



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA**

**“ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TRES FORMULACIONES
MAGISTRALES DE IVERMECTINA COMERCIALIZADAS EN
LA CIUDAD DE LIMA, 2020”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTORES:

Bach. SANCHEZ PILLACA, LIZBETH

Bach. TITO QUISPE, LUZ MERY

ASESOR:

Dr. SAMANIEGO JOAQUIN, JHONNEL WILLIAMS

LIMA – PERÚ

2021

El presente trabajo lo dedicamos a Dios, por bendecir cada uno de nuestros logros, Asimismo a nuestros padres, por ser nuestros principales motores para seguir esforzándonos, de igual modo a todos nuestros familiares y amigos que nos acompañan en la realización de esta importante etapa de ser profesionales

Agradecemos a la Universidad María Auxiliadora, por abrirnos las puertas para obtener el título profesional. Asimismo, a nuestro asesor Dr. Jhonnell Samaniego Joaquin, por su interés y apoyo constante en la culminación del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Resumen.....	viii
Abstrac.....	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
III. RESULTADOS	16
IV. DISCUSIÓN	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
ANEXOS.....	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1	Muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente...	16
Tabla N° 2	Muestras de ivermectina solución oral procesadas a los 15 días	18
Tabla N° 3	Descripción del pH de las muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente y después de 15 días.....	20
Tabla N° 4	Descripción del dosaje de las muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente y después de 15 días.....	22
Tabla N° 5	Descripción organoléptica de las muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente y después de 15 días.....	24

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Grafica N° 1	Muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente: Dosaje Vs pH	17
Grafica N° 2	Muestras de ivermectina solución oral procesadas a los 15 días: Dosaje Vs pH.....	19
Grafica N° 3	Descripción del pH de las muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente y después de 15 días.....	21
Grafica N° 4	Descripción del dosaje de las muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente y después de 15 días.....	23

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Instrumento de recolección de datos	17
Anexo B. Consentimiento informado.....	19
Anexo C. Matriz de consistencia	20
Anexo D. Operacionalización de variables	21
Anexo E. Evidencia del trabajo de campo	21

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la estabilidad de tres formulaciones magistrales de ivermectina gotas comercializadas en la Ciudad de Lima, en comparación con la muestra comercial de referencia. El estudio tuvo un enfoque cualitativo, cuyo diseño metodológico fue no experimental, descriptivo. Además, fue de corte transversal. Se analizaron tres formulaciones magistrales, la muestra 01 proveniente de una entidad prestadora de salud estatal, la muestra 02 y la muestra 03 proveniente de una Farmacia especializada y la muestra 04 comercial de referencia, comercializadas en la Ciudad de Lima. Para el estudio de estabilidad se analizaron: características organolépticas: color, olor, sabor; grado de transparencia; determinación del pH y dosaje del P.A. En cuanto a los resultados: Las formulaciones magistrales conservadas a 50 °C y 75% de humedad presentaron cambios en sus características organolépticas, como: presencia de algunas partículas visibles ligeramente blancas, líquido transparente ligeramente amarilla y suspensión con presencia de gránulos blanquecinos y amarillos. Luego de transcurridos 15 días a 50 °C y 75% de humedad, el pH de las formulaciones magistrales disminuyó manteniendo su acidez a 50 °C y 75% de humedad, las formulaciones magistrales presentaron una ligera disminución de la concentración del principio activo, lo cual indica inestabilidad química. Se concluye que las condiciones de conservación y/o almacenamiento y el tiempo transcurrido desde la preparación de las formulaciones magistrales influyen en la estabilidad del producto, acortando su tiempo de vida útil.

Palabras clave: Estabilidad, fórmulas magistrales, ivermectina.

ABSTRAC

The objective of this study was to evaluate the stability of three magisterial formulations of Ivermectin drops marketed in the City of Lima, in comparison with the commercial reference sample. The study had a qualitative approach, whose methodological design was non-experimental, descriptive. In addition, it was cross-sectional. Three magisterial formulations were analyzed, sample 01 from a state health provider, sample 02 and sample 03 from a specialized pharmacy and reference commercial sample 04, marketed in the City of Lima. For the stability study, the following were analyzed: organoleptic characteristics: color, smell, taste; degree of transparency; determination of the pH and dosage of the P.A. Regarding the results: The magisterial formulations kept at 50 ° C and 75% humidity showed changes in their organoleptic characteristics, such as: presence of some slightly white visible particles, slightly yellow transparent liquid and suspension with the presence of whitish and yellow granules. After 15 days at 50 ° C and 75% humidity, the pH of the magisterial formulations decreased maintaining its acidity. At 50 ° C and 75% humidity, the magisterial formulations showed a slight decrease in the concentration of the active principle, which indicates chemical instability. It is concluded that the conservation and / or storage conditions and the time elapsed since the preparation of the magisterial formulations influence the stability of the product, shortening its useful life.

Keywords: Stability, Magisterial Formulas, Ivermectin.

I. INTRODUCCIÓN

En Wuhan, provincia de Hubei (China) se comenzaron a identificar una serie de casos de neumonía, los cuales fueron comunicados a la OMS el 31 de diciembre del 2019, en vista que los episodios comenzaron a ser frecuentes y en diversos lugares, solicitaron que se anudasen fuerza a nivel mundial para la realización de diversos estudios preliminares, los cuales revelaron que el agente causal de dichas infecciones era un nuevo coronavirus denominado SRAS-CoV-2, el cual se caracteriza por estar cubierto de ARN, pertenecer a la familia Coronaviridae, de orden Nidovirales, con una capacidad de esparcirse generosamente en animales y entre los seres humanos, originando en este último grupo, una afección multisistémica que van desde una gripe común hasta la muerte” (1). A la fecha continúa siendo una incógnita el reconocimiento del origen de dicho virus, sin embargo, considerando que diversos estudios revelan que esta nueva clase de coronavirus es idéntica a nivel del genoma en más del 90 % al coronavirus de murciélago, se presume que probablemente estos sean el reservorio primario del virus (2). Cabe mencionar que, según la epidemiología, la transmisión del SRAS-CoV-2; conocido popularmente como COVID-19, se transmite principalmente a partir de personas que presentan síntomas, principalmente por esparcir micro-gotas respiratorias; también porque pese a las restricciones, tienen contacto directo con personas infectadas; o por tener contacto con superficies u objetos contaminados” (3). Asimismo, se evidencia que alrededor del 80% de los pacientes infectados con COVID-19 suelen presentar sintomatología leve o moderado, el 15% presenta enfermedad grave siendo necesario recurrió a oxigenoterapia y solo un 5% puede llegar a una enfermedad crítica presentando complicaciones como de saturación por debajo del 92%, septicemia, choque séptico, tromboembolia, lesiones renales y cardíacas agudas. También se evidencia que el padecimiento de factores de riesgo como: hipertensión, edad avanzada, cardiopatías, enfermedades inmunodeprimidas como el cáncer, obesidad, entre otros, se asocian a una mayor mortalidad. (4) Lamentablemente pese a gran riesgo que implica la pandemia y el incremento progresivo de la producción científica, aún es escaso el conocimiento que se tiene sobre la eficacia terapéutica y lograr detener la progresión de la enfermedad (4,5).

Con respecto a los posibles tratamientos farmacológicos para controlar la infección por COVID-19, aún es insuficiente, incluso una gran mayoría es considerada de baja calidad, científicos hacen mención a terapias antivirales en pacientes graves por esta enfermedad, dieron un resultado ambiguo y contradictorio. Del mismo modo, estudios relacionados a la efectividad de la hidroxiclороquinay cloroquina, a parte evidenciarse resultados contradictorios, estos fueron irrisoria ya que algunos reportan que disminuye el tiempo de recuperación clínica en dos días y otros refieren que no hay diferencia alguna entre los que reciben y no reciben el antimalárico, sin embargo manifiestan una clara preocupación sobre su uso combinado con azitromicina, lopinavir / ritonavir y remdesivir, refiriendo que se incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QTc y arritmias, el mismo resultado refirieron las investigaciones basadas en tratamientos con remdesivir, tocilizumab y plasma convaleciente (5). Asimismo, los estudios hacen mención que en medio de la pandemia, el consumo de ivermectina se ha difundido en diversos países, incluso en un artículo publicado 02 de Mayo por el Dr. Aguirre hace referencia que este medicamento, es considerado la principal línea de acción de tratamiento para Covid-19, ya que prácticamente no existe riesgo en su consumo y al parecer actúa reduciendo la carga y replicación viral (6). Incluso, la falta de disponibilidad de presentaciones comerciales de ivermectina para el tratamiento del Covid-19, ha fomentado su elaboración como fórmulas magistrales en la forma farmacéutica oral; en este caso gotas, por ser la mejor alternativa, por su versatilidad para el ajuste de dosis, facilidad de administración y fiabilidad de la dosificación(7,8)

Los estudios de estabilidad de las fórmulas magistrales elaborados en el ámbito hospitalario son escasos, debido a que, son preparaciones con concentraciones variables de principios activos y excipientes heterogéneos, en ellos se busca garantizar que una materia prima conserve, identidad, calidad, pureza, potenciae integridad frente a dichos factores durante el período de vida útil asignado (8,9). En ese sentido, los estudios de estabilidad forzada permiten determinar la influencia de la temperatura y la humedad sobre la estabilidad del principio activo (10). Asimismo, las pruebas sobre degradación forzada de diversos fármacos, son realizados para comprender “la conducta de las moléculas desde el aspecto químico e identificar las diversas posibilidades de que estas se degraden al producto durante el proceso; pudiendo ocurrir en su fabricación, acondicionamiento o durante su almacenamiento”

(11). Por esta razón resulta útil evaluar la estabilidad del medicamento en condiciones de estrés, dado que la degradación del producto puede “establecer la estabilidad intrínseca de las moléculas, así como también identificar los principales productos de degradación; con la finalidad de que estos puedan ser diferenciados de los generados en la síntesis del fármaco, con los obtenidos de la formulación en el producto terminado, de esta manera se puede establecer su perfil de impurezas y desarrollar, implementar y validar los métodos indicativos de estabilidad, logrando de este modo generar formulaciones más estables” (12). Además, cabe mencionar que “en una solución acuosa el pH es un factor crítico, el cual se debe tener en cuenta para todos aquellos fármacos que se hallan en formas líquidas acuosas” (13), dado que el efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad, condiciona la estabilidad de los medicamentos, así como la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo (12,13).

A nivel Nacional, Quiroz D. (2019) Estudió la “estabilidad de carboplatino 150 mg polvo liofilizado mediante degradación forzada”, observándose que la principal vía de degradación del principio activo es la temperatura y que en estabilidad acelerada de 3 y 6 meses continúa estable (14). Asimismo, Mejía N. (2018) Estudió “la estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5mL suspensión oral”, almacenadas a temperatura 5 y 3°C, siendo evaluadas a través del tiempo y la estabilidad física a través de pH, color, olor, sabor y ausencia de partículas extrañas, demostrando que la fórmula magistral en estudio es estable y que las condiciones más favorables del principio activo fue almacenarla por 22 días (15). Además, Nuñez D. et al. (2018) Se planteó “validar el método analítico para la cuantificación de levocetirizina diclorhidrato 5 mg/ml solución oral gotas por Cromatografía Líquida de Alta Precisión”, evidenciando que cumplen las especificaciones propuestas para validar el método analítico (16). A nivel internacional, Larroza M. et al. (2020) Evaluaron la “relación entre eficacia y farmacocinética de formulaciones de ivermectina en ovinos infestados con Psoroptesovis”, demostrando que los grupos tratado al 1% y 3.15% disminuyeron significativamente los conteos promedio de ácaros a los días 7 y 14 (17). Asimismo, Carbajal M. (2018) Diseñó el estudio de “estabilidad para el Cloruro de benzalconio en solución al 50% siendo sometido a degradación forzada, a factores tales como la luz, oxidación, pH y temperatura”, mostrándose sensible a cambios en el pH, sensible

a la luz UV y altamente sensible a temperaturas mayores a 105°C(18) Además, Díaz C. (2016) enfocado a estudiar la “estabilidad de la fórmula magistral Hidroxizina a dosis de 25 mg/mL” analizando caracteres organolépticos, grado de transparencia y pH; tanto a temperatura ambiente como en frío, demostró su viabilidad durante las semanas 2 y 3, siendo estable durante un periodo de validez de 30 días desde su elaboración (19).

Por esta razón la justificación del presente trabajo es principalmente práctica ya que la evidencia científica que se logre obtener permitirá mejorar las formulaciones de ivermectina en caso de que estos no presenten estabilidad. Asimismo se podrá aportar conocimiento teórico dando a conocer la mejor formulación posible para el principio activo ivermectina que sea útil principalmente en estos tiempo de pandemia, donde la carencia de investigaciones relacionadas originan que no se opte por realizar una tratamiento que aporte beneficios en la población, por esta razón tendrá una justificación social, ya que el mayor de los intereses es que los peruanos tomen este medicamento como tratamiento para el Covid-19 y evitar las graves consecuencias en la salud de esta infección viral. En ese sentido, la utilización de la degradación forzada, cuyo proceso involucra tanto a los productos farmacéuticos como a los principios activos en condiciones más severas que los estudios acelerados, es estudiado para determinar la estabilidad de las formulaciones de ivermectina y por ello el presente trabajo de investigación permitirá confirmar si efectivamente el estudio de estabilidad de las fórmulas magistrales de ivermectina comparadas con la ivermectina comercial de referencia, no evidencia diferencias significativas.

El objetivo de la investigación fue evaluar la estabilidad de tres formulaciones magistrales de ivermectina gotas comercializadas en la Ciudad de Lima, en comparación con la muestra comercial de referencia.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Enfoque y diseño de la investigación

El presente estudio mostró un enfoque cualitativo, asimismo su diseño metodológico fue no experimental, descriptivo debido a que estudió la variable sin realizar ninguna intervención, analizándola en su medio natural. Además, fue de corte transversal, debido a que la recolección de datos se realizó en un tiempo específico. (20)

2.2. Población, muestra y muestreo

Población: Formulaciones magistrales de ivermectina en gotas comercializadas en la ciudad de Lima.

Muestra: Se trabajó con tres formulaciones magistrales de ivermectina gotas, y una muestra comercial de referencia, comercializadas en la ciudad de Lima.

Muestreo: Se analizaron tres formulaciones magistrales, la muestra 01 proveniente de una Entidad prestadora de Salud estatal, la muestra 02 y la muestra 03 proveniente de una Farmacia especializada y la muestra comercial de referencia, comercializadas en la Ciudad de Lima.

2.3. Variables de investigación.

El estudio presentó como única variable la estabilidad de tres formulaciones magistrales de ivermectina gotas y una muestra comercial de referencia.

2.4. Técnica e instrumentos de recolección de datos

Se utilizó la ficha de recolección de datos (ver Anexo A)

2.5. Plan de recolección de datos.

La recolección de datos fue realizada en el mes de octubre del año 2020, con la adquisición de las tres fórmulas magistrales de ivermectina gotas de cada institución, y una ivermectina en gotas comercial de referencia. Se realizó el análisis de dosaje al inicio del estudio y después de 15 días a degradación forzada.

Para el estudio de estabilidad se analizaron:

- Características organolépticas: color, olor, sabor.
- Grado de transparencia
- Determinación del pH
- Dosaje del P.A.

2.6. Métodos de análisis estadístico.

Luego que se realizó el desarrollo del estudio y se obtuvo la base de datos contemplados, se procedió a realizar el análisis estadístico el cual comprende el uso de pruebas estadísticas descriptivas como: frecuencias absolutas, frecuencias relativas y medidas de tendencia central, de esta manera se podrá corroborar las hipótesis planteadas.

