



**Universidad  
Norbert Wiener**

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÌMICA**  
**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y**  
**BIOQUÍMICA**

**TESIS**

Estudio de la estabilidad acelerada de una formulación de solución oral de  
ivermectina 6 mg/ml, LIMA 2021 – 2022

**Para optar el Título Profesional de**

**Químico Farmacéutico**

**Presentado por**

**Autora:** Br. Gutiérrez Shimabukuro, Astrid Carolina

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-0354-819x>

**Autor:** Br. Pertuza Izquierdo, Cristian

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0002-4691-4305>

**Asesor:** Dr. Carlos Alfredo Cano Pérez

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-9429-0595>

**Lima – Perú**

**2023**

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, Astrid Carolina Gutierrez Shimabukuro egresada de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y  Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica /  Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico "ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD ACELERADA DE UNA FORMULACIÓN DE SOLUCIÓN ORAL DE IVERMECTINA 6 mg/mL, LIMA 2021 – 2022". Asesorado por el docente: Carlos Alfredo Cano Perez DNI 06062363 ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9429-0595> tiene un índice de similitud de (17) (diecisiete) % con código oid: 14912:288947020 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y.
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



Firma de autor 1  
 Astrid Carolina Gutierrez Shimabukuro  
 DNI: 70435734



Firma de autor 2  
 Cristian Pertuza Izquierdo  
 DNI: 72474012



Mg. Carlos A. Cano Pérez  
 QUÍMICO FARMACÉUTICO  
 C.O.F.P. 87787

Firma  
 Dr. Q.F. Carlos Alfredo Cano Perez  
 DNI: 06062363

	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, Cristian Pertuza Izquierdo egresado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y  Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica /  Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico "ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD ACELERADA DE UNA FORMULACIÓN DE SOLUCIÓN ORAL DE IVERMECTINA 6 mg/mL, LIMA 2021 – 2022". Asesorado por el docente: Dr. Q.F. Carlos Alfredo Cano Perez DNI 06062363 ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9429-0595> tiene un índice de similitud de (17) (diecisiete) % con código oid 14912:278588406 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y.
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....  
 Firma de autor 1  
 Astrid Carolina Gutierrez Shimabukuro  
 DNI: 70435734



.....  
 Firma de autor 2  
 Cristian Pertuza Izquierdo  
 DNI: 72474012



.....  
 Mg. Carlos A. Cano Pérez  
 QUÍMICO FARMACÉUTICO  
 C.O.F.P. 87987

.....  
 Firma  
 Dr. Q.F. Carlos Alfredo Cano Perez  
 DNI: 06062363

Este trabajo de tesis va dedicado a mis padres y hermano, por todo el apoyo, amor y comprensión brindado hacia mi persona.

Asimismo, a compañeros, amigos y docentes que compartieron conmigo y de los cuales aprendí a lo largo de mi carrera universitaria.

Br. Gutiérrez Shimabukuro Astrid Carolina.

Este trabajo va dedicado a Dios, por darme la oportunidad de seguir viviendo, haberme dado salud para lograr mis objetivos y permitido llegar a este punto.

A mi familia y amigos.

Br. Pertuza Izquierdo Cristian

Nuestro especial agradecimiento al Docente Carlos Alfredo Cano Pérez por el apoyo incondicional que se nos ha brindado durante la realización del presente trabajo de tesis y a nuestro co-asesor Carlos Alberto Reyes Alfaro.

Br. Gutiérrez Shimabukuro Astrid Carolina

Br. Pertuza Izquierdo Cristian

# ÍNDICE GENERAL

	<b>Pág.</b>
<b>ÍNDICE GENERAL</b>	iv
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	vi
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	vii
<b>ÍNDICE DE ANEXOS</b>	viii
<b>RESUMEN</b>	ix
<b>ABSTRACT</b>	x
<b>Introducción</b>	1
<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA</b>	2
1.1. Planteamiento del problema	2
1.2. Formulación del problema	4
1.2.1. Problema general	4
1.2.2. Problema específico	4
1.3. Objetivos de la investigación	4
1.3.1. Objetivo general	4
1.3.2. Objetivos específicos	4
1.4. Justificación de la investigación	5
1.4.1. Teórica	5
1.4.2. Metodológica	5
1.4.3. Práctica	5
1.5. Limitaciones de la investigación	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	6
2.1. Antecedentes de la investigación	6
2.2. Bases Teóricas	12
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA</b>	16
3.1. Método de investigación	16
3.2. Enfoque investigativo	16
3.3. Tipo de investigación	16

3.4. Diseño de la investigación	16
3.5. Población, muestra y muestreo	16
3.6. Variables y operacionalización	17
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	17
3.7.1. Técnica	17
3.7.2. Instrumentos	24
3.7.3. Descripción	24
3.8. Procesamiento y análisis de datos	24
3.9. Aspectos éticos	25
<b>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	26
4.1. Resultados	26
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados	26
4.1.2. Discusión de resultados	34
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	38
5.1. Conclusiones	38
5.2. Recomendaciones	39
<b>REFERENCIAS</b>	40
<b>ANEXOS</b>	44
<b>ANEXO 1: Matriz de consistencia.</b>	44
<b>ANEXO 2: Operacionalización de variables.</b>	46
<b>ANEXO 3: Resolución de aprobación de comité de ética - Expediente 1886-2022</b>	47
<b>ANEXO 4: Formato de recolección de datos.</b>	48

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> Análisis organoléptico de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.	26
<b>Tabla 2.</b> Volumen de entrega de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.	27
<b>Tabla 3.</b> Determinación de pH de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.	28
<b>Tabla 4.</b> Peso específico de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.	29
<b>Tabla 5.</b> Identificación de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.	30
<b>Tabla 6.</b> Valoración de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.	31
<b>Tabla 7.</b> Prueba de recuento microbiano de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.	32
<b>Tabla 8.</b> Prueba de microorganismos específicos (E. coli) de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Determinación de pH de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL durante los 6 meses de estudio.	<b>28</b>
<b>Figura 2.</b> Peso específico de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL durante los 6 meses de estudio.	<b>29</b>

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>ANEXOS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Anexo A. Matriz de consistencia.</b>	<b>44</b>
<b>Anexo B. Operacionalización de variables.</b>	<b>46</b>
<b>Anexo C. Formato de recolección de datos.</b>	<b>48</b>

## RESUMEN

El estudio de estabilidad acelerada de una formulación es importante para determinar la estabilidad física, química y microbiológica del medicamento antes de su comercialización, por ello el siguiente trabajo de investigación tuvo como **objetivo:** Realizar el estudio de estabilidad acelerada de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL. **Método:** Es deductivo, básico y experimental, realizado en tres lotes piloto los cuales fueron sometidos a análisis químico, físico y microbiológico. **Resultados:** La formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL mantuvo sus características organolépticas durante el tiempo de estudio, su volumen de entrega no fue menor al 95% de lo declarado, su pH oscilaba entre los 6.22 - 6.73, su peso específico oscilaba entre 1.0372 - 1.0909, en el estudio de identificación dió positivo y su valoración oscilaba 5.40 – 6.60 mg/mL. Por otro lado, el recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) dió un resultado  $\leq 10^2$  ufc/mL., el recuento total combinando de hongos filamentosos y levaduras  $\leq 10^1$  ufc/mL y en la prueba de microorganismos específicos *Escherichia coli* dió como resultado Ausente/mL. **Conclusión:** La formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL si cumple con especificaciones físicas, químicas y microbiológicas.

Palabras clave: Estabilidad acelerada, Ivermectina, Formulación.

## ABSTRACT

Accelerated stability study of a formulation is important to determine the physical, chemical, and microbiological stability of the medicinal product before it is placed on the market, which is why this research work **aimed to:** Perform the accelerated stability study of a formulation of Ivermectin Oral Solution 6 mg/mL. **Method:** it is deductive, basic, and experimental, carried out in three pilot batches which were subjected to chemical, physical, and microbiological analysis. **Results:** The formulation of Ivermectin Oral Solution 6 mg / mL maintained its organoleptic characteristics during the study time, its delivery volume was not less than 95% of what was declared, its pH ranged between 6.22 - 6.73, its specific gravity ranged between 1.0372 - 1.0909, in the identification study it was positive, and its assessment ranged from 5.40 – 6.60 mg / mL. On the other hand, the total count of aerobic microorganisms (RTMA) gave a result  $\leq 10^2$  cfu/mL, total combined count of filamentous fungi and yeasts  $\leq 10^1$  cfu/mL, and in the test of specific microorganisms *Escherichia coli* resulted in Absent/mL **Conclusion:** The formulation of Ivermectin Oral Solution 6 mg/mL complies with the physical, chemical, and microbiological specifications.

Keywords: Accelerated stability, Ivermectin, Formulation.

## INTRODUCCIÓN

Desde 1987, la Ivermectina fue aprobada para ser utilizada como antiparasitario; sin embargo, su uso cobró mayor importancia durante la pandemia por COVID 2019.

Si bien su mecanismo de acción ante el virus de la SARS-CoV-2 no fue determinado, eso no evitó que médicos tratantes recomienden el uso oral de la Solución de Ivermectina para pacientes leves, moderados o severos de COVID-19.

Ante la demanda, Hersil Laboratorios Industriales Farmacéuticos S.A., realizó el estudio de estabilidad acelerada de la formulación de Solución oral de Ivermectina 6mg/mL, cuyo producto piloto se desarrolló como parte de los proyectos del área de Investigación y Desarrollo, el mismo que debía cumplir con los requisitos estipulados en la normativa vigente para obtener un registro sanitario que permita su fabricación a nivel industrial y su comercialización.

La presente investigación busca determinar si el medicamento cumple con los requisitos estipulados en la normativa vigente, con el fin de brindar un medicamento de calidad a la población.

