

# Selección de un método de calibración en espectroscopía UV para la cuantificación de ivermectina

Maldonado Cuña María Guadalupe, Guzmán Rangel Georgina, Ramírez Quirós Yara\*

Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200. México.

\*Autor para correspondencia: [yararq@azc.uam.mx](mailto:yararq@azc.uam.mx)

ORCID : 0000-0003-4078-210X

## Recibido:

30/junio/2022

## Aceptado:

30/diciembre/2022

## Palabras clave:

Ivermectina,  
cuantificación,  
espectroscopía UV

## Keywords:

Ivermectin,  
quantitation,  
UV spectroscopy

## RESUMEN

Este trabajo evalúa diferentes aproximaciones para la construcción de curvas de calibración para cuantificar ivermectina (Ivm) por espectroscopía UV, como método analítico para seguir el proceso de su degradación fotocatalítica. Todos los métodos de calibración utilizados presentaron diferencias significativas entre sí ( $p < 0.01$ ). Con la regresión lineal clásica a la  $\lambda_{\text{máx}}$  se lograron recuperaciones con  $S < 0.01$  y diferencias  $< 10\%$  respecto del contenido declarado de Ivm. En cambio, las técnicas de calibración multivariable reportaron diferencias hasta del 14% respecto a los valores declarados en la muestra de 6mg. Sin embargo, la recuperación de Ivm en la muestra de 2 mg mostró recuperaciones con  $\pm 0.3\%$  de diferencia con el contenido de etiqueta en la mayoría de los casos. Según estos resultados, la calibración tradicional mostró ser la mejor opción para la determinación de Ivm en medicamentos tipo comprimido. Las aproximaciones multivariable resultan prometedoras para determinar concentraciones bajas de Ivm sometida a fotocatalisis.

## ABSTRACT

This work evaluates different approaches for the construction of calibration curves to quantify ivermectin by UV spectroscopy, for monitoring the photocatalytic degradation process of this emerging pollutant. All calibration methods showed significant differences among themselves ( $p < 0.01$ ). With the classic linear regression to  $\lambda_{\text{max}}$ , recoveries were achieved with  $S < 0.01$  and differences  $< 10\%$  with respect to the declared Ivm content. On the other hand, the multivariate calibration techniques reported differences of up to 14% with respect to the declared values in the 6mg sample. However, the Ivm recovery in the 2 mg sample (lower content) showed recoveries within  $\pm 0.3\%$  of the label content in most cases. According to these results, the traditional calibration proved to be the best option for the determination of Ivm in tablet-type medications. The results place the multivariable calibration approaches as a promising method to determine low concentrations of Ivm subjected to photocatalysis.

## Introducción

La producción ganadera de México en 2020 alcanzó un total de 34 millones 37 mil 141 cabezas, entre cría, ordeña, reemplazo, engorda y trabajo, contribuyendo con el 2.9% PIB anual de las actividades agropecuarias en 2021 (INEGI 2022). Esta intensa actividad demanda una gran producción y uso de fármacos específicos para la ganadería (Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria, 2018). Entre ellos, el antiparasitario veterinario Ivermectina (Ivm) es un tratamiento común para infecciones por nematodos y artrópodos en animales de cría, consumo y compañía, y a veces se emplea para controlar la filariasis en humanos (Kitzman et al., 2006; Acevedo y Torres, 2020). A pesar de que la Ivm es un producto oficial en las farmacopeas de Inglaterra, India y Estados Unidos, entre otras, la Agencia Química Europea (ECA) la considera un fármaco de alta toxicidad (Madhan et al., 2019). Después de su consumo, un 45 a 98% de la dosis ingerida no metabolizada se excreta por vía heces y orina llegando al ambiente en donde puede persistir hasta 100 días en agua y 127 en el suelo (Garric et al., 2007; Acevedo y Torres, 2020). Los residuos acuáticos de Ivm se sedimentan y acumulan interfiriendo en el crecimiento de crustáceos, invertebrados acuáticos y plancton, aún a concentraciones en el rango de los nano y microgramos, rompiendo el equilibrio del sistema (Olu-Owolabi et al., 2021; Rath et al., 2015; Ramos et al., 2018).

