



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL KETOROLACO COMO
POSIBLE PRINCIPIO ACTIVO DE UN MEDICAMENTO DE IDENTIDAD
DUDOSA.

OROSCO CEPEDA ANGELICA VERONICA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL KETOROLACO
COMO POSIBLE PRINCIPIO ACTIVO DE UN MEDICAMENTO DE
IDENTIDAD DUDOSA.

OROSCO CEPEDA ANGELICA VERONICA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL KETOROLACO COMO POSIBLE
PRINCIPIO ACTIVO DE UN MEDICAMENTO DE IDENTIDAD DUDOSA.

OROSCO CEPEDA ANGELICA VERONICA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

CAMPO FERNANDEZ MERCEDES

MACHALA, 16 DE FEBRERO DE 2022

MACHALA
16 de febrero de 2022

Identificación y cuantificación del ketorolaco como posible principio activo de un medicamento de identidad dudosa.

por Angelica Veronica Orosco Cepeda

Fecha de entrega: 03-feb-2022 03:25p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1754368073

Nombre del archivo: OROSCO_CEPEDA_ANGELICA_VERONICA.docx (65.62K)

Total de palabras: 2942

Total de caracteres: 16592

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, OROSCO CEPEDA ANGELICA VERONICA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Identificación y cuantificación del ketorolaco como posible principio activo de un medicamento de identidad dudosa., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 16 de febrero de 2022



OROSCO CEPEDA ANGELICA VERONICA
0704477009

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a mi Dios Todopoderoso que me ha venido ayudando en el trayecto de mis estudios a pesar de muchas dificultades que se me han venido presentando en el camino, por darme fortaleza para no rendirme en alcanzar mis objetivos.

A mi familia y al padre de mis hijos y a su familia que de una manera u otra me supieron apoyar y confiar en mí y también a mis bellos hijos que son mis fuentes de inspiración para seguirme preparando y lograr ser una profesional.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por sus bendiciones. Gracias a mi tutora, Dra. Mercedes Campo por su vocación y paciencia que supo guiarme para poder realizar el presente trabajo, a los docentes de la carrera de Bioquímica y Farmacia por compartir sus experiencias de conocimientos durante mi formación como estudiante universitaria, a mis compañeros universitarios por darme sus consejos y apoyo incondicional.

RESUMEN

El bioquímico farmacéutico debe ser un profesional con capacidad para aplicar una variedad de métodos y técnicas para determinar y cuantificar fármacos, cuyo origen pueda ser desconocido. Muchas veces por motivos humanos o factores externos, los medicamentos que se encuentran almacenados pueden deteriorarse, sobre todo, sus etiquetas, impidiendo conocer de qué medicamento se trata. Para corregir esta situación, se utilizan métodos instrumentales para identificar y cuantificar el posible principio activo. Esta sería la problemática del presente trabajo investigativo que tendría como objetivo general, determinar, desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo, al ketorolaco como posible fármaco de un medicamento, mediante los correspondientes métodos instrumentales establecidos en las monografías oficiales, con el propósito de darle validez a un lote que muestra un deterioro visible del empaque. El presente trabajo es de carácter no experimental, es un estudio descriptivo en base a recopilación de información a partir de fuentes bibliográficas, relacionadas con los métodos instrumentales de identificación y cuantificación del medicamento dudoso. Como resultado se describe la utilidad del método de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), así como el análisis a través de espectroscopia ultravioleta visible, para determinar la identidad del medicamento, de acuerdo a normativas oficiales.

Palabras claves: ketorolaco, AINE, métodos instrumentales, cromatografía líquida de alta eficiencia.

ABSTRACT

The pharmaceutical biochemist must be a professional with the ability to apply a variety of methods and techniques to determine and quantify drugs, whose origin may be unknown. Many times, due to human reasons or external factors, the medicines that are stored can deteriorate, especially their labels, preventing us from knowing which medicine it is. To correct this situation, instrumental methods are used to identify and quantify the possible active ingredient. This would be the problem of the present investigative work that would have as a general objective, to determine, from a qualitative and quantitative point of view, ketorolac as a possible drug of a medicine, through the corresponding instrumental methods established in the official monographs, with the purpose of giving it validity to a lot showing visible packaging deterioration. The present work is of a non-experimental nature, it is a descriptive study based on the compilation of information from bibliographic sources, related to the instrumental methods of identification and quantification of the doubtful drug. As a result, the usefulness of the high resolution liquid chromatography (HPLC) method is described, as well as the analysis through visible ultraviolet spectroscopy, to determine the identity of the drug, according to official regulations.