## **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1. Planteamiento del problema**

La elaboración de medicamentos es una actividad ligada a los orígenes de la Farmacia que en el tiempo ha ido evolucionando con la profesión y continúa estando reservada al Químico Farmacéutico.<sup>1</sup>

La estabilidad de un producto farmacéutico terminado depende por un lado de factores ambientales como: temperatura, humedad y luz del ambiente; y, por otro lado, de factores relacionados con el producto como: las propiedades químicas y físicas del principio activo y de los excipientes farmacéuticos, la forma farmacéutica y su composición, el proceso de fabricación, el sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase.<sup>2</sup>

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP 2021) define la estabilidad de un producto como el grado hasta el cual conserva sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas, dentro de los límites ya determinados y durante el periodo de almacenamiento y uso.<sup>3</sup>

Los estudios de estabilidad son pruebas que se llevan a cabo con el fin de obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar la materia prima, los productos semielaborados y/o terminados; así también, permiten determinar la vida útil del medicamento en su envase original y en determinadas condiciones de almacenamiento.<sup>4</sup> Se debe tomar en cuenta que cada forma farmacéutica es más susceptible a un tipo de inestabilidad u otra.<sup>5</sup>

En Colombia, para la aprobación de un producto farmacéutico por parte del Instituto Nacional para la Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), requiere que se adelanten las pruebas de estabilidad y se validen las técnicas analíticas utilizadas.<sup>6</sup>

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas ha elaborado la “Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos”, con el fin de garantizar que los medicamentos activos en el mercado presenten las condiciones de calidad, seguridad y eficacia durante su vida útil, bajo las condiciones de almacenamiento establecidas.<sup>7</sup>

La Ivermectina es usado en humanos como antiparasitario de amplio espectro para tratar la infestación parasitaria de *Strongyloides stercoralis* y *Onchocerca volvulus*, su uso por vía oral es autorizado por la Food and Drugs Administration.<sup>8</sup> Por otro lado, El Ministerio de Salud, mediante la Resolución Ministerial N° 270-2020-MINSA publicada el 8 de mayo del 2020 puso en consideración de los médicos tratantes el uso oral de la Solución de Ivermectina, cuya dosis es 1 gota por kilogramo de peso como dosis única para pacientes leves y la misma dosis por dos días para pacientes con casos moderados o severos de COVID-19.<sup>9</sup>

En condiciones óptimas, la Ivermectina Solución oral 6mg/mL puede conservarse hasta 6 meses, a una temperatura no mayor a 30°C. Una vez abierto el frasco, se debe consumir dentro de la semana.<sup>10</sup>

La presente investigación se llevó a cabo en Hersil Laboratorios Industriales Farmacéuticos S.A., en donde se realizó el estudio de estabilidad acelerada de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6mg/mL. El producto piloto se desarrolló como parte de los proyectos del área de Investigación y Desarrollo, el mismo que deberá cumplir con los requisitos estipulados en la normativa vigente para obtener un registro sanitario que permita su fabricación a nivel industrial y su comercialización.

## **1.2. Formulación del problema**

### **1.2.1. Problema general**

¿Cumple con la estabilidad acelerada la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, Lima 2021 - 2022?

### **1.2.2. Problemas específicos**

¿Cumple con la estabilidad física la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, Lima 2021 - 2022?

¿Cumple con la estabilidad química la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, Lima 2021 - 2022?

¿Cumple con la estabilidad microbiológica la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, Lima 2021 - 2022?

## **1.3. Objetivos de la investigación**

### **1.3.1. Objetivo general**

Realizar el estudio de estabilidad acelerada de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

Evaluar la estabilidad física de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL

Evaluar la estabilidad química de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL

Evaluar la estabilidad microbiológica de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL

## **1.4. Justificación de la investigación**

### **1.4.1. Teórica**

La presente investigación se lleva a cabo con el fin de aportar y generar conocimiento sobre la estabilidad física, química y microbiológica de una

solución oral de Ivermectina, de esta manera proporcionar evidencia de como la calidad, seguridad y/o eficacia de la Solución en estudio puede variar a lo largo del tiempo cuando se somete a ciertos entornos ambientales por ejemplo: la humedad, la temperatura y la luz.

#### **1.4.2. Metodológica**

El presente trabajo de tesis se realiza mediante un proceso metodológico deductivo, con enfoque cuantitativo, para el cual se utilizaron instrumentos de recolección de datos y técnicas ya establecidas anteriormente. Esta contribución nos permite llevar a cabo otros estudios relacionados al tema de estabilidad acelerada.

#### **1.4.3. Práctica**

La presente investigación es importante porque nos permite evaluar las características tanto físico-químicas como microbiológicas de la Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, los resultados ayudarán a establecer el almacenamiento más adecuado y el periodo de caducidad de la formulación, con el fin de elaborar un producto cuya calidad permanezca intacta hasta que el medicamento llegue al usuario final.

#### **1.5. Limitaciones de la investigación**

Ninguna.

## CÁPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de la investigación

#### Antecedentes Nacionales

Sánchez y Tito, (2021) en su investigación realizada tuvieron como objetivo “*Evaluar la estabilidad de tres formulaciones magistrales de ivermectina gotas comercializadas en la Ciudad de Lima*”. Para ello desarrollaron un estudio con enfoque cualitativo, con diseño metodológico no experimental, descriptivo, de corte transversal. Encontrándose como resultado que las formulaciones conservadas como muestra problema a 50°C y 75% de humedad presentaron cambios en sus descripciones sensoriales. Luego de transcurridos 15 días a 50°C y 75% de humedad, el pH de las muestras problema se redujo manteniendo su grado de acidez, además de una ligera disminución de la concentración del principio activo.<sup>11</sup>

Dávila y Rimapa, (2021) en su investigación tuvieron como objetivo “*Determinar la estabilidad de la formulación magistral de ivermectina en gotas comercializadas en la ciudad de Chiclayo, julio – 2021*”. Realizaron un estudio de tipo observacional, prospectivo, transversal de diseño descriptivo, utilizándose una muestra problema de 15 gotas de ivermectina a las cuales se les determinó sus caracteres organolépticos como: color, olor y sabor; sus características físicas como: grado de transparencia, pH y volumen; asimismo, se trabajó el método de sembrado en placa para la determinación de los mesófilos aerobios, hongos y *Escherichia coli* luego del seguido recuento de ufc en las muestras problema. Encontrándose que la totalidad de las muestras fueron incoloras y traslúcidas, el 73.3% presentaron olor sui géneris y el 93.3% tuvieron sabor gustoso; el grado de translucidez fue de alto a medio, el pH se encontró en un rango entre 4,0 a 5,5; el 46.7% de las muestras presentaron mesófilos aerobios (< 4 ufc), el 33.3% (< 4 ufc) presentó mohos, el 26.7% presentó levaduras (< 3 ufc) y no se observó crecimiento de *Escherichia coli* en ninguna muestra. El

40% de las muestras problema no revelaron alguna forma de contaminación microbiana.<sup>12</sup>

Mejía, (2018) en su investigación tuvo como objetivo “*Evaluar la estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20mg/5mL suspensión oral*”. Realizó una investigación de tipo experimental-analítico. Las formulaciones se elaboraron en el establecimiento Laboratorio Maspharma y se analizaron en el laboratorio del C.C. de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga. Para llevar a cabo la evaluación de la estabilidad se elaboraron tres lotes de Omeprazol 20mg/5mL Suspensión oral los cuales se almacenaron a temperatura ambiente y a una temperatura de  $5 \pm 3^\circ \text{C}$ ; asimismo, estas muestras fueron sometidas a evaluación en diferentes tiempos, determinándose la estabilidad física mediante diferentes parámetros como: pH, color, olor, sabor y ausencia de partículas extrañas; estabilidad química con la cuantificación por HPLC, y estabilidad microbiológica. Encontrándose como resultado que los lotes de Omeprazol 20 mg/5 mL cumplen con las especificaciones; a los 7 y 24 días presentan variación de color entre blanco a blanco-amarillo cuando se almacenan a temperatura ambiente y a  $5 \pm 3^\circ \text{C}$ . Por otro lado, la cuantificación del Omeprazol a los 14 días presenta valoración de  $91,28 \pm 2,68 \%$  y a los 30 días  $91,36 \pm 1,3\%$ , almacenadas a temperatura ambiente y a  $5 \pm 3^\circ \text{C}$ . En conclusión: Las condiciones más favorables para mantener la estabilidad del Omeprazol 20mg/5 ml es almacenarlo por 22 días a  $5 \pm 3^\circ \text{C}$  de temperatura.<sup>13</sup>

Huamani y Bendita, (2021) en su investigación tuvieron como objetivo “*Evaluar la calidad fisicoquímica y microbiológica de tres fórmulas magistrales de solución oral de Ivermectina 6 mg/ml comercializados en la ciudad de Arequipa.*”. Se efectuó un análisis experimental de corte transversal. Para ejecutar lo planteado se reunieron 30 muestras de cada fórmula de Ivermectina 6 mg/mL fabricados por tres establecimientos farmacéuticos de fórmulas magistrales que aprovisionaron el mercado de Arequipa en el año 2020. Encontrándose como resultado que las características organolépticas y

físico químicas son diversas entre las tres fórmulas, puesto que cada establecimiento ha propuesto su propia formulación; sin embargo, todos cumplen los criterios de aceptación microbiológicos. Por lo que se concluye que si cumplen con los estándares de referencia de calidad fisicoquímica y microbiológica.<sup>14</sup>

Basurco, (2018) en su investigación tuvo como objetivo “*Aplicar el enfoque de la calidad desde el diseño (QbD) a la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5 mg cumpliendo con estándares de calidad según farmacopea americana (usp-41)*”. Se realizó en primer lugar, la identificación de los objetivos de calidad, preformulación de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y excipientes. Luego, se desarrollaron ensayos con el objetivo de definir la formulación y el proceso de fabricación que permitan obtener tabletas que cumplan con estándares de calidad establecidos en la Farmacopea (USP 41). El efecto de los ensayos sobre el cumplimiento de los parámetros de calidad se evaluó mediante la prueba T de Student de la matriz de preferencia de una muestra y la matriz de análisis de riesgos, en donde el ensayo con un proceso de fabricación de granulación húmeda cumplió con todos los estándares de calidad. Encontrándose que se formuló y desarrolló tabletas de cabergolina 0,5 mg. que cumplen con los estándares de calidad, según la farmacopea americana.<sup>15</sup>

### **Antecedentes Internacionales**

Núñez, et al (2018) en la ejecución de su investigación plantearon “*Desarrollar una formulación de jarabe de acetaminofeno, con una dosis de 160 mg / 5 mL, dirigida a formar parte del cuadro básico de medicamentos del Hospital Escuela Universitario de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras*”. Realizaron un estudio estadístico de tipo experimental de mezcla D-optimal con el fin de determinar la combinación de cosolventes que permitan la solubilidad de acetaminofeno. La mezcla óptima logró disolver la dosis del IFA; sin

embargo, a los quince días el fármaco se recristalizó. Por ello, se agregó 7% de polivinilpirrolidona (K-30), garantizando así la solubilidad del componente. Finalmente, se llevaron a cabo pruebas sensoriales evaluadas por jueces no entrenados quienes seleccionaron el sabor a fresa como corrector de sabor y el FD&C rojo Nro. 40 como corrector de color. Así también, la metodología analítica por Cromatografía Líquida de Alta Resolución señalada en la USP 35 fue validada resultando ser lineal, preciso y selectivo para el análisis del acetaminofeno, mas no obtuvo resultados conformes en el parámetro de exactitud. Por último, se llevó a cabo el control de calidad fisicoquímico a los 0 y 90 días y el preliminar análisis microbiológico, determinándose que la formulación de jarabe de acetaminofeno cumple con las especificaciones establecidas.<sup>16</sup>

Delgado, (2017) en su investigación tuvo como objetivo “*Proponer un enfoque para la gestión de la investigación, el desarrollo y la innovación, y mostrar algunas de las aplicaciones realizadas en los últimos 20 años en un centro biofarmacéutico cubano*”. Encontrándose que un enfoque integrado y abierto desde el inicio de la generación de innovaciones de productos contribuye a obtener mejor eficiencia y eficacia; así como, cumplir con los requisitos regulatorios.<sup>17</sup>

Montenegro, (2020) en su investigación tuvo como objetivo “*Aplicar el enfoque de Calidad por Diseño (QbD) al desarrollo de comprimidos masticables de subsalicilato de bismuto, con la finalidad de comprender y justificar científicamente la calidad del producto*”. Realizó la determinación del perfil del medicamento y sus propiedades críticas de calidad. Seguidamente, se determinó una formulación preliminar, en donde se usó como referente un producto ya establecido, y como base el conocimiento obtenido previamente. Por último, utilizando instrumentos de gestión como: el análisis de riesgos (FMEA) y el diseño de experimentos (DoE), la formulación del producto, las materias primas y el proceso de fabricación pueden entenderse, optimizarse y controlarse desde

el proceso de desarrollo del producto, determinando así la relación de estas características sobre la calidad. Encontrándose que los comprimidos masticables obtenidos cumplieron con las características propuestas. Además, se genera información necesaria para la evaluación, control y resolución de los problemas técnicos y oportunidades de mejora que puedan surgir durante la vida útil del producto.<sup>18</sup>

Bashir I., et al (2017) en su investigación tuvieron como objetivo “*Desarrollar un gel nasal sensible a iones de clorhidrato de Fluoxetina (FXH) para el suministro cerebral*”. Realizó un modelo para establecer el impacto de la variable independiente sobre la variable dependiente. Se realizaron estudios de gelificación, viscosidad, propiedades antigelificantes, mucoadhesión, contenido de fármaco, permeabilidad in vitro del fármaco, estudios farmacodinámicos in vivo y estudios de estabilidad en las formulaciones. Encontrándose que concentraciones crecientes de goma gellan y goma HPMC aumentan la viscosidad y anti-mucoadhesión, y disminuyen el porcentaje de recuperación. La optimización de la formulación logró la recuperación de fármaco más alta del 94,24%. En los análisis histopatológicos no se encontraron evidencia de deterioro en la mucosa nasal. El gel nasal in situ mostró estabilidad luego de un periodo de 3 meses. En conclusión, la preparación nasal de clorhidrato de fluoxetina mejoró la absorción nasal y el cumplimiento del tratamiento de la depresión.<sup>19</sup>

Pazmiño, et al (2019) en su investigación tuvieron como objetivo “*Determinar el impacto de diversos factores de almacenamiento en la calidad sensorial y física del café verde colombiano, bajo condiciones de estabilidad acelerada y natural*”. El estudio obtuvo cerezas de café maduras de la misma cosecha, las procesó mediante dos métodos poscosecha que permitió la obtención de café enjuagado y café semienjuagado; y luego, las sometió a diversas condiciones de almacenamiento. Encontrándose que el café verde que se encontraba almacenado en condiciones ambientales exhibió diferentes cambios en los

parámetros de reposo, densidad y color en los dos cafés. Por otro lado, el café verde en almacenamiento acelerado varía según el método de beneficio; en el café enjuagado, la humedad afecta las características sensoriales y altera la densidad, la humedad relativa y el color; en el café semienjuagado, el oxígeno es el factor más influyente, que también afecta la densidad y el color. En conclusión: el método poscosecha da lugar a diferencias en el perfil de la calidad sensorial del café, y condiciona el comportamiento del café verde durante el almacenamiento.<sup>20</sup>

## 2.2. Bases Teóricas

Los estudios de preformulación y formulación nos permite diseñar el programa de estabilidad del producto farmacéutico; así como, estimar lo cambios que éste podría sufrir durante su almacenamiento.<sup>21</sup> De esta manera, los estudios de estabilidad acelerado deben llevarse a cabo mediante la elaboración de tres lotes pilotos industriales de la formulación y su concentración en envases primarios definidos, con el fin de obtener información de corta y larga duración.<sup>21</sup>

Todos los factores que puedan influenciar sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento durante su almacenamiento deben ser evaluados en el ensayo.<sup>21</sup>

Los ensayos que se desarrollan durante el estudio de estabilidad no solo son químicos y biológicos; sino también, aquellos que nos permitan determinar los cambios en sus propiedades físicas y características organolépticas. Asimismo, debe determinarse la conservación de la valoración y eficacia de conservantes por medio de estudios y cálculos apropiados.<sup>21</sup>

Finalmente, todo el procedimiento analítico debe ser validado y determinar la estabilidad del producto, la cual nos permitirá establecer los criterios de aceptación del periodo de vida útil.<sup>21</sup>

## HISTORIA DE IVERMECTINA

La ivermectina se descubrió y desarrolló mediante la colaboración internacional entre el sector público y privado, entre ellos el profesor Omura y su equipo de trabajo, el cual estaba enfocado en la investigación de compuestos químicos derivados de microorganismos que puedan ser benéficos para la salud del mundo.<sup>22</sup>

En 1974, Omura y su equipo aíslan un organismo del suelo de un campo de golf ubicado próximo a la ciudad de Ito, para luego enviar las muestras a los laboratorios de Merck Sharp & Dohme (MSD).<sup>22</sup>

Las cepas de la bacteria *Streptomyces avermectinius* presentan un compuesto llamado avermectina, responsable de una fuerte actividad contra varios parásitos intestinales.<sup>22</sup>

Entre los años 1982 y 1986 se inician los ensayos clínicos con Ivermectina. Posteriormente los ensayos de campo se realizan a gran escala en países africanos.<sup>22</sup>

Finalmente, en 1987 el gobierno francés dio aprobación para el uso humano de la Ivermectina.<sup>22</sup>

### 2.2.1. Definición de términos:

**Producto Farmacéutico:** Es toda aquella sustancia de origen natural, sintético o ambos, destinada a su administración en el hombre o en animales, con la finalidad de curar, atenuar, tratar, prevenir y/o diagnosticar enfermedades.<sup>23</sup>

**Producto Terminado:** Es el producto que ha sido expuesto a las diferentes etapas de producción, el cual es presentado en su envase definido, y puede ser distribuido y apto para su comercialización en el mercado.<sup>24</sup>

**Estabilidad:** Es la facultad de una sustancia activa o de un producto terminado para conservar sus propiedades físicas, químicas y organolépticas; así como, su calidad.<sup>23</sup>

**Estudio de estabilidad:** Es una serie de ensayos, metodologías y pruebas a las cuales fue sometido un producto farmacéutico en condiciones preestablecidas con el fin de determinar su periodo de eficacia.<sup>23</sup>

**Estudio de estabilidad a largo plazo o Estudio de estabilidad a tiempo real:** Es la evaluación que se lleva a cabo por el tiempo total del período de eficacia del producto farmacéutico cuando se almacenan a una condición de humedad y temperatura ya determinada por la matriz del producto.<sup>23</sup>

**Estudios de estabilidad acelerada:** Son estudios que fueron desarrollados con el fin de lograr acelerar la degradación física y/o química de un medicamento, sometiéndolo a condiciones de almacenamiento extremas de humedad y temperatura en su envase original. De esta manera determinar las reacciones de degradación y predecir el periodo de vida en condiciones ambientales reguladas, en las cuales el producto aún conserva sus características físico-químicas idóneas y la calidad que requiere.<sup>23</sup>

**Serie:** Es la cantidad de un producto que se obtiene al final de un ciclo de producción, mediante etapas consecutivas que le permiten caracterizarse por su homogeneidad.<sup>23</sup>

**Vida Útil:** Es el tiempo en el cual un producto farmacéutico mantiene su calidad dentro de las especificaciones establecidas.<sup>23</sup>

**Protocolo de Estudio de Estabilidad:** Es un plan en el cual se detalla minuciosamente la forma como se obtienen y llevan a cabo los análisis de datos de estabilidad que permitan la sustentación de un período de validez. Debe describir las especificaciones del principio activo, excipientes y materiales de envase, tamaño, tipo y número de lote empleado durante el análisis, criterios y rangos de aceptación, metodologías de ensayo, y metodologías analíticas validadas, para el producto terminado, planes de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento en el cual se conserve las características iniciales del producto. Así mismo, incluye pautas que deben establecerse obligatoriamente ya que se tomarán en cuenta durante el análisis estadístico y evaluación de los datos. Esta información valida los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad acelerada y largo plazo presentados para fines de obtención de Registro Sanitario, el mismo que puede ser exigido por parte

de las autoridades sanitarias correspondientes durante una inspección, al laboratorio que fabrica el producto farmacéutico.<sup>25</sup>

**Registro del estudio de estabilidad:** Es un documento perteneciente al titular, en el cual se registra en acta foliada los resultados y cálculos de todas las pruebas y análisis; asimismo, las observaciones obtenidas en el análisis de estabilidad efectuado. El acta cuya existencia física debe estar debidamente sellada y/o firmada por el analista responsable de la realización del estudio, el mismo que puede ser solicitado y evaluado durante una inspección por parte de la autoridad sanitaria correspondiente.<sup>25</sup>

**Reporte del estudio de estabilidad:** Es un documento en el cual se presentan los resultados de las pruebas exigidas a las cuales es sometido el producto farmacéutico para argumentar su tiempo de vida útil solicitado con base en la información contenida en el registro del estudio de estabilidad correspondiente. Documento que además debe indicar toda la información básica acerca del estudio en conformidad con lo indicado en este Reglamento, el mismo que debe presentarse ante el Ministerio de Salud.<sup>25</sup>

**Zonas climáticas:** Son zonas caracterizadas por la distribución de elementos climáticos de acuerdo a la latitud. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en el mundo podemos encontrar cuatro clases de zonas climáticas en base a sus características. Perú se encuentra en la zona climática IVa; ya que es un país con clima tropical (temperatura de 30°C (-/+ ) 2°C y una humedad relativa de 65 (-/+ ) 5%).<sup>7</sup>

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Método de investigación**

Deductivo, debido a que las conclusiones son un efecto necesario de las hipótesis: cuando las premisas resultan verdaderas y el razonamiento deductivo es válido, por lo tanto no hay forma de que la conclusión no sea verdadera.<sup>26</sup>

### **3.2. Enfoque investigativo**

Cuantitativo, este enfoque está dirigido a constatar o verificar de forma deductiva los enunciados planteados en la investigación, esto es mediante la construcción de hipótesis en función a la relación de variables para posteriormente supeditar a medición logrando así su confirmación o ratificación.<sup>27</sup>

### **3.3. Tipo de investigación**

Básica, puesto a que la investigación se encauza a alcanzar un nuevo conocimiento de forma estructurada y sistemática, con la finalidad de acrecentar el conocimiento de una existencia concreta.<sup>28</sup>

### **3.4. Diseño de la investigación**

Experimental, donde los datos se recaban por observación de sucesos supeditados por el investigador, en donde se manipula una sola variable y se aguarda la respuesta de otra variable.<sup>28</sup>

### **3.5. Población, muestra y muestreo**

La muestra de tres lotes piloto es de 60 litros de producto terminado de solución Oral de Ivermectina 6 mg / mL, cada lote piloto equivale a 6000 frascos de 10 mL. Cantidad suficiente para cumplir con todas las especificaciones requeridas por la USP vigente.<sup>3</sup>

Se deberá tomar muestras de tres lotes cuyas muestras tienen que ser representativas del proceso de fabricación. Siempre que sea posible, los lotes que se sometan a prueba deberán estar fabricados con lotes diferentes de principios activos.<sup>2</sup>

### 3.6. Variables y operacionalización

Variable independiente: Formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL.

