



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	23	7	2021		26	7	2021

Datos del Alumno

Nombre : María de la luz Zárate Sánchez	
Matrícula : 2162027252	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica <input type="checkbox"/>
Domicilio : Cerrada de pinguino S/N, Mnz.17, Lt. 58, depto. 7, Colonia: Rinconada de Aragón, CP. 55140, Ecatepec Estado de México	
Teléfono : 57797188	Celular : 5546791531
Correo Electrónico : mariadelaluzs511@gmail.com	CURP : ZASL970325MDFRNZ01

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :	Propuesta de una formulación de ivermectina en aerosol utilizando hidroxipropil- -ciclodextrina para mejorar la biodisponibilidad.						
Lugar donde se realizó el Servicio Social :	Laboratorio N-109 y N-302 UIDIS						
Dependencia :	Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco						
Entidad Federativa :	Distrito Federal						
Municipio :	Coyoacán			Localidad :	Villa Quietud		
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	1	12	2020		1	7	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público <input type="checkbox"/>	Tipo: 1.- Externo <input type="checkbox"/>
Orientación: 10.- Otros	

FIRMAS

Francisco López Naranjo
M en C Francisco López Naranjo, 18198

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Rebeca Córdova Moreno
Dra. Rebeca Córdova Moreno, 17857

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

María de la luz Zárate Sánchez
María de la luz Zárate Sánchez

Alumno
Nombre, firma

Felipe Mendoza Pérez
Felipe Mendoza Pérez

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F a 26 de Agosto de 2021

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me dirijo a usted de la manera más atenta para comunicarle que la alumna Zárate Sánchez María de la luz, con la matrícula 2162027252, ha concluido satisfactoriamente el servicio social que tiene por título Propuesta de una formulación de ivermectina en aerosol utilizando hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar la biodisponibilidad, bajo la asesoría de la Dra. Rebeca Córdova Moreno y del M en C Francisco López Naranjo, durante el período comprendido del 1 de Diciembre del 2020 al 1 de Julio del 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.
ATENTAMENTE.

Dra. Rebeca Córdova Moreno
17857

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias. Directora de la DCBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

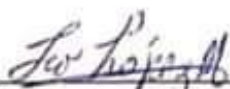
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

México, D.F a 26 de Agosto de 2021

DR. Juan Esteban Barranco Florido
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me dirijo a usted de la manera más atenta para comunicarle que la alumna Zárate Sánchez María de la luz, con la matrícula 2162027252, ha concluido satisfactoriamente el servicio social que tiene por título Propuesta de una formulación de ivermectina en aerosol utilizando hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar la biodisponibilidad, bajo la asesoría de la Dra. Rebeca Córdova Moreno y del M en C Francisco López Naranjo, durante el período comprendido del 1 de Diciembre del 2020 al 1 de Julio del 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Agradeciendo su atención a la presente, queda de usted.
ATENTAMENTE.



M en C Francisco López Naranjo
18198

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias. Directora de la DCBS UAM-X



DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

Título del proyecto de investigación bibliográfico y a distancia

Propuesta de una formulación de ivermectina en aerosol utilizando hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar la biodisponibilidad.

Proyecto genérico: Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

Etapas: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Licenciatura: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Alumna: María de la luz Zárate Sánchez

Matrícula: 2162027252

Asesores

M en C Francisco López Naranjo

Dra. Rebeca Córdova Moreno

CDMX Julio 2021

Índice

I. Resumen.....	4
II. Introducción.....	4
III. Planteamiento del problema.....	5
IV. Justificación.....	6
V. Objetivos.....	6
VI. Metodología.....	6
VII. Antecedentes.....	7
7.1 Tratamiento de Covid-19 en pacientes.....	7
8. Ivermectina.....	9
8.1 Propiedades fisicoquímicas.....	10
8.2 Estabilidad.....	10
8.3 Mecanismo de acción (antiparasitario y antihelmíntico)	10
8.4 Mecanismo para el tratamiento de Covid-19.....	10
8.5 Farmacocinética.....	11
8.6 Absorción.....	11
8.7 Distribución.....	11
8.8 Eliminación.....	11
8.9 Contraindicaciones.....	11
8.10 Interacciones de ivermectina con doxiciclina.....	12
8.11 Interacciones del SARS-Cov-2 con ivermectina.....	13
9. Complejos de inclusión.....	13
9.1 Ciclodextrinas.....	14
9.2 Hidroxipropilciclodextrinas.....	14
10 Aerosolterapia.....	15
10.1 Ventajas y desventajas de la vía inhalatoria.....	15
10.2 Aerosoles.....	15
10.3 Tipos de aerosoles.....	15
10.4 Componentes de los aerosoles.....	16
10.5 Propelentes.....	16

10.5.1 Gases comprimidos.....	16
10.5.2 Gases licuados.....	16
10.6 Válvulas.....	17
10.7 Envases.....	17
10.8 Esquema de los envases de los aerosoles.....	18
10.9 Factores que influyen en el depósito de los pulmones.....	18
10.10 Anatomía del sistema respiratorio.....	18
11 Formulación y sus etapas.....	19
11.1 Factores por considerar en los estudios de formulación.....	19
11.2 Tipos de Formulación.....	19
11.3 Inhaladores presurizados (en suspensión o solución)	19
11.4 Inhalador de niebla fina.....	20
11.5 Inhalador de polvo seco.....	20
11.6 Nebulizadores.....	21
12 elaboración.....	21
12.1 Proceso de envasado en aerosol.....	22
13 ensayos farmacotécnicos para aerosoles.....	22
13.1 Ensayos de presión.....	23
13.2 Caudal de válvula.....	23
14 formulaciones de ivermectina.....	23
14.1 Interacciones de los excipientes con la ivermectina.....	26
VIII. Conclusiones.....	26
IX. Bibliografía.....	27-31

Resumen:

El virus SARS-Cov-2 ha propiciado una cifra elevada de muertes, por lo cual, se ha buscado un tratamiento que pueda ser eficaz en las etapas tempranas de la enfermedad, asimismo, debido a la emergencia sanitaria, se utilizaron medicamentos que estuvieran aprobados por la FDA y que además presentarán una actividad antiviral, tal es el caso de la ivermectina, un antihelmíntico, que demostró reducir la carga viral del SARS-Cov-2 después de 48 horas (Caly L., *et al*, 2020). Sin embargo, *in vivo* no se observaron los mismos resultados, ya que, a pesar de mostrar una cierta presencia en el tejido pulmonar, (órgano que es uno de los más afectados), se requerían de dosis mayores para producir el efecto terapéutico, además, se observó un almacenamiento en el tejido adiposo (Muñoz J., *et al*, 2020), lo que puede inducir a una biodisponibilidad menor. Esto se atribuye a la forma farmacéutica empleada para el tratamiento, las características fisicoquímicas y el metabolismo de primer paso del principio activo, por ello en este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en diferentes bases de datos, sobre la ivermectina en el tratamiento de la Covid-19, también, se propusieron 3 formulaciones en aerosol, en las cuales se innovó con el uso de la hidroxipropil- β -ciclodextrina, con el objetivo de evaluar la compatibilidad entre los excipientes y el principio activo, conocer los puntos críticos principales para el desarrollo de dicha formulación y evaluar la actividad de la hidroxipropil- β -ciclodextrina. El motivo del uso de la hidroxipropil- β -ciclodextrina es que (debido a su estructura) podría impedir el depósito, ayuda a mantener la estabilidad y evitar la degradación de la ivermectina, de igual manera, la forma farmacéutica planteada proporcionará un efecto local y con esto una biodisponibilidad mayor. Al desarrollar las formulaciones, se observó que la ivermectina en el complejo de inclusión con el polímero formaba interacciones intermoleculares débiles y era factible su uso ya que no se producían reacciones que pudieran degradar el principio activo. El tipo de aerosol es un inhalador de niebla, ya que no depende del flujo inspiratorio del paciente, además no requiere el uso de propelente por lo cual es más seguro. No obstante, a pesar de ello se infiere que aún deben realizarse un análisis diferencial de barrido, un HPLC y una validación del método, para observar de forma experimental las interacciones en cada una de las formulaciones y los posibles productos de degradación que podrían originarse, así como la estabilidad de la ivermectina y las reacciones adversas que pueden producirse en el organismo.

Palabras clave: ivermectina, formulaciones, hidroxipropil- β -ciclodextrina, aerosol.

Introducción:

Actualmente el mundo enfrenta una pandemia ocasionada por el SARS-Cov-2 que ha causado más de 3 millones de decesos y más de 151 millones de contagios, recuperados 88

millones (OMS, Mayo 2021), por lo cual se busca constantemente por medio de la tecnología desarrollar nuevos medicamentos, sin embargo, debido a la emergencia sanitaria se ha optado por proponer algunos que presentan cierta actividad antiviral para otras enfermedades, uno de ellos es la ivermectina, un antiparasitario que de acuerdo a estudios *in vitro* ha mostrado tener efectividad para reducir el RNA viral del virus SARS-Cov-2 después de 48 horas (Molento M. B., 2020), no obstante, los resultados en estudios *in vivo* en una administración vía oral de 200 µg/kg se observó un menor efecto terapéutico; esto puede atribuirse a diferentes causas, como su baja penetración en el tejido pulmonar, alta unión a proteínas en el torrente sanguíneo, así como también de sus propiedades fisicoquímicas (baja solubilidad y alta permeabilidad) (Peña Silva, et al, 2020), a pesar de ello, se mostró una reducción en el tiempo de hospitalización (7.62 días) en comparación con pacientes que no recibieron tratamiento con dicho medicamento (13.22 días), (Patri, A., & Fabbrocini, G., 2020), por tal motivo se infiere que pueden optimizarse su efectividad, utilizando ciertos excipientes. En estudios anteriores, se han aplicado el uso de los biopolímeros que brindan la capacidad de mejorar algunas de las propiedades de los fármacos como su solubilidad, estabilidad, así como también formar complejos de inclusión que evitan las reacciones de oxidación, hidrólisis, y fotólisis, por lo cual, el objetivo de este proyecto es proponer una preformulación y formulación en aerosol con un biopolímero para que tenga una mejor biodisponibilidad y con ello un mayor efecto terapéutico.

Planteamiento del problema:

La covid-19 es una enfermedad que tiene como resultado una sintomatología diversa, que afecta principalmente al sistema respiratorio; además existen registros de pacientes que son asintomáticos, por lo cual se buscan tratamientos que resulten efectivos, ya sean medicamentos administrados de forma única o en conjunto (Sen Gupta, *et al*, 2020). Una de las propuestas que ha tenido relevancia es la ivermectina, un antihelmíntico derivado de la bacteria ***Streptomyces avermitilis*** aprobado por la Food Drug Administration (FDA) (Sabeena A., et al 2021) ha demostrado en estudios *in vitro* su capacidad para reducir el RNA viral después de 48 horas (Rocha F., *et al*, 2021), sin embargo, su uso no se ha aprobado para tratar la enfermedad (FDA, 2021), su mecanismo de acción reside en la inhibición del receptor de α/β importina (IMP) que es responsable de transmitir proteínas virales al núcleo de la célula huésped (Vora, A., *et al*, 2020). No obstante, a pesar de los prometedores resultados observados, se ha reportado que para alcanzar dicha efectividad se necesitan concentraciones de 5 µM (Caly, L., *et al*, 2020) la cual es más elevada que el medicamento administrado en tabletas (Camprubí, D., *et al*, 2020) además, entre otras de las complicaciones que se infiere, son responsables de poca efectividad de este principio activo *in vivo* están: su

metabolismo de primer paso, así como también biodisponibilidad reducida debido a que por sus características lipofílicas se almacena principalmente en el tejido adiposo (Muñoz, J., *et al*, 2020). Actualmente la efectividad de la ivermectina no se ha recomendado para el tratamiento de pacientes con Covid-19, pero, se está evaluando en varios estudios clínicos aleatorizados (OPS, OMS, 2021).

Justificación:

Los diferentes tratamientos que se han aprobado por la FDA para la Covid-19 han mostrado tener cierta efectividad, sin embargo, constantemente se busca uno que pueda curarla en etapas tempranas, por lo cual de acuerdo a las evidencias que se presentan en los estudios clínicos la ivermectina puede ser uno de los medicamentos que cumpla con la función deseada, no obstante, su capacidad para reducir la replicación del RNA viral puede ser perfeccionada, ya que los resultados han mostrado una menor penetración en el tejido pulmonar, el cual es de suma importancia, por ello se propone una preformulación y formulación por medio de un aerosol que puede mejorar la efectividad de dicho medicamento, ya que con esta vía de administración pueden lograrse un mayor efecto terapéutico, debido a que se obtendrían diferentes beneficios: un efecto local que evita el metabolismo mediado por el CYP3A4 y por la bomba de flujo activo P-glicoproteína (P-gp) (encargada de la degradación de medicamentos que puede derivar a su ineficacia, además de producir neurotoxicidad debido a su ausencia o disfuncionalidad (NCBI, 2020)), además, con el uso de biopolímeros que producen un complejo de inclusión se puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco utilizando en la formulación la hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar su solubilidad y ayudar a la estabilidad al fármaco así como también evitar su oxidación, hidrólisis y fotólisis (Pineda M., 2017).

Objetivos:

- Realizar a nivel bibliográfico una propuesta de una preformulación y formulación en aerosol de ivermectina con hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar su biodisponibilidad.
- Evaluar la compatibilidad entre los excipientes y la ivermectina
- Analizar los puntos críticos que se pueden presentar en el desarrollo de la forma farmacéutica
- Evaluar teóricamente la actividad de la hidroxipropil- β -ciclodextrina en la formulación.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática en Pubmed, ScienceDirect, Scielo, Redylac, Google Scholar, Biblioteca Cochrane, dentro del periodo comprendido entre (diciembre 2020-

julio 2021) sobre el principio activo (ivermectina) en el tratamiento de la Covid-19 con la finalidad de desarrollar una propuesta de una formulación en aerosol que pueda ser más eficaz para tratar dicho padecimiento.

Antecedentes

Previamente, se conocía que la ivermectina presenta cierta actividad antiviral frente a diferentes virus, los cuales son; el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1), dengue (DENV), virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV), así como de la influenza (Caly L., 2020), por tal motivo se infirió que podría ser eficaz y por ello realizó un estudio (Heidary, F., & Gharebaghi, R., 2020) donde se evaluó el efecto antiviral de la ivermectina sobre la Covid-19, se realizó in vitro en las células Vero/hSLAM infectadas con el virus SARS-CoV-2, las cuales, se expusieron al fármaco ivermectina en una concentración de 5 µM durante 48 h, y se encontró una reducción de aproximadamente 5000 veces, en el ARN viral, en comparación con el control. Los autores propusieron estudios en humanos para confirmar los posibles beneficios de la ivermectina en el tratamiento de COVID-19.

Tratamiento para Covid-19 en pacientes.

Recientemente (2020), en un estudio de 280 pacientes con infección por SARS-CoV-2 se trataron con ivermectina (n = 173), mientras que otro grupo recibió un tratamiento estándar (n = 107), los autores encontraron una menor mortalidad en el grupo tratado con ivermectina (25,2% frente a 15,0%), así como también en pacientes con enfermedad pulmonar grave (n = 75) tratados con ivermectina (38,8% frente a 80,7%), sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la extubación exitosa con tasas de (36,1% vs 15,4%) (Rajter J.C, *et al*, 2020).

No obstante, aún se continúan realizando estudios en diferentes países, para comprobar la eficacia de la ivermectina vía oral, en el tratamiento de la Covid-19, a continuación, se presenta un resumen en la siguiente tabla, mostrando el estado de cada estudio, así como también la fase en la que se encuentra:

Ítem	Código del estudio	Estatus	Fase	N	Tipo de estudio	Inicio	País
1	NCT04399746	Reclutando	-	30	Intervencional	03/2020	México
2	NCT04392713	Reclutando	-	100	Intervencional	04/2020	Pakistán
3	NCT04343092	Completado	1	100	Intervencional	04/2020	Irak
4	NCT04373824	Reclutando	-	50	Intervencional	04/2020	India
5	NCT04360356	No reclutando aún	2, 3	100	Intervencional	05/2020	-
6	NCT04425863	Completado	-	167	Observacional	05/2020	Argentina
7	NCT04374019	Reclutando	2	240	Intervencional	05/2020	Estados Unidos
8	NCT04434144	Completado	-	116	Observacional	05/2020	Bangladés
9	NCT04391127	Activo, no reclutando aún	3	108	Intervencional	05/2020	México
10	NCT04382846	No reclutando aún	3	80	Intervencional	05/2020	-
11	NCT04429711	Reclutando	-	100	Intervencional	05/2020	Israel
12	NCT04446104	Completado	3	4,257	Intervencional	05/2020	Singapur
13	NCT04381884	Completado	2	45	Intervencional	05/2020	Argentina
14	NCT04445311	Reclutando	2, 3	100	Intervencional	05/2020	Egipto
15	NCT04422561	Completado	2, 3	340	Intervencional	05/2020	Egipto
16	NCT04407507	No reclutando aún	2	66	Intervencional	06/2020	-
17	NCT04425850	Completado	-	229	Observacional	06/2020	Argentina
18	NCT04403555	Reclutando	2, 3	200	Intervencional	06/2020	Egipto
19	NCT04523831	Completado	3	400	Intervencional	06/2020	Bangladés
20	NCT04425707	Reclutando	-	100	Intervencional	06/2020	Egipto
21	NCT04351347	Reclutando	2, 3	300	Intervencional	06/2020	Egipto
22	NCT04407130	Enrolando por invitación	2	72	Intervencional	06/2020	Bangladés
23	NCT04591600	Completado	1, 2	140	Intervencional	07/2020	Irak
24	NCT04435587	No reclutando aún	4	80	Intervencional	07/2020	Tailandia
25	NCT04431466	Reclutando	2	64	Intervencional	07/2020	Brasil
26	NCT04446429	Reclutando	-	381	Intervencional	07/2020	Brasil
27	NCT04472585	Reclutando	1, 2	40	Intervencional	07/2020	Pakistán
28	NCT04405843	Reclutando	2, 3	400	Intervencional	07/2020	Colombia
29	NCT04384458	Reclutando	-	400	Intervencional	07/2020	Brasil
30	NCT04447235	Reclutando	2	176	Intervencional	07/2020	Brasil
31	NCT04460547	No reclutando aún	-	200	Observacional	07/2020	-
32	NCT04390022	Activo, no reclutando aún	2	24	Intervencional	07/2020	España
33	NCT04438850	Reclutando	2	102	Intervencional	07/2020	España, Italia
34	NCT04529525	Reclutando	2, 3	500	Intervencional	08/2020	Argentina
35	NCT04510233	No reclutando aún	2	60	Intervencional	09/2020	-
36	NCT04551755	No reclutando aún	2	188	Intervencional	09/2020	-
37	NCT04482686	No reclutando aún	2	300	Intervencional	09/2020	Estados Unidos
38	NCT04527211	No reclutando aún	3	550	Intervencional	09/2020	Colombia
39	NCT04530474	No reclutando aún	3	200	Intervencional	10/2020	Estados Unidos
40	NCT04392427	No reclutando aún	3	100	Intervencional	10/2020	Egipto

Tabla 1. Estudios observacionales e intervencionales utilizando como tratamiento la ivermectina para la Covid-19⁽³⁹⁾

Sin embargo, en investigaciones recientes (2020), en un modelo experimental en ratas, se realizó una administración con un nebulizador, utilizando una formulación que pudiera solubilizar el fármaco con tensioactivos como polisorbato o con diferentes codisolventes como propilenglicol o glicerina, sin embargo no se consiguió debido a que la ivermectina es una sustancia lipofílica, por tal motivo se realizó con etanol para obtener una mejor solubilidad de la ivermectina, a pesar de los problemas que se presentaron en la formulación, se observaron mayores niveles de concentración del fármaco en los pulmones en comparación con la administración oral del fármaco, sin embargo, también se mostró cierto almacenamiento en el tejido adiposo (Chaccour, C.,2020).

Por lo cual el desarrollo de una forma inhalada de ivermectina necesita más consideración, dada su eficacia potencial en el tratamiento de COVID-19, ya que podría tener propiedades antivirales de amplio espectro, haciéndola más efectiva. De modo que se justifica la necesidad de realizar más estudios para investigar la eficacia y seguridad de la ivermectina inhalada en la población humana (Elkholy, K. O, *et al*, 2020).

Además, para resolver el almacenamiento en el tejido adiposo del fármaco se busca una alternativa, utilizando un complejo de inclusión que evite dicho depósito y que proporcione una protección para prevenir la degradación del fármaco, ya que algunas de las reacciones que pueden causarlas son la hidrólisis, oxidación y fotólisis.

Ivermectina

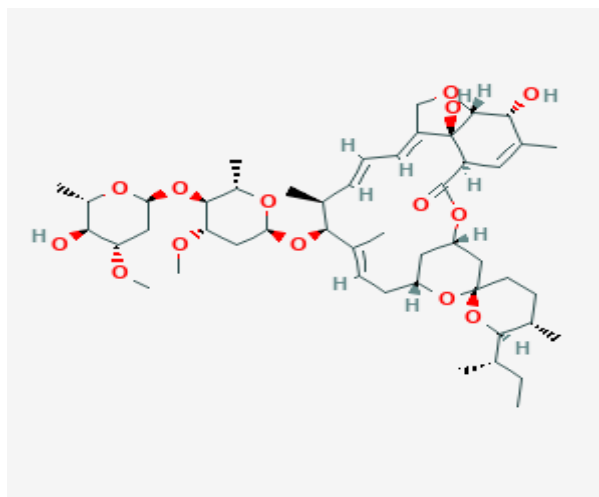


Figura 1. Estructura de la ivermectina ⁽¹⁹⁾

Es una lactona macrocíclica que pertenece a la familia de las avermectinas, derivada de ***Streptomyces avermitilis***, que se utiliza principalmente como un antiparasitario y antihelmíntico. Su fórmula química es: $C_{48}H_{74}O_{14}$ y tiene un peso molecular de 875,1 g/mol, su punto de fusión es de 155°C (Vilugrón A., 2017)

La molécula consta de un grupo de azúcar, un anillo benzofurano y un anillo espirocetal unido a un anillo central de lactona macrocíclica de 16 miembros. Los dobles enlaces en el anillo de lactona forman múltiples fuerzas de Vander Waals. El anillo de benzofurano y espirocetal están involucrados en los enlaces de hidrógeno, mientras que el resto de azúcar actúa como un ancla inerte.

Características fisicoquímicas

Es un polvo inodoro, higroscópico, de color blanco a blanco amarillento, su clasificación biofarmacéutica es del grupo II (con alta liposolubilidad y baja solubilidad). Esta formado de una mezcla de al menos 80% de 22,23- dihidroavermectina B1a y no más de 20% de 22-23- dihidroavermectina B1b, su pKa es de 12.47, su absorción UV máxima es de 238-245 nm y tiene una biodisponibilidad relativa en forma de tableta de aproximadamente el 60%. (Victoria J., 1999)

La Ivermectina es insoluble en agua a pesar de la presencia de grupos funcionales polares, pero se disuelve en alcoholes alifáticos tales como butanol, metanol, etanol y hexanol; es insoluble en solventes apróticos no polares como ciclohexano, isohexano e iso-octano, pero muestra buena solubilidad en tolueno, xileno, solventes halogenados, éteres cíclicos, etil acetato, cloruro de metileno y acetonitrilo. (Quezada M., 2011)

Estabilidad

Puede reaccionar o ser incompatible con materiales oxidantes, es sensible a ácidos y fotosensible

Farmacodinamia

Mecanismo de acción como antiparasitario y antihelmíntico

Inicialmente se acreditaba que los efectos de estos compuestos afectaban la modulación de la neurotransmisión mediada por el ácido gamaamino butírico (GABA). Entre tanto, trabajos realizados con nemátodos de vida libre *Caenorhabditis elegans*, iniciados por Schaeffer y Haines, llegaron a la conclusión de que la parálisis es mediada por la potencialización y/o activación directa de los canales de Cl⁻ sensible a la avermectina, controlados por el glutamato. Esos canales están presentes sólo en los nervios y células musculares de los invertebrados y una vez potencializados acarrear un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloro, con hiperpolarización de los nervios o células musculares, resultando en parálisis y muerte del parásito. Los canales de Cl⁻ controlados por el glutamato prevalentemente sirven como lugares de acción de la ivermectina también en insectos y crustáceos. La falta de receptores con alta afinidad para las avermectinas en céstodos y tremátodos pueden explicar por qué estos helmintos no son sensibles a la ivermectina. (Dra. Escalante E., Dr. Valdivia Luis, 2003)

Mecanismo para el tratamiento de Covid-19

Inhibe el receptor α / β de importina (IMP), que es responsable de transmitir proteínas virales al núcleo de la célula huésped (Caly L., et al, 2020), el virus posee un sistema bien

desarrollado para interactuar con la vía de importación nuclear del huésped. El secuestro de la proteína nucleocápsida viral (NCP) desde NCP viral en el núcleo del huésped a través del complejo de poros nucleares (NPC) es un paso vital en la patogénesis viral y la defensa contra la respuesta inmune del huésped. La localización nuclear rápida tiene lugar en el período inicial de infección en el momento de la traducción primaria, seguida de una etapa inactiva durante la cual el virus se replica en el citoplasma. El NCP almacenado regresa al citoplasma en la etapa posterior de la infección para participar en el ensamblaje y la liberación. La mayor parte del transporte a través del NPC está mediado por miembros de la superfamilia importina, que reconocen secuencias de localización nuclear (NLS) o secuencias de exportación nuclear (NES) en moléculas de carga para su transporte dentro y fuera del núcleo, respectivamente. Se propone que la ivermectina, al inhibir el SN temprano en el curso de la infección, conducirá a una atenuación de la gravedad, duración y diseminación de la infección (Banerjee, K., et al, 2020)

Farmacocinética

Absorción

Administrada por vía oral, presenta una rápida y buena absorción, con una biodisponibilidad proporcional a la dosis, su $T_{m\acute{a}x}$ oral: 4-5 h luego de la administración

Distribución

Su volumen de distribución es de $V_d = 46,9$ L. Presenta una unión a proteínas plasmáticas (principalmente a albúmina) del orden del 93%. Se concentra en el hígado y es metabolizada por la vía del CYP3A4 y se deposita en el tejido adiposo. No atraviesa la barrera hematoencefálica en humanos. Se distribuye en leche materna en bajas concentraciones. (Victoria J., 2010)

Eliminación

La vía de eliminación de ivermectina es casi exclusivamente fecal, su eliminación sistémica (*clearance*), tras la administración oral, es de 1,2 L/h. $T_{1/2}$ oral: 16-28 h.

La vida media plasmática de la ivermectina en el hombre es de alrededor de 12 horas y la de los metabolitos, alrededor de tres días

Contraindicaciones

Los antiácidos pueden interferir con la absorción de la ivermectina por lo que no se recomienda su ingestión en forma simultánea. La ivermectina no se debe administrar en

conjunto con fármacos depresores del sistema nervioso central y en especial con fármacos como las benzodiazepinas, el ácido valproico y los barbitúricos que incrementan la actividad del neurotransmisor GABA. (DOF, 2020)

La ivermectina puede interactuar con medicamentos que actúan con el transportador glicoproteína-P, puede ser inhibido, lo que permitiría la entrada de ivermectina al SNC, por amiodarona, lidocaína, quinidina, itraconazol, ketoconazol, diltiazem, felodipino, nicardipina, nitrendipino, nifedipino, verapamilo, hidrocortisona, progesterona, testosterona, eritromicina, tamoxifeno y terfenadina. Otros fármacos compiten con la ivermectina por la glicoproteína, lo que satura al transportador, como consecuencia los fármacos podrían penetrar al SNC, entre ellos están etoposide, morfina, paclitaxel, vinblastina, vindesina, dexametasona, estradiol, rapamicina, digoxina. (Ávila H., 2012)

Interacciones de ivermectina con doxiciclina

(Chowdhury et al., 2020) realizaron un estudio de una comparación entre los resultados de ivermectina-doxiciclina frente a hidroxicloroquina-azitromicina como terapias en pacientes con COVID-19 leve a moderada. Los pacientes fueron designados al azar en 2 grupos: ivermectina 200 µg/kg en dosis única + doxiciclina 100 mg 2 veces al día por 10 días (grupo A); e hidroxicloroquina 400 mg el primer día, luego 200 mg 2 veces al día por 9 días + azitromicina 500 mg diarios por 5 días (grupo B). El grupo A (N=60) tuvo una tasa de recuperación del 100%, con respecto al grupo B (N=56) 96%; la combinación ivermectina-doxiciclina mostró una tendencia de superioridad sobre los tiempos de recuperación, dando un resultado negativo por PCR y a la remisión de los síntomas, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

Interacciones del SARS-Cov-2 con ivermectina

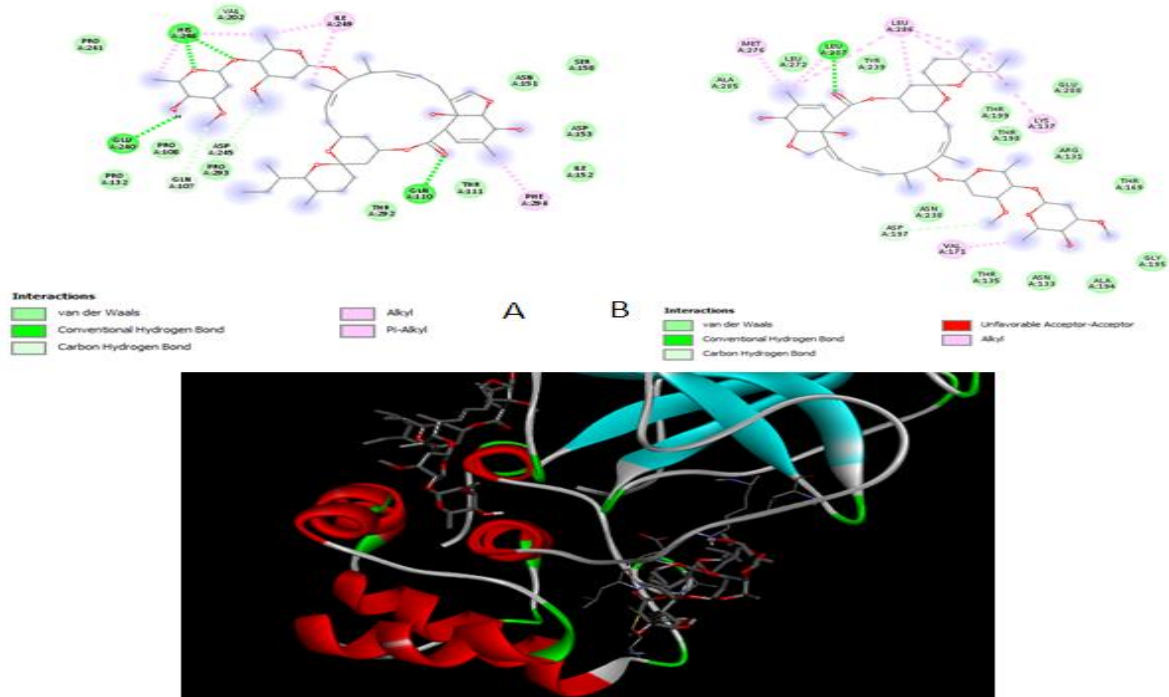


Fig. 2 Interacción del virus con la ivermectina ⁽²⁹⁾

La ivermectina consta de dos moléculas: 22,23-dihidroavermectina B1a y 22,23-dihidroavermectina B1b. El complejo de 22, 23 dihidroavermectina B1a con la proteasa viral está compuesto por cuatro enlaces de hidrógeno. Estos enlaces se producen debido a tres átomos de oxígeno y un protón de hidrógeno del grupo hidroxilo con los residuos de aminoácidos His246, Glu240, Gln110. Los enlaces carbono-hidrógeno se producen entre dos sustituyentes etóxicos y los residuos de glicina Gln107 y ácido aspártico Asp245. Las interacciones p-Alquilo y Alquilo entre los sustituyentes metilo de la molécula y los residuos His246 Ile249 y Phe294 contribuyen a la estabilización del complejo. La molécula de 22,23-dihidroavermectina B1b, a diferencia de la 22,23-dihidroavermectina B1a, tiene un sitio de unión diferente. (Ranjan K, et al, 2020)

De acuerdo con un estudio se observó que la ivermectina, hidroxicloroquina y favipiravir son los fármacos que se unen más fuertemente a la ACE-2, así como a la proteína S (Abdel-Mottaleb, et. Al, 2020) y el estudio de modelado molecular realizado por (Dayer, et al, 2020) demostró que la ivermectina es uno de los agentes más eficaces que protege los receptores de la célula huésped de la proteína Spike del SARS-CoV-2.

Complejos de inclusión

Los complejos de inclusión son compuestos moleculares en los que una molécula envuelve espacialmente a otra. El compuesto de interés se ubica en la cavidad, sin que su estructura

se vea afectada significativamente. Aparte de una ligera deformación, un hecho característico es que el tamaño y la forma de la cavidad disponible permanecen prácticamente sin cambios. (Pineda M., 2017)

Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados por un número variable de unidades de glucosa unidas por enlaces α - (1,4). Se nombran con letras griegas para indicar el número de unidades de D-glucosa que contienen: α , β y γ para 6, 7 y 8 unidades. La característica estructural más importante es su conformación toroidal o “donut” que define una cavidad interna relativamente apolar ya que su carácter hidrofílico externo es. Debido a su capacidad para formar compuestos de inclusión con fármacos, han despertado un gran interés en el campo farmacéutico desde una amplia variedad de estructuras. Tales inclusiones o “encapsulaciones moleculares” se pueden usar en la formulación farmacéutica para mejorar la solubilidad en agua, la estabilidad química o la biodisponibilidad de un principio activo.

Hidroxiopropilciclodextrinas

Las hidroxiopropilciclodextrinas se realizaron con el objetivo principal de aumentar la solubilidad acuosa del producto inicial. La hidroxiopropilación de ciclodextrinas no da como resultado una sustitución selectiva, sino que provoca una mezcla de productos con diferentes grados de sustitución. La hidroxiopropil- β -ciclodextrina (HP β -CD) se obtiene por hidroxilación de la β -ciclodextrina, cuyo reemplazo puede ocurrir en las posiciones 1, 2 o 3. Su solubilidad es superior a 500 mg/ml en agua a temperatura ambiente, y no es tóxico después de la administración oral en dosis inferiores a 500 mg/kg por vía intravenosa.

La existencia común de varios tipos de hidroxiopropilciclodextrinas en un mismo producto de reacción explica su incapacidad para cristalizar y, en consecuencia, la adquisición de un producto amorfo.

Las hidroxiopropilciclodextrinas tienen una alta solubilidad en agua, superior al 50% p/v, no solo como resultado de su naturaleza química, sino también debido a su estructura amorfa. Por otro lado, cabe destacar la baja higroscopicidad de estos productos.

El uso generalizado de hidroxiopropil- β -ciclodextrina puede estar relacionado con la mayor solubilidad de este derivado en relación con la ciclodextrina natural (β -ciclodextrina), debido a su naturaleza amorfa, ya que la introducción de radicales hidroxiopropilo expande la cavidad de la ciclodextrina al hacerla más grande. Se puede establecer un número de interacciones con la molécula huésped. (Jiménez A.,2016)

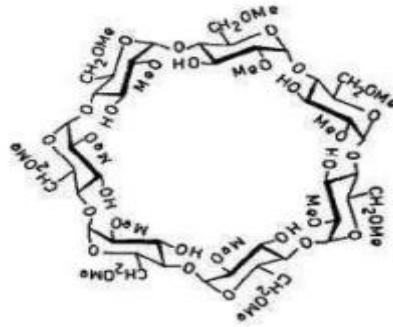


Figura 3. Hidroxipropil- β -ciclodextrina ⁽⁴⁰⁾

Aerosolterapia

Tratamiento que utiliza la vía respiratoria para la administración de un fármaco, en líquido o polvo, en forma de aerosol o suspensión de partículas microscópicas de sólidos o líquidos en el aire o en otro gas. El fármaco es liberado mediante el gas que actúa como vehículo para llegar al tracto respiratorio. A través de la cavidad bucal las partículas llegan a las vías aéreas superiores y en función de su tamaño. (García S., et al, 2017)

Ventajas: Amplia superficie de absorción, gran irrigación sanguínea, efectos locales y sistémicos, absorción rápida, evita efecto de primer paso hepático

Desventajas: irritación del epitelio pulmonar, difícil manejo de los dispositivos utilizados, escasa capacidad para regular las dosis correctamente. (Rubio E., 2016)

Aerosoles

Sistema bifásico con partículas sólidas o gotitas líquidas dispersadas en aire u otra fase gaseosa y de tamaño suficientemente pequeño para presentar estabilidad en la suspensión. (García R., et al, 2011)

Tipos de aerosoles:

En general, los aerosoles están constituidos por sistemas de:

- dos fases (gas y líquido) o
- tres fases (gas, líquido y sólido o líquido).

Los aerosoles de dos fases contienen una solución del o los principios activos en el propelente licuado que puede ir acompañado por cosolventes como alcohol, propilenglicol y polietilenglicoles, con el propelente vaporizado, mientras que los sistemas de tres fases contienen una suspensión o emulsión del o los principios activos.

En las suspensiones, el o los principios activos pueden dispersarse en el propelente con la ayuda de excipientes apropiados, como agentes humectantes y/o soportes sólidos como talco o sílice coloidal.

Una espuma en aerosol es una emulsión que contiene uno o varios principios activos, agentes tensioactivos, líquidos acuosos o no acuosos y propelentes. Si el propelente está en la fase interna (es decir, una emulsión del tipo aceite en agua), se descarga una espuma estable, y si el propelente está en la fase externa (es decir, una emulsión del tipo agua en aceite), se obtiene un líquido pulverizable o una espuma que pierde sus características rápidamente después de la descarga. (FARMACOPEA, 2015).

Componentes de los aerosoles

- Base: principio activo, disolvente y aditivos
- Propelente: CFC, HCFC, hidrocarburos
- Recipiente
- Válvula
- Accionador

BASE

- Principio activo
- Solventes
- Cosolventes
- Tensoactivos
- Aditivos

RECIPIENTES.

- Acero estañado
- Aluminio
- Vidrio
- Acero inoxidable

Propelentes:

Su función es proporcionar la presión necesaria dentro del sistema para expulsar el contenido del envase, mientras que la fracción licuada es uno de los componentes de la fase líquida. Los propelentes empleados incluyen diversos hidrocarburos, especialmente derivados de metano, etano y propano e hidrocarburos de bajo peso molecular, como butanos y pentanos y gases comprimidos como dióxido de carbono, nitrógeno y óxido nitroso. (Picazo, et al., 2009)

Gases comprimidos: a temperatura ambiente y presión normal son gases. Pierden presión con el uso a medida que sale gas en cada descarga. Son baratos, tienen inercia química y baja toxicidad. Son inflamables y explosivos. Ej. Nitrógeno, dióxido de carbono, óxido nitroso.

Gases licuados: a temperatura ambiente y presión normal son líquidos. No pierden presión porque el gas licuado está en equilibrio con su vapor, que se regenera manteniendo la presión. Ej. Butano, propano, isobutano, hexano, cloruro de vinilo. La mayoría de los freones se ha dejado de utilizar, se encuentran aún permitidos el 11, 12 y 114 para sistemas presurizados para inhalación de medicamentos. Se conserva el uso de hidrocarburos halogenados sin cloro (hidrofluorcarbonados).

GASES LICUADOS: CFC (clorofluorocarbonos), HCFC (Hidroclorofluorocarburos), HFC (hidrofluorcarbonados), HC (hidrocarburos)

Válvulas:

Regulan el flujo que se libera. En la mayoría de los aerosoles se emplean válvulas que operan en forma continua. Sin embargo, los aerosoles para inhalación oral o nasal a menudo emplean válvulas dosificadoras, las que permiten liberar una dosis predeterminada, la que debe estar dentro de las tolerancias especificadas

Envases:

Se emplean envases de vidrio, plástico o metal, o una combinación de estos materiales. Los envases de vidrio deben proporcionar seguridad y resistencia a la presión y los golpes. Se pueden emplear plásticos para recubrir los envases de vidrio y obtener mayor seguridad o en el caso de envases metálicos para aumentar la resistencia a la corrosión y la estabilidad de la formulación.

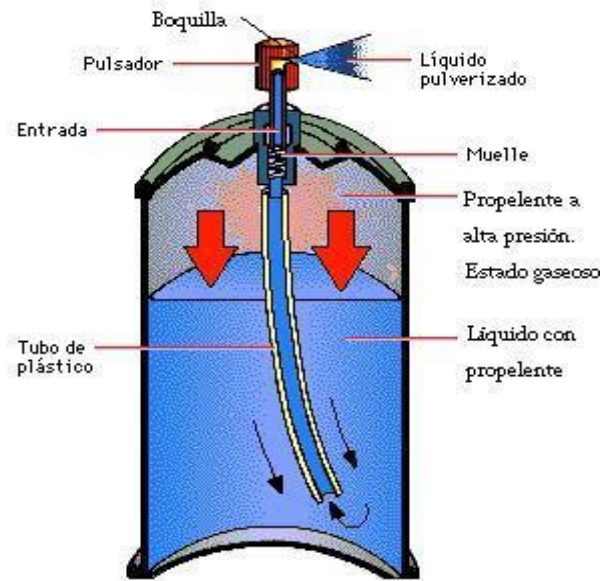


Fig. 3 Esquema de los envases de aerosoles

Factores que influyen en el depósito en los pulmones

Tamaño de las partículas: El tamaño óptimo para que las partículas se depositen en los alveolos y pequeñas vías respiratorias es de 0,5-5 μm . Las partículas grandes, de 5-10 μm , se impactan por inercia en las grandes vías respiratorias y aquí su depósito es mayor si el flujo es alto. Las mayores de 10 μm se depositan en la orofaringe y el 90% de ellas se absorbe por vía sistémica. Las partículas inferiores a 0,5 μm de diámetro, no llegan a depositarse y, o bien se expulsan con la espiración, o atraviesan la membrana alveolocapilar.

Velocidad de emisión: cuanto mayor es la velocidad de salida de las partículas, mayor es el impacto en la vía aérea superior.

Volumen de aire inhalado: un volumen inspiratorio alto favorece el depósito intrapulmonar

Flujo inspiratorio: el ideal es entre 30 y 60 L/min. (García S., et al., 2017)

Fig. 4 Anatomía del sistema respiratorio

Vías respiratorias altas:

- Nariz
- Garganta
- Faringe
- Laringe

Vías respiratorias bajas:

- Tráquea
- Bronquios
- Bronquiolos
- Regiones alveolares



Formulación y sus etapas

Un sistema de aerosol consta de:

- envase
- propelente
- concentrado que contiene el principio activo o principios activos
- válvula y disparador

Factores por considerar en los estudios de formulación

- Inocuidad de los componentes
- Verificación del llenado
- Control de la dosis de principio activo
- Funcionamiento de la válvula y difusor: ensayos de su rociado y dispersión
- Estudio granulométrico de la dispersión
- Control de la presión interna
- Control de impermeabilidad
- Inflamabilidad
- Ausencia de microorganismos: principalmente ***Staphylococcus aureus* y *Salmonella sp.***
- Etiquetado: – no calentar >50°C, no aplastar, no exponer al sol, no pulverizar sobre superficies calientes etc.

Tipos de formulación

Existen cuatro grupos de dispositivos para la administración de aerosoles:

- Inhaladores presurizados
- Inhaladores de niebla fina
- Inhaladores de polvo seco
- Nebulizadores

Inhaladores presurizados (en suspensión o solución)

Los sistemas de inhalación que utilizan un cartucho presurizado dosificador o de dosis medida o controlada son los llamados pMDI o MDI (en inglés pressured metered dose inhaler). Producen un aerosol con partículas sólidas y de distintos tamaños del fármaco (1-8µm). Son multidosis. El cartucho contiene el fármaco activo en suspensión/solución con un gas propelente, además de otros excipientes. El gas propelente habitualmente utilizado hasta hace unos años era el clorofluorocarbono (CFC), perjudicial para la capa de ozono, que ha sido sustituido por el hidrofluorocarbono (HFA). Además, el uso de HFA, al aumentar la

temperatura y disminuir la fuerza de salida del aerosol, puede reducir el efecto freón-frío y el depósito orofaríngeo, con respecto a las antiguas formulaciones con CFC. (SEMG, 2015)

Ventajas: Pequeño tamaño (fácil de transportar), dosificación exacta y reproducible, percepción inmediata de que la inhalación se ha realizado, se pueden acoplar a cámaras de inhalación, los flujos inspiratorios mínimos efectivos son bajos (≤ 30 L/min).

Desventajas: Necesitan sincronización entre inspiración y activación, precisan una formación del paciente, hay que agitar el inhalador antes de usarlo, puede aparecer el efecto freón-frío por los propelentes, algunos no disponen de contador de dosis. (BTA, 2018)

Inhalador de niebla fina

Sistema que comparte características de un cartucho presurizado y un nebulizador. El fármaco se encuentra en disolución en un cartucho y se libera en forma de niebla fina sin necesidad de propelentes, mediante la energía generada por un resorte que lo comprime. La solución liberada atraviesa un filtro que genera una fina nube de aerosol más lenta y con partículas menores que los ICP convencionales. Aunque se trata de un sistema que se activa al accionar el dispositivo, la coordinación con la inspiración del paciente resulta más sencilla.

Ventajas: Bajo flujo inspiratorio, elevado depósito pulmonar, puede acoplarse a cámara (García F., Reina C., 2015)

Desventajas: Se ha de cargar el cartucho y algunos pacientes pueden tener dificultad para cargar la dosis (BTA, 2018)

Inhaladores polvo seco

Se les designa DPI (*Drug Powder Inhalers*). Liberan polvo micronizado activado por el flujo inspiratorio del paciente, generando dispersiones de tamaño de partícula comprendido entre 1-2 μm . Los excipientes sólidos empleados en la dilución del principio activo son de mayor tamaño de partícula, 25-50 μm para evitar su paso a las vías aéreas inferiores. Impactan en las paredes del dispositivo y sedimentan o bien lo hacen en la orofaringe.

Ventajas: sin propelentes (formulación más simple), menor coordinación del paciente, mayor estabilidad de los fármacos en forma sólida, menor riesgo de contaminación microbiana.

Desventajas: Dependencia del flujo inspiratorio del paciente, más caros que los aerosoles presurizados, mayor número de elementos mecánicos y mayor complejidad de montaje, riesgo de humedad. (Irache M., 2017)

Nebulizadores

Son dispositivos que transforman un líquido en aerosol y se utilizan para administrar suspensiones de fármacos o soluciones para inhalarse a través de mascarilla facial o boquilla. Actualmente se utilizan con menos frecuencia porque solo consiguen que el depósito sea inferior en el pulmón y mayor en faringe y laringe debiendo realizar el paciente inspiraciones lentas y profundas bien con mascarilla facial o con pieza bucal.

Los fármacos que se administran a través de los nebulizadores son antibióticos, broncodilatadores, corticoides y mucolíticos.

Existen tres tipos de sistemas de nebulización: nebulizadores neumáticos o tipo *jet*, nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores de malla.

En cualquiera de los tres nebulizadores, para inhalar el aerosol se precisa una pieza bucal, una mascarilla nasobucal, conexión en T a tráquea, mascarilla traqueal u horquilla nasal. La mascarilla nasobucal sólo se recomienda en los pacientes menores de 6 años, cuando la infección se sitúa en el tracto respiratorio superior (sinusitis) y cuando el paciente no puede o no sabe utilizar la pieza bucal. En los demás casos se recomienda la pieza bucal.

La eficacia de la nebulización depende de un gran número de factores, incluyendo el sistema compresor-nebulizador utilizado, el mantenimiento de este, las características del fármaco a nebulizar y la técnica de inhalación del paciente, entre otros. (García S., 2016)

Ventajas: el aerosol de partículas respirables inhalado por el paciente, que tan sólo debe respirarlo a través de una boquilla o mascarilla durante 10-60 minutos sin requerirse su colaboración, lo que lo convierte en un sistema ideal para niños y pacientes inconscientes.

Desventajas: Su mayor inconveniente es la variabilidad entre equipos y las dosis emitidas con distintas formulaciones. Además, algunos nebulizadores son grandes, ruidosos y difíciles de transportar (Rubio E. 2016)

Elaboración:

Los aerosoles son elaborados por dos métodos generales:

En el método de llenado en frío (-20 a -25 °C), el concentrado (enfriado a una temperatura por debajo de 0 °C) y el propelente refrigerado se introducen en envases abiertos (enfriados). La válvula y el disparador son luego engarzados sobre el envase para formar un sello de cierre perfecto. Durante el intervalo entre el agregado del propelente y el sellado del envase, el propelente se volatiliza lo suficiente como para desplazar el aire del envase.

En el método de llenado a presión, el concentrado se introduce en el envase, éste se cierra y el propelente se introduce bajo presión a través del orificio de la válvula. En este caso, deben tomarse medidas para evacuar el aire, aplicando vacío o desplazándolo con una cantidad apropiada de vapor del propelente.

Los controles durante el proceso de elaboración incluyen: control de la formulación, peso de llenado del propelente, control de las presiones y ensayo de pérdida en el aerosol terminado. Los aerosoles deben cumplir con las especificaciones indicadas en los ensayos farmacotécnicos para aerosoles. (Izquierdo Y., et al., 2019)

Proceso de envasado en aerosol

- El proceso se inicia con un envase de aerosol vacío.
- Se añade el producto que contendrá todos los ingredientes activos excepto el gas propelente.
- Se coloca la válvula del aerosol y se ajusta en su sitio, asegurándose que el sellado es seguro y a prueba de fugas.
- Se inyecta el gas propelente a través de la válvula, dotando al recipiente de presión. – En este punto, se comprueba el peso del aerosol.
- Se sumerge el aerosol en un baño de agua caliente a unos 50°C. Así se consigue elevar la presión en el interior del envase y poner de manifiesto las posibles fugas. Los envases con fugas son rechazados.
- Se secan los aerosoles.
- Se coloca el pulsador.
- Se coloca el tapón.
- Se marca el envase con un código de lote y de fecha y se empaqueta.
- Etiquetado y embalaje del producto, quedando listo para su expedición. (Castrillón T., 2003)

Ensayos farmacotécnicos para aerosoles

Propelentes:

- Procedimiento general para toma de muestra (para propelentes que son gases a 25 °C y se encuentran en cilindros presurizados)
- Temperatura de ebullición aproximada.
- Residuos de alto punto de ebullición.
- Contenido de agua. (FARMACOPEA, 2015)

Ensayo de presión: sobre 4 unidades que se les saca la tapa, se sumergen en agua a 25°C, se retira el actuador, se coloca en posición vertical y se determina la presión con manómetro por accionamiento de la válvula.

