



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

TESIS:

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CONCENTRACIÓN DE
PRINCIPIO ACTIVO DE KETOROLACO 10mg TABLETA EN
MUESTRAS GENERICA Y COMERCIAL”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

BACHILLER:

SOTO COAQUIRA, Vilma Elizabeth

ASESOR:

Q.F. MONTEAGUDO MONTENEGRO, Fabricio

LIMA – PERÚ

2016

DEDICATORIA

A Dios, por mostrarme día a día que con humildad, perseverancia y sabiduría todo se puede lograr.

A mis padres y hermanos quienes con su amor, apoyo y comprensión incondicional siempre me han apoyado.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios quien me dio la vida y la ha llenado de bendiciones, y de manera especial a mi asesor Q.F. Fabricio Monteagudo por su apoyo incondicional, y a todas las personas que colaboraron de alguna forma para la elaboración de este trabajo de investigación.

RESUMEN

El presente estudio estableció un análisis comparativo entre el Ketorolaco trometamina en tabletas de 10mg genérico y comercial, por el método de Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) para comprobar si la concentración de principio activo (p.a.) declarada por los proveedores está dentro de los criterios de aceptación establecidos en la USP 38; ya que este método facilita mayor rapidez en los análisis y confiabilidad en los resultados.

La cuantificación de principio activo se efectuó en el producto terminado, tomándose 0.24mg del estándar de Ketorolaco con 0,2mg de muestra de clasificación genérica y comercial.

Obteniéndose como resultados de las muestras analizadas, según clasificación genérica un peso promedio de 0,1850 (g/tab); y una DRS % de 1,08 y una determinación de contenido de 9,28mg (93,74%), de Ketorolaco. Según clasificación comercial se obtuvo un peso promedio de 0,2051 (g/tab); una DRS % de 1,72 con una determinación de contenido de 10,82mg (109.29%,) de Ketorolaco.

Con esta investigación se logró demostrar que las tabletas de clasificación comercial y genérica cumplieron con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea USP 38 (no menor de 90.0 % y no mayor de 110.0%) de la cantidad declarada de Ketorolaco trometamina 10mg, demostrando así ser laboratorios que garantizan a la sociedad que el producto que están consumiendo contiene el principio activo declarado.

Se recomienda realizar análisis comparativo de otros laboratorios para garantizar la calidad de los productos genéricos que se distribuyen en el país.

PALABRAS CLAVES: Ketorolaco, tabletas, Cuantificación; Cromatografía líquida de alta performance; Farmacopea USP-38

ABSTRACT

This study established a comparative analysis between the ketorolac tromethamine 10mg generic and Commercial tablets, by the method of High Performance Liquid Chromatography (HPLC) to check if the concentration of active ingredient declared by suppliers is within the acceptance criteria established in the USP 38; because this method facilitates faster analysis and reliability in the results.

The quantification of active ingredient is made in the finished product, taking standard of 0.24mg to 0.2mg sample ketorolac generic and commercial classification.

Obtained as a result of analyzed samples as generic classification an average weight of 0.1850 (g / tab); and DRS 1.08% and content determination 9,28mg (93.74%), ketorolac. According commercial grading an average weight of 0.2051 (g / tab) was obtained; one DRS with a 1.72% content determination 10,82mg (109.29%) of ketorolac.

This research was able to show that the tablets commercial and generic classification met the criteria set by the pharmacopoeia USP 38 (not less than 90.0% and not more than 110.0%) of the labeled amount of ketorolac tromethamine 10mg, demonstrating be laboratories that guarantee to society that the product they are consuming contains the active ingredients declared.

It is recommended that comparative analysis with other laboratories to ensure the quality of generic products distributed in the country.

Keywords: Ketorolac, quantification; High performance liquid chromatography; Pharmacopoeia USP-38

ÍNDICE

CARÁTULA.....	i
DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	v
INDICE DE ANEXO.....	ix
ÍNDICE DE TABLAS.....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xi
INDICE DE ABREVIATURAS.....	xii
INTRODUCCIÓN.....	xiii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	16
1.2 Formulación del Problema.....	17
1.2.1 Problema General.....	17
1.2.2 Problemas Específicos.....	17
1.3 Objetivos de la Investigación.....	17
1.3.1 Objetivo General.....	17
1.3.2 Objetivos Específicos.....	17
1.4 Hipótesis de la Investigación.....	18
1.4.1 Hipótesis General.....	18
1.4.2 Hipótesis Secundarias.....	18

1.5	Justificación e Importancia de la Investigación.....	19
CAPITULO II: MARCO TEORICO.....		20
2.1	Antecedentes de la investigación.....	20
2.1.1	Antecedentes nacionales.....	20
2.1.2	Antecedentes internacionales.....	21
2.2	Bases teóricas.....	23
2.2.1	Concepto de calidad.....	23
A.	Administración de la calidad.....	24
2.2.2	Control de calidad.....	24
2.2.3	Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM).....	25
2.2.4	Técnica Instrumental.....	26
A.	Cromatografía.....	26
B.	Cromatografía Líquida de Alta Performance.....	26
C.	Partes del Equipo Cromatográfico.....	28
2.2.5	Tabletas.....	30
A.	Clasificación.....	31
B.	Características de las tabletas.....	32
C.	Partes y propiedades de las Tabletas.....	33
2.2.6	Medicamento.....	38
A.	Definición.....	38
B.	Medicamento genérico.	38
C.	Medicamento de Marca.....	38
2.2.7	Ketorolaco.....	39
A.	Descripción.....	39
B.	Acción farmacológica.....	39

C. Farmacocinética.....	39
D. Indicaciones.....	41
E. Interacciones.....	41
F. Precauciones.....	42
G. Reacciones adversas.....	42
H. Dosis.....	43
CAPITULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN.....	44
3.1 Tipo de la Investigación.....	44
3.1.1 Nivel de Investigación.....	44
3.1.2 Método de Investigación.....	44
3.1.3 Diseño de Investigación.....	44
3.2 Población y muestreo de la Investigación.....	44
3.2.1 Población.....	44
3.2.2 Muestra.....	44
3.3 Variables e indicadores.....	45
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	45
3.4.1 Técnicas.....	45
A. Formula.....	45
B. Reactivos.....	45
C. Materiales y equipos.....	46
D. Ensayo.....	46
3.4.2 Instrumentos.....	48

CAPITULO IV: PRESENTACIÓN, ANALISIS E INTERPRETACIÓN

DE RESULTADOS.....	49
DISCUSION.....	55
CONCLUSIONES.....	60
RECOMENDACIONES.....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62
ANEXOS.....	64

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Matriz de consistencia.....	65
ANEXO 2: Informe de Ensayo de la Formulación Genérica.....	66
ANEXO 3: Informe de Ensayo de la Formulación Comercial.....	67
ANEXO 4: Ensayo de Cuantificación de tabletas de ketorolaco Trometamina farmacopea USP 38.....	68
ANEXO 5: Cuantificación de ketorolaco trometamina Estándar.....	69
ANEXO 6: Cuantificación de ketorolaco trometamina Genérico.....	70
ANEXO 7: Cuantificación de ketorolaco. Comercial.....	71
ANEXO 8: Cromatograma de ketorolaco trometamina. Estándar.....	72
ANEXO 9: Cromatograma de ketorolaco Muestra genérica.....	73
ANEXO 10: Cromatograma de ketorolaco Muestra comercial.....	74
ANEXO 11: Fotografías de la investigación.....	75

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N° 01: Distribución de peso promedio (g/tab).....	49
TABLA N° 02: Concentración de ketorolaco trometamina en (%).....	51
TABLA N° 03: Distribución de contenido de principio activo en (%) y (mg) según formulación.....	53

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO N° 01: Distribución de peso promedio (g/tab).....	50
GRAFICO N° 02: Determinación de ketorolaco 10 mg en porcentaje.....	52
GRAFICO N° 03: Comparación de contenido de principio activo en (%) según formulación.....	54

INDICE DE ABREVIATURAS

(BPA)	:	Buenas Prácticas de Almacenamiento
(BPM)	:	Buenas Prácticas de Manufactura.
(DSR)	:	Desviación estándar relativa.
(g)	:	Gramos
(HPLC)	:	Cromatografía Líquida de Alta Performance.
(ISO)	:	Organización Internacional de Estandarización.
(Mg)	:	Miligramos.
(OMS)	:	Organización Mundial de la Salud.
(PA)	:	Principio Activo
(RSD)	:	Desviación Estándar
(TAB)	:	Tableta.
(USP)	:	Farmacopea Americana

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la accesibilidad a fármacos esenciales como uno de los problemas de salud pública de mayor importancia, especialmente en países con economías en desarrollo. Sin embargo, la introducción de medicamentos genéricos inicialmente estuvo acompañada de problemas de calidad, falsificaciones, adulteraciones, productos con bajas concentraciones o pobres disoluciones del principio activo, que podían afectar la efectividad del tratamiento. El cumplimiento de las denominadas Buenas Prácticas de Manufactura BPM les dio a los laboratorios la tarea de trabajar con elevados estándares de calidad y los ensayos analíticos biofarmacéuticos o ensayos de equivalencia farmacéutica *in vitro*, en el cual se demuestra comprobando que los productos cumplen en forma similar con los parámetros de identidad, potencia, uniformidad de dosis, ensayo de disolución y perfiles de disolución, de acuerdo a especificaciones establecidas por una normatividad, en este caso las farmacopeas oficiales .

Dentro de los controles de calidad se presentan los ensayos fisicoquímicos dentro de los cuales se encuentra la valoración cuantitativa del Principio Activo.

El análisis por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) de productos farmacéuticos es una necesidad y es de uso rutinario. Esta técnica evita minimizar los errores que conllevan a situaciones de riesgo al paciente, garantizando que el contenido en el medicamento sea el correcto.

El Ketorolaco está indicado para el manejo a corto plazo del dolor agudo moderadamente severo que por otra parte requeriría un analgésico opioide. Comúnmente es más utilizado para el alivio del dolor post-operatorio.

La Farmacopea Americana (USP) es la bibliografía de referencia que establece los parámetros de calidad siendo para el Ketorolaco trometamina tableta 10mg es de no menos del 90% y no mayor de 110%

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo comprobar si la cantidad a analizar esta dentro de los parámetros establecidos por la USP 38 en el periodo Octubre 2015 a Febrero del presente año.

Con el fin de garantizar a la población peruana que el medicamento genérico no es sinónimo de mala calidad terapéutica y abrir el camino hacia la utilización segura y confiable del ketorolaco genérico como sustituto del ketorolaco de marca.

CAPÍTULO I:

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la Realidad Problemática:

El consumo de medicamentos genéricos en el Perú está incrementando y está siendo promocionado por el Ministerio de Salud y en la actualidad la población tiene una falsa idea de que los medicamentos genéricos no contienen lo mismo que los medicamentos comerciales.

Lo que impide su uso masivo lo que contribuirá al incremento económicamente.

Por lo tanto fue objetivo de este trabajo de investigación realizar un análisis de cuantificación del principio activo del Ketorolaco tableta 10mg tanto del genérico y comercial, para proporcionarle a la población más seguridad sobre los medicamentos que consume y que ambos cumplen con lo establecido en la USP.

En este caso para determinar la cuantificación de principio activo se utilizó el producto terminado, después de su comercialización, en base a la técnica analítica según la farmacopea USP 38, teniendo como criterios de aceptación no menos de 90,0% y no más de 110,0%, mediante el uso de Cromatografía Líquida de Alto Performance (HPLC); ya que es una técnica de separación y cuantificación de compuestos químicos.

1.2 Formulación del Problema:

1.2.1 Problema General

¿Existe diferencia entre la concentración de Ketorolaco 10 mg tableta de clasificación genérica y comercial?

1.2.2 Problemas Específicos

- ¿Cuál es la concentración de principio activo de Ketorolaco 10 mg tableta de clasificación genérica (MEDROCK)?
- ¿Cuál es la concentración de Ketorolaco 10 mg tableta de clasificación comercial (HERSIL)?
- ¿La concentración de Ketorolaco 10 mg tableta de las dos casas farmacéuticas, tendrá la concentración apropiada según la farmacopea USP- 38?

1.3 Objetivos de la Investigación:

1.3.1 Objetivo General.

- Determinar la diferencia entre la concentración de principio activo de Ketorolaco 10 mg tableta, de clasificación genérica y comercial

1.3.2 Objetivos Específicos.

- Determinar la concentración de principio activo del Ketorolaco 10 mg tableta de clasificación genérica (MEDROCK).
- Determinar la concentración de principio activo del Ketorolaco 10 mg tableta de clasificación comercial (HERSIL).

- Comparar el contenido porcentual de concentración de principio activo del Ketorolaco 10 mg tableta de las dos casas farmacéuticas respectivas por el método de cromatografía líquida de alta performance (HPLC) según la farmacopea USP- 38

1.4 Hipótesis de la Investigación:

1.4.1 Hipótesis General

- La concentración de principio activo de Ketorolaco trometamina 10 mg tableta de clasificación genérica y comercial cumpliría con los criterios establecidos en la farmacopea USP- 38

1.4.2 Hipótesis Secundarias.

- La concentración de principio activo de Ketorolaco trometamina 10mg tableta de clasificación genérica (MEDROCK), cumpliría con los criterios establecidos en la farmacopea USP- 38
- La concentración de principio activo de Ketorolaco trometamina 10mg tableta de clasificación comercial (HERSIL), cumpliría con el criterio de aceptación establecidos en la farmacopea USP- 38.
- El contenido porcentual de principio activo de Ketorolaco trometamina 10mg tableta, de las dos casas farmacéuticas cumpliría con los parámetros establecidos según los criterios de aceptación de la farmacopea USP-38.

1.5 Justificación e Importancia de la Investigación

En la actualidad, los productos farmacéuticos genéricos tienen difusión por el ministerio de salud con el cual se busca un mayor consumo por la población; debido a su menor costo e igual efectividad farmacológica.

Asentando una gran confianza hacia los medicamentos genéricos ya que tienen el mismo principio activo (fármaco), la misma dosis y la misma forma farmacéutica que el medicamento de marca.

Así como las mismas exigencias en cuanto a calidad, seguridad y eficacia que el medicamento comercial, ya que se somete exactamente a los mismos procedimientos y controles que el medicamento de marca, y debe ser aprobado y reconocido por la Agencia regulatorias pertinentes.

Con esta investigación se pretende asegurar que las tabletas genéricas de ketorolaco de 10mg son de buena calidad.

La evaluación del Ketorolaco 10mg tableta, es beneficioso para la población en general en la medida que se demuestre la seguridad y eficacia del producto; si la cantidad se encuentra dentro de los parámetros establecidos, se puede decir que en la dosis prescrita se lograra el efecto terapéutico deseado, caso contrario se probara que esta no contiene la dosis indicada en el rotulo.

Por ello aporta información hacia la salud de la población en general.

Para la industria farmacéutica nacional resulta de vital importancia este tipo de estudios ya que por medio de estos es posible determinar si un producto está cumpliendo con el fin para el cual ha sido desarrollado, garantizar a la población que es de calidad y sobretodo de confiabilidad terapéutica.

Con el fin de que los costos de compra de los productos farmacéuticos sean favorables para la población y para poder garantizar a los pacientes que los medicamentos que consumen son de buena calidad y eficacia, se ha considerado necesario e importante efectuar una evaluación y verificación de la calidad de que los medicamentos cumplen con los parámetros, que se encuentran descritas en la farmacopea.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación:

2.1.1 Antecedentes nacionales

La investigación realizada por Berrocal Quinto J, & Medina Julca J. (2008) **VALIDACIÓN DE MÉTODO ANALÍTICO DE VALORACIÓN DE NAPROXENO SÓDICO 550 MG. TABLETA POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE**, la Selectividad y especificidad determinan la capacidad del método analítico de medir el contenido de Napróxeno sódico, sin interferencias de parte de los excipientes o productos de degradación del principio activo. En el método analítico se obtuvieron picos cromatográficos de Napróxeno sódico con tiempos de retención similares para la muestra y el estándar, por lo tanto el método es específico. El Standard y el análisis del placebo nos demuestra que ningún excipiente interfiere con el pico del principio activo, como tampoco se ha detectado la presencia de productos de degradación del Napróxeno sódico al realizar el análisis del principio activo sometido a diferentes procedimientos de degradación forzada , por lo tanto el método es selectivo. ¹

En el trabajo se concluye que el método de valoración de Napróxeno Sódico propuesto, cumple con las exigencias dadas por la USP 28 en todos los parámetros de la validación.

Produce resultados proporcionales a la concentración del analito en la muestra, por lo tanto el método es lineal; Es preciso porque nos permite obtener resultados repetitivos y reproducibles; Es exacto porque permite la recuperación de la totalidad del analito presente en la muestra y es selectivo porque permite el análisis

del principio activo sin la interferencia de los excipientes presentes en la tableta.¹

La investigación realizada por Pérez Cáceres F, & Leyva Minaya, EE. (2009) **DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN POR HPLC DE CLENBUTEROL CLORHIDRATO EN SOLUCIÓN ORAL-GOTAS, Y ANÁLISIS COMPARATIVO DE PRODUCTOS COMERCIALIZADOS EN EL PERÚ**, hace referencia a la evaluación de los parámetros que indican las obras oficiales. Posteriormente, se elaboró el Protocolo de validación del método de análisis, para lo cual se contó con el diseño experimental y los procedimientos estadísticos en Clenbudilab: 103.63%, 102.57%, 101.96% y en Mucosolvan: 103.31%, 102.31% 102.85% concluyéndose así que el método analítico propuesto es selectivo, lineal, preciso, reproducible y exacto; comprobándose así su validez.²

2.1.2 Antecedentes internacionales

La investigación realizada por J. Cabrera, M. Mancuso, F. Cabrera-Fránquiz, J. Limiñana, A. Díez (2010) **ESTABILIDAD Y COMPATIBILIDAD DE LA MEZCLA DE TRAMADOL, KETOROLACO, METOCLOPRAMIDA Y RANITIDINA EN UNA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA**; Establecer si una mezcla para perfusión intravenosa que contiene tramadol (5 mg/ml), ranitidina (1,5 mg/ml), ketorolaco (1,5 mg/ml) y metoclopramida (0,5 mg/ml) en cloruro sódico al 0,9% es compatible y estable a temperatura ambiente durante un periodo de 48 h.; Se realizó un estudio de estabilidad de la mezcla mediante la técnica de cromatografía líquida de alta presión, comprobando visualmente, de forma paralela, los posibles

cambios de color, la aparición de precipitado o la separación de fases indicativos de incompatibilidad entre los componentes.

Los datos de la cromatografía mostraron al final del ensayo una concentración media para la metoclopramida comprendida entre el 100-105% de la inicial, mientras que para el tramadol, el ketorolaco y la ranitidina, las concentraciones obtenidas se encontraron entre el 99 y el 102% de las de partida. No hubo evidencia de incompatibilidad entre los fármacos a lo largo del tiempo de estudio.³

La investigación realizada por Luis A. Franco-Ospina, Germán E. Matiz-Melo e Indira B. Pájaro-Bolívar (2012). **ESTUDIO BIOFARMACÉUTICO COMPARATIVO DE MARCAS COMERCIALES DE TABLETAS DE CIPROFLOXACINO DISPONIBLES EN EL MERCADO COLOMBIANO**, en los resultados obtenidos de los ensayos de valoración, uniformidad, dosificación y peso promedio, en todos los casos, los datos satisfacen las especificaciones farmacopeicas; con valores entre 95,6-107,4 % para el contenido de ingrediente activo, lo cual se ajusta correctamente a los límites de 90,0-110,0 %, y valores de aceptación entre 2,5-11,6 %, inferiores al 15 % establecido en la USP-33. El ensayo de peso promedio mostró que los productos distribuyen los 500 mg de ciprofloxacino en tabletas que oscilan entre 707,0-886,0 mg. Para la identificación del principio activo se compararon los cromatogramas obtenidos en el ensayo de valoración, evidenciándose total correspondencia en los tiempos de retención de las muestras y el estándar de referencia.⁴

La investigación realizada por Nataly Trejos C y Myriam E. Tello (2008) sobre **LA VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA ANALÍTICA POR HPLC PARA LA CUANTIFICACIÓN DE SULFADIAZINA DE PLATA EN CREMA**; El método oficial en la

farmacopea de los Estados Unidos (USP 30), por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), para la cuantificación de sulfadiazina de plata, se estandarizó y validó para una formulación en crema al 1%. La validación indica que la metodología analítica es específica frente a los auxiliares de la formulación y productos de descomposición, y lineal en un rango de concentraciones de 12 a 20 µg/mL. La repetibilidad y precisión intermedia presentan coeficientes de variación menores al 1,1%, en tanto que la exactitud medida a través del porcentaje de recuperación es de 87,4% y, por tanto, puede ser aplicada con confiabilidad en el control de calidad del producto.⁵

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Concepto de calidad

Calidad se puede definir como “el conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa”, lo cual quiere decir que la calidad está determinada por las características de un producto con el objetivo de satisfacer una necesidad o un deseo del consumidor.

En la práctica, la calidad es un concepto relativo, ligado al binomio producto consumidor, y en este sentido se puede aceptar como definición la que identifica calidad con “al grado de satisfacción que ofrecen las características del producto en relación con las exigencias del consumidor al que éste se destina”.⁶

En el caso de la industria farmacéutica, debido al riguroso control de las administraciones sanitarias y a los sistemas de reembolso de la seguridad social, los precios están controlados, al menos en lo que se refiere a los medicamentos de prescripción, y se puede considerar, en líneas generales, que los medicamentos más antiguos, aun siendo terapéuticamente tan útiles como los productos nuevos, puedan tener precios más bajos que los

medicamentos modernos y, sin embargo, su nivel de calidad sea el mismo.

En consecuencia, se puede afirmar que la calidad no es una opinión subjetiva, sino una propiedad que posee todo producto, y si se quiere opinar sobre su calidad, han de definirse sus características con parámetros cuantitativos y cualitativos.⁶

A. Administración de la calidad

Se define como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la Política de la Calidad es decir la orientación y las intenciones generales de un organismo en lo que respecta a calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las autoridades superiores de dicho organismo.

Sus elementos básicos son los siguientes:

- a. Sistema de Calidad que comprende la estructura, procedimientos, procesos y recursos.
- b. Garantía de la Calidad, concepto que involucra las medidas que se adoptan para asegurar que el producto satisface determinadas condiciones de calidad.²

2.2.2 Control de calidad

El control de calidad es una función de la empresa que tiene por objeto mantener la calidad prevista para la producción y la reducción de los costes de calidad. Es también una actividad directiva que no debe confundirse con un departamento especial que suele denominarse de la misma manera. La calidad se encuentra en el producto y es el resultado de las actividades de todos los grupos o personas que forman parte de la empresa, desde el operario de menor cualificación al directivo de mayor responsabilidad. Actualmente, el control de calidad se considera como una rama tecnológica especializada en ciertos métodos de

trabajo que han sido aplicados con éxito a las más diversas actividades industriales.⁵

El control de la calidad es parte de las BPM y comprende el muestreo, especificaciones y ensayos como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita liberación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.¹

La calidad de los medicamentos se basa fundamentalmente en dos factores:

- Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas.
- Controles realizados inicialmente sobre los materiales, durante el proceso de fabricación y en el producto terminado.⁶

2.2.3 Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM)

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a los requerimientos del Registro Sanitario. Las BPM tiene por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos. Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación cruzada.⁷

2.2.4 Técnica instrumental

A. Cromatografía

Las técnicas de separación cromatográfica son métodos de separación de múltiples etapas en los que los componentes de una muestra se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria y la otra móvil. La fase estacionaria puede ser un sólido, un líquido absorbido sobre un sólido o un gel. La fase estacionaria puede estar empacada en una columna, extendida como una capa, distribuida como película o aplicada mediante otras técnicas. La fase móvil puede ser gaseosa o líquida o un fluido supercrítico. La separación puede basarse en adsorción, distribución de masa (partición) o intercambio iónico; o puede basarse en diferencias entre las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, tales como tamaño, masa o volumen.⁸

B. Cromatografía Líquida de Alta Resolución

La Cromatografía Líquida de Alta Presión, alta Performance, resolución o rendimiento ha evolucionado desde el año 1970 hasta la actualidad; es una técnica de separación que está conformada por una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida; en donde las separaciones se logran por partición, adsorción o procesos de intercambio iónico, según el tipo de fase estacionaria empleada y el tipo de producto a analizar. Las muestras a analizar se disuelven en mezclas de solventes que pueden ser soluciones diluentes o la misma fase móvil; la mayoría de la separación de los compuestos se da a la temperatura ambiente no descartándose el uso de temperaturas mayores en muestras que no se afecten o degraden a ello y en donde sea un factor importante en la separación de otros compuestos y en la resolución de los principios activos.⁹

La cromatografía de líquidos de alta eficacia es una cromatografía de líquidos que está alcanzando una amplia difusión debido a una serie de ventajas sobre otros tipos de cromatografía.⁸

