



Contenido y características de la ivermectina en fórmulas magistrales

Content and characteristics of ivermectin in master formulations

Jenny Rosalyn Huerta León¹ <https://orcid.org/0000-0003-4744-7830>

Jhonnell Williams Samaniego Joaquin^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0033-7119>

Jessica Benites Guerrero¹ <https://orcid.org/0000-0001-6615-2822>

Haydee Reyes de la Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0002-2653-0419>

Lizbeth Sánchez Pillaca¹ <https://orcid.org/0000-0003-1875-6095>

Luz Mery Tito Quispe¹ <https://orcid.org/0000-0001-5001-453X>

Gerson Córdova Serrano¹ <https://orcid.org/0000-0002-5591-0322>

¹Universidad María Auxiliadora. Lima, Perú.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: jhonnell.samaniego@uma.edu.pe

RESUMEN

Introducción: Tras la declaración de la COVID-19 como pandemia, la búsqueda de tratamientos se intensificó. En Perú, la ivermectina se propuso como tratamiento inicial por su supuesta seguridad, recomendándose para reducir la carga viral.

Objetivo: Determinar el contenido y características de ivermectina en fórmulas magistrales.

Métodos: Estudio cuantitativo, descriptivo transversal. Se analizaron fórmulas magistrales de ivermectina en gotas (6 mg/mL) en Lima: 3 de farmacias especializadas (muestras A, B, C), 2 de una entidad de salud privada (D, E), 1 de una entidad estatal (F) y 1 producto comercial (G). Se realizó dosificación por cromatografía líquida de alta resolución, además de medir características organolépticas y pH.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Resultados: La dosificación de ivermectina comercial fue de 97,5 %. Las muestras A: 93,2 % (5,59 mg/mL), B: 62,8 % (3,77 mg/mL), C: 95,8 % (5,75 mg/mL), D: 41,7 % (2,50 mg/mL), E: 84,0 % (5,04 mg/mL), y F: 36,2 % (2,17 mg/mL). El pH varió entre 3,02 y 7,10; las características organolépticas fueron diversas.

Conclusiones: Se encontraron muestras con concentraciones insuficientes, lo que evidencia deficiencias en la calidad de las fórmulas de farmacias especializadas y entidades de salud en Lima.

Palabras clave: control de calidad, cromatografía líquida de alta presión; ivermectina.

ABSTRACT

Introduction: Following the declaration of COVID-19 as a pandemic, the search for treatments intensified. In Peru, ivermectin was proposed as an initial treatment due to its supposed safety, with recommendations for its use to reduce viral load.

Objective: To determine the content and characteristics of ivermectin in compounded formulas.

Methods: Quantitative, cross-sectional descriptive study. Ivermectin drop formulas (6 mg/mL) were analyzed in Lima: 3 from specialized pharmacies (samples A, B, C), 2 from a private health institution (D, E), 1 from a state health institution (F), and 1 commercial product (G). Dosage was performed using high-performance liquid chromatography, and organoleptic characteristics and pH were also measured.

Results: The dosage of commercial ivermectin was 97.5%. The dosages for samples A: 93.2% (5.59 mg/mL), B: 62.8% (3.77 mg/mL), C: 95.8% (5.75 mg/mL), D: 41.7% (2.50 mg/mL), E: 84.0% (5.04 mg/mL), and F: 36.2% (2.17 mg/mL). The pH ranged from 3.02 to 7.10, and the organoleptic characteristics varied across the samples.

Conclusions: Several samples had insufficient concentrations, revealing deficiencies in the quality of ivermectin formulations from specialized pharmacies and public health institutions in Lima.

Keywords: high pressure liquid chromatography; ivermectin; quality control.

Recibido: 08/04/2024

Aprobado: 13/11/2024



INTRODUCCIÓN

La crítica situación de salud, que llevó a que la Organización Mundial de la Salud declarara a la COVID-19 como pandemia, también llevó a la comunidad científica, en todo el mundo, a la realización de ensayos y estudios clínicos. Este esfuerzo produjo evidencias exitosas y tratamientos efectivos. Uno de los medicamentos utilizados, la ivermectina se utilizó como alternativa para esta enfermedad.^(1,2,3)

Con base en investigaciones realizadas en distintos países, en Perú se inició la aplicación de tratamientos personalizados con ivermectina. Esta iniciativa culminó en el desarrollo del primer protocolo de tratamiento con ivermectina. Después de la evaluación riesgo beneficio se concluyó que, al no existir riesgo en su empleo, se recomendaba formalizar su inclusión en la primera línea de acción terapéutica para la COVID-19, en específico para reducir la carga y replicación viral.⁽⁴⁾

La falta de disponibilidad de presentaciones comerciales de ivermectina en ese momento, fomentó la elaboración mediante fórmulas magistrales orales (gotas), como mejor alternativa; por su versatilidad para el ajuste de dosis, facilidad de administración y fiabilidad de la dosificación.^(5,6)

Los estudios de estabilidad de las fórmulas magistrales realizados 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, potencia e integridad, durante el período de vida útil previsto.^(7,8)

Es importante destacar que "en una solución acuosa, el pH constituye un factor crítico, el cual se debe tener en cuenta para todos aquellos fármacos que se hallan en formas líquidas acuosas",^(1,3) dado que el efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad condiciona la estabilidad del medicamento, así como la tolerancia biológica de la forma farmacéutica y la actividad del principio activo.⁽⁹⁾

Hay evidencias⁽¹⁰⁾ de que las fórmulas magistrales carecen de un control de calidad riguroso y estudios de estabilidad exhaustivos, en comparación con los productos farmacéuticos comerciales, pues llevan solo el control de calidad de la verificación del proceso de elaboración y de sus características organolépticas.



El objetivo de esta investigación fue determinar el contenido y características de la ivermectina en las fórmulas magistrales de este producto.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo.⁽¹¹⁾ La unidad de análisis fueron las fórmulas magistrales de ivermectina en gotas, de 6 mg/mL, provenientes de entidades estatales y privadas de la ciudad de Lima, Perú. Se seleccionó esta ciudad capital, por su representatividad y diversidad de fórmulas magistrales elaboradas en el Perú.

Se seleccionaron de forma intencional 6 formulaciones. Estas se adquirieron en los siguientes lugares:

- Farmacias especializadas: 3 formulaciones (identificadas como A, B y C).
- Entidad privada prestadora de salud: 2 formulaciones (D y E).
- Entidad estatal prestadora de salud: 1 (F).
- Muestra comercial: 1 (G).

Variables

- Características organolépticas:
 - Aspecto: evaluado como transparente, con un ligero tono amarillo, incoloro o con presencia de partículas visibles. Se considera "adecuado" cuando el líquido es transparente y libre de partículas visibles.
 - Homogeneidad: clasificada como homogénea (sin separación de fases) o heterogénea (con separación de fases). Se considera "normal" cuando no hay separación de fases visibles.
 - Olor: evaluado según si presenta olor característico o ausencia de olor. Se considera "adecuado" cuando el olor es característico y no presenta olores extraños.



- Color: clasificado como incoloro, con un ligero tono amarillo, o con otros matices. Se considera "normal" cuando el color es uniforme y acorde con la descripción esperada.
- pH: medido en un rango de 4,50 a 7,50 por un potenciómetro. Se considera "adecuado" si el pH se encuentra dentro del rango especificado para soluciones orales líquidas, lo que garantiza la estabilidad y la seguridad del medicamento.
- Dosificación: determinada mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Se considera "normal" o "adecuada" si la concentración de ivermectina se encuentra dentro del rango del 90 % al 110 % según los estándares de la Farmacopea Americana (USP).⁽¹²⁾
- Evaluación de la calidad: se infiere a partir de las mediciones realizadas sobre las características organolépticas, el pH y la dosificación. La calidad se considera adecuada cuando todas las variables están dentro de los rangos especificados y cumplen con los estándares establecidos. De lo contrario, se considera que hay deficiencias en la calidad del producto.

