

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

Departamento de Química Farmacéutica



*ESTUDIO DE FILTRABILIDAD A PRESIÓN CONSTANTE PARA LA SELECCIÓN DE
FILTROS EN UN ÁREA DE PRODUCCIÓN DE FÓRMULAS FARMACÉUTICAS
ESTÉRILES DE BAJO VOLUMEN*

Trabajo de graduación presentado por

Danini Yajaira Contreras Rosado

para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

2014

Estudio de filtrabilidad a presión constante para la selección de filtros en un área de producción de fórmulas farmacéuticas estériles de bajo volumen

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

Departamento de Química Farmacéutica

*Estudio de filtrabilidad a presión constante para la selección de filtros en un área de
producción de fórmulas farmacéuticas estériles de bajo volumen*

Trabajo de graduación presentado por

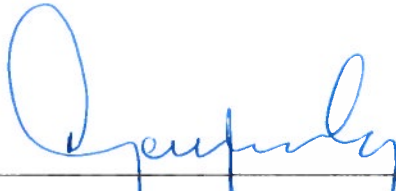
Danini Yajaira Contreras Rosado

para optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

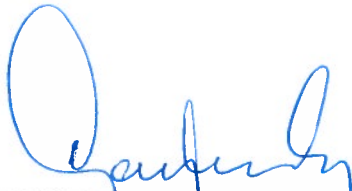
Guatemala


2014

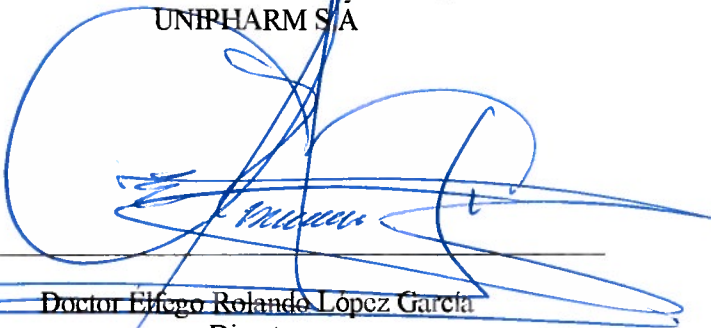
Vo. Bo.:

(f) 
M.Sc. Germán Augusto Parra Espinosa
Gerente Corporativo
UNIPHARM, S.A

Tribunal:

(f) 
M.Sc. Germán Augusto Parra Espinosa
Gerente Corporativo
UNIPHARM, S.A

(f) 
Licenciada Feby López
Jefe de Producción de Inyectables
UNIPHARM S.A

(f) 
Doctor Eliego Rolando Lopez Garcia
Director
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 10 de enero de 2014

CONTENIDO

	Página
LISTA DE CUADROS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
RESUMEN	x
Capítulos	
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL.....	2
A. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	2
B. JUSTIFICACIONES.....	2
C. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
D. ALCANCE Y LÍMITES DEL PROBLEMA.....	3
III. MARCO TEÓRICO	4
IV. MARCO METODOLÓGICO.....	13
A. OBJETIVOS	13
B. HIPÓTESIS	13
C. VARIABLES	13
D. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	14
E. PROCEDIMIENTO.....	14
F. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	15
G. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
V. MARCO OPERATIVO	17
A. RECABACIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS	17
B. RECURSOS.....	17
C. ASPECTOS ECONÓMICOS	18
VI. RESULTADOS.....	19
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	24
VIII. CONCLUSIÓN.....	27
IX. RECOMENDACIONES	28
X. ANEXO NO. 1.....	32
XI. ANEXO NO. 2.....	34
XII. ANEXO NO. 3.....	36
XIII. ANEXO NO.4.....	38
XIV. ANEXO NO.5.....	40
XV. ANEXO NO.6.....	55
XVI. ANEXO NO.7.....	66
XVII. GLOSARIO.....	68

LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro No. 1 Productos utilizados en el experimento.....	16
Cuadro No. 2 Densidad y pH de los productos.....	19
Cuadro No. 3 Flux promedio y Nivel de saturación promedio para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ® y Fluorodyne ® EX EDF.....	19
Cuadro No. 4 Flux promedio y Nivel de saturación promedio para el multivitamínico utilizando el filtro Suporlife ® y Fluorodyne ® EX EDF.	19
Cuadro No. 5 Flux promedio y Nivel de saturación promedio para la suspensión acuosa (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Suporlife ® y Fluorodyne ® EX EDF.....	19
Cuadro No. 6 Escalabilidad de los filtros para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) de 50L.....	23
Cuadro No. 7 Escalabilidad de los filtros para el multivitamínico de 400L.....	23
Cuadro No. 8 Escalabilidad de los filtros para la suspensión acuosa (Tobramicina estéril) de 20L.....	23
Cuadro No. 9 Características físicas de los filtros utilizados.....	37
Cuadro No. 10 Volumen requerido para la prueba de filtrabilidad de la solución acuosa (Diclofenaco sódico).....	39
Cuadro No. 11 Volumen requerido para la prueba de filtrabilidad del multivitamínico ...	39
Cuadro No. 12 Volumen requerido para la prueba de filtrabilidad de la suspensión acuosa (Tobramicina estéril).....	39
Cuadro No. 13 Registro de los controles en proceso para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF.....	41

Cuadro No. 14 Registro de los controles en proceso para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ®.	44
Cuadro No. 15 Registro de los controles en proceso para el Multivitamínico utilizando el filtro Suporlife ®.	47
Cuadro No. 16 Registro de los controles en proceso para el Multivitamínico utilizando el filtro Fluorodyne® EX EDF.	50
Cuadro No. 17 Controles en proceso de la suspensión acuosa (Tobramicina estéril)utilizando el filtro Suporlife ®.	53
Cuadro No. 18Controles en proceso de la suspensión (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF.	54
Cuadro No. 19 Nivel de saturación (L/m ²) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ®.	56
Cuadro No. 20 Nivel de saturación (L/m ²) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF.	58
Cuadro No. 21 Nivel de saturación (L/m ²) y Flux (LMH) para el multivitamínicoutilizando el filtro Suporlife ®.	60
Cuadro No. 22 Nivel de saturación (L/m ²) y Flux (LMH) para el multivitamínico utilizando el filtro Suporlife ®.	61
Cuadro No. 23 Rendimiento (L/m ²) y Flux (LMH) para el multivitamínico utilizando el filtro Fluordyne® EX EDF.	62
Cuadro No. 24 Nivel de saturación (L/m ²) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Suporlife ®.	64
Cuadro No. 25 Nivel de saturación (L/m ²) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF.	65
Cuadro No. 26 Ecuaciones utilizadas en la Prueba de Filtrabilidad	67

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura No. 1 Ilustración del impacto por inercia	5
Figura No. 2 Ilustración de la intercepción por difusión	6
Figura No. 3 Ilustración de la intercepción directa	6
Figura No. 4 Equipo utilizado para realizar las pruebas de filtrabilidad.....	18
Figura No. 5 Procedimiento para la selección de filtros de tres productos estériles.	35

RESUMEN

Este trabajo de investigación se realizó para seleccionar los medios filtrantes específicos para tres productos farmacéuticos estériles, mediante la prueba de filtrabilidad a pequeña escala utilizando una presión constante (30 psig) y temperatura de 23°C. Se utilizó una solución acuosa (Diclofenaco sódico), un multivitamínico y una suspensión acuosa (Tobramicina estéril) y dos filtros para cada uno de estos productos: Suporlife® y Fluorodyne® EX EDF. De acuerdo al flux y nivel de saturación se determinó que medio filtrante es el mejor para cada muestra. Se llevó a cabo el estudio de escalabilidad de los resultados de la prueba de filtrabilidad para obtener el medio filtrante para el lote industrial de los productos. La solución acuosa (Diclofenaco sódico) (50L) puede filtrarse con un filtro Suporlife® de 10 pulgadas con flujo de 0.83 L/min (60min) o con Fluorodyne® EX EDF de 5 pulgadas con flujo de 1.67 L/min (30min). El multivitamínico (400L) puede filtrarse usando el filtro Suporlife® de 10 pulgadas con flujo de 13.33 L/min (30min) o con Fluorodyne® EX EDF de 5 pulgadas con flujo de 13.33 L/min (30min). La suspensión acuosa (20L) puede filtrarse con el filtro Suporlife® de 10 pulgadas con flujo de 1.33 L/min (30min) o con Fluorodyne® EX EDF de 5 pulgadas con flujo de 1.33 L/min (30min). Los resultados obtenidos son específicos para los parámetros establecidos en el estudio.

I. INTRODUCCIÓN

La producción de medicamentos para uso parenteral involucra varias actividades que permitan garantizar la esterilidad, apirogenicidad y seguridad biológica del producto final. Según la Organización Mundial de la Salud, las preparaciones parenterales son líquidos estériles (soluciones, emulsiones o suspensiones) o formas de dosificación sólidas que contienen uno o más ingredientes activos, libres de pirógenos, ya sea envasados en contenedores monodosis o multidosis. Estos medicamentos están consignados a la administración por inyección, infusión o implantación en el cuerpo. La calidad de la materia prima, el diseño y el mantenimiento de los equipos, y el método de fabricación debe ser tal como para asegurar la estabilidad de la sustancia activa y el producto final, que debe ser estéril y libre de pirógenos y partículas. (WHO, 2013)

La esterilización por filtración, es uno de los procesos que tradicionalmente en Latinoamérica, se han manejado de una forma empírica fundamentados en conceptos de selección de filtros, solamente obtenidos a partir de las recomendaciones de los fabricantes de los mismos. Un proceso de selección de los filtros como el enunciado, no corresponde al rigor técnico que se debe tener como parte del aseguramiento y validación del procesamiento aséptico de medicamentos.

La adecuada selección de filtros mediante una metodología de filtrabilidad estandarizada, constituye una de las concepciones técnicas más importantes para el cumplimiento de las buenas prácticas de manufacturación (BPM) en los procesos de filtración esterilizante. Dentro de las prácticas actuales del manejo de este tipo de filtración es de vital importancia alcanzar la especificidad del tipo de medio filtrante con los fármacos y excipientes que se encuentran en los productos farmacéuticos. Mediante metodología técnica, la selección de filtros en la industria farmacéutica, reduce el tiempo de procesamiento, garantiza la estabilidad final de los medicamentos y en últimas establece la estructura de validación del proceso aséptico.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes del problema.

El área de procesamiento aséptico de la empresa objeto de este estudio, no cuenta en la actualidad con una metodología técnica para la selección de los filtros a emplear en su procesamiento aséptico. Si bien es cierto, los filtros utilizados cumplen especificaciones y garantizan la esterilidad final de los productos, el uso de pruebas de filtrabilidad constituyen una oportunidad de mejora de proceso, que garantiza el cumplimiento de estándares internacionales y adecúa la producción a una categoría de competitividad dentro del marco de la economía globalizada, además de reducir costos operativos y facilitar el proceso de filtración esterilizante. Actualmente, no existendatos previos publicados de estudios similares efectuados en Guatemala.

B. Justificaciones

1. Evaluación de una metodología técnica para la selección de filtros, fundamentada en hechos y operaciones científicas y no en selecciones de catálogos de fabricantes.

2. Contribuir a tecnificar procesos que normalmente se trabajan de forma empírica.

3. Mediante una metodología técnica se seleccionará un filtro para cada producto estudiado.

4. Estandarización desde las pruebas de filtrabilidad del tipo membrana más adecuado según el tipo de producto.

5. Escalabilidad de las pruebas a la producción real, entregando datos que pueden ser empleados para la generación de protocolos de procesamiento aséptico de productos, ajustados a variables de proceso medibles.

6. Reducción de costos operativos, al adecuar los filtros a las capacidades reales de procesamiento: por ejemplo flujos, tiempos de filtración, etc.

7. Facilitar las pruebas de validación de procesos asépticos, al contarse con filtros adecuadamente seleccionados.

8. Integración de tipos de membranas de filtración por clases de moléculas tanto de principios activos como de excipientes en los preparados estériles.

C. Planteamiento del problema.

¿Existe la necesidad de selección de filtros en el área de producción de fórmulas farmacéuticas estériles de bajo volumen para garantizar la calidad de los productos y minimizar costos productivos?

D. Alcance y límites del problema

1. Alcance. La selección de filtros para los productos estériles bajo estudio, en la empresa farmacéutica.

2. Límites. La selección de filtros será únicamente aplicable a los productos bajo estudio junto con filtros específicos. La metodología que se establecerá será únicamente disponible para la empresa farmacéutica.

III. MARCO TEÓRICO

A. Filtración

La filtración se define como la remoción de partículas de un fluido, sea líquido o gas, por el paso del mismo a través de un medio permeable (material poroso o fibroso). El medio presenta poros interconectados entre sí para que se dé el paso del fluido (Mino, 2010).

La filtración esterilizante es el proceso de eliminación de todos los microorganismos, excepto los virus, a partir de un fluido. Un filtro grado esterilizante debe eliminar todos los microorganismos presentes en una corriente de fluido sin que afecte negativamente a la calidad del producto (PDA, 1998).

