



## Preparación de soluciones

Concentraciones precisas

Cumplimiento de los procesos

Menos resultados fuera de las especificaciones



## Preparación gravimétrica de la muestra

La alternativa a los matraces volumétricos

# 75 años de matraces volumétricos

## Elimine errores al preparar muestras

### Historia del matraz volumétrico

Los matraces volumétricos se han producido con precisiones parecidas a las que poseen en la actualidad durante los últimos 75 años. Aunque el instrumental ha mejorado drásticamente, los métodos de preparación de muestras han permanecido sin cambios durante casi un siglo.

### ¿Por qué debería pasar de métodos volumétricos a gravimétricos?

Las dos mayores fuentes de errores de laboratorio se encuentran en el procesamiento de muestras y en las operaciones manuales. Además de estos errores, se calcula en más de un 60 % el tiempo que se pierde en el laboratorio procesando muestras. La implementación de un sistema de preparación gravimétrica de la muestra reduce los errores en el laboratorio y los incidentes de resultados fuera de las especificaciones (OOS) hasta un 50 %.

### Asuma el cambio con Quantos

Quantos soluciona el punto débil del análisis farmacéutico con su preparación gravimétrica de muestras. Es una forma innovadora de minimizar la variabilidad del procesamiento de muestras y reducir las necesidades de trabajo.

Se acabaron los:

- pesajes incorrectos;
- errores de los matraces volumétricos;
- errores de transcripción.





Evite errores de preparación volumétrica manual

# Alternativa a matraces volumétricos

## Preparación gravimétrica automatizada

**Prepare muestras de polvos, líquidos, geles y pastas con facilidad y sin errores. Pese la muestra y Quantos añadirá la cantidad correcta de disolvente, por peso, para conseguir la concentración objetivo: precisión perfecta en un tiempo mucho menor.**

La preparación gravimétrica de muestras, como se define en el capítulo <1251> de la usp, registra la cantidad exacta de la sustancia, ya sea manualmente con espátula o con un cabezal de dosificación. Este peso se usa para calcular la cantidad de disolvente para conseguir la concentración objetivo. El cabezal de dosificación para líquidos proporciona la cantidad correcta de diluyente al contenedor según el peso real de la muestra. Ahorre tiempo al intentar obtener el peso exacto de la muestra manualmente, con la dosificación de líquidos compensa el exceso o defecto con el fin de lograr la concentración perfecta.

### Idóneo para la preparación de:

- Estándares analíticos
- Soluciones patrón y concentraciones finales
- Patrones de varios componentes



### Elimine la variabilidad y los errores

- Sustituya los procesos volumétricos subjetivos que pueden llevar a error.
- Evite errores de etiquetado y transcripción de datos con la gestión de datos automatizada y trazable.

### Aumente la productividad

- Prepare concentraciones más precisas en menos tiempo.
- No pierda tiempo intentando pesar de forma precisa muestras difíciles.
- La dosificación de líquidos por gravimetría compensa.

### Prepare únicamente la cantidad que necesite

- Sin restricción del tamaño del matraz volumétrico disponible.
- Prepare muestras más pequeñas y ahorre sustancias valiosas.
- Use menos disolvente y genere menos residuos.



Prepare concentraciones con confianza

# Una nueva era

## Los expertos allanan el terreno

Tanto las principales empresas farmacéuticas como los expertos han recibido con agrado la tecnología que ahora proporciona un enfoque práctico a la preparación gravimétrica de muestras.

### Preparación de muestras sencilla

#### Materiales y equipos

- Comprobación de la limpieza de la balanza, del peso mínimo y fecha de calibración, verificación de instrumentos para fechas e informes de calibración/cualificación.
- Preparación de diluyentes: combinación de los disolventes en proporciones correctas, ajustes del pH, etc.
- Registro del fabricante, el número de lote y las fechas de caducidad de todos los materiales.
- Etiquetado: a mano o generado.



#### Pesaje y etiquetado

- Tara del contenedor
- Realización de la operación de pesaje por:
  - adición del material en el contenedor de pesaje.
  - cierre de puerta y estabilización de la balanza.
  - registro del peso y transferencia del polvo al matraz volumétrico.
- Pesaje adicional del contenedor, cálculo del peso neto, desechado del contenedor.
- Etiquetado de todo conforme a la seguridad y GMP.