Keywords: ketorolac, NSAIDs, instrumental methods, high performance liquid chromatography.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	7
2. DESARROLLO	9
2.1. Definición del ketorolaco trometamina	9
2.2. Propiedades físico- químicas	9
2.3. Métodos de análisis.....	10
2.3.1. Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis)	10
2.3.2. Cromatografía líquida de alta eficiencia.....	10
2.4. Solución del problema	12
3. CONCLUSIONES	16
4. BIBLIOGRAFÍA.....	17

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades físico- químicas del ketorolaco trometamina	9
---	---

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de ketorolaco trometamina	9
Figura 2. Espectro ultravioleta visible del ketorolaco trometamina	14

1. INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica la investigación científica juega un rol importante, ya que el análisis y estudio de nuevos fármacos, así como la mejora de los productos existentes se realiza a un ritmo apresurado. Los procesos productivos en dicha industria, hacen uso de tecnologías de avanzada con el interés de mejorar la calidad y seguridad de los productos finales. Tomando en consideración las exigencias actuales, los laboratorios de producción estandarizan procedimientos para garantizar la máxima calidad en el producto. En tal sentido ciencias como la química, farmacología, bioquímica, microbiología, entre otras, hacen una especial contribución¹.

El proceso de desarrollo de fármacos comienza con la innovación de una molécula que ha demostrado valor terapéutico para combatir, controlar o curar enfermedades, cuyos procesos requieren de alto nivel de inversión económica para su innovación y desarrollo². La síntesis y caracterización de tales moléculas, que también se denominan ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y su análisis para crear datos preliminares de seguridad y eficacia terapéutica, son requisitos previos a su comercialización y consumo.

Uno de los medicamentos de mayor uso por la población son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), utilizados para el alivio de la inflamación, disminución de la fiebre y del dolor, asociado diversas patologías³. El ketorolaco es un AINE que se utiliza, principalmente, por sus potentes propiedades analgésicas en el tratamiento a corto plazo del dolor agudo⁴.

El ketorolaco trometamina está disponible comercialmente en forma de tabletas orales, inyectable, aerosol nasal y como solución oftálmica. Sus propiedades analgésicas lo convierten en una herramienta útil para el manejo del dolor en muchos entornos, incluido el dolor postoperatorio⁵. Este fármaco aunque tiene diversidad de formas de administración, las más frecuentes son por vía intramuscular e intravenosa, donde los efectos terapéuticos se alcanzan con mayor rapidez, en contraste con la administración por la vía oral, a través de cápsulas o comprimidos⁶.

Durante el proceso de fabricación de un medicamento, es indispensable el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación (BPF) las que deben garantizar la calidad, seguridad y eficacia óptimas para el paciente; estas son aplicables tanto para la fabricación de las materias primas, como para el medicamento, incluso para las fases de almacenamiento y distribución que acontecen entre cada etapa del proceso⁷.

Independientemente del fármaco que posea un medicamento, si estos son ineficaces, nocivos o de mala calidad, provocarán riesgos para la salud y pérdidas económicas. El problema se ve agravado por las condiciones climáticas adversas y la debilidad del sistema de suministro de medicamentos (incluidos el almacenamiento y el transporte), los cuales conducen al deterioro de la calidad del fármaco, la pérdida de actividad y la posible formación de productos de degradación nocivos⁸. Todo ello hace imprescindible que cualquier producto farmacéutico deba someterse a procedimientos analíticos para garantizar su eficacia y seguridad.

Caso práctico a resolver

En un establecimiento farmacéutico hay un lote de medicamentos, que debido a factores ambientales su caja ha sido degradada, lo que complica la visualización del nombre y concentración de dicho medicamento. El gerente de este establecimiento solicita ayuda al bioquímico farmacéutico para que le sugiera que hacer en este caso y resuelva el problema presentado; se sospecha que el medicamento es ketorolaco.

En base a la revisión de artículos científicos, farmacopeas y otra literatura disponible ¿Qué métodos instrumentales usted seleccionaría para identificar y cuantificar el posible medicamento? Argumente su selección teniendo en cuenta las características químicas y físicas del medicamento. Considere el fundamento, características y ventajas del método instrumental.

Ante tal interrogante el presente trabajo tiene como **objetivo general** determinar, desde un punto de vista cualitativo y cuantitativo, al ketorolaco como posible IFA de un medicamento, mediante los correspondientes métodos instrumentales establecidos en las monografías oficiales, con el propósito de darle validez a un lote que muestra un deterioro visible del empaque.

2. DESARROLLO

2.1. Definición del ketorolaco trometamina

La fórmula molecular del ketorolaco trometamina es $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ y su nombre químico es (\pm) -5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolizina-1- ácido carboxílico, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (figura 1). El ketorolaco es una mezcla racémica de los isómeros D (+) y L (-), estando asociado el efecto biológico con la forma L del fármaco⁹.

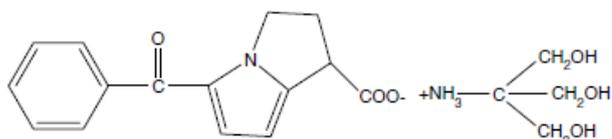


Figura 1. Estructura química de ketorolaco trometamina¹⁰.

La eficacia farmacológica se mantiene de manera exclusiva en forma de sal de trometamina, lo cual incrementa su solubilidad al contacto con el agua. La eficacia del fármaco está relacionada a la concentración de los enantiómeros S y R¹¹.

2.2. Propiedades físico- químicas

El ketorolaco, de acuerdo a la Farmacopea mexicana¹¹ y Argentina¹², cuenta con las siguientes propiedades físico y químicas:

Tabla 1. Propiedades físico- químicas del ketorolaco trometamina

Nº	Propiedades físicas y químicas	
1	Peso molecular	255,27 g/mol
2	Apariencia física	Polvo cristalino blanco o casi blanco
3	Punto de fusión	162-165°C
4	Solubilidad	200 g/L. Soluble en agua y metanol; poco soluble en alcohol. Insoluble en acetona, hexano, tolueno, acetonitrilo, dioxano, entre otros.
5	Coefficiente de reparto octanol/agua	2,1
6	Presencia de anillo	Pirrolizina, fenilo
7	Número de centros quirales	1

2.3. Métodos de análisis

2.3.1. Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis)

La espectroscopia UV-Vis es un tipo de espectroscopia de absorción en la que una molécula absorbe la luz en la zona de espectro de la radiación ultravioleta-visible. La absorción de las radiaciones UV- Vis da como resultado la excitación de los electrones de niveles de energía más bajos a más altos (estado excitado)¹³. La absorción de energía depende de la estructura electrónica de la molécula por lo que tiene amplia aplicación en la caracterización moléculas orgánicas.

La identificación de una molécula mediante espectrofotometría de absorción UV-visible se efectúa analizando las características del espectro de absorción (máximos, mínimos y puntos de inflexión). La forma más certera de llevar a cabo este procedimiento es a través de la comparación del espectro de absorción de la muestra problema con el espectro del estándar de referencia indicado. La existencia de una gran similitud entre dichos espectros, resulta una aproximación a la identidad de la muestra. Debe considerarse que la comparación puede realizarse entre espectros referidos en la literatura, sin embargo, presenta el inconveniente de no estar realizados ambos bajo las mismas condiciones experimentales¹⁴.

2.3.2. Cromatografía líquida de alta eficiencia

La separación de compuestos químicos presentes en una mezcla con vistas a su identificación y cuantificación, ha sido de gran interés para la química analítica ^{14,15,16}.

La cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), que generalmente se abrevia con las siglas HPLC (del inglés *High Performance Liquid Chromatography*), resulta de gran aplicación en el campo de los medicamentos, de los alimentos, en la industria química, en las ciencias forenses, entre otros ^{17,18}.

El método presenta múltiples ventajas, puede ser aplicado a una gran variedad analitos, cuenta con una alta precisión en sus resultados, se pueden realizar separaciones analíticas mediante los cuatro mecanismos de separación (adsorción, reparto, intercambio iónico y filtración sobre gel) y no requiere el uso de muestras volátiles ¹⁹.

