

## FDA kräver mätvärden som inte går att ändra

På AstraZeneca i Södertälje räcker det inte med spårbara mätningar som registreras och lagras i datorer.

Nu ska alla elektroniskt lagrade mätresultat behandlas så att värdena inte kan förändras eller tas bort, utan att åtgärden motiveras och signeras.

– Kravet kommer från USA och kan sprida sig till andra länder och branscher, säger Mikael Sahlin, chef för mätteknik och kalibrering vid AstraZeneca Engineering & Support avdelning MRR.

Bakom kraven står den amerikanska livs- och läkemedelsmyndigheten FDA. Reglerna heter FDA 21 CFR Part 11 och infördes redan 1997. Ingen följer det ännu fullt ut, trots att påbudet är lag i USA.

– Det saknas fortfarande programvaror som uppfyller FDA-kraven, förklarar Mikael.

Vid kalibrering loggas mätvärdena automatiskt eller förs in manuellt i ett datasystem. Om värdet korrigeras, ska operatören motivera åtgärden och signera det elektroniska dokumentet. Det ska finnas en historik där eventuella förändringar kan avläsas.

Kravet har två orsaker: Patienternas säkerhet och spårbarhet om en olycka skulle inträffa. Då kan man gå tillbaka i kedjan, ända till kalibreringen av enskilda temperaturgivare, och se hur den utfördes och av vem.

### Temperatur viktigast

– FDA-krav brukar sprida sig som ringar på vattnet. Det är bara en tidsfråga innan vi har samma regler i Europa och på sikt även i andra branscher, säger Mikael.

Inom mätningens område är temperatur den allra viktigaste storheten för AstraZeneca.

I Södertälje finns tre kalibreringslaboratorier. Ett inom forskningen, ett vid fabriken i Gärtuna utanför Södertälje och det laboratorium som Mikael ansvarar för vid Engineering & Support.

Det sistnämnda laboratoriet utför bl.a. kalibreringar på uppdrag från alla företag inom AstraZeneca. Dessa kalibreringar består idag av cirka 7 000 kritiska mätpunkter. En tredjedel av dem är temperatur. Varje kritisk mätpunkt bör kalibreras minst en gång per år.

Förutom temperatur kalibreras mät-

utrustningar och storheter för fukt, tryck, gas- och vätskeflöde, konduktivitet, längd och elektriska storheter. Det är ett synnerligen välutrustat laboratorium som sysselsätter 20 personer. Bland annat har man fem vätskebad med olika temperaturer. Badet står på för jämnheten, färdiga för jämförelsekalibrering.

### Kalibrera en reaktor

En stor del av jobbet sker ute i produktionen. En återkommande uppgift är att kontrollera mätningarna i reaktorerna där råvarorna till olika läkemedel blandas och får reagera med varandra. De största reaktorerna har en volym på mer än fyra kubikmeter och innehållet kan vara värt åtskilliga miljoner kronor.

– Vid tillverkningen av läkemedel handlar det om att med bl.a. rätt temperatur skapa kristaller av en viss storlek och form, för att den aktiva substansen ska kunna tas upp av kroppen, berättar mätningenjören Jan Andersson.

Att kalibrera en reaktor är inte det lättaste man kan ge sig på. Metoden är att fylla reaktorn med vatten eller lösningsmedel beroende på temperatur. Därefter startas

värmare och omrörare och en kalibrerad Pt 100-givare sänks ned på olika nivåer i reaktorn.

En viktig erfarenhet från dessa kontroller är att det är svårt att hålla jämn temperatur i en så stor volym. Kontinuerlig omrörning är nödvändig. När man stoppar omrörningen, bildas direkt en temperaturgradient.

– Efter två minuter skiljer det tio grader mellan topp och botten på en reaktor som är omkring tre meter hög, berättar Jan.