2.7. Aspectos éticos

El desarrollo del presente trabajo de investigación no implicó ningún riesgo a la población, es por esta razón que cumplió con los requerimientos necesarios para su aplicación.

III. RESULTADOS

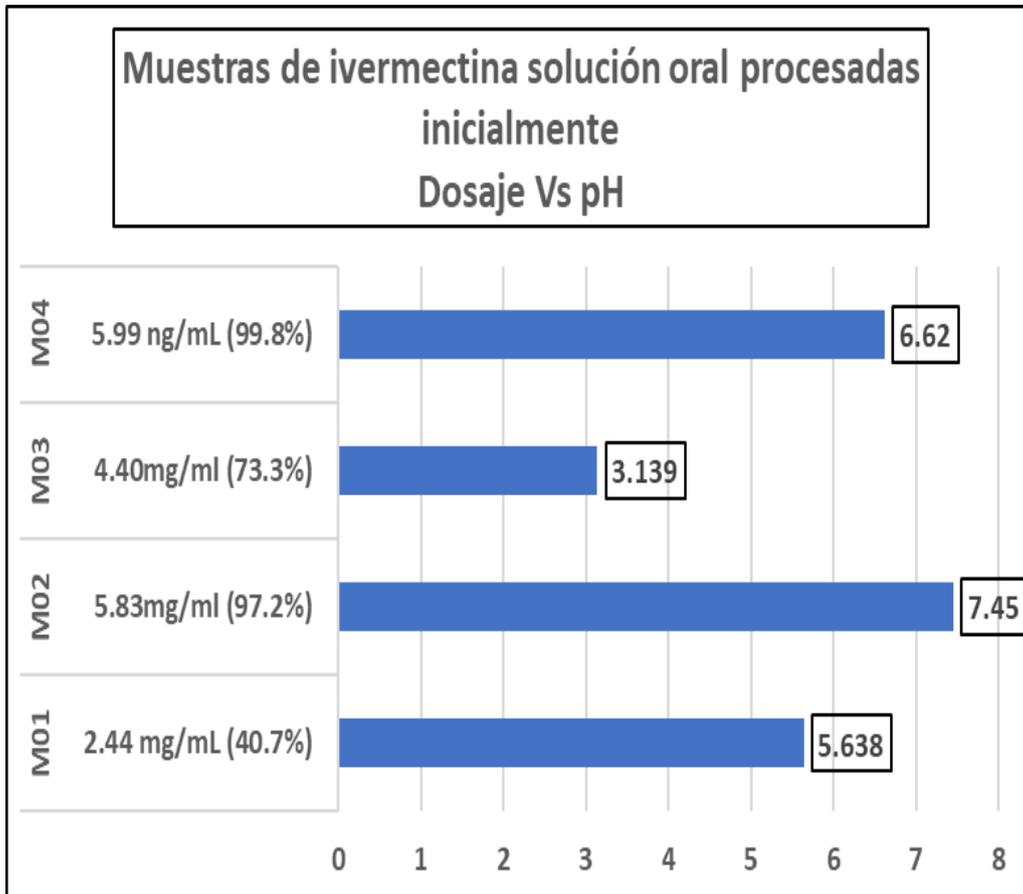
Tabla N° 1

Muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente

Muestras procesadas	Descripción	pH 4.5 – 7.5 (Directo)	Dosaje 6.00 (5.40 – 6.60) mg/mL (%) (90.0% - 110.0%)
Muestra 01- fórmula magistral de Salud estatal- (a)	Líquido transparente incolora, libre de partículas visibles.	5.638	2.44 mg/mL (40.7%)
Muestra 02- fórmula magistral especializada- (b)	Líquido transparente incolora, libre de partículas visibles.	7.450	5.83 mg/mL (97.2%)
Muestra 03 - fórmula magistral especializada- (c)	Suspensión, con presencia de gránulos blanquecinos visibles.	3.139	4.40 mg/mL (73.3%)
Muestra 04 – Muestra comercial de referencia – (d)	Líquido transparente incolora, libre de partículas visibles.	6.62	5.99 mg/mL (99.8%)

Grafica N° 1

Muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente: dosaje Vs pH



En la Tabla N°1 y la Grafica N°1 se puede evidenciar la descripción organoléptica de las formulaciones magistrales, donde las muestras N° 1, 2, 3 y 4 presentan dosaje de 40.7, 97.2, 73.3 y 99.8% obteniendo un pH de 5.638, 7.450, 3.139 y 6.62 respectivamente, cumpliendo de esta manera con las características de ser un líquido transparente incoloro y libre de partículas visibles; sin embargo, la muestra N°3 cuya presentación es en gotas, con dosaje de 73.3% presenta un pH de 3.139, no cumpliendo con las citadas características dado que se trataba de una suspensión, con presencia de gránulos blanquecinos visibles.

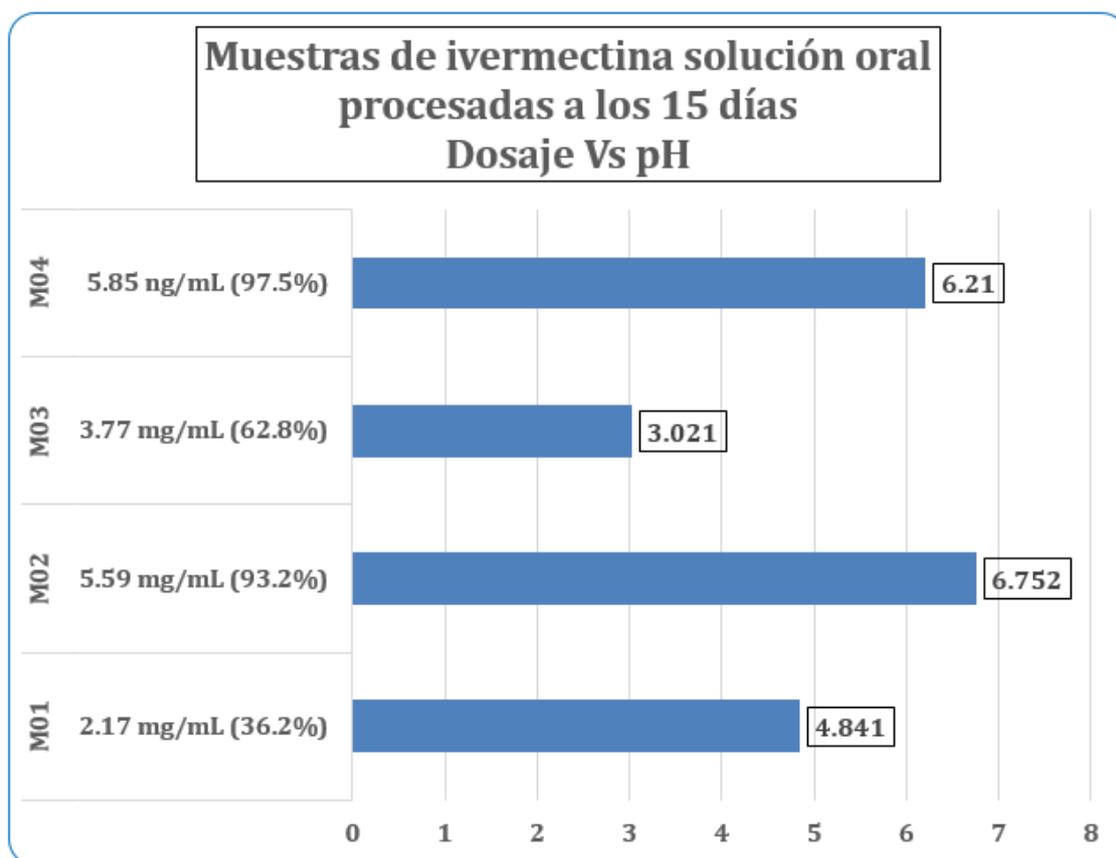
Tabla N° 2

Muestras de ivermectina solución oral procesadas a los 15 días

Muestras procesadas	Descripción	pH 4.5 – 7.5 (Directo)	Dosaje 6.00 (5.40 – 6.60) mg/mL (%) (90.0% - 110.0%)
Muestra 01- fórmula magistral de Salud estatal- (a)	Líquido transparente incoloro, presencia de algunas partículas visibles ligeramente blancas.	4.841	2.17 mg/mL (36.2%)
Muestra 02- fórmula magistral especializada- (b)	Líquido transparente ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.	6.752	5.59 mg/mL (93.2%)
Muestra 03 - fórmula magistral especializada- (c)	Suspensión, con presencia de gránulos blanquecinos y amarillos.	3.021	3.77 mg/mL (62.8%)
Muestra 04 – Muestra comercial de referencia – (d)	Líquido transparente muy ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.	6.21	5.85 mg/mL (97.5%)

