

## Vorwort

---

Das Abwiegen einer Substanz und die Bedienung einer Waage erscheinen auf den ersten Blick als einfacher Prozess, der eigentlich wenige Probleme bereiten sollte. Auf den zweiten Blick erkennt man aber, dass beim Abwiegen zahlreiche Fehler möglich sind, die häufig gar nicht bemerkt werden, schließlich zeigt die Waage ja einen exakten Wert an.

Ein unbemerkter Fehler beim Einwiegen wird sich in den meisten Fällen durch die gesamte Herstellung ziehen und nicht mehr korrigierbar sein. Zudem können sich mehrere Wägefehler addieren, eine erhebliche Abweichung von dem gewünschten Gehalt einer Substanz in der Zubereitung kann die Folge sein. Weitere Konsequenzen aus einem falschen Abwiegen sind denkbar, wie z. B. unzureichende Konservierung, zu stark abweichender pH-Wert, falsche Wirkstoffdosis, zu geringe Einzeldosis, bis hin zu Inhomogenitäten bei falscher Reihenfolge des Abwiegens von mehreren Substanzen.

Betrachtet man die Ergebnisse von Reihenuntersuchungen des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker (ZL) hinsichtlich Abweichungen des Wirkstoffgehalts werden immer wieder Abweichungen vom Sollgehalt des Wirkstoffs festgestellt. Dabei sind Unterdosierungen tendenziell häufiger zu beobachten als Überdosierungen.

Neben anderen Fehlerquellen ist das Abwiegen eine realistische Fehlerquelle, sie sollte soweit möglich ausgeschaltet werden. Die Kenntnis über die Leistungsfähigkeit der Waagen, das Wissen um möglichen Störquellen und die Bedeutung von Einwaagekorrekturen bei der Planung der Rezeptur minimieren dieses Risiko. Die einwandfreie Dokumentation des Vorgehens beim Wiegen, der verwendeten Waagen und deren täglichen Kalibrierung, der Soll-einwaagen sowie der tatsächlich abgewogenen Mengen machen die Herstellung nachvollziehbar. Zudem bringt die Dokumentation die verwendeten Substanzen per Chargennummer mit dem hergestellten Arzneimittel in Verbindung.

Die eigene Herstellung qualitativ hochwertiger Arzneimittel in der Apotheke, die in Form individueller Rezepturarzneimittel zeitnah vor Ort hergestellt werden, ist eine Kernkompetenz der Apotheke. Diese Fähigkeit lohnt es sich herauszustellen, noch mehr aber muss unternommen werden, um die Qualität für jedes einzelne hergestellte Arzneimittel sicherzustellen.

Die Änderungen in der Apothekenbetriebsordnung in der Vergangenheit sollen helfen, eine sichere Herstellung qualitativ hochwertiger Arzneimittel für Rezeptur und Defektur zu gewährleisten. Die Prüfungen auf Plausibilität, Inkompatibilitäten und Fehldosierungen tragen sicher zur Vermeidung von Fehlern bei, sie sind ein sehr wichtiger Faktor bei der Herstellung von Arzneimitteln. Eine fundierte Rezepturplanung und Herstellung unter Beachtung anerkannter pharmazeutischer Regeln sind ebenfalls essentielle qualitätsbestimmende Faktoren. Dem Vorgang, der häufig zu den ersten Schritten bei der konkreten Herstellung zählt, nämlich dem Einwiegen der Substanzen, kommt dabei eine fundamentale Bedeutung zu.

Das vorliegende Buch „Richtig Wiegen“ entstand im Zeitraum Dezember 2014 bis Frühjahr 2015. Ich möchte mich beim Deutschen Apotheker Verlag bedanken, mir die Chance gegeben zu haben, ein Buch zu verfassen und somit auch eine neue Erfahrung sammeln zu dürfen. Namentlich möchte ich mich bei Eberhard Scholz, Kathrin Kisser und Andreas Ziegler bedanken. Bei der Medicon Apotheke in Lauf an der Pegnitz möchte ich mich für die Unterstützung und Möglichkeit Fotos erstellen zu können, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Bianca und meinen Kindern Paul und Philipp, die mich in der Zeit der Zusammenstellung unterstützt und geduldig gewartet haben, bis das Buch „endlich fertig“ geworden ist.