- a. El proceso cromatográfico es sumamente rápido pudiéndose resolver mezclas muy complejas en pocos minutos, a diferencia de la cromatografía en columna (clásica) en que requieren varias horas para realizar el análisis.
- b. Permite la separación de sustancias termolábiles, como medicamentos altamente activos o productos biológicos.
- c. Se puede lograr la resolución de sustancias con un amplio margen de pesos moleculares que oscilan desde menos de 100 hasta más de un millón.⁸

Esencialmente esta técnica consiste en hacer pasar una fase móvil líquida constituida por un disolvente adecuado, que arrastra previamente a la muestra (sólida o líquida), a una presión muy elevada, a través de una columna que contiene la fase estacionaria líquida retenida sobre un soporte sólido.⁸

Como características diferenciales de esta técnica respecto a la cromatografía en columna clásica cabe citar primeramente el empleo de presiones de líquido muy elevadas del orden de 600 atmósferas o más, la utilización de columna de columna de muy pequeño diámetro (1 a 7 mm) y el pequeño diámetro de las partículas soporte de la fase estacionaria (menos de 50 micrómetros).⁸

La alta presión necesaria y el pequeño diámetro de las columnas han constituido durante muchos años las principales dificultades técnicas con que ha tropezado el

desarrollo de este método. En la actualidad se ha superado ampliamente con el desarrollo de nuevos materiales de alta resistencia.¹⁰

C. Partes del Equipo Cromatográfico.

Un Cromatógrafo líquido moderno consta de varios módulos que unidos forman o vienen a ser el equipo Cromatográfico; estos módulos son: un reservorio que contiene la fase móvil, una bomba para forzar la fase móvil a través del sistema a presión, un inyector para introducir la muestra en la fase móvil, una columna Cromatográfica, un detector y un dispositivo de recolección de datos como una computadora, integrador o un registrador.⁸⁻¹⁰

a. Bombas:

Los instrumentos de HPLC deben tener un sistema que suministre la presión adecuada sobre la columna para que se alcance un caudal suficiente a su salida.¹⁰

Para conseguir este objetivo, se utilizan los siguientes tipos de sistemas impulsores:

1. Por desplazamiento de gas: con membrana de separación o con pistón impulsado por un gas.
2. Bombas eléctricas: el movimiento de pistón lo obtiene de un motor eléctrico, puede ser de tipo jeringa o de tipo alternativo.¹⁰

b. Gradientes:

Las separaciones cromatograficas pueden realizarse sin variar las condiciones de composición de fase móvil y caudal. A este tipo de separaciones se las domina separaciones isocráticas, si las condiciones van variando a lo largo del proceso de separación se las denomina

separaciones en gradiente. Existen dos tipos de gradiente: gradiente de elución y gradiente de caudal.¹⁰

c. Atenuadores de pulso

Su empleo reside en el acondicionamiento de una línea base estabilizada, al emplear detectores muy sensibles, se verían reflejados los pulsos, resultando imposible la utilización. Los sistemas más utilizados son un entubado con un diafragma o una columna rellena de cristales pequeños.¹⁰

d. Inyectores

Aunque en la actualidad ya se puede disponer de inyectores automáticos, los clásicos responden a dos sistemas: de bucle y de resistencia hidrodinámica.¹⁰

e. Columnas

Según sea su constitución, la clasificación de las columnas en la actualidad se realiza atendiendo a cuatro criterios relativos a las características del relleno: ¹⁰

1. En función de su consistencia:

- Sólidos rígidos: básicamente consisten en una matriz de SiO_2
- Geles duros: su constitución es de partículas porosas de poliestireno cuya superficie se ha rodeado con divinilbenceno.
- Geles blandos: pertenecen a este tipo los conocidos rellenos de agarosa y Sephadex, que no pueden resistir altas presiones de la técnica HPLC y, por tanto, no son usadas en ella.¹⁰

2. Según su porosidad de las partículas:

Las partículas, básicamente, son esféricas, se fabrican sobre lechos de cristales también esféricos. Según las variables del método de producción empleada, se obtendrán lechos porosos, superficialmente porosos o nada porosos (peculiares).¹⁰

3. En función de la forma de la partículas:

En la actualidad existe la tendencia a usar constituidas por partículas irregulares, para lograr mayor compacidad.¹⁰

4. En función del diámetro medio de partículas:

Modernamente, en HPLC, es posible encontrar rellenos de 5µm de diámetro de partícula, en adelante.

En general, es aconsejable trabajar con partículas de tamaño pequeño y que además presenten una dispersión de tamaño pequeño para lograr mayor resolución. Al disminuir el tamaño de partícula se necesitará aumentar la presión requerida para conservar el flujo constante.¹⁰

f. Sistema de detección

Está situado a la salida de la columna, origina una señal eléctrica continua, que una vez amplificada y registrada da lugar al cromatograma. Como hemos indicado anteriormente el cromatograma proporciona información continua acerca de los que circula dentro de la célula del detector.¹⁰

2.2.5 Tabletas

Se denominan preparados farmacéuticos, formas medicamentosas, formas farmacéuticas o de dosificación, o simplemente preparados a los productos elaborados a partir de

las drogas para poder ser administradas al organismo. Estos preparados pueden tener una o varias drogas y son confeccionadas por el farmacéutico o la industria farmacéutica. Existen en estado sólido, semisólido, líquido y gaseoso, soluciones, suspensiones, emulsiones o dispersiones coloidales.¹¹

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas de polvos con uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Las tabletas constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados en ocasiones coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y otros. La forma, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso, entre 0.1 y 1.5 g, y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, etc. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales.¹²

A. Clasificación

Podemos clasificar a las tabletas de administración oral en tres grupos:

- a. Tabletatas no recubiertas.
- b. Tabletatas recubiertas
 1. Con recubrimiento de azúcar.
 2. Con recubrimiento de película fina.
- c. Tabletatas especiales
 1. Efervescentes

2. De disolución en la cavidad bucal: tabletas bucales y sublinguales
3. Con recubrimiento gastrorresistente o entérico.
4. De capas múltiples
5. De liberación controlada o modificada, que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil
6. Masticables.

B. Características de las tabletas

Cuadro N° 01: Ventajas y Desventajas de las Tabletas

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> • Dosificación exacta • Fácil de administrar • Aceptado por los pacientes • Pueden controlar la actividad del activo • Estabilidad • Manufactura económica 	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden ser confundidas con dulces • Formulación limitada en algunas ocasiones: Grandes dosis no pueden ser formuladas en tabletas. • No pueden ser administradas en pacientes que presenten vomito o que se encuentren inconscientes. • Algunos pacientes pueden tener dificultad de deglución. • Problemas en la uniformidad de contenido (exactitud y precisión en la uniformidad de contenido) para dosis bajas del fármaco. • Biodisponibilidad comprometida (baja solubilidad del fármaco; mal formulación)

Fuente: Oscar Arturo Manzano Yescas. Formas Farmacéuticas Sólidas. Tabletas.¹²

C. Partes y propiedades de las Tabletas

La parte central de una tableta es el núcleo. Las tabletas sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una tableteadora y compactarlo entre dos punzones.

Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir a golpes y manipulaciones tras la compresión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro lado, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. Además, es muy importante que las tabletas permanezcan estables física y químicamente durante un determinado periodo de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad.

Por último, la aceptabilidad de las tabletas por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada desdeñable. Esta es, de hecho, una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar su sabor amargo. Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en tabletas mediante la compresión.¹²

a. Excipientes

- Diluentes: Los diluentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de las tabletas. Uno de los

diluentes más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua y agradable sabor, pero sus propiedades de deslizamiento o flujo son desfavorables.

- **Aglutinantes:** Estas sustancias unen las partículas entre sí cuando la sola presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además aumentan la resistencia a la ruptura de las 13 tabletas, pero reducen su velocidad de disolución. De entre los aglutinantes más utilizados cabe destacar la goma arábiga (acacia) y la gelatina como aglutinantes naturales, y de los sintéticos, la polivinilpirrolidona y ciertos derivados de la celulosa (metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica y hidroxipropilmetilcelulosa).
- **Lubricantes y deslizantes:** A veces se les denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir.
- **Desintegrantes:** Los desintegrantes se utilizan para acelerar la disgregación del principio activo en el agua y en los jugos gástricos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando este es un poco hidrosoluble. Desintegrantes de uso frecuente son el almidón de maíz o de papa, la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón.¹²

b. Métodos de Manufactura

La selección del proceso adecuado para fabricar tabletas será determinada por las propiedades reológicas del fármaco, por el nivel de dosis y la economía de la operación.¹²

- Compresión Directa
- Granulación Húmeda
- Granulación Seca

c. Etapas de comprobación de la calidad de las Tabletas

En cada uno de las etapas del proceso, se acostumbra a hacer ciertos controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos.

- **Materias primas y excipientes:** Se les hacen los controles respectivos que estipula la farmacopea oficial que sigue el laboratorio fabricante.
- **Etapas intermedia de producción:** Se deben controlar los procesos de molienda, mezclado, granulación, y secado, para verificar la buena marcha de las operaciones, y si es preciso haciendo correcciones en los procesos. Los factores claves en estas etapas son la frecuencia granulométrica, cantidad de fármaco, humedad, ángulo de reposo etc.
- **Fase final de producción:** Durante la compresión de un lote, se debe verificar permanentemente el peso, dureza y friabilidad de los comprimidos, los datos se deben pasar a gráficos de control.

- **Control producto terminado:** Cuando termina la producción, se hace un muestreo de este para hacer un análisis detallado. Con base en estos resultados, se decide si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.

A las tabletas se les evalúan sus propiedades físicas, químicas y farmacopeicas. Estas propiedades en conjunto, describen la calidad total de cualquier formulación dada según su método de manufactura y condiciones de almacenamiento. Todas estas tres propiedades pueden cambiar el perfil de estabilidad y por tanto se deben realizar. ¹²

Cuadro N° 02: Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas.

Parámetros	Características
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres organolépticos 	<ul style="list-style-type: none"> • Apariencia visual, olor, textura, sabor
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres geométricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma, grabados, y dimensiones
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres químicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Contenido del fármaco, productos de degradación, contaminantes, y humedad.
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres posológicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Variación de peso y uniformidad de contenido.
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres de estabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabilidad del fármaco a la luz, humedad, calor.
<ul style="list-style-type: none"> • Caracteres de biodisponibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de desintegración y velocidad de disolución

Fuente: Oscar Arturo Manzano Yescas. Formas Farmacéuticas Sólidas. Tabletadas.¹²

2.2.6 Medicamento

A. Definición

Todos los medicamentos son fármacos pero no todos los fármacos son medicamentos. Los medicamentos son sustancias químicas que se utilizan para la prevención, diagnóstico y tratamiento o control (curativo o paliativo) de las enfermedades, así como para alterar con un fin médico las funciones normales del organismo (como los inductores del parto, los anticonceptivos, los supresores de la producción láctea, los inductores de la ovulación).¹³

B. Medicamento genérico.

Es aquel que se establece por organismos oficiales nacionales e internacionales; son de propiedad pública y no están protegidos por una patente. Cuando un nombre genérico se inscribe en la farmacopea de un país, pasa a ser nombre oficial.¹³

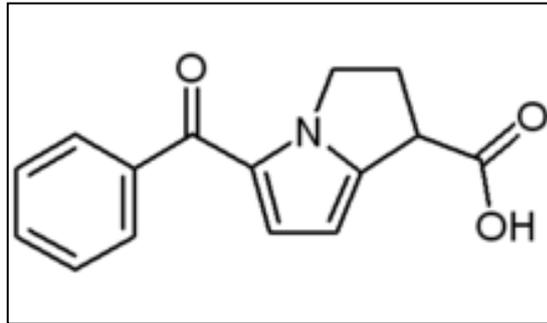
C. Medicamento de Marca.