Gráfica N° 2

Muestras de ivermectina solución oral procesadas a los 15 días: Dosaje Vs pH

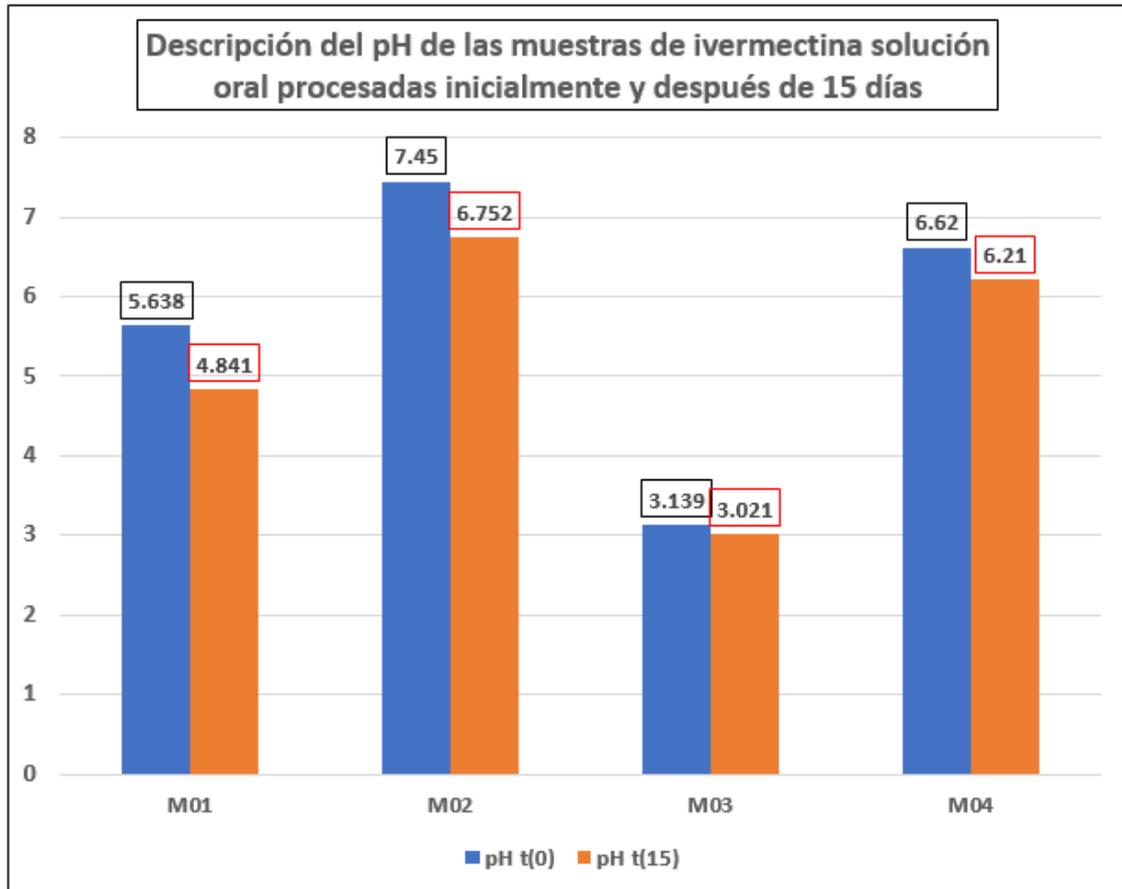


En la Tabla N°2 y la Gráfica N°2 se puede evidenciar que luego de transcurridos 15 días las descripciones organolépticas de las formulaciones magistrales presentan variaciones, observándose que las muestras N° 1, 2, 3 y 4 presentaron dosaje de 36.2, 93.2, 62.2 y 97.5% obteniendo un pH de 4.841, 6.752, 3.021 y 6.21, evidenciándose en todas las muestras un pH ácido.

Tabla N° 3
Descripción del pH de las muestras de ivermectina solución oral procesadas
inicialmente y después de 15 días

Muestras procesadas	pH inicial 4.5 – 7.5 (Directo)	pH a los 15 días 4.5 – 7.5 (Directo)
Muestra 01- fórmula magistral de Salud estatal- (a)	5.638	4.841
Muestra 02- fórmula magistral especializada- (b)	7.450	6.752
Muestra 03 - fórmula magistral especializada-(c)	3.139	3.021
Muestra 04 – Muestra comercial de referencia – (d)	6.62	6.21

Gráfica N° 3
Descripción del pH de las muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente y después de 15 días



En la Tabla N°3 y la Grafica N°3 se puede evidenciar una comparación del pH de las formulaciones magistrales iniciales con las tomas luego de transcurrido 15 días, apreciándose en las muestras N° 1,2,3 y 4 una disminución de 0.797, 0.698, 0.118 y 0.41 respectivamente, mostrándose una evidente alteración en todas las muestras analizadas, lo cual tiene implicancia en la solubilidad del principio activo del preparado.

Tabla N° 4

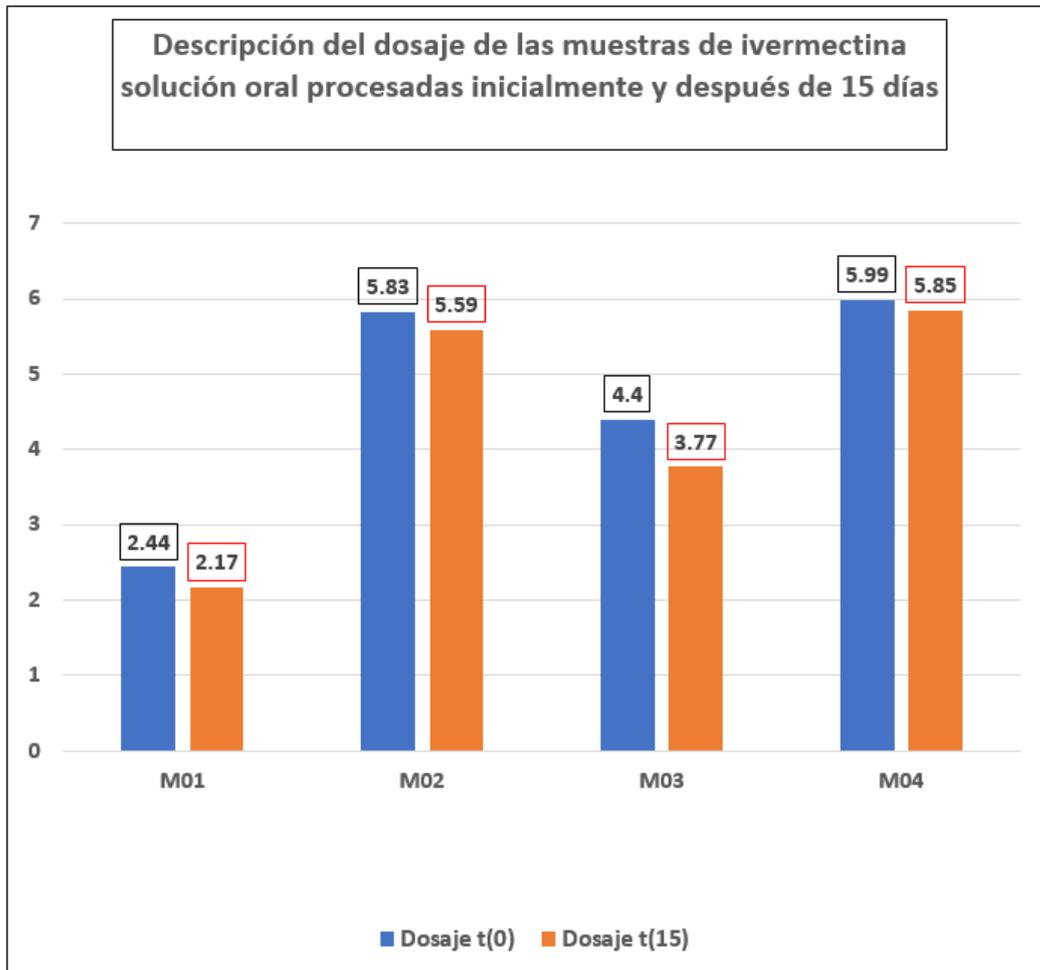
Descripción del dosaje de las muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente y después de 15 días