Variable dependiente: Estabilidad acelerada

Variables	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Instrumento
Estabilidad acelerada	El estudio de estabilidad acelerada se realiza en un lote piloto industrial, mientras que el estudio de larga duración sobre por lo menos tres lotes pilotos industriales por un periodo mínimo de 12 meses.	1. Temperatura 2. Humedad.	Características organolépticas	Formato de reporte de análisis.
			Volumen de entrega	Formato de reporte de análisis.
			pH	Formato de reporte de análisis.
			Peso específico	Formato de reporte de análisis.
			Identificación	Formato de reporte de análisis.
			Valoración	Formato de reporte de análisis.
			Examen microbiológico de productos no estériles	Formato de reporte de análisis.

### 3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### 3.7.1. Técnica

La realización del presente estudio fue posible debido a una producción piloto constituida por tres lotes (lote 1: 612.0700620, lote 2: 612.0700720, lote 3: 612.0700820) de 60 litros de producto terminado de Solución oral de Ivermectina 6mg/mL, lo que equivale a 6000 frascos de 10 mL envasados en frascos goteros de polietileno de baja densidad (PBD) color blanco (no transparente) elaborados en Hersil S.A. Laboratorios Industriales Farmacéuticos

S.A., el estudio se ejecutó en un periodo de 0 a 6 meses. Las muestras que nos permitieron determinar la estabilidad se tomaron a los 0, 90 y 180 días.

Las muestras se analizan según técnica propia proporcionada por Hersil Laboratorios Industriales Farmacéuticos S.A. para Ivermectina 6 mg/mL Solución oral.

Si en más de un lote se observan resultados fuera de especificación, se considera el proceso como no conforme.

### **Técnica de elaboración de Ivermectina**

### **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA DE LOTE PILOTO**

<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>FÓRMULA REGISTRO</b>	<b>UND</b>	<b>LOTE PILOTO</b>	<b>UND</b>	<b>USO</b>
IVERMECTINA	6.0000	mg	0.3600	kg	PRINCIPIO ACTIVO
METILPARABENO	1.8000	mg	0.1080	kg	CONSERVANTE
PROPILPARABENO	0.2000	mg	0.0120	kg	CONSERVANTE
SUCRALOSA	4.0000	mg	0.1800	kg	EDULCORANTE
ESENCIA DE CEREZA	1.5000	mg	0.0600	kg	SABORIZANTE
POLISORBATO 80	1.0000	mg	0.0600	kg	EMULSIONANTE
ENMASCARADOR DE SABOR - DULCE	1.5000	mg	0.0600	kg	SABORIZANTE
PROPILENGLICOL C.S.P.	1.0000	mL	60.0000 L	L	VEHÍCULO

## Parámetros críticos de proceso de fabricación en lotes piloto

N°	PASO CRÍTICO	PARÁMETRO	CONTROL
1	Calentamiento de PROPILENGLICOL en reactor de 1300 L	Temperatura de calentamiento: 60 °C – 65 °C	Control de temperatura en proceso
2	Incorporación de PROPILENGLICOL en recipiente de fabricación	No aplica	Control de incorporación
3	Uso de LUZ INACTÍNICA para incorporación de principio activo	Luz inactínica: Encendida	Control de encendido de LUZ INACTÍNICA
4	Incorporación de IVERMECTINA en el recipiente de fabricación	Temperatura: 60 °C – 65 °C	Control de temperatura en proceso
		Velocidad de agitación: 8 Hz	Control de velocidad de agitación
		Tiempo de agitación: 5 minutos	Control de tiempo de agitación
5	Incorporación de METILPRABENO y PROPILPRABENO en el recipiente de fabricación	Temperatura: 60 °C – 65 °C	Control de temperatura
		Velocidad de agitación: 8 Hz	Control de velocidad de agitación
		Tiempo de agitación: 5 minutos	Control de tiempo de agitación
6	Incorporación de SUCRALOSA en el recipiente de fabricación	Velocidad de agitación: 8 Hz	Control de velocidad de agitación
		Tiempo de agitación: 10 minutos	Control de tiempo de agitación
7	Incorporación de PROPILENGLICOL en el recipiente de fabricación PARA PRE - ENRASE	Velocidad de agitación: 12 Hz	Control de velocidad de agitación
		Tiempo de agitación: 5 minutos	Control de tiempo de agitación
		Nivel de pre - enrase	Verificar nivel de pre - enrase
8	Incorporación de PROPILENGLICOL, ESENCIA DE TUTTY FRUTTY, POLISORBATO 80 y SABOR DULCE en el recipiente	Velocidad de agitación: Manual	Control de velocidad de agitación
		Tiempo de agitación: 2 minutos	Control de tiempo de agitación
9	Incorporación de MEZCLA DE PROPILENGLICOL, ESENCIA DE TUTTY FRUTTY, POLISORBATO 80 y SABOR DULCE en el recipiente de fabricación	Velocidad de agitación: 14 Hz	Control de velocidad de agitación
		Tiempo de agitación: 5 minutos	Control de tiempo de agitación
10	Incorporación de PROPILENGLICOL en el recipiente de fabricación PARA ENRASE	Velocidad de agitación: 18 Hz	Control de velocidad de agitación
		Tiempo de agitación: 10 minutos	Control de tiempo de agitación
		Nivel de enrase	Verificar nivel de enrase

11	Filtración del producto	Filtración por Malla # 200	Verificar aspecto final
----	-------------------------	----------------------------	-------------------------

### Parámetros críticos de proceso de envasado en lotes piloto

N°	PASO CRÍTICO	PARÁMETRO	CONTROL
1	Uso de LUZ INACTÍNICA para incorporación de principio activo	Luz inactínica: Encendida	Control de encendido de LUZ INACTÍNICA
2	Velocidad de envasado	16 Hz - 18 Hz	Control de número de frascos envasados por minuto

**a) Ensayo Organoléptico:**

Tomar aproximadamente 50 mL de la solución oral, colocarlo en un beacker limpio y seco a una temperatura de 25°C, y observar su aspecto, color, olor y homogeneidad a través de la luz sobre fondo blanco y negro.

**b) Volumen de entrega (mL):**

Tomar 10 envases y evitando la formación de burbujas, verter suavemente el contenido de cada envase en probetas graduadas separadas, secas y calibradas, cuya capacidad nominal no exceda dos veces y medio el volumen que se desea medir. Sujetar los envases en un ángulo de aproximadamente 30° con respecto a la horizontal y vaciar el contenido en la probeta graduada. Permitir que cada envase drene durante un periodo que no exceda los 30 minutos a una temperatura de 25°C. Cuando el líquido vertido quede exento de burbujas de aire, medir el volumen.

**c) Determinación de pH:**

Realizar la determinación del pH potenciométricamente de la muestra problema, a 25°C, mediante la utilización de un electrodo de pH punta semi-micro con cuerpo de vidrio.

Procedimiento: enjuagar el electrodo con abundante agua purificada, secar cuidadosamente con papel tisú e introducir el electrodo en la muestra debidamente temperada a 25°C +/- 2°C hasta una altura aproximada de 2 cm por encima de la muestra, realizar movimientos circulares para asegurarse que el electrodo quede impregnado con

muestra. Dejar hasta que la lectura permanezca estable y registrar. Luego proceder a retirar el electrodo con sumo cuidado y enjuagar con abundante agua purificada, secar con papel tisú y guardar en su respectivo lugar.

d) **Peso Específico:**

Usar un picnómetro limpio y seco y seguir de acuerdo con el procedimiento siguiente.

Pesar el picnómetro limpio y seco a una temperatura de 25°C. Posteriormente llenar el picnómetro con agua purificada a una temperatura de 20°C, secar la superficie llevar a 25°C y pesar, finalmente, verter lentamente la muestra al picnómetro limpio y seco evitando la formación de burbujas, limpiar el exterior del picnómetro y una vez que la temperatura llegue a 25°C pesar y registrar.

Realizar los cálculos correspondientes de acuerdo con la formula siguiente:

$$Peso\ Específico = \frac{W_3 - W_1}{W_2 - W_1}$$

Dónde:

$W_1$  = Peso de picnómetro con muestra.

$W_2$  = Peso de picnómetro con agua.

$W_3$  = Peso de picnómetro vacío.

e) **Identificación de Ivermectina**

**Método:** Cromatografía Líquida de Alta Resolución

El tiempo de retención del pico de componente H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub> y el del pico de componente H<sub>2</sub>B<sub>1b</sub> en el cromatograma de la preparación de valoración se corresponden con los de los respectivos picos en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtienen en la *Valoración de Ivermectina*.

f) **Valoración de Ivermectina**

**Método:** Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

**Sistema Cromatográfico:**

Columna : L1 (C 18) de 150 mm x 4.6 mm x 5.0  $\mu$ m  
Flujo : 1.5 mL/minuto  
Temperatura : 30°C  
Detección : 245 nm  
Volumen de Inyección : 20  $\mu$ m  
Tiempo de corrida : Aproximadamente 35 minutos

**FASE MÓVIL:** Se prepara una mezcla de acetonitrilo: metanol: agua (53: 27.5: 19.5).

Luego se filtra a través de membrana de PVDF de 0.45  $\mu$ m y trasvasar a un frasco apropiado.

**Preparación de las Soluciones de trabajo:**

**Solución Diluyente:** Metanol

**Solución Estándar:** (Concentración final aproximada de ER Ivermectina 0.24 mg/mL)

Transferir aproximadamente 24 mg de ER Ivermectina, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 50 mL de metanol y sonicar por 1 minuto; completar a volumen con metanol y mezclar.

**Solución Muestra:** (Concentración final aproximada de Ivermectina 0.24 mg/mL)

Transferir aproximadamente 1.0 g de muestra ( $\pm$  6 mg de Ivermectina), exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 25 mL, diluir a volumen con metanol y mezclar.

Luego se filtra una porción de la solución estándar y solución muestra a través de membrana de PVDF de 0.45  $\mu$ m desechando los primeros mililitros del filtrado.

**Adecuación del Sistema:**

Inocular la solución estándar en el cromatógrafo y registrar del cromatograma; la resolución es no menor de 3,0 entre el componente H<sub>2</sub>B<sub>1b</sub> y el componente H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub>, la eficiencia de la columna no es menor de 2000 platos teóricos con respecto al componente H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub>: el factor de

asimetría no es mayor de 2.5 con respecto al componente H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub>; la desviación estándar relativa para 6 inyecciones repetidas no es más de 1.0% con respecto al componente H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub>. Seguidamente proceder a inyectar la solución muestra.

**Cálculos:**  $Factor\ Est\acute{a}ndar\ (Fst): \frac{W\ st}{100} \times \frac{Pot\ st}{100}$

$$Factor\ Muestra\ (Fmp): \frac{25}{W\ mp} \times D \times 1$$

$$Mg\ de\ Ivermectina/mL = \frac{\sum Amp}{\sum Ast} \times Fst \times Fmp$$

Dónde:

$\sum Amp$ : Sumatoria de áreas del pico H<sub>2</sub>B<sub>1b</sub> y del pico H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub>, correspondiente a la solución muestra.