El objetivo del análisis por CLAR es similar al de cualquier otro tipo de análisis cromatográfico, lograr la mejor separación posible de los componentes de una mezcla,

con la finalidad de identificarlos y cuantificarlos por el método apropiado. En tal sentido este método logra separaciones excelentes, con una gran rapidez.

Para llevar a cabo la separación es necesario tener en cuenta la naturaleza físico-química de la columna donde está empacada la fase estacionaria, ya que de la elección apropiada de ésta depende en gran medida el éxito del análisis. Con relación a los parámetros de operación los fundamentales: son la composición de la fase móvil, el sistema de elución empleado (isocrático o de gradiente), la velocidad de flujo, así como la concentración de la muestra y el volumen de esta a inyectar.

El análisis cualitativo de los componentes puede realizarse mediante diversos métodos, los cuales pueden ser cromatográficos y no cromatográficos. Los métodos cromatográficos son rápidos y sencillos, sin embargo, pueden tener limitaciones. Se suele comparar el tiempo de retención del patrón o estándar, la anchura del pico de un analito medido en la mitad de la altura, el enriquecimiento de pico, la utilización de un detector de arreglo de diodos y el acoplamiento con otras técnicas como la espectrometría de masas¹⁴.

La cuantificación por CLAR se fundamenta en la correspondencia lineal que hay entre la concentración del compuesto presente en la muestra inyectada y el área o la altura del pico correspondiente.

Actualmente, el procesamiento de la información cromatográfica se desarrolla a través de software cromatográficos especializados, los cuales procesan la información que brinda el detector, tales como: tiempos de retención, las áreas y alturas de los picos del cromatograma correspondiente a una muestra, el cromatograma completo así como otros datos de interés¹⁴.

2.4. Solución del problema

Según la literatura el ketorolaco trometamina se comercializa en diferentes formas farmacéuticas tales como comprimidos, inyectable, aerosol nasal y como solución oftálmica²⁰. El primer paso a realizar para llevar a cabo la identificación del medicamento, sería el procesamiento de la muestra, en dependencia de la forma farmacéutica que se presente.

Asumiendo como ejemplo que el medicamento se presente como tabletas, según lo dispuesto por la USP 38, se debe preparar una disolución de ketorolaco trometamina a una concentración de 0,2 mg/mL (disolución madre de la muestra)²¹. Para tal efecto se transfieren 10 tabletas a un volumétrico y se adiciona agua en una cantidad equivalente al 10% del volumen del volumétrico. Se somete a sonicación buscando la desintegración total de las tabletas y la consecuente liberación del principio activo. Posteriormente, se debe agregar metanol, en una cantidad de, aproximadamente, el 40% del volumen del recipiente, llevándose nuevamente a un equipo de ultrasonido durante 10 minutos, hasta total disolución del ketorolaco trometamina. Se realiza el enrase con metanol, se mezcla, se centrifuga y se deja en reposo²².

Una vez preparada la disolución de la muestra problema se procede a la identificación y cuantificación del principio activo, utilizando la CLAR.

Según la USP 38, el método de análisis de elección es la CLAR utilizando las siguientes condiciones cromatográficas:

- Fase móvil: la mezcla de metanol, agua y ácido acético glacial (55: 44:1), la cual, previa debe ser filtrada a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 μm .
- Preparación de disoluciones para análisis
 - Disolvente: metanol y agua (1:1), envasar en frasco ámbar para proteger de la luz
 - Disolución madre del patrón: 0,24 mg/mL del estándar de referencia (ER) USP ketorolaco trometamina en metanol.
 - Disolución del patrón: 24 $\mu\text{g/ml}$ de ER USP en diluyente, a partir de la disolución madre del patrón.
 - Disolución de la muestra: 0,02 mg/ml de la disolución madres de ketorolaco trometamina antes preparada a partir de las tabletas, en el disolvente antes elaborado, metanol y agua (1:1).

- Cromatografo
 - Detector: UV 254 nm
 - Columna: 4,6 mm x 25 cm; 5 µm de tamaño de partícula
 - Velocidad de flujo: 1,2 mL/min.
 - Volumen de inyección: 100 µl.