Consiste en la protección que se da oficialmente y certificada por el gobierno para explotar de modo industrial su invento. En este caso la composición de un medicamento comercial, puede ser revelada de manera incompleta para protegerse del plagio.¹³

2.2.7 Ketorolaco

A. Descripción

Figura N° 1: Estructura



Fuente: https://books.google.com.pe/books?id=NWdzcmQHgC&pg=PA177&dq=ketorolaco&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=ketorolaco&f=false

B. Acción farmacológica

Ketorolaco trometamina, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) su mecanismo de acción es la inhibición de la actividad de la ciclooxygenasa y por tanto de la síntesis de las prostaglandinas. A pesar de poseer actividad antipirética y antiinflamatoria.¹⁴

C. Farmacocinética

a. Absorción

El Ketorolaco se absorbe rápido y completamente por vía oral y parenteral. Tras la administración oral de una dosis de 10mg (no en ayunas), la concentración plasmática máxima (0,7 – 1,1 µg/ml) aparece en una media de 44 minutos. La vida media del fármaco es de aproximadamente 5 horas en adultos y de 7 horas en el anciano.¹⁵

La farmacocinética del Ketorolaco en el hombre tras dosis únicas o múltiples es lineal, alcanzándose niveles estacionarios tras su administración 4 veces al día. El Ketorolaco atraviesa la placenta aproximadamente hasta

un 10% y ha sido detectado en la leche materna en bajas concentraciones, el Ketorolaco se une en más de un 99% a las proteínas y se elimina fundamentalmente en la orina (91,4 %) y el resto en heces.¹⁵

b. Distribución

El volumen medio aparente (VB) de Ketorolaco trometamina después de la distribución total fue de aproximadamente 13 litros. Este parámetro se determinó a partir de datos de dosis única.¹⁵

c. Metabolismo

El Ketorolaco trometamina es ampliamente metabolizado en el hígado. Los productos metabólicos son formas hidroxiladas y conjugadas de la droga madre. Los productos del metabolismo, y algo del medicamento sin cambios, se excretan en la orina.¹⁵

d. Excreción

La principal vía de eliminación del ketorolaco y sus metabolitos es la renal. Aproximadamente el 92% de una dosis dada se encuentra en la orina, aproximadamente 40% en forma de metabolitos y un 60% como Ketorolaco inalterado. Aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en las heces.

La vida media del Ketorolaco trometamina en enantiomero S fue de aproximadamente 2,5 horas ($\pm 0,4$) en comparación con 5 horas ($\pm 1,7$) para el R-enantiomero.¹⁵

- En pacientes geriátricos: basado en una sola dosis la vida media del racemato Ketorolaco

incremento de 5 a 7 horas en la tercera edad (65 a 78 años).

- En pacientes pediátricos: en dosis única de bolo intravenoso de 0,5mg/kg, la vida media fue de $5,8 \pm 1,6$ horas, el aclaramiento promedio fue de $0,042 \pm 0,01$ L/h/kg, el volumen de distribución y el aclaramiento en pacientes pediátricos fue mayores que en pacientes adultos.
- Insuficiencia renal: en dosis única la vida media de Ketorolaco está entre 6 y 19 horas y depende de la magnitud del deterioro.
- Insuficiencia hepática: no hubo diferencia significativamente en las estimaciones de vida media.¹⁵

D. Indicaciones

Analgésico en tratamiento a corto plazo (menor o igual a 5 días) del dolor agudo moderadamente grave que requiere analgesia a nivel opioide, por lo general en un entorno post-operatorio, visceral relacionado con cáncer, por traumatismos, cólico renal agudo.¹⁵

E. Interacciones con otros medicamentos y/o alimentos

No se recomienda su uso concomitante con: otros AINE, incluyendo el ácido acetil-silícico.

Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINE, incluyendo el ácido acetil-silícico a cualquier dosis, pues la administración de diferentes AINE puede aumentar el riesgo de úlceras gastrointestinal y hemorragias.

Anticoagulantes; los AINE pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes como los dicumarínicos, sobre el tiempo de sangrado, a dosis plenas pueden presentar un mayor riesgo

de sangrado cuando se administran junto con ketorolaco y su uso concomitante está contraindicado.

El uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio puede asociarse con un incremento de los niveles séricos de potasio.

El ketorolaco puede disminuir los efectos antihipertensivos de los IECA y antagonistas de la angiotensina II.

El uso conjunto con litio o metotrexato incrementa la concentración sanguínea y toxicidad de estos.

La administración conjunta de ketorolaco, trametamina y probenecid, debido al incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media del ketorolaco.¹⁵

F. Precauciones

Relacionadas con la fertilidad, el uso de ketorolaco puede afectar a la fertilidad y no se recomienda en mujeres que pretendan quedarse embarazadas.

Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad a AINEs.

Embarazo y lactancia, está contraindicado en durante el embarazo y la lactancia.¹⁵

G. Reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales; puede ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición; anorexia, hiperpotasemia e hiponatremia.

Trastornos del sistema nervioso y musculoesquelético; meningitis aséptica, convulsiones, mareo, somnolencia,

sequedad de boca, cefalea, disminución de la capacidad de concentración, insomnio, mialgia, nerviosismo.

Trastornos psiquiátricos; sueños anormales, alteración del pensamiento, ansiedad, depresión, euforia.

Trastornos renales y urinarios; insuficiencia renal aguda, poliuria.

Trastornos cardiovasculares; edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos; asma bronquial, disnea, edema pulmonar, broncoespasmo, epistaxis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo; muy rara vez puede aparecer reacciones de hipersensibilidad de tipo vesículo-ampollosas, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.¹⁵

H. Dosis

El tratamiento debe iniciarse en el medio hospitalario y la duración total del mismo no podrá exceder de 7 días. En caso de haberse administrado previamente en el post-operatorio, ketorolaco inyectable, la duración total del tratamiento con ketorolaco no podrá superar los 7 días.

La dosis oral recomendada es de 1 tableta (10mg) cada 4 a 6 horas, de acuerdo con la intensidad del dolor, no debiendo sobrepasar las 4 tabletas al día (40mg/día).

La duración del tratamiento por vía oral no debe superar los 7 días.¹⁵

CAPÍTULO III:

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de Investigación:

Básica

3.1.1 Nivel de Investigación:

Descriptivo: Porque detalla procesos y procedimientos que debe ejecutarse para la cuantificación.

Transversal: Porque la investigación será en un solo momento en el periodo de Octubre del 2015 a Febrero del 2016.

3.1.2 Método de Investigación:

Deductivo: Porque la técnica se compara a partir de una referencia de la que se concluye su comportamiento.

Campo: Porque se va a recoger la muestra

Cromatografía de Alta Performance (HPLC)

3.1.3 Diseño de Investigación:

- No experimental: Porque las variables no se manipulan solo se describen sus características.

3.2 Población y Muestreo de la Investigación

3.2.1 Población

- Tabletas de Ketorolaco trometamina 10mg.

3.2.2 Muestra

- 0,2mg/mL de 10 tabletas de Ketorolaco trometamina de clasificación genérica (lote:103595)

- 0,2mg/mL de 10 tabletas de Ketorolaco trometamina de clasificación comercial (lote: 112025)

3.3 Variables e Indicadores

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADORES
Cuantificación del principio activo de Ketorolaco 10mg tabletas	<ul style="list-style-type: none"> • USP 38 Farmacopea 	<ul style="list-style-type: none"> • Límites establecidos (90 - 110%).
	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de principio activo 	<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje (%) de Ketorolaco genérico • Porcentaje (%) de Ketorolaco comercial.

Fuente: Elaboración propia

3.4 Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos:

3.4.1 Técnica: ⁸

Norma Técnica: USP - 38 pág. 4012-4013

A. Formula

Ketorolaco.....10mg

Excipientes.....csp

B. Reactivos

- Agua purificada
- Hidróxido de sodio
- Metanol

- Acetonitrilo
- Trietilamina
- Ácido acético glacial
- Ketorolaco trometamina estándar de referencia

C. Materiales y equipos

- Fiolas
- Pipetas volumétricas
- Papel filtro whatman N°42
- Espectrofotómetro UV/VIS
- Balanza
- Disolutor
- Equipo HPLC
- Ultrasonido
- Lámpara UV de onda corta
- Cámara cromatográfica
- Matraz
- Probeta
- Jeringas
- Micropipetas

D. Ensayo

Definición:

Las tabletas de Ketorolaco Trometamina contienen no menos de 90% y no más de 110% de la cantidad declarada de Ketorolaco Trometamina ($C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$).⁸

Procedimiento:

Fase móvil:

Se mezcló metanol, agua y ácido acético glacial (165:132:3) y paso a través de un filtro de 0.45 µm de tamaño de poro.⁸

Diluyente:

Metanol y agua (125:125) en una fiola color ámbar para protegerlo de la luz.

Solución madre del patrón: 0.24 mg/mL de ER Ketorolaco trometamina USP en metanol.⁸

Solución patrón: 24µg/ml de ER Ketorolaco trometamina USP de USP en diluyente, a partir de la solución madre del estándar.⁸

Solución madre de la muestra: 0.2mg/ml de Ketorolaco trometamina preparada; se transfirió 10 tabletas a un matraz volumétrico adecuado. Se agregó una cantidad de agua equivalente a aproximadamente 10% del volumen del matraz y sometió a ultrasonido hasta que las tabletas se desintegren. Se agregó una cantidad de metanol equivalente al 40% del volumen del matraz y sometió a ultrasonido durante 10 minutos para disolver el Ketorolaco trometamina. Se enfrió a temperatura ambiente, y diluyo con metanol a volumen y mezclo.⁸

Solución muestra: 0.02mg/ml de Ketorolaco trometamina en diluyente, a partir de solución madre de la muestra.⁸

Sistema cromatográfico:

- **Modo:** HPLC
- **Detector:** UV 254 nm
- **Columna:** 4,6 mm x 25 cm
- **Velocidad de flujo:** 1,2mL/min.
- **Volumen de inyección:** 100 µl.

3.4.2 Instrumentos

- Pruebas.
- Evidencia fotográfica.

CAPÍTULO IV

PRESENTACIÓN, ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

TABLA N° 01:

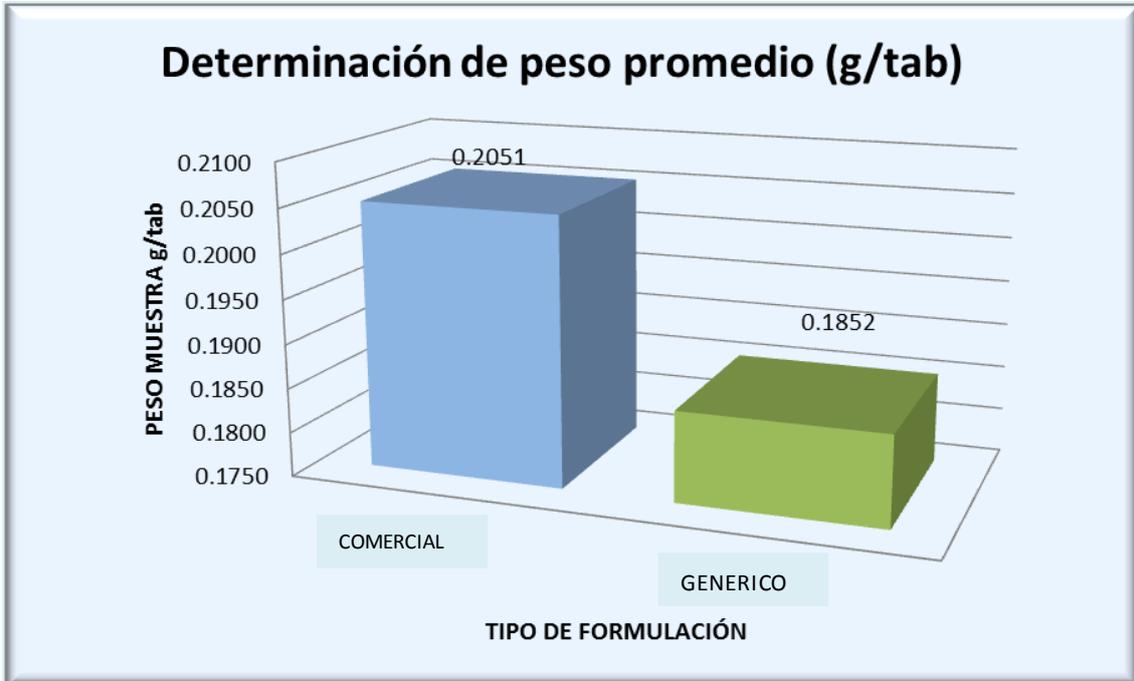
DISTRIBUCIÓN DE PESO PROMEDIO (g/tab) SEGÚN FORMULACIÓN

MUESTRA	FORMULACIÓN GENÉRICA (g/Tab)	FORMULACIÓN COMERCIAL (g/Tab)
1	0.2064	0.189
2	0.2053	0.1852
3	0.2041	0.193
4	0.2057	0.1813
5	0.2045	0.1838
6	0.2055	0.185
7	0.2048	0.1832
8	0.2034	0.1849
9	0.2089	0.1816
10	0.2027	0.185
PROMEDIO (x)=	0.20513	0.1852
MAX	0.2089	0.193
MIN	0.2027	0.1813

Fuente: Elaboración Propia

GRÁFICO N° 01:

DISTRIBUCIÓN DE PESO PROMEDIO (g/tab) SEGÚN FORMULACIÓN



Fuente: Elaboración Propia

El gráfico N° 01: Nos muestra que el peso promedio del producto comercial fue de 0.2051 (g/tab) marcando una diferencia con el peso promedio del producto genérico que fue de 0.1852 (g/tab) infiriendo que podría existir diferencias cuantitativas en la concentración de principio activo.