Caudal de válvula: 4 unidades, accionar cada válvula entre 2 y 3 segundos, pesar, sumergir en baño maría a 25°C, secar, accionar válvula 5 segundos exactos y volver a pesar. Volver al baño maría y repetir 3 veces para cada unidad. Calcular el caudal en g/seg para c/u.

Formulación de ivermectina

Las formulaciones que se comercializan actualmente de la ivermectina, contienen otros excipientes y forma farmacéutica, lo cual es de suma importancia para obtener una buena biodisponibilidad y duración del efecto terapéutico, ya que solamente para el tratamiento de uso humano, existen en tabletas, por lo cual, se ha buscado que de acuerdo a las características del principio activo, como su baja solubilidad en agua, utilizar otros excipientes para tener nuevas formulaciones (Sharun, *et al.*, 2019). Con el planteamiento de esta formulación se pretende lograr obtener un mejor resultado en el tratamiento de la enfermedad utilizando esta vía de administración que dará un efecto local ya que de acuerdo con (Espino J., Cruz A., 2021), se conoce que el riñón, el corazón y los pulmones contienen los receptores de ACE2, los cuales son el blanco principal de la proteína Spike que presenta en su membrana el SARS-CoV-2, por lo cual, también es uno de los sitios diana de importancia, para la mejora de los pacientes que presentan la afección y además se podría obtener un efecto terapéutico en menor tiempo. Se muestran las siguientes formulaciones que se proponen en base a otras revisadas, ya que algunos de los excipientes presentados no tienen interacciones que degraden al principio activo de interés, sin embargo, también se innova en el uso del excipiente hidroxipropil- β -ciclodextrina que principalmente se utiliza para evitar el depósito del fármaco.

El tipo de aerosol que se utilizaría es el inhalador de niebla, ya que para la óptima preparación del complejo de inclusión se requiere una disolución del principio activo en agua o un solvente orgánico (Pineda A., 2017), por lo cual, se solubilizará la ivermectina al igual que la hidroxipropil- β -ciclodextrina en el etanol, propiciando así, la formación del complejo de inclusión, lo que permitirá obtener una mayor solubilidad del principio activo y también una uniformidad de contenido, asimismo no se requiere de un flujo inspiratorio elevado (> 30 l/min) y tiene un mayor depósito pulmonar, por lo cual es factible para los pacientes con Covid-19. No requiere del uso de propelentes que puedan ocasionar interacciones entre los componentes de la formulación, que pudieran influir en la seguridad del paciente e interferir en el tratamiento, además, al evitar su uso, no se daña el medio ambiente.

Las formulaciones se proponen para un cartucho Respimat® de 4.5 mL que contiene 120 disparos, los cuales son 60 dosis, con una válvula de 37.5 µL, para obtener una dosis de 0.5 mg/disparo y 1 mg/dosis, ya que de acuerdo con un estudio realizado por (Errecalde J., et al, 2021), en un modelo experimental en porcinos, no se observaron efectos adversos utilizando esta dosis en un espray nasal.

La porción de ivermectina con respecto a la hidroxipropil-β-ciclodextrina es de 1:3, ya que de acuerdo con (Dos Santos Moreira M., et al, 2018), la ivermectina presenta 3 uniones con la β-ciclodextrina, molécula que presenta el mismo número de carbonos y tamaño de anillo que la hidroxipropil-β-ciclodextrina y que solamente difiere en los sustituyentes que se encuentran en la parte externa de la estructura toroidal y que le confieren a la hidroxipropil-β-ciclodextrina mayor solubilidad y menor toxicidad con respecto a la β-ciclodextrina.

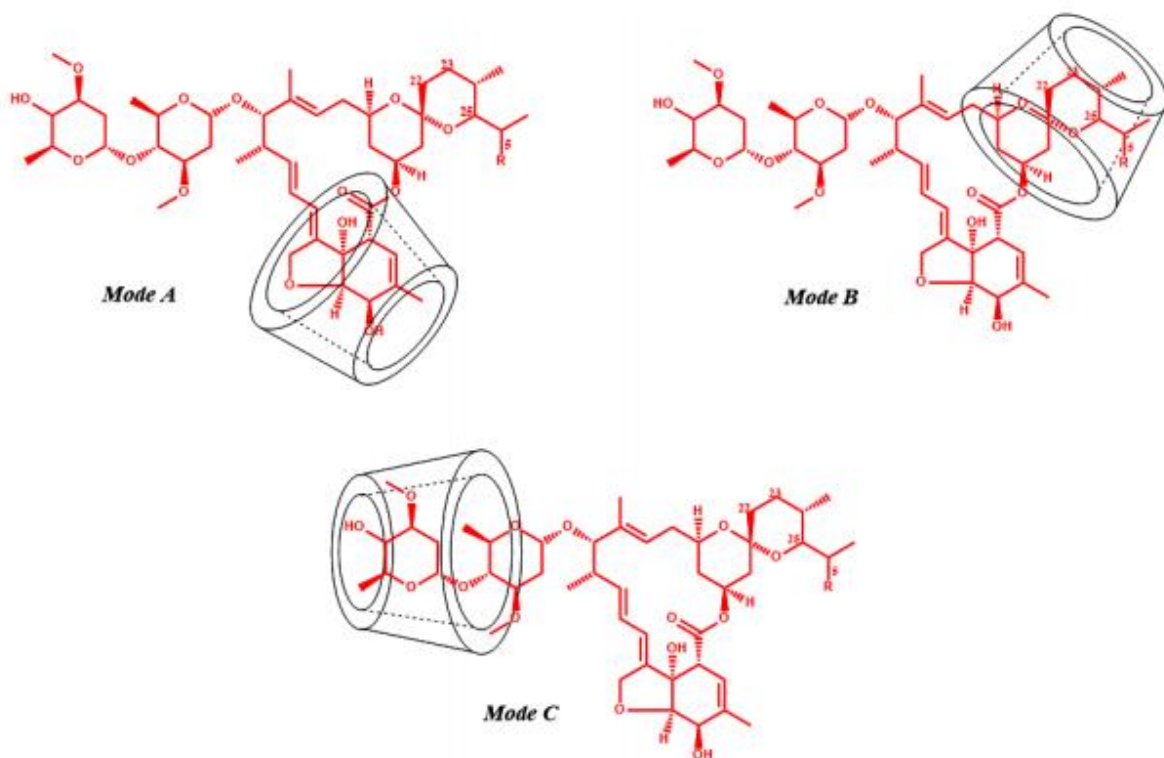


Fig. 3 Uniones de la β-ciclodextrina con la ivermectina ⁽⁵¹⁾

Debido a que la ivermectina es poco soluble en agua y soluble en alcohol, se emplea un solubilizante como el propilenglicol al 20 % para lograr la solubilidad de este activo en al menos un 20 % de agua purificada (Acofarma, 2014)

También, se propone el uso de un conservador (metilparabeno y propilparabeno), ya que al ser una forma farmacéutica con una administración de dosis y en constante uso, la formulación puede estar expuesta a la contaminación con algún microorganismo.

Excipiente	Función	Cantidad
Ácido oleico	Solubilizante	0.0225 mg
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	Complejo de inclusión	180 mg
Ivermectina (micronizado)	Principio activo	60 mg
Etanol	Cosolvente	3.6 mL
Agua	Cosolvente	0.9 mL
Propilenglicol	Solubilizante	0.9 mg
Metilparabeno	Conservador	9×10^{-3} mg

Tabla 2. Formulación 1

Excipiente	Función	Cantidad
Ivermectina (micronizado)	Principio activo	60 mg
Etanol	Cosolvente	3.6 mL
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	Complejo de inclusión	180 mg
Propilenglicol	Solubilizante	0.9 mg
Agua	Cosolvente	0.9 mL
Propilparabeno	Conservador	9×10^{-3} mg

Tabla 3. Formulación 2

Excipiente	Función	Cantidad
Ivermectina (micronizado)	Principio activo	60 mg
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	Complejo de inclusión	180 mg
Etanol	Cosolvente	3.6 mL
Propilenglicol	Solubilizante	0.9 mg
Agua	Cosolvente	0.9 mL
Propilparabeno	Conservador	9×10^{-3} mg

Tabla 4. Formulación 3

Algunas de las complicaciones que podrían surgir en el desarrollo de la formulación son el tamaño de partícula, ya que el mecanismo del dispositivo con el que se administra cuenta con una malla, por lo cual es importante que la partícula pueda atravesarla, además que pueda solubilizarse la ivermectina y que por medio del complejo de inclusión se evite el depósito en el tejido adiposo.

El uso de la hidroxipropil- β - ciclodextrina podría mejorar la biodisponibilidad de la ivermectina, ya que al formar el complejo de inclusión evitaría que se produjera el almacenamiento del principio activo en el tejido adiposo por su estructura hidrofílica, por lo cual ayudaría facilitando el transporte de la ivermectina a el órgano diana, debido a los enlaces débiles que se forman entre la hidroxipropil- β -ciclodextrina y el principio activo por lo cual, ocurriría un efecto terapéutico más rápido, estas formulaciones se proponen como un tratamiento curativo, ya que, de acuerdo a los estudios finalizados con la administración oral, se han observado efectos positivos en los pacientes con Covid-19 leve.

Interacciones de los excipientes con la ivermectina

De acuerdo con (Cyclolab, 2016) se obtiene una mayor solubilidad de la ivermectina por medio de la unión con CD (ciclodextrina), dando como resultado un complejo, que además tiene como ventaja mejorar la fotoestabilidad de la ivermectina, debido a que dicho fármaco es fotosensible. Los estudios de IR demuestran que se formó un puente de hidrógeno intermolecular, además de fuerzas de Van Der Waals entre la ivermectina y H β CD (hidroxipropil- β -ciclodextrina). No se forman enlaces covalentes entre ambos, por lo cual facilita la acción terapéutica al llevar la ivermectina al tejido pulmonar.

En las formulaciones en solución se puede usar el ácido oleico como solubilizante y/o como estabilizante del principio activo, así como también un componente de baja volatilidad. Además, se ha encontrado que el ácido oleico es un vehículo eficiente para la ivermectina debido a su capacidad para mejorar la solubilidad y el transporte al reducir la salida de ivermectina mediada por la p-glicoproteína (P-gp). (Sharun K., et al., 2019).

El uso de etanol como cosolvente se propone por la formación de interacciones dipolo-dipolo y de Van Der Waals, con los grupos hidroxilo de la hidroxipropil- β -ciclodextrina.

El propilenglicol como solubilizante tendría interacciones dipolo-dipolo con el complejo de inclusión, con los grupos hidroxilo de la hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Los conservadores metilparabeno y propilparabeno forman interacciones dipolo-dipolo con el propilenglicol, además de solubilizarlo (Alegría G., Amaya C., 2007)

Conclusiones

De acuerdo a los objetivos propuestos, se logró realizar la formulación, así como también conocer las interacciones entre el fármaco y los excipientes, las interacciones entre la ivermectina y la hidroxipropil- β -ciclodextrina y observar cuales son las posibles complicaciones para el desarrollo de la formulación, sin embargo también se propone realizar estudios de validación, así como también un análisis de calorimetría diferencial de barrido y

HPLC para corroborar las posibles interacciones entre el fármaco y los excipientes, además de observar los productos de degradación y la estabilidad del principio activo. Además, conocer las posibles reacciones adversas que cada componente en la formulación pueda llegar a producir en el organismo.