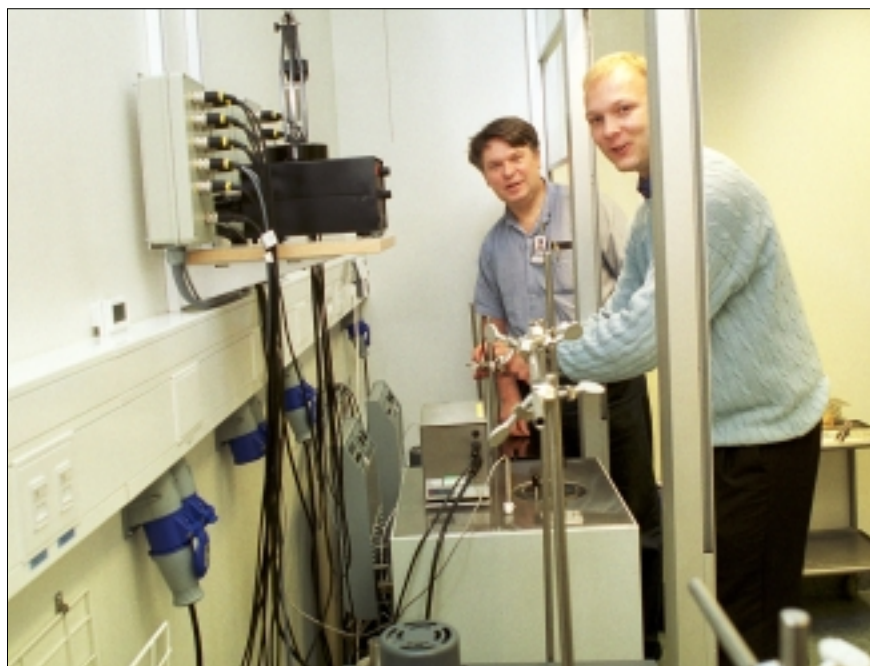
### Osäkerhet plussas på

Under drift är temperaturen i reaktorn stabil inom  $\pm 1^\circ\text{C}$ . Det kanske inte verkar så imponerande, inte minst med tanke på att AstraZeneca till 99 procent använder högklassiga Pt 100 mätelemt. Men då ska man veta att kraven på tillförlitlig mätning är rigorösa. Finns minsta osäkerhet plussas den på i mätosäkerhetsberäkningen.

– För att garantera  $\pm 1^\circ\text{C}$  i reaktorerna, måste vår kalibreringsutrustning ligga inom  $\pm 0,05^\circ\text{C}$ , berättar Mikael.

Personalens kompetens är en viktig del av mätosäkerheten. Personalen vidareutbildas löpande och alla anställda ska ta ex. gå Pentronics båda utbildningar i temperaturmätning och kalibrering. Att man är så noggrann och försiktig har en uppenbar orsak.

– Vi tillverkar läkemedel. Det får inte bli fel, summerar Mikael Sahlin.



Hjärtat för temperaturkalibreringen vid AstraZeneca är fem vätskebad med olika temperaturer som står på för jämnheten. Här är det Jan Andersson (t v) och Mikael Sahlin som kontrollerar baden.

## 25 års erfarenheter samlade i badet

Heto är en av världens ledande och mest rutinerade tillverkare av kalibreringsbad.

Men tillverkningen började mer eller mindre av en slump.

- 1975 frågade Risø-laboratoriet, på den tiden dansk riksmätplats för temperatur, om Heto kunde utveckla ett vätskebad för temperaturer upp till 550°C, berättar produktchefen Jan Eriksen.

Vid den tiden var det ingen som hade ett sådant bad på programmet. Heto tillverkade olika typer av laboratorietrustning, ofta efter kunders önskemål, och gav sig i kast med uppgiften. Resultatet blev ett vätskebad som numera är standard på riksmätplatser och ackrediterade kalibreringslaboratorier världen över.

- Sedan dess har vi inte ändrat på grundkonceptet, berättar Jan och tillägger att det första högtemperaturbadet fortfarande är i drift. Vätskan är för övrigt en saltlösning som övergår från fast till flytande form vid drygt 180°C.

### Lär av Pentronic

Att grunden ligger fast är av stor betydelse vid kalibrering. Det är bara genom dokumenterad erfarenhet som man kan styrka utrustningens faktiska egenskaper. I alla kalibreringsbad från Heto finns 25 års samlad erfarenhet.