Procedimientos

Evaluación de características organolépticas y pH: el aspecto, homogeneidad, olor y color se evaluaron mediante observación simple. Se registraron los resultados comparándolos con la muestra comercial de referencia. El pH de cada muestra se midió con un potenciómetro marca Hanna Instruments, modelo HI 5221. Las mediciones se realizaron de forma directa en las soluciones, asegurando que el pH se encontrara dentro del rango especificado de 4,50 a 7,50.

Determinación de la dosificación mediante HPLC:

- Preparación de la muestra: se pesaron 20 mL de cada muestra (A, B, C, D, E, y F), equivalente a un aproximado de 12 mg de ivermectina. La muestra se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se diluyó con metanol hasta alcanzar el volumen total. Luego, se filtró a través de una membrana de polifluoruro de vinilideno de 0,45 μm y 25 mm de diámetro antes de ser inyectada en el cromatógrafo.
- Preparación del estándar: se pesaron 134 mg de un estándar de referencia de ivermectina (de la United States Pharmacopoeia) en un matraz volumétrico de 100 mL. Se añadieron 30 mL de



metanol y se disolvió en ultrasonido durante 5 minutos. El volumen se completó con metanol, se homogeneizó y luego se filtró por la misma membrana utilizada en la preparación de las muestras.

- Condiciones cromatográficas: se utilizó una fase reversa con una fase móvil de acetonitrilo, metanol y agua purificada (55:35:10). Se empleó una columna L1 octadecilsilano de 250 mm x 4,6 mm x 5 µm nucleosil C18, con un detector UV a 245 nm, un flujo de 1,0 mL/min, una temperatura del horno de 20°C, y un volumen de inyección de 10 µL. El tiempo de retención del componente H2B1b fue de 9,0 minutos y del componente H2B1a fue de 10 minutos.
- Cálculo de dosificación: la dosificación de ivermectina se calculó con la fórmula proporcionada en la metodología, al realizar la comparación de las áreas del estándar y las muestras.

$$\% \text{ Ivermectina} = \frac{\sum AM}{\sum ASt} \times \frac{WSt}{100} \times \frac{\text{Pot St} \times 100 \times 1}{\text{vol}}$$

St: sumatoria de áreas del estándar (componente H2B1b y H2B1a)

M: sumatoria de áreas de la muestra (componente H2B1b y H2B1a)

W St: peso del estándar expresado en mg

Vol: volumen de muestra en mL

Pot St: potencia del estándar expresada en fracción decimal como tal cual, de ivermectina (componente H2B1b y H2B1a).

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los resultados del ensayo de descripción de las características organolépticas, tomando como referencia a la muestra comercial.



Tabla 1 - Determinación de características organolépticas y pH

Muestras	Ensayo	
	Características organolépticas (muestra comercial como referencia)	pH (4,50 -7,50 directo)
Farmacia especializada A	Líquido transparente con un ligero tono amarillo, libre de partículas visibles	6,75
Farmacia especializada B	Suspensión con presencia de gránulos blanquecinos visibles	5,02
Farmacia especializada C	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	7,10
Entidad prestadora de salud privada D	Líquido transparente con un ligero tono amarillo, libre de partículas visibles	3,02
Entidad prestadora de salud privada E	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	5,64
Entidad prestadora de salud estatal F	Líquido transparente incoloro, con presencia de partículas visibles con un ligero tono blanco	4,84
Muestra comercial	Líquido transparente con un tono amarillo muy ligero, libre de partículas visibles	6,21

En la tabla 2 se muestran los resultados de la determinación de dosificación de ivermectina en las muestras comerciales y de formulaciones magistrales por la metodología de cromatografía líquida de alta resolución.