Bibliografía:

- (1) OMS (2020). ¿Cuál es la enfermedad que causa más muertes? Who.int (Retrieve 5 November 2020). <https://www.who.int/features/qa/18/es/>
- (2) Molento M. B. (2020). COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: A word of caution. (Retrieve 5 November 2020). *One health (Amsterdam, Netherlands)*, 10, 100148. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100148>
- (3) Peña-Silva, R., Duffull, S. B., Steer, A. C., Jaramillo-Rincon, S. X., Gwee, A., & Zhu, X. (2020). (Retrieve 6 November 2020). Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *British journal of clinical pharmacology*, 10.1111/bcp.14476. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bcp.14476>
- (4) Patrì, A., & Fabbrocini, G. (2020). Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? (Retrieve 6 November 2020). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(6), e221. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.017>
- (5) Sen Gupta, P. S., & Rana, M. K. (2020). Ivermectin, Famotidine, and Doxycycline: A Suggested Combinatorial Therapeutic for the Treatment of COVID-19. (Retrieve 7 November 2020) *ACS pharmacology & translational science*, 3(5), 1037–1038. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00140>
- (6) Schmith, V. D., Zhou, J. J., & Lohmer, L. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. (Retrieve 7 November 2020). *Clinical pharmacology and therapeutics*, 108(4), 762–765. <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
- (7) Vora, A., Arora, V. K., Behera, D., & Tripathy, S. K. (2020). White paper on Ivermectin as a potential therapy for COVID-19. (Retrieve 7 November 2020). *The Indian journal of tuberculosis*, 67(3), 448–451. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.031>
- (8) Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. (Retrieved 8 November 2020) *Antiviral research*, 178, 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- (9) Camprubí, D., Almuedo-Riera, A., Martí-Soler, H., Soriano, A., Hurtado, J. C., Subirà, C., Grau-Pujol, B., Krolewiecki, A., & Muñoz, J. (2020). (Retrieve 10 Novembre 2020) Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS one*, 15(11), e0242184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242184>
- (10) Muñoz, J., Ballester, M. R., Antonijoan, R. M., Gich, I., Rodríguez, M., Colli, E., Gold, S., & Krolewiecki, A. J. (2018). Safety and pharmacokinetic profile of fixed dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. (Retrieve 11 de November 2020) *PLoS neglected tropical diseases*, 12(1), e0006020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006020>
- (11) National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 6321424, Ivermectin. (Retrieved November 14), 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivermectin>.
- (12) Alfonso Manuel Pineda Rey. (2017). Utilidad de las ciclodextrinas y el uso de derivados en el Campo farmacéutico. (Retrieve 27 November 2020), de

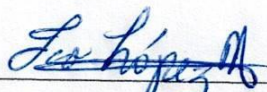
- (13) Leon Caly, Julian D. Druce, Mike G. Catton, David A. Jans, Kylie M. Wagstaff, (2020) "The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro" *Antiviral Research*, Volume 178, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>
- (14) Heidary, F., & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of antibiotics*, 73(9), 593–602. (Revisado el 13 de diciembre del 2020) <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
- (15) Rajter J.C., Sherman M.S., Fatteh N., Vogel F., Sacks J., Rajter J.-J. ICON (ivermectin in Covid nineteen) study: use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID19. *MedRxiv*. 2020 doi: (Revisado el 16 de diciembre) 10.1101/2020.06.06.20124461. 2020.06.06.20124461
- (16) Chaccour, C., Abizanda, G., Irigoyen-Barrio, Á., Casellas, A., Aldaz, A., Martínez-Galán, F., Hammann, F., & Gil, A. G. (2020). (Retrieve 8 November 2020). Nebulized ivermectin for COVID-19 and other respiratory diseases, a proof of concept, dose-ranging study in rats. *Scientific reports*, 10(1), 17073. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74084-y>
- (17) Elkholy, K. O., Hegazy, O., Erdinc, B., & Abowali, H. (2020). Ivermectin: A Closer Look at a Potential Remedy. *Cureus*, 12(9), e10378. (Revisado el 4 de enero del 2021) <https://doi.org/10.7759/cureus.10378>
- (18) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. (Revisado el 6 de enero) 2020:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
- (19) Banerjee, K., Nandy, M., Dalai, C. K., & Ahmed, S. N. (2020). The Battle against COVID 19 Pandemic: What we Need to Know Before we "Test Fire" Ivermectin. *Drug research*, 70(8), 337–340. (Revisado el 10 de enero) <https://doi.org/10.1055/a-1185-8913>
- (20) CAROLINA ANDREA GONZÁLEZ VILUGRÓN (2017), "DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA POR HPLC CON DETECCIÓN DE FLUORESCENCIA PARA LA DETERMINACIÓN DE IVERMECTINA EN PLASMA CANINO" (revisado el 10 de febrero), <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2017/fcg643d/doc/fcg643d.pdf>
- (21) Hamed M. A. (2020). An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bulletin of the National Research Centre*, 44(1), 86. (Revisado el 9 de enero) <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00341-9>
- (22) EFICACIA DE LA IVERMECTINA VS BENZOATO DE BENCILO EN EL TRATAMIENTO DE PEDICULOSIS CAPITIS EN NIÑOS DE ESCUELAS RURALES DEL BARRIO NARANJITO Y CACHIPAMBA DE LA PARROQUIA TAQUIL DEL CANTÓN LOJA (2011) Revisado 11 de enero del 2021 <http://dspace.unl.edu.ec:9001/jspui/bitstream/123456789/6375/1/Quezada%20Pati%20C3%B1o%20Mayra%20Alexandra%20.pdf>
- (23) DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN (2020) Libro de medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5595263&fecha=19/06/2020

- (24) OPS (2021) Declaración sobre la ivermectina para COVID-19 https://coronavirus.gob.mx/wpcontent/uploads/2020/06/OPS_Declaracion_sobre_ivermectina_para_COVID-19.pdf
- (25) Sharun, K., Shyamkumar, T. S., Aneesha, V. A., Dhama, K., Pawde, A. M., & Pal, A. (2019). Current therapeutic applications and pharmacokinetic modulations of ivermectin. *Veterinary world*, 12(8), 1204–1211. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1204-1211>
- (26) D.E.E.J.D.L.V.B. (2003). *Tratamiento de escabiosis humana con ivermectina vía oral* https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ermatologia/v13_n1/trata_esca.htm.
- (27) Jairo Victoria Ch. (2010) Rev. Chilena Dermatol. 26(4):358-368 <https://www.sochiderm.org/web/admin/revistas/4-2010/files/assets/downloads/page0015.pdf>
- (28) Dr. Héctor Ávila (2012) IVEXTERM® http://www.valeant.com.mx/IPPS/dermatologia/IPP_ivexterm_Tabletas.pdf
- (29) Ranjan K. Mohapatra, Lina Perekhoda, Mohammad Azam, Marharyta Suleiman, Ashish K. Sarangi, Anton Semenets, Lucia Pintilie, Saud I. Al-Resayes (2020), Computational investigations of three main drugs and its comparison with synthesized compounds as potent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (M^{pro}): DFT, QSAR, Molecular docking, and *in silico* toxicity analysis <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364720304286>
- (30) Sergio García Cases, Isabel Caro Aragonés, Arantxa Aguinagalde Toya (2017) DISPOSITIVOS Y GUÍA DE ADMINISTRACIÓN VÍA INHALATORIA https://gruposedetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/dispositivos%20de%20inhalacion_gps.pdf
- (31) García González Rafael Julián de la Cruz Lourdes Mejía Ortega Itzel Abigail (2015) AEROSOLES http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/aerosoles_114.pdf
- (32) *Página 416 – FARMACOPEA*. (2015). http://www.anmat.gov.ar/webanmat/fna/flip_pages/Farmacopea_Vol_I/files/assets/basic-html/page409.html
- (33) Dorantes Villagómez Rosa María, Martínez Picazo Juan Antonio (2009) AEROSOLES http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/2009-2-aerosoles_7732.pdf
- (34) Shirley Marilyn Yañac Izquierdo, Athena Nicole Rios Sima, Paula Dizleny Cruz Arroyo, Reina Huamani Vilca, Nayeli Marquez Crispin, Rony Cordova Pastrana, Josue Jhonatan Rua Quispe (2019) EL PROBLEMA DETRÁS DE LOS AEROSOLES <https://www.coursehero.com/file/66029311/LOS-AEROSOLpdf/>
- (35) GARCÍA CASES, CARO ARAGONÉS, AGUINAGALDE TOYA, GASPAS CARREÑO, MARQUEZ PEIRÓ (2017) Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria <https://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2017/02/Dispositivos-y-gu%C3%Ada-de-administraci%C3%B3n-v%C3%Ada-inhalatoria.pdf>
- (36) Tamara Castrillón Rodríguez (2003) Guía Técnica de Envase y Embalaje [http://www.guiaenvase.com/bases/guiaenvase.nsf/0/0B23788EF00042A8C125714D004EA6F0/\\$FILE/aerosoles.pdf?OpenElement](http://www.guiaenvase.com/bases/guiaenvase.nsf/0/0B23788EF00042A8C125714D004EA6F0/$FILE/aerosoles.pdf?OpenElement)
- (37) TECNOLOGIA FARMACEUTICA (2015) AEROSOLES <http://www.fcn.unp.edu.ar/sitio/tecnofarma/wp-content/uploads/2015/09/4.Aerosoles.pdf>
- (38) SEMG (2015) Dispositivos de inhalación http://www.semg.es/lacoruna2015/images/stories/recursos/doc_complementaria/Taller_Habilidades_EPOC_Manejo%20inhaladores.pdf
- (39) Julio César Luque Espino, Arturo Pareja Cruz (2021) Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19 <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n1.10>

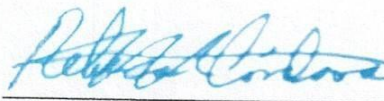
- (40) Ana Maria Jiménez García (2016) <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ALBA%20MARIA%20JIMENEZ%20GRACIA.pdf>
- (41) Esther de la Chica Rubio (2016) Administración pulmonar de fármacos <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ESTHER%20DE%20LA%20CHICA%20RUBIO.pdf>
- (42) Juan M. Irache (2017) Formas destinadas a la vías oftálmica y ótica https://es.slideshare.net/jmirache/tf3-60viaocular?next_slideshow=1
- (43) BTA (2018) Dispositivos de inhalación para asma y EPOC https://www.cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2018/CADIME_BTA_33_02_-.pdf
- (44) Francisco López García, Cristina Bas Reina (2015) Dispositivos inhaladores en la EPOC: ¿Cuál utilizar? <https://galiciaclinica.info/PDF/32/758.pdf>
- (45) Jairo Victoria Ch. (1999) IVERMECTINA NUEVOS USOS DE UNA VIEJA DROGA Volumen 7, número 1, febrero de 1999 [file:///C:/Users/maria/Downloads/742-Texto%20del%20art%C3%Adculo-1390-1-10-20190708%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/maria/Downloads/742-Texto%20del%20art%C3%Adculo-1390-1-10-20190708%20(6).pdf)
- (46) Jorge Errecalde, Adrian Lifschitz, Graciela Vecchiolib, Laura Ceballosc, Francisco Errecaldeb, Mariana Ballentc, Gustavo Marína, Martín Danieled, Esteban Turice, Eduardo Spitzer, Fernando Toneguzzo, Silvia Goldf, Alejandro Krolewiecki, Luis Alvarez, Carlos Lanusse (2021) Safety and pharmacokinetic assessments of a novel ivermectin nasal spray formulation in a pig model [Safety and pharmacokinetic assessments of a novel ivermectin nasal spray formulation in a pig model.pdf](#)
- (47) Formiga, F. R., Leblanc, R., de Souza Rebouças, J., Farias, L. P., de Oliveira, R. N., & Pena, L. (2021). Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 329, 758–761. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.10.009>
- (48) Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K., Phru, C. S., Rahman, M., Zaman, K., Somani, J., Yasmin, R., Hasnat, M. A., Kabir, A., Aziz, A. B., & Khan, W. A. (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 103, 214–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
- (49) FDA (2021) Por qué no debe utilizar ivermectina para tratar o prevenir el COVID-19 <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/por-que-no-debe-utilizar-ivermectina-para-tratar-o-prevenir-el-covid-19>
- (50) OMS (2021) La OMS desaconseja usar ivermectina para tratar la COVID-19 si no es en ensayos clínicos <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>
- (51) Ana M. dos Santos Moreira, Vanessa C. E. Bittencourt, Fábio L. S. Costa, Maria Elena de Lima, Miriam T. P. Lopes, Warley S. Borges, Gustavo F. Martins, Clébio S. Nascimento Jr. Jeferson G. da Silva, Ângelo M. L. Denadai, Keyller B. Borges (2018) Hydrophobic nanoprecipitates of β -cyclodextrin/ivermectins inclusion compounds reveal insecticide activity against *Aedes aegypti* larvae and low toxicity against fibroblasts [moreira2018.pdf](#)
- (52) Acofarma (2014) Diseño de una solución de ivermectina para pediculosis <https://www.formulacionmagistral.org/blog/disenio/disenio-de-una-solucion-de-ivermectina-para-pediculosis/#:~:text=Nuevamente%2C%20el%20propilenglicol%20hace%20que,hydroalcohol%3%B3lico%20estar%3%A1%20as%3AD%20%3%B3ptimamente%20dise%3B1ado.>

- (51) Ana M. dos Santos Moreira, Vanessa C. E. Bittencourt, Fábio L. S. Costa, Maria Elena de Lima, Miriam T. P. Lopes, Warley S. Borges, Gustavo F. Martins, Clébio S. Nascimento Jr. Jeferson G. da Silva, Ângelo M. L. Denadai, Keyller B. Borges (2018) Hydrophobic nanoprecipitates of β -cyclodextrin/ivermectins inclusion compounds reveal insecticide activity against *Aedes aegypti* larvae and low toxicity against fibroblasts [moreira2018.pdf](#)
- (52) Acofarma (2014) Diseño de una solución de ivermectina para pediculosis <https://www.formulacionmagistral.org/blog/disenio/disenio-de-una-solucion-de-ivermectina-para-pediculosis/#:~:text=Nuevamente%2C%20el%20propilenglicol%20hace%20que,hydroalcoh%C3%B3lico%20estar%C3%A1%20as%C3%AD%20%C3%B3ptimamente%20dise%C3%B1ado.>
- (53) Giovanni Godofredo Alegría Medina Claudia Lisbeth Amaya Rivera (2007) RECOPIACION DE MONOGRAFIAS DE EXCIPIENTES Y VEHÍCULOS UTILIZADOS EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS Y COSMÉTICOS EN LA CATEDRA DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/3146/1/Tesis%20de%20Alegría%20Medina.pdf>

Vo. Bo. de los asesores



M en C Francisco López Naranjo



Dra. Rebeca Córdova Moreno



**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

Título del proyecto de investigación bibliográfico y a distancia

Propuesta de una formulación de ivermectina en aerosol utilizando hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar la biodisponibilidad.