- Den långa erfarenheten är vi ganska ensamma om i världen. Den är förklaringen till sista decimalen i noggrannheten, förklarar servicechefen Jesper Scharstein.

Heto är en av de få tillverkare i världen som kan erbjuda kalibreringsbad med en stabilitet på en tusendels grad (0,001°C). Bad av den här typen används för övrigt både vid Pentronics ackrediterade kalibreringslaboratorium och vid riksmätplatsen

för temperatur.

Kalibreringsbad är en av flera produkter som Heto Holten A/S, företagets kompletta namn, tillverkar. På programmet finns all typ av utrustning för laboratorier som t ex frystorkar och filteranläggningar för renrum. Stora kunder är läkemedelsindustrin och sjukvården.

- Temperatur är en viktig parameter i allt vi tillverkar. Däremot är vi inte specialister på temperatur som Pentronic, säger Jan.

Därför skickade Heto nyligen två ur företagsledningen, produktchef och servicechef, på utbildning hos Pentronic, närmare bestämt kursen "Mätosäkerhet och kalibrering".

- Det är värdefullt för oss att handgripigen prova på arbetet i ett avancerat kalibreringslaboratorium, förklarar de båda som inte är några duvungar på kalibrering. Men från Pentronic ansåg Heto att det fanns ytterligare att lära.

### Enkelt och avancerat


Kännetecknande för Heto är inte bara extrem stabilitet. På programmet finns även enklare bad. Skälet är att kunderna inte ska behöva lägga pengar på onödigt hög stabilitet.

- Grundregeln är att badet ska vara 5-10 gånger stabilare än den mätosäkerhet som man kräver av den givare som kalibreras. Om kravet är  $\pm 1,0^\circ\text{C}$  räcker det med att badets stabilitet är  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ , säger Jesper.

På programmet finns bad i tre stabilitetsklasser:  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ,  $\pm 0,01^\circ\text{C}$  och  $\pm 0,001^\circ\text{C}$ .

Enkelhet är en annan hörnsten. De flesta använder inte vätskebadet så ofta och risken är att man glömmer bort finesserna mellan gångerna.

- Vårt mål är att Heto-baden ska vara självinstruerande, så att användaren slipper läsa en tjock manual varje gång, säger Jan.

Enkelt och avancerat på samma gång, med andra ord. Och viktigast av allt, rätt stabilitet för varje typ av uppgift. 



- Vi har inte ändrat grundkonceptet sedan 1975. Det är styrkan med våra bad, säger Jan Eriksen (t v) och Jesper Scharstein från Heto, här på kurs hos Pentronic.

## Pt 100 bättre än Hg i autoklav

StoPextra 4/00 har föranlett läsare att reagera på artikeln om kvicksilvertermometrar vid autoklavmätning.

Signaturen Lennart menar att det finns en korrigeringsformel för delvis nedstucken termometer. Det är riktigt, men artikeln beskriver ett annorlunda fall där termometern i sin helhet är placerad inuti autoklaven under hela processtiden. Därefter tar man ut termometern, som svalnat, och läser av maxtemperaturen.

I grunden finns tre olika typer av vätska-i-glas-termometrar ('LIG'), de som ska stickas ned till given nivå (delvis instick), de som skal stickas ned till vätskepelarens fulla längd (fullt instick) och de som ska stickas in helt och hållet (komplett instick).

Den första typen har en markering på skalan som markerar referensnivån. Övriga delen ska befinna sig ungefär i rumstempe-

ratur. Nästa typ (fullt instick) ska ha hela vätskepelaren i den temperatur som ska mätas och övriga termometern ska vara i rumstemperatur. Om en termometer används med annat instick än det avsedda måste en korrektion för avvikande instick göras och dessutom bör medeltemperaturen för den delen mätas vilket görs med en s k 'Faden'-termometer.

En termometer som ska mäta omgivningstemperatur är alltid av typen komplett instick eftersom hela termometern är monterad i den temperatur den ska mäta.