Tabla 2 - Determinación del ensayo de dosificación

Muestras	Ensayo de dosificación	
	mg/mL (5,40 - 6,60)	% (90,0 - 110,0)
Farmacia especializada A	5,59	93,2
Farmacia especializada B	3,77	62,8
Farmacia especializada C	5,75	95,8
Entidad prestadora de salud privada D	2,50	41,7
Entidad prestadora de salud privada E	5,04	84,0
Entidad prestadora de salud estatal F	2,17	36,2
Muestra comercial de referencia	5,85	97,5



DISCUSIÓN

Con referencia al ensayo de descripción de las características organolépticas de las muestras de ivermectina en gotas, se observaron diferencias en el aspecto teniendo como referencia la muestra comercial de un aspecto líquido transparente con un ligero tono amarillo; pero libre de partículas visibles a diferencia de la muestra B en la que se encontró una suspensión con presencia de partículas suspendidas y en la muestra F se pudo observar algunas partículas suspendidas. En ambas muestras, con aspecto no homogéneo, se ha observado que los resultados del ensayo de pH cumplen con las especificaciones establecidas. Se encontró en un rango óptimo de pH para soluciones orales líquidas que se correlaciona con lo encontrado por *Vásquez S* y otros.⁽⁸⁾ Al parecer esta característica no afecta de forma negativa a la evaluación de calidad.

Para la determinación de la dosificación de ivermectina en las muestras analizadas, se identificaron 4 por debajo de la especificación permitida según la Farmacopea Americana. Una de ellas provino de una farmacia especializada, 2 de entidades prestadoras de salud privada y una de una entidad prestadora de salud estatal. Las 2 muestras de entidades de salud privada estuvieron por debajo de la especificación permitida, provenían de lugares diferentes y, por lo tanto, con métodos de elaboración distintos. Se encontraron 2 muestras de farmacias especializadas dentro de la especificación; sin embargo, no existe relación entre ambas, ya que pertenecen a oficinas farmacéuticas con diferentes razones sociales y están ubicadas en lugares físicos distintos. La ivermectina en condiciones de calidad óptima respecto a la seguridad ha demostrado ser un fármaco bien tolerado según *Luque J* y otros.⁽⁶⁾

Se demuestra que puede existir una relación entre el resultado obtenido de pH de la muestra y su estabilidad, ya que las muestras A y C con buenos resultados en la determinación de la dosificación tiene resultados de pH muy cercanos al límite superior permitido y que además está muy cercano al obtenido en la muestra de referencia comercial.

Según las especificaciones de la Farmacopea americana para la dosificación de ivermectina se han identificado múltiples muestras con concentraciones inferiores a las requeridas. Esto evidencia una preocupante deficiencia en la calidad de la ivermectina encontrada en farmacias especializadas y entidades de Salud Pública en Lima.



Para la dosificación de ivermectina, se encontraron varias muestras fuera y con menor concentración, lo que evidencia una deficiencia en la calidad de la ivermectina en muestras de farmacias especializadas y entidades de Salud Pública en Lima.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia [Internet]. Ginebra: OMS; 2020. [acceso: 06/08/2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-a-pandemic&Itemid=1926&lang=es
2. Verdú JR. Expertos de la UA en ivermectina destacan la disponibilidad global del antiparasitario que podría acabar con el Covid-19 [Internet]. Alicante: Universidad de Alicante; 2020. [acceso: 06/08/2020]. Disponible en: <https://web.ua.es/es/actualidad-universitaria/2020/abril2020/1-12/expertos-de-la-ua-en-ivermectina-destacan-la-disponibilidad-global-del-antiparasitario-que-podria-acabar-con-el-covid-19.html>
3. Castañeda E, González A, Grau R, Caballero J. Uso de ivermectina en pacientes con la COVID-19: Una revisión narrativa [Internet]. Rev Cuerpo Med HNAAA. 2020; 13(4):440-5. DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2020.134.780](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.134.780)
4. Nastaran B, Motavallihaghi S, Nikfar B, Chaichian S, Momtazi-Borojeni A. Potential therapeutic effects of ivermectin in covid-19 [Internet]. Experimental Biology and Medicine. 2022; 247(15):1388-96. DOI:[10.1177/15353702221099579](https://doi.org/10.1177/15353702221099579)
5. Gobierno Regional de Cajamarca. Gobierno Regional inicia producción de Ivermectina para tratar a pacientes COVID [Internet]. Cajamarca: Gobierno Regional de Cajamarca; 2020. [acceso: 10/11/2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/regioncajamarca/noticias/188272-gobierno-regional-inicia-produccion-de-ivermectina-para-tratar-a-pacientes-covid>