TABLA N° 02:

CONCENTRACIÓN DE KETOROLACO TROMETAMINA EN (%)

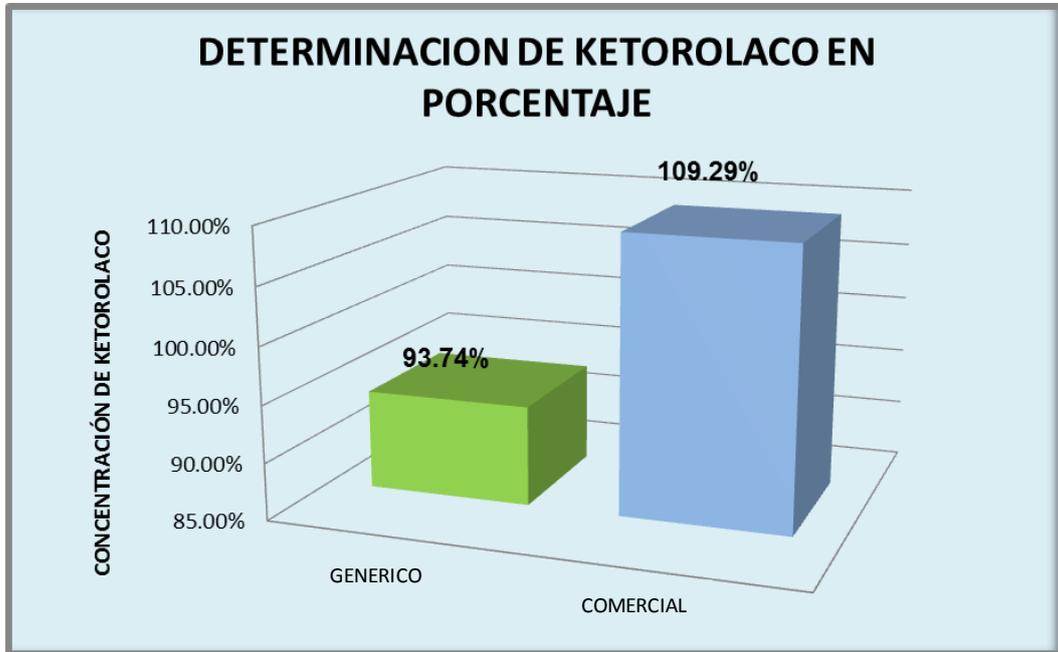
ITEMS	FORMULACIÓN GENÉRICA	FORMULACIÓN COMERCIAL
DSR%	1.08%	1.72%
DETERMINACIÓN DE KETOROLACO (mg/tab)	93.74%	109.29%

Fuente: Elaboración Propia

Leyenda: DRS: Desviación estándar. Mg: miligramos. Tab: tableta.

GRÁFICO N° 02:

DETERMINACIÓN DE KETOROLACO 10 mg EN PORCENTAJE.



FUENTE: Elaboración propia.

El gráfico N° 02: Nos indica que los dos productos tanto el comercial y el genérico cumple con los límites establecidos por la farmacopea USP 38 en el rango de no menor a (90.0%) y no mayor de (110.0%) de la cantidad declarada. Demostrando que el producto genérico y comercial cumplen con los valores establecidos en la farmacopea.

TABLA N° 03

DISTRIBUCIÓN DE CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO

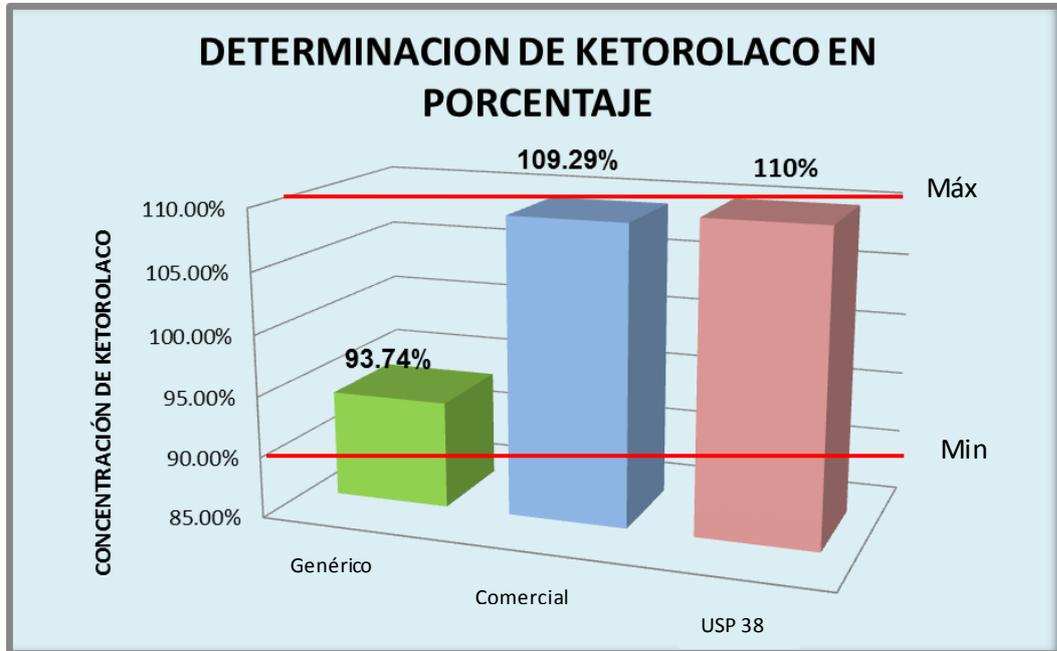
EN (%) Y (mg) SEGÚN FORMULACIÓN

DETERMINACIÓN DE CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO	FORMULACIÓN COMERCIAL		FORMULACIÓN GENÉRICA		CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
	%	Mg	%	mg	
Ketorolaco trometamina tableta 10mg	109.29%	10.82	93.74%	9.28	90.0 %- 110.0%

Fuente: Elaboración propia

GRÁFICO N° 03

COMPARACIÓN DE CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO EN (%) SEGÚN FORMULACIÓN



Fuente: Elaboración Propia

En el gráfico N° 03: Nos demuestra que el producto comercial y genérico cumplen con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea USP-38 (no menor de 90-0% y no mayor de 110.0%) de la cantidad declarada. Demostrando a su vez que el producto genérico a aquel que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y la misma forma farmacéutica que un producto comercial,

DISCUSIÓN

Según la investigación realizada por Berrocal Quinto J, & Medina Julca J. (2008) **validación de método analítico de valoración de Naproxeno sódico 550 mg. tableta por cromatografía líquida de alta performance**, logró concluir la linealidad; que mide la capacidad del método analítico para producir resultados que son proporcionales a la concentración del analito, lo cual queda demostrado en la validación al obtener un coeficiente de correlación $r = 0.99992$, resultado ser un método exacto, es decir que el porcentaje de recuperación del analito es muy cercano al 100%, nos demuestran la precisión del método analítico donde el valor máximo permitido es un RSD = 2.0%. Resulto ser un método específico y selectivo al obtener picos cromatográficos de Napróxeno sódico con tiempos de retención (3.20 min) en el método analítico se obtuvieron picos cromatográficos de Napróxeno sódico con tiempos de retención similares para la muestra y el estándar, por lo tanto el método es específico.

En la presente investigación se logró concluir que los resultados obtenidos, utilizando el método analítico establecido en la USP 38, marcaron picos cromatográficos de Ketorolaco trometamina con tiempos de retención similares para los estándares y la muestra (5.20 min), por lo tanto es un método selectivo.

El método presenta buena precisión al obtener una RSD menor a 1.5% como requerimiento específico del sistema y como dato rescatable e importante los resultados de cuantificación de Ketorolaco trometamina fue 109.29% para la clasificación comercial y 93.74% para la clasificación genérica, por lo tanto cumplió con los criterios de aceptación de la farmacopea USP – 38.

Según La investigación realizada por Pérez Cáceres F, & Leyva Minaya, EE. (2009) **desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación por HPLC de Clenbuterol clorhidrato en solución oral-gotas, y análisis comparativo de productos comercializados en el**

Perú, hace referencia a la evaluación de los parámetros que indican las obras oficiales. Posteriormente, se elaboró el Protocolo de validación del método de análisis, para lo cual se contó con el diseño experimental y los procedimientos estadísticos en Clenbudilab: 103.63%, 102.57%, 101.96% y en Mucosolvan: 103.31%, 102.31% 102.85% concluyéndose así que el método analítico propuesto es selectivo, lineal, preciso, reproducible y exacto; comprobándose así su validez.⁴

El método analítico le permitió obtener picos Cromatográficos de Clenbuterol Clorhidrato con tiempos de retención similares, tanto para el estándar como para la muestra. Tiempo de retención del Estándar: 11.39min Tiempo de Retención de la Muestra: 11.19min en el ANÁLISIS COMPARATIVO en los productos *CLENBUDILAT* y *MUCOSOLBAN* los resultados obtenidos del analito Clenbuterol Clorhidrato tienen similar tiempo de retención que el estándar y la concentración se encuentran cercanos al valor declarado por los fabricantes como se observa en el cuadro N° 14. Estándar: 11.39min Producto Propio: 11.19min Clenbudilat Solución Oral Gotas: 11.42min Mucosolbam Solución oral gotas: 11.18min En la presente investigación se logró concluir que los resultados obtenidos, utilizando el método analítico establecido en la USP 38, marcaron picos cromatográficos de Ketorolaco trometamina con tiempos de retención similares para los estándares y la muestra (5.20 min), por lo tanto es un método selectivo.

El método presento buena precisión al obtener una RSD menor a 1.5% como requerimiento específico del sistema y como dato rescatable e importante los resultados de cuantificación de Ketorolaco trometamina fue 109.29% para la clasificación comercial y 93.74% para la clasificación genérica, por lo tanto cumplió con los criterios de aceptación de la farmacopea USP – 38.

Según la investigación realizada por J. Cabrera, M. Mancuso, F. Cabrera-Fránquiz, J. Limiñana, A. Díez (2010) **Estabilidad y compatibilidad de la mezcla de Tramadol, Ketorolaco, Metoclopramida y Ranitidina en una**

solución para perfusión intravenosa; logro concluir al final del ensayo una concentración media para la metoclopramida comprendida entre el 100-105% de la inicial, mientras que para el tramadol, el ketorolaco y la ranitidina, las concentraciones obtenidas se encontraron entre el 99 y el 102% de las de partida. No hubo evidencia de incompatibilidad entre los fármacos a lo largo del tiempo de estudio. El tiempo de retención del ketorolaco fue de 4 min y su máxima absorción se obtuvo a una longitud de onda de 312 nm; para el tramadol el tiempo de retención fue de 8 min y su máxima absorción se produjo a 217 nm; para la metoclopramida la máxima absorción fue a 213 nm, siendo el tiempo de retención de 9 min, y para la ranitidina el tiempo de retención fue de 6 min con un máximo de absorbancia a 322 nm.

En la presente investigación se logró concluir que los resultados obtenidos, utilizando el método analítico establecido en la USP 38, marcaron picos cromatográficos de Ketorolaco trometamina con tiempos de retención similares para los estándares y la muestra (5.20 min), por lo tanto es un método selectivo.

El método presento buena precisión al obtener una RSD menor a 1.5% como requerimiento específico del sistema y como dato rescatable e importante los resultados de cuantificación de Ketorolaco trometamina fue 109.29% para la clasificación comercial y 93.74% para la clasificación genérica, por lo tanto cumplió con los criterios de aceptación de la farmacopea USP – 38.