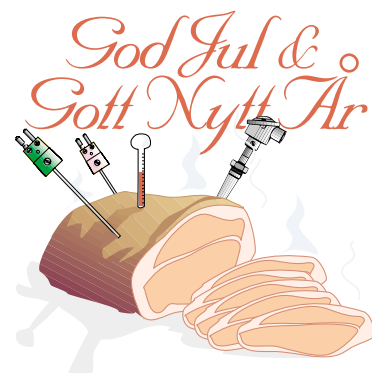
Dessa problem med LIG-termometrar beror på att inte bara vätskan påverkas av temperaturen utan även omslutande glas och skala. Hur detta påverkar avläsningen beror på hur termometern är avsedd att användas och hur den sedan används. Att sedan som i autoklav-fallet kalibrera den när den befinner sig i maxtemperatur och

sedan vid användning avläsa den vid rumstemperatur kan alltså ge förskjutningar på kring 1,5°C som Risø rapporterat. 

Rapport från labbet



0076 • EN 45001




## FRÅGA? SVAR!

### Om frågespalten och dess innehåll

Syftet är att presentera och besvara några av de frågor som läsekretsen ställer till oss. De frågor som vi tar upp skall ha allmänt mät-tekniskt och/eller värmetekniskt intresse.

**FRÅGA:** Hur påverkas värmetransporten i ett slutet utrymme, om lufttrycket är mycket lågt eller som i rymden? Den naturliga konvektionen drivs ju av densitetsskillnader i luften. Åke H

**SVAR:** Värmeflödet i ett slutet utrymme sker genom konvektion och strålning. I vakuum bortfaller konvektionen men inte strålningen.

Ett exempel på ett sådant slutet utrymme är ett termosglas. Värmetransporten kan också ske via ledning i de väggar som omsluter utrymmet. Strålningen påverkas av geometrin, väggarnas temperaturer och deras strålnings-egenskaper. Se vidare avsnittet Strålning (8) i Värmeöverföring för mättekniker, som finns i StoPextra 6/1999 eller på [www.pentronic.se](http://www.pentronic.se) under rubriken Teknikartiklar. 

Ovanstående svar kommer från StoPextras medarbetare professor Dan Loyd vid Linköpings Tekniska Högskola. Har du frågor och synpunkter kontakta professor Dan Loyd på e-post: [danlo@ikp.liu.se](mailto:danlo@ikp.liu.se)

## Apparater kan inte kalibrera

Lycka kan inte köpas för pengar.

Det är en gammal sanning som även gäller kalibrering. Rätt metoder, lämplig utrustning och utbildad personal är det enda som ger resultat.

Kalibrering är något som bara en handfull laboratorier sysslar med dagligen. För många är det en uppgift som utförs när så är nödvändigt. Därför är det lockande att köpa sig kompetensen i form av lämplig apparat.

Det finns två vägar att gå för den som tänker sig köpa lycka. Den dyra vägen heter fixpunkter, t ex en fixpunktscell för gallium. Den har en startknapp, en lampa som visar när ugnen är klar för användning och ett hål att stoppa ned givaren i. På 400 millimeters djup finns en stabil temperatur på 27,7646°C. Smältfasen för gallium är stabil på delar av millikelvin.

"Så enkelt att en apa kan sköta den", brukar John Taverner skämta när han håller föredrag. Det är hans företag Isotech som tillverkar galliumugnen.

### Varning för "lyckoapparater"

Hans påstående är sant. En galliumcell är enkel, tillförlitlig och kräver inte mer än att man slår på den och sticker in givaren - under förutsättning att temperaturgivaren är tillräckligt lång för att nå den stabila temperaturen.

Men fixpunkten fastställer bara givarens egenskaper vid en viss temperatur. För att bli heltäckande med denna metod krävs flera fixpunkter, så många att bara ett begränsat antal kalibreringslaboratorier i hela världen har råd med den investeringen.

Övriga är hänvisade till jämförelsekalibrering i bad och block av olika typer. Även här erbjuds "lyckoapparater" till rimlig kostnad. Ställ in önskad temperatur, stick in temperaturgivaren och avläs mätvärdet. Voilå!

