



2025 VOL. 13 (1)

BOLETÍN



FARMACOTECNIA

## FILTRACIÓN ESTERILIZANTE

INTRODUCCIÓN | TIPOS DE MEMBRANA | TIPOS DE FILTRO |  
ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN  
SISTEMAS DE FILTRACIÓN A VACÍO  
PROCESO DE FILTRACIÓN  
ADSORCIÓN DE PROTEÍNAS Y EXCIPIENTES  
BIBLIOGRAFÍA

Editado por: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Calle Serrano, 40 – 2º Dcha.

28001 Madrid

Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86

Email: [sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)

Web: <http://www.sefh.es>

**ISSN 2386-4311**

# FILTRACIÓN ESTERILIZANTE

## **AUTORA:**

*Inés Ángela García del Valle. Servicio de Farmacia.  
Hospital General Universitario de Cataluña.*

## CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. TIPOS DE MEMBRANA.....	3
3. TIPOS DE FILTRO.....	4
4. ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN.....	4
5. SISTEMAS DE FILTRACIÓN A VACÍO.....	6
6. PROCESO DE FILTRACIÓN.....	6
7. CONSIDERACIONES SOBRE ADSORCIÓN DE PROTEÍNAS Y EXCIPIENTES.....	9
8. BIBLIOGRAFÍA.....	9

## 1. INTRODUCCIÓN

La elaboración de medicamentos estériles puede realizarse mediante la preparación aséptica de productos estériles o bien a partir de materias primas no estériles seguida de un proceso de esterilización final. Para ello, existen métodos de esterilización terminal que utilizan vapor ( $\geq 121$  °C durante 15 minutos), calor seco ( $\geq 160$  °C durante  $\geq 2$  horas), radiación ionizante (25 kGy) o incluso gas<sup>1</sup>. Sin embargo, en algunas situaciones puede ser necesario recurrir a otros procedimientos de esterilización no tan agresivos que garanticen la actividad de los principios activos, como la filtración esterilizante. Este, por ejemplo, es el caso de compuestos biológicos sensibles y/o termolábiles que no pueden ser sometidos a temperaturas elevadas por cuestiones de estabilidad fisicoquímica, de determinados envasados primarios que no resistirían las condiciones de esterilización o incluso por motivos de comodidad y rapidez<sup>2</sup>. No obstante, el hecho de tratarse únicamente de una separación física hace que sea recomendable reservar este método para cuando no haya otro sistema de esterilización viable<sup>3</sup>.

Como norma general, se debe intentar que el tiempo transcurrido desde la preparación hasta la esterilización por filtración sea lo más breve posible. Adicionalmente, en el caso de preparaciones en las que alguno de los componentes de partida no sea estéril, en elaboraciones especialmente susceptibles a la contaminación o en vías de administración de mayor riesgo (por ejemplo, la vía intratecal), también es recomendable realizar una doble filtración esterilizante lo más próxima posible al envasado final<sup>4</sup>.

Además de sus aplicaciones en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria, este método se utiliza para la filtración del aire en las zonas de procesamiento aséptico como es el caso de las salas blancas y las campanas de flujo laminar<sup>2</sup>.

## 2. TIPOS DE MEMBRANA

A grandes rasgos, los filtros se dividen en filtros de profundidad y filtros de superficie o membrana. La diferencia fundamental entre ellos reside en el mecanismo que utiliza cada uno para separar las partículas del medio y en su capacidad de retención de contaminantes.

Los filtros de profundidad presentan una distribución de tamaño de poro gradual, reteniendo partículas tanto en la superficie como en el grueso del medio filtrante. Este hecho permite conseguir una mayor retención nominal de contaminantes mediante distintos mecanismos como la adsorción y la exclusión, entre otros. Se utilizan mayoritariamente para filtrar el aire, gases o antepuestos a filtros de membrana como prefiltro para alargar su vida útil<sup>5</sup>.

El filtro de superficie o membrana, en cambio, presenta una distribución estrecha de tamaño de poro, por lo que actúa acumulando las partículas en la superficie del medio formando una capa y, en ocasiones, también por atracción electrostática<sup>5</sup>. Los filtros de membrana son los más adecuados para llevar a cabo operaciones de filtración esterilizante de líquidos por conseguir una retención absoluta, que garantiza la separación mínima de un número de partículas de un determinado tamaño.