Erlangen, im Sommer 2015

Stefan Seyferth

## 3 Kennwerte von Waagen

Neben den aus der Eichung stammenden Kennwerten wie Genauigkeitsklasse, Mindestlast (Min), Höchstlast (Max), Ablesbarkeit (d), Eichwert und Eichfehler- bzw. Verkehrsfehlergrenzen gibt es noch eine Reihe weiterer Parameter, die bei der Spezifikation von Waagen Verwendung finden. Ein Teil dieser Parameter, wie Wiederholbarkeit, Richtigkeit und außermittige Belastung (Exzentrizität), werden auch bei einer Kalibrierung durch den Deutschen Kalibrierdienst (DKD) ermittelt, die Messunsicherheit bestimmt und auf dem Kalibrierschein bestätigt.

### 3.1 Linearität/Linearitätsfehler

---

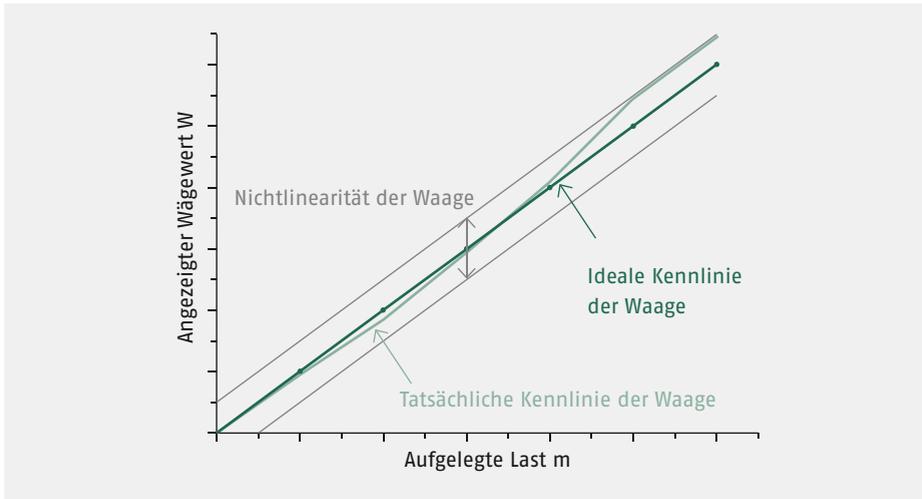
Der Linearitätsfehler der Waage ist die maximale Abweichung des gemessenen Wertes vom wahren Wert im gesamten Wägebereich der Waage. Der Linearitätsfehler wird bei korrektem Nullpunkt und justierter Waage als positive oder negative Abweichung des angezeigten Wertes von der tatsächlichen Belastung bestimmt. Liegen mehrere Bestimmungen verschiedener Massen vor, kann in einem Diagramm die Abweichung von der idealen Kennlinie dargestellt werden (● Abb. 3.1).

Bei guter Linearität der Waage ist die Abweichung zwischen dem theoretisch idealen Verlauf der Kennlinie der Waage und dem praktisch beobachteten Verhalten gering. So kann bei einer Analysenwaage eine Linearität von  $\pm 0,2$  mg angegeben sein, d. h. der Linearitätsfehler darf maximal  $+0,2$  mg oder  $-0,2$  mg über den gesamten Wägebereich abweichen.

### 3.2 Reproduzierbarkeit

---

Die Reproduzierbarkeit kann als qualitative Aussage im Sinne von Vergleichsmessungen derselben Messgröße aufgefasst werden, wobei die einzelnen Messungen bei unterschiedlichen Bedingungen (welche anzugeben sind) durchgeführt wurden. Diese unterschiedlichen Bedingungen können variieren bezüglich des Bedieners der Waage, des Messortes, der Messeinrichtung, den Anwendungsbedingungen und des Zeitpunktes.



○ **Abb. 3.1** Ideale und tatsächliche Kennlinie einer Waage

Die Messung der Reproduzierbarkeit schließt also auch die Umgebungsbedingungen sowie die Handhabung durch den Bediener ein. Unter Reproduzierbarkeit kann aber auch eine quantitative Aussage (über die Standardabweichung) bei Wiederholungsmessungen verstanden werden, also inwieweit Messwerte auf derselben Waage unter denselben Bedingungen übereinstimmen. Ein hoher Wert für die Standardabweichung steht dabei für eine geringe Reproduzierbarkeit (im Sinne von Wiederholbarkeit, ► Kap. 3.3).