Debido a su tamaño y estructura, las opciones de eliminación de Ivm excluyen los sistemas convencionales de tratamiento de aguas (Tufail et al., 2020). Los procesos de oxidación avanzada (POAs) han demostrado su capacidad para mineralizar, parcial o totalmente, contaminantes orgánicos poco biodegradables (Ramos 2018). La aplicación de la fotocatalisis heterogénea se ha probado en la disminución de la concentración de este contaminante emergente (Albornoz et al., 2021). Por ejemplo, se probaron suspensiones de hasta 2 gL<sup>-1</sup> de TiO<sub>2</sub> irradiadas con UV de 336 nm, a diferentes valores de pH, para la degradación Ivm presente en soluciones sintéticas que contenían 10 mgL<sup>-1</sup> de Ivm, observando que después de 5 horas se detectaban degradaciones del 90% (Havlíková et al., 2016). También se estudió la degradación de una solución acuosa de 500 µgL<sup>-1</sup> de ivermectina variando la concentración de TiO<sub>2</sub> de 10 a 120 mgL<sup>-1</sup>, no encontrando diferencias significativas en la eficiencia de la degradación por efecto de la concentración del catalizador (Rath et al., 2015). Esferas de TiO<sub>2</sub>/alúmina activadas por lámpara UV de 15W se aplicaron en la remoción de ivermectina en soluciones

sintéticas, obteniendo un máximo de degradación del 70% de Ivm en un periodo de 60 min (Ramos et al., 2018).

Cualquier estudio sobre degradabilidad de COTs requiere un método analítico confiable para la cuantificación de las cantidades finales de los contaminantes. Para el análisis de Ivm se han empleado técnicas analíticas espectroscópicas, cromatográficas y electroquímicas, entre otras (Madhan et al., 2019; Havlíková et al., 2016; Macedo y Duarte, 2012).

La determinación de la concentración de ivermectina en muestras de tejido ovino (Núñez et al., 2007), leche (Pérez et al., 2006), suelo (Rath et al., 2015), agua (Havlíková et al., 2016; Rath et al., 2015; Ramos et al., 2018), se hizo empleando la técnica de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), después de acondicionar las muestras según su origen.

Aunque la técnica de HPLC arroja muy buenos resultados y límites de detección bajos, tiene el inconveniente de que utiliza cantidades importantes de disolventes, las muestras no se recuperan, las columnas llegan a dañarse y su reemplazo puede ser costoso.

Las técnicas espectrofotométricas se destacan por no ser destructivas, su rapidez, facilidad de ejecución y flexibilidad para diversos tipos de muestra. Analíticamente, la espectrofotometría permite obtener linealidad en un amplio rango de concentración, sensibilidad y especificidad para diversos compuestos orgánicos e inorgánicos, además de poseer reproducibilidad y robustez ante pequeñas variaciones en los métodos (González y Montaña, 2015).

La espectroscopía de ultravioleta-visible se ha aplicado para la evaluación de la concentración de ivermectina en muestras de medicamentos (Madhan et al., 2019; Macedo y Duarte, 2012) y para evaluar la variación de la concentración de ivermectina en un reactor fotocatalítico (Ramos et al., 2018).

Sin embargo, al revisar los resultados obtenidos por los distintos autores, se notan importantes diferencias en la forma de tratar los datos para la construcción de las curvas de calibración que afectan la evaluación de las concentraciones de ivermectina en las muestras estudiadas, por lo que el objetivo de este trabajo es seleccionar un método de calibración que optimice el uso de la espectrofotometría UV como herramienta para la determinación de Ivm en aguas tratadas por procesos de fotocatalisis heterogénea. El estudio del espectro UV de la Ivm y de las cualidades de la curva de calibración

comparando diferentes aproximaciones contribuirá a elegir un método de calibración óptimo para la elaboración de conclusiones concretas.

## Metodología

### Preparación de soluciones de Ivm estándar y muestras farmacéuticas

Las soluciones de ivermectina fueron preparadas a partir de un estándar farmacéutico secundario de ivermectina marca Sigma Aldrich, de pureza 86.8% trazable a USP 1354309. Como disolvente se utilizó alcohol etílico absoluto (Fermont), preparando una solución patrón de 100 mgL<sup>-1</sup>. Las soluciones patrón para la curva de calibración fueron de 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10 y 20 mgL<sup>-1</sup>.