Luego de realizada la corrida cromatográfica se procede al análisis del cromatograma. Según la farmacopea la identificación del principio activo se realiza mediante la comparación del tiempo de retención de los picos correspondientes al estándar o patrón de referencia (ER) y el pico inherente a la muestra objeto de estudio. Según ensayos realizados por Soto el tiempo del estándar y la muestra debe ser de 5.20 min, lo que permitiría aproximarse a la identidad del principio activo ²².

Cuando se realiza la identificación mediante el tiempo de retención hay que tener en cuenta que ambas muestras (ER y muestra problema) deben ser corridas bajo las mismas condiciones de análisis. El tiempo de retención depende de diversos factores tales como la naturaleza de la fase estacionaria, longitud y diámetro interno de la columna, velocidad de flujo, entre otros. Si bien el tiempo de retención no da una certeza absoluta, la probabilidad de que sean el mismo compuesto es mayor cuando se tiene una sospecha de su identidad química, tal como es el caso.

En tal sentido, la identidad del fármaco pudiera ser sustentada con mayor certeza con el uso de otros métodos sean de carácter cromatográfico o de otra naturaleza. Por ejemplo, determinando el ancho del pico justo en la altura media, lo que resulta una característica distintiva. De manera que, cuando un compuesto desconocido presenta el mismo tiempo de retención que un ER y además sus anchuras en la semialtura son similares, existe una mayor certeza de que sea la misma sustancia ¹⁴.

Otra opción pudiera ser utilizar un cromatógrafo de alta eficacia con un detector espectrofotométrico UV-Vis con arreglo de diodos. Este detector, además de determinar los tiempos de retención de los compuestos, es capaz de realizar un barrido en un rango de longitudes de onda, permitiendo la obtención del espectro de absorción de cada uno de los compuestos que eluyen de la columna.

Para el caso objeto de análisis, molécula que presenta en su estructura química grupos cromóforos conjugados, el espectro de absorción que refiere la literatura es el que se muestra en la figura 2. Se puede apreciar que la molécula presenta dos máximos de

absorción uno a 243 nm y el otro a 318 nm. Si los espectros de absorción de ambas muestras presentan los mismos máximos de absorción (λ_{max}), es una evidencia más que refuerza la identificación de la muestra.

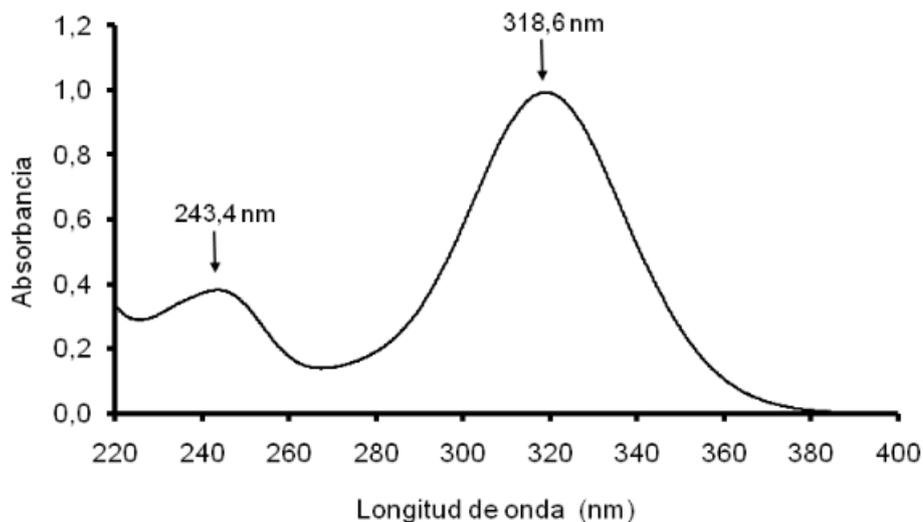


Figura 2. Espectro ultravioleta visible del ketorolaco trometamina ¹²

Como fue referido con anterioridad, lo más aconsejable es obtener los espectros UV-Vis de ambas muestras (ER y muestra problema) bajo idénticas condiciones, con el fin de hacer más certera la comparación. No obstante, la utilización de la espectrometría UV-visible en el análisis cualitativo es limitada ya que los espectros muestran bandas anchas asociadas solo con la presencia de grupos funcionales conocidos como cromóforos conjugados, mas no con el resto de la estructura. Los valores de absorción máxima de muchos grupos cromóforos, no se afectan apreciablemente por las características estructurales de los grupos que no absorben en esta zona del espectro electromagnético y que conforman la estructura molecular. Como resultado, dos compuestos químicos estructuralmente diferentes, pero con iguales cromóforos, ofrecerán espectros de absorción UV-Vis muy similares¹⁴.