$\sum Ast$ : Sumatoria de áreas del pico H<sub>2</sub>B<sub>1b</sub> y del pico H<sub>2</sub>B<sub>1a</sub>, correspondiente a la solución estándar.

Wst: Peso del estándar de referencia de Ivermectina, en miligramos.

Wmp: Peso de muestra tomada, en g.

D; Densidad del producto Ivermectina 6 mg/mL Solución oral, expresado en g/mL.

Pot st: Potencia del estándar de referencia de Ivermectina, el cual es expresado en porcentaje de droga tal cual.

**g) Examen microbiológico de productos no estériles (USP Vigente)**

a. Pruebas de Recuento Microbiano: <61>

Recuento total de microorganismo aerobios (RTMA)

Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras (RTCHL)

b. Pruebas de Microorganismos Específicos: <62>

*Escherichia coli*

### **Estabilidad acelerada**

Para llevar a cabo los estudios de estabilidad acelerada, las muestras fueron almacenadas en un horno a temperatura controlada de 40°C y 75% de humedad relativa, esto incluye los tres lotes de estudio los cuales fueron valorados al inicio, 3 y 6 meses.

La recolección de datos se realizó en el mes de julio y octubre del 2021 y enero del 2022.

#### **3.7.2. Instrumentos**

Formato de reporte de análisis.

#### **3.7.3. Descripción**

Para la recolección de datos contamos con el Formato de Reporte de análisis, el cual consta de tres páginas y nos permite recolectar la siguiente información:

1. Características organolépticas
2. Volumen de entrega
3. pH
4. Peso específico
5. Identificación de Ivermectina
6. Valoración de Ivermectina
7. Examen microbiológico

Los datos recolectados son ingresados al programa Microsoft Excel.

### **3.8. Procesamiento y análisis de datos**

Para llevar a cabo los estudios de estabilidad acelerada, se almacenarán las muestras de los lotes a estudiar en un horno a temperatura controlada de 40°C y 75% de humedad relativa, se realizará la valoración al inicio, 3 y 6 meses.

La recolección de datos se realizó entre el mes de Julio y octubre del 2021, y enero del 2022.

El procesamiento de la información, su análisis e interpretación se realizó en el programa Microsoft Excel 2019. Finalmente, los resultados se presentan mediante tablas y figuras.

### **3.9. Aspectos éticos**

En la presente investigación no se realizarán estudios preclínicos ni estudios clínicos.

Se busca hacer el bien en beneficio de los demás al elaborar una formulación que cumpla con los requisitos para su comercialización.

El presente medicamento aplica para la obtención de un registro sanitario bajo la Categoría 1 de Productos Farmacéuticos: Producto cuyo principio activo se encuentre en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.

Por último, se reservan los derechos de autor de los textos empleados, los cuales incluirá las citas bibliográficas respectivas.

## CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 4.1. Resultados

#### 4.1.1. Análisis descriptivo de resultados

##### a) Ensayo Organoléptico:

**Tabla 1.** Análisis organoléptico de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.

LOTE	ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub> (0 meses)	T <sub>2</sub> (3 meses)	T <sub>6</sub> (6 meses)	RESULTADO
		2021-07-30	2021-10-29	2022-01-27	
6120700620	Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Conforme.
6120700720		Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Conforme
6120700820		Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos.	Conforme

**Fuente:** Elaboración propia de los autores en base al procesamiento de datos.

**b) Volumen de entrega (mL):**

**Tabla 2.** Volumen de entrega de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.

LOTE	ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub> (0 meses)	T <sub>2</sub> (3 meses)	T <sub>6</sub> (6 meses)	RESULTADO
		2021-07-30	2021-10-29	2022-01-27	
6120700620	De 10 frascos, el volumen promedio debe ser no menor a lo declarado y el volumen de ningún frasco debe ser no menor del 95% del volumen declarado.	10.0 mL	No aplica.	10.0 mL	Conforme.
6120700720		10.0 mL	No aplica.	10.0 mL	Conforme
6120700820		10.1 mL	No aplica.	10.0 mL	Conforme

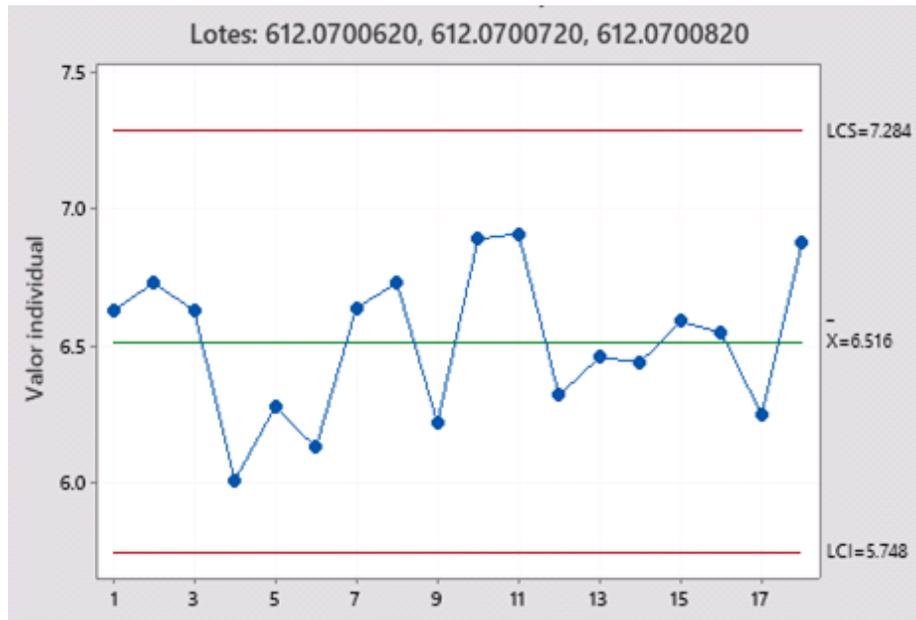
**Fuente:** Elaboración propia de los autores en base al procesamiento de datos.

a) **Determinación de pH:**

**Tabla 3.** Determinación de pH de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.

LOTE	ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub> (0 meses)	T <sub>2</sub> (3 meses)	T <sub>6</sub> (6 meses)	RESULTADO
		2021-07-30	2021-10-29	2022-01-27	
6120700620	5.50 – 8.50	6.53	6.57	6.62	Conforme
6120700720		6.64	6.73	6.22	Conforme
6120700820		6.46	6.44	6.59	Conforme

**Fuente:** Elaboración propia de los autores en base al procesamiento de datos.



**Figura 1.** Determinación de pH de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL durante los 6 meses de estudio.

**Fuente:** Elaboración propia a partir del procesamiento de datos.

**b) Peso Específico:**

**Tabla 4.** Peso específico de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.

LOTE	ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub> (0 meses)	T <sub>2</sub> (3 meses)	T <sub>6</sub> (6 meses)	RESULTADO
		2021-07-30	2021-10-29	2022-01-27	
6120700620	1.0000 – 1.2000	1.0379	1.038	1.0379	Conforme
6120700720		1.0394	1.0393	1.0394	Conforme
6120700820		1.0381	1.0372	1.0373	Conforme

**Fuente:** Elaboración propia de los autores en base al procesamiento de datos.



**Figura 2.** Peso específico de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL durante los 6 meses de estudio.

**Fuente:** Elaboración propia de los autores en base al procesamiento de datos.

**c) Identificación de Ivermectina**

**Tabla 5.** Identificación de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.

LOTE	ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub> (0 meses)	T <sub>2</sub> (3 meses)	T <sub>6</sub> (6 meses)	RESULTADO
		2021-07-30	2021-10-29	2022-01-27	
6120700620	El tiempo de retención del pico componente H2B1b y el del pico de componente H2B1a en el cromatograma de la preparación de valoración se corresponden con los de los respectivos picos en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtienen en la valoración.	POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	Conforme
6120700720		POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	Conforme
6120700820		POSITIVO	POSITIVO	POSITIVO	Conforme

**Fuente:** Elaboración propia de los autores en base al procesamiento de datos.

#### d) Valoración de Ivermectina

**Tabla 6.** Valoración de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.

LOTE	ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub> (0 meses)	T <sub>2</sub> (3 meses)	T <sub>6</sub> (6 meses)	RESULTADO
		2021-07-30	2021-10-29	2022-01-27	
6120700620	5.40 – 6.60 mg/mL (90.0 – 110.0%)	6.03 mg/mL	6.07 mg/mL	6.00 mg/mL	Conforme
6120700720		5.99 mg/mL	6.00 mg/mL	5.99 mg/mL	Conforme
6120700820		5.95 mg/mL	5.95 mg/mL	5.95 mg/mL	Conforme

**Fuente:** Elaboración propia a partir del procesamiento de datos.

**e) Examen microbiológico de productos no estériles (USP Vigente)**  
**PRUEBA DE RECuento MICROBIANO**

**Tabla 7.** Prueba de recuento microbiano de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/ mL a los 0, 3 y 6 meses.

LOTE	ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub> (0 meses)	T <sub>2</sub> (3 meses)	T <sub>6</sub> (6 meses)	RESULTADO
		2021-07-30	2021-10-29	2022-01-27	
6120700620	Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA). ≤10 <sup>2</sup> ufc/mL	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	Conforme
6120700720	Recuento total combinando de hongos filamentosos y levaduras.	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	Conforme
6120700820	< 10 <sup>1</sup> ufc/mL	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	< 10 ufc/mL < 10 ufc/mL	Conforme

**Fuente:** Elaboración propia de los autores en base al procesamiento de datos.

**f) Examen microbiológico de productos no estériles (USP Vigente)**  
**PRUEBA DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS: *Escherichia coli***

**Tabla 8.** Prueba de microorganismos específicos (E. coli) de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses.

LOTE	ESPECIFICACIONES	T <sub>0</sub> (0 meses)	T <sub>2</sub> (3 meses)	T <sub>6</sub> (6 meses)	RESULTADO
		2021-07-30	2021-10-29	2022-01-27	
6120700620	Ausente / mL	Ausente / mL	Ausente / mL	Ausente / mL	Conforme
6120700720		Ausente / mL	Ausente / mL	Ausente / mL	Conforme
6120700820		Ausente / mL	Ausente / mL	Ausente / mL	Conforme

**Fuente:** Elaboración propia de los autores en base al procesamiento de datos.

#### 4.1.2. Discusión de resultados

La presente tesis se realizó en Hersil Laboratorios Industriales Farmacéuticos S.A., lugar donde se llevó a cabo el estudio de estabilidad acelerada de la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, cuyo producto piloto se desarrolló por parte de comité de innovación. El estudio realizado arrojó resultados que discutiremos a continuación.

En la tabla 1 se observan el resultado del análisis organoléptico de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/ mL a los 0, 3 y 6 meses, observándose que la formulación mantiene sus características organolépticas: Solución translúcida, incolora a ligeramente amarilla, con olor y sabor característicos. Estas características son un indicador de la permanencia de la calidad en el producto durante su almacenamiento. Una de sus características como las transparencias, es justamente la que nos permite observar si existe algún precipitado o variación en su coloración producto de la inestabilidad de las moléculas o cambios en su estructura.