Con el fin de evaluar la aplicabilidad del método a matrices farmacéuticas de uso común se analizaron tres muestras comerciales de medicamentos con ivermectina como su principio activo. **a)**

Las muestras comerciales utilizadas consistieron en comprimidos con contenidos declarados de Ivm de 2 mg (Endovet ®) y de 6 mg (Ivexterm ® y Veridex ®). Se preparó una muestra compuesta de cada marca moliendo tres pastillas de cada muestra comercial. De cada muestra compuesta se tomó por separado una submuestra equivalente al peso promedio de los comprimidos (121.87 ± 1.45 mg (Endovet ®), 76.53 ± 0.73 mg (Ivexterm ®) y 80.7 ± 0.45 mg (Veridex ®)). Cada submuestra se agitó durante 30 min con la mínima cantidad de alcohol etílico absoluto (Fermont). La mezcla se filtró utilizando fibra de vidrio y se realizaron enjuagues sucesivos para asegurar la recuperación total del analito. Las muestras filtradas se llevaron a un volumen final de 10 mL utilizando alcohol etílico absoluto (material volumétrico clase A). A partir de estas soluciones se realizaron diluciones con etanol para conseguir concentraciones nominales finales de 10 mgL<sup>-1</sup> (Endovet ®) y 15 mgL<sup>-1</sup> (Ivexterm ® y Veridex ®).

Todas las soluciones se prepararon en material volumétrico clase A. Todos los reactivos utilizados durante la experimentación fueron de grado analítico. **b)**

### Condiciones de análisis espectrofotométrico

El barrido espectral de una solución de 20 mgL<sup>-1</sup> de Ivm, la medición de la curva de calibración y de las muestras se realizaron en un espectrofotómetro de Uv-Vis Cary 100 de Agilent Technologies. Se ocuparon celdas de cuarzo rectangulares de HACH Co., con 1 cm de paso óptico.

Todas las lecturas se realizaron por triplicado, en un rango de longitud de onda de 190 a 400 nm, con incrementos de una unidad, a una velocidad de lectura de 600 nm/min. El límite de detección del método se obtuvo a partir de la medición de 10 réplicas independientes del sistema blanco (etanol absoluto).

### Construcción de las curvas de calibración

#### Curva de calibración univariable (Uni-v)

Se realizó la regresión lineal entre la concentración de las soluciones estándar de Ivm y las absorbancias obtenidas a la longitud de onda máxima ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) determinada en el barrido espectral. Se determinó la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente R<sup>2</sup>.

#### Curva de calibración multivariable (Multi-v)

Como primera alternativa se seleccionaron las longitudes de onda de 239, 241, 243, 245, 247, 249 y 251 nm (Multi-v 239-251), previamente utilizadas por Madhan y colaboradores (2019) para la determinación de Ivm. Para cada una de ellas se realizó una regresión lineal entre las concentraciones de las soluciones estándar y las absorbancias observadas. Los parámetros de las siete regresiones lineales se combinaron según el método propuesto por Arayne (2009):

$$Abs_{tot} = (m_{tot})C_{ivm} + (b_{tot}) \quad \text{Ec. 1}$$

En donde  $C_{ivm}$  es la concentración estimada de analito,  $m_{tot}$  y  $b_{tot}$  son la suma de las tangentes y de los interceptos de cada regresión independiente, respectivamente.

Con éste método se puede evaluar la cantidad de analito en muestras de concentración desconocida, siempre que se tengan las absorbancias de cada muestra para el conjunto de las longitudes de onda seleccionadas.

Adicionalmente, se propuso seleccionar longitudes de onda entre los 242 y los 248 nm con incrementos de 1 nm entre sí, para aplicar el mismo procedimiento multivariable (Multi-v (242-248)).

**Curvas de calibración promedio (Prom).** Como un último método para comparar con los anteriores, se propuso elaborar una regresión lineal con los promedios de las absorbancias registradas para las soluciones estándar a las diferentes  $\lambda_{\text{máx}}$  seleccionadas para la calibración multivariable (Prom n=7). Adicionalmente, se realizó este mismo procedimiento utilizando el promedio de las tres absorbancias más altas de cada concentración, aun cuando éstas no pertenecieran a longitudes de onda consecutivas (Prom n=3).

Para todas las regresiones probadas se determinó la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente  $R^2$ . Los diferentes métodos de calibración fueron comparados entre sí con base en la magnitud de sus residuales y la desviación relativa estándar (RSD) respecto del contenido de ivermectina obtenido al aplicarlas en la cuantificación.

### Determinación de Ivm en muestras comerciales

Se obtuvieron los barridos espectrales de las diluciones de Ivm de las 3 muestras comerciales estudiadas. Los datos de absorción registrados se trataron con cada uno de los métodos de calibración propuestos y los resultados se compararon entre sí con pruebas ANOVA y t-test con niveles de confianza de 0.05.