Filtrabilidad se llama al estudio realizado a pequeña escala que determina la idoneidad del filtro; de ser así, el filtro o combinación de estos que cumplan con condiciones de proceso de escala y requisitos del usuario final (Pall Corporation, 2011).

B. Mecanismo de la filtración

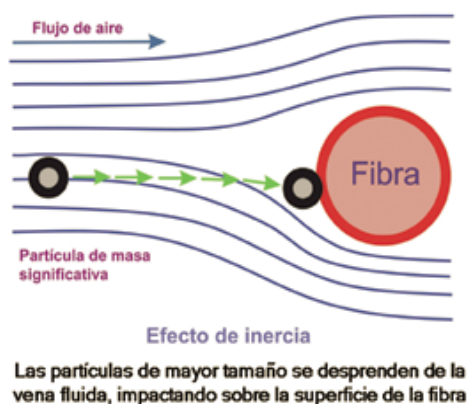
La opinión generalizada de cómo funcionan los filtros es que estos, al permitir el paso de fluido a través de sus poros, retienen partículas demasiado grandes como para caber a través de estas aberturas. Este mecanismo de detención o captura de partículas es conocido indistintamente como retención de tamiz, captura física, intercepción directa, de exclusión, etc. Este punto de vista se basa en el axioma de la geometría sólida que una partícula demasiado grande para caber en un poro es incapaz de pasar a través de él. Aunque el tamaño de exclusión es muy importante y tal vez para la esterilización de filtros es el mecanismo de acción más fiable, no es el único. En efecto, las partículas suficientemente pequeñas para entrar y pasar a través de los poros del filtro se pueden capturar al unirse a la pared de los poros vía la adsorción.

La eficacia de los mecanismos de secuestro por adsorción depende de las condiciones de filtración. Diferentes condiciones operativas rigen la eliminación de partículas a través de la adsorción de un filtro, incluyendo la presión diferencial aplicada, el caudal, el número de partículas presentes, y la composición del vehículo líquido en términos de su tensión superficial, el pH y la fuerza iónica, entre otros. Todo debe ser considerado y entendido para la validación de filtro. La mejor manera de evaluar si un filtro de membrana individual puede producir un efluente estéril es desafiar el filtro con un gran número de microorganismos y medir la retención. Éste es un procedimiento destructivo que deja al filtro de prueba contaminado por los microorganismos de prueba, por lo que queda inutilizable para la filtración del producto. Para evaluar la idoneidad de la acción esterilizante de un filtro se somete a pruebas de integridad no destructivas, que puede ser correlacionada con la retención microbiana (PDA, 1998).

Los sólidos en suspensión se pueden retener mediante tres mecanismos básicos: impacto por inercia, intercepción por difusión, e intercepción directa.

Cuando se da el impacto por inercia, las partículas del fluido en movimiento tienen masa y velocidad. Cuando el líquido y demás partículas atraviesan el medio filtrante, la vena fluida sigue la trayectoria de menos resistencia y se desviará alrededor de la fibra (Mino, 2010).

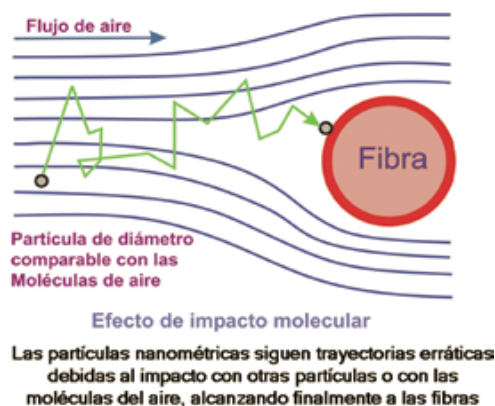
Figura No. 1 Ilustración del impacto por inercia.



(Mino, 2010)

En la intercepción por difusión las partículas chocan constante con las moléculas del fluido. Estos choques hacen que las partículas que están suspendidas se agiten desordenadamente alrededor de las líneas de la vena. Este movimiento se conoce como movimiento Browniano (Mino, 2010).

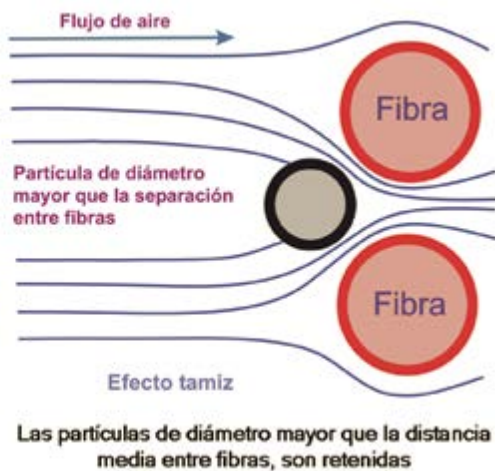
Figura No. 2 Ilustración de la intercepción por difusión.



(Mino, 2010)

Cuando las partículas en el fluido son mayores que los poros o aberturas en el medio filtrante, ellas quedan retenidas como resultado de este mecanismo, a esto se le denomina intercepción directa o efecto tamiz (PDA, 1998).

Figura No. 3 Ilustración de la intercepción directa.



(Mino, 2010)

C. Selección y caracterización de filtros

La selección de un filtro de grado esterilizante requiere la consideración de muchos temas importantes, tales como los materiales de fabricación y su compatibilidad con el producto. La selección también debe considerar las características de procesamiento, incluyendo el volumen de producto filtrado, velocidad de flujo, presión diferencial, temperatura y las características químicas del producto (PDA, 1998).

1. Tipos de filtros. Actualmente los materiales disponibles de fabricación incluyen (pero no se limitan a polímeros) tales como ésteres de celulosa, nylon, poliésteres, politetrafluoroetileno, fluoruro de polivinilideno, polipropileno, policarbonato, polisulfona y polietersulfona. Los componentes menores, tales como tensioactivos pueden ser agregados al filtro para mejorar la humectabilidad, o hacer que la membrana del filtro sea hidrófilo o hidrófobo (PDA, 1998).

Que la membrana del filtro sea hidrófoba significa que los poros de la membrana no son fácilmente penetrados por el agua o corrientes acuosas. Que la membrana del filtro sea hidrófila significa que los poros de ésta sean fácilmente penetrable por el agua o fluidos acuosos. Además, si el filtro es hidrófilo o hidrófobo afecta en gran medida su capacidad de servir adecuadamente en un determinado proceso. En general, los filtros hidrófilos se utilizan para los procesos de líquidos de base acuosa y filtros hidrófobos se utilizan para aplicaciones de disolvente, de ventilación y de gas (PDA, 1998). Existen filtros de poros cuyas dimensiones aumentan con la presión diferencial (típicamente los ovillados, fieltros de baja densidad, placas de celulosa, etc.) y filtros de poros fijos indeformables, en los cuales el tamaño de las aberturas no aumenta con la presión diferencial (PDA, 1998).

2. Configuración del filtro. Durante la evaluación del filtro, lo mejor es considerar todas las variables de proceso para que se pueda seleccionar la superficie del filtro adecuado al área y su configuración. Hay tres tipos básicos de configuraciones de filtro

generalmente aceptados para esterilizar productos: membranas de láminas, cápsulas premontadas y cartuchos de membrana (PDA, 1998).

3. Derrame de partículas. La contaminación por partículas del filtro y el proceso debe ser evaluada y considerada, ya que todos los filtros pueden arrojar partículas. Las pruebas se llevan a cabo en diversos caudales con el fin de seleccionar el filtro adecuado y establecer las variables de proceso (PDA, 1998).

4. Extractables. Los extractables son sustancias que pueden disolverse o extraerse de un sistema de filtros contaminando al fluido filtrado. Los contaminantes que se pueden incluir son: los agentes tensoactivos en el medio filtrante, residuos de producción, residuos químicos de esterilización, adhesivos o componentes de los materiales del filtro. Estos extractables pueden disminuirse al lavar el filtro con agua o con un solvente compatible con el proceso, antes de su uso (Mino, 2010).

5. Compatibilidad química. La compatibilidad química es definida como la habilidad de los materiales constructivos de un filtro para tratar productos para que la función del mismo no sea afectada adversamente y que el material filtrante no desprenda partículas o fibras o agregue extractables a la muestra que está siendo filtrada (Mino, 2010).

6. Compatibilidad física. El filtro a utilizar debe tener características físicas compatibles con el producto.

7. Estabilidad térmica. La estabilidad térmica se define como la habilidad del medio filtrante y sus componentes de mantener la integridad y funcionalidad a temperaturas elevadas. Ésta es importante cuando los filtros se someten a esterilización por vapor fluente o autoclave. Dicha estabilidad puede ser caracterizada determinando la máxima temperatura de operación bajo condiciones específicas (Mino, 2010).

8. Resistencia al estrés hidráulico. Durante la filtración del producto, el filtro será sometido a diferentes presiones. Éste puede experimentar diferenciales de presión bajos hasta extremadamente altas; esto debido a las características de procesamiento de productos (PDA, 1998).

9. Prueba de toxicidad. Los filtros no deben estar contruidos con materiales que son tóxicos o que afecten la calidad del producto en caso de que éste sea vertido en la corriente de fluido. Los proveedores de filtros suelen ofrecer datos de las pruebas de toxicidad que pueden aportar a los requisitos para la validación de los clientes (PDA, 1998).

10. Prueba bacteriana. El fabricante del filtro utiliza esta prueba para la clasificación de los filtros esterilizantes para saber si el filtro proporciona un efluente estéril con un mínimo de 10^7 células de *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146/cm² de superficie de filtración efectiva. Además, la prueba es necesaria para validar el proceso de filtración esterilizante de producto específico (PDA, 1998).

11. Prueba de integridad. Se requiere una prueba de integridad para todas las aplicaciones de filtración esterilizante. Las pruebas de integridad física se basan de la velocidad de flujo de gas a través de un filtro humedecido con un líquido adecuado (PDA, 1998).

D. Filtros de grado esterilizante

La calificación de extracción de una membrana de un tipo de filtro se refiere al tamaño o dimensión más estrecha de microorganismos y partículas eliminadas porel filtro, en lugar del tamaño real o morfología de la estructura porosa del filtro. La calificación industrialmente aceptada para una esterilización de filtro grado 0.2 o 0.22 micras, dependiendo del fabricante, está validado como la capacidad de eliminar 0.107 ufc/cm² de *B. diminuta* bajociertas condiciones extremas de procesamiento. Filtros,

como de 0.1 micrómetros, que demuestran la misma retención bacteriana puede ser clasificados como filtros de grado esterilizante (McBurnie y Bardo, 2004).

Al validar y realizar la filtración estéril es esencial identificar la carga biológica o microorganismo (s) endémicos en un proceso, para usar el grado del filtro que elimine cuantitativamente el microorganismo (s), y para demostrarla eliminación cuantitativa vía una prueba antes de utilizar el filtro en la producción. Para los fabricantes de filtros, un requisito imprescindible es el de proporcionar a los usuarios pruebas de integridad de filtro que sean razonablemente cómodas, seguras, y fáciles de realizar, los sellos y equipos del proceso. Filtros esterilizantes utilizados en líquidos se pueden analizar usando la prueba del punto de burbuja, prueba de flujo de difusivo o prueba de caída de presión. Filtros hidrófobos pueden ser probados con cualquiera de los métodos o mediante la prueba de intrusión de agua (McBurnie y Bardo, 2004).

E. Calificación de desempeño del filtro.

Los filtros deben ser calificados por el usuario para demostrar que su desempeño en el procesamiento cumplirá o excederá los requisitos mínimos del proceso. Los requisitos para calificación de desempeño son: caudales, rendimiento, presión y resistencia a la temperatura, filtro hidrófilo o hidrófobo, composición de la membrana, compatibilidad entre filtro y producto, capas de membrana de soporte, base o jaula; o-rings y carcasas (McBurnie y Bardo, 2004).

F. Ensayos de los cartuchos de membrana

1. Ensayo de punto de burbuja. La prueba de punto de burbuja se basa en el hecho de que el líquido es sostenido en los poros del filtro por la tensión superficial y las fuerzas capilares. La presión mínima requerida para forzar líquido fuera de los poros es una medida del diámetro de poro (Millipore, 1999).

Esta prueba permite relacionar el tamaño de poro con la presión a la que aparece el primer burbujeo continuo. Esta presión obedece una fórmula donde influyen la presión y

el tamaño del poro, la tensión superficial y el ángulo de contacto del menisco líquido que depende de la naturaleza del material filtrante así como del líquido(Mino, 2010).

2. Ensayo de flujo difusivo. A presiones de gas diferenciales por debajo del punto de burbuja, las moléculas de gas migran a través de los poros llenos de agua de una membrana húmeda siguiendo la Ley de Difusión de Fick(Millipore, 1999).

Esta ley enuncia que el flujo difusivo que atraviesa una superficie es directamente proporcional al gradiente de concentración (Universidad Complutense de Madrid, 2007).La tasa de flujo de difusión de gas para un filtro es proporcional a la presión diferencial y a al área de superficie total del filtro. A una presiónaproximadamente80%del punto de burbuja mínimo, el gas que se difunde en la membrana es medido para determinar la integridad del filtro (Millipore, 1999).