### 3.3 Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit kennzeichnet die Fähigkeit einer Waage, unter hinreichend konstanten Prüfbedingungen übereinstimmende Ergebnisse anzuzeigen, wenn dieselbe Last mehrfach auf praktisch gleiche Art und Weise auf den Lastträger gelegt wird. Beispiel über das Vorgehen bei Kalibrierung durch den DKD: Bei einer Feinwaage mit Höchstlast 320 g wird ein 200,0 g Gewicht wiederholt ( $n = 5$ ) aufgelegt und die Anzeige auf dem Display jeweils notiert (■ Tab. 3.1). Es wird die **Standardabweichung** berechnet:

- Formel zur Berechnung des Mittelwertes  $\bar{x}$  aus den Einzelwerten  $x_i$ :

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad \text{Gleichung 3.1}$$

- Formel zur Berechnung der Standardabweichung  $s$ :

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{Gleichung 3.2}$$

$$s = 0,00005 \text{ g}$$

▣ **Tab. 3.1** Protokoll zur Messung der Wiederholbarkeit

Messung	Prüflast	Waagenanzeige
1	200 g	200,0000 g
2	200 g	200,0000 g
3	200 g	200,0000 g
4	200 g	200,0000 g
5	200 g	200,0001 g

### 3.4 Empfindlichkeit

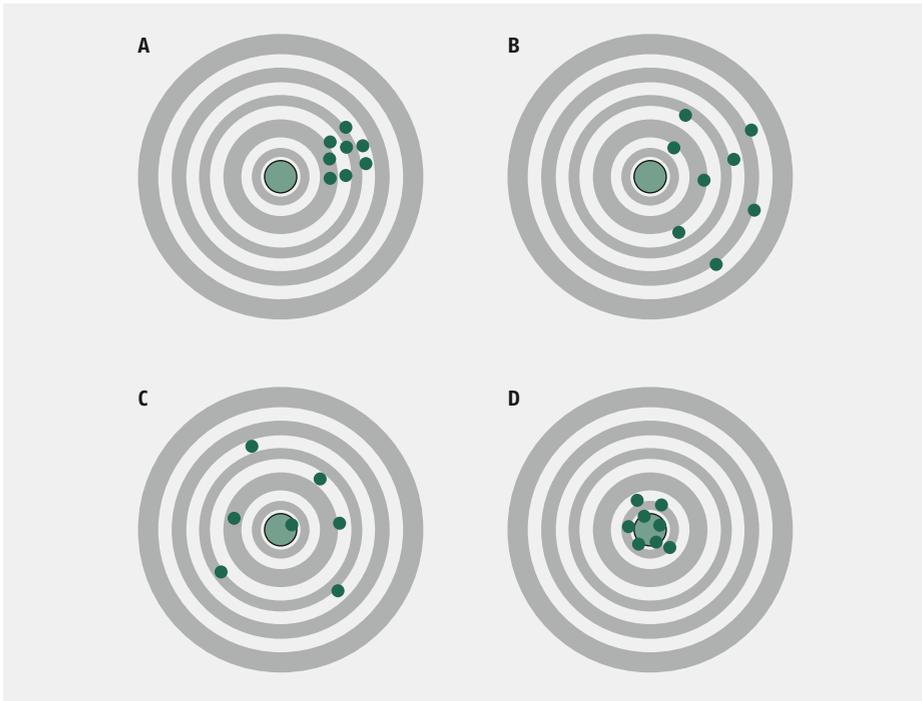
Die Empfindlichkeit ist eine bedeutsame Größe einer Waage. Sie entspricht der Änderung des angezeigten Wertes dividiert durch die (verursachende) Veränderung der Belastung der Waage. Bei einer korrekt justierten Waage beträgt die Empfindlichkeit immer 1. Ist bei einer Waage die Empfindlichkeit spezifiziert, versteht sich diese im Allgemeinen als globale Empfindlichkeit (Steilheit), gemessen über den Nennbereich.