### Resultados y discusión

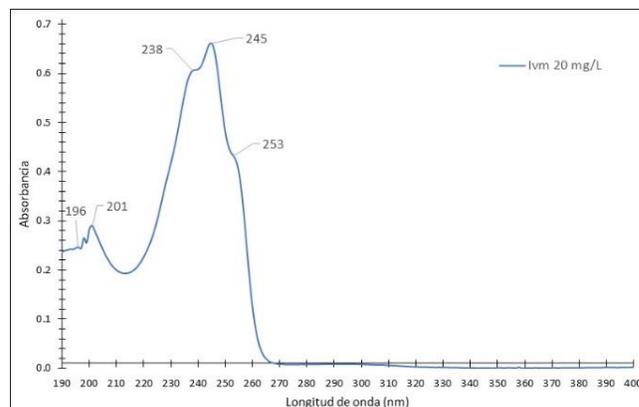
El barrido espectral dentro del rango UV, para la determinación de la longitud de onda máxima ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) de una solución de  $20 \text{ mgL}^{-1}$  de Ivm se muestra en la Figura 1, donde a  $245 \text{ nm}$  se distingue un máximo principal de  $\text{abs}=0.651$ . Trabajos anteriores reportan a esa misma longitud de onda absorbancias máximas de 0.8 para concentraciones de  $20 \text{ mgL}^{-1}$  de Ivm (Ramos et al., 2018) y de alrededor de 0.3 para concentraciones de  $10 \text{ mgL}^{-1}$  (Madhan et al., 2019). Estos datos revelan la linealidad de la respuesta de Ivm a esa  $\lambda_{\text{máx}}$ . Sin embargo, existen datos publicados que ubican un máximo de 0.30 de absorbancia aproximada en los  $246 \text{ nm}$  para soluciones  $100 \text{ mgL}^{-1}$  de Ivm (Macedo y Duarte, 2012). Llama la atención que, a pesar de que la  $\lambda_{\text{máx}}$  varía en sólo una unidad la señal obtenida con concentraciones un orden de magnitud mayores a las de los otros trabajos generan señales con absorbancias equiparables con las obtenidas para  $10 \text{ mg/L}$ , descartando como opción el tomar un único valor de longitud de onda que no se encuentre en el máximo.

Se observan también máximos traslapados de  $\text{abs}=0.596$  a  $238 \text{ nm}$  y  $\text{abs}=0.411$  a  $254 \text{ nm}$ , así como un grupo de señales de menor intensidad se observan entre los  $196$  y los  $202 \text{ nm}$ . Sin embargo, los pocos trabajos publicados al respecto no mencionan el origen de dichos máximos. En los espectros obtenidos por Macedo y Duarte (2012) y Madhan y colaboradores (2019) estas señales quedan parcialmente ocultas debido al intervalo de longitud de onda utilizado (de  $200$  a  $280 \text{ nm}$ ) y también presentan valores de absorbancia menores a los obtenidos a  $\lambda=245 \text{ nm}$ . En cambio, los espectros de soluciones con diferente concentración de Ivm obtenidos por Ramos et al (2018), muestran máximos desplazados hacia  $\lambda=190 \text{ nm}$  y todos poseen valores mayores a la correspondiente absorbancia máxima a  $245 \text{ nm}$ . Dada la variabilidad en

las metodologías, no es posible asociar esta diferencia de resultados a la concentración de las soluciones, el disolvente o el tipo de muestra utilizados, ni a las variaciones instrumentales. En nuestro caso, esas señales fueron consistentes en los espectros obtenidos a diferentes concentraciones.

El barrido espectral de las soluciones estándar de la curva de calibración muestra consistentemente los máximos de absorbancia observados en el espectro de la Figura 1, con una tendencia decreciente en la absorbancia conforme se disminuye la concentración del analito (Figura 2). El límite de detección ( $LD$ ) se estimó a partir de la medición de siete réplicas de blanco analítico (etanol) cuyos valores de absorbancia se registraron entre  $0.00113$  y  $0.00148$  a la  $\lambda_{\text{máx}}=245 \text{ nm}$ . Se utilizó el valor promedio ( $y=0.001304$ ) y la desviación estándar ( $S_0=9.37E-05$ ) de las mismas, para obtener un  $LD=0.001585$  según la ecuación 2 (Magnusson and Örnemark, 2014):

$$LD = y + 3S_0 \quad \text{Ec. 2}$$



**Figura 1.** Barrido espectral de la solución estándar de ivermectina (Ivm) con concentración de  $20 \text{ mgL}^{-1}$ , realizado con una velocidad de barrido de  $600 \text{ nm/min}$ .

Para mejorar la visualización del LD, la absorbancia obtenida a partir de la ecuación 2 ( $0.001585 \text{ nm}$ ) se aplicó a todo intervalo de longitudes de onda medidas, dado que a longitud de onda utilizada se realizaron las subsiguientes cuantificaciones del analito (Figura 2).