#### Sonicación y QS

- Llenado con la cantidad específica de diluyente, mezclado/sonicación y enfriado a temperatura ambiente.
- QS con diluyente
- Diluciones sucesivas, si es necesario, QS y mezclado.
- Registro de los datos y etiquetado de los matraces volumétricos.
- Transferencia a los viales y su etiquetado.
- Repetición de los pasos para cada preparación.



#### Análisis y limpieza

- Colocación de los viales en el instrumento y realización del análisis.
- Matraz volumétrico (tras la verificación de los resultados):
  - Enjuague con solvente y, después, con agua.
  - Retirada de etiquetas con disolvente.
- Transporte y limpieza de los matraces y las pipetas volumétricos.
- Recuperación de los matraces y las pipetas volumétricos limpios y su almacenamiento.
- Pedido de reposición de los que no volvieron del lavavajillas o se dañaron.

**Total: 22 pasos**

### Nuevo proceso gravimétrico

#### Materiales y equipos

- Recopilación de materiales: estándares, reactivos y muestras.
- Comprobación de la limpieza de la balanza, los requisitos de peso mínimo y la fecha de calibración.
- Comprobación de otros instrumentos para las fechas y el informe de calibración/cualificación.
- Preparación de diluyentes: combinación de los disolventes en proporciones correctas, ajustes del pH, etc.
- Etiquetado gestionado por el sistema con tecnología RFID.



#### Pesaje y etiquetado

- Colocación del cabezal dosificador de polvos sobre el instrumento, suministro de la cantidad objetivo.
- Colocación del cabezal dosificador del solvente sobre el instrumento, suministro de la cantidad objetivo.
- Registro automático de la información y generación automática de las etiquetas.



#### Sonicación y llenado hasta la línea

- Sonicación, no se requiere llenado hasta la línea.
- Diluciones sucesivas, si es necesario, con un cabezal de dispensación del disolvente.
- Gestión automática de la información y las etiquetas.
- Transferencia a los viales y su etiquetado.
- Repetición de los pasos para cada preparación.



#### Análisis y limpieza

- Colocación de los viales en el instrumento y realización del análisis.
- Eliminación de los contenedores.

**Total: 15 pasos**





El grupo de desarrollo e investigación de Pfizer en Groningen (Estados Unidos) ha llevado a cabo estudios en los que se han comparado las diferencias entre preparar muestras y estándares en los procesos volumétricos manuales y los automatizados.

	Preparación manual	Preparación automatizada	Diferencia
<b>Cantidad de sustancia</b>	20 mg de sólido + 50 ml de diluyente	5 mg de sólido + 12,5 g de diluyente	<b>Ahorro del 75 % de la sustancia</b>
<b>Duración</b>	50 min (total) 35 min (equivalentes de tiempo completo)	30 min (total) 10 min (equivalentes de tiempo completo)	<b>Ahorro del 70 % del tiempo de trabajo</b>
<b>Precisión</b>	% RSD = 1,67	% RSD = 0,49	<b>Precisión 3 veces mejor</b>

Reproducibilidad y precisión:  
Comparación entre la preparación de muestras gravimétrica automatizada y manual.

	Preparación manual	Preparación automatizada	Diferencia
<b>Tamaño de la muestra</b>	100 ml de diluyente	10 g de diluyente	<b>Ahorro del 90 % de la sustancia</b>
<b>Duración</b>	60 min (total)	45 min (total)	<b>Ahorro del 25 % del tiempo</b>
<b>Coefficiente de correlación</b>	0,99473	0,99998	<b>Mejorado a casi perfecto</b>
<b>Desconocidos (% del objetivo)</b>	97 – 100 %	100 %	<b>Mejorado a casi perfecto</b>

Linealidad:  
Comparación entre la preparación de muestras gravimétrica automatizada y manual.