Muestras procesadas	Dosaje inicial 6.00 (5.40 – 6.60) mg/mL (%) (90.0% - 110.0%)	Dosaje a los 15 días 6.00 (5.40 – 6.60) mg/mL (%) (90.0% - 110.0%)
Muestra 01- fórmula magistral de Salud estatal- (a)	2.44 mg/mL (40.7%)	2.17 mg/mL (36.2%)
Muestra 02- fórmula magistral especializada- (b)	5.83 mg/mL (97.2%)	5.59 mg/mL (93.2%)
Muestra 03 - fórmula magistral especializada-(c)	4.40 mg/mL (73.3%)	3.77 mg/mL (62.8%)
Muestra 04 – Muestra comercial de referencia – (d)	5.99 mg/mL (99.8%)	5.85 mg/mL (97.5%)

1

Gráfico N° 4

Descripción del dosaje de las muestras de ivermectina solución oral procesadas inicialmente y después de 15 días



En la Tabla N°4 y la Grafica N°4 se puede evidenciar una comparación del dosaje inicial de las muestras N°1,2,3 y 4 con las analizadas luego de transcurrido 15 días de la elaboración de las fórmulas, apreciándose una ligera disminución de la concentración del principio activo de 0.27, 0.24, 0.63 y 0.14 respectivamente, lo indicaría inestabilidad química dado que los principios activos en solución son más susceptibles a sufrir procesos de hidrólisis, oxidación y reducción.

Tabla N° 5
Descripción organoléptica de las muestras de ivermectina solución oral
procesada inicialmente y después de 15 días

Muestras procesadas	Descripción inicial	Descripción a los 15 días
Muestra 01- fórmula magistral de Salud estatal- (a)	Líquido transparente incolora, libre de partículas visibles.	Líquido transparente incolora, presencia de algunas partículas visibles ligeramente blancas.
Muestra 02- fórmula magistral especializada-(b)	Líquido transparente incolora, libre de partículas visibles.	Líquido transparente ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.
Muestra 03- fórmula magistral especializada-(c)	Suspensión, con presencia de gránulos blanquecinos visibles	Suspensión, con presencia de gránulos blanquecinos y amarillos.
Muestra 04 – muestra comercial de referencia-(d)	Líquido transparente incolora, libre de partículas visibles	Líquido transparente muy ligeramente amarilla, libre de partículas visibles

En la Tabla N°5 se puede evidenciar una comparación de la descripción de las muestras de ivermectina procesadas inicialmente y después de 15 días, las cuales presentaron cambios en sus características organolépticas tales como: presencia de algunas partículas visibles ligeramente blancas, líquido transparente ligeramente amarilla y suspensión con presencia de gránulos blanquecinos y amarillos.

IV. DISCUSIÓN

4.1 Discusión

Considerando que las formulaciones magistrales están destinadas a un paciente individualizado, para cumplir expresamente a una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye en base a una norma técnica para la correcta elaboración y control de calidad establecidas para tal efecto, en el presente trabajo de investigación logró evaluar las diferencias de los análisis, cuantitativos, después de realizado el estudio de estabilidad de tres formulaciones magistrales de ivermectina gotas comercializadas en la Ciudad de Lima, teniendo presente que “los estudios de estabilidad son un conjunto de pruebas, los cuales permiten establecer la vida útil de los medicamentos en su envase original y en condiciones de almacenamiento”.

Podemos observar que en la descripción organoléptica de las formulaciones magistrales, tres de ellas incluida el estándar comercial, cumplían con las características de ser un líquido transparente incoloro y libre de partículas visibles; sin embargo, la muestra 3, no cumplía con las citadas características dado que se trataba de una suspensión, con presencia de gránulos blanquecinos visibles; lo que no se condice con el estudio de Mejía N. y la bibliografía consultada del Ministerio Público, los cuales indican que las formulaciones magistrales, deben ser soluciones límpidas, sin partículas en suspensión (15, 21). en ese sentido, “hay que evitar las interacciones de tipo envase-contenido que generen la aparición de nuevas especies químicas, turbidez, pérdidas de componentes, modificaciones del pH, precipitación, entre otros” (22,23).

Respecto del pH de las formulaciones magistrales, se evidenció mucha variabilidad considerando que el estándar tenía un pH de 6.62 que indica acidez; sin embargo, sólo la presentación denominada muestra 02, presentó un pH alcalino de 7.45; y dado que “garantizar un pH adecuado es esencial en la elaboración de fórmulas magistrales, ya que este influye en la solubilidad y

estabilidad de los principios activos, también es importante porque puede condicionarla tolerancia fisiológica del preparado” (22,23).

Teniendo en cuenta el dosaje de ivermectina con un rango entre 5.40 y 6.60mg/mL, muestra 04 (preparado estándar) obtuvo 5.99mg/mL (99.8%) muy similar a la formulación magistral muestra 02 que obtuvo 5.83 mg/mL (97.2%); sin embargo, las otras dos preparaciones no alcanzaron el 75% de principio activo. “En la actualidad el método analítico de elección para evaluar la degradación del principio activo, es la cromatografía líquida de alta resolución, dada su elevada especificidad y su capacidad para cuantificar las sustancias” (15;22;23).

A los 15 días posteriores a la preparación de las formulaciones magistrales, a 50 °C y 75% humedad como condiciones de almacenamiento y/o conservación, se observaron cambios en sus características organolépticas, las cuales incluyen, presencia de algunas partículas visibles ligeramente blancas, líquido transparente ligeramente amarilla y suspensión con presencia de gránulos blanquecinas y amarillas. En ese sentido, es importante tener en cuenta el cambio de olor y color como manifestación de inestabilidad, así como el cambio de pH y el posible impacto en la estabilidad (23); asimismo, la Norma Técnica de Salud para la elaboración de preparados farmacéuticos: Ivermectina solución oral 6mg/ml, indica 3 meses como periodo de validez en condiciones óptimas de conservación (24). Así, podemos afirmar que el paso del tiempo puede producir modificaciones físicas que suelen ser apreciables a simple vista (25).

Luego de transcurridos 15 días, el pH del estándar disminuyó en 0.41 puntos, manteniendo su acidez, similar situación de disminución de pH en las demás formulaciones, incluida la formulación denominada muestra 02, que al inicio presentó un pH alcalino de 7.45 y luego disminuyó a 6.75. Así, se puede afirmar que en el medio líquido y con azúcares es idóneo para el crecimiento bacteriano o fúngico, pudiendo alterar la fórmula: mal olor, turbidez y mal sabor, además,

estos microorganismos también pueden alterar el pH, con la consiguiente implicación en la solubilidad del principio activo en el preparado(25).

Finalmente, considerando 15 días después de la elaboración de las fórmulas magistrales, se observó una ligera disminución de la concentración del principio activo de la formulación estándar, de 99.8% a 97.5%, así como en las demás formulaciones; lo cual indica inestabilidad química dado que los principios activos en solución son más susceptibles a sufrir procesos de hidrólisis, oxidación y reducción, y suelen estar influenciados por distintas variables (25).