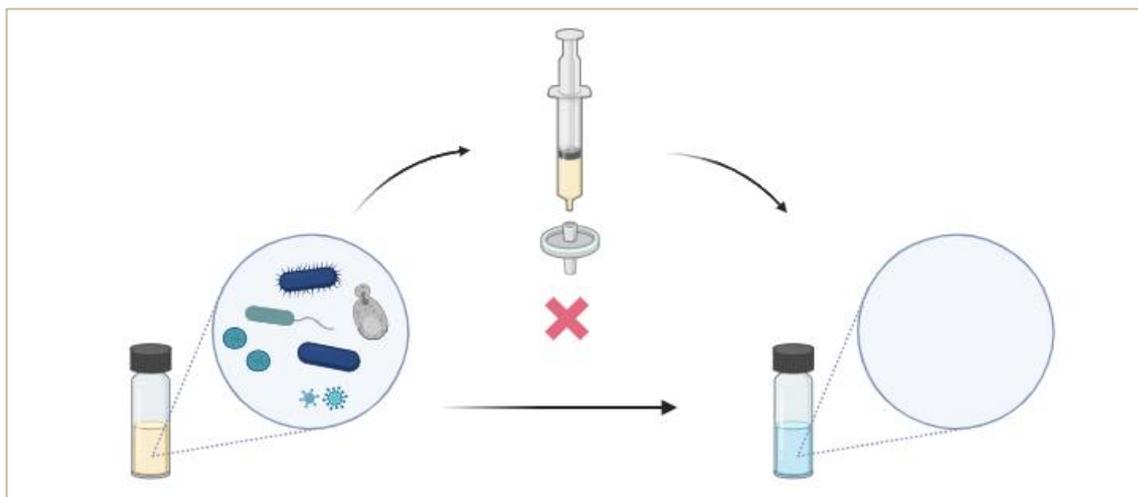
### 3. TIPOS DE FILTRO

El tamaño de poro del filtro determinará en gran medida su aplicación, pudiendo utilizarse para llevar a cabo una separación de partículas (10 a 200  $\mu\text{m}$ ), microfiltración (0,1 a 10  $\mu\text{m}$ ), ultrafiltración (0,001 a 0,1  $\mu\text{m}$ ) y nanofiltración (menos de 0,001  $\mu\text{m}$ ). Para la filtración esterilizante se utilizan principalmente microfiltros<sup>6</sup>.

### 4. ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN

Al no ser viable comprobar la esterilidad de cada una de las unidades de los lotes elaborados en la práctica diaria, es necesario cerciorarse de que el proceso de preparación (incluyendo la esterilización por filtración), es adecuado, válido y está controlado<sup>4</sup>. Para ello, debe ir acompañado de la formación del personal elaborador implicado y de un entorno adecuado de trabajo. El llenado de soluciones sometidas a una esterilización final debe realizarse en una zona de grado A (bajo cabina de flujo laminar) con un entorno al menos de grado C<sup>1,4,7</sup>. Además, hay que conocer el efecto del líquido sobre la membrana, el efecto de la membrana sobre el filtro y la capacidad del filtro para retener los microorganismos en las condiciones habituales de trabajo<sup>8</sup>.

Para realizar la esterilización de medicamentos de acuerdo con la normativa vigente, el filtro debe estar aprobado para uso humano, estar libre de pirógenos y poseer un tamaño de poro del orden de 0,2 - 0,22  $\mu\text{m}$  o inferior. Esta información aparece en el certificado de laboratorio del fabricante que, además, debe garantizar que la membrana es capaz de retener una exposición de al menos 107 microorganismos de una cepa de *Brevundimonas* (anteriormente *Pseudomonas*) *diminuta* (ATCC 19146, NCIMB 11091 o CIP 103020)<sup>9</sup> por cada  $\text{cm}^2$  de superficie filtrante<sup>10</sup>. *Brevundimonas diminuta* se utiliza como microorganismo estándar para realizar la calificación de filtros de 0,2 - 0,22  $\mu\text{m}$  en las pruebas de reto bacteriano por su reducido tamaño de aproximadamente 0,3 - 0,4  $\mu\text{m}$ , entre otros motivos<sup>11</sup>. Para la validación de filtros de 0,10  $\mu\text{m}$  y 0,45  $\mu\text{m}$ , los microorganismos estándar son *Acholeplasma laidlawii* y *Serratia marcescens*, respectivamente<sup>3</sup>. Al filtrar se consigue separar, no destruir ni inactivar, los microorganismos viables presentes en la preparación. Este hecho es posible para la mayoría de las bacterias y hongos, pero no se da en el caso de todos los micoplasmas o virus. Esto sucede por su tamaño menor al del poro y en el caso de los micoplasmas, porque al no poseer pared celular y ser pleomórficos pueden adaptar su forma al tamaño del poro. Para este tipo de microorganismos se recomienda la utilización de filtros de 0,10  $\mu\text{m}$ <sup>5</sup>. Se considera que la filtración esterilizante es segura cuando existe la posibilidad de obtener una unidad no estéril por cada 1000 unidades elaboradas<sup>7</sup>.