Proyecto genérico: Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

Etapas: Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Licenciatura: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Alumna: María de la luz Zárate Sánchez

Matrícula: 2162027252

Dirección particular: Cerrada de pingüino, S/n, Mnz. 17, Lte. 58, Depto 7, Rinconada de Aragón CP. 55140, Ecatepec, Estado de México

Tel fijo: 57797188

Tel celular: 5546791531

Email: mariadelaluzs511@gmail.com

Asesores

M en C Francisco López Naranjo

Dra. Rebeca Córdova Moreno

CDMX Julio 2021

Resumen:

El virus SARS-Cov-2 ha propiciado una cifra elevada de muertes, por lo cual, se ha buscado un tratamiento que pueda ser eficaz en las etapas tempranas de la enfermedad, asimismo, debido a la emergencia sanitaria, se utilizaron medicamentos que estuvieran aprobados por la FDA y que además presentarían una actividad antiviral, tal es el caso de la ivermectina, un antihelmíntico, que demostró reducir la carga viral del SARS-Cov-2 después de 48 horas (Caly L., *et al*, 2020). Sin embargo, *in vivo* no se observaron los mismos resultados, ya que, a pesar de mostrar una cierta presencia en el tejido pulmonar, (órgano que es uno de los más afectados), se requerían de dosis mayores para producir el efecto terapéutico, además, se observó un almacenamiento en el tejido adiposo (Muñoz J., *et al*, 2020), lo que puede inducir a una biodisponibilidad menor. Esto se atribuye a la forma farmacéutica empleada para el tratamiento, las características fisicoquímicas y el metabolismo de primer paso del principio activo, por ello en este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en diferentes bases de datos, sobre la ivermectina en el tratamiento de la Covid-19, también, se propusieron 3 formulaciones en aerosol, en las cuales se innovó con el uso de la hidroxipropil- β -ciclodextrina, con el objetivo de evaluar la compatibilidad entre los excipientes y el principio activo, conocer los puntos críticos principales para el desarrollo de dicha formulación y evaluar la actividad de la hidroxipropil- β -ciclodextrina. El motivo del uso de la hidroxipropil- β -ciclodextrina es que (debido a su estructura) podría impedir el depósito, ayuda a mantener la estabilidad y evitar la degradación de la ivermectina, de igual manera, la forma farmacéutica planteada proporcionará un efecto local y con esto una biodisponibilidad mayor. Al desarrollar las formulaciones, se observó que la ivermectina en el complejo de inclusión con el polímero formaba interacciones intermoleculares débiles y era factible su uso ya que no se producían reacciones que pudieran degradar el principio activo. El tipo de aerosol es un inhalador de niebla, ya que no depende del flujo inspiratorio del paciente, además no requiere el uso de propelente por lo cual es más seguro. No obstante, a pesar de ello se infiere que aún deben realizarse un análisis diferencial de barrido, un HPLC y una validación del método, para observar de forma experimental las interacciones en cada una de las formulaciones y los posibles productos de degradación que podrían originarse, así como la estabilidad de la ivermectina y las reacciones adversas que pueden producirse en el organismo.

Palabras clave: ivermectina, formulaciones, hidroxipropil- β -ciclodextrina, aerosol.

Introducción:

Actualmente el mundo enfrenta una pandemia ocasionada por el SARS-Cov-2 que ha causado más de 3 millones de decesos y más de 151 millones de contagios, recuperados 88 millones (OMS, Mayo 2021), por lo cual se busca constantemente por medio de la tecnología

desarrollar nuevos medicamentos, sin embargo, debido a la emergencia sanitaria se ha optado por proponer algunos que presentan cierta actividad antiviral para otras enfermedades, uno de ellos es la ivermectina, un antiparasitario que de acuerdo a estudios *in vitro* ha mostrado tener efectividad para reducir el RNA viral del virus SARS-Cov-2 después de 48 horas (Molento M. B., 2020), no obstante, los resultados en estudios *in vivo* en una administración vía oral de 200 µg/kg se observó un menor efecto terapéutico; esto puede atribuirse a diferentes causas, como su baja penetración en el tejido pulmonar, alta unión a proteínas en el torrente sanguíneo, así como también de sus propiedades fisicoquímicas (baja solubilidad y alta permeabilidad) (Peña Silva, et al, 2020), a pesar de ello, se mostró una reducción en el tiempo de hospitalización (7.62 días) en comparación con pacientes que no recibieron tratamiento con dicho medicamento (13.22 días), (Patri, A., & Fabbrocini, G., 2020), por tal motivo se infiere que pueden optimizarse su efectividad, utilizando ciertos excipientes. En estudios anteriores, se han aplicado el uso de los biopolímeros que brindan la capacidad de mejorar algunas de las propiedades de los fármacos como su solubilidad, estabilidad, así como también formar complejos de inclusión que evitan las reacciones de oxidación, hidrólisis, y fotólisis, por lo cual, el objetivo de este proyecto es proponer una preformulación y formulación en aerosol con un biopolímero para que tenga una mejor biodisponibilidad y con ello un mayor efecto terapéutico.

Planteamiento del problema:

La covid-19 es una enfermedad que tiene como resultado una sintomatología diversa, que afecta principalmente al sistema respiratorio; además existen registros de pacientes que son asintomáticos, por lo cual se buscan tratamientos que resulten efectivos, ya sean medicamentos administrados de forma única o en conjunto (Sen Gupta, *et al*, 2020). Una de las propuestas que ha tenido relevancia es la ivermectina, un antihelmíntico derivado de la bacteria ***Streptomyces avermitemilis*** aprobado por la Food Drug Administration (FDA) (Sabeena A., *et al* 2021) ha demostrado en estudios *in vitro* su capacidad para reducir el RNA viral después de 48 horas (Rocha F., *et al*, 2021), sin embargo, su uso no se ha aprobado para tratar la enfermedad (FDA, 2021), su mecanismo de acción reside en la inhibición del receptor de α/β importina (IMP) que es responsable de transmitir proteínas virales al núcleo de la célula huésped (Vora, A., *et al*, 2020). No obstante, a pesar de los prometedores resultados observados, se ha reportado que para alcanzar dicha efectividad se necesitan concentraciones de 5 µM (Caly, L., *et al*, 2020) la cual es más elevada que el medicamento administrado en tabletas (Camprubí, D., *et al*, 2020) además, entre otras de las complicaciones que se infiere, son responsables de poca efectividad de este principio activo *in vivo* están: su metabolismo de primer paso, así como también biodisponibilidad reducida debido a que por

sus características lipofílicas se almacena principalmente en el tejido adiposo (Muñoz, J., *et al*, 2020). Actualmente la efectividad de la ivermectina no se ha recomendado para el tratamiento de pacientes con Covid-19, pero, se está evaluando en varios estudios clínicos aleatorizados (OPS, OMS, 2021).

Justificación:

Los diferentes tratamientos que se han aprobado por la FDA para la Covid-19 han mostrado tener cierta efectividad, sin embargo, constantemente se busca uno que pueda curarla en etapas tempranas, por lo cual de acuerdo a las evidencias que se presentan en los estudios clínicos la ivermectina puede ser uno de los medicamentos que cumpla con la función deseada, no obstante, su capacidad para reducir la replicación del RNA viral puede ser perfeccionada, ya que los resultados han mostrado una menor penetración en el tejido pulmonar, el cual es de suma importancia, por ello se propone una preformulación y formulación por medio de un aerosol que puede mejorar la efectividad de dicho medicamento, ya que con esta vía de administración pueden lograrse un mayor efecto terapéutico, debido a que se obtendrían diferentes beneficios: un efecto local que evita el metabolismo mediado por el CYP3A4 y por la bomba de flujo activo P-glicoproteína (P-gp) (encargada de la degradación de medicamentos que puede derivar a su ineficacia, además de producir neurotoxicidad debido a su ausencia o disfuncionalidad (NCBI, 2020)), además, con el uso de biopolímeros que producen un complejo de inclusión se puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco utilizando en la formulación la hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar su solubilidad y ayudar a la estabilidad al fármaco así como también evitar su oxidación, hidrólisis y fotólisis (Pineda M., 2017).

Objetivos:

- Realizar a nivel bibliográfico una propuesta de una preformulación y formulación en aerosol de ivermectina con hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar su biodisponibilidad.
- Evaluar la compatibilidad entre los excipientes y la ivermectina
- Analizar los puntos críticos que se pueden presentar en el desarrollo de la forma farmacéutica
- Evaluar teóricamente la actividad de la hidroxipropil- β -ciclodextrina en la formulación.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática en Pubmed, ScienceDirect, Scielo, Redylac, Google Scholar, Biblioteca Cochrane, dentro del periodo comprendido entre (diciembre 2020-julio 2021) sobre el principio activo (ivermectina) en el tratamiento de la Covid-19 con la

finalidad de desarrollar una propuesta de una formulación en aerosol que pueda ser más eficaz para tratar dicho padecimiento.

Desarrollo del proyecto

En recientes investigaciones de tipo observacional y de intervención(2020), en un modelo experimental en ratas, se realizó una administración con un nebulizador, utilizando una formulación que pudiera solubilizar el fármaco con tensioactivos como polisorbato o con diferentes codisolventes como propilenglicol o glicerina, sin embargo no se consiguió debido a que la ivermectina es una sustancia lipofílica, por tal motivo se realizó con etanol para obtener una mejor solubilidad de la ivermectina, a pesar de los problemas que se presentaron en la formulación, se observaron mayores niveles de concentración del fármaco en los pulmones en comparación con la administración oral del fármaco, sin embargo, también se mostró cierto almacenamiento en el tejido adiposo (Chaccour, C.,2020).

La ivermectina puede interactuar con medicamentos que actúan con el transportador glicoproteína-P, puede ser inhibido, lo que permitiría la entrada de ivermectina al SNC, por amiodarona, lidocaína, quinidina, itraconazol, ketoconazol, diltiazem, felodipino, nicardipina, nitrendipino, nifedipino, verapamilo, hidrocortisona, progesterona, testosterona, eritromicina, tamoxifeno y terfenadina. Otros fármacos compiten con la ivermectina por la glicoproteína, lo que satura al transportador, como consecuencia los fármacos podrían penetrar al SNC, entre ellos están etoposide, morfina, paclitaxel, vinblastina, vindesina, dexametasona, estradiol, rapamicina, digoxina. (Ávila H., 2012)

Los aerosoles son elaborados por dos métodos generales: llenado en frío y llenado a presión.

Por lo que el presente proyecto de investigación plantea a la aerosolterapia como un tratamiento que utiliza la vía respiratoria para la administración de un fármaco, en líquido o polvo, en forma de aerosol o suspensión de partículas microscópicas de sólidos o líquidos en el aire o en otro gas. El fármaco es liberado mediante el gas que actúa como vehículo para llegar al tracto respiratorio. A través de la cavidad bucal las partículas llegan a las vías aéreas superiores y en función de su tamaño. (García S., et al, 2017)

Ventajas: Amplia superficie de absorción, gran irrigación sanguínea, efectos locales y sistémicos, absorción rápida, evita efecto de primer paso hepático

Desventajas: irritación del epitelio pulmonar, difícil manejo de los dispositivos utilizados, escasa capacidad para regular las dosis correctamente. (Rubio E., 2016).

Resultados

Las formulaciones que se comercializan actualmente de la ivermectina, contienen otros excipientes y forma farmacéutica, lo cual es de suma importancia para obtener una buena biodisponibilidad y duración del efecto terapéutico, ya que solamente para el tratamiento de uso humano, existen en tabletas, por lo cual, se ha buscado que de acuerdo a las características del principio activo, como su baja solubilidad en agua, utilizar otros excipientes para tener nuevas formulaciones (Sharun, *et al.*, 2019). Con el planteamiento de esta formulación se pretende lograr obtener un mejor resultado en el tratamiento de la enfermedad utilizando esta vía de administración que dará un efecto local ya que de acuerdo con (Espino J., Cruz A., 2021), se conoce que el riñón, el corazón y los pulmones contienen los receptores de ACE2, los cuales son el blanco principal de la proteína Spike que presenta en su membrana el SARS-CoV-2, por lo cual, también es uno de los sitios diana de importancia, para la mejora de los pacientes que presentan la afección y además se podría obtener un efecto terapéutico en menor tiempo. Se muestran las siguientes formulaciones que se proponen en base a otras revisadas, ya que algunos de los excipientes presentados no tienen interacciones que degraden al principio activo de interés, sin embargo, también se innova en el uso del excipiente hidroxipropil- β -ciclodextrina que principalmente se utiliza para evitar el depósito del fármaco.