4.2 Conclusión

- El estudio de estabilidad de tres formulaciones magistrales de ivermectina comercializadas en la ciudad de Lima en el 2020, presentaron cambios en sus características organolépticas, manteniendo su acidez, presentaron una disminución de la concentración del principio activo y se evidenció además que las condiciones de conservación y/o almacenamiento y el tiempo, influyen en la estabilidad química del producto.
- La muestra comercial de referencia tiene una ligera disminución del principio activo a comparación con las muestras magistrales.

4.3 Recomendaciones

- Realizar la calificación riesgo/beneficio respecto de las ventajas que ofrece las formulaciones magistrales considerando no sólo la vía de administración, sino también aspectos relacionados a la estabilidad como, que sea organolépticamente una formulación agradable, de buen aspecto físico; así como, cuantificar el principio activo.
- Comunicar al paciente que la homogenización de la solución previa a la administración al paciente es muy importante para lograr la concentración adecuada del principio activo. Asimismo, indicarle que una vez aperturado el envase primario, se debe, la vida útil de la formulación magistral es de 7

días; también conservar a menos de 30° C y proteger de la luz.

- Realizar estudios fármaco-cinéticos en las fórmulas magistrales de ivermectina que permitir considerarlos como bioequivalentes con una especialidad farmacéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Wilde A, Snijder E, Kikkert M. y Hemert V. “Factores del huésped en la replicación del coronavirus”. (En línea) Suiza 2017. (Citado 10 de noviembre 2020) https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82_2017_25#citeas
2. Palacios M, Santos E, Velázquez M. y León M. “COVID-19, una emergencia de salud pública mundial”. Universidad Veracruzana, México. 2020 (Citado 10 de noviembre 2020) <https://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/Covid-19%20Emergencia%20Publica%20Mundial.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. “Manejo clínico de la COVID-19”. Orientaciones provisionales (en línea) 2019. (Citado 10 de noviembre 2020) <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. “Evaluación de los factores de riesgo de enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19) entre trabajadores de salud: protocolo para un estudio de casos y testigos” 2020.
5. Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones-UNED. “Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos” Actualización. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. 2020.
6. Megalabs. “Perú comienza la producción masiva de Ivermectina para abordar Covid-19”. (en línea) 2020. (Citado 10 de noviembre 2020) <https://megalabs.global/peru-comienza-la-produccion-masiva-de-ivermectina/>
7. Gobierno Regional de Cajamarca. “Gobierno Regional inicia producción de Ivermectina para tratar a pacientes COVID”. (en línea) 2020. (Citado 10 de noviembre 2020)

<https://www.gob.pe/institucion/regioncajamarca/noticias/188272-gobierno-regional-inicia-produccion-de-ivermectina-para-tratar-a-pacientes-covid>

8. Ministerio de Salud. "Ivermectina. Centro de Atención Farmacéutica (CAF DIGEMID)"(en línea) 2019.
9. Llahuilla L. y Quiñonez L. "Propuesta de reglamento peruano que regule los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos. Facultad De Farmacia Y Bioquímica". Escuela Profesional De Farmacia Y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor De San Marcos. Lima- Perú (en línea) 2018. (Citado 10 de noviembre 2020) <https://core.ac.uk/download/pdf/323347211.pdf>
10. Lozina L, Barbieri F, Río F. Bogado E, Ríos E. "Desarrollo galénico y eficacia clínica de Ivermectina en sistemas semisólidos para uso oral en equinos".Revista Veterinaria ISSN (papel): 1668-4834 ISSN (en línea) Argentina 2018. (Citado 10 de noviembre 2020) <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/vet/article/view/3271>
11. Aliaga J. "Estabilidad. Ministerio de Salud. Dirección de control y vigilancia sanitaria". (en línea) Perú. 2019 (Citado 10 de noviembre 2020) http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Establecimientos/Reuniones/Reunion_I/I_Estabilidad.pdf
12. Vázquez S, González L, Dávila M, Crespo C. "Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas". FarmHosp. (en línea) 2018(Citado 10 de noviembre 2020) http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v42n6/es_2171-8695-fh-42-06-221.pdf
13. Rojas C. "Estabilidad acelerada de fluoxetina en cápsulas de 20mg del Laboratorio de Farminustria S.A." Informe de Prácticas pre-profesionales. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo 2014.

14. Quiroz D. "Estudio de estabilidad de Carboplatino 150 mg polvo liofilizado para solución inyectable mediante degradación forzada". Pontificia Universidad Católica Del Perú. Escuela de Postgrado. Lima Perú. 2019.
15. Mejía N. "Estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20mg/5mL suspensión oral. Ayacucho – 2016". Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho, Perú. (en línea) 2018. (Citado 10 de noviembre 2020) "http://repositorio.unsch.edu.pe/bitstream/handle/UNSCH/2628/TESIS%20Far486_Mej.pdf?sequence=1&isAllowed=y"
16. Nuñez D. y Flores G. "Validación del método analítico para la cuantificación de Levocetirizina Diclorhidrato 5 mg/mL solución oral gotas por Cromatografía Líquida De Alta Precisión (HPLC)". Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Privada Norbert Wiener. 2018.
17. Larroza M, Soler P, Robles C, Cabrera R, Canton C, Lanusse C, Lifschitz A. "Falla en la eficacia de dos formulaciones de Ivermectina contra Psoroptesovis (Hering, 1838) en ovinos". FAVECV Argentina(en línea) 2020; 19(1):23-29. (Citado 10 de noviembre 2020) <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/publicaciones/index.php/FAVEveterinaria/article/view/9292>
18. Carbajal M. "Diseño del estudio de estabilidad para el cloruro de benzalconio en solución al 50%". Universidad Autónoma del Estado de México. (en línea) 2018. (Citado 10 de noviembre 2020) <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/98699/TESIS+MARIA+DE+L+CARMEN+CARBAJAL+MORENO.pdf;jsessionid=80E7518684A6788C2C4AAD5955753D5B?sequence=1>
19. Díaz C. "Estudio de estabilidad de una Solución concentrada de hidroxizina durante 28 días". Facultad de farmacia. Universidad Complutense. Madrid. España. (en línea) 2016. (Citado 10 de noviembre 2020)

<https://eprints.ucm.es/48777/1/CARMEN%20MARINA%20DIAZ%20ROMERO.pdf>

20. Villavicencio E. "The importance of descriptive studies. Rev. Evid. Odontol. Clinic". (en línea) 2016. Vol. 2 (1). (Citado 10 de noviembre 2020) https://www.researchgate.net/publication/315793465_Editorial_LA_IMPORTANCIA_DE_LOS_ESTUDIOS_DESCRPTIVOS_THE_IMPORTANCE_OF_DESCRIPTIVE_STUDIES
21. Ministerio de Salud Pública. Elaboración Y Control De Formas Farmacéuticas Preparados Magistrales. Ecuador. Disponible en: http://instituciones.msp.gob.ec/dps/pichincha/images/stories/02_elaboracin_y_control_de_formas_farmacuticas.pdf
22. Guadalupe Piñeiro Corrales. Aspectos Prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Situación actual. Primera edición: septiembre 2011. Edición: Master Line & Prodigio, S.L. España. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FARMACOTECNIA/AspectosPracticos.pdf>
23. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial 805-2009/MINSA. Aprobar la Directiva Administrativa N° 031-MINSA/DIGEMID-V. 01 "Directiva Sanitaria que reglamenta los Estudios de estabilidad de medicamentos". 2009. Perú. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/rm80509.pdf>
24. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial 426-2020/MINSA. Aprobarla NTS N°122-Minsa/Digemid-V.01, Norma Técnica de Salud para la elaboración de preparados farmacéuticos: Ivermectina solución oral 6mg/ml. Perú. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/874053/RM_426-2020-MINSA.pdf
25. Beatriz Sánchez Nevado, Miren Edurne Hidalgo Pérez. Formas Farmacéuticas Líquidas Orales. Disponible en: (l)<https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2016/6/28/100163.pdf>

ANEXO A
INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Muestra 01 proveniente de una Entidad prestadora de Salud estatal.