**Figura 1. Esquema del proceso de esterilización por filtración. Los microorganismos retenidos dependen del tamaño de poro de la membrana.**

El fabricante aportará también información relativa a los extraíbles obtenidos tras la exposición a determinados disolventes. Algunos de estos pueden ser agentes humectantes, oligómeros, plastificantes...<sup>6</sup>

Otros datos aportados por los fabricantes con relación al rendimiento y la calidad del filtro son la velocidad de flujo, la máxima presión de gota, e información sobre los tests realizados para verificar la integridad inicial del filtro. De entre los métodos utilizados para valorar la integridad de los filtros (punto de burbuja, velocidad de difusión o mantenimiento de la presión), el punto de burbuja es el más clásico. Pueden realizarse además dos comprobaciones adicionales en el caso de los filtros hidrófobos: la prueba de intrusión de agua y la penetración de aerosol<sup>3</sup>.

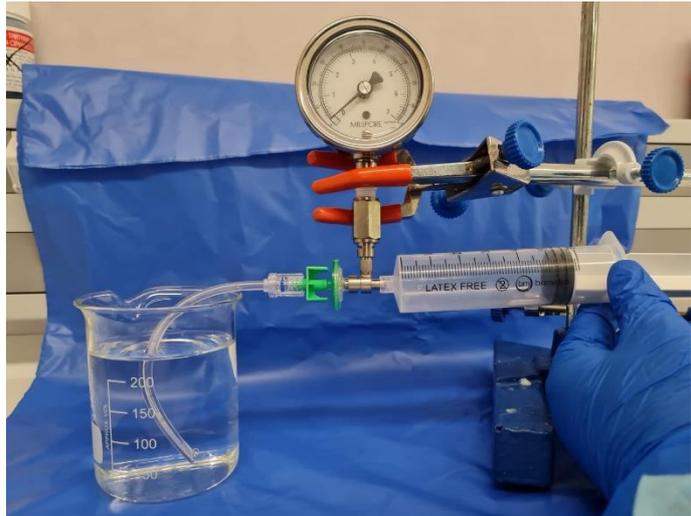
El punto de burbuja consiste en la determinación de la presión mínima requerida para que un gas atraviese la membrana de un filtro mojado. Al ser un método no destructivo, su determinación permite verificar la integridad del filtro tanto antes como después de su uso. El ensayo se basa en el hecho de que la presión necesaria para desalojar el líquido retenido en los poros por tensión superficial y capilaridad es inversamente proporcional al diámetro del poro. Esto es así para un determinado fluido y un poro con humectación constante. Para ello, se aplica una presión de aire o de nitrógeno sobre la superficie superior del filtro humedecido. Los agentes de humectación más comunes son agua desionizada a 20°C para membranas hidrófilas y alcohol (como por ejemplo isopropanol) o una mezcla de alcohol/agua para materiales hidrófobos.

A continuación, se incrementa la presión progresivamente hasta que se produce un burbujeo constante a través de la parte posterior de la membrana, hecho que indica se ha producido el paso de aire o nitrógeno a través de los poros. El valor de punto de burbuja obtenido se suele expresar en bares (bar) o en libras de fuerza por pulgada cuadrada (psi), y debe ser igual o mayor al especificado por el fabricante<sup>7</sup>. Algunas de las causas que podrían justificar la obtención de un valor inferior a las especificaciones son<sup>12,13</sup>:

- La utilización de un fluido con una tensión superficial distinta a la de los humectantes recomendados. Esto implica que, si el fabricante aporta un punto de burbuja respecto a agua y se utiliza un fluido con una tensión superficial menor, el resultado obtenido será inferior. Ejemplo de ello es la presencia de determinados excipientes como surfactantes o cloruro de benzalconio, por su naturaleza anfifílica son capaces de actuar reduciendo el punto de burbuja. Esta situación se podría intentar resolver mediante el lavado del filtro con agua para retirar estos productos y la posterior repetición del ensayo.