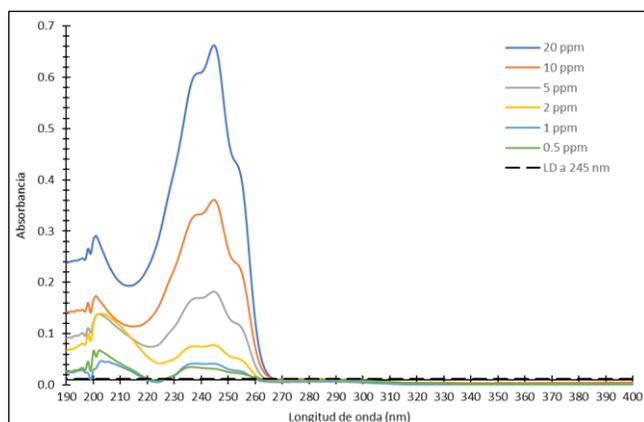


Figura 2. Barrido espectral de las soluciones de la curva de calibración y límite de detección (LD) estimado a 245 nm, trazado para todo el intervalo de longitudes de onda.

Se puede observar que conforme la concentración de Ivm es menor (p.e. 2.0, 1.0 y 0.5 mgL<sup>-1</sup>) se pierde la definición del máximo en  $\lambda = 245$  nm, debido a que la disminución de los máximos traslapados en 238 y 254 nm no es proporcional. Esta deformación de las señales podría reflejarse en la linealidad de la regresión, incrementando el error asociado al cálculo de concentraciones en las muestras analizadas a bajas concentraciones. En los pocos trabajos que reportan el espectro UV completo de la Ivm, se observa el mismo efecto debido a la disminución de la concentración del analito por debajo de los 5 mgL<sup>-1</sup> (Madhan et al., 2019; Ramos et al., 2018).

La curva de calibración univariable se obtuvo para  $\lambda_{m\acute{a}x} = 245$  nm (Tabla 1).

Así mismo una primera curva de calibración multivariable se obtuvo siguiendo estrictamente el procedimiento reportado por Madhan y colaboradores (2019). En la Tabla 1 se presentan las longitudes de onda utilizadas y los parámetros obtenidos para las regresiones correspondientes.

Tabla 1. Parámetros de regresión lineal para longitudes de onda seleccionadas por Madhan et al. (2019).

Longitud de Onda [nm]	Pendiente	Intercepto	R <sup>2</sup>	LD [mg/L]
239	0.0300	0.0065	0.998	0.043
241	0.0304	0.0056	0.999	0.087
243	0.0319	0.0050	0.999	0.102
245 ( $\lambda_{m\acute{a}x}$ )	0.0328	0.0044	0.999	0.090
247	0.0303	0.0036	0.998	0.136
249	0.0257	0.0027	0.998	0.197
251	0.0224	0.0019	0.998	0.260
Suma	0.2036	0.0296		

Tabla 2. Parámetros de regresión lineal para longitudes onda próximas a  $\lambda_{m\acute{a}x}$  con incrementos de 1 nm, dentro del intervalo 242-248.

Longitud de Onda [nm]	Pendiente	Intercepto	R <sup>2</sup>	LD [mg/L]
242	0.0311	0.0052	0.998	0.070
243	0.0319	0.0050	0.999	0.075
244	0.0327	0.0045	0.999	0.086
245 ( $\lambda_{m\acute{a}x}$ )	0.0328	0.0044	0.999	0.090
246	0.0320	0.0040	0.999	0.104
247	0.0303	0.0036	0.998	0.123
248	0.0280	0.0032	0.998	0.150
Suma	0.2189	0.0299		

Adicionalmente, se realizaron regresiones individuales para longitudes de onda de 242, 243, 244, 245, 246, 247 y 248, que difieren de las propuestas por Madhan et al. (2019) en el incremento de longitud de onda, reduciendo así el intervalo entorno a la  $\lambda_{m\acute{a}x} = 245$  (Tabla 2, Figura 3)