Huamani y Bendita (2021), en su estudio sobre la calidad de tres muestras de preparados magistrales de Ivermectina 6mg/mL de diferente procedencia, se obtuvo como resultado que si cumplen pues todos conservan sus características organolépticas. Dávila y Rimapa (2021), en su estudio sobre la estabilidad de la formulación magistral de Ivermectina en gotas, dio como resultado que las caracteres organolépticos que presentaron las muestras de ivermectina gotas comercializadas en la ciudad de Chiclayo, el 100% presentaron como resultado una solución incolora translúcida, el 73,3% revelaron diversos patrones de olor y el 93,3% mostró un sabor agradable al gusto. Mientras que, Mejía (2018) en su investigación sobre la estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5mL en Suspensión oral realizado en el establecimiento Laboratorio MaspHarma, los tres lotes de la formulación magistral mostraron cambios en su coloración en cada tiempo de estudio a temperatura ambiente. Asimismo, al almacenar las formulaciones a una temperatura de  $5 \pm 3^{\circ} \text{C}$ , se observaron notables cambios en la coloración de las tres suspensiones durante el tiempo en que se realizó el control, debido a que no mantuvieron la

coloración que inicialmente presentaban se estimó que el parámetro varía notablemente según exploración visual. Por otro lado, las formulaciones magistrales de los lotes que fueron almacenados tanto a temperatura ambiente como a  $5 \pm 3^\circ \text{C}$ , mantuvieron el olor y sabor característico, propio del Omeprazol durante el periodo de duración del estudio; de igual manera, al realizarse el análisis para control de la presencia de partículas extrañas se determinó que si cumple con lo establecido para una inspección visual. Por lo que en este estudio los autores llegaron a la conclusión de que la temperatura tiene una fuerte influencia en el parámetro de color pues se mostraron cambios en la coloración de los lotes de estudio cuando fueron sometidos a diferentes temperaturas de almacenamiento, mientras que para los parámetros de olor y sabor no tiene mayor influencia pues las formulaciones mantuvieron su olor y sabor característico.<sup>13</sup>

En la tabla 2 se observan los resultados del Volumen de entrega de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL en tiempo 0, a los 3 y 6 meses, observándose que el volumen promedio es de 10.0 mL en los tres lotes, cumpliendo así con las especificaciones establecidas.

Huamani y Bendita (2021) sobre la calidad de tres fórmulas magistrales de Ivermectina 6mg/mL de diferente procedencia, se obtuvo como resultado que el volumen promedio de las fórmulas de los 3 establecimientos farmacéuticos son FMD (5.29 mL), FMM (14.42 mL) y FMC (13.74 mL), lo cual sugiere que existen diferencias significativas entre el volumen de un frasco a otro porque se trata de un proceso artesanal a diferencia de los que se realizan a nivel industrial.

En la Tabla 3 se observan los resultados obtenidos de la Determinación de pH de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses, observándose que la formulación mantiene el pH a lo largo del tiempo de estudio dentro del parámetro de las especificaciones, siendo de 6.41 como mínimo y 6.55 como máximo.

Huamani y Bendita (2021) en el estudio sobre la calidad de tres muestras de fórmulas magistrales de Ivermectina 6 mg/mL de diferente procedencia, se obtuvo como resultado que no cumplen, pues las tres formulas superan el máximo de 7.5, la variación se da debido al tipo de excipiente utilizado. Por otro lado, Mejía (2018), en el estudio sobre la estabilidad de la formulación magistral de Omeprazol 20 mg/5mL en Suspensión oral realizado en el laboratorio MaspHarma, evidenció homogeneidad entre los lotes, los mismos que se encuentran en los parámetros establecidos en la especificación (7,5 – 8,5) USP 38; se observa una tendencia a reducir su valor de pH en las formulaciones cuando son almacenadas a una temperatura ambiente por un periodo de 14 días, y una disminución no tan significativa de los valores de pH en las formulaciones que fueron almacenadas a  $5 \pm 3^\circ \text{C}$  por un periodo de 30 días, en el cual se llegó a la conclusión que las formulaciones de omeprazol en bicarbonato de sodio se conservan más estable almacenado a una temperatura refrigerada, es decir, a  $5 \pm 3^\circ \text{C}$ .

En la Tabla 4 se observan los resultados del Peso específico de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses, observándose que para los tres lotes el peso específico presenta un aumento, pero no es significativo, manteniéndose dentro de los parámetros establecidos.

En la Tabla 5 se evidencian los resultados de la Identificación de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses, observándose como resultado positivo.

En la Tabla 6 se notan los resultados de la Valoración de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL a los 0, 3 y 6 meses, encontrándose que arrojaron resultados dentro de las especificaciones establecidas (5.40 – 6.60 mg/mL y 90.0 – 110.0%).

Sánchez y Tito (2021), en su estudio de estabilidad de tres formulaciones magistrales de Ivermectina, dio como resultado 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, ambas formulaciones no alcanzaron el 75% de principio activo. Este análisis se llevo a cabo en cromatografía líquida de alta resolución, debido a su especificidad y la capacidad para cuantificar sustancias.

En la Tabla 7 se exponen los resultados de la Prueba de recuento microbiano de los lotes 6120700620, 6120700720 y 6120700820 de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/ mL a los 0, 3 y 6 meses, observándose como resultado <10 ufc/mL para los tres lotes tanto para recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) como para recuento total combinando de hongos filamentosos y levaduras. En la Tabla 8 se muestra los resultados de la Prueba de microorganismos específicos (*E coli*), observándose como resultado ausente/mL, cumpliendo así con las especificaciones establecidas.

Huamani y Bendita (2021), sobre la calidad de tres fórmulas magistrales de Ivermectina 6mg/mL de diferente procedencia, se obtuvo como resultado ausencia en el recuento bacterias de interés clínico como: *Salmonella*, *Shiguella*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Pseudomona aeruginosa*; sin embargo, si hay presencia de hongos (levaduras) y aerobios mesófilos viables; en tres fórmulas magistrales pertenecientes al Hospital de Camaná, Farmacia Especializada la Milagrosa y Botica Dekofarma que de acuerdo con las especificaciones de la USP 43 (Farmacopea de los Estados Unidos), no supera los límites establecidos. Por otro lado, por Mejía (2018) en el estudio de la estabilidad de la formulación magistral de Omeprazol 20mg/5mL en Suspensión oral realizado en el laboratorio MasPharma, evidenciaron que no hubo crecimiento microbiano, esto se debe a las óptimas condiciones de asepsia con la cual se elaboró y envaso la preparación, lo cual es necesario y sumamente importante para no alterar las propiedades farmacológicas del principio activo, o que cualquiera de los subproductos del metabolismo microbiano puedan provocar una variabilidad en el pH de la preparación y reducir su estabilidad química y solubilidad, dado que este parámetro si se mantiene se pudo concluir en el estudio que si cumple con las especificaciones establecidas por la normativa USP 38.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

La formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL cumple con las especificaciones físicas y químicas, respecto a parámetros de estabilidad acelerada: temperatura 40 ( $\pm 2$ ) °C y humedad relativa de 75 ( $\pm 5$ ) %, alcanzando una fecha de expiración de 24 meses.

La formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL cumple con el estudio de estabilidad física ya que mantuvo sus características organolépticas durante el tiempo de estudio, su volumen de entrega no fue menor al 95% de lo declarado y su peso específico oscilaba entre 1.0372 - 1.0909.

La formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL cumple con el estudio de estabilidad química ya que su pH oscilaba entre los 6.22 - 6.73, en el estudio de identificación dió positivo y su valoración oscilaba 5.40 – 6.60 mg/mL.

La formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL cumple con el estudio de estabilidad microbiológica ya que el recuento total de microorganismos aerobios (RTMA) dió un resultado  $\leq 10^2$  ufc/mL., el recuento total combinando de hongos filamentosos y levaduras  $\leq 10^1$  ufc/mL y en la prueba de microorganismos específicos *Escherichia coli* dió como resultado Ausente/mL.

## **5.2. Recomendaciones**

Realizar estudios de estabilidad a largo plazo, que confirmen si las características originales en la elaboración de cualquier producto farmacéutico se mantienen al transcurrir un período determinado en condiciones normales de almacenamiento, y permitan predecir el tiempo de vida útil de los mismos.

Colocar la leyenda en el empaque primario y secundario, que especifique las condiciones óptimas de almacenamiento y así garantizar el tiempo de vida útil.

## REFERENCIAS

1. Comunidad de Practicas en Atención Primaria de Salud (CdPAPS). Intercambio de experiencias, historias y buenas prácticas en Atención Primaria de Salud para enfrentar la pandemia de la COVID-19 – Perú. Preparación de Formula Oficial Ivermectina 6 mg/mL para los protocolos MINSA PERU en la lucha contra la pandemia Coronavirus: Hospital Distrital Jerusalén II-1 La Esperanza; 2020.
2. Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1996. Anexo 5 del informe 34.
3. USP NF 2021. Farmacopea de los Estados Unidos. Revisión. Capítulos generales, 2021.
4. Lemus P. Análisis comparativo de estabilidad acelerada y estabilidad a largo plazo de jarabe de Ambroxol en dos diferentes concentraciones, adultos y niños. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Guatemala - Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala; 2006.
5. Anca M. Evaluación de estabilidad de formulación de comprimidos. [Trabajo de fin de grado de Farmacia]. Madrid - España: Universidad Complutense; 2015.
6. González Y. Diseño y elaboración de formulación del producto Cefitibuteno 400 mg capsula dura de gelatina, validación de técnicas analíticas y estudio de pre-estabilidad. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Bogotá - Colombia: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2017.
7. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Directiva Sanitaria que reglamenta los estudios de estabilidad de medicamentos, 2021 [Internet]. Lima: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Lima: Ministerio de Salud. 2009 [citado el 10 de Marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/rm80509.pdf>
8. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Alerta DIGEMID N°12-2020: Ivermectina: Recomendaciones de uso asociados a infección por COVID-19, 2020 [Internet]. Lima: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Lima:

Ministerio de Salud. 2020 [citado el 10 de Diciembre de 2020]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2020/ALERTA\\_12-20.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2020/ALERTA_12-20.pdf)

**9.** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Comunicado de Seguridad de Farmacovigilancia N°13-2020: Consideraciones de seguridad en el uso de Ivermectina en pacientes con COVID-19, 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoyteco/covid\\_19/CS\\_FV13\\_Consideraciones\\_IVERMECTINA.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoyteco/covid_19/CS_FV13_Consideraciones_IVERMECTINA.pdf)

**10.** Ministerio de Salud. Norma técnica de salud para la elaboración de preparados farmacéuticos, 2020 [Internet]. Lima: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Lima: Ministerio de Salud. 2020 [citado el 10 de Diciembre de 2020]. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/874053/RM\\_426-2020-MINSA.pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/874053/RM_426-2020-MINSA.pdf)

**11.** Sanchez L., Tito L. 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]. Lima - Perú: Universidad Maria Auxiliadora; 2021.