- La realización del ensayo con una membrana no suficientemente humectada o a una temperatura inadecuada.
- La presencia de una membrana íntegra, pero con un tamaño de poro distinto al especificado o de una membrana no íntegra.

**Figura 2. Valoración de la integridad del filtro mediante la realización del ensayo de punto de burbuja.**



## 5. SISTEMAS DE FILTRACIÓN A VACÍO

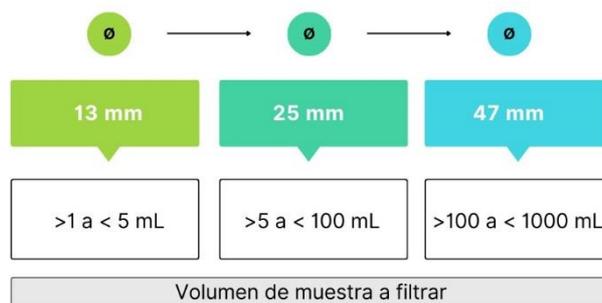
La difusión de componentes a través de la membrana está mediada por la acción de fuerzas impulsoras, que pueden ser la aplicación de presión, centrifugación, gradiente de concentración o el vacío<sup>2,5</sup>. Los sistemas de filtración a vacío combinan la filtración esterilizante con la presión atmosférica como fuerza impulsora a través del filtro cuando se aplica el vacío en el compartimento receptor. Esto favorece un incremento de la velocidad de filtración, permite la separación de componentes que, en algunas situaciones, no podrían separarse por gravedad y suele ser útil para grandes volúmenes.

## 6. PROCESO DE FILTRACIÓN

El proceso de filtración está influenciado por parámetros propios de la preparación a esterilizar (viscosidad y propiedades fisicoquímicas), del filtro (área de filtración, tamaño de poro y propiedades superficiales del material del filtro) y de la presión durante el proceso<sup>14</sup>. A nivel práctico, para escoger un filtro es preciso tener en cuenta la aplicación que se persigue (esterilización, eliminación de partículas o ambas), el volumen y la naturaleza de la muestra a filtrar. El filtro no debe alterar el producto y debe permanecer íntegro tras el proceso de filtración. Por eso, la preparación a filtrar debe ser compatible con la membrana seleccionada tanto a nivel físico como a nivel químico.

### Diámetro de la membrana

La selección del diámetro está relacionada con el volumen de preparación a filtrar y el caudal. Por ello, conociendo los valores de flujo de cada membrana y el volumen de muestra a filtrar, se puede decidir cuál es el diámetro más adecuado. Las medidas comercializadas más frecuentemente pueden relacionarse con los volúmenes de la siguiente forma:



**Figura 3. Relación entre el diámetro de membrana y el volumen de muestra a filtrar.**

### Tamaño de poro de la membrana

El tamaño de poro determina el tipo de partícula retenida y, por lo tanto, el espectro de filtración. Como se ha mencionado previamente, cuando la aplicación buscada es la esterilización el más utilizado habitualmente es el de 0,2 - 0,22  $\mu\text{m}$ . Aunque es posible utilizar tamaños menores con el fin de esterilizar, hacerlo como práctica habitual conlleva ciertos inconvenientes como una menor velocidad de flujo y más facilidad para que el filtro se colmate<sup>2</sup>. La colmatación se puede reducir utilizando prefiltros de mayor tamaño de poro que retengan una primera proporción de contaminantes.

Otras aplicaciones de distintos tamaños de poro incluyen la clarificación (0,65  $\mu\text{m}$ ) y la purificación (0,45  $\mu\text{m}$ ).

### Naturaleza del filtro

Se considera que un filtro ideal debería ser resistente a nivel físico, químico, mecánico y térmico, con una alta capacidad de retención y rendimiento, una reducida adsorción de sustancias y una baja cesión de materiales al filtrado<sup>2</sup>. La selección del material adecuado de la membrana de filtración es crucial para garantizar la compatibilidad de todos los componentes del filtro con el medio que se va a filtrar (incluido el portafiltros y la carcasa que engloban la unidad de filtración). Por ello, es imprescindible consultar las tablas de compatibilidad química que facilitan los laboratorios comercializadores; tanto es así que se considera altamente recomendable indicar el tipo de filtro, marca y material de la membrana en cada procedimiento de elaboración, y no limitarse únicamente al tamaño de poro. Además, habrá que tener en cuenta la polaridad de la membrana (hidrófila/hidrófoba) y la capacidad de adsorción de proteínas. Los principales materiales a partir de los que se fabrican las membranas son los siguientes<sup>6</sup>:

- **Acetato de celulosa (CA):** Se trata de un material hidrófilo con una adsorción baja a proteínas y que permite velocidades de flujo altas. Presenta una buena estabilidad térmica. Es compatible con soluciones acuosas y la mayoría de los alcoholes, carbohidratos y aceites, pero incompatible con algunos disolventes orgánicos. Aunque es resistente a gran parte de ácidos y bases inorgánicas, su mayor rango de estabilidad se encuentra a pHs de entre 4 y 8, por lo que no será recomendable su uso para la filtración de ácidos y bases concentradas (compatibilidad limitada con el pH).
- **Polietersulfona (PES):** Es un material hidrófilo con una adsorción baja a proteínas. Las membranas de PES proporcionan rendimiento muy alto en comparación con otros tipos de membrana. Son capaces de alcanzar velocidades de flujo muy elevadas (proporcionar un alto caudal) y, por lo tanto, tiempos de filtrado cortos. Presentan una buena estabilidad térmica. Son útiles para la filtración de muestras biológicas y soluciones acuosas en un amplio rango de pHs. Es compatible con algunos disolventes agresivos.

- **Celulosa regenerada (RC):** Es un material hidrófilo con una baja adsorción no específica a proteínas. Presenta una buena estabilidad mecánica y una excelente estabilidad química, siendo resistente a la mayoría de las soluciones acuosas, y de solventes orgánicos utilizados en HPLC. Puede presentarse como celulosa regenerada o como celulosa regenerada modificada. Algunas de las diferencias entre ellas son referentes a la velocidad de flujo que permiten y a la tolerancia a un rango distinto de pHs.
- **Fluoruro de polivinilo (PVDF):** Es un material hidrófilo de baja adsorción a proteínas. Es compatible con un amplio rango de solventes, soluciones acuosas y soluciones orgánicas. Se fabrica también una versión hidrofóbica de la membrana más utilizada para la filtración de gases, vapores y muestras no acuosas. Uno de sus principales inconvenientes es el coste.
- **Membrana de ésteres mezclados de celulosa (MCE) mezcla de nitrato y acetato de celulosa:** Es un material hidrofílico de una alta adsorción no específica a proteínas. Permite velocidades de flujo muy elevadas. Es compatible con soluciones acuosas, hidrocarburos y otros solventes orgánicos diluidos.
- **Politetrafluoroetileno o Teflón (PTFE):** Es un material hidrófobo que destaca por su elevadísima resistencia química frente a la mayoría de los solventes, ácidos y bases. Se comercializa también una versión hidrofílica (PTFE hidrofílico) que consiste en filtros de PTFE a los que se les añade una capa de polipropileno con el fin de incrementar las aplicaciones. Una de sus desventajas es el coste.

POLARIDAD	ADSORCIÓN DE PROTEÍNAS	pH	MATERIAL
HIDRÓFILA	BAJA	4-8	ACETATO DE CELULOSA (AC)
		3-12	CELULOSA REGENERADA (CR)
		1-14	POLIETERSULFONA (PES)
		-	FLUORURO DE POLIVINILO (PVDF)
	ALTA ADSORCIÓN NO ESPECÍFICA	4-8	MEMBRANA DE ESTERES MEZCLADOS DE CELULOSA (MCE) MEZCLA DE NITRATO Y ACETATO DE CELULOSA
HIDRÓFOBA	-	1-14	TEFLÓN (PTFE)

**Figura 4. Clasificación de la naturaleza de membrana en función de la polaridad, la adsorción de proteínas y el pH.**

Ejemplos de otros materiales utilizados en la fabricación de filtros son nitrato de celulosa, polisulfona, poliamida, policarbonato o polipropileno, entre otros.

Otro aspecto a tener en cuenta es la orientación del filtro, es preciso conocer si se utiliza un filtro uni o bidireccional, ya que de esto dependerá la manera como deba estar orientado.