**“La preparación de muestras es un área fundamental del flujo de trabajo analítico. El enfoque de preparación de muestras (gravimétrica) automatizado y orientado con Quantos ha demostrado ofrecer una mejor precisión, consumir menos cantidad de muestra y solvente, y requerir menos tiempo de análisis en comparación con los enfoques manuales”.**

Gang Xue  
Miembro investigador asociado  
Pfizer, ARD

# Asuma el cambio con Quantos

## Confíe en la conformidad

**La preparación gravimétrica de la muestra exige un cambio en la expresión de la concentración, que deja de ser en mg/ml para indicarse ahora en mg/g. Aunque esto pueda suponer un cambio para algunos laboratorios debido a los PNT existentes, no se requiere una revalidación y las ventajas son considerables.**

### **La dosificación gravimétrica se reconoció oficialmente en el capítulo <1251> de la USP.**

La dosificación gravimétrica se introdujo como un método aceptado de pesaje en la revisión de diciembre de 2013 del capítulo <1251> sobre pesaje en balanzas analíticas de la USP. La definición indica que "la dosificación gravimétrica suele usarse para preparaciones de muestras y estándares o el llenado de cápsulas. Para dichos pesajes el analista coloca el matraz volumétrico, el vial o la carcasa de cápsula en la balanza; tara la balanza cuando la pantalla de la balanza se ha estabilizado; añade componentes sólidos o líquidos al receptor con las unidades de dosificación y registra los respectivos pesos".

### **Base reguladora para procedimientos revisados o alternativos**

En los avisos generales, la USP indica que "se pueden usar métodos o procedimientos alternativos si proporcionan ventajas en términos de exactitud, sensibilidad, precisión y selectividad", y afirma más adelante que estos se deben validar tal y como se describe en el capítulo general <1225> Validación de procedimientos farmacopeicos. Dado que la introducción de procedimientos gravimétricos para la preparación de soluciones analíticas es una mejora en términos de precisión, este cambio es aceptable desde el punto de vista de la FDA y de la USP, por lo que puede archivarse en un informe anual como un cambio menor.

### **Implementación de cambios a los métodos nuevos o existentes**

El capítulo de la USP <841> acerca de la gravedad específica ha sido revisado para permitir la preparación de soluciones de forma gravimétrica: "Si se conoce la densidad, es posible convertir la masa en volumen o viceversa aplicando la fórmula  $\text{volumen} = \text{masa}/\text{densidad}$ ". En el caso de que hubiera un método volumétrico existente, en el que se conozca la densidad de la solución analítica (o esta se pueda determinar empíricamente), se puede realizar una sencilla conversión entre el volumen y la masa. Cuando se desarrollan nuevos métodos, el desarrollador puede elegir entre incorporar gravedad específica al procedimiento o, simplemente, usar el enfoque de preparación gravimétrica de muestras y describir la preparación de muestras en términos de la masa de sólido y la masa de disolvente que deben usarse.







► [www.mt.com/q-graviprep](http://www.mt.com/q-graviprep)





Para acceder a artículos técnicos y cursos on-line



Proceso manual







Es lento y la fuente de hasta el 50 % de los errores en un flujo de trabajo analítico

Configuración de XPE	Paso	Manual	Automatizado
<b>Balanzas XPE + Matraz volumétrico</b> 	<b>Pesaje de muestras:</b>	✓	✗
	<b>Diluyente calculado:</b>	✓	✗
	<b>Diluyente añadido:</b>	✓	✗
<b>Balanzas XPE + Módulo de dosificación para líquidos</b> 	<b>Pesaje de muestras:</b>	✓	✗
	<b>Diluyente calculado:</b>	✗	✓
	<b>Diluyente añadido:</b>	✗	✓
<b>Balanzas XPE + Módulo de dosificación para polvos + Módulo de dosificación para líquidos</b> 	<b>Pesaje de muestras:</b>	✓*	✓
	<b>Diluyente calculado:</b>	✗	✓
	<b>Diluyente añadido:</b>	✗	✓
<b>Balanzas XPE + Módulo de dosificación para polvos + Módulo de dosificación para líquidos + Software LabX</b> 	<b>Pesaje de muestras:</b>	✓*	✓
	<b>Diluyente calculado:</b>	✗	✓
	<b>Diluyente añadido:</b>	✗	✓

\* El sistema también se puede usar como una balanza XPE manual, incluso si está equipado con el módulo de dosificación para polvos. Así, las sustancias pulverulentas de circulación libre (es decir, polvos pegajosos, pastas, geles, pastillas o muestras líquidas) pueden pesarse manualmente. Seguirá obteniendo todas las ventajas de la preparación gravimétrica de muestras, como dosificación automatizada de diluyente para lograr una concentración precisa según el pesaje de la muestra.