Tyvär är det inte så enkelt. Jämförelsekalibrering bjuder på många fallgropar och besvärande stora felkällor, inte minst den egna kompetensen. Jämförelsekalibrering är definitivt inget man kan överlåta till en apparat att sköta.

### Felkällor och lösningar

Här följer en kort sammanfattning av de viktigaste felkällorna.

**Referensens spårbarhet.** Vid jämförelsekalibrering kontrolleras temperaturgivaren mot en referens, en givare med kända och dokumenterade egenskaper. Referensen måste vara kalibrerad av ett ackrediterat laboratorium för storheten ifråga. Till referenssystemet hör också en mätbrygga eller indikator. Det gäller att ha kontroll över systemets stabilitet på kort och lång sikt. Det finns blockkalibratorer med inbyggda referenssystem, som inte är praktiskt möjliga att kalibrera.

**Mätutrustningens egenskaper.** Hjärtat i jämförelsekalibreringen är ett bad eller en ugn, där både referens och givaren som ska kalibreras sticks ned. Temperaturen i bad och ugnar är aldrig helt jämn eller stabil. Utrustningens egenskaper och dess bidrag till mätosäkerheten måste utforskas och dokumenteras. En annan faktor av betydelse är upplösningen i referenssystem och mätobjekt. När decimalerna tar slut sker alltid en avrundning som ger ett felbidrag.

**Mätmetoder.** En viktig fråga är om de använda metoderna ger det svar som man eftersträvar. Metoderna måste dokumenteras och deras bidrag till mätosäkerheten kartläggas.

**Personalens kompetens.** Kalibrering är inget man får i sig med modersmjölken. Det är en udda teknik som kräver särskild utbildning. Personalens viktigaste uppgift är att vara observant mot felkällor och inse när något avviker från den normala kalibreringsproceduren.

**Mätmiljön.** I tider av EMC-problematik och störningar från t ex mobiltelefoner, är det lätt att inse hur viktig den omgivande miljön är för utfallet av en kalibrering. Instrument och kablar är känsliga för ändrad omgivningstemperatur och andra störningar.

Summan av det här är ett komplext problem med en klar potential för felinvesteringar. Vad som behövs är kloka rådgivare med kunskap om alla ingående kom-

## PRODUKT-NYTT

Årets produktnyheter är samlade på [www.pentronic.se](http://www.pentronic.se)



### Indikator för våta mätningar


Ett bad på armlängds djup är inga problem för indikatorn AquaTemp från ETI. Den är i första hand tänkt för fuktiga miljöer eller där det finns risk att instrumentet hamnar i vattnet. Exempel är livsmedelskontroll.


Indikatorn finns i två utföranden. Med Pt 100-givare mäter den från -99,9°C till +199,9°C. I utförande med termoelement mäter den från -30°C till +850°C.

Högtemperaturmätningar är den dock inte lämpad för, eftersom två av de utbytbara givarna monteras direkt på instrumentet, en är avsedd för insticksmätning och den andra för mätning i luft och gas. Dessutom finns en handhållen insticks-givare med anslutningskabel. Alla tre givartyperna finns med Pt 100 mätelemt och termoelement.

ETI har, i likhet med flera av Pentronics leverantörer, ett eget ackrediterat kalibreringslaboratorium. Ett sådant laboratorium ger inte med automatik bättre utrustning, men däremot gör kunskap om temperatur specifikationerna mer rättvisande. Det innebär att AquaTemp håller vad den lovar och att det är inga glädjevärden som redovisas.

## Fel adress?

Pentronic har nyligen uppgraderat programmet som sköter StoPextras prenumerantregister. Uppgraderingen gick inte helt smärtfritt, utan registret fick delvis uppdateras manuellt. Följden kan bli att din tidning skickas till fel person eller att personer som slutat på företaget helt plötsligt får StoPextra. Om du tillhör de drabbade, hör av dig till Pentronic, telefon 0490-25 85 00 eller på e-post: [info@pentronic.se](mailto:info@pentronic.se). 

ponenter. Ännu viktigare är att personalen bibringas nödvändig kunskap för att kunna göra ett bra jobb. Som av en händelse erbjuder Pentronic två kurser i just detta ämne, "Spårbar temperaturmätning" samt "Mätosäkerhet och kalibrering". Den förstnämnda riktar sig till företag som arbetar enligt ISO 9000, den andra går djupare in på just kalibrering och är samtidigt mer generell. 