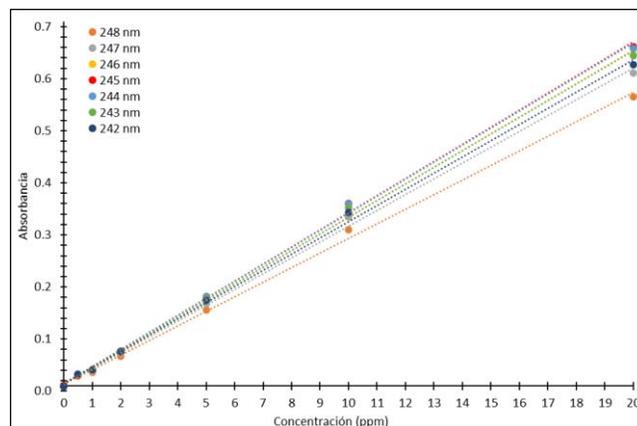
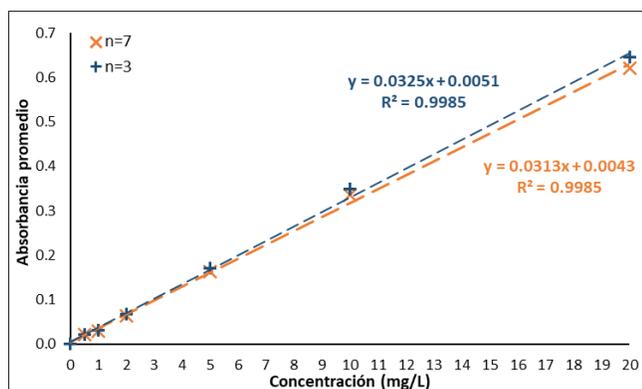


Figura 3. Sobreposición de las regresiones lineales individuales obtenidas en 7 longitudes de onda distintas

Los dos conjuntos de datos anteriores presentan parámetros de regresión semejantes, sin embargo, los límites de detección de las regresiones comprendidas en el intervalo 242 a 248 nm son, en general, menores a los límites obtenidos con las  $\lambda$  entre 239 y 251 nm. Estoparece indicar que la reducción del intervalo de  $\lambda$  permite identificar mejor la variación de las señales a bajas concentraciones.

También se elaboraron las curvas de calibración promedio, la primera con los datos de las siete longitudes de onda (n=7) en el intervalo 242 a 248 nm y la segunda utilizando sólo los tres valores más altos de absorbancia (n=3), sin tomar en cuenta la longitud de onda a la que se observaron (Figura 4).



**Figura 4.** Curvas de calibración promedio y sus parámetros descriptivos, utilizando datos de siete (n=7) o tres (n=3) longitudes de onda distintas para obtener los promedios.

Por cualquiera de estos dos últimos métodos de calibración, los coeficientes  $R^2$  de las regresiones validan la linealidad de las rectas ( $R \geq 0.998$ ).

Conceptualizando el parámetro pendiente en las regresiones tanto individuales (Tablas 1 y 2) como promediadas (Figura 4) se observa un mínimo del 2.2% de sensibilidad de la propiedad medida respecto del cambio de concentración. Cabe destacar que la menor sensibilidad se observa en la regresión a 251 nm, que es la longitud de onda más alta utilizada por Madhan et al. (2019).

Las desviaciones de la linealidad más notables corresponde a las regresiones de 242, 247 y 248 nm en sus concentraciones mas altas (10 y 20 pm, m) y se presentan como residuales tanto positivos (0.0186 para 10  $\text{mgL}^{-1}$ ) como negativos (-0.0096 para 20  $\text{mgL}^{-1}$ ).

La cuantificación de Ivm en las muestras comerciales se realizó con cada uno de los métodos de calibración. Para la utilización de las calibraciones multivariable se aplicó el modelo de la Ecuación 1 (Arayne et al, 2009), con los valores 0.2036 para  $m_{tot}$  y 0.0296 para  $b_{tot}$ , en el intervalo de 239-251 nm y con 0.2189 para  $m_{tot}$  y 0.0299  $b_{tot}$  en el intervalo 242-248 nm.

La muestra con mejor recuperación respecto del contenido declarado (2 mg) fue Endovet®, seguida por Ivexterm®. La baja recuperación de Ivm en la muestra Veridex® fue consistente entre las réplicas, como lo muestra el valor de su desviación estándar (S) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Cuantificación de Ivermectina (mg) en muestras comerciales aplicando los 5 métodos de calibración para mediciones UV.