## 7. CONSIDERACIONES SOBRE ADSORCIÓN DE PROTEÍNAS Y EXCIPIENTES

La adsorción de polipéptidos y/o proteínas a la membrana es un proceso complejo que condiciona la eficiencia de la filtración esterilizante de determinados medicamentos. La adhesión de proteínas está regida por distintos factores entre los que se encuentran el pH, la temperatura, el tamaño y la estructura proteica, las fuerzas iónicas, el tipo de material seleccionado...<sup>15</sup> Cuando la preparación a filtrar es de naturaleza proteica, como en el caso de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, es necesario seleccionar un filtro con baja adsorción de proteínas. Habitualmente se utilizan membranas compuestas de polietersulfona (PES) o de tipo Durapore®, sintetizadas con fluoruro de polivinilo (PVDF) y diseñadas para evitar la adsorción de estos compuestos<sup>5</sup>. Este tipo de membrana se caracteriza por poseer una velocidad de filtración alta, generar pocos extraíbles, una amplia compatibilidad química y una muy baja adsorción proteica. Hay fabricantes que expresan la captación de proteínas como la cantidad de suero bovino de albúmina (BSA) que la membrana es capaz de retener por unidad de superficie  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Esta proteína suele utilizarse como patrón en distintas operaciones y ensayos por varias razones: es asequible, carece de actividad enzimática, es muy estable y, además, fácil de purificar<sup>16</sup>.

Otra cuestión que tener a presente es la presencia de excipientes en las preparaciones, puesto que estos también pueden interactuar con las membranas de filtración.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria (GBPP). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Junio 2014. [Consultado 10 Marzo 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/GuiaBPMedicamentosServFarmHosp/home.htm>
2. Editorial Síntesis. (2016). Tratado de tecnología farmacéutica. (Vol. II). Madrid, España.
3. Editorial Académica Española. (2018). Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos: apuntes tecnológicos sobre tecnología farmacéutica (2ª ed.). Barcelona, España.
4. Manual de Farmacotecnia. Grupo de Farmacotecnia. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2023.
5. Fernández-Ferreiro, A., Castro-Balado, A., García Quintanilla, L., Lamas, M., Otero-Espinar, F., Mendez, J., Gómez-Ulla, F., Gil-Martínez, M., Tomé, V., Luaces-Rodríguez, A., Mondelo García, C., Gonzalez-Lopez, J., Zarra-Ferro, I., & Berisa Prado, S. (2019). Libro Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa.
6. Akers, M.J. (2024). Sterile Filtration. International Journal of Pharmaceutical Compounding, 28(2), 120-127.
7. García Palomo, M., Cañete Ramírez, C., Vila Clérigues, M.N., Dávila Pousa, C. (2014). Esterilización

- por filtración aspectos generales. Boletín informativo de Farmacotecnia, 4(3), 8-11. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). 2014. [Consultado 26 Marzo 2025]. Disponible en: <https://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN32014final.pdf>
8. Madsen, R.E., & Jornitz, M.W. 2006. Filter Validation. En Sterile Filtration (pp. 125-141). Springer. ISBN 978-3-540-33018-9.
  9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2014). Real Farmacopea Española (5ª ed.). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Disponible en: <https://extranet.boe.es/farmacopea/search.php>
  10. USP General chapter Pharmaceutical Compounding - Sterile Preparations. Disponible en: <https://www.usp.org/>
  11. ASTM F838-20; Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration. ASTM International: West Conshohocken, PA, USA, 2020.
  12. Thoma L. (2014). Basics of Sterile Compounding: Bubble Point Testing. International Journal of Pharmaceutical Compounding, 18, 54-57.
  13. Métodos del Ensayo de Integridad. Merck Millipore Corporation. [Consultado 26 Marzo 2025]. Disponible en: [https://www.merckmillipore.com/ES/es/product/Integrity-Testing-Methods,MM\\_NF-C537](https://www.merckmillipore.com/ES/es/product/Integrity-Testing-Methods,MM_NF-C537)
  14. Allmendinger, A., Mueller, R., Huwlyer, J., Mahler, H.C., Fischer, S. (2015). Sterile Filtration of Highly Concentrated Protein Formulations: Impact of Protein Concentration, Formulation Composition, and Filter Material. Journal of Pharmaceutical Sciences, 104(10), 3319-3329.
  15. Besheer, A. (2017). Protein Adsorption to In-Line Filters of Intravenous Administration Sets. Journal of Pharmaceutical Sciences, 106(10), 2959–2965.
  16. Seroalbúmina Bovina. Merck Sigma-Aldrich. [Consultado 26 Marzo 2025]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/ES/es/products/cell-culture-and-analysis/cell-culture-supplements-and-reagents/albumins-and-transport-proteins/bovine-serum-albumin>
  17. Normas de Correcta Fabricación. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Consultado 10 Marzo 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/#p2>