G. Normas nacionales e internacionales para productos farmacéuticos estériles.

Según el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.42:07 las operaciones de producción de estériles se deben realizar ya sea por producción aséptica, producción con esterilización final o producción con esterilización por filtración. Respecto al procesamiento aséptico y esterilización por filtración, el anexo 6 del informe 45 de la Organización Mundial de la Salud indica que:

1. El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de unproducto que se ensambla a partir de componentes, cada uno de los cuales ha sido esterilizado por uno de los métodos de esterilización o esterilización terminal por calor, calor húmedo, calor seco, radiación o por gases y fumigantes (WHO, 2011).

2. Las condiciones de trabajo deben evitar contaminación microbiana (WHO, 2011).

3. Para mantener la esterilidad de los componentes y el producto durante el procesamiento aséptico, especial atención debe prestarse a: el medio ambiente; el personal; las superficies críticas; esterilización de cierre y procedimientos de transferencia; el período máximo de retención del producto antes del llenado en el envase final; y el filtro esterilizante (WHO, 2011).

4. Ciertas soluciones y líquidos en los cuales no se puede realizar la esterilización final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con tamaño de poro de 0.22 micras (o menos), o con propiedad equivalente de retención de microorganismo de retención, en un recipiente previamente esterilizado. Estos filtros pueden eliminar bacterias y mohos, pero no todos los virus o micoplasmas. Se debe considerar la complementación del proceso de filtración con un grado de tratamiento térmico. La filtración por sí sola no se considera suficiente cuando la esterilización se realiza en el recipiente final solamente. De los métodos actualmente disponibles, se prefiere la esterilización con vapor (WHO, 2011).

5. En un tiempo previo al llenado se exhorta utilizar una capa de doble filtro o una segunda filtración a través de un filtro con mayor retención de microorganismos. La filtración esterilizante final debe llevarse a cabo lo más cerca posible al punto de llenado (WHO, 2011).

6. Las características de derramamiento de fibra por parte del filtro deben ser mínimas (casi cero). Filtros que contengan asbesto no deben utilizarse (WHO, 2011).

7. La integridad del filtro esterilizante debe ser verificado antes de su uso y debe ser confirmado inmediatamente después de su uso por un método apropiado, como la prueba del punto de burbuja, prueba de flujo difusivo o prueba de mantenimiento de presión (WHO, 2011).

8. El filtro no debería afectar al producto, ya sea mediante la eliminación de los ingredientes o por la liberación de sustancias en él (WHO, 2011).

MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Generales

a. Evaluar una metodología de trabajo para la selección de filtración en un área de producción de formas farmacéuticas estériles de bajo volumen.

b. Determinar los medios filtrantes específicos para cada solución individual de acuerdo del tamaño de lote, tiempo de filtración y características intrínsecas de las soluciones.

c. Establecer una metodología para la selección de filtros.

d. Generar información con fundamento científico para el proceso de filtración en la fabricación de productos estériles.

2. Específicos:

a. Desarrollar un procedimiento estándar de operación para la selección de filtros de cada producto.

b. Establecer los aspectos favorables y desfavorables del estudio de filtrabilidad de los tres productos.

c. Establecer la especificidad del medio filtrante para cada producto.

d. Optimizar la utilización de filtros para los productos en el área de producción estéril de bajo volumen.

B. Hipótesis

Cada tipo de membrana filtrante es compatible específicamente con un producto.

C. Variables

1. Independientes: Temperatura, fecha de fabricación y tamaño de lote.

2. Dependientes: Densidad, tensión superficial, tipo de matriz, característica acuosa y oleosa, equipo utilizado, tipo de filtro, tiempo y compatibilidad del material.
3. De control: presión y flujo.

D. Población y muestra.

1. Universo de trabajo o población meta: Los tres productos bajo estudio.
2. Muestra (población accesible): Se utilizarán tres lotes de tres productos del área de producción de formulas farmacéutica estériles de bajo volumen.

E. Procedimiento.

1. Revisión bibliográfica. Se revisaron: artículos científicos, libros, tesis y otros trabajos relacionados con el tema de selección de filtros. Además, se tomaron en cuenta las normas internacionales y nacionales correspondientes a la filtración esterilizante.

2. Elaboración del proyecto de filtrabilidad para la selección de filtros. Se elaboró un plan general para la selección de filtros. Se identificaron los tres productos de estudio y los filtros a utilizar. Se definieron los parámetros de estudio y los registros a realizar.

3. Controles en proceso para el estudio de filtrabilidad para la selección de filtros. Se diseñó un registro de proceso para las variables que se tomarán en cuenta durante la filtración realizada para cada lote trabajado. Ver Anexo No. 1.

4. Análisis de resultados para verificar que los filtros cumplan con los parámetros establecidos. Elaboración del Procedimiento Estándar Operativo para la selección de filtros.

5. Conclusiones y recomendaciones.

6. Elaboración del informe final.

F. Diseño de investigación.

El estudio de filtrabilidad se realizó con tres productos del área de producción estéril de la empresa.

Cuadro No. 1 Productos utilizados en el experimento.

Producto	Principio activo
Solución acuosa	Diclofenaco sódico
Multivitamínico	Cianocobalamina (Vitamina B12); Niacinamida; Dexpanthenol; Piridoxina Clorhidrato (Vitamina B6); Riboflavina 5-Fosfato Sódico (Vit.B2); Tiamina Clorhidrato ; (Vitamina B1); Colecalciferol Cristales (Vit. D); Vitamina A Palmitato 1.7mUI/G; Vitamina E Acetato Alfa Tocoferilo Oleosa; Aceite De Castor 35 (Cremophor El); Alcohol Bencílico.
Suspensión acuosa	Tobramicina estéril

Se seleccionaron tres productos para realizar el proyecto. El proceso de filtración esterilizante se llevó a cabo utilizando dos medios filtrantes distintos. Luego, se realizó la prueba de filtrabilidad, tomando en cuenta las variables de proceso, para establecer la especificidad del medio filtrante. A partir de los resultados obtenidos, se identificó el medio filtrante adecuado para el producto. Se elaboró la metodología de trabajo con el fin de optimizar la utilización de filtros en dichos productos. Ver Anexo No. (2).

El estudio se llevó a cabo utilizando metodologías de filtrabilidad con modelo de filtración de reducción de tamaño a presión constante. Las lecturas de la velocidad de flujo se tomaron a presión constante. Se midió el flujo (mL/min), volumen (mL), temperatura (°C), presión (Psi) y el tiempo (min). Este estudio proporcionó información para evaluar el nivel del filtrado que será adecuado para asegurar un producto estéril. Dos diferentes rangos de retención se utilizarán para esta caracterización. Los filtros que se utilizaron fueron los que la compañía proveedora de filtro sugiere trabajar.

G. Análisis estadístico.

El análisis se efectuó mediante estadística descriptiva. Los datos se presentarán mediante tablas y gráficas.

IV. MARCO OPERATIVO

A. Recabación y tratamiento de los datos.

Los datos necesarios para el estudio de filtrabilidad para la selección de filtros fueron realizados por la autora de este trabajo, juntamente con el personal del área de producción de estériles de la empresa en estudio. Se realizaron registros de los resultados de los controles en proceso para cada lote en estudio.

B. Recursos (o medios).

1. Recursos humanos:

Autora: Danini Contreras

Asesor: Lic. Germán Parra. Gerente de Planta. UNIPHARM S.A.

Colaboradores:

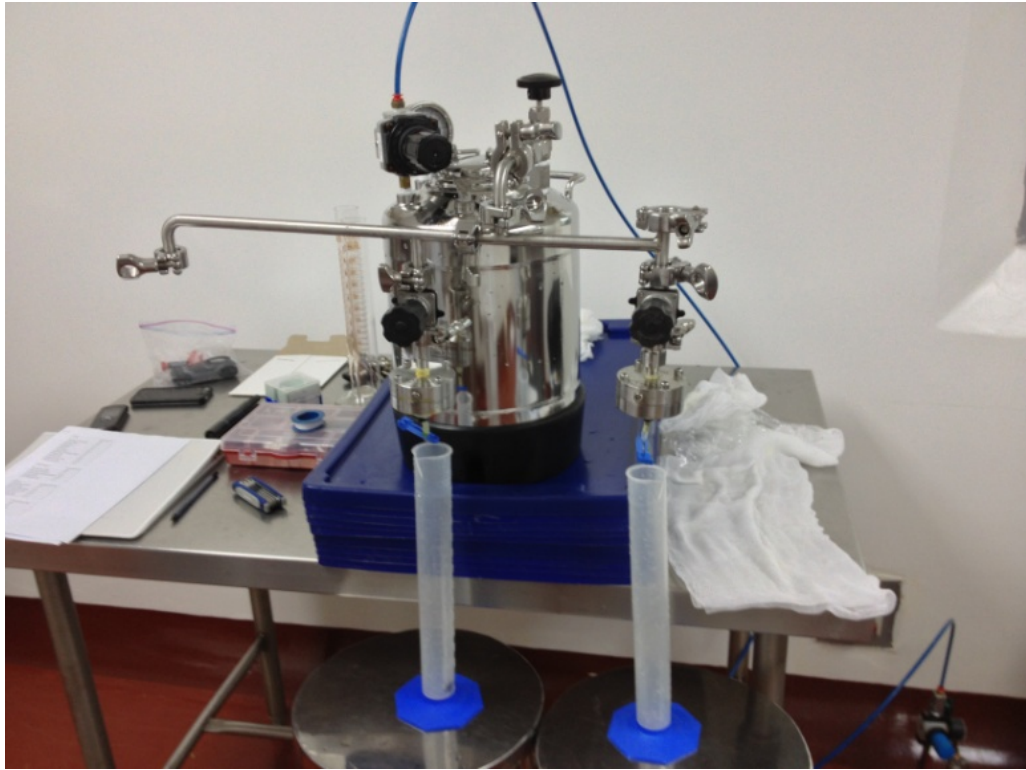
- Jefe de Inyectables. UNIPHARM S.A.
- Ing. Melvin Martínez. Grupo COMERRSA.

2. Recursos materiales:

- Materiales bibliográficos: libros, revistas, manuales, capacitaciones e internet
- Materiales: computadora, paquete estadístico (Microsoft Excel 2007), material de escritorio.
- Equipo para efectuar el control de proceso: Densitometro 30XP y Potenciómetro Mettler.

Equipo para prueba de filtrabilidad PALL: Tanque para presurizar de 50 litros, 1 Manifold de 3 unidades con conexiones clamp, 3 Holderfilter para membrana p/n FTK100A, 1 Housing para filtro de 2.5 pulgadas diámetro para pre filtración p/n IDLD01GN16H, 1 paquetes de membranas de 47mm, 1 Mangueras de 5/8 de Polipropileno, Juego de válvulas conexiones Clamp, varias probetas y gas nitrógeno.

Figura No. 4 Equipo utilizado para realizar las pruebas de filtrabilidad



C. Aspecto económicos

Los costos de los servicios y materiales necesarios para el desarrollo del trabajo de investigación fueron asumidos por la empresa de estudio; por acuerdos de confidencialidad no se puede proporcionar el detalle de estos. La estudiante se encargó únicamente de su transporte y material de escritorio necesario.

V. RESULTADOS

Cuadro No. 2 Densidad y pH de los productos.

Producto	Densidad (g/cm ³)	pH
Solución acuosa (Diclofenaco sódico)	0.983	13.31
Multivitamínico	1.044	4.12
Suspensión acuosa (Tobramicina estéril)	1.019	5.84

Cuadro No. 3 Flux promedio y Nivel de saturación promedio para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ® y Fluorodyne ® EX EDF.

Filtro	Nivel de saturación (L/m ²) promedio	Flux (LMH) promedio
Suporlife ®	478.44	2866.95
Fluorodyne ® EX EDF	218.14	1387.04

Cuadro No. 4 Flux promedio y Nivel de saturación promedio para el multivitamínico utilizando el filtro Suporlife ® y Fluorodyne ® EX EDF.

Filtro	Nivel de saturación (L/m ²) promedio	Flux (LMH) promedio
Suporlife ®	649.22	3829.01
Fluorodyne ® EX EDF	642.00	3357.46

Cuadro No. 5 Flux promedio y Nivel de saturación promedio para la suspensión acuosa (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Suporlife ® y Fluorodyne ® EX EDF.

Filtro	Nivel de saturación (L/m ²) promedio	Flux (LMH) promedio
Suporlife ®	42.33	1259.95
Fluorodyne ® EX EDF	107.86	4217.27

Figura No. 1 Flux vs. Nivel de saturación para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ® a 30 psig y 23°C.