El tipo de aerosol que se utilizaría es el inhalador de niebla, ya que para la óptima preparación del complejo de inclusión se requiere una disolución del principio activo en agua o un solvente orgánico (Pineda A., 2017), por lo cual, se solubilizará la ivermectina al igual que la hidroxipropil- β -ciclodextrina en el etanol, propiciando así, la formación del complejo de inclusión, lo que permitirá obtener una mayor solubilidad del principio activo y también una uniformidad de contenido, asimismo no se requiere de un flujo inspiratorio elevado (> 30 l/min) y tiene un mayor depósito pulmonar, por lo cual es factible para los pacientes con Covid-19. No requiere del uso de propelentes que puedan ocasionar interacciones entre los componentes de la formulación, que pudieran influir en la seguridad del paciente e interferir en el tratamiento, además, al evitar su uso, no se daña el medio ambiente.

Las formulaciones se proponen para un cartucho Respimat® de 4.5 mL que contiene 120 disparos, los cuales son 60 dosis, con una válvula de 37.5 μ L, para obtener una dosis de 0.5 mg/disparo y 1 mg/dosis, ya que de acuerdo con un estudio realizado por (Errecalde J., et al, 2021), en un modelo experimental en porcinos, no se observaron efectos adversos utilizando esta dosis en un espray nasal.

La porción de ivermectina con respecto a la hidroxipropil- β -ciclodextrina es de 1:3, ya que de acuerdo con (Dos Santos Moreira M., et al, 2018), la ivermectina presenta 3 uniones con la

β -ciclodextrina, molécula que presenta el mismo número de carbonos y tamaño de anillo que la hidroxipropil- β -ciclodextrina y que solamente difiere en los sustituyentes que se encuentran en la parte externa de la estructura toroidal y que le confieren a la hidroxipropil- β -ciclodextrina mayor solubilidad y menor toxicidad con respecto a la β -ciclodextrina.

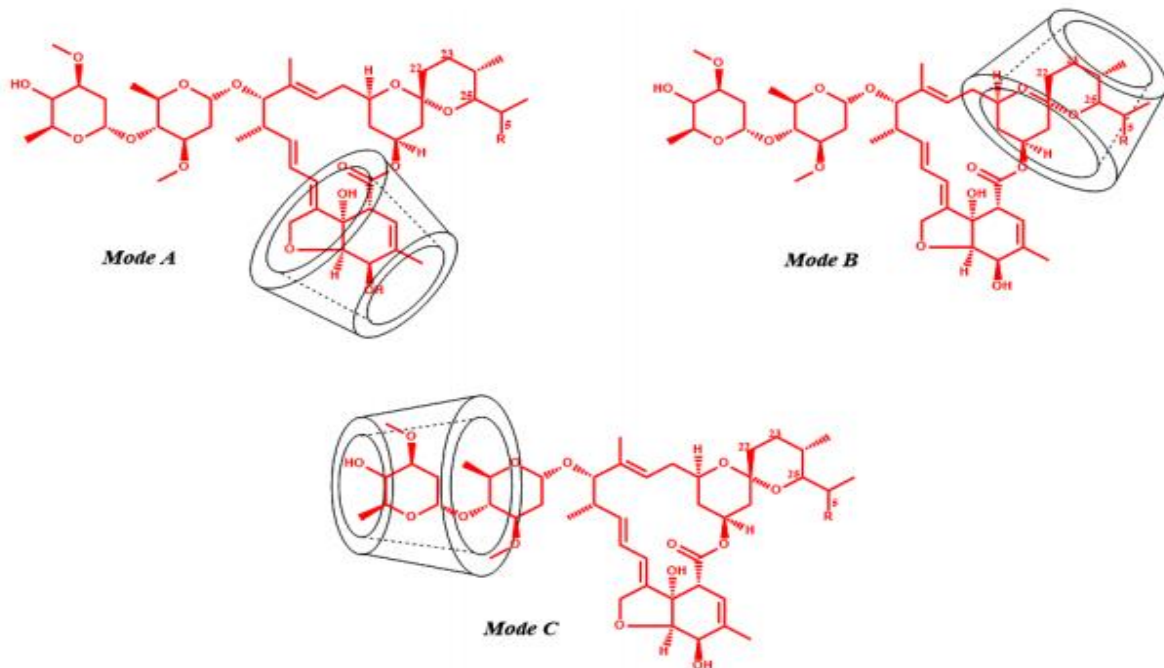


Fig. 3 Uniones de la β -ciclodextrina con la ivermectina ⁽⁵¹⁾

Debido a que la ivermectina es poco soluble en agua y soluble en alcohol, se emplea un solubilizante como el propilenglicol al 20 % para lograr la solubilidad de este activo en al menos un 20 % de agua purificada (Acofarma, 2014)

También, se propone el uso de un conservador (metilparabeno y propilparabeno), ya que al ser una forma farmacéutica con una administración de dosis y en constante uso, la formulación puede estar expuesta a la contaminación con algún microorganismo.

Excipiente	Función	Cantidad
Ácido oleico	Solubilizante	0.0225 mg
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	Complejo de inclusión	180 mg
Ivermectina (micronizado)	Principio activo	60 mg
Etolanol	Cosolvente	3.6 mL
Agua	Cosolvente	0.9 mL
Propilenglicol	Solubilizante	0.9 mg
Metilparabeno	Conservador	9×10^{-3} mg

Tabla 2. Formulación 1

Excipiente	Función	Cantidad
Ivermectina (micronizado)	Principio activo	60 mg
Etanol	Cosolvente	3.6 mL
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	Complejo de inclusión	180 mg
Propilenglicol	Solubilizante	0.9 mg
Agua	Cosolvente	0.9 mL
Propilparabeno	Conservador	9×10^{-3} mg

Tabla 3. Formulación 2

Excipiente	Función	Cantidad
Ivermectina (micronizado)	Principio activo	60 mg
Hidroxipropil- β -ciclodextrina	Complejo de inclusión	180 mg
Etanol	Cosolvente	3.6 mL
Propilenglicol	Solubilizante	0.9 mg
Agua	Cosolvente	0.9 mL
Propilparabeno	Conservador	9×10^{-3} mg

Tabla 4. Formulación 3

Conclusiones

De acuerdo a los objetivos propuestos, se logró realizar la formulación, así como también conocer las interacciones entre el fármaco y los excipientes, las interacciones entre la ivermectina y la hidroxipropil- β -ciclodextrina y observar cuales son las posibles complicaciones para el desarrollo de la formulación, sin embargo también se propone realizar estudios de validación, así como también un análisis de calorimetría diferencial de barrido y HPLC para corroborar las posibles interacciones entre el fármaco y los excipientes, además de observar los productos de degradación y la estabilidad del principio activo. Además, conocer las posibles reacciones adversas que cada componente en la formulación pueda llegar a producir en el organismo.

Bibliografía (sólo de esta segunda parte)

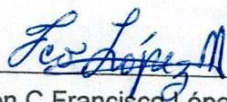
- (1) Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. (Retrieved 8 November 2020) *Antiviral research*, 178, 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- (2) Molento M. B. (2020). COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: A word of caution. (Retrieve 5 November 2020). *One health (Amsterdam, Netherlands)*, 10, 100148. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100148>
- (3) OMS (2021) La OMS desaconseja usar ivermectina para tratar la COVID-19 si no es en ensayos clínicos <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>

- (4) Muñoz, J., Ballester, M. R., Antonijoan, R. M., Gich, I., Rodríguez, M., Colli, E., Gold, S., & Krolewiecki, A. J. (2018). Safety and pharmacokinetic profile of fixed dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. (Retrieve 11 de November 2020) *PloS neglected tropical diseases*, 12(1), e0006020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006020>
- (5) Peña-Silva, R., Duffull, S. B., Steer, A. C., Jaramillo-Rincon, S. X., Gwee, A., & Zhu, X. (2020). (Retrieve 6 November 2020). Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *British journal of clinical pharmacology*, 10.1111/bcp.14476. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/bcp.14476>
- (6) Patrì, A., & Fabbrocini, G. (2020). Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? (Retrieve 6 November 2020). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(6), e221. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.017>
- (7) Sen Gupta, P. S., & Rana, M. K. (2020). Ivermectin, Famotidine, and Doxycycline: A Suggested Combinatorial Therapeutic for the Treatment of COVID-19. (Retrieve 7 November 2020) *ACS pharmacology & translational science*, 3(5), 1037–1038. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00140>
- (8) Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K., Phru, C. S., Rahman, M., Zaman, K., Somani, J., Yasmin, R., Hasnat, M. A., Kabir, A., Aziz, A. B., & Khan, W. A. (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 103, 214–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
- (9) FDA (2021) Por qué no debe utilizar ivermectina para tratar o prevenir el COVID-19 <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/por-que-no-debe-utilizar-ivermectina-para-tratar-o-prevenir-el-covid-19>
- (10) Vora, A., Arora, V. K., Behera, D., & Tripathy, S. K. (2020). White paper on Ivermectin as a potential therapy for COVID-19. (Retrieve 7 November 2020). *The Indian journal of tuberculosis*, 67(3), 448–451. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.031>
- (11) Camprubí, D., Almuedo-Riera, A., Martí-Soler, H., Soriano, A., Hurtado, J. C., Subirà, C., Grau-Pujol, B., Krolewiecki, A., & Muñoz, J. (2020). (Retrieve 10 Novembre 2020) Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PloS one*, 15(11), e0242184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242184>
- (12) National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 6321424, Ivermectin. (Retrieved November 14), 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivermectin>.
- (13) Alfonso Manuel Pineda Rey. (2017). Utilidad de las ciclodextrinas y el uso de derivados en el Campo farmacéutico. (Retrieve 27 November 2020), de UNIVERSIDAD DE SEVILLA FACULTAD DE FARMACIA DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Sitio web: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/65325/Utilidad.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- (14) Chaccour, C., Abizanda, G., Irigoyen-Barrio, Á., Casellas, A., Aldaz, A., Martínez-Galán, F., Hammann, F., & Gil, A. G. (2020). (Retrieve 8 November 2020). Nebulized ivermectin for COVID-19 and other respiratory diseases, a proof of concept, dose-ranging study in rats. *Scientific reports*, 10(1), 17073. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74084-y>
- (15) Dr. Héctor Ávila (2012) IVERTERM® http://www.valeant.com.mx/IPPS/dermatologia/IPP_ivexterm_Tabletas.pdf

Indian journal of tuberculosis, 67(3), 448–451.
<https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.031>

- (11) Camprubí, D., Almuedo-Riera, A., Martí-Soler, H., Soriano, A., Hurtado, J. C., Subirà, C., Grau-Pujol, B., Krolewiecki, A., & Muñoz, J. (2020). (Retrieve 10 November 2020) Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PloS one*, 15(11), e0242184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242184>
- (12) National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 6321424, Ivermectin. (Retrieved November 14), 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivermectin>.
- (13) Alfonso Manuel Pineda Rey. (2017). Utilidad de las ciclodextrinas y el uso de derivados en el Campo farmacéutico. (Retrieve 27 November 2020), de UNIVERSIDAD DE SEVILLA FACULTAD DE FARMACIA DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Sitio web: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/65325/Utilidad.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- (14) Chaccour, C., Abizanda, G., Irigoyen-Barrio, Á., Casellas, A., Aldaz, A., Martínez-Galán, F., Hammann, F., & Gil, A. G. (2020). (Retrieve 8 November 2020). Nebulized ivermectin for COVID-19 and other respiratory diseases, a proof of concept, dose-ranging study in rats. *Scientific reports*, 10(1), 17073. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74084-y>
- (15) Dr. Héctor Ávila (2012) IVEXTERM® http://www.valeant.com.mx/IPPS/dermatologia/IPP_Ivexterm_Tabletas.pdf
- (16) Sergio García Cases, Isabel Caro Aragonés, Arantxa Aguinagalde Toya (2017) DISPOSITIVOS Y GUÍA DE ADMINISTRACIÓN VÍA INHALATORIA https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/dispositivos%20de%20inhalacion_gps.pdf
- (17) Esther de la Chica Rubio (2016) Administración pulmonar de fármacos <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ESTHER%20DE%20LA%20CHICA%20RUBIO.pdf>

Vo. Bo. de los asesores



M en C Francisco López Naranjo

No. Econ. 18198



Dra. Rebeca Córdova Moreno

No. Econ.17857