### 3.5 Präzision

Die Präzision ist ein qualitativer Begriff für das Urteil über die Streuung von Messungen. Die Präzision hängt von der Verteilung der zufälligen Abweichungen ab, aber nicht vom wahren Wert der Messgröße. Bezogen auf das Messgerät Waage ist es die Fähigkeit, Messwerte (= angezeigte Werte für die Masse) zu liefern, die wenig streuen. Dies kann mit einer Zielscheibe, in der mehrere Pfeile stecken, veranschaulicht werden. Die Pfeile sind auf einen engen Bereich der Zielscheibe konzentriert, damit ist eine hohe Präzision gegeben. Es wird jedoch keine Aussage getroffen, ob diese Pfeile im Zentrum der Zielscheibe liegen, was der Richtigkeit entsprechen soll. Die Pfeile wären bei schlechter Präzision auf ein größeres Areal der Zielscheibe verteilt, die Streuung also höher (● Abb. 3.2).

### 3.6 Richtigkeit

Richtigkeit ist ein qualitativer Begriff für das Urteil über die systematische Abweichung von Messungen. Sie kann auch das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen dem Erwartungswert (Mittelwert) einer Serie von Messwerten und dem wahren Wert des Messobjekts bedeuten. Gemeint ist damit auch die Fähigkeit eines Messgerätes, Messwerte zu liefern, die mit dem wahren Wert des Messobjekts übereinstimmen. Die Richtigkeit kann nur mit mehreren Messwerten und anerkannt richtigem Bezugswert beurteilt werden. Auf den Kalibrierscheinen des Deutschen Kalibrierdienstes (DKD) wird bei den Messergebnissen die Richtigkeit/Linearität wiedergegeben.



○ **Abb. 3.2** Darstellung Präzision und Richtigkeit: A Gute Präzision, schlechte Richtigkeit. B Schlechte Präzision, schlechte Richtigkeit. C Gute Richtigkeit, schlechte Präzision. D Gute Präzision, gute Richtigkeit (gute Genauigkeit)

### 3.7 Genauigkeit

Genauigkeit ist eine qualitative Bezeichnung für das Ausmaß der Annäherung von Ermittlungsergebnissen an den Bezugswert. Dieser ist je nach Festlegung oder Vereinbarung der wahre, der richtige oder der Erwartungswert. Unter Genauigkeit kann auch verstanden werden, wie nahe die Anzeige einer Waage an das tatsächliche Gewicht eines Wägeguts herankommt. Eine hohe Genauigkeit liegt bei hoher Richtigkeit (kleine systematische Messabweichung) und hoher Präzision (niedrige Streuung) vor.

### 3.8 Auflösung

Die Auflösung ist ein umgangssprachlich gebrauchter Begriff für die Anzahl der insgesamt möglichen Anzeigeschritte. Sie wird aus dem Quotient aus Höchstlast und Ablesbarkeit berechnet. Bei einer Höchstlast von 4200 g und einer Ablesbarkeit von 0,01 g ergibt sich eine Auflösung von  $4200 / 0,01 = 420\,000$ . Die Auflösung ist kein genormter Begriff.

▣ **Tab. 3.2** Beispiel zur Durchführung der Bestimmung der Messunsicherheit

Last	Abweichung	Erweiterungs- faktor k	Unsicherheit	Relative Unsi- cherheit [%]
50 g	0,0000 g	2,06	0,00017 g	0,00034 %
100 g	0,0000 g	2,02	0,00023 g	0,00022 %
150 g	0,0001 g	2,00	0,00034 g	0,00022 %
200 g	0,0001 g	2,00	0,00038 g	0,00019 %
300 g	0,0002 g	2,00	0,00057 g	0,00019 %

### 3.9 Ablesbarkeit

Die Ablesbarkeit ist die kleinste an der Anzeige ablesbare Differenz zweier Messwerte. Bei einer Digitalanzeige ist dies der kleinste Ziffernschritt, auch Teilungswert  $d$  genannt.

Manche Waagen haben zwei Wägebereiche mit unterschiedlichen Ablesbarkeiten, so kann eine Präzisionswaage im Bereich bis 600 g eine Ablesbarkeit von 0,01 g erlauben, oberhalb von 600 g bis zur Höchstlast von 6 200 g beträgt die Ablesbarkeit 0,1 g.

### 3.10 Messunsicherheit

Die Messunsicherheit gibt den Bereich um das ermittelte Messergebnis an, innerhalb dessen das unbekannte, fehlerfreie Ergebnis mit einer statistischen Sicherheit von 95 % liegt. Die Messunsicherheit kann von Servicetechnikern oder vom Deutschen Kalibrierdienst vor Ort bestimmt werden und im Kalibrierschein protokolliert werden.