	Uni-v	Multi-v 239-251	Multi-v 242- 248	Prom n=7	Prom n=3
Endovet®	$\bar{x}$ 1.99	2.16	2.01	2.01	1.99
	S <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
	%RSD D 99.74	107.92	100.35	100.39	99.77
Veridex®	$\bar{x}$ 4.88	5.27	4.91	4.91	4.89
	S <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	%RSD D 81.36	87.90	81.75	81.76	81.49
Ivexterm®	$\bar{x}$ 6.37	6.87	6.39	6.39	6.54
	S <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.15
	%RSD D 106.11	114.56	106.57	106.56	109.08

Endovet®	$\bar{x}$ 1.99	2.16	2.01	2.01	1.99
	S <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
	%RSD D 99.74	107.92	100.35	100.39	99.77
Veridex®	$\bar{x}$ 4.88	5.27	4.91	4.91	4.89
	S <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	%RSD D 81.36	87.90	81.75	81.76	81.49
Ivexterm®	$\bar{x}$ 6.37	6.87	6.39	6.39	6.54
	S <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.15
	%RSD D 106.11	114.56	106.57	106.56	109.08

Métodos de calibración: Univariable (Uni-v), Multivariable (Multi-v), Promedio de absorbancias a 7 longitudes de onda (Prom. n=7), Promedio de absorbancias a tres longitudes de onada (n=3).  $\bar{x}$ : Promedio. S: desviación estándar entre replicas. %RSD: Desviación estándar relativa al contenido reportado en el producto comercial, expresada en porcentaje.

Para las muestras Endovet® e Ivexterm®, la comparación estadística de los resultados de cada método de calibración muestra diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre la calibración por regresión tradicional y los métodos Multi-v (239-251), Muti-v (242-248) y Prom. N=7. La calibración multivariable con 7 datos de de absorbancia entre los 239 y 251 nm ha sido propuesta por Arayne et al., (2009) y retomada por Madhan et al., (2019) para la determinación de Ivm. Este último autor concluye que esa técnica es la mejor alternativa para el análisis rutinario de medicamentos. Sin embargo, los resultados obtenidos en este trabajo indican que, para las muestras Endovet® e Ivexterm®, la técnica Multi-v (239-251) produce una sobreestimación significativa del contenido de Ivm. Incluso para la muestra Veridex®, que en general reporta recobros menores al 82%, el recobro de la determinación multivariable con el intervalo de 239 a 251 nm llega hasta 88%.

Las diferencias significativas de la calibración Uni-v con la Multi-v (242-248) y la Prom. (n=7) se traducen en valores %RSD aproximadamente de la misma magnitud, pero por debajo y por arriba ( $\pm 0.30$ ) de la cantidad de Ivm de referencia, por lo que estos tres métodos podrían considerarse equivalentes. En el caso de la muestra con bajo contenido de Ivm (Endovet®) el método Prom (n=3) también mostró resultados comparables.

## Conclusiones

Aunque las técnicas de análisis de ivermectina, como la HPLC, presentan condiciones analíticas favorables en productos comerciales, evitando errores de estimación presentes en métodos más simples, es necesario recalcar

que la instrumentación de dichas técnicas conlleva un alto costo de inversión, consumibles y mantenimiento que eleva el costo de los análisis. La optimización de la espectrometría UV resulta una alternativa viable y accesible para el análisis cuantitativo de ivermectina.

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo, no se observaron ventajas del método Multi-v (239-251) sobre el método Uni-v. Sin embargo, los resultados obtenidos de las calibraciones Multi-v (242-248) y Prom n=7, sobre todo al determinar bajas concentraciones, indican que estos enfoques podrían resultar útiles al trabajar con muestras de menor concentración, minimizando el efecto de la variación en los valores de  $\lambda_{m\acute{a}x}$  debido a la pobre definición de los máximos.

Como futuros retos queda evaluar el desempeño de las calibraciones Multi-v (242-248) y Prom n=7 con diferentes rangos de concentración de Ivm de relevancia ambiental, así como llevar a cabo la validación del método bajo condiciones experimentales específicas, buscando su aplicación para cuantificar la degradación de este fármaco al aplicar tratamientos fotocatalíticos. Adicionalmente, se debe estudiar la validación y aplicación de la calibración multivariable en muestras que resulten de diferentes matrices y procedimientos de preparación de muestra, para determinar si contribuye a disminuir la variabilidad de los resultados debida a estas diferencias.

## Agradecimientos

Agradecimiento al Dr. Cirilo García del Laboratorio de Química Orgánica y Análisis Instrumental (UAM-Azc) por facilitarnos el acceso al equipo Uv-Vis Cary 100 de Agilent Technologies.

## Referencias

Acevedo-Ramírez, P.M.C. y Torres-Gutiérrez, E. (2020) Efectos ambientales de la Ivermectina: un medicamento propuesto para tratar COVID-19. *Nuestra tierra. Órgano de divulgación de la estación regional de noreste, UNAM*. 17, 3-6.