Según la investigación realizada por Luis A. Franco-Ospina, Germán E. Matiz-Melo e Indira B. Pájaro-Bolívar (2012). **Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de Ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano**, en los resultados obtenidos de los ensayos de valoración, uniformidad, dosificación y peso promedio, en todos los casos, los datos satisfacen las especificaciones farmacopeicas; con valores entre 95,6-107,4 % para el contenido de ingrediente activo, lo cual se ajusta correctamente a los límites de 90,0-110,0 %, y valores de

aceptación entre 2,5-11,6 %, inferiores al 15 % establecido en la USP-33. El ensayo de peso promedio mostró que los productos distribuyen los 500 mg de ciprofloxacino en tabletas que oscilan entre 707,0-886,0 mg. Para la identificación del principio activo se compararon los cromatogramas obtenidos en el ensayo de valoración, evidenciándose total correspondencia en los tiempos de retención de las muestras y el estándar de referencia.

En la presente investigación se determinó la cantidad de principio activo de dos presentaciones farmacéuticas una genérica y otra comercial de Ketorolaco trometamina de 10mg tabletas para verificar que tengan la misma cantidad de principio activo, se tomaron 20 tabletas de cada presentación para el análisis de dos laboratorios diferentes, el análisis comparativo de los productos permitió evidenciar diferencias entre las presentaciones en estudio, ambos medicamentos cumplen con las especificaciones oficiales de identificación y cuantificación del principio activo, según las especificaciones establecidas en la USP 38.

Según la investigación realizada por Nataly Trejos C y Myriam E. Tello (2008) sobre **La validación de una metodología analítica por HPLC para la cuantificación de Sulfadiazina de plata en crema**; El método oficial en la farmacopea de los Estados Unidos (USP 30), por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), para la cuantificación de sulfadiazina de plata, se estandarizó y validó para una formulación en crema al 1%. La validación indica que la metodología analítica es específica frente a los auxiliares de la formulación y productos de descomposición, y lineal en un rango de concentraciones de 12 a 20 µg/mL. La repetibilidad y precisión intermedia presentan coeficientes de variación menores al 1,1%, en tanto que la exactitud medida a través del porcentaje de recuperación es de 87,4% y, por tanto, puede ser aplicada con confiabilidad en el control de calidad del producto.⁶

El método presenta buena precisión al obtener una RSD menor a 1.5% como requerimiento específico del sistema y como dato rescatable e

importante los resultados de cuantificación de Ketorolaco trometamina fue 109.29% para la clasificación comercial y 93.74% para la clasificación genérica, por lo tanto cumplió con los criterios de aceptación de la farmacopea USP – 38.

CONCLUSIONES

- Con la presente investigación se logró determinar la cuantificación de tabletas de Ketorolaco trometamina 10mg, de clasificación genérica obteniéndose un 93.74%, demostrando que cumplió con los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea USP 38 (90.0 % - 110.0% de la cantidad declarada), demostrando que el contenido de principio activo declarado por el fabricante es el correcto, interfiriendo de tal manera que este producto es garantizado a la sociedad un medicamento de eficiente calidad.
- Se logró determinar la cuantificación de tabletas de Ketorolaco trometamina 10mg, de clasificación comercial obteniéndose un 109.29%, demostrando que cumplió con los criterios de aceptación establecidos en la farmacopea USP 38 (90.0 % - 110.0% de la cantidad declarada).
- Con esta investigación se logró demostrar que las tabletas de clasificación comercial y genérica cumplió con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea USP 38 (no menor de 90.0 % y no mayor de 110.0%) de la cantidad declarada de Ketorolaco trometamina 10mg, pero quien demostró tener más concentración es el Ketorolaco trometamina de marca con un 109.29% y el genérico con un 93.74%

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar la comparación de las diferentes marcas de tabletas de Ketorolaco; con mayor muestra de la que se trabajó.
- Se recomienda realizar estudios de control de calidad post comercialización en productos de clasificación comercial de los diferentes laboratorios, para comprobar y verificar que estos productos cumplen exactamente, según el criterio de cuantificación, con lo establecido en la farmacopea USP-38.
- Se recomienda realizar la cuantificación de principio activo de medicamentos de clasificación genérica y comercial con el mismo principio activo, para determinar si existe diferencia significativa entre los dos productos para luego comparar con lo establecido en la farmacopea USP-38.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berrocal Quinto, J., & Medina Julca, J. Validación de método analítico de valoración de naproxeno sódico 550 mg. tableta por cromatografía líquida de alta performance. [tesis]. Lima: Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2008.
2. Pérez Cáceres F, & Leyva Minaya, EE. Desarrollo y validación de un método analítico para la cuantificación por HPLC de clenbuterol clorhidrato en solución oral-gotas, y análisis comparativo de productos comercializados en el Perú. [tesis pregrado]. Lima: UNMSM; 2009. 52,68.
3. Cabrera, J., Mancuso, M., Cabrera-Fránquiz, J., Limiñana, A. Estabilidad y compatibilidad de la mezcla de tramadol, ketorolaco, metoclopramida y ranitidina en una solución para perfusión intravenosa. [tesis]. España: Universidad de las Palmas de Gran Canaria; 2010.
4. Franco-Ospina, L. A., Matiz-Melo, G. E., & Pájaro-Bolívar, I. B. Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. [tesis]. Colombia: Universidad de Cartagena, Facultad de Ciencias Farmacéuticas; 2012.
5. Nataly Trejos C y Myriam E. Tello Validación de una metodología analítica por HPLC para la cuantificación de sulfadiazina de plata en crema. [tesis]. Universidad Nacional de Colombia: Departamento de Farmacia, Bogotá, Colombia; 2008.
6. Vila Jato, José Luis. Tecnología farmacéutica vol.: II. Control de calidad. Madrid: Editorial síntesis; 2001. Pág. 513 - 517.
7. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos. Ministerio de Salud. Peru: DIGEMID; 1999. Pág. 21- 23.

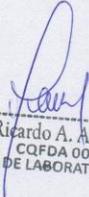
8. Farmacopea de los Estados Unidos de América. USP 38 Ketorolaco trometamina tabletas. pág. 4012 - 4013.
9. Oscar Q, Sara A, Raul L. Introducción a la HPLC aplicación y práctica. Blacksburg, Virginia USA. 5ª ed; 1990.
10. Valles Onof, del castillo Benito. Técnicas instrumentales en farmacia y ciencias de la salud. Primera edición. Fondo editorial. Perú 2009. p 528-532.
11. E Verges - Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, 1999. pag. 175.
12. Oscar Arturo Manzano Yescas. Formas Farmacéuticas Sólidas. Tabletadas. URL disponible en: <http://www.innovacion.gob.sv//formas%20farmacéuticas>
13. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (DIGEMID). Medicamentos Esenciales, Genéricos y Alternativas de Marca. Lima: ministerio de salud. 2006. pág. 103
14. Vademécum médico del Perú .La revista médica. Ediciones Pablo Grimberg. Lima- Perú 2012. pág. 384-385
15. Carrasco Antonio. Diccionario de especialidades farmacéuticas: PLM SAC, Lima – Perú 2003

ANEXOS

ANEXO N°1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

**TÍTULO: ESTUDIO COMPARATIVO DE LA CONCENTRACION DE PRINCIPIO ACTIVO DE KETOROLACO 10mg
TABLETA EN MUESTRAS GENERICA Y COMERCIAL**

ANEXO N°2: Informe de Ensayo de la Formulación Genérica

	UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, BIOQUIMICAS Y BIOTECNOLOGICAS LABORATORIO DE ENSAYO Y CONTROL DE CALIDAD Urb. San José S/N Umacollo CAMPUS UNIVERSITARIO H-204/205 ☎ + 51 54 251210 ANEXO 1186 ✉ laboratoriodeensayo@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe 📠 Aptdo. 1350 AREQUIPA - PERU	
	INFORME DE ENSAYO N° DE INFORME: ANA04K15.001972B	
Nombre del Cliente	: VILMA ELIZABETH SOTO COAQUIRA	
Dirección del Cliente	: URB MONTERREY I3 J L B Y R	
RUC	: NO DECLARA	
Condición del Muestreo	: POR EL CLIENTE	
Descripción	: KETOROLACO 10 mg MEDROCK LOTE 103595 VENCE 03-2018	
Tamaño de muestra	: 20 Tabs	
Fecha de Recepción	: 04/11/2015	
Fecha de Inicio del Ensayo	: 04/11/2015	
Fecha de Emisión de Informe	: 10/11/2015	
Página	: 1 de 1	
I. ANALISIS FISICO – QUIMICO:		
ANÁLISIS		RESULTADO
Determinación cuantitativa de principio activo (mg/tab ketorolaco)		
Determinación de contenido (HPLC) según USP38–NF33 Page 4012		9,28 (DSR 1,08%)
Pharmacopeial Forum: Volume No. 41(1)		
OBSERVACIONES: Este documento al ser emitido sin el símbolo de acreditación, no se encuentra dentro del marco de la acreditación otorgada por INACAL -DA		
 Q.F. Ricardo A. Abril Ramirez COFDA 00624 JEFE DE LABORATORIO LECC		
Los resultados emitidos en el presente informe se relacionan únicamente a las muestras ensayadas. Este documento no debe ser reproducido, sin autorización escrita del Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad		

Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM

ANEXO N°3: Informe de Ensayo de la Formulación Comercial



UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS, BIOQUIMICAS Y BIOTECNOLOGICAS
LABORATORIO DE ENSAYO Y CONTROL DE CALIDAD

Urb. San José S/N Umacollo CAMPUS UNIVERSITARIO H-204/205 ☎ + 51 54 251210 ANEXO 1166
 ✉ laboratoriodeensayo@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe 📠 Aptdo. 1350
 AREQUIPA - PERU



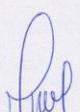
INFORME DE ENSAYO
N° DE INFORME: ANA04K15.001972A

Nombre del Cliente	: VILMA ELIZABETH SOTO COAQUIRA
Dirección del Cliente	: URB MONTERREY I3 J L B Y R
RUC	: NO DECLARA
Condición del Muestreado	: POR EL CLIENTE
Descripción	: KETOROLACO 10 mg HANALGEZE HERSIL LOTE 112025 VENCE 07-2018
Tamaño de muestra	: 20 Tabs
Fecha de Recepción	: 04/11/2015
Fecha de Inicio del Ensayo	: 04/11/2015
Fecha de Emisión de Informe	: 10/11/2015
Página	: 1 de 1

I. ANALISIS FISICO – QUIMICO:

ANÁLISIS	RESULTADO
Determinación cuantitativa de principio activo (mg/tab ketorolaco)	
Determinación de contenido (HPLC) según USP38–NF33 Page 4012 Pharmacopeial Forum: Volume No. 41(1)	10,82 (DSR 1,72%)

OBSERVACIONES:
 Este documento al ser emitido sin el símbolo de acreditación, no se encuentra dentro del marco de la acreditación otorgada por INACAL -DA



Q.F. Ricardo A. Abril Ramirez
 CQFDA 00624
 JEFE DE LABORATORIO LECC



Los resultados emitidos en el presente informe se relacionan únicamente a las muestras ensayadas. Este documento no debe ser reproducido, sin autorización escrita del Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad

Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM.

ANEXO N° 4: Ensayo de Cuantificación de tabletas de ketorolaco trometamina farmacopea USP 38

4012 Ketorolac / Official Monographs
USP 38

Acceptance criteria: The chromatogram obtained exhibits two main peaks corresponding to ketorolac and the internal standard.

ASSAY

- PROCEDURE**

[NOTE—Protect all the solutions from light.]

Mobile phase: Methanol, water, and glacial acetic acid (55:44:1)

Diluent: Methanol and water (1:1). [NOTE—Resolution may be increased by increasing the proportion of water in the *Mobile phase*.]

Internal standard solution: 0.3 mg/mL of naproxen in methanol

Standard stock solution: 0.24 mg/mL of USP Ketorolac Tromethamine RS in methanol

Standard solution: 0.024 mg/mL of USP Ketorolac Tromethamine RS from the *Standard stock solution* and 0.03 mg/mL of *Internal standard solution* in *Diluent*

Sample stock solution: Nominally 0.24 mg/mL of ketorolac tromethamine in methanol, from an equivalent volume of *Injection*.

Sample solution: Transfer 5.0 mL of the *Sample stock solution* and 5.0 mL of the *Internal standard solution* to a 50-mL volumetric flask, and dilute with *Diluent* to volume.