Die Angabe der relativen Messunsicherheit bezieht sich auf die Einwaage und ist ein wichtiger Beurteilungsparameter im Labor. Die Messunsicherheit kann auf verschiedene Arten berechnet werden, sie wird individuell für jede Waage nach einem genau festgelegten Prüfverfahren ermittelt und im Kalibrierschein dokumentiert.

Bei einer Ermittlung der Messunsicherheit nach Euramet/cg-18/v.02 („Guidelines on the calibration of non-automatic weighing instruments“) kann die Messunsicherheit für eine Feinwaage mit  $d = 0,0001$  g und  $Max = 320$  g auf einem Kalibrierschein gemäß ▣ Tab. 3.2 angegeben werden.

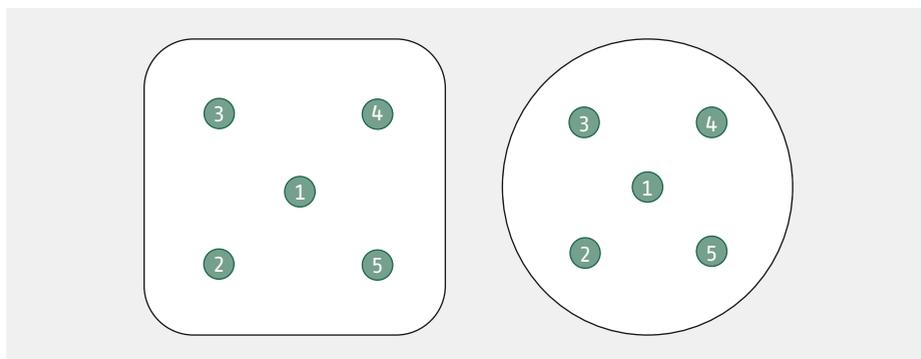
Unter Unsicherheit ist die erweiterte Messunsicherheit, die sich aus der Standardmessunsicherheit (nicht dargestellt) durch Multiplikation mit dem Erweiterungsfaktor  $k = 2$  ergibt. Der Wert der Messgröße liegt dann im Regelfall mit einer Wahrscheinlichkeit von annähernd 95 % im zugeordneten Überdeckungsintervall. Daneben können auch die Verwendungsgenauigkeit und die Mindesteinwaage auf dem Kalibrierschein angegeben sein.

### 3.11 Einschwingzeit

Die Einschwingzeit ist durch die Zeitdauer vom vollständigen Auflegen des Wägeguts bis zur endgültigen und stabilen Resultatsanzeige gekennzeichnet. Moderne Waagen haben meist nur kurze spezifizierte Einschwingzeiten von wenigen Sekunden. Die Einschwingzeit kann in der Praxis durch die Umgebungsbedingungen beeinflusst werden, modellabhängig können auch Einstellungen im Menü auf die Umgebungsbedingungen der Waage Auswirkungen auf die Einschwingzeit haben.

### 3.12 Exzentrizität

Die Anzeigeänderung bei außermittiger Belastung der Waage oder allgemein unterschiedlichen Stellen der Waagschale wird Exzentrizität genannt. Schema zur Ermittlung der außermittigen Belastung: Ein Prüfgewicht wird auf die unterschiedlichen Positionen auf der Waagschale gelegt und die Anzeige notiert. Die maximale Abweichung zur Mitte wird bestimmt (● Abb. 3.3).



● Abb. 3.3 Schema zur Bestimmung des Ecklastfehlers

### 3.13 Drift

Langsame Änderung der Waagenanzeige bei konstanter Belastung. Drift kann neben einer Fehlfunktion der Waage auch durch elektrostatisch aufgeladene oder magnetische Substanzen oder Gefäße auftreten. Daneben können von der Umgebungstemperatur abweichende Wägegüter und Behältnisse sowie Verdunstung und Hygroskopizität zu driftenden Anzeigewerten führen.

### 3.14 Autozero

Aller kleinste Abweichungen vom Nullpunkt werden von der Waage automatisch auf null gesetzt, sodass eine langsame Nullpunktsdrift der Waage automatisch korrigiert wird. Autozero kann unter ungünstigen Umständen eine Drift durch Verdunstung oder Feuchtigkeitenaufnahme wegen Hygroskopizität verschleiern.