Con relación al análisis cuantitativo, este resulta de gran importancia para dar solución a la problemática en cuestión, ya que no solo es necesario saber la identidad del IFA en la forma farmacéutica, sino que también es imprescindible saber si se encuentra su dosis dentro de los límites establecidos como válidos por las monografías oficiales.

Según la USP 38 la cantidad de ketorolaco trometamina debe estar en el rango entre 90% y 110% de la dosis establecida en la etiqueta.

Para dicho análisis la farmacopea establece la siguiente fórmula de cálculo, luego de realizar el análisis mediante CLAR.

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u : área del pico de la disolución de la muestra

r_s : área del pico de la disolución del patrón o ER

C_s : concentración de ketorolaco trometamina ER USP en la disolución estándar (mg/mL)

C_u : concentración de ketorolaco trometamina en la disolución de la muestra (mg/mL)

Si al realizar la cuantificación del ketorolaco trometamina, este no cumple con los criterios de aceptación respecto a la dosificación del medicamento (tabletas), deberá ser rechazado su uso terapéutico. Tomando en consideración las malas condiciones de almacenamiento, existe la posibilidad de que los niveles del IFA estén por debajo de 90%, lo cual evidenciaría su caducidad.

Otra opción analítica podría ser el acoplamiento de un cromatógrafo (HPLC) a un espectrómetro de masas (EM). Con estos equipos se logra la separación de mezclas mediante la técnica cromatográfica y la identificación de compuestos de diversa naturaleza química, a través de la EM¹⁴.

Recientemente, Mostafa y colaboradores desarrollaron y validaron un método de análisis mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, para la determinación y cuantificación del ketorolaco trometamina, en un novedoso sistema de administración del fármaco ²³.

3. CONCLUSIONES

El uso de la espectroscopia ultravioleta-visible y la cromatografía líquida de alta resolución, resultan ser las herramientas fundamentales para determinar la identidad del medicamento objeto de estudio, cuyo IFA se presume sea el ketorolaco trometamina. Ambas técnicas, como primera elección, se encuentran descritas en las monografías oficiales (USP 38) y deben desarrollarse con el uso del correspondiente estándar de referencia.

Demostrar la identidad del fármaco no es suficiente para validar su uso terapéutico, dicho medicamento (tabletas tomadas como ejemplo) debe cumplir con los criterios de aceptación establecidos por la farmacopea (valoración química del IFA entre 90% y 110%) de la cantidad declarada de ketorolaco trometamina.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Márquez, M. Configuración económica de la industria farmacéutica. *Actual. Contab. Faces* **2019**, 22 (38), 61-100.
- (2) Sánchez, S.; García, J.; Jara, G.; Massuh, O. Estructura de los niveles de concentración de mercado en el sector de elaborados farmacéuticos del Ecuador, Período 2010-2017. **2019**, 40 (18), 1-9.
- (3) Ávila, Y.; Mariño, H.; Peña, L. Prescripción de Analgésicos No Esteroides en la atención primaria de salud en el Policlínico Rafael Izquierdo. *Rev. Científica Hallazgos21* **2019**, 1 (1), 24-30.
- (4) Piñón, K.; Toapanta, E.; Benavides, A.; Pozo, J. A.; Correa, M. Evaluación del uso de ketorolaco vs. diclofenaco sódico en la analgesia preventiva de la cirugía de extremidades. *Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Mar. Vidaurreta* **2019**, 44 (6), 1-7.
- (5) Llambo, E. H.; Villamarín, D. R.; Avilés, D. .; Valle, E. L. Efecto analgésico intraoperatorio de ketorolaco, meloxicam y ketoprofeno por goteo continuo en cirugías de oforosalingohisterectomía (OSH) en caninos. *Rev. Ecuatoriana Investig. Agropecu.* **2018**, 2 (1), 8. <https://doi.org/10.31164/reiagro.v2n1.2>.
- (6) Mallinson, T. E. Una revisión del ketorolaco como analgésico prehospitalario. *Rev. práctica paramédicos* **2017**, 9 (12), 1-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.12968/jpar.2017.9.12.522>.
- (7) Ramos, B.; Alonso, J. M.; De Rosales, A. M. M. La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral. *Farm. Hosp.* **2020**, 44 (1), 32-33. <https://doi.org/10.7399/fh.11347>.
- (8) Sánchez, I.; Nájera, M. D.; Espuny, A.; Titos, J. C. Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles. *Farm. Hosp.* **2011**, 35 (4), 204-215. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.05.005>.
- (9) Hayball, P. J.; Tamblyn, J. G.; Holden, Y.; Wrobel, J. Stereoselective analysis of ketorolac in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Chirality* **1993**, 5 (1), 31-35. <https://doi.org/10.1002/chir.530050107>.