6. Luque J, Pareja A. Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19 [Internet]. Horiz Med. 2021 [acceso:10/01/2023]; 21(1):1331. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.10>
7. Llahuilla L, Quiñonez L. Propuesta de reglamento peruano que regule los estudios de estabilidad de productos biotecnológicos [Internet]. [Tesis de pregrado]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor De San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2018. [acceso: 10/11/2020]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/323347211.pdf>
8. Vázquez S, González L, Dávila M, Crespo C. Determinación del pH como criterio de calidad en la elaboración de fórmulas magistrales orales líquidas [Internet]. Farm Hosp. 2018 [acceso: 10/11/2020]; 42(6):221-7. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/fh/v42n6/es_2171-8695-fh-42-06-221.pdf
9. Rojas P, Castillo E, Rodrigo M. Estudio de Estabilidad Acelerada de cápsulas de Fluoxetina 20 mg [Internet]. 2016 [acceso: 05/04/2023]; 8(1):126-8. Disponible en: <https://revistas.uss.edu.pe/index.php/tzh/article/view/338>
10. Domínguez Granda J B. Manual de metodología de la investigación científica. 3° ed. Chimbote, Perú: Manual de Metodología, Universidad Católica Los Ángeles Chimbote; 2015. [acceso: 22/09/2020]. Disponible en: <http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/6404>
11. The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 38 NF 33 [Internet]. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2015. DOI: [10.31003/USPNF_M7808_07_01](https://doi.org/10.31003/USPNF_M7808_07_01)
12. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1) [Internet]. Ginebra: ICH; 2005. [acceso: 10/04/2024]. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf

Conflictos de interés

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses en el trabajo que se presenta.



Información financiera

Los autores declaran que no recibieron financiación para realizar esta investigación.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Jenny Huerta León, Jhonnell Samaniego Joaquin.*

Curación de datos: *Jessica Benites Guerrero, Haydee Reyes De la Cruz, Lizbeth Sánchez Pillaca, Luz Mery Tito Quispe.*

Análisis Formal: *Jessica Benites Guerrero, Lizbeth Sánchez Pillaca, Luz Mery Tito Quispe.*

Investigación: *Jessica Benites Guerrero, Haydee Reyes De la Cruz, Lizbeth Sánchez Pillaca, Luz Mery Tito Quispe.*

Metodología: *Jenny Huerta León, Gerson Córdova Serrano.*

Administración del proyecto: *Jenny Huerta León.*

Recursos materiales: *Jessica Benites Guerrero, Haydee Reyes De la Cruz, Lizbeth Sánchez Pillaca, Luz Mery Tito Quispe.*

Supervisión: *Jenny Huerta León, Gerson Córdova Serrano.*

Validación: *Jhonnell Samaniego Joaquin, Gerson Córdova Serrano.*

Visualización: *Jessica Benites Guerrero, Lizbeth Sánchez Pillaca, Luz Mery Tito Quispe.*

Redacción - borrador original: *Jenny Huerta León, Jhonnell Samaniego Joaquin, Jessica Benites Guerrero, Haydee Reyes De la Cruz, Lizbeth Sánchez Pillaca, Luz Mery Tito Quispe, Gerson Córdova Serrano.*

Redacción - revisión y edición: *Jenny Huerta León, Jhonnell Samaniego Joaquin, Jessica Benites Guerrero, Haydee Reyes De la Cruz, Lizbeth Sánchez Pillaca, Luz Mery Tito Quispe, Gerson Córdova Serrano.*

Disponibilidad de datos

Los datos del estudio son confidenciales, por tanto, no pueden ser expuestos públicamente ni compartidos. Están almacenados en el repositorio de la Universidad María Auxiliadora para acceder a ellos se requiere autorización de la Universidad María Auxiliadora.