## Grundläggande temperaturmätning 5

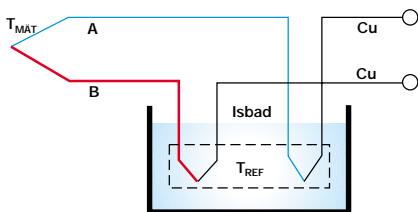
# Referensstället - den glömda mätningen

Moderna instrument är bekväma. Man bara ansluter termoelementet och läser av i °C. Referensställets temperatur kompenseras automatiskt bort. Hur går det till och vilka felkällor lurar i sammanhanget?

Signalen från ett termoelement beror av temperaturskillnaden mellan mätpunkt och referenspunkt multiplicerad med den s k seebeckkoefficienten, som utgör känsligheten och mäts i  $\mu\text{V}/^\circ\text{C}$ . Efter multiplikationen med temperaturskillnaden erhåller man enheten  $\mu\text{V}$ , som mäts t ex med en digitalvoltmeter.

Referensstället betecknar den punkt där termoelementtråd, anslutningskabel eller kompensationsledning övergår till kopparledare, vanligtvis vid signalingången på en temperaturindikator eller en signalomvandlare. Referensstället, som för kallades kalla lödstället, befinner sig normalt i rumstemperatur, dvs 20 - 25 °C. Detta innebär att indikatorns voltmeter känner för låg temperatur, rumstemperaturen "fattas". Dessutom kan rumstemperaturen variera vilket gör det ännu svårare att bestämma referensställets temperatur.

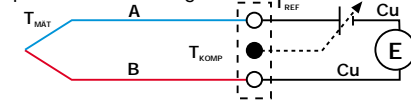
Det enklaste sättet att låsa referens-temperaturen till ett konstant värde är att placera referensstället i ett isbad. Det är vanligt i laboratorier och isbad kan åstadkommas i termosbehållare eller i ugnar som reglerar t ex silikonolja till 0°C. Se figur 1.



Figur 1. Med referensstället i konstant 0°C (isbad) blir termen  $T_{REF} = 0$  och signalen beror av  $T_{MAT}$ .

För mobilt bruk är isbad opraktiskt. Istället använder man sig av elektronisk kompensering. En särskild givare inuti indikatorn mäter upp aktuell temperatur hos referens-

stället och lägger värdet till den temperaturskillnad som termoelementkretsen levererar. Därmed balanseras referensställets temperatur bort. Se figur 2.



Figur 2. Referensställets temperatur mäts upp med en separat givare, som styr en spänning som kompenserar bort  $T_{REF}$  i varje ögonblick. I praktiken finns inget batteri utan man använder t ex ett motståndsnät för spänningsdelning eller instrumentets mikroprocessor för aritmetisk beräkning.

$$E = S_{AB} (T_{MAT} - T_{REF}) \text{ är utgångsekvationen}$$

$$E = S_{AB} (T_{MAT} - T_{REF} + T_{KOMP}) \text{ enligt figur 2.}$$

Om  $T_{KOMP} = T_{REF}$  i varje ögonblick gäller

$$E = S_{AB} T_{MAT}$$

och utsignalen beror bara av mätpunktens temperatur.

