

## Bioequivalencia *in vitro* de formulaciones peruanas de ketorolaco trometamina

In vitro Bioequivalence of Peruvian Formulations of Ketorolac Tromethamine

Eduard Diego Alonso Aroca Sevillano<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6533-1925>

Ericson Felix Castillo Saavedra<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9279-7189>

Cecilia Elizabeth Reyes Alfaro<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3528-546X>

Veronica Yamilet Coronel Vega<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0625-0644>

<sup>1</sup>Universidad de Sao Paulo. Brasil.

<sup>2</sup>Universidad Nacional de Trujillo. Perú.

<sup>3</sup>Universidad César Vallejo. Trujillo, Perú.

\*Autor para la correspondencia: [diegoarocas23@gmail.com](mailto:diegoarocas23@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** En países en vías de desarrollo, la accesibilidad a medicamentos es un problema de salud pública que requiere alternativas terapéuticas efectivas, seguras y de menor costo, para cumplir con su tratamiento farmacológico.

**Objetivo:** Evaluar la bioequivalencia *in vitro* de formulaciones peruanas de ketorolaco trometamina.

**Métodos:** Se trabajó con tabletas de ketorolaco trometamina de dos laboratorios autorizados por la entidad reguladora y se comparó con un medicamento innovador. Las condiciones de trabajo se basaron en las especificaciones establecidas en la farmacopea vigente, que consideró agua como medio de disolución, volumen 600 mL, aparato tipo II, 50 rpm, tiempo 45 min y temperatura  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Se obtuvieron

los porcentajes disueltos según tiempo de muestreo a partir de la preparación de la curva de calibración, y, posteriormente, se calculó la eficiencia de disolución (ED%) y el factor de similitud ( $f_2$ ).

**Resultados:** La formulación B alcanzó el 85 % de fármaco disuelto a los 10 min, la eficiencia de disolución fue similar al fármaco innovador y se exceptuó del cálculo  $f_2$ , por ser un medicamento con disolución muy rápida. En la formulación C, los datos obtenidos no cumplieron con las especificaciones determinadas por organismos internacionales para estudios de bioequivalencia.

**Conclusiones:** La formulación B es intercambiable con el medicamento innovador, y por esta razón, representa una alternativa terapéutica para solucionar problemas de salud.

**Palabras clave:** equivalencia terapéutica; intercambiabilidad de medicamentos; medicamentos genéricos; disolución; solubilidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** In developing countries, drug accessibility is a public health problem that requires effective, safe and lower cost therapeutic alternatives to comply with their pharmacological treatment.

**Objective:** To evaluate the in vitro bioequivalence of Peruvian formulations of ketorolac tromethamine.

**Methods:** We worked with ketorolac tromethamine tablets from two laboratories authorized by the regulatory entity and compared them with an innovative drug. The working conditions were based on the specifications established in the pharmacopoeia in force, which considered water as dissolution medium, volume 600 mL, type II apparatus, 50 rpm, time 45 min and temperature  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . The dissolved percentages according to sampling time were obtained from the preparation of the calibration curve and, subsequently, the dissolution efficiency (ED%) