniejszych mas próbnych M , zgodnie z zapisami rozdziału <41> USP sprzed 1 grudnia 2013 r. dla wagi o nośności $M_{max} = 200$ g i działce elementarnej $d = 0,1$ mg = 0,000 1 g

Odczyt	$M = 100$ g	$M = 10$ g	$M = 1$ g	$M = 0,1$ g
1	100,000 0	10,000 1	1,000 1	0,099 9
2	100,000 1	10,000 1	1,000 0	0,100 0
3	99,999 8	10,000 0	1,000 1	0,100 1
4	99,999 9	9,999 8	0,999 9	0,100 0
5	100,000 1	9,999 9	0,999 9	0,100 0
6	100,000 2	10,000 0	1,000 0	0,099 9
7	100,000 0	10,000 1	0,999 9	0,100 0
8	100,000 1	10,000 0	1,000 0	0,099 9
9	99,999 8	9,999 9	1,000 0	0,100 1
10	100,000 0	10,000 1	1,000 1	0,100 1
$u = SD$	0,000 13 g	0,000 10	0,000 082	0,000 082
$U_{rel} = 3 \times SD / M$	0,000 004	0,000 03	0,000 2	0,002
Czy ważenie jest dokładne? ($U_{rel} \leq 0,001$?)	Tak	Tak	Tak	Nie

użycia odważników mniejszych od 1 mg, a takie odważniki OIML w ogóle nie istnieją. Praktyczna metoda określenia MSW musi być zatem inna; rozdział <1251> USP podaje, jak można zinterpretować kryterium (6), wynikające z rozdziału <41>, aby badanie MSW było proste i szybkie.

3.7. Określenie MSW na podstawie zapisów rozdziału <1251> USP

Odchylenie standardowe (SD), bezwzględny błąd powtarzalności ($u = SD$) i niepewność rozszerzona ($U_{abs} = 3 \times SD$) są praktycznie stałe, tzn. prawie nie zależą od „małej” masy M użytej do badania wagi. Relację (6) można więc zinterpretować tak: dla doświadczalnie ustalonej, stałej wartości SD, nierówność (6) określa najmniejszą masę M , która spełnia kryterium dokładności pomiaru. Tak określona masa M stanowi zatem odważkę minimalną ($M = MSW$) danej wagi. Formalny zapis tej interpretacji w rozdziale <1251> ma postać

$$MSW = 3000 \times SD. \quad (7)$$

W przykładzie cytowanym w tabeli 1 odważka minimalna wynosi więc¹⁰ $MSW = 3000 \times 0,000 082$ g = 0,24 g.

Podsumujmy metodę określenia MSW zgodnie z rozdziałem <1251> USP sprzed 1 grudnia 2013 r.: należy wziąć niewielki (w porównaniu z M_{max}) odważnik (lub inny wzorzec masy), zważyć go co najmniej 10 razy, obliczyć odchylenie standardowe SD

¹⁰ MSW jest zaokrąglone do 0,24 g, a nie do 0,25 g, ponieważ wartość kalkulatorowa SD wynosi $SD = 0,000 0816496...$ Obliczenia wykonujemy zawsze na liczbach niezaokrąglonych ($MSW = 0,244948...$) i zaokrąglamy tylko końcowy wynik.

dla tej serii ważeń i pomnożyć przez 3000. Na danej wadze można dokładnie (w sensie USP) ważyć małe próbki, których masa netto wynosi co najmniej MSW.

4. Odważka minimalna według rozdziałów <41> i <1251> USP – stan po 1 grudnia 2013 r.

Potrzeba zmian w definicji MSW wynikała głównie z postępu w konstrukcji wag elektronicznych oraz z dążenia do dostosowania norm ważenia w farmacji do kanonów obowiązujących w metrologii. Zmiany te dotyczyły w pierwszym rzędzie regulacji w rozdziale <41>, które w konsekwencji wpłynęły na sposób określenia MSW w rozdziale <1251>.

4.1. Zmniejszanie błędu powtarzalności implikuje konieczność uwzględnienia błędu odczytowości

Wraz z rozwojem elektroniki i doskonaleniem konstrukcji wag elektronicznych, błąd powtarzalności szybko malał, przede wszystkim co do wartości bezwzględnej (o kilka rzędów wielkości), ale także w stosunku do wielkości działki elementarnej. Jeszcze 30 lat temu błąd powtarzalności rzędu kilku d nie dyskwalifikował wagi laboratoryjnej, ale we współczesnych konstrukcjach nie powinien on przekraczać 2–3 d w kontrolowanych warunkach środowiskowych, a w najlepszych modelach wag renomowanych firm jest on rzędu 1 d , a nawet mniejszy (**rycina 1**).

Czasem zdarza się nawet tak, że wynik 10 ważeń tej samej masy próbnej M na wysokiej klasy wadze elektronicznej daje dokładnie ten sam wynik, a wówczas błąd powtarzalności jest zerowy ($SD = 0$) i w konsekwencji niepewność u , niepewność rozszerzona U_{abs} i odważka minimalna MSW, obliczone zgodnie z zapisami normy USP sprzed 1 grudnia 2013 r., byłyby również zerowe. Zerowa wartość MSW byłaby jednak tylko pozbawionym sensu fizycznego artefaktem wynikającym z nienadążania regulacji normatywnych za postępem technicznym; każdy pomiar jest bowiem obarczony błędem, chociażby błędem odczytowości, którego wartość jest zawsze niezerowa i wynosi 0,41 d bez względu na obciążenie wagi. Jedną z poprawek w rozdziale <41> USP z 2013 r. polega właśnie na uwzględnieniu błędu odczytowości; mówi ona, że jeżeli odchylenie standardowe SD z co najmniej 10 ważeń masy próbnej M jest mniejsze od 0,41 d , to należy przyjąć wartość $SD = 0,41 d$. Ta nowa regulacja motywowana jest tym, że każdy z owych 10 odczytów jest obarczony stałym

błędem odczytowości 0,41 d , a zatem rozrzut statystyczny wyników nie może być mniejszy niż 0,41 d .

Poprawka ta ma znaczenie tylko wtedy, gdy wszystkie 10 odczytów jest identycznych lub co najwyżej 1 odczyt na 10 różni się od pozostałych o nie więcej niż 1 d , co pokazują poniższe przykłady:

- Jeżeli wszystkie 10 odczytów jest takich samych, to obliczone odchylenie standardowe wynosi 0 i przyjmujemy $SD = 0,41 d$;
- Jeżeli tylko 1 odczyt różni się od pozostałych o 1 d , to odchylenie standardowe wynosi 0,32 d i przyjmujemy $SD = 0,41 d$;
- Jeżeli tylko 2 odczyty różnią się od pozostałych o 1 d , to odchylenie standardowe wynosi 0,42 d i przyjmujemy $SD = 0,42 d$;
- Jeżeli tylko 1 odczyt różni się od pozostałych o 2 d , to odchylenie standardowe wynosi 0,63 d i przyjmujemy $SD = 0,63 d$.

A zatem, gdy wartość odchylenia standardowego z serii ważeń jest nierealistycznie mała ($SD < 0,41 d$) lub wręcz zerowa, to zgodnie z nową wersją USP przypisujemy odchyleniu standardowemu wartość wynikającą z błędu odczytowości $SD = 0,41 d$; w przeciwnym przypadku ($SD \geq 0,41 d$) błąd odczytowości pomijamy. Zmiana ta zapewnia, że wartość MSW nigdy nie będzie zerowa lub nierealnie mała; rozwiązanie to jest jednak wysoce niedoskonałe, na co wskazano w dalszej części niniejszego artykułu.

4.2. Zmiana współczynnika rozszerzenia

W farmacji tradycyjnie stosowano współczynnik rozszerzenia $k = 3$, który odpowiada poziomowi ufności 99,73% w przypadku rozkładu normalnego; w metrologii natomiast przyjmuje się najczęściej wartość $k = 2$, która odpowiada poziomowi ufności 95,45%. W roku 2013, w znowelizowanym rozdziale <41> USP zmieniono wartość współczynnika rozszerzenia z $k = 3$ na $k = 2$, dostosowując tym samym parametr k do wartości powszechnie stosowanej w metrologii.

Zmiana ta nie powoduje obniżenia standardów w farmacji, ponieważ jednocześnie zwiększono wymóg dokładności, z jaką obliczana jest niepewność pomiaru; obie te zmiany w praktyce kasują się (kwestię tę omówiono w dalszej części tego artykułu).

4.3. Zmiana dokładności obliczenia niepewności pomiaru

Niepewność pomiaru masy w farmacji była tradycyjnie wyrażana za pomocą jednej cyfry znaczącej. W znowelizowanym rozdziale <41> USP wprowadzono wymóg obliczania niepewności z dokładnością dwu cyfr znaczących, zgodnie z kanonami współczesnej metrologii¹¹.

¹¹ Trzeba jednak zaznaczyć, że USP nie zajmuje się metodami obliczania niepewności pomiarów w farmacji; jest to odrębne zagadnienie, dalekie od ostatecznego rozwiązania i unormowania, przede wszystkim ze względu na wielką różnorodność pomiarów chemicznych i fizykochemicznych w farmacji oraz dużą liczbę trudno mierzalnych wielkości wpływających na wynik takich pomiarów (np. oddziaływanie substancji badanej z rozpuszczalnikiem i innymi substancjami rozpuszczonymi, wpływ temperatury, obecność zanieczyszczeń).

4.4. Nowe kryterium na dokładność ważenia

Zmiany wprowadzone w znowelizowanym rozdziale <41> USP można wyrazić w postaci nowego kryterium na dokładność ważenia masy M

$$U_{\text{rel}} = \frac{2 \times \text{SD}}{M} \leq 0,0010. \quad (8)$$

Zmiana kryterium dokładnego ważenia (a właściwie dwie zmiany: $k = 2$ zamiast $k = 3$ oraz przyjęcie wartości progowej 0,0010 zamiast 0,001) znajduje odzwierciedlenie w sposobie określenia odważki minimalnej w rozdziale <1251>.

4.5. Określenie MSW na podstawie zapisów znowelizowanego rozdziału <1251> USP

Kryterium (8) jest interpretowane tak samo jak kryterium (6) przed nowelizacją z 2013 r.: wartość odważki minimalnej (MSW) jest to najmniejsza masa M spełniająca kryterium dokładnego ważenia (8). W znowelizowanym rozdziale <1251> interpretację tę zapisano jako

$$\text{MSW} = 2000 \times \text{SD}. \quad (9)$$

Gdyby ten nowy wzór na odważkę minimalną zastosować bezpośrednio do danych z **tabeli 1**, to otrzymalibyśmy wartość $\text{MSW} = 2000 \times 0,000\,082\text{ g} = 0,16\text{ g}$, różniącą się znacznie od wartości $\text{MSW} = 0,24\text{ g}$ wynikającej z poprzednio obowiązującego wzoru (6). Ten problem (tj. *pozorne*, znaczne obniżenie wymagań co do dokładności ważenia małych mas w farmacji, przejawiające się zaniżeniem wartości MSW) omówimy szczegółowo w następnej sekcji.

5. Zalety oraz niedoskonałości nowelizacji USP z 2013 r. z punktu widzenia metrologii

5.1. Zalety

Nowelizacja rozdziałów <41> i <1251> USP:

- uwzględniła (przynajmniej częściowo) błąd odczytowości 0,41 d;
- usunęła problem zerowego odchylenia standardowego SD i zerowej odważki minimalnej MSW w przypadku 10 takich samych odczytów przy ważeniu danej masy próbnej M ;
- urealniła niepewność pomiaru u (a w konsekwencji również wartość MSW) w przypadku, gdy $u = \text{SD}$ jest niezerowe, ale mniejsze od błędu odczytowości ($0 < u < 0,41\text{ d}$);
- dostosowała zasady ważenia w farmacji do ogólnych kanonów obowiązujących w metrologii poprzez przyjęcie wartości współczynnika

rozszerzenia $k = 2$ i wprowadzenie wymogu obliczania niepewności pomiaru z dokładnością 2 cyfr znaczących.

Innym ważnym elementem nowelizacji USP z 2013 r. było m.in. zadekretowanie sposobu badania dokładności wagi (*accuracy of a balance*), ale ten aspekt badania wag nie dotyczy bezpośrednio odważki minimalnej i był omówiony w poprzednim artykule [4].

5.2. Źródło (pozornie) znacznej rozbieżności między wartością MSW obliczoną ze starego i z nowego wzoru

Poprzednio obowiązujący wzór na odważkę minimalną ($\text{MSW} = 3000 \times \text{SD}$) oraz wzór aktualny ($\text{MSW} = 2000 \times \text{SD}$), zastosowane bezpośrednio, dają znacznie różniące się wyniki; w przypadku opisanym w **tabeli 1**, wartość MSW wynosi odpowiednio 0,24 g i 0,16 g. Tak duża rozbieżność między starym i nowym wzorem na MSW jest jednak pozorna; wynika ona stąd, że w nowym (opcjonalnym) rozdziale <1251> uwzględniono tylko *niektóre* zmiany wprowadzone w nowym (obligatoryjnym) rozdziale <41> USP: uwzględniono zmianę współczynnika rozszerzenia k , ale pominięto zwiększenie liczby cyfr znaczących w ogólnym kryterium dokładnego ważenia; liczba cyfr znaczących jest ściśle związana z regułami FDA zaokrąglania liczb w farmacji.

Korzystając z reguł FDA dotyczących zaokrąglania liczb, „starą” wersję (nierówność (6)) ogólnego kryterium dokładnego ważenia (opisaną w „starym” rozdziale <41> USP) można zapisać jako

$$U_{\text{rel}} = \frac{3 \times \text{SD}}{M} \leq 0,0014999... \quad (6a)$$

ponieważ zaokrąglenie prawej strony tej nierówności do jednej cyfry znaczącej daje 0,001. Zgodnie z „nową” wersją rozdziału <41> USP, kryterium dokładnego ważenia (nierówność (8)) można wyrazić jako

$$U_{\text{rel}} = \frac{2 \times \text{SD}}{M} \leq 0,00105999... \quad (8a)$$

ponieważ zaokrąglenie prawej strony tej nierówności do dwu cyfr znaczących¹² daje 0,0010.

Stosując tę samą interpretację wzorów (6a) i (8a), co w przypadku wzorów (6) i (8) znajdujemy, że zgodnie ze „starą” wersją USP odważka minimalna wynosi

$$\text{MSW} = 2000 \times \text{SD}, \quad (7a)$$

a zgodnie z „nową” wersją USP

$$\text{MSW} = 1887 \times \text{SD}. \quad (9a)$$

¹² Zgodnie z regułami FDA [7]; natomiast zaokrąglenie zgodnie z regułami NIST dałoby 0,0011.

Obliczenie MSW ze wzorów uwzględniających nie tylko zmianę wartości k , ale również zmianę liczby cyfr znaczących i reguły zaokrąglania, daje w przypadku opisanym w tabeli 1 wartości odważki minimalnej odpowiednio $MSW = 0,16$ g (wzór (7a)) i $MSW = 0,15$ g (wzór (9a)), czyli wartości te różnią się tylko jedynką na ostatniej cyfrze znaczącej.

Porównując oba sposoby obliczenia MSW ((7) i (7a) oraz (9) i (9a)) widzimy, że kluczową kwestią rachunkową przy obliczaniu odważki minimalnej jest stosowanie lub pominięcie reguł zaokrąglania. Przypomnijmy, że regulacje rozdziału <41> są obligatoryjne, a więc regulacje zawarte w innych rozdziałach USP (a w szczególności zapisy opcjonalnego rozdziału <1251>) powinny być do nich odpowiednio dostosowane, zaś *wszystkie* rozdziały USP powinny być dostosowane do reguł FDA zaokrąglania liczb. Wzory (7) i (9) do obliczania MSW (tj. wzory w „starym” i „nowym” rozdziale <1251>) są pod tym względem niespójne z normą zawartą w obligatoryjnym rozdziale <41> oraz regułami FDA zaokrąglania liczb. Jednakże użycie wzorów „bez zaokrągleń” ((7) przed nowelizacją i (9) po nowelizacji) *nie* narusza zapisów rozdziału <41>, ponieważ prowadzi to do *zawyżenia* wartości MSW, czyli podwyższenia marginesu bezpieczeństwa, co *zawsze* wolno zrobić; z punktu widzenia użytkownika, ogranicza to jednak zakres pomiarowy wagi, a z punktu widzenia producenta pogarsza jego pozycję na rynku, gdzie jak najmniejsza wartość MSW jest traktowana jako jeden z głównych wyznaczników jakości wagi.

5.3. Praktyczne konsekwencje niespójności między zapisami rozdziałów <41> i <1251>

Przed 1 grudnia 2013 r., ci producenci elektronicznych wag laboratoryjnych, którzy nie stosowali reguł zaokrąglania do wyliczenia MSW, byli w bardzo niekorzystnej sytuacji rynkowej, ponieważ ów kluczowy parametr w przypadku ich wag był gorszy (wyższy) o 50% od MSW obliczanego z zastosowaniem reguł zaokrąglania. Za brak głębszej wiedzy o sposobach obliczania MSW, znani polscy producenci elektronicznych wag laboratoryjnych przez lata płacili „frycowe” przegrywając wiele przetargów na dostawę wag, a w szczególności przetargi na mikrowagi i ultra-mikrowagi (najbardziej wartościowy element rynku wag laboratoryjnych), ponieważ w tym asortymencie wartość odważki

minimalnej (jak najmniejszej) ma decydujące znaczenie dla nabywców i użytkowników, którzy nie wdają się w niuanse sposobu obliczania parametrów technicznych wag, tylko (na etapie przetargu) porównują ich deklarowane wartości.

Po 1 grudnia 2013 r. stosowanie reguł zaokrąglania lub ich pominięcie nie ma już tak zasadniczego znaczenia, bowiem różnica między obu sposobami obliczenia MSW zmalała do 6%; jeżeli jednak uwzględnimy, iż zwiększenie liczby ważeń masy próbnej ($N > 10$), bardziej wyrafinowana konstrukcja próby statystycznej i zastosowanie zaawansowanych metod statystycznych do opracowania wyników badań może obniżyć MSW o co najmniej 5%, to w sumie odważka minimalna wyliczona różnymi metodami dla tej samej wagi może różnić się o ponad 10%. Wniosek dla nabywcy i użytkownika wag płynie stąd taki, że różnice rzędu 10% w deklarowanych przez oferenta parametrach technicznych wag nie powinny mieć decydującego znaczenia przy ich zakupie; dotyczy to także innych rodzajów sprzętu pomiarowego, którego wzorcowanie wykonywane jest różnymi metodami¹³.

5.4. Rozbieżność między obowiązującym sposobem obliczania MSW a teorią błędów w metrologii

Nikt nie jest ekspertem we wszystkich dziedzinach wiedzy. Dlatego czasem powstają „autorskie” sposoby uporania się z problemami, które znacznie wcześniej zostały już zidentyfikowane i rozwiązane w praktyce. Kwestia uwzględnienia błędu odczytowości ($u_d = 0,41 d$) i błędu powtarzalności ($u = SD$) przy obliczaniu odważki minimalnej jest tego dobrym przykładem. Norma USP przewiduje, by z tych dwu największych wkładów do niepewności pomiaru *małej* masy wybrać ten większy, a wkład mniejszy pominąć. Jednak z teorii błędów wiadomo [8], że złożona niepewność standardowa $u_{złoż.}$ dla tych dwu składowych niepewności wyraża się wzorem

$$u_{złoż.} = \sqrt{SD^2 + u_d^2}. \quad (10)$$

Gdy obie składowe niepewności złożonej $u_{złoż.}$ są podobnego rzędu wielkości, pominięcie wielkości mniejszej nie jest dobrym rozwiązaniem. Tabela 2 ilustruje różnicę wynikającą z obliczenia MSW

¹³ Warto zwrócić uwagę na zasadnicze różnice w sposobach weryfikacji wiarygodności wyników podawanych przez instytucje badawcze, komercyjne firmy wzorujące i producentów sprzętu pomiarowego. Zdolność pomiarowa laboratoriów GUM i instytutów desygnowanych (oraz ich odpowiedników w innych krajach) sprawdzana jest w porównaniach kluczowych, międzynarodowych, a czasem krajowych i międzylaboratoryjnych, co potwierdzone jest wpisami CMC (*Calibration and Measurement Capability*, Zdolność Wzorcowania i Pomiarowa) w bazie danych KCDB (*Key Comparison Database*, Baza Danych Porównań Kluczowych) prowadzonej przez BIPM (*International Bureau of Weights and Measures*, Międzynarodowe Biuro Miar) w Sèvres. Komercyjne firmy wzorujące muszą przeprowadzić (z pozytywnym wynikiem) proces akredytacji w zakresie swej działalności. Natomiast producenci sprzętu pomiarowego mają w zasadzie wolną rękę w opracowywaniu swych autorskich metod i procedur badawczych, bowiem jakość ich wyrobów i tak podlega weryfikacji w procesie zatwierdzenia typu lub w procedurze oceny zgodności z dyrektywami Unii Europejskiej (np. MID, NAWI, EMC, LVD etc.), no i oczywiście jakość ich wyrobów podlega weryfikacji rynkowej.

metodą USP (ze względu na prostotę zastosujemy wzór (9) podany *explicite* w rozdziale <1251>) oraz metodą stosowaną w teorii błędów i metrologii do obliczania niepewności złożonej (wzór (10)).

Jak widać z tabeli 2, w przypadku znacznych różnic między wartościami u_d i SD, uwzględnienie obu tych źródeł niepewności powoduje tylko nieznaczne podwyższenie wartości odważki minimalnej (o parę lub kilka procent) w stosunku do obliczenia uwzględniającego tylko składnik dominujący (zgodnie z normą USP). Gdy jednak oba składniki niepewności złożonej (u_d i SD) mają zbliżone wartości liczbowe (a jest to ważny i częsty przypadek w grupie wag wysokiej klasy), to różnica między obu sposobami obliczenia MSW staje się bardzo istotna (metoda USP daje wartość *zaniżoną*, w tym przykładzie o 29%). Maksymalna różnica procentowa między wartościami MSW obliczonymi obu tymi sposobami wynosi 41% i powstaje w przypadku, gdy obie składowe niepewności złożonej mają taką samą wartość. Wniosek płynie stąd taki, że prosta metoda obliczania MSW zadekretowana w USP może być w pewnych przypadkach obciążona poważnym błędem.

5.5. Kwestia tary w badaniu odważki minimalnej

Pojęcie odważki minimalnej odnosi się do masy próbki *netto*. MSW markowej wagi nie powinno, w zasadzie, zależeć w istotny sposób od tary (czyli od masy naczynka wagowego, która może być wielokrotnie większa od masy próbki). Jednakże „nie powinno” nie oznacza „nie jest” i wskazane jest zbadanie, czy i jak tara (lub masa brutto) wpływa na wartość MSW. Chociaż USP nie wymaga badania ewentualnej zależności MSW od tary, w specyfikacjach parametrów technicznych wag niektórych producentów o renomie międzynarodowej można znaleźć oszacowanie wpływu masy *brutto* (a tym samym tary) na wartość MSW (*netto*).

Do badania MSW bez uwzględnienia tary wykorzystuje się jeden odważnik, bez użycia naczynka wagowego; odważnik ten pełni funkcję próbki. W przypadku, gdy chcemy zbadać czy i jak MSW zależy od tary (lub masy brutto), należy dodatkowo zastosować drugi, tarowany odważnik, który symuluje obciążenie wagi naczynkiem wagowym.

5.6. Odważka minimalna a dolna granica zakresu ważenia

Dolna granica zakresu ważenia jest to najmniejsza masa *brutto*, którą można dokładnie zważyć na danej wadze; w ogólności, masa brutto składa się z masy próbki i masy naczynka wagowego. Odważka minimalna, która odnosi się do masy próbki *netto*, nie może być mniejsza od dolnego zakresu ważenia (o ile jest on określony np. przez producenta

Tabela 2. Porównanie wartości MSW obliczonej zgodnie z normą USP (wzór (9)), gdy za niepewność złożoną przyjmuje się wyłącznie dominujący składnik błędu pomiaru, oraz zgodnie z teorią błędów (wzór (10)), gdy uwzględnione są oba źródła błędów. Dla ustalenia uwagi przyjęto, że (stała) wartość działki elementarnej wynosi $d = 0,1$ mg, a przykładowe wartości SD obejmują zakres od $0,1 d$ do $2 d$. Wyrażona w procentach różnica między obu wartościami MSW nie zależy od d .

#	u_d [mg]	SD [mg]	u_{USP} [mg]	$u_{złoż.}$ [mg]	MSW _{USP} [mg]	MSW _{złoż.} [mg]	Różnica %
1	0,041	0,01	0,041	0,042	82	84	3%
2	0,041	0,05	0,05	0,065	100	129	29%
3	0,041	0,10	0,10	0,108	200	216	8%
4	0,041	0,15	0,15	0,156	300	311	4%
5	0,041	0,20	0,20	0,204	400	408	2%

wagi). USP nie zajmuje stanowiska w kwestii dolnej granicy zakresu ważenia i można przyjąć, że wartość ta pokrywa się z MSW.

6. Dalsze zmiany w regulacjach dotyczących dokładnego ważenia i MSW

6.1. Nowelizacja USP z 2014 r.

Nowelizacja USP z 2013 r. rozwiązała kilka ważnych problemów, ale równocześnie ujawniło się wiele nowych kwestii. Jedną z nich jest interpretacja wspomnianej wyżej masy testowej M . W rozdziale <41>, zarówno w „starym”, jak i w „nowym” kryterium dokładnego ważenia (wzory (6) i (8)), masa M oznaczała masę nominalną odważnika próbnego. Aby w rozdziale <1251> z nierówności (6) i (8) uzyskać odpowiednio „stary” i „nowy” wzór na odważkę minimalną (wzory (7) i (9)), należało zreinterpretować masę M , jako najmniejszą masę, dla której kryterium dokładnego ważenia jest spełnione. W nowelizacji z 2014 r. zdecydowano, iż trzeba tę interpretację zapisać *explicite* i przemianować masę M z „wartości nominalnej” na „najmniejszą masę *netto*”.

6.2. Potrzeba ustanowienia *mise en pratique* badania odważki minimalnej i innych procedur USP

Przedstawiony w tym artykule materiał wskazuje, że choć ważenie jest chyba najprostszą czynnością analityczną, to istnieje znaczna liczba możliwych metodyk badawczych w tej dziedzinie. Regulacje (normy) USP są krótkie i zwięzłe, a tym samym wymagają interpretacji przy ich wdrażaniu [9]. Rolę interpretatorów zapisów normatywnych USP w dziedzinie ważenia spełniają przede wszystkim eksperci USP wywodzący się z wiodących firm produkujących sprzęt pomiarowy. Inne osoby i instytucje mogą tylko wyrazić swe spostrzeżenia

i opinie np. na łamach periodyku *Pharmaceutical Forum* wydawanego przez *USP Convention* i poczekać na ewentualną wykładnię; brak jest oficjalnego źródła informacji o obowiązujących interpretacjach i dozwolonych procedurach, a wiedza w tej dziedzinie rozpowszechnia się głównie dzięki kontaktom nieformalnym.

Problem współistnienia różnych interpretacji, wzorców, metod i procedur badawczych jest od dawna dobrze znany w metrologii. Został on rozwiązany przez stworzenie tak zwanych *mise en pratique*, czyli sprawdzonych i zadekretowanych przez uprawnione ciało fachowe (w tym przypadku przez Międzynarodowy Komitet Miar, tj. *International Committee for Weights and Measures*, CIPM) sposobów postępowania w przedmiotowych kwestiach, które są podawane do publicznej wiadomości (i stosowania) na stronach internetowych właściwej organizacji macierzystej (w tym przypadku jest to Międzynarodowe Biuro Miar, BIPM).

Podobne rozwiązanie można by zastosować w przypadku norm wprowadzanych przez USP. W szczególności, normom regulującym ważenie w farmacji powinna towarzyszyć dostępna na stronach internetowych USP *mise en pratique* wdrożenia przyjętych rozwiązań normatywnych. Uznając niebezpieczeństwo przeregulowania wielu dziedzin naszego życia, nie sposób nie zauważyć, że obecna sytuacja, w której poszczególni producenci wag, ich przedstawiciele handlowi, firmy wzorujące, serwisujące oraz osoby odpowiedzialne za wewnętrzną kontrolę jakości w firmie użytkownika stosują różne procedury i metody sprawia, iż porównywalność parametrów technicznych wag jest ograniczona. Problem ten dotyczy również innych rodzajów sprzętu pomiarowego.

7. Podsumowanie

Pojęcie odważki minimalnej (MSW) nabrało w ostatnich latach dużego znaczenia ze względu na coraz mniejsze masy próbek badanych w laboratoriach; dążenie do zmniejszania wartości MSW stanowi obecnie główne pole rywalizacji technicznej między producentami markowych wag laboratoryjnych.

7.1. Odważka minimalna w telegraficznym skrócie

Za szczególową znajomość kwestii naukowo-technicznych odpowiedzialni są wąsko wyspecjalizowani eksperci; tym niemniej, współpraca między pracownikami naukowymi, pionem technicznym i kadrą kierowniczą jest tym bardziej efektywna, im powszechniejsze jest zrozumienie (choćby powierzchowne) zagadnień wykraczających poza sferę osobistej odpowiedzialności. W podsumowaniu

naszkicujemy zatem pojęcie odważki minimalnej grubą kreską, nie wdając się w niuanse tego zagadnienia.

Najkrócej rzecz ujmując, odważka minimalna (według USP) jest to najmniejsza masa netto, którą można dokładnie zważyć na danej wadze. Ważenie nie jest dokładne, jeżeli jego niepewność względna (po zaokrągleniu do 2 cyfr znaczących) nie przekracza wartości 0,10%. Na niepewność ważenia masy w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych wpływa (z założenia) tylko błąd powtarzalności (określony przez odchylenie standardowe SD z co najmniej 10 ważeń) oraz błąd odczytowości (określony jako $0,41 d$, gdzie d jest to działka elementarna wagi).

Definicja odważki minimalnej ma charakter operacyjny. Najprostszy sposób określenia wartości MSW sprowadza się do wykonania kilku elementarnych czynności:

- Należy wybrać mały (np. $M \leq 0,1 M_{\max}$) odważnik próbny, który nie musi być wysokiej klasy, ale jego wielkość i kształt powinny ułatwiać wielokrotne stawianie go pincetą na szalce;
- Zważyć ten odważnik 10 razy;
- Obliczyć odchylenie standardowe SD z tych 10 ważeń;
- Jeżeli obliczone SD jest mniejsze od $0,41 d$, to należy pominąć wartość obliczoną i przyjąć $SD = 0,41 d$.
- Obliczyć wartość odważki minimalnej ze wzoru $MSW = 2000 \times SD$ lub $MSW = 1887 \times SD$ z dokładnością 2 cyfr znaczących. Oba te wzory są zgodne z wymogami USP i FDA, a różnica między nimi (niecałe 6%) wynika stąd, że w drugim wzorze uwzględniono reguły FDA zaokrąglania liczb.

7.2. Uwagi końcowe

Na zakończenie niniejszego cyklu prac o wagach i ważeniu niech mi wolno będzie odnieść się do problemu ogólniejszej natury. W naszych sferach naukowych i przemysłowo-handlowych nie docenia się korzyści płynących z członkostwa i aktywnego uczestnictwa w organizacjach branżowych (krajowych i międzynarodowych) oraz zaangażowania w przedsięwzięcia nominalnie *non-profit*; jednym z przykładów może być np. uczestnictwo (a raczej nasza nieobecność) w pracach komitetów eksperckich USP. Aktywny udział w działalności ciał statutowych i eksperckich takich organizacji wiąże się oczywiście z pewnymi kosztami, ale rzecz przedstawia się w zupełnie innym świetle, gdy weźmiemy pod uwagę *koszty nieobecności* w takich organizacjach i ich organach, wynikające np. z utrudnionego i opóźnionego dostępu do informacji, braku możliwości wpływania na decyzje stanowiące standardy w branży oraz na terminarz wdrażania tych decyzji.

Z podobnym problemem mamy do czynienia w sektorze publicznym. Uczestnictwo naszego kraju w organizacjach międzynarodowych ograniczone jest obecnie do absolutnego minimum i ma ono charakter formalno-dekoracyjny, tzn. płacimy składki, uczestniczymy w głosowaniach plenarnych (choć nie zawsze zgodnie z naszym interesem), ale udział naszych reprezentantów w organach statutowych, eksperckich i administracyjnych tych organizacji jest symboliczny. Tymczasem możliwość wpływania na kształt podejmowanych decyzji istnieje w praktyce tylko na etapie ich przygotowywania. Zgromadzenia ogólne są w zasadzie maszynką do zatwierdzania wcześniejszych ustaleń, uzgodnionych na etapie prac merytorycznych.

W obu sektorach, ale przede wszystkim w sektorze publicznym, istnieje poważny problem z doбором naszych reprezentantów. Zbyt wielką rolę w ich selekcji odgrywają relacje towarzyskie, koneksje polityczne, wykreowany medialnie wizerunek oraz działalność wewnętrznych przedstawicieli interesów zewnętrznych (zwanych też lobbystami lub agentami wpływu). Osoby wybrane w taki sposób nie są w stanie i nawet nie próbują walczyć o nasze interesy, a reprezentowanie naszego kraju na arenie międzynarodowej jest przez nie postrzegane jako sponsorowana wycieczka krajoznawcza z jednym dominującym celem: nie narazić się sponsorom i innym możnym tego świata. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest obawa komisji nominacyjnych i konkursowych przed wybraniem osób niezależnych intelektualnie, mających zbyt wysokie lub zbyt szerokie kompetencje fachowe, ponieważ takie osoby trudno byłoby kontrolować, a to często prowadzi do stosowania selekcji negatywnej. Trochę lepiej rzecz przedstawia się w sektorze prywatnym, ale tam wśród rekruterów oraz pracowników działów HR przeważają panie socjolożki i psycholożki niemające na ogół żadnej wiedzy merytorycznej w zakresie obszaru odpowiedzialności stanowiska, na które rekrutują; przyczyny mogą być zatem różne, ale skutek jest podobny.

Naszą szczególną bolączką nie jest brak wysoko kwalifikowanego personelu, bowiem prawdziwych profesjonalistów nigdzie nie ma w nadmiarze, ale karykaturalna deformacja procesu selekcji kandydatów w drodze „ustawionych” konkursów i sponsorowanego awansowania, co prowadzi do odwrócenia stratyfikacji jakościowej kadr z punktu widzenia fachowości i etyki zawodowej. Przykładów tej patologii, i to w najwyższych kręgach władzy, jest aż nadto wiele, o czym wielokrotnie i bezskutecznie informowały i informują media.