Albornoz, L.L., Soroka, V.D. & Silva, M. (2021). Photo-mediated and advanced oxidative processes applied for the treatment of effluents with drugs used for the treatment of early COVID-19: Review. *Environmental advances*, 6, 100140.  
doi.org/10.1016/j.envadv.2021.100140

Arayne, M. S., Sultana, N., Zuberi, M. V., & Siddiqui, F. A. (2009). Spectrophotometric quantitation of metformin in bulk drug and pharmaceutical formulations using

multivariate technique. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 71, 331-335.  
doi: 10.4103/0250-474X.56022

Garric, J., Vollat, B., Duis, K., Péry, A., Junker, T., Ramil, M., Fink, G., & Ternes, T. A. (2007). Effects of the parasiticide ivermectin on the cladoceran *Daphnia magna* and the green alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Chemosphere*, 69(6), 903-910.  
https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.05.070

González Cantellano, M.A. y Montaña Zétina, L.M. (2015). La espectroscopia y su tecnología: Un repaso histórico y su importancia para el siglo XXI. *Latin-American Journal of Physics Education*, 9, 13

Havlíková, L., Šatínský, D., Solich, P. (2016) Aspects of decontamination of ivermectin and praziquantel from environmental waters using advanced oxidation technology. *Chemosphere*, 144, 21-28.  
doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.08.039.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).  
https://www.inegi.org.mx/temas/ganaderia/#Informacion\_general

Kitzman, D., Wei, S-Y., Fleckenstein, L. (2006). Liquid chromatographic assay of ivermectin in human plasma for application to clinical pharmacokinetic studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 40, 1013-1020.  
doi: 10.1016/j.jpba.2005.08.026

Macedo da Costa, F. y Duarte P. Netto, A. (2012). Desenvolvimento e aplicação de métodos para a determinação de ivermectina em medicamentos de uso veterinário. *Química Nova*, 35, 616-622.

Madhan, S., Kavitha, J., Lakshmi K.S. (2019) Multivariate calibration technique for the spectrophotometric quantification of ivermectin in pharmaceutical formulation. *Assian Journal os pharmaceutical and clinical research* 12, 444-451.

Magnusson, B. and Örnemark, U. (eds.) Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, (2nd ed. 2014). ISBN 978-91-87461-59-0. Available from [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org).

Núñez, M. J., Palma, C., Araneda, M., Cabezas, I., & Pérez, R. (2007). Validación de un método analítico y determinación de residuos de ivermectina en tejidos de ovino. *Revista Científica*, 17(6), 557-565.

Olu-Owolabi, B. I., Diagboya, P. N., Mtunzi, F. M., & Düring, R. A. (2021). Utilizing eco-friendly kaolinite-biochar

composite adsorbent for removal of ivermectin in aqueous media. *Journal of environmental management*, 279, 111619.

[doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111619](https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111619)

Pérez, L., Palma, C., Villegas, R., Vega, M., Pérez, R. (2006). Metodología analítica y detección de residuos de ivermectina en muestras de leche de rebaños de la provincia de Ñuble, Chile. *Archivos de medicina veterinaria*, 38(2), 143-150.

[dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2006000200008](https://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2006000200008)

Ramos Barros, A.P., Silva Barbosa A., Duarte Lima, E., Rodrigues Sátiro, J., Conceição Albuquerque, M.V, Silva Lopes, W. (2018). Utilização de esferas de TiO<sub>2</sub>/alumina para degradação de ivermectina em um reator fotocatalítico. [Presentación de artículo]. 48º Congresso Nacional de Saneamento da Assemae. Fortaleza, Brasil. <https://www.tratamentodeagua.com.br/wp-content/uploads/2019/09/tio2alumina-ivermectina-reator-fotocatalitico.pdf>

Rath, S., Pereira, L.A., Bosco, S.M.D., Maniero, M.G., Fostier, A.H., Guimaraes, J.R., (2015). Fate of ivermectin

in the terrestrial and aquatic environment: mobility, degradation, and toxicity towards *Daphnia similis*. *Environ. Sci. Pollut. Control Ser.* 23, 5654–5666.

[doi: 10.1007/s11356-015-5787-6](https://doi.org/10.1007/s11356-015-5787-6)

Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. Industria Veterinaria indispensable para preservar la salud animal. Gobierno de México, 2018. <https://www.gob.mx/senasica/prensa/industria-veterinaria-indispensable-para-preservar-la-salud-animal>

Tufail, A., Price, W.E., Hai, F.I. (2020). A critical review on advanced oxidation processes for the removal of trace organic contaminants: A voyage from individual to integrated processes, *Chemosphere*, 260,127460.

[doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127460](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127460).