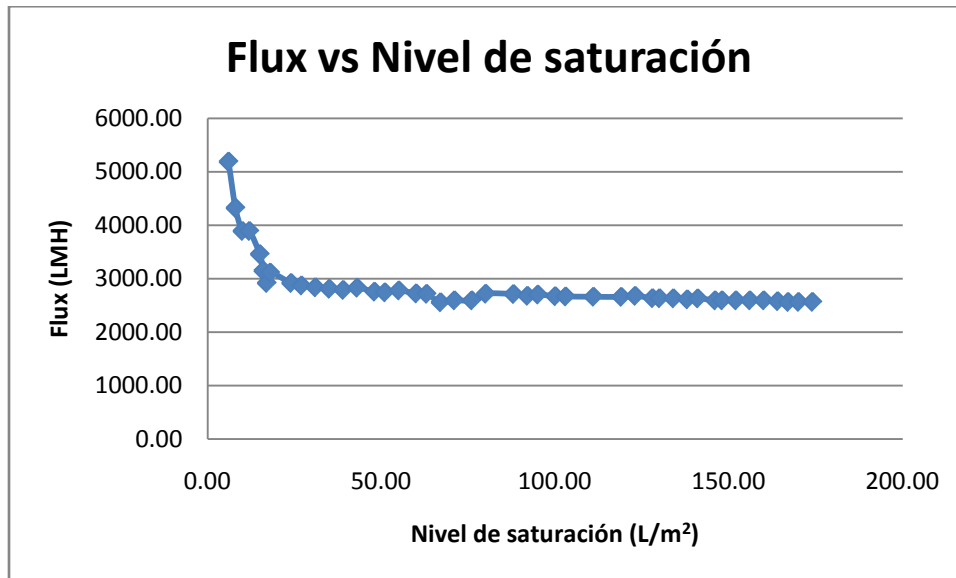


Figura No. 2 Flux vs. Nivel de saturación para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF a 30 psig y 23°C.

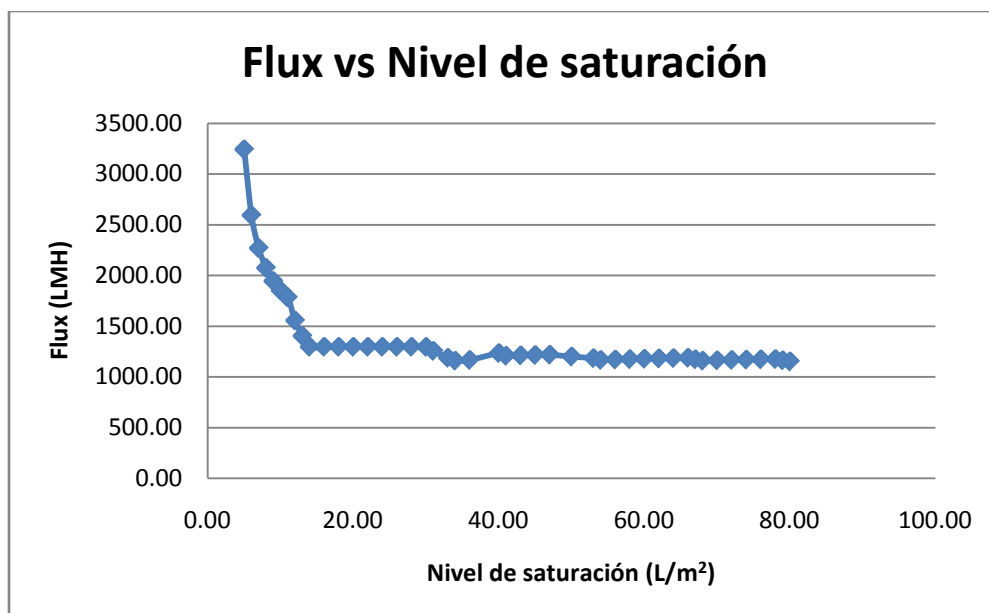


Figura No. 3 Flux vs. Nivel de saturación para el multivitamínico utilizando el filtro Suporlife ® a 30psig y 23°C.

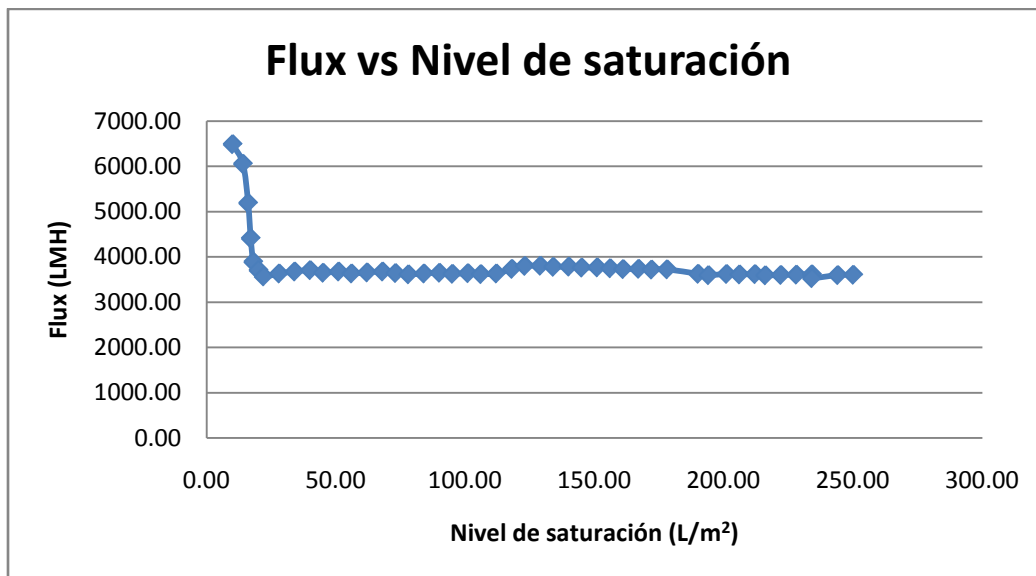


Figura No. 4 Flux vs Rendimiento para el multivitamínico utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDFA 30psi y 23°C.

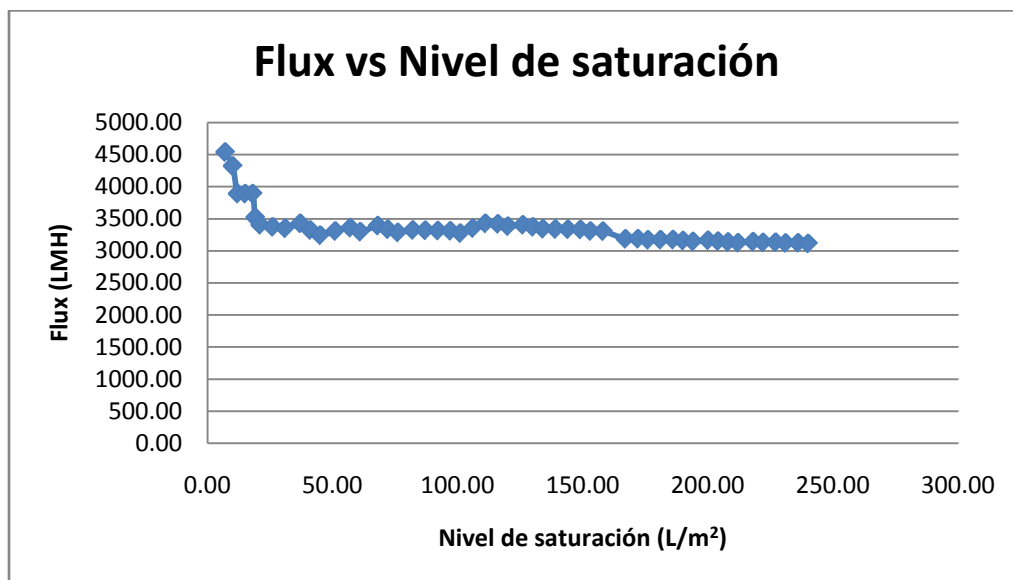


Figura No. 5 Flux vs. Nivel de saturación para la suspensión acuosa (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Suporlife ® a 30 psi y 23°C.

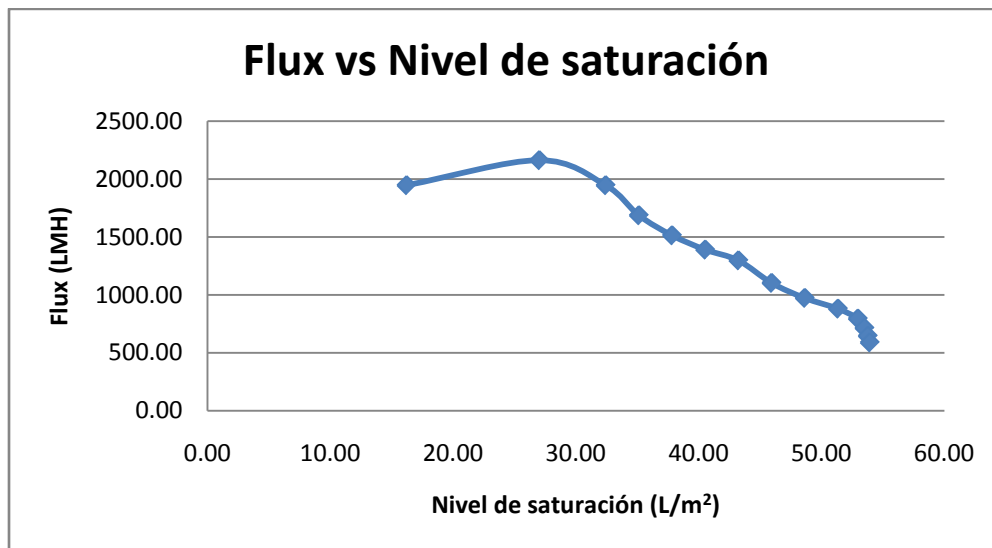
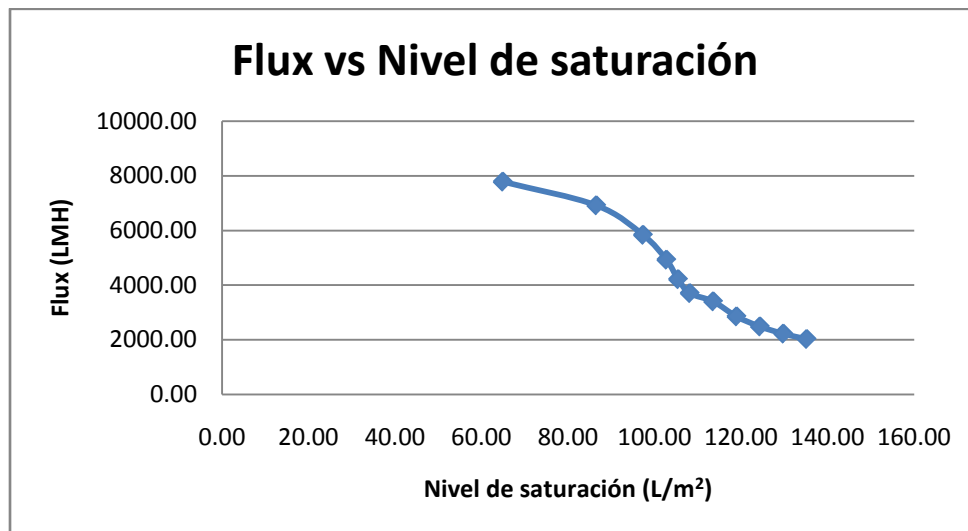


Figura No. 6 Flux vs Nivel de saturación para la suspensión acuosa (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF a 30psi y 23°C.



Cuadro No. 6 Escalabilidad de los filtros para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) de 50L.

Parámetros	Filtro Suporlife ® de 10 pulgadas	Filtro Fluorodyne ® EX EDF de 5 pulgadas
Tiempo (min)	60	30
Flujo escalable (L/min)	0.83	1.67
Volumen por área (L/m ²)	333.33	94.34
Flux con tiempo (L/min/ m ²)	5.56	3.14

Se utilizaron las Ecuaciones No. 5, No. 6 y No. 7 del Anexo No.7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 7 Escalabilidad de los filtros para el multivitamínico de 400L.

Parámetros	Filtro Suporlife ® de 10 pulgadas	Filtro Fluorodyne ® EX EDF de 5 pulgadas
Tiempo (min)	30	30
Flujo escalable (L/min)	13.33	13.33
Volumen por área (L/m ²)	754.72	754.72
Flux con tiempo (L/min/ m ²)	25.16	25.16

Se utilizaron las Ecuaciones No. 5, No. 6 y No. 7 del Anexo No.7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 8 Escalabilidad de los filtros para la suspensión acuosa (Tobramicina estéril) de 20L.

Parámetros	Filtro Suporlife ® de 10 pulgadas	Filtro Fluorodyne ® EX EDF de 5 pulgadas
Tiempo (min)	15	15
Flujo escalable (L/min)	1.33	1.33
Volumen por área (L/m ²)	37.74	37.74
Flux con tiempo (L/min/ m ²)	2.52	2.52

Se utilizaron las Ecuaciones No. 5, No. 6 y No. 7 del Anexo No. 7 para realizar los cálculos.