Chromatographic system
 (See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)
Mode: LC
Detector: UV 254 nm
Column: 4.6-mm × 25-cm; 5-μm packing L1
Flow rate: 1.2 mL/min
Injection volume: 100 μL

System suitability
Sample: *Standard solution*
 [NOTE—The relative retention times for ketorolac and naproxen are 0.7 and 1.0, respectively.]
Resolution: NLT 5.4 between ketorolac and naproxen
Column efficiency: NLT 2700 theoretical plates for the ketorolac peak
Tailing factor: NMT 1.5 for the ketorolac peak
Relative standard deviation: NMT 1.5%

Analysis
Samples: *Standard solution* and *Sample solution*
 Calculate the percentage of ketorolac tromethamine (C₁₅H₁₃NO₃ · C₈H₁₁NO₃) in each mL of *Injection* taken:

$$\text{Result} = (R_U/R_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

R_U = peak response ratio of ketorolac to naproxen from the *Sample solution*
 R_S = peak response ratio of ketorolac to naproxen from the *Standard solution*
 C_S = concentration of USP Ketorolac Tromethamine RS in the *Standard solution* (mg/mL)
 C_U = nominal concentration of ketorolac tromethamine in the *Sample solution* (mg/mL)

Acceptance criteria: 90.0%–110.0%

SPECIFIC TESTS

- PH (791):** 6.9–7.9
- BACTERIAL ENDOTOXINS TEST (85):** It contains NMT 5.8 USP Endotoxin Units/mg of ketorolac tromethamine.
- STERILITY TESTS (71):** Meets the requirements for *Test for Sterility of the Product to Be Examined, Membrane Filtration*
- PARTICULATE MATTER IN INJECTIONS (788):** Meets the requirements for small-volume injections
- OTHER REQUIREMENTS:** Meets the requirements for *Injections* (1)

ADDITIONAL REQUIREMENTS

- PACKAGING AND STORAGE:** Preserve in single-dose containers, preferably of Type I glass, protected from light, and store at controlled room temperature.

USP REFERENCE STANDARDS (11)
 USP Endotoxin RS
 USP Ketorolac Tromethamine RS

Ketorolac Tromethamine Tablets

DEFINITION
 Ketorolac Tromethamine Tablets contain NLT 90.0% and NMT 110.0% of the labeled amount of ketorolac tromethamine (C₁₅H₁₃NO₃ · C₈H₁₁NO₃).

IDENTIFICATION

- The retention time of the major peak of the *Sample solution* corresponds to that of the *Standard solution*, as obtained in the *Assay*.

ASSAY

- PROCEDURE**

Mobile phase: Methanol, water, and glacial acetic acid (55:44:1)

Diluent: Methanol and water (1:1). [NOTE—Protect all volumetric solutions from light.]

Standard stock solution: 0.24 mg/mL of USP Ketorolac Tromethamine RS in methanol

Standard solution: 24 μg/mL of USP Ketorolac Tromethamine RS in *Diluent* from *Standard stock solution*

System suitability stock solution: 25 μg/mL each of USP Ketorolac Tromethamine RS, USP Ketorolac Related Compound A RS, USP Ketorolac Related Compound B RS, USP Ketorolac Related Compound C RS, and USP Ketorolac Related Compound D RS in methanol

System suitability solution: 0.25 μg/mL each of USP Ketorolac Tromethamine RS, USP Ketorolac Related Compound A RS, USP Ketorolac Related Compound B RS, USP Ketorolac Related Compound C RS, and USP Ketorolac Related Compound D RS in *Standard solution* from *System suitability stock solution*

Sample stock solution: 0.2 mg/mL of ketorolac tromethamine prepared as follows. Transfer 10 Tablets to a suitable volumetric flask. Add a quantity of water equivalent to about 10% of the volume of the flask, and sonicate until the Tablets are disintegrated. Add a quantity of methanol equivalent to 40% of the volume of the flask, and sonicate for 10 min to dissolve the ketorolac tromethamine. Cool to ambient temperature, dilute with methanol to volume, and mix. Centrifuge, or allow to settle.

Sample solution: 0.02 mg/mL of ketorolac tromethamine in *Diluent* from *Sample stock solution*

Chromatographic system
 (See *Chromatography* (621), *System Suitability*.)
Mode: LC
Detector: UV 254 nm
Column: 4.6-mm × 25-cm; 5-μm packing L1
Flow rate: 1.2 mL/min
Injection volume: 100 μL
Run time: 3.8 times the retention time of ketorolac peak

System suitability
Samples: *System suitability solution* and *Standard solution*
 [NOTE—The relative retention times are 0.8 for ketorolac related compound B and 1.0 for the ketorolac peaks.]

Suitability requirements
Resolution: NLT 1.5 each between the ketorolac and ketorolac related compound B and ketorolac and ketorolac related compound C peaks, *System suitability solution*
Column efficiency: NLT 2700 theoretical plates, *Standard solution*

ANEXO N°5 : Cuantificación de ketorolaco trometamina Estándar

Universidad Católica de Santa María
Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad
Area de Análisis Instrumental - HPLC

Secuencia D:\PROYECTOS HPLC\CONTROL DE CALIDAD\Control de Calidad\Data\muestras control\001...
 Analista rabril

1: 254 nm, 1 nm						ketorolaco	ketorolaco	ketorolaco
Sample ID	Sampl...	Vial	Volume	Total Fac...	Retention Time	Area	ESTD Conc...	
001972 std ketorolaco 001 05/...	1	1	20	1.0000	5.21	2049799.00	0.0239	
001972 std ketorolaco 001 05/...	1	1	20	1.0000	5.22	2071230.00	0.0239	
001972 std ketorolaco 001 05/...	1	1	20	1.0000	5.22	2016145.00	0.0239	

Min:	5.21	2016145.00	0.0239
Max:	5.22	2071230.00	0.0239
Mean:	5.22	2045724.67	0.0239
Std Dev:	0.01	27767.60	0.0000
%RSD:	0.10	1.36	0.0000

1: 254 nm, 1 nm		ketorolaco
Data Full Filename	Acqui...	# corrida
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11....	1
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11.2015	
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11.2015	

Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM. Estándar 2015

ANEXO N°6 : Cuantificación de ketorolaco trometamina Genérico

Universidad Católica de Santa María
Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad
Area de Análisis Instrumental - HPLC

Secuencia D:\PROYECTOS HPLC\CONTROL DE CALIDAD\Control de Calidad\Data\muestras control\001...
 Analista rabril

1: 254 nm, 1 nm						ketorolaco	ketorolaco	ketorolaco
Sample ID	Sampl...	Vial	Volume	Total Fac...	Retention Time	Area	ESTD Conc...	
001972 ketorolaco 002 05/11/2...	1	3	20	1.0000	5.21	1821957.00	0.0216	
001972 ketorolaco 002 05/11/2...	1	3	20	1.0000	5.21	1811601.00	0.0215	
001972 ketorolaco 002 05/11/2...	1	3	20	1.0000	5.18	1784193.00	0.0212	

Min:	5.18	1784193.00	0.0212
Max:	5.21	1821957.00	0.0216
Mean:	5.20	1805917.00	0.0214
Std Dev:	0.02	19513.09	0.0002
%RSD:	0.34	1.08	1.0805

1: 254 nm, 1 nm		ketorolaco
Data Full Filename	Acqui...	# corrida
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11....	1
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11.2015	
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11.2015	

Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM. Producto Genérico 2015

ANEXO N°7: Cuantificación de ketorolaco. Comercial

Universidad Católica de Santa María
Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad
Area de Análisis Instrumental - HPLC

Secuencia D:\PROYECTOS HPLC\CONTROL DE CALIDAD\Control de Calidad\Data\muestras control\001...
 Analista rabril

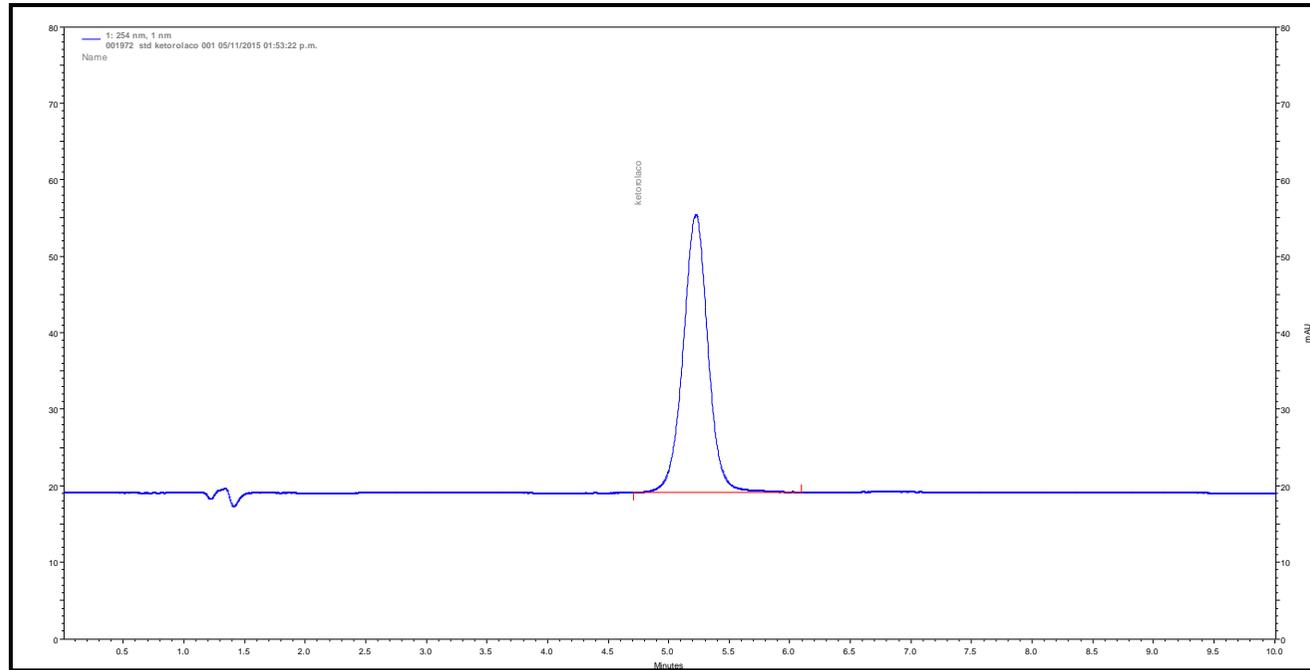
1: 254 nm, 1 nm					ketorolaco	ketorolaco	ketorolaco
Sample ID	Sampl...	Vial	Volume	Total Fac...	Retention Time	Area	ESTD Conc...
001972 ketorolaco 001 05/11/2...	1	2	20	1.0000	5.22	2045507.00	0.0243
001972 ketorolaco 001 05/11/2...	1	2	20	1.0000	5.22	1998875.00	0.0237
001972 ketorolaco 001 05/11/2...	1	2	20	1.0000	5.21	1978004.00	0.0235

Min:	5.21	1978004.00	0.0235
Max:	5.22	2045507.00	0.0243
Mean:	5.22	2007462.00	0.0238
Std Dev:	0.00	34561.05	0.0004
%RSD:	0.06	1.72	1.7216

1: 254 nm, 1 nm		ketorolaco
Data Full Filename	Acqui...	# corrida
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11.2015	1
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11.2015	
D:\PROYECTOS HPLC\CONT...	05.11.2015	