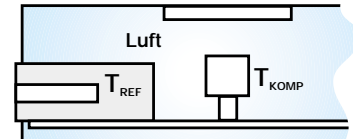
### Mätfel

Den givare som mäter upp referensställets temperatur är ofta av enkelt slag, en diod eller en transistor eller annan komponent. Karaktäristiskt är också att de sprider i prestanda och därför är det svårt att trimma kompenseringen över instrumentets hela område av omgivningstemperatur, t ex 0 - 50°C. Normalt optimerar man kompenseringen kring rumstemperatur. Vid mätning i annan temperatur kan ett mätfel fås. I datablad anges osäkerheten, temperaturkoefficienten, som  $\pm x \text{ } ^\circ\text{C}/^\circ\text{C}$  ändring av omgivningstemperaturen. Ibland kan man också se angivelsen  $\pm 1 : x$ , dvs en grads avvikelser om omgivningstemperaturen ändras x grader.

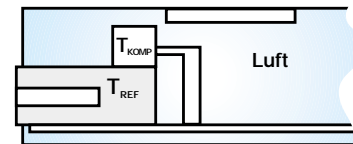
Enkla handinstrument brukar ha kompensering i området 0,1-0,05 °C/°C. Påkostade laboratorieinstrument finns med osäkerhet så låg som 0,005°C/°C. Mäter man i kylrumsmiljö kring 5°C måste man räkna med ett extra måtosäkerhetsbidrag på (23 - 5) x temperaturkoefficienten. För ett enkelt handinstrument kan detta innebära  $\pm 0,1 \times 18 = \pm 1,8 \text{ } ^\circ\text{C}$  osäkerhet utöver andra osäkerheter. Motsvarande siffra för laboratorieinstrumentet blir  $\pm 0,09 \text{ } ^\circ\text{C}$ .

### Dynamiska mätfel

De statiska mätfelet förutsätter att instrumenteringen har uppnått termisk jämvikt. Innan detta inträffar tillkommer s k dynamiska fel. Som exempel kan nämnas ett handinstrument med givare som förvaras i en kall bil över natten och som tas in i rumstemperatur för mätning. Först värms höljet upp. Sedan följer det inre av instrumentet komponent för komponent. Om referensstället och kompenseringsgivaren sitter placerade termiskt åtskilda värms de olika fort vilket innebär ett extra mätfel som uppgår till deras aktuella temperaturskillnad. Se figur 3a.



Figur 3a. Exempel på olämplig placering av  $T_{KOMP}$ -givaren. Värmeöverföringen från referensstället går huvudsakligen genom luft, som leder värme dåligt.



Figur 3b. Här har värmeöverföringen förbättrats avsevärt genom att  $T_{KOMP}$ -givaren monterats direkt på ingångskontakten.

### Erfarenhet från labbet

För några år sedan skulle Pentronics ackrediterade laboratorium provkalibrera en ny temperaturindikator enligt exemplet i figur 3a. Indikatorn hade en nollningsfunktion åtkomlig från baksidan. Så fort laboratoriepersonalen berörde indikatorn vandrade displayen iväg åskilliga tionedelar. Det blev omöjligt att få rätsida på nollställningen varför laboratoriet öppnade indikatorn och fann den olämpliga placeringen av  $T_{KOMP}$ -givaren. Genom luftens tröghet uppstår temperaturskillnader mycket lätt.

Frågor och synpunkter är välkomna till hans.wenegard@pentronic.se

#### Mer information!

Fyll i, klipp ut och posta kupongen till Pentronic, 590 93 Gunnebo. Telefax 0490-237 66, telefon 0490-25 85 00, e-post info@pentronic.se

#### Kursen "Spårbar temperaturmätning"

14-15 mars 2001 (Anmälan)

#### Kursen "Mätosäkerhet & kalibrering"

20-22 mars 2001 (Anmälan)

OBS! År 2000-priser gäller vid bokning före årsskiftet

#### Jag vill ha mer information om:

- Kalibreringsbad
- Autoklavgivare, Pt 100
- Ackrediterad kalibrering
- Vattensäker handindikator

#### Jag vill ha:

- Temperaturhandboken (Katalog)
- Samling av tekniktiklar ur StoPextra 1990-96. Senare artiklar, se vår hemsida www.pentronic.se
- Gratis prenumeration av StoPextra
- Ring mig om företagsförlagd kurs

Namn .....

Företag .....

Adress .....

Postnr ..... Ort .....

Telefon ..... Fax .....