Warunkiem wstępnym efektywnego reprezentowania Polski w organizacjach międzynarodowych jest umiejętność praktycznego posługiwania się współczesną łaciną, czyli językiem angielskim. Z osób głuchoniemych (nawet jeżeli są uczciwe i fachowe) nie ma w relacjach międzynarodowych wielkiego pożytku. Korzystanie z pomocy tłumaczy sprawdza się w rozmowach na wysokim szczeblu politycznym (gdy dokumenty o znaczeniu merytorycznym są już wcześniej przygotowane), ale w organizacjach wyspecjalizowanych, a w szczególności w roboczym trybie funkcjonowania ciał eksperckich, nie ma zwyczaju i możliwości, by uczestników wspierali tłumacze.

Skąd zatem wziąć ludzi uczciwych, fachowych, patriotycznych i zdolnych porozumiewać się w środowisku międzynarodowym? Zasoby kadrowe są zawsze i wszędzie ograniczone, ale przecież dziś są one znacznie większe niż wkrótce po zmianach systemowych sprzed ćwierć wieku. Poza rezerwami wewnętrznymi mamy bowiem możliwość skorzystania z wiedzy i doświadczenia naszej wielomilionowej emigracji, wśród której nie brakuje profesjonalistów znających realia innych rynków, środowisk i kultur. Uruchomienie tego zasobu wymaga, by mechanizm doboru kadr *na etapie wstępnym* dopuszczał szerokie spektrum kandydatów¹⁴, ale następujący po nim proces rzetelnej selekcji powinien eliminować gołosłownych deklarantów, osoby o słabym charakterze, osoby o niskim lub wyolbrzymionym poczuciu swej wartości (w sensie indywidualnym i narodowym), ludzi orientujących się na uzyskiwanie pochwał i innych korzyści od naszych międzynarodowych partnerów-konkurentów, osoby kierujące się polityczną poprawnością jako kryterium nadrzędnym, osobników dbających w pierwszej kolejności o swój prywatny, najczęściej materialny interes, a w szczególności tzw. „obywateli świata”, którzy w rzeczywistości są oportunistycznymi migrantami z rozmytym poczuciem przynależności, paru nazwiskami i kilku paszportami. Jeżeli chcemy, by nasz kraj rozwijał się gospodarczo w *naszym* interesie, jeżeli chcemy zachować podmiotowość narodową i suwerenność państwową w dłuższej perspektywie czasowej, to dokonanie fundamentalnych zmian w mechanizmach doboru, awansowania i wykorzystania kadr w instytucjach państwowych (i nie tylko) będzie jednym z najważniejszych wyzwań stojących przed nową ekipą odpowiedzialną za Polskę.

Otrzymano: 2015.10.12 · Zaakceptowano: 2017.12.23

¹⁴ W USA już w latach 80. XX wieku zidentyfikowano (i potępiono jako nieetyczne) sztuczne zawężanie puli uczestników konkursu poprzez przepisywanie do wymogów konkursowych unikatowych cech z góry upatrzonego kandydata, tak aby wyeliminować konkurentów już na etapie wstępnej selekcji. W Polsce metoda ta została twórczo rozwinięta i można ją spotkać także w innych obszarach, np. w dziedzinie zamówień publicznych. Z jednej strony jest to zadziwiające, a z drugiej bardzo smutne, gdy widzi się, jak rozmaite przestarzałe tricki rodem z amerykańskiej szarej strefy świetnie prosperują we współczesnej Polsce.

Piśmiennictwo

1. The United States Pharmacopeia and National Formulary (edn. 2013: USP-36 and NF-31; edn. 2014: USP-37 and NF-32), Rockville, MD: US Pharmacopeial Convention.
2. Chyla W. T.: Parametry metrologiczne wag nieautomatycznych stosowanych w laboratoriach farmaceutycznych, Farm Pol 2014, 70(11): 651–661.
3. Mettler-Toledo: Proper weighing with laboratory balances. Mettler-Toledo website, 2015.
4. Chyla W. T.: Badanie dokładności wagi według US Pharmacopeia and National Formulary, Farm Pol 2016, 72(8): 519–527.
5. Reichmuth A., Fritsch K.: Good weighing practices for the pharmaceutical industry – Risk-based qualification and life cycle management of weighing systems, Pharmaceutical Engineering 2009, 29(6): 46–59.
6. Pappa H.: Understanding USP requirements for balances, US Pharmacopeia seminar, Basel, Switzerland, 25 April, 2013.
7. Chyla W. T.: Cyfry znaczące oraz zaokrąglanie liczb według FDA, Farm Pol 2015, 71(3): 194–199.
8. OIML Guide G 1–100, Edition 2008 (E), corrected version 2010: Evaluation of measurement data – Guide to the expression of uncertainty in measurement. OIML website, 2015.
9. Ahlbrecht D.: Guide to meeting new USP changes, Controlled Environments, November/December issue, 2013.