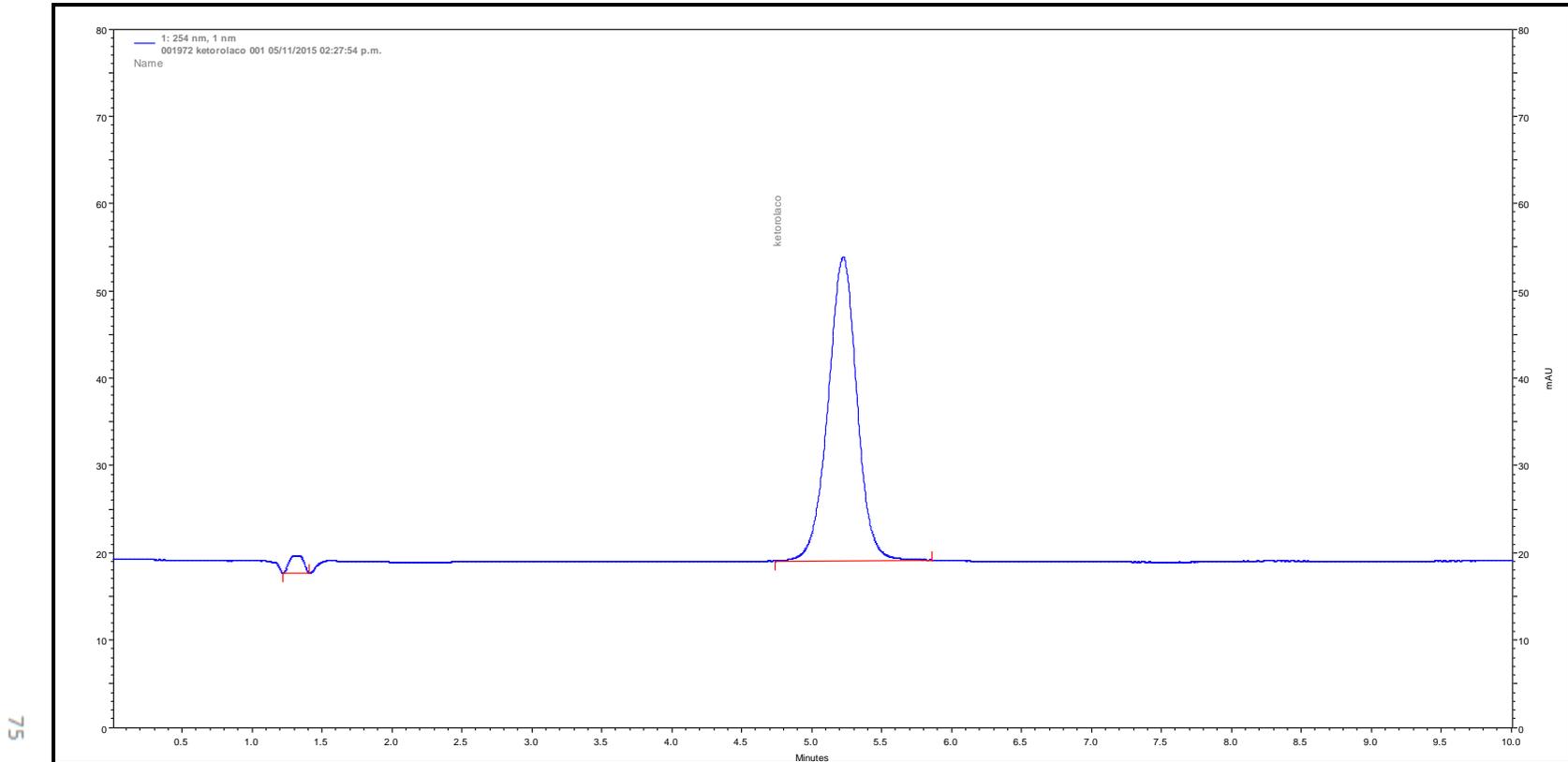
Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM. Producto Comercial 2015.

ANEXO N°8: Cromatograma de ketorolaco trometamina - Estándar



Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM 2015.

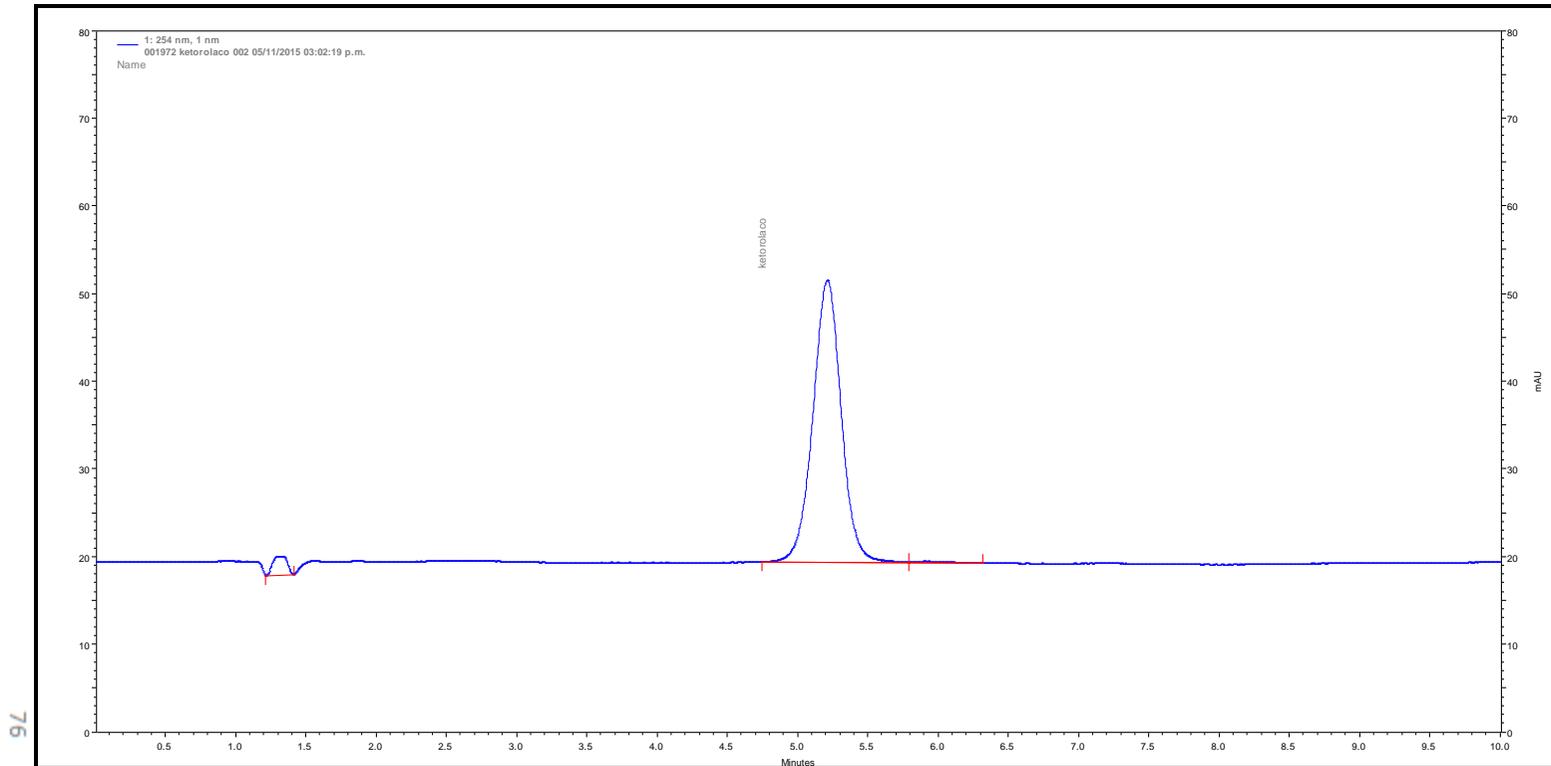
ANEXO N° 9: Cromatograma de ketorolaco trometamina - Muestra genérica.



75

Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM 2015

ANEXO N°10: Cromatograma de ketorolaco trometamina - Muestra comercial.



Fuente: Laboratorio de ensayo y control de calidad. UCSM 2015.

ANEXO N°11: Fotografías de la investigación

Foto N° 1: Peso de cada una de las tabletas



Fuente: Elaboración propia

Foto N° 2: Soluciones preparadas



Fuente: Elaboración propia

Foto N° 3: Preparación del estándar



Fuente: Elaboración propia

Foto N° 4: Ultrasonido



Fuente: Elaboración propia

Foto N° 5: Filtrado de la solución Estándar



Fuente: Elaboración propia

Foto N° 6: Filtrado de la solución muestra



Fuente: Elaboración propia

Foto N° 7: Filtrado de la fase móvil

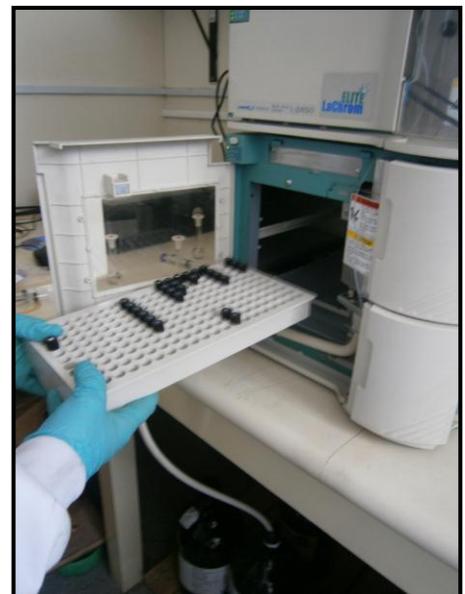


Fuente: Elaboración propia

Foto N° 8: HPLC



Fuente: Elaboración propia



Fuente: Elaboración propia

GLOSARIO DE TERMINOS

- 1. Adulteración:** El producto original ha sido privado, en forma parcial o total, de sus elementos útiles o característicos, reemplazándolos o no, por otros inertes o extraños de cualquier naturaleza, para disimular u ocultar: alteraciones, deficiente calidad de materias primas o defectos de elaboración.
- 2. Antiinflamatorio:** Se aplica al medicamento o procedimiento médico usados para prevenir o disminuir la inflamación de los tejidos.
- 3. Buenas prácticas de manufactura:** Es un conjunto de instrucciones operativas o procedimientos operacionales que tienen que ver con la prevención y control de la ocurrencia de peligros de contaminación. Tiene que ver con el desarrollo y cumplimiento de nuevos hábitos de Higiene y de Manipulación, tanto por el personal involucrado en los procesos, como en las instalaciones donde se efectúa el proceso, en los equipos que se utilizan para hacer un producto, en la selección de los proveedores.
- 4. Certificado de Análisis:** Es el documento técnico sanitario emitido por el Centro Nacional de Control de Calidad, por un laboratorio acreditado en el Perú o por el organismo certificador del país de origen, en el que se reportan los resultados de la totalidad de los análisis o pruebas requeridas por las obras oficiales, obras no oficiales o técnica propia del fabricante para un lote de producto, según corresponda. Cuenta con conclusiones basadas en los resultados analíticos obtenidos.

5. **Control de Calidad:** Conjunto de procedimientos, técnicos y actividades operativas, destinados a medir, confrontar y verificar que un producto cumpla con las características y especificaciones planificadas.
6. **Cromatografía:** Es un método físico de separación para la caracterización de mezclas complejas, la cual tiene aplicación en todas las ramas de la ciencia. Es un conjunto de técnicas basadas en el principio de retención selectiva, cuyo objetivo es separar los distintos componentes de una mezcla, permitiendo identificar y determinar las cantidades de dichos componentes.
7. **Cromatógrafo** es el equipo que permite una separación sofisticada.
8. **Equivalencia farmacéutica:** Es un término utilizado en farmacocinética para evaluar comparativamente la equivalencia terapéutica *in vivo* entre dos formulaciones de un medicamento que contiene el mismo principio activo o fármaco. Para que dos medicamentos sean bioequivalentes deben ser equivalentes farmacéuticos (igual dosis y forma farmacéutica) y su biodisponibilidad, en magnitud y velocidad, debe ser similar en tal grado que sus efectos, en términos de eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos.
9. **Fármaco o principio activo:** toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

10.Farmacopea: Conjunto de técnicas y procedimientos para la preparación de medicamentos. La farmacopea se refiere a libros recopilatorios de recetas de productos con propiedades medicinales reales o supuestas, en los que se incluyen elementos de su composición y modo de preparación editados desde el Renacimiento, y que más tarde serían de obligada tenencia en las oficinas de farmacia.

11.Fase estacionaria es la sustancia que está fija en una posición en el procedimiento de la cromatografía. Un ejemplo es la capa de sílica en la cromatografía en capa fina.

12.Fase móvil: Es la fase que se mueve en una dirección definida. Puede ser un líquido (cromatografía de líquidos o CEC), un gas (cromatografía de gases) o un fluido supercrítico (cromatografía de fluidos supercríticos). La fase móvil consiste en la muestra que está siendo separada/analizada y el disolvente, que se mueven por el interior de la columna.

13.Forma Farmacéutica: Es la forma como se ofrece un producto para su comercialización con relación al tipo de envase y contenido en volumen y número de unidades.

14.Ingrediente Farmacéutico Activo: Una sustancia o compuesto a utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico como compuesto farmacológicamente activo.

15.Lote: Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción,

que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub-lotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.

16. Medicamento: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

17. Medicamento genérico: Es el producto farmacéutico cuyo nombre corresponde a la Denominación Común Internacional del principio activo, recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y no es identificado con el nombre de marca.

18. Medicamento comercial: Es aquel producto farmacéutico que se comercializa bajo un nombre o una marca que el fabricante registra para asegurar su uso exclusivo.

19. Muestra es la materia que va a ser analizada en la cromatografía. Puede consistir en un simple componente o una mezcla de varios. Cuando la mezcla es tratada en el curso del análisis, la fase o fases que contienen los analitos de interés es llamada igualmente muestra mientras el resto de sustancias cuya separación no resulta de interés es llamada *residuo*.

20. Tiempo de retención: Es el tiempo característico que tarda un analito particular en pasar a través del sistema (desde la columna de entrada hasta el detector) bajo las condiciones fijadas.

21. Validación: Acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.