Descripción del proceso	Salida	Idoneidad de la aplicación
Pesaje de muestra precisa del matraz volumétrico con espátula Cálculo manual del tamaño y peso de la muestra del matraz volumétrico necesario según la concentración requerida. Llenado hasta la línea con la pipeta para preparar la concentración requerida.	 Volumétrica = riesgo de errores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preparación de muestras</li> <li>Preparación de estándares</li> <li>Preparación de soluciones de existencias</li> </ul>
Pesaje manual de la muestra de forma aproximada directamente en el vial. Cálculo automático según el peso y la concentración objetivo de la muestra. Dispensación del disolvente de forma gravimétrica y precisa con el cabezal de dosificación para líquidos.	 Concentración requerida preparada, sin errores.	Igual que lo anterior. Ideal cuando: <ul style="list-style-type: none"> <li>Las muestras son difíciles o resulta lento pesar de forma precisa con una espátula o jeringa.</li> <li>Hay disponible cantidades muy limitadas de muestra.</li> <li>Las muestras no se preparan repetidamente.</li> </ul>
Dispensación automatizada de sustancias pulverulentas de circulación libre. Manual para otras muestras. Peso aproximado, directamente en el vial. Cálculo automático según el peso y la concentración objetivo de la muestra. Dispensación del disolvente de forma gravimétrica y precisa con el cabezal de dosificación para líquidos.	 Concentración requerida preparada, sin errores.	Igual que lo anterior. Ideal cuando: <ul style="list-style-type: none"> <li>Los polvos se pesan repetidamente, p. ej.: estándares.</li> <li>Los polvos son caros o valiosos.</li> <li>Los polvos son tóxicos o extremadamente potentes.</li> </ul>
Dispensación automatizada de sustancias pulverulentas de circulación libre. Manual para otras muestras. Peso aproximado, directamente en el vial. Cálculo automático según el peso y la concentración objetivo de la muestra. Dispensación del disolvente de forma gravimétrica y precisa con el cabezal de dosificación para líquidos.	 Concentración requerida preparada, sin errores.	Igual que lo anterior. El software LabX permite: <ul style="list-style-type: none"> <li>Diluciones en serie</li> <li>Estándares de varios componentes</li> <li>Conversión entre mg/ml y mg/g</li> <li>Gestión automatizada de datos</li> <li>Desarrollo e implementación de flujos de trabajo específicos de PNT</li> </ul>

# Especificaciones de la aplicación

La dosificación gravimétrica de polvos de quantos disponible para gran variedad de balanzas. se procede a enumerar los pesos de muestras mínimos según las GLP/GMP y USP.

Preparación de muestras	Volumétrico		Gravimétrico	
Configuración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XPE205</li> <li>• Matraz volumétrico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XPE205</li> <li>• Módulo para líquidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XPE205</li> <li>• Módulo para polvos</li> <li>• Módulo para líquidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• XPE206DR</li> <li>• Módulo para polvos</li> <li>• Módulo para líquidos</li> </ul>
Muestra dispensada	Manual (con espátula)	Manual (con espátula)	Automatizado o manual*	Automatizado o manual*
Cálculo de la cantidad de diluyente requerida	Manual	Automatizado (en función del peso de la muestra real)	Automatizado (en función del peso de la muestra real)	Automatizado (en función del peso de la muestra real)
Diluyente dispensado	Manual (con pipeta)	Automatizado	Automatizado	Automatizado
Unidades de diluyente	ml	g	g	g
Unidades de concentración	mg/ml	mg/g	mg/g	mg/g
Peso mínimo según USP** (0,10 %, k = 2, 5 % de carga)	14 mg	14 mg	10 mg (automatizado) 14 mg (manual)	7 mg (automatizado) 10 mg (manual)
Peso mínimo** (U=1,0 %, k = 2, 5 % de carga)	1,4 mg	1,4 mg	1 mg (automatizado) 1,4 mg (manual)	0,7 mg (automatizado) 1 mg (manual)

\* = Dosificación automatizada de sustancias pulverulentas de circulación libre. Dosificación manual de polvos pegajosos, pastas, geles, muestras líquidas, etc.

\*\* = valor típico

[www.mt.com/quantos](http://www.mt.com/quantos)

Para más información

**Mettler-Toledo AG**  
Laboratory & Weighing Technologies  
CH-8606 Greifensee  
Tel.: +41-44-944 22 11  
Fax +41-44-944 31 70

Sujeto a modificaciones técnicas  
© 07/2015 Mettler-Toledo AG  
Impreso en Suiza 30122978 A  
Global MarCom Switzerland / MC