**12.** Davila S., Rimapa W. Estabilidad de la Formulacion Magistral de Ivermectina en gotas comercializadas en la Ciudad de Chiclayo, Julio-2021. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Huancayo - Perú: Universidad Roosevelt; 2021.

**13.** Mejía N. Estabilidad de la fórmula magistral de Omeprazol 20 mg/5 mL suspensión oral. Ayacucho - 2016. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Ayacucho – Perú: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2018.

**14.** Huamani E., Bendita G. Evaluacion de la calidad fisicoquimica y microbiologica de tres formulas magistrales de solucion oral de Ivermectina (6 mg/mL) comercializadas en la ciudad de Arequipa, 2020. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Arequipa – Perú: Universidad Privada Autónoma del Sur; 2021.

**15.** Basurco F. Aplicación del enfoque de la calidad desde el diseño (QhD) a la formulación y desarrollo de tabletas de cabergolina 0,5 mg. Cumpliendo con estándares de calidad según farmacopea Americana (USP-41) Tacna 2018. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Tacna – Perú: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2018.

- 16.** Nuñez C., Perez I., Zelaya M. Diseño de una formulacion de jarabe de acetaminofeno para uso pediatrico. Revista Portal de la Ciencia [en línea]. 2019. [citado: 2022 Marzo 11]; 16(14): Disponible en:  
<https://www.camjol.info/index.php/PC/article/view/8094>
- 17.** Delgado M. Enfoque para la gestión de la I+D+i en la Industria Biofarmacéutica cubana. Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud. [en línea]. La Habana – Cuba. 2017. [citado: 2022 Marzo 11]; 28(3): Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2307-21132017000300002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132017000300002)
- 18.** Montenegro M. Aplicación del enfoque de calidad por diseño (QbD) en el desarrollo galénico de comprimidos masticables de Subsalicilato de Bismuto. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Santiago - Chile: Universidad de Chile; 2020.
- 19.** Bashir I., Mene H., Bairagi S. Enfoque de calidad por diseño (QbD) para formular el sistema de gelificación in situ para el suministro desde la nariz al cerebro del hidrocloreuro de fluoxetina: estudio in vitro e in vivo. Revista Ars pHarmaceutica. [en línea]. Andalucía – España. 2017. [citado: 2022 Marzo 11]. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.4321/S2340-98942017000300004>
- 20.** Pazmiño J., Gallardo C., Ruiz A., Et al. Estudio de estabilidad acelerado en café verde: una aproximación sensorial. Revista Lasallista de investigación. [en línea]. Antioquia – Colombia. 2019. [citado: 2022 Marzo 11]; 16(1): Disponible en:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1794-44492019000100093](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-44492019000100093)
- 21.** Farmacopea Argentina. Séptima edición. Estudios de estabilidad. 2013.
- 22.** Jairo V. Ivermectina: Sus múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad. Revista Chilena Dermatol [en línea]. 2010. [citado: 2021 Marzo 9]; 26(4): Disponible en:  
<https://www.sochiderm.org/web/admin/revistas/4-2010/files/assets/downloads/page0012.pdf>
- 23.** Ministerio de Salud República de Chile. Guia para la realizacion y presentacion de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile, 2021 [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud. 2006 [citado el 10 de Marzo de 2021]. Disponible en:  
<https://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA%20DE%20ESTABILIDAD.pdf>

- 24.** Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos: Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos, 2000 [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública. 2020 [citado el 10 de Diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg\\_23-00.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_23-00.pdf)
- 25.** Ministerio de Salud. Reglamento para los Estudios de Estabilidad de Medicamentos Requeridos para su Registro Sanitario ante el Ministerio de Salud, 2007 [Internet]. Costa Rica: Ministerio de Salud. 2007 [citado el 10 de Marzo de 2021]. Disponible en: <https://vlex.co.cr/vid/reglamento-estudios-medicamentos-sanitario-485031050>
- 26.** Jalal J., Ramos M., Ajeue A., Lorenty C., Et al. Metodos de la investigacion. Universidad San Carlos De Guatemala, 2015. [citado el 05 de Marzo de 2023]. Disponible en: [https://metfahusac.weebly.com/uploads/6/5/0/9/65099471/informe\\_creativo-grupo\\_5.pdf](https://metfahusac.weebly.com/uploads/6/5/0/9/65099471/informe_creativo-grupo_5.pdf)
- 27.** Neill D., Cortez L. Procesos y fundamentos de la investigacion cientifica. Universidad tecnica de Machala, 2018. [citado el 05 de Marzo de 2023]. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/14232/1/Cap.4-Investigaci%C3%B3n%20cuantitativa%20y%20cualitativa.pdf>
- 28.** Alvarez A. Clasificación de las Investigaciones. [Internet]. Lima: Facultad de Ciencias Empresariales y Económicas Carrera de Negocios Internacionales. Lima: Universidad de Lima,. 2020 [citado el 05 de Marzo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.ulima.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12724/10818/Nota%20Acad%C3%A9mica%20%20%2818.04.2021%29%20-%20Clasificaci%C3%B3n%20de%20Investigaciones.pdf?sequence=4&isAllowed=y>
- 29.** Valdés M., García C., Lugones J., Martínez V. Estudio de estabilidad de tabletas de Propiltiouracilo 50 mg. Revista Cubana de Farmacia [en línea]. 2010. [citado: 2021 Marzo 10]; 45(1): [7 pp.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152010000100005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000100005)
- 30.** Gómez J. Influencia de los factores físicos y del material de envase en la estabilidad de Ácido ascórbico en gotas orales. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Quito – Ecuador: Universidad Central del Ecuador; 2013.

- 31.** Morales C., Sierra R., González V., Marrero D., Vicente R., Rodríguez E. Estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo de nuevos lotes industriales del ingrediente activo D002. Revista CENIC [en línea]. 2015. [citado: 2021 Marzo 5]; 46: [6 pp.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181643224016>
- 32.** Mercado V., Vargas F. Cuantificación de la masa (mg) de Ivermectina en producto terminado del medicamento Max-Iver, por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en los laboratorios PANZYMA entre los meses comprendidos de Junio y Octubre del año 2011. [Tesis para optar el Título de Licenciatura en Química]. Managua – Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2011.
- 33.** García C., Casamayor N., Montano Y., Herrera M., Martínez V., Fernández M., et al. Evaluación del desempeño del método analítico aplicable al estudio de estabilidad del albendazol 200 mg/ 5 mL, polvo para suspensión. Revista Cubana de Farmacia [en línea]. 2017. [citado: 2021 Marzo 9]; 51(1): Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/181/75>
- 34.** Rodríguez Y., Pérez M., Suárez Y. Validación del método cromatográfico para control de calidad de ibuprofeno en suspensión oral. Revista Cubana de Farmacia [en línea]. 2016. [citado: 2021 Marzo 9]; 50(4): Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/54/58>
- 35.** Gato A., Izquierdo A., Vega Y. Formulación de docetaxel 80 mg solución para infusión inyectable. Revista Cubana de Farmacia [en línea]. 2016. [citado: 2021 Marzo 10]; 50(4): Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/53/57>
- 36.** Estudio de estabilidad acelerada de capsulas de Fluoxetina 20 mg. Revista Científica Institucional TZHOECOEN. [Publicación periódica en línea] 2016. Marzo [citada: 2021 marzo 10]; 8(1): [16 pp.]. Disponible en: <http://revistas.uss.edu.pe/index.php/tzh/article/view/338/336>

## GLOSARIO

**Pre formulación:** Etapa del curso de desarrollo del medicamentos en la que se determinan las propiedades físicas, químicas y mecánicas que permitan diseñar formas farmacéuticas que atribuyan mayor estabilidad, seguridad y eficacia.

**Farmacopea:** Repertorio en el cual están registrados oficialmente los medicamentos en uso, con información sobre su preparación, propiedades y otras características.

**Formulaciones magistrales:** Medicamento prescrito personalizado a un paciente, fabricado por el Químico Farmacéutico capacitado o bajo su dirección, para cumplir exactamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en un establecimiento farmacéutico, informando y recomendando al usuario la forma correcta de su uso.

**Homogeneidad:** Uniformidad de una muestra para análisis en tópicos de su composición y características físicas y químicas.

**Picnómetro:** Instrumento de medición calibrado para la determinación de densidades mediante el peso y la temperatura, consta de un recipiente y un termómetro en forma de bulbo.

## ANEXO

- MATRIZ DE CONSISTENCIA

Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Justificación	Variable	Metodología
<p><b>Problema general:</b></p> <p>¿Cumple con la estabilidad acelerada de la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, Lima 2021 - 2022?</p> <p><b>Problemas específicos:</b></p> <p>¿Cumple con la estabilidad física la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, Lima 2021 - 2022?</p> <p>¿Cumple con la estabilidad química la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, Lima 2021 - 2022?</p>	<p><b>Objetivo general:</b></p> <p>Realizar el estudio de estabilidad acelerada de una formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL.</p> <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <p>Evaluar la estabilidad física de Solución oral de Ivermectina 6mg/mL.</p> <p>Evaluar la estabilidad química de Solución oral de Ivermectina 6mg/mL.</p> <p>Evaluar la estabilidad microbiológica de Solución oral de Ivermectina 6mg/mL.</p>	<p><b>Hi:</b> La formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL. se mantiene significativamente estable por 6 meses a una temperatura de 40°C y a 75% humedad.</p> <p><b>Ho:</b> La formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL no se mantiene significativamente estable por 6 meses a una temperatura de 40°C y a 75% de humedad.</p>	<p><b>Teórica</b></p> <p>La presente tesis se realiza con el propósito de aportar conocimiento sobre la estabilidad física, química y microbiológica de una Solución oral de Ivermectina, con el fin de proporcionar la evidencia de como la calidad, seguridad y/o eficacia de la Solución en estudio puede variar a lo largo del tiempo con el efecto de componentes ambientales como: la humedad, la temperatura +y la luz.</p> <p><b>Metodológica</b></p> <p>La presente investigación se ha realizado mediante un</p>	<p><b>Variable independiente:</b></p> <p>Formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL.</p> <p><b>Variable dependiente:</b></p> <p>Estabilidad acelerada.</p>	<p>La presente investigación es analítica, básica y experimental.</p> <p><b>Población, muestra y muestreo:</b></p> <p>La muestra de tres lotes piloto es de 60 litros de producto terminado de solución Oral de Ivermectina 6 mg/mL, cada lote piloto equivale a 6000 frascos de 10 mL. Cantidad suficiente según norma interna para realizar estudios de estabilidad y cumplir con todas las especificaciones requeridas por la USP vigente.</p>

<p>¿Cumple con la estabilidad microbiológica la formulación de Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL, Lima 2021 - 2022?</p>			<p>proceso metodológico deductivo, bajo un enfoque cuantitativo, para ello se utilizaron instrumentos de recolección de datos y técnicas ya establecidos, con lo que esta contribución sirve para la realización de otros estudios relacionados al tema.</p> <p><b>Práctica</b></p> <p>El presente estudio es importante para evaluar las características físicas, químicas y microbiológicas de la Solución oral de Ivermectina 6 mg/mL los resultados ayudarán a establecer el almacenamiento más adecuado y el periodo de caducidad de la formulación, con el fin de elaborar productos de alta calidad y que esta cualidad se mantenga hasta que el</p>		
--	--	--	---	--	--

			medicamento llegue al consumidor final.		
--	--	--	---	--	--

● OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Instrumento
Estabilidad acelerada	Los estudios de estabilidad acelerados se llevan a cabo sobre un lote piloto y, el de larga duración, sobre por lo menos tres lotes pilotos debiendo cubrir un mínimo de 12 meses.	Características organolépticas	Aspecto, color, olor y homogeneidad.	Formato de reporte de análisis.
		Volumen de entrega	10 mL	Formato de reporte de análisis.
		pH	5.50 - 8.50	Formato de reporte de análisis.
		Peso específico	1.0000 - 1.2000	Formato de reporte de análisis.
		Identificación	Conforme o no conforme	Formato de reporte de análisis.
		Valoración	5.4 – 6.6 mg/mL 90 – 110 %	Formato de reporte de análisis.
		Examen microbiológico de productos no estériles	Recuento total de microorganismos aerobios (RTMA): $\leq 10^2$ ufc/mL  Recuento total combinando de hongos filamentosos y levaduras: $\leq 10^1$ ufc/mL  E. coli: Ausente / mL	Formato de reporte de análisis.