ESTABILIDAD	FORMULACIÓN MAGISTRAL DE IVERMECTINA GOTAS		IVERMECTINA COMERCIAL DE REFERENCIA	
	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)
COLOR				
TURBIDEZ				
OLOR				
SABOR				
pH				
P. A.				

Muestra 02 proveniente de una Farmacia Especializada

ESTABILIDAD	FORMULACIÓN MAGISTRAL DE IVERMECTINA GOTAS		IVERMECTINA COMERCIAL DE REFERENCIA	
	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)
COLOR				
TURBIDEZ				
OLOR				
SABOR				
pH				
P. A.				

Muestra 03: proveniente de una Farmacia Especializada

ESTABILIDAD	FORMULACIÓN MAGISTRAL DE IVERMECTINA GOTAS		IVERMECTINA COMERCIAL DE REFERENCIA	
	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)
COLOR				
TURBIDEZ				
OLOR				
SABOR				
pH				
P. A.				

Muestra 04: muestra comercial de referencia

ESTABILIDAD	IVERMECTINA GOTAS MUESTRA COMERCIAL DE REFERENCIA		IVERMECTINA GOTAS MUESTRA COMERCIAL DE REFERENCIA	
	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)	Degradación forzada (50° C)
COLOR				
TURBIDEZ				
OLOR				
SABOR				
pH				
P. A.				

ANEXO B
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Título: ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TRES FORMULACIONES MAGISTRALES DE IVERMECTINA

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
ESTABILIDAD DE TRES FORMULACIONES MAGISTRALES DE IVERMECTINA	Es la capacidad que tiene la fórmula magistral de Ivermectina de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad existentes.	Estabilidad de la formulación magistral de Ivermectina obtenida de una institución estatal de Salud (a)	Caracteres organolépticos	Cualitativa	Color: Coloro/Incoloro. Olor: Presente/Ausente. Sabor: Presente/Ausente.
			Grado de transparencia	Cualitativa	Presente/Ausente.
			Determinación del pH	Cuantitativa	Alcalino/Ácido
			Dosaje del P.A.	Cuantitativa	Presente/Ausente.
		Estabilidad de la formulación magistral de Ivermectina obtenida de una institución especializada de Salud (b)	Caracteres organolépticos	Cualitativa	Color: Coloro/Incoloro. Olor: Presente/Ausente. Sabor: Presente/Ausente.
			Grado de transparencia	Cuantitativa	Presente/Ausente.
			Determinación del pH	Cuantitativa	Alcalino/Ácido
			Dosaje del P.A.	Cuantitativa	Presente/Ausente.

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
ESTABILIDAD DE TRES FORMULACIONES MAGISTRALES DE IVERMECTINA	Es la capacidad que tiene la fórmula magistral de Ivermectina de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad existentes.	Estabilidad de la formulación magistral de Ivermectina obtenida de una institución especializada de Salud (c)	Caracteres organolépticos	Cualitativa	Color: Coloro/Incoloro. Olor: Presente/Ausente. Sabor: Presente/Ausente.
			Grado de transparencia	Cualitativa	Presente/Ausente.
			Determinación del pH	Cuantitativa	Alcalino/Ácido
			Dosaje del P.A.	Cuantitativa	Presente/Ausente.
		Estabilidad de la formulación magistral comercial de Ivermectina (d)	Caracteres organolépticos	Cualitativa	Color: Coloro/Incoloro. Olor: Presente/Ausente. Sabor: Presente/Ausente.
			Grado de transparencia	Cualitativa	Presente/Ausente.
			Determinación del pH	Cuantitativa	Alcalino/Ácido
			Dosaje del P.A.	Cuantitativa	Presente/Ausente.

ANEXO C
METODOLOGÍA ANALÍTICA

IVERMECTINA 6mg/mL SOLUCION ORAL GOTAS		TECNICA DE ANALISIS N° PT-0837-01
EMISION	REEMPLAZA A	PAGINA N°
2020-08-04		1 de 5

1. ENSAYOS

CARACTERISTICAS FISICAS

DESCRIPCION [3]: Solución incolora a ligeramente amarilla, sabor dulce-amargo, con olor a vainilla.

Verter aproximadamente 5 mL del producto en un tubo de ensayo transparente (libre de rayaduras) y observar detenidamente el aspecto y el color sobre un fondo blanco.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

VOLUMEN [1]: No menos de lo declarado
5.0 mL/Fco.

Determinar el volumen de cada envase según USP vigente capítulo <697> Contenido en envases para Inyectables.

pH (25 °C) [3]: 4.5 – 7.5 (Directo)
Determinar potenciométricamente el pH de la muestra, según USP vigente capítulo <791> pH.

DOSIS Y UNIFORMIDAD DE DOSIS [18]:	Ninguna masa individual se desvía en más del 10% de la masa promedio. El total de 10 masas no difiere en más del 15% de la masa nominal de 10 dosis. El volumen no difiere en más del 15% del volumen nominal de 10 dosis.
------------------------------------	--

Procedimiento. –

Para realizar el ensayo se utilizarán 5 frascos goteros, de los cuales de cada frasco gotero se realizarán sólo 2 registros de pesos de las gotas (Usar 1 sola probeta).

- Colocar una probeta de 25 mL en una balanza, tarar.
- Coger un frasco gotero de forma vertical (perpendicularmente) y agregar lentamente 30 gotas de la muestra, registrar el peso (ese peso es considerado 1 masa).
- Tarar y agregar lentamente 30 gotas adicionales del mismo frasco gotero y registrar el peso.
- Repetir el paso b y c con los otros 4 frascos goteros. Al concluir registrar el volumen.
- Evaluar el cumplimiento de las especificaciones antes descritas (masa individual, masa total y volumen práctico final).

Nota:

Se considera el término “masa” el peso de 30 gotas.

La velocidad de caída de las gotas no supera las 2 gotas por segundo (considerar 1 gota por segundo).

Para calcular la masa nominal de 10 masas utilizar el valor del peso específico.

IDENTIFICACIÓN

IVERMECTINA– [3]: CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS (HPLC)	Los tiempos de retención de los picos de H2B1a yH2B1b en el cromatograma de la preparación de dosaje se corresponden con los del cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en el dosaje.
--	--

IMPUREZAS

Suma de Impurezas con tiempo de retención Relativo de 1.3 – 1.5	[3] Max 2.7 %
Cualquier otra Impureza Individual	[3] Max 1.0 %
Impurezas Totales	[3] Max 6.0%

Sistema cromatografico, aptitud de sistema, preparación de muestras tal cual el ensayo de dosaje.

Cálculos:

$$\% \text{ Impureza} = \frac{\text{Area Impureza}}{\Sigma \text{Áreas de todos los picos}} \times 100$$

Donde:

Area Impureza : Area de cada impureza (especificada y no especificada).

Σ Áreas de todos los picos : Suma de todas las áreas incluyendo los picos principales.

Inyectar diluyente y no tomar en cuenta el pico correspondiente al placebo cuyo tiempo de retención es aprox 1.59 min (TRR de 0.2)

Nota: Los tiempos de retención relativos (TRR) son calculados en base al componente H₂B_{1b} de Ivermectina.

DOSAJE

IVERMECTINA [3]: 6.00 (5.40– 6.60) mg/mL
(%) [3]: (90.0% - 110.0%)

Método. - Cromatografía Líquida de Alta Performance – HPLC

istema Cromatográfico. -

Fase móvil : Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de:
Acetonitrilo : Metanol : Agua purificada (55 : 35 : 10)
Homogeneizar.(Atemperar la fase móvil al ambiente antes de filtrar). Filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 μ m y de 47 mm de diámetro.