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se realizó la prueba de filtrabilidad utilizando una metodología a presión constante en tres productos: solución acuosa (Diclofenaco sódico), multivitamínico y suspensión acuosa (Tobramicina estéril). Se utilizaron dos filtros para realizar la prueba: Suporlife ® y Fluorodyne ® EX EDF con área filtrante de 0.000185 m^2 . Se utilizó una presión de 30 psig y temperatura de 23°C . Después de obtener los resultados a pequeña escala, se realizó la prueba de escalabilidad para adecuar los resultados al lote de producción de cada producto.

La solución acuosa (Diclofenaco sódico) con densidad de 0.983 g/cm^3 y pH de 13.31, obtuvo un nivel de saturación promedio de 478.44 L/m^2 y flux promedio de 2866.95 LMH utilizando el filtro Suporlife ® filtrando un volumen de 178.00 ml en 22.50 min . Al utilizar el filtro Fluorodyne ® EX EDF, el nivel de saturación promedio fue 218.14 L/m^2 y flux promedio de 1387.04 LMH filtrando así 80.00 ml en 22.50 min . En la Figura No. 1 se puede observar que el flux fue mayor mientras se saturaba el filtro (Nivel de saturación) al utilizar Suporlife ® que en Fluorodyne ® EX EDF (Figura No. 2). El pH de la solución influye en la compatibilidad química de los filtros. Suporlife ® es compatible con pH alto y bajo y es hidrofílico mientras Fluorodyne ® EX EDF tiene un prefiltro compatible con un pH alto o bajo y su filtro final es compatible únicamente con pH bajo aunque ambos son hidrofílicos. Es por esto que al utilizar Suporlife ® se obtuvo un mejor flux ya que la solución acuosa era más compatible químicamente con este filtro. Al realizar la prueba de escalabilidad se obtuvo un flujo escalable de 0.83 L/min (60min) para Suporlife ® y para Fluorodyne ® EX EDF 1.67 L/min (30min).

El multivitamínico con densidad de 1.044 g/cm^3 y 4.12 pH alcanzó un nivel de saturación promedio de 649.22 L/m^2 y flux promedio de 3829.01 LMH utilizando el filtro Suporlife ®, filtrando 250.00 ml en 22.50 min . Al utilizar el filtro Fluorodyne ® EX EDF, el nivel de saturación promedio fue 642.00 L/m^2 y flux promedio de 3357.46 LMH , filtrando 240.00 ml en 25.00 min . En la Figura No. 3 se puede observar que el flux fue mayor mientras se saturaba el filtro utilizando Suporlife ® que al usar Fluorodyne ® EX EDF en la Figura No. 4. que a pesar que Suporlife ® inició con un flux más alto que Fluorodyne ® EX EDF, el nivel de saturación tuvo un comportamiento similar por el

hecho que el pH era compatible con los filtros. Al realizar la prueba de escalabilidad se obtuvo un flujo escalable de 13.33 L/m^2 para ambos filtros.

La suspensión acuosa (Tobramicina estéril) con densidad de 1.019 g/cm^3 y 5.84 pH alcanzó un nivel de saturación promedio de 42.33 L/m^2 y flux promedio de 1259.95 LMH utilizando el filtro Suporlife ®, filtrando 9.98 mL en 5.50 min . Al utilizar el filtro Fluorodyne ® EX EDF, el nivel de saturación promedio fue 642.00 L/m^2 y flux promedio de 3357.46 LMH , filtrando 25 mL en 5.00 min . En la Figura No. 5 se puede observar que el flux fue menor mientras se saturaba el filtro utilizando Suporlife ® que al utilizar Fluorodyne ® EX EDF (Figura No. 6). A diferencia de los demás productos, éste se filtró mejor con Fluorodyne ® EX EDF pues al observar la Figura No. 6, el flux fue mayor desde el inicio, al igual que el nivel de saturación. Esta suspensión, por sus propiedades inherentes (un excipiente del producto fue un factor en este caso), tuvo una mejor compatibilidad química con Fluorodyne ® EX EDF. Sin embargo, la prueba de escalabilidad se obtuvo un flujo escalable 1.33 L/min en un tiempo de 15 minutos para ambos filtros.

La prueba de escalabilidad se realizó a partir de los resultados obtenidos en la prueba de filtrabilidad. Se escalaron los tamaños de las membranas utilizadas en esa prueba para que se pueda definir el tamaño de membrana de los filtros Suporlife ® y Fluorodyne® EX EDF en su presentación industrial. En este caso, se optó por un filtro Suporlife ® de 10 pulgadas y un Fluorodyne ® de 5 pulgadas , ambos con área filtrante efectiva de 0.53 m^2 .

Las pruebas realizadas son parte de un modelo técnico empleado que se logra con mayor facilidad y con datos evidentes y repetitivos que la selección de un filtro se logra con la determinación del flux y la afinidad de la membrana contra el pH de la solución, valores que en el modelo tradicional en el lugar de trabajo no son tenidos en cuenta.

Es importante resaltar que de acuerdo a la hipótesis planteada, las pruebas de filtrabilidad son indispensables y necesarias, más allá de la información que traen todos los catálogos de los proveedores de filtros. Finalmente en estos catálogos hay curvas y caudales de flujo, pero detalles técnicos como la influencia del pH, la saturación y las interacciones de producto con la membrana filtrante solo se logran realizando estos ensayos.

Además, la prueba de filtrabilidad se logra hacer en corto tiempo para seleccionar los filtros para las líneas de producción con alta seguridad de su escalabilidad en planta,

lo cual es una reducción de costos clara y contribuye al adecuado diseño y/o rediseño de procesos de esterilización filtrante.

VII. CONCLUSIONES

- Se estableció a través de la Prueba de Filtrabilidad un medio filtrante específico para cada producto bajo estudio.
- La solución acuosa (Diclofenaco sódico) (50L) puede filtrarse a 30 psig y 23°C utilizando el filtro Suporlife ® de 10 pulgadas con flujo de 0.83 L/min (60min) y para Fluorodyne ® EX EDF de 5 pulgadas con flujo de 1.67 L/min (30min).
- El multivitamínico (400L) puede filtrarse a 30 psig y 23°C utilizando el filtro Suporlife ® de 10 pulgadas con flujo de 13.33 L/min (30min) y para Fluorodyne ® EX EDF de 5 pulgadas con flujo de 13.33 L/min (30min).
- La suspensión acuosa (20L) puede filtrarse a 30 psig y 23°C utilizando el filtro Suporlife ® de 10 pulgadas con flujo de 1.33 L/min (30min) y para Fluorodyne ® EX EDF de 5 pulgadas con flujo de 1.33 L/min (30min).
- Los parámetros de pH, presión constante, densidad del producto a filtrar y el área efectiva filtrante son determinantes para la adecuada selección de un sistema de filtración.
- El caudal y el nivel de la saturación de la membrana son determinantes para establecer el sistema de filtración.
- El ensayo de filtrabilidad no es un ensayo costoso porque permite diseñar adecuadamente los sistemas de filtración teniendo el equipo de filtrabilidad que permite la determinación de la membrana filtrante para el producto sin tener que probar por ensayo o error.

VIII. RECOMENDACIONES

- Los resultados obtenidos son específicos para los parámetros establecidos en el estudio, sin embargo se puede modificar la presión constante (psig) para hacer un estudio comparativo de la optimización de los filtros.
- Se pueden utilizar otros filtros para realizar la prueba de filtrabilidad ya que los seleccionados fueron recomendados por el proveedor de filtros.
- Con los resultados obtenidos, se abre paso para realizar el proceso de validación de los sistemas filtrantes específicos para los tres productos bajo estudio.
- Para que se puede continuar con los ensayos de filtrabilidad, los cuales resultan ser menos costosos que las técnicas tradicionales de ensayo y error para la selección de filtros en la industria, es necesario adquirir el equipo de filtrabilidad.
- Se puede realizar la prueba de filtrabilidad con filtros de distintos fabricantes al tener el equipo de filtrabilidad.
- Es necesario que el personal tenga una capacitación técnica para realizar las pruebas de filtrabilidad, así mismo del equipo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Árchila, Roberto. 2004. *Validación del proceso de empaque de comprimidos en una compañía farmacéutica en Guatemala*. Tesis Universidad del Valle de Guatemala, Guatemala. 54 pp.
2. Castro, L. 2013. Escalabilidad. About. Estados Unidos de América.
<http://aprenderinternet.about.com/od/ConceptosBasico/g/Escalabilidad.htm>
3. Colombia. 2002. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. *Manual de normas técnicas de calidad guía técnica de análisis*. Colombia, Ministerio de Salud Pública. 37 pp.
4. Costa, J. 2005. *Suspensión*. Diccionario de Química Física. Universidad de Barcelona. Editorial Díaz de Santos. Pp. 559
5. Covo M., 2010. *Apuntes sobre filtración de fluidos en la industria farmacéutica*. 1ª edición. Buenos Aires, EDICIONES VR S.A. 71 pp.
6. Cuba. 2000. Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos. *Buenas prácticas para la fabricación de productos estériles*. Cuba, Ministerio de Salud Pública. 19pp
7. *Difusion - ley de fick*. 2007. Universidad Complutense de Madrid. España.
<http://pendientedemigracion.ucm.es/info/termo/PDFS/practica7.pdf>
8. España, 2010. Subdirección General de Inspección y Control De Medicamentos. *Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. Anexo I*. España, Ministerio de Sanidad y Política Social. 23 pp.
http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/14_anexo-1.pdf
9. Gonzáles, Claudio. 2005. *Validación retrospectiva y control estadístico de procesos en la industria farmacéutica*. Tesis Universidad de Chile, Santiago de Chile. 56 pp.
http://www.tesis.uchile.cl/tesis/uchile/2005/gonzalez_c/sources/gonzalez_c.pdf
10. *Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice*. 2004. Food and Drug Association. United States of America. 59 pp.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070342.pdf>
11. Kotz, J., Treichel, P. yWeiver, G. 2005. *Química y reactividad química*. Editorial Thomson. Pp. 15
12. Martin, Jeralod. 2009. <<Consideraciones sobre la re-utilización de filtros de grado esterilizante>>. *PharmaceuticalTechnology* Edición Sudamérica 97: 58-72

13. McBurnie, Leesa; Bardo, Barry. 2004. *Validation of Sterile Filtration*. United States of America. 23 pp.
14. Montgomery, Douglas. 1991. *Introducción al Control Estadístico de la Calidad*. México, grupo editorial Iberoamericana. 65-112 pp
15. Millipore. 1999. *Filter Integrity Test Methods*. United States of America. 12 pp.
16. Pall Corporation. 2011. *Introduction to Filterability Testing*. United States of America. 37 pp.
17. Pall Corporation. 2011. *Suporlife® 200*. Pall Corporation. USA. 3Pp.
18. Pall Corporation. 2011. *Fluorodyne® EX EDF*. Pall Corporation. USA. 3 Pp.
19. Parenteral Drug Association (PDA). 1998. *PDA Technical Report #26. Sterilizing Filtration of Liquids*. 51 pp.
20. Parenteral Drug Association (PDA). 2008. *PDA Technical Report #26. Volumen 62. No. S-5. Sterilizing Filtration of Liquids*. 3-5 pp.
21. Paucar, C. 2007. *Soluciones*. Universidad Nacional de Colombia. Colombia.
<http://www.unalmed.edu.co/~cgpaucar/Soluciones.pdf>
22. Pharmaceutical Inspection Convention Secretariat. 2011. *Recommendation on the validation of aseptic processes*. 16 pp.
23. *Productos farmacéuticos, Medicamentos de uso humano, Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica*. Reglamento Técnico Centroamericano. 71pp
24. Ríos, Jean. 2007. *Validación preliminar del proceso de llenado aséptico en el área de inyectables del Laboratorio Vicar Farmacéutica S.A*. Tesis Pontificia Universidad Javeriana. Colombia.
<http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis32.pdf>
25. Robainas, Y. *et al.* 2007. <<Evaluación de cápsulas de sorbatan P en la filtración esterilizante del IFA HBsAg>>. *Sociedad Cubana de Bioingeniería*. T046: 1-4
[http://www.pall.com/pdfs/Biopharmaceuticals/Articulo_Pall_-_Jerold_Martin_en_Pharmaceutical .pdf](http://www.pall.com/pdfs/Biopharmaceuticals/Articulo_Pall_-_Jerold_Martin_en_Pharmaceutical.pdf)

26. World Health Organization (WHO). 2013. *Monographs: Dosage forms: General monographs: Parenteral preparations*. Third Supplement to the Fourth Edition of The International Pharmacopoeia. Switzerland.
<http://apps.who.int/phint/en/p/docf/>
27. World Health Organization (WHO). 2011. *WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations*. Forty Fifth Report. Switzerland. 428 pp.

X ANEXOS
ANEXO
NO. 1

REGISTRO DE LOS CONTROLES DEL PROCESO

Fecha:	Producto:	No. de lote:	Filtro:
--------	-----------	--------------	---------

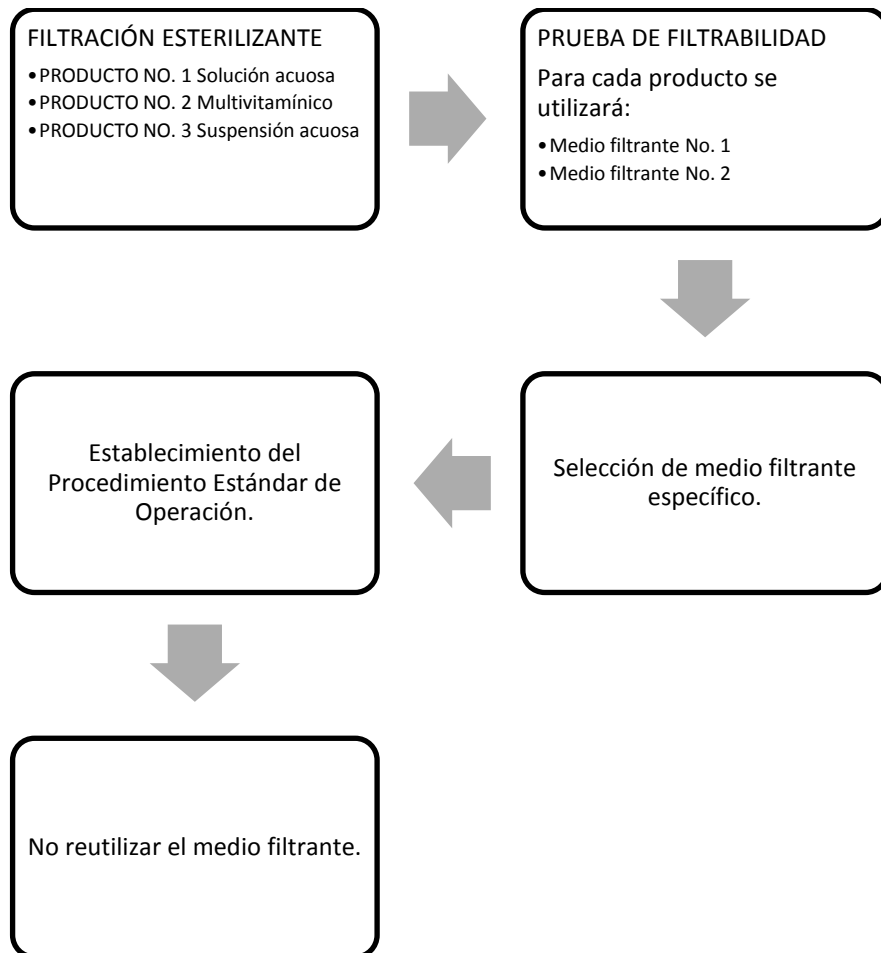
Pruebas a realizar

Tiempo (min)	Masa de filtrado (mL)	Presión (psi)	Flujo (mL/min)	Temperatura (°C)

OBSERVACIONES: _____

ANEXO
NO. 2

Figura No. 5 Procedimiento para la selección de filtros de tres productos estériles.



ANEXO

NO. 3

Cuadro No. 9 Características físicas de los filtros utilizados.

Filtro	Membrana filtrante	Capacidad de retención (micras)	Área filtrante (m ²)	Área filtrante efectiva (m ²)	Tamaño de la membrana (mm)	Máxima presión diferencial (psi)	Temperatura máxima (°C)	Compatibilidades
Suporlife ®	Polietersulfonahidrofílica	0.2	0.000185	0.15 para cartucho de 5 pulgadas o 0.53 para cartucho de 10 pulgadas	47.00	60 a temperatura ambiente	60	pH alto y bajo Hidrofílico
Fluorodyne EX EDF ®	Prefiltro: Polietersulfonahidrofílico asimétrico Filtro final: Fluoruro de polivinilideno	0.2	0.000185	0.53 para cartucho de 5 pulgadas o 1.1 para cartucho de 10 pulgadas	47.00	80 a 40°C 58 a 80°C	80	Prefiltro: pH alto, pH bajo e hidrofílico Filtro final: bajo pH e hidrofílico

(PallCorporation, 2011)

ANEXO

NO. 4

Cuadro No. 10 Volumen requerido para la prueba de filtrabilidad de la solución acuosa (Diclofenaco sódico).

Filtro	Tamaño de lote (L)	Área efectiva del filtro (m ²)	Área del disco (m ²)	Volumen a utilizar (mL)
Suporlife ®	50	0.15	0.000185	61.00
Fluorodyne EX EDF ®	50	0.53	0.000185	17.45

Se utilizó la Ecuación No. 1 Anexo No. 7

Cuadro No. 11 Volumen requerido para la prueba de filtrabilidad del multivitamínico.

Filtro	Tamaño de lote (L)	Área efectiva del filtro (m ²)	Área del disco (m ²)	Volumen a utilizar (mL)
Suporlife ®	400	0.15	0.000185	148.0
Fluorodyne EX EDF ®	400	1.10	0.000185	67.0

Se utilizó la Ecuación No. 1 Anexo No. 7

Cuadro No. 12 Volumen requerido para la prueba de filtrabilidad de la suspensión acuosa (Tobramicina estéril).

Filtro	Tamaño de lote (L)	Área efectiva del filtro (m ²)	Área del disco (m ²)	Volumen a utilizar (mL) (L/área efectiva/área del disco)
Suporlife ®	20	0.53	0.000185	6.98
Fluorodyne EX EDF ®	20	0.53	0.000185	6.98

Se utilizó la Ecuación No. 1 Anexo No. 7

ANEXO

NO. 5

Cuadro No. 13 Registro de los controles en proceso para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Fluorodyne ®EX EDF.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Solución acuosa (Diclofenaco sódico)		Número de lote: 5020134013	Filtro: Fluorodyne ®EX EDF
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psig)	Temperatura (°C)
0.25	4.00	16.00	30.00	23.00
0.50	5.00	10.00	30.00	23.00
0.75	6.00	8.00	30.00	23.00
1.00	7.00	7.00	30.00	23.00
1.25	8.00	6.40	30.00	23.00
1.50	9.00	6.00	30.00	23.00
1.75	10.00	5.71	30.00	23.00
2.00	11.00	5.50	30.00	23.00
2.50	12.00	4.80	30.00	23.00
3.00	13.00	4.33	30.00	23.00
3.50	14.00	4.00	30.00	23.00
4.00	16.00	4.00	30.00	23.00
4.50	18.00	4.00	30.00	23.00
5.00	20.00	4.00	30.00	23.00
5.50	22.00	4.00	30.00	23.00
6.00	24.00	4.00	30.00	23.00
6.50	26.00	4.00	30.00	23.00
7.00	28.00	4.00	30.00	23.00
7.50	30.00	4.00	30.00	23.00
8.00	31.00	3.88	30.00	23.00
9.00	33.00	3.67	30.00	23.00
9.50	34.00	3.58	30.00	23.00

Cuadro No. 13 Registro de los controles en proceso para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Fluorodyne ®EX EDF.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Solución acuosa (Diclofenaco sódico)		Número de lote: 5020134013	Filtro: Fluorodyne EX EDF ®
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psig)	Temperatura (°C)
10.00	36.00	3.60	30.00	23.00
10.50	40.00	3.81	30.00	23.00
11.00	41.00	3.73	30.00	23.00
11.50	43.00	3.74	30.00	23.00
12.00	45.00	3.75	30.00	23.00
12.50	47.00	3.76	30.00	23.00
13.50	50.00	3.70	30.00	23.00
14.50	53.00	3.66	30.00	23.00
15.00	54.00	3.60	30.00	23.00
15.50	56.00	3.61	30.00	23.00
16.00	58.00	3.63	30.00	23.00
16.50	60.00	3.64	30.00	23.00
17.00	62.00	3.65	30.00	23.00
17.50	64.00	3.66	30.00	23.00
18.00	66.00	3.67	30.00	23.00
18.50	67.00	3.62	30.00	23.00
19.00	68.00	3.58	30.00	23.00
19.50	70.00	3.59	30.00	23.00

Cuadro No. 13 Registro de los controles en proceso para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Fluorodyne ®EX EDF.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Solución acuosa (Diclofenaco sódico)		Número de lote: 5020134013	Filtro: Fluorodyne EX EDF ®
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psig)	Temperatura (°C)
20.00	72.00	3.60	30.00	23.00
20.50	74.00	3.61	30.00	23.00
21.00	76.00	3.62	30.00	23.00
21.50	78.00	3.63	30.00	23.00
22.00	79.00	3.59	30.00	23.00
22.50	80.00	3.56	30.00	23.00

Cuadro No. 14 Registro de los controles en proceso para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ®.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Solución acuosa (Diclofenaco sódico)		Número de lote: 5020133874	Filtro: Suporlife ®
Tiempo (s)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psig)	Temperatura (°C)
0.25	6.00	24.00	30.00	23.00
0.50	8.00	16.00	30.00	23.00
0.75	10.00	13.33	30.00	23.00
1.00	12.00	12.00	30.00	23.00
1.25	15.00	12.00	30.00	23.00
1.50	16.00	10.67	30.00	23.00
1.75	17.00	9.71	30.00	23.00
2.00	18.00	9.00	30.00	23.00
2.50	24.00	9.60	30.00	23.00
3.00	27.00	9.00	30.00	23.00
3.50	31.00	8.86	30.00	23.00
4.00	35.00	8.75	30.00	23.00
4.50	39.00	8.67	30.00	23.00
5.00	43.00	8.60	30.00	23.00
5.50	48.00	8.73	30.00	23.00
6.00	51.00	8.50	30.00	23.00
6.50	55.00	8.46	30.00	23.00
7.00	60.00	8.57	30.00	23.00
7.50	63.00	8.40	30.00	23.00
8.00	67.00	8.38	30.00	23.00
9.00	71.00	7.89	30.00	23.00
9.50	76.00	8.00	30.00	23.00

Cuadro No. 14 Registro de los controles en proceso para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ®.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha:15/10/2013	Producto: Solución acuosa (Diclofenaco sódico)		Número de lote:5020133874	Filtro: Suporlife ®
Tiempo (s)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psig)	Temperatura (°C)
10.00	80.00	8.00	30.00	23.00
10.50	88.00	8.38	30.00	23.00
11.00	92.00	8.36	30.00	23.00
11.50	95.00	8.26	30.00	23.00
12.00	100.00	8.33	30.00	23.00
12.50	103.00	8.24	30.00	23.00
13.50	111.00	8.22	30.00	23.00
14.50	119.00	8.21	30.00	23.00
15.00	123.00	8.20	30.00	23.00
15.50	128.00	8.26	30.00	23.00
16.00	130.00	8.13	30.00	23.00
16.50	134.00	8.12	30.00	23.00
17.00	138.00	8.12	30.00	23.00
17.50	141.00	8.06	30.00	23.00
18.00	146.00	8.11	30.00	23.00
18.50	148.00	8.00	30.00	23.00
19.00	152.00	8.00	30.00	23.00
19.50	156.00	8.00	30.00	23.00

Cuadro No. 14 Registro de los controles en proceso para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ®.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha:15/10/2013	Producto: Solución acuosa (Diclofenaco sódico)		Número de lote:5020133874	Filtro: Suporlife ®
Tiempo (s)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psig)	Temperatura (°C)
20.00	160.00	8.00	30.00	23.00
20.50	164.00	8.00	30.00	23.00
21.00	167.00	7.95	30.00	23.00
21.50	170.00	7.91	30.00	23.00
22.00	174.00	7.91	30.00	23.00
22.50	178.00	7.91	30.00	23.00

Cuadro No. 15 Registro de los controles en proceso para el Multivitamínico utilizando el filtro Suporlife®.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Multivitamínico		Número de lote: 5020133874	Filtro: Suporlife®
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psig)	Temperatura (°C)
0.25	6.00	24.00	30.00	23.00
0.50	10.00	20.00	30.00	23.00
0.75	14.00	18.67	30.00	23.00
1.00	16.00	16.00	30.00	23.00
1.25	17.00	13.60	30.00	23.00
1.50	18.00	12.00	30.00	23.00
1.75	20.00	11.43	30.00	23.00
2.00	22.00	11.00	30.00	23.00
2.50	28.00	11.20	30.00	23.00
3.00	34.00	11.33	30.00	23.00
3.50	40.00	11.43	30.00	23.00
4.00	45.00	11.25	30.00	23.00
4.50	51.00	11.33	30.00	23.00
5.00	56.00	11.20	30.00	23.00
5.50	62.00	11.27	30.00	23.00
6.00	68.00	11.33	30.00	23.00
6.50	73.00	11.23	30.00	23.00
7.00	78.00	11.14	30.00	23.00
7.50	84.00	11.20	30.00	23.00
8.00	90.00	11.25	30.00	23.00

Cuadro No. 15 Registro de los controles en proceso para el Multivitamínico utilizando el filtro Suporlife®.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Multivitamínico		Número de lote: 5020133874	Filtro: Suporlife®
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psig)	Temperatura (°C)
8.50	95.00	11.18	30.00	23.00
9.00	101.00	11.22	30.00	23.00
9.50	106.00	11.16	30.00	23.00
10.00	112.00	11.20	30.00	23.00
10.25	118.00	11.51	30.00	23.00
10.50	123.00	11.71	30.00	23.00
11.00	129.00	11.73	30.00	23.00
11.50	134.00	11.65	30.00	23.00
12.00	140.00	11.67	30.00	23.00
12.50	145.00	11.60	30.00	23.00
13.00	151.00	11.62	30.00	23.00
13.50	156.00	11.56	30.00	23.00
14.00	161.00	11.50	30.00	23.00
14.50	167.00	11.52	30.00	23.00
15.00	172.00	11.47	30.00	23.00
15.50	178.00	11.48	30.00	23.00
17.00	190.00	11.18	30.00	23.00
17.50	194.00	11.09	30.00	23.00
18.00	201.00	11.17	30.00	23.00
18.50	206.00	11.14	30.00	23.00
19.00	212.00	11.16	30.00	23.00
19.50	216.00	11.08	30.00	23.00
20.00	222.00	11.10	30.00	23.00

Cuadro No. 15 Registro de los controles en proceso para el Multivitamínico utilizando el filtro Suporlife®.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Multivitamínico		Número de lote: 5020133874	Filtro: Suporlife®
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Temperatura (°C)	Presión (psi)
20.50	228.00	11.12	30.00	23.00
21.00	234.00	11.14	30.00	23.00
21.50	234.00	10.88	30.00	23.00
22.00	244.00	11.09	23.00	30.00
22.50	250.00	11.11	23.00	30.00

Cuadro No. 16 Registro de los controles en proceso para el Multivitamínico utilizando el filtro Fluorodyne® EX EDF.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Multivitamínico		Número de lote: 5020133874	Filtro: Fluorodyne® EX EDF
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psi)	Temperatura (°C)
0.25	5.00	20.00	30.00	23.00
0.50	7.00	14.00	30.00	23.00
0.75	10.00	13.33	30.00	23.00
1.00	12.00	12.00	30.00	23.00
1.25	15.00	12.00	30.00	23.00
1.50	18.00	12.00	30.00	23.00
1.75	19.00	10.86	30.00	23.00
2.00	21.00	10.50	30.00	23.00
2.50	26.00	10.40	30.00	23.00
3.00	31.00	10.33	30.00	23.00
3.50	37.00	10.57	30.00	23.00
4.00	41.00	10.25	30.00	23.00
4.50	45.00	10.00	30.00	23.00
5.00	51.00	10.20	30.00	23.00
5.50	57.00	10.36	30.00	23.00
6.00	61.00	10.17	30.00	23.00
6.50	68.00	10.46	30.00	23.00
7.00	72.00	10.29	30.00	23.00
7.50	76.00	10.13	30.00	23.00

Cuadro No. 16 Registro de los controles en proceso para el Multivitamínico utilizando el filtro Fluorodyne® EX EDF.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Multivitamínico		Número de lote: 5020133874	Filtro: Fluorodyne® EX EDF
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psi)	Temperatura (°C)
8.00	82.00	10.25	30.00	23.00
8.50	87.00	10.24	30.00	23.00
9.00	92.00	10.22	30.00	23.00
9.50	97.00	10.21	30.00	23.00
10.00	101.00	10.10	30.00	23.00
10.25	106.00	10.34	30.00	23.00
10.50	111.00	10.57	30.00	23.00
11.00	116.00	10.55	30.00	23.00
11.50	120.00	10.43	30.00	23.00
12.00	126.00	10.50	30.00	23.00
12.50	130.00	10.40	30.00	23.00
13.00	134.00	10.31	30.00	23.00
13.50	139.00	10.30	30.00	23.00
14.00	144.00	10.29	30.00	23.00
14.50	149.00	10.28	30.00	23.00
15.00	153.00	10.20	30.00	23.00
15.50	158.00	10.19	30.00	23.00
17.00	167.00	9.82	30.00	23.00
17.50	172.00	9.83	30.00	23.00

Cuadro No. 16 Registro de los controles en proceso para el Multivitamínico utilizando el filtro Fluorodyne® EX EDF.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 15/10/2013	Producto: Multivitamínico		Número de lote: 5020133874	Filtro: Fluorodyne® EX EDF
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psi)	Temperatura (°C)
18.00	176.00	9.78	30.00	23.00
18.50	181.00	9.78	30.00	23.00
19.00	186.00	9.79	30.00	23.00
19.50	190.00	9.74	30.00	23.00
20.00	194.00	9.70	30.00	23.00
20.50	200.00	9.76	30.00	23.00
21.00	204.00	9.71	30.00	23.00
21.50	208.00	9.67	30.00	23.00
22.00	212.00	9.64	30.00	23.00
22.50	218.00	9.69	30.00	23.00
23.00	222.00	9.65	30.00	23.00
23.50	227.00	9.66	30.00	23.00
24.00	231.00	9.63	30.00	23.00
24.50	236.00	9.63	30.00	23.00
25.00	240.00	9.60	30.00	23.00

Cuadro No. 17 Controles en proceso de la suspensión acuosa (Tobramicina estéril)utilizando el filtro Suporlife ®.

REGISTRO DE CONTROLES EN PROCESO				
Fecha:	Producto:		Número de Lote:	Filtro: Suporlife ®
16/10/2013	Suspensión acuosa (Tobramicina estéril)		5020133696	
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psi)	Temperatura (°C)
0.25	2.00	8.00	30.00	23.00
0.50	3.00	6.00	30.00	23.00
0.75	5.00	6.67	30.00	23.00
1.00	6.00	6.00	30.00	23.00
1.25	6.50	5.20	30.00	23.00
1.50	7.00	4.67	30.00	23.00
1.75	7.50	4.29	30.00	23.00
2.00	8.00	4.00	30.00	23.00
2.50	8.50	3.40	30.00	23.00
3.00	9.00	3.00	30.00	23.00
3.50	9.50	2.71	30.00	23.00
4.00	9.80	2.45	30.00	23.00
4.50	9.90	2.20	30.00	23.00
5.00	9.95	1.99	30.00	23.00
5.50	9.98	1.81	30.00	23.00

Cuadro No. 18 Controles en proceso de la suspensión (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF.

REGISTRO DE LOS CONTROLES EN PROCESO				
Fecha: 16/10/2013	Producto: Suspensión acuosa (Tobramicina estéril)		Número de lote: 5020133696	Filtro: Fluorodyne ® EX EDF
Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Presión (psi)	Temperatura (°C)
0.25	8.00	0.00	30.00	23.00
0.50	12.00	24.00	30.00	23.00
0.75	16.00	21.33	30.00	23.00
1.00	18.00	18.00	30.00	23.00
1.25	19.00	15.20	30.00	23.00
1.50	19.50	13.00	30.00	23.00
1.75	20.00	11.43	30.00	23.00
2.00	21.00	10.50	30.00	23.00
2.50	22.00	8.80	30.00	23.00
3.00	23.00	7.67	30.00	23.00
3.50	24.00	6.86	30.00	23.00
4.00	25.00	6.25	30.00	23.00

ANEXO

NO. 6

Cuadro No. 19 Nivel de saturación (L/m²) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ®.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación(L/m ²)	Flux (LMH)
0.25	6.00	0.00	0.00	0.00
0.50	8.00	16.00	43.24	5189.19
0.75	10.00	13.33	54.05	4324.32
1.00	12.00	12.00	64.86	3891.89
1.25	15.00	12.00	81.08	3891.89
1.50	16.00	10.67	86.49	3459.46
1.75	17.00	9.71	91.89	3150.58
2.00	18.00	9.00	97.30	2918.92
2.50	24.00	9.60	129.73	3113.51
3.00	27.00	9.00	145.95	2918.92
3.50	31.00	8.86	167.57	2872.59
4.00	35.00	8.75	189.19	2837.84
4.50	39.00	8.67	210.81	2810.81
5.00	43.00	8.60	232.43	2789.19
5.50	48.00	8.73	259.46	2830.47
6.00	51.00	8.50	275.68	2756.76
6.50	55.00	8.46	297.30	2744.28
7.00	60.00	8.57	324.32	2779.92
7.50	63.00	8.40	340.54	2724.32
8.00	67.00	8.38	362.16	2716.22
9.00	71.00	7.89	383.78	2558.56
9.50	76.00	8.00	410.81	2594.59
10.00	80.00	8.00	432.43	2594.59
10.50	88.00	8.38	475.68	2718.15
11.00	92.00	8.36	497.30	2712.53
11.50	95.00	8.26	513.51	2679.20

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No.7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 19 Nivel de saturación (L/m²) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Suporlife ®.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación (L/m ²)	Flux (LMH)
12.00	100.00	8.33	540.54	2702.70
12.50	103.00	8.24	556.76	2672.43
13.50	111.00	8.22	600.00	2666.67
14.50	119.00	8.21	643.24	2661.70
15.00	123.00	8.20	664.86	2659.46
15.50	128.00	8.26	691.89	2678.29
16.00	130.00	8.13	702.70	2635.14
16.50	134.00	8.12	724.32	2633.91
17.00	138.00	8.12	745.95	2632.75
17.50	141.00	8.06	762.16	2613.13
18.00	146.00	8.11	789.19	2630.63
18.50	148.00	8.00	800.00	2594.59
19.00	152.00	8.00	821.62	2594.59
19.50	156.00	8.00	843.24	2594.59
20.00	160.00	8.00	864.86	2594.59
20.50	164.00	8.00	886.49	2594.59
21.00	167.00	7.95	902.70	2579.15
21.50	170.00	7.91	918.92	2564.42
22.00	174.00	7.91	940.54	2565.11
22.50	178.00	7.91	962.16	2565.77

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No.7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 20 Nivel de saturación (L/m²) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación(L/m ²)	Flux (LMH)
0.25	4.00	0.00	0.00	0.00
0.50	5.00	10.00	27.03	3243.24
0.75	6.00	8.00	32.43	2594.59
1.00	7.00	7.00	37.84	2270.27
1.25	8.00	6.40	43.24	2075.68
1.50	9.00	6.00	48.65	1945.95
1.75	10.00	5.71	54.05	1853.28
2.00	11.00	5.50	59.46	1783.78
2.50	12.00	4.80	64.86	1556.76
3.00	13.00	4.33	70.27	1405.41
3.50	14.00	4.00	75.68	1297.30
4.00	16.00	4.00	86.49	1297.30
4.50	18.00	4.00	97.30	1297.30
5.00	20.00	4.00	108.11	1297.30
5.50	22.00	4.00	118.92	1297.30
6.00	24.00	4.00	129.73	1297.30
6.50	26.00	4.00	140.54	1297.30
7.00	28.00	4.00	151.35	1297.30
7.50	30.00	4.00	162.16	1297.30
8.00	31.00	3.88	167.57	1256.76
9.00	33.00	3.67	178.38	1189.19
9.50	34.00	3.58	183.78	1160.74
10.00	36.00	3.60	194.59	1167.57
10.50	40.00	3.81	216.22	1235.52
11.00	41.00	3.73	221.62	1208.85
11.50	43.00	3.74	232.43	1212.69
12.00	45.00	3.75	243.24	1216.22
12.50	47.00	3.76	254.05	1219.46
13.50	50.00	3.70	270.27	1201.20
14.50	53.00	3.66	286.49	1185.46
15.00	54.00	3.60	291.89	1167.57
15.50	56.00	3.61	302.70	1171.75
16.00	58.00	3.63	313.51	1175.68
16.50	60.00	3.64	324.32	1179.36
17.00	62.00	3.65	335.14	1182.83
17.50	64.00	3.66	345.95	1186.10
18.00	66.00	3.67	356.76	1189.19
18.50	67.00	3.62	362.16	1174.58

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No. 7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 20 Nivel de saturación (L/m^2) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Diclofenaco sódico) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación (L/m^2)	Flux (LMH)
19.00	68.00	3.58	367.57	1160.74
19.50	70.00	3.59	378.38	1164.24
20.00	72.00	3.60	389.19	1167.57
20.50	74.00	3.61	400.00	1170.73
21.00	76.00	3.62	410.81	1173.75
21.50	78.00	3.63	421.62	1176.62
22.00	79.00	3.59	427.03	1164.62
22.50	80.00	3.56	432.43	1153.15

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No. 7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 21 Nivel de saturación (L/m²) y Flux (LMH) para el multivitamínico utilizando el filtro Suporlife ®.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación (L/m ²)	Flujo (LMH)
0.25	6.00	0.00	0.00	0.00
0.50	10.00	20.00	54.05	6486.49
0.75	14.00	18.67	75.68	6054.05
1.00	16.00	16.00	86.49	5189.19
1.25	17.00	13.60	91.89	4410.81
1.50	18.00	12.00	97.30	3891.89
1.75	20.00	11.43	108.11	3706.56
2.00	22.00	11.00	118.92	3567.57
2.50	28.00	11.20	151.35	3632.43
3.00	34.00	11.33	183.78	3675.68
3.50	40.00	11.43	216.22	3706.56
4.00	45.00	11.25	243.24	3648.65
4.50	51.00	11.33	275.68	3675.68
5.00	56.00	11.20	302.70	3632.43
5.50	62.00	11.27	335.14	3656.02
6.00	68.00	11.33	367.57	3675.68
6.50	73.00	11.23	394.59	3642.41
7.00	78.00	11.14	421.62	3613.90
7.50	84.00	11.20	454.05	3632.43
8.00	90.00	11.25	486.49	3648.65
8.50	95.00	11.18	513.51	3624.80
9.00	101.00	11.22	545.95	3639.64
9.50	106.00	11.16	572.97	3618.78
10.00	112.00	11.20	605.41	3632.43
10.25	118.00	11.51	637.84	3733.68
10.50	123.00	11.71	664.86	3799.23
11.00	129.00	11.73	697.30	3803.44
11.50	134.00	11.65	724.32	3779.08
12.00	140.00	11.67	756.76	3783.78
12.50	145.00	11.60	783.78	3762.16
13.00	151.00	11.62	816.22	3767.15
13.50	156.00	11.56	843.24	3747.75

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No.7 para realizar los cálculos

Cuadro No. 22 Nivel de saturación (L/m²) y Flux (LMH) para el multivitamínico utilizando el filtro Suporlife ®.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación (L/m ²)	Flujo (LMH)
14.00	161.00	11.50	870.27	3729.73
14.50	167.00	11.52	902.70	3735.32
15.00	172.00	11.47	929.73	3718.92
15.50	178.00	11.48	962.16	3724.50
17.00	190.00	11.18	1027.03	3624.80
17.50	194.00	11.09	1048.65	3595.37
18.00	201.00	11.17	1086.49	3621.62
18.50	206.00	11.14	1113.51	3611.40
19.00	212.00	11.16	1145.95	3618.78
19.50	216.00	11.08	1167.57	3592.52
20.00	222.00	11.10	1200.00	3600.00
20.50	228.00	11.12	1232.43	3607.12
21.00	234.00	11.14	1264.86	3613.90
21.50	234.00	10.88	1264.86	3529.86
22.00	244.00	11.09	1318.92	3597.05
22.50	250.00	11.11	1351.35	3603.60

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No.7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 23 Rendimiento (L/m^2) y Flux (LMH) para el multivitamínico utilizando el filtro Fluordyne® EX EDF.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación (L/m^2)	Flux (LMH)
0.25	5.00	0.00	0.00	0.00
0.50	7.00	14.00	37.84	4540.54
0.75	10.00	13.33	54.05	4324.32
1.00	12.00	12.00	64.86	3891.89
1.25	15.00	12.00	81.08	3891.89
1.50	18.00	12.00	97.30	3891.89
1.75	19.00	10.86	102.70	3521.24
2.00	21.00	10.50	113.51	3405.41
2.50	26.00	10.40	140.54	3372.97
3.00	31.00	10.33	167.57	3351.35
3.50	37.00	10.57	200.00	3428.57
4.00	41.00	10.25	221.62	3324.32
4.50	45.00	10.00	243.24	3243.24
5.00	51.00	10.20	275.68	3308.11
5.50	57.00	10.36	308.11	3361.18
6.00	61.00	10.17	329.73	3297.30
6.50	68.00	10.46	367.57	3392.93
7.00	72.00	10.29	389.19	3335.91
7.50	76.00	10.13	410.81	3286.49
8.00	82.00	10.25	443.24	3324.32
8.50	87.00	10.24	470.27	3319.55
9.00	92.00	10.22	497.30	3315.32
9.50	97.00	10.21	524.32	3311.52
10.00	101.00	10.10	545.95	3275.68
10.25	106.00	10.34	572.97	3353.99
10.50	111.00	10.57	600.00	3428.57
11.00	116.00	10.55	627.03	3420.15
11.50	120.00	10.43	648.65	3384.25
12.00	126.00	10.50	681.08	3405.41
12.50	130.00	10.40	702.70	3372.97
13.00	134.00	10.31	724.32	3343.04
13.50	139.00	10.30	751.35	3339.34

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No.7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 23 Nivel de saturación (L/m^2) y Flux (LMH) para el multivitamínico utilizando el filtro Fluorodyne® EX EDF.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación (L/m^2)	Flux (LMH)
14.00	144.00	10.29	778.38	3335.91
14.50	149.00	10.28	805.41	3332.71
15.00	153.00	10.20	827.03	3308.11
15.50	158.00	10.19	854.05	3306.02
17.00	167.00	9.82	902.70	3186.01
17.50	172.00	9.83	929.73	3187.64
18.00	176.00	9.78	951.35	3171.17
18.50	181.00	9.78	978.38	3173.12
19.00	186.00	9.79	1005.41	3174.96
19.50	190.00	9.74	1027.03	3160.08
20.00	194.00	9.70	1048.65	3145.95
20.50	200.00	9.76	1081.08	3164.14
21.00	204.00	9.71	1102.70	3150.58
21.50	208.00	9.67	1124.32	3137.65
22.00	212.00	9.64	1145.95	3125.31
22.50	218.00	9.69	1178.38	3142.34
23.00	222.00	9.65	1200.00	3130.43
23.50	227.00	9.66	1227.03	3132.83
24.00	231.00	9.63	1248.65	3121.62
24.50	236.00	9.63	1275.68	3124.10
25.00	240.00	9.60	1297.30	3113.51

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No.7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 24 Nivel de saturación (L/m^2) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Suporlife®.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación (L/m^2)	Flux (LMH)
0.25	2.00	0.00	0.00	0
0.50	3.00	6.00	16.22	1945.95
0.75	5.00	6.67	27.03	2162.16
1.00	6.00	6.00	32.43	1945.95
1.25	6.50	5.20	35.14	1686.49
1.50	7.00	4.67	37.84	1513.51
1.75	7.50	4.29	40.54	1389.96
2.00	8.00	4.00	43.24	1297.30
2.50	8.50	3.40	45.95	1102.70
3.00	9.00	3.00	48.65	972.97
3.50	9.50	2.71	51.35	880.31
4.00	9.80	2.45	52.97	794.59
4.50	9.90	2.20	53.51	713.51
5.00	9.95	1.99	53.78	645.41
5.50	9.98	1.81	53.95	588.50

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No.7 para realizar los cálculos.

Cuadro No. 25 Nivel de saturación (L/m²) y Flux (LMH) para la solución acuosa (Tobramicina estéril) utilizando el filtro Fluorodyne ® EX EDF.

Tiempo (min)	Volumen (mL)	Flujo (mL/min)	Nivel de saturación (L/m ²)	Flux (LMH)
0.25	8.00	0.00	0.00	0.00
0.50	12.00	24.00	64.86	7783.78
0.75	16.00	21.33	86.49	6918.92
1.00	18.00	18.00	97.30	5837.84
1.25	19.00	15.20	102.70	4929.73
1.50	19.50	13.00	105.41	4216.22
1.75	20.00	11.43	108.11	3706.56
2.00	21.00	10.50	113.51	3405.41
2.50	22.00	8.80	118.92	2854.05
3.00	23.00	7.67	124.32	2486.49
3.50	24.00	6.86	129.73	2223.94
4.00	25.00	6.25	135.14	2027.03

Se utilizó la Ecuación No. 3 y Ecuación No. 4 Anexo No. 7 para realizar los cálculos.

ANEXO

NO. 7

Cuadro No. 26 Ecuaciones utilizadas en la Prueba de Filtrabilidad.

Cálculo	No. de Ecuación	Ecuación
Volumen requerido para la Prueba de Filtrabilidad	1	$\frac{\text{volumen (mL)}}{\text{área efectiva del filtro (m}^2\text{)}} \text{ (área del disco filtrante(m}^2\text{))}$
Flujo	2	$\frac{\text{volumen (mL/L)}}{\text{tiempo (min/hra)}}$
Nivel de saturación	3	$\frac{\text{volumen (mL/L)}}{\text{área del disco filtrante (m}^2\text{)}}$
Flux	4	$\frac{\text{flujo } (\frac{L}{\text{hra}})}{\text{área del disco filtrante (m}^2\text{)}}$
Flujo escalable	5	$\frac{\text{tamaño de lote (L)}}{\text{tiempo deseado de proceso (min)}}$
Volumen por área	6	$\frac{\text{tamaño de lote (L)}}{\text{área del filtro seleccionado (m}^2\text{)}}$
Flux con tiempo	7	$\frac{\text{Flujo escalable (LMH)}}{\text{área del filtro seleccionado (m}^2\text{)}}$

XVII GLOSARIO

1. Adsorción: la retención de solutos, partículas coloidales suspendidas en contacto con superficies de fluido, por ejemplo, las superficies de los poros en la filtraciónmembranas (PDA, 2008).
2. Afluente: El líquido que fluye en un paso de proceso (PDA, 2008).
3. Área filtrante efectiva: El área de la superficie total del filtro disponible para el fluido de proceso (PDA, 2008).
4. Aséptico: libre de microorganismos que producen enfermedades (PDA, 2008).
5. Cápsula: un dispositivo de filtro o montaje autónomo(PDA, 2008).
6. Cartucho: un filtro que requiere una carcasa para su uso (PDA, 2008).
7. Compatibilidad: prueba de que no existe ninguna interacción adversa entre el filtro y el fluido de proceso (PDA, 2008).
8. Densidad: relación entre la masa de un objeto y su volumen (Kotz, Treichel y Weiver, 2005)
9. Efluente: el líquido que fluye fuera de un paso de proceso (PDA, 2008).
10. Endotoxina: los lipopolisacáridos de las paredes celulares de las bacterias, el más potente de los cuales se derivan de organismos Gram-negativos (PDA, 2008).
11. Escalabilidad:es un término usado en tecnología para referirse a la propiedad de aumentar la capacidad de trabajo o de tamaño de un sistema sin comprometer su funcionamiento y calidad normales (Castro, 2013).
12. Esterilización: proceso validado que sirve para hacer que un producto esté libre de microorganismos viables (PDA, 2008).
13. Extractables: extractables son sustancias que pueden disolverse o extraerse de un sistema de filtros contaminando al fluido filtrado (Mino, 2010).
14. Filtrabilidad: estudio realizado a pequeña escala que determina la idoneidad del filtro; de ser así, el filtro o combinación de estos que cumplan con condiciones de proceso de escala y requisitos del usuario final (PallCorporation, 2011).
15. Filtración: remoción de partículas de un fluido, sea líquido o gas, por el paso del mismo a través de un medio permeable (material poroso o fibroso) (Mino, 2010).
16. Filtración esterilizante es el proceso de eliminación de todos los microorganismos, excepto los virus, a partir de un fluido (PDA, 1998).

17. Filtro: Un dispositivo que se utiliza para eliminar las partículas de una corriente de fluido en proceso que consta de un medio poroso y una estructura de soporte (PDA, 2008).
18. Filtro grado esterilizante: un filtro que elimina, con reproducibilidad, los microorganismos de prueba a partir de la corriente de proceso, produciendo un filtrado estéril (PDA, 2008).
19. Flujo: La velocidad volumétrica de flujo de una solución, expresado en unidades de volumen por unidad de tiempo (PDA, 2008).
20. Flujo difusivo: el movimiento de un gas disuelto a través de una membrana mojada basado en la concentración diferencial (PDA, 2008).
21. Flux: flujo por unidad de área superficial, comúnmente expresado en litros por metro cuadrado de área filtrante por hora (LMH) (Pall Corporation, 2011).
22. Hidrofilico: Un filtro que se va a mojar con soluciones acuosas para permitir el flujo a un diferencial de presión bajo (PDA, 2008).
23. Hidrófobo: Un filtro que repele fluidos acuosos de alta tensión superficial y por lo tanto no puede ser humedecido a menos sometido a un diferencial de alta presión (PDA, 2008).
24. Intercepción directa: las partículas con diámetros más grandes que el diámetro de poro del filtro que no pasan a través del filtro (PDA, 2008).
25. Prueba de integridad: Una prueba física no destructiva que se puede correlacionar a la capacidad de retención bacteriana de un filtro / conjunto del filtro (PDA, 2008).
26. Medio filtrante: el material poroso que retiene partículas cuando un fluido pasa a durante el proceso de filtración (PDA, 2008).
27. Membrana: Un medio delgado, microporoso utilizado para eliminar partículas y microorganismos de un fluido bajo presión (PDA, 2008).
28. Módulo: Elemento filtrante que se incorpora en un cartucho o cápsula (PDA, 2008).
29. Nivel de saturación: la cantidad de solución que pasa a través de un filtro. Se describe como volumen a través del área de la membrana (PDA, 2008).
30. Poro: El canal (es) / ruta (s) en una membrana donde se puede pasar un fluido (PDA, 2008).

31. Presión: fuerza aplicada por unidad de área (PDA, 2008).
32. Solución: una mezcla homogénea de sustancias que consiste en un solvente y uno o más solutos (Paucar, 2007).
33. Suspensión: líquido o gas que contiene partículas finas de un sólido dispersas (Costa, 2005).
34. Tensión superficial: la tendencia de la superficie de un líquido a contraerse para el área más pequeña posible en condiciones definidas (PDA, 2008).
35. Torta: los sólidos depositados en el lado aguas arriba del medio filtrante (PDA, 2008).