- **RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA - EXPEDIENTE 1886-2022**



**COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA  
INVESTIGACIÓN**

Lima, 24 de junio de 2022

Investigador(a):  
Astrid Carolina Gutierrez Shimabukuro  
Cristian Pertuza Izquierdo  
Exp. N° 1886-2022

---

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: "Estudio de estabilidad acelerada de una formulación de Solución Oral de Ivermectina 6 mg / mL, Lima 2021 - 2022" - versión 1, el cual tiene como investigadores principales a Astrid Carolina Gutierrez Shimabukuro y Cristian Pertuza Izquierdo

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



---

Yenny Marisol Bellido Fuentes  
Presidenta del CIEI- UPNW

● **FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**REPORTE DE ANÁLISIS**

**PRODUCTO:** IVERMECTINA 6mg/mL Solución Oral

**PRESENTACIÓN:** \_\_\_\_\_ **Solicitud de Análisis:** N/Aplica **Frecuencia de Análisis (FA):** \_\_\_\_\_

**TÉCNICA ANALÍTICA:** \_\_\_\_\_ **Fecha Inicial del Análisis :** \_\_\_\_\_

**ESPECIFICACIÓN ANALÍTICA:** \_\_\_\_\_ **Fecha Final del Análisis :** \_\_\_\_\_

**Nombre DCI :** IVERMECTINA 6mg/mL Solución Oral

**Nombre COMERCIAL** \_\_\_\_\_ **Nº DE LOTE** \_\_\_\_\_

- LOTE 1 : ---

**FORMA FARMACEUTICA :** SOLUCIÓN ORAL

ENSAYO  PILOTO  INDUSTRIAL

**MATERIAL DE ENVASE**

Alveolo perforado  Vidrio  PEAD  PEBD  PET  PET cristal  PVC/PC  PVC/PE

Tubo compatible de aluminio  Tubo Ylflexinado  folio aluminio/poliéstero

		<b>NORMA TECNICA: PROPIA</b>	
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS:	
		Nº DE LOTE	0.0000000
		0	0
1.-CARACTERÍSTICA ORGANOLEPTICAS	Solución Incolora de aspecto homogéneo y sabor frambuesa.		
2.-VOLUMEN DE ENTREGA (mL): (*)	De 10 frascos, el volumen promedio no es menor del declarado, y el volumen de ningún frasco es menor del 95 % del volumen declarado. (*)	No Aplica	No Aplica
3.-pH (25°C)	EN ESTUDIO		
4.-Peso Específico (25°C): Método 1	EN ESTUDIO		
5.-IDENTIFICACIÓN DE IVERMECTINA: Cromatografía Líquida de Alta Resolución	El tiempo de retención del pico de componente H2B1a y el del pico de componente H2B1b en el cromatograma de la preparación de valoración se corresponden con los de los respectivos picos en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtienen en la Valoración.		
6.-VALORACIÓN DE IVERMECTINA: Cromatografía Líquida de Alta Resolución	5.4 - 6.6 mg / mL (90.0 - 110.0 %)		
7.-EXAMEN MICROBIOLÓGICO DE PRODUCTOS NO ESTÉRILES (*)			

**OBSERVACIÓN:** (\*) USP VIGENTE

**NORMA TECNICA:** (USP-42)

El Examen Microbiológico de Productos no estériles es realizado por el área de CDC, se anexa reporte, cuando aplica.

0  APROBADO  RECHAZADO

0  APROBADO  RECHAZADO

\_\_\_\_\_  
**ANALISTA**

\_\_\_\_\_  
**REVISADO**

\_\_\_\_\_  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**

PRODUCTO: IVERMECTINA 6mg/mL Solución Oral

**1.-CARACTERÍSTICA ORGANOLEPTICAS**

- Especificación: Solución Incolora de aspecto homogéneo y sabor frambuesa.

**OBSERVACIONES**

**Resultado**

0  
0

**3.-pH (25°C)**

- Especificación: EN ETU000

Resultado: 0

: 0

**4.-Peso Específico (25°C): Método I**

Especificación: EN ETU000

$$Pe = \frac{(W3 - W1)(W2 - W1)}{Densidad} \quad Densidad = \frac{(W3 - W1)(Vol.nominal)}{}$$

Peso específico (Pe)			
Peso del picnómetro vacío (W1)	=	g	g
Peso del picnómetro vacío + agua (W2)	=	g	g
Peso del picnómetro + muestra (W3),	=	g	g
Volumen nominal del picnómetro	=	mL	mL
<b>Resultado:</b>	<b>Peso Específico</b>	=	
	<b>Densidad</b>	=	

**5.-IDENTIFICACIÓN DE IVERMECTINA:**

Resultado: 0

: 0

Método: Cromatografía Líquida de Alta Resolución

**6.-VALORACIÓN DE IVERMECTINA:**

Método: Cromatografía Líquida de Alta Resolución Especificación: 5.4 - 6.6 mg / mL (90.0 - 110.0 %)

Estándar	:	<b>IVERMECTINA</b>	
Código Interno	:		Potencia (t/c) :
Nº Análisis	:		F.Reanálisis :
Nº Lote	:		F. Vencimiento :
		0	0
Peso (Wst)	=	mg	mg
Control (Wst)	=	mg	mg
Muestra (Wmp)	:		
	Wmp1	=	g
	Wmp2	=	g

PRODUCTO: **IVERMECTINA 6mg/mL Solución Oral**

FA:

<b>Sistema Cromatográfico:</b>					
Columna:	C18 (L1) 15cm x 4,6mm x 5,0µm	LT.:	Serial:	Código:	
Fase Móvil:	Acetonitrilo : metanol : agua (53 : 27,5 : 19,5)				
NOTA: ---					
Flujo:	1.5mL/min.	Temperatura:	30 °C	Detector:	245 nm
				Vol.Inyección:	20 µL
			0		0
<b>Factor Estándar :</b>					
Fst = (Wst /100) x (Pot.St/100) =					
<b>Factor Control :</b>					
Fstc = (100/Wstc) x (100) =					
<b>Factor Muestra :</b>					
Fmp = (25/Wmp) x 1 x D					
<b>LOTE 1</b> Fmp1 =					
Fmp2 =					
<b>mg de Ivermectina/mL = (Amp / Astd) x Fat x Fmp</b>					
<b>Resultado:</b>		Promedio Final		Porcentaje	RSD
0	=		mg/ mL	%	%
0	=		mg/ mL	%	%
<b>Horas Hombre:</b>					
<b>Horas máquinas:</b>					
<b>FECHA INICIO DE ANALISIS FQ:</b> 0			<b>FECHA FINAL DE ANALISIS FQ:</b>		
<b>OBSERVACIONES</b>					
0					
0					
<b>CONCLUSIÓN</b> Con respecto a las especificaciones y métodos analíticos establecidos para el análisis del producto, este es:					
0	<input type="checkbox"/>	<b>APROBADO</b>	0	<input type="checkbox"/>	<b>APROBADO</b>
	<input type="checkbox"/>	<b>RECHAZADO</b>		<input type="checkbox"/>	<b>RECHAZADO</b>
<b>EQUIPOS (Códigos)</b>					
<b>Análisis</b>	<b>Balanzas</b>	<b>HPLC</b>	<b>GC</b>	<b>Multicromatógrafo</b>	<b>Bal. Mera</b>
<input type="checkbox"/> DAH-001	<input type="checkbox"/> DGA-001	<input type="checkbox"/> DDCI-002	<input type="checkbox"/> Otra: ---	<input type="checkbox"/> DMF-001	<input type="checkbox"/> DMH-001
<input type="checkbox"/> DAG-001	<input type="checkbox"/> DGA-002	<input type="checkbox"/> DDCI-003	<input type="checkbox"/> ID	<input type="checkbox"/> Otra: ---	<input type="checkbox"/> Otra: ---
<input type="checkbox"/> DVO-001	<input type="checkbox"/> DGA-003	<input type="checkbox"/> Otra: ---	<input type="checkbox"/> Otra: ---	<input type="checkbox"/> Alimetro	<input type="checkbox"/> Centrifuga
<input type="checkbox"/> Otra: ---	<input type="checkbox"/> DGA-004	<input type="checkbox"/> Otra: ---	<input type="checkbox"/> JAL-001	<input type="checkbox"/> Higié-001	<input type="checkbox"/> DCL-001
<b>Bal. Ultrasonido:</b>	<input type="checkbox"/> DRI-001	<input type="checkbox"/> Otra: ---			
<b>Picoámetro:</b>	<input type="checkbox"/> DRH-001	<input type="checkbox"/> Otra: ---	<b>Etala</b>	<input type="checkbox"/> Otra: ---	<input type="checkbox"/> Otra: ---
<b>REACTIVOS</b>					
	<b>LOTE</b>	<b>MARCA</b>		<b>CÓDIGO</b>	
Acetonitrilo				0008	
Metanol				0016	
<b>ANALISTA</b>					
<b>REVISADO</b>					
<b>JEFE DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO</b>					

## Reporte de similitud TURNITIN

### ● 17% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 17% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossr

---

#### FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	<b>repositorio.uwiener.edu.pe</b> Internet	2%
2	<b>repositorio.upads.edu.pe</b> Internet	2%
3	<b>dspace.unitru.edu.pe</b> Internet	2%
4	<b>repositorio.uroosevelt.edu.pe</b> Internet	2%
5	<b>repositorio.unsch.edu.pe</b> Internet	1%
6	<b>hdl.handle.net</b> Internet	<1%
7	<b>pgrweb.go.cr</b> Internet	<1%
8	<b>vbook.pub</b> Internet	<1%
9	<b>dspace.uce.edu.ec</b> Internet	<1%