- (10) Mallandrich, M. *Estudio de formulaciones de ketorolaco de trometamina para aplicación sobre mucosas y piel*; Barcelona, 2017.
- (11) Vadivelu, D. N.; Gowda, A. M.; Urman, R. D.; Jolly, S.; Kodumudi, V.; María, M.; Taylor, R.; Pergolizzi, J. V. Ketorolaco Trometamina – Vías y Clínica. Trascendencia. *Pain Pract.* **2014**, 1-19. <https://doi.org/DOI.10.1111/pap.12198>.
- (12) Instituto Nacional de Medicamentos (INAME). *Farmacopea Nacional Argentina*, Ministerio.; Buenos Aires, 2011.
- (13) Ibáñez, W. X.; Arcos, J.; Narváez, J. Técnicas espectroscópicas utilizadas para determinar la calidad del agua. *Polo del Conoc.* **2021**, 6 (9), 45-58. <https://doi.org/10.23857/pc.v6i9.3004>.
- (14) Zumbado, H. *Análisis instrumental de los alimentos*, Editorial.; La Habana, 2021.
- (15) Albarrán, G.; Mendoza, E. Comparación de la cromatografía de líquidos y la electroforesis capilar en estudios de química de radiaciones: separación de productos radiolíticos. *Av. en Ciencias e Ing.* **2017**, 8 (1), 43-50.
- (16) Rigo, R.; Canalias, F.; Esteve, S.; Gella, J.; González, B.; López, R. Validación de procedimientos de medida basados en la cromatografía líquida de alta resolución. *Rev. del Lab. Clínico* **2018**, 11 (1), 39-46. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.labcli.2017.04.002>.
- (17) De la Rosa, L. A.; Álvarez, E.; García, J. A. Identificación de compuestos fenólicos en extractos de almendra (*Prunus dulcis*) y nuez pecana (*Carya illinoensis*) mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS/MS). *TIP Rev. Espec. en Ciencias Químico-Biológicas* **2019**, 22, 1-13. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2019.0.179>.
- (18) Dierksmeier, G. *Métodos cromatográficos*, Editorial.; La Habana, 2005.
- (19) Suárez, D.; Morales, Y. Principios básicos de la cromatografía líquida de alto rendimiento para la separación y análisis de mezclas. *Rev. Semilleros Form. Investig.* **2018**, 4 (1), 7-14.
- (20) Ministerio de Sanidad Política Social. *Ficha técnica*; Madrid, 2020.
- (21) United States Pharmacopeial Convention. *Farmacopea de los Estados Unidos de*

América; Rockville, EE.UU., 2015.

- (22) Soto, V. Estudio comparativo de la concentración de principio activo de ketorolaco 10mg tableta en muestras genérica y comercial. Tesis Farmacia y Bioquímica, Universidad Alas Peruanas, Lima, 2016.
- (23) Mostafa, D. A. E.; Hashad, A. M.; Ragab, M. F.; Wagdy, H. A. Comparison Between the Pharmacokinetics Data of Ketorolac Tromethamine Wafer a Novel Drug Delivery System and Conventional Ketorolac Tromethamine Tablets to Enhance Patient Compliance Using a New LC-MS/MS Method. *Bionanoscience* **2020**, *10*, 745-757.