Detector : UV, 245 nm

Columna : L1 (Octadecilsilano), 250 mm x 4,6 mm x 5 μ m (Nucleosil C18 120A)

Velocidad de flujo : 1.0 mL/min

Temperatura : 20 °C

Volumen de inyección : 10 μ L (microcelda)

Tiempo de retención : 8.6 minutos Aprox. **Componente H₂B_{1b}**
10.1 minutos Aprox. **Componente H₂B_{1a}**

Tiempo de corrida : 15 minutos Aproximadamente (Solución estándar)
30 minutos Aproximadamente (Solución muestra)

Aptitud del sistema

Muestra: Solución Estándar

Factor de asimetría	:	No más de 2.0, en la solución estándar para ambos componentes.
Desviación estándar relativa	:	No más de 2.0% entre inyecciones repetidas determinada a partir de la suma de los componentes H ₂ B _{1b} y H ₂ B _{1a} en la solución estándar.
Resolución	:	No menos de 3.0 entre componente H ₂ B _{1b} y componente H ₂ B _{1a}

Preparación del estándar. -

Pesar con exactitud alrededor de 13.40 mg de ER Ivermectina USP, (Equivalente aproximadamente a 12.0 mg de Ivermectina), transferir a fiola 100 mL, agregar 30 mL de Metanol, sonicar por 5 minutos o hasta disolver, diluir y llevar a volumen con metanol. Homogeneizar. Filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 25 mm de diámetro e inyectar. (Conc. aprox. 0.12 mg/mL de Ivermectina).

Preparación de la muestra. -

Pesar con exactitud 2.0 mL de muestra (equivalente a 12 mg de Ivermectina), transferir a fiola de 100 mL, mezclar y diluir a volumen con metanol. Homogeneizar. Filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 25 mm de diámetro e inyectar. (Conc. aprox. 0.12 mg/mL de Ivermectina).

Cálculos:

Ivermectina mg/ mL =

$$\frac{\sum A M}{\sum A St} \times \frac{W St}{100} \times Pot St \times \frac{100}{Wm} \times Pe \times 1$$

Donde:

ΣA M	:	Suma de Áreas de la muestra (componente H ₂ B _{1b} y H ₂ B _{1a})
ΣA St	:	Suma de Áreas del estándar (componente H ₂ B _{1b} y H ₂ B _{1a})
W St	:	Peso del estándar expresado en mg
Pot St	:	Potencia del estándar expresado en fracción decimal como tal cual, de Ivermectina (componente H ₂ B _{1b} y H ₂ B _{1a})
Wm	:	Peso de muestra expresada en g

DISOLVENTES RESIDUALES

ETANOL	[1]:	No más de 5 000 ppm
FORMAMIDA	[1]:	No más de 220 ppm

Proceder según USP vigente capítulo <467> Disolventes Residuales

EXAMEN MICROBIOLÓGICO

Recuento Total de Microorganismos Aerobios[1] 10² ufc/mL
(Recuento máximo aceptable 200ufc/mL)

Recuento Total combinado de hongos Filamentosos y levaduras [1] 10¹ ufc/mL
(Recuento máximo aceptable 20ufc/mL)

Microorganismo Específico: Escherichia coli [1] Ausencia en 1 mL

Según USP vigente capítulo <1111> Examen microbiológico de productos no estériles. (Ver método de ensayo N° MECC-MB-001).

1. REFERENCIAS

Norma Técnica Principal: [1] USP Vigente
Normas Técnicas Específicas: [2] B P Vigente
[3] Propia
[18] Farmacopea Internacional

2. HISTORIAL DE CAMBIOS

Nº de Revisión	Fecha Aprobación	Descripción del cambio
00	2020-05-30	No Aplica
01	2020-08-04	Se detalla procedimiento para ensayo de Dosis y Uniformidad de dosis. En ensayo de impurezas orgánicas de incluye: inyectar diluyente y no considerar pico de placebo y tiempo de retención relativo,

3. GLOSARIO

ER : Estándar de referencia
Membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 47 mm de diámetro : DURAPORE MEMBRANE FILTERS (HVLP04700)
Membrana de PVDF (hidrófila) de 0.45 µm y de 25 mm de diámetro : DURAPORE MEMBRANE FILTERS (HVLP02500)
PVDF : Fluoruro e Polivinilideno

PARAMETRO INTERNO

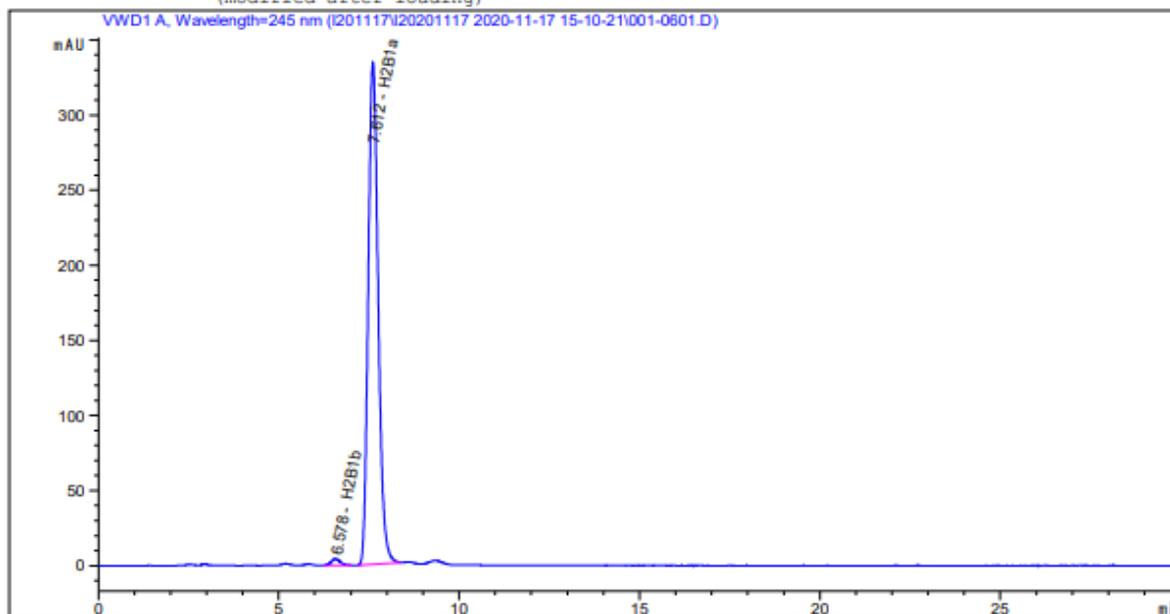
PESO ESPECÍFICO (25 °C) : 1.050-1.110

Sample Name: STD

```

-----
Acq. Operator   : J. AYCHO                      Seq. Line :    6
Acq. Instrument : HPLC 1200-2 (IDE-E07)         Location  : Vial 1
Injection Date  : 11/17/2020 4:22:28 PM        Inj       :    1
                                                Inj Volume: 50.000 µl

Acq. Method     : C:\CHEM32\1\DATA\I201117\I20201117 2020-11-17 15-10-21\IVER20201711.M
Last changed    : 11/17/2020 4:22:42 PM by J. AYCHO
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\I201117\I20201117 2020-11-17 15-10-21\IVER20201711.M (
                  Sequence Method)
Last changed    : 11/19/2020 5:23:54 PM by E. CUADROS
                  (modified after loading)
    
```



External Standard Report

```

-----
Sorted By      :      Signal
Calib. Data Modified : Thursday, December 03, 2020 12:49:05 PM
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
    
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=245 nm

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [mg/mL]	Grp	Name
6.578	BB	75.44680	1.91719e-5	1.44646e-3	1	H2B1b
7.612	BB	6398.54688	1.91719e-5	1.22672e-1	1	H2B1a

Totals : 1.24119e-1

Sample Name: STD

Group summary :

Group ID	Use	Area [mAU*s]	Amount [mg/mL]	Group Name
1	G	6473.99368	1.24119e-1	IVERMECTINA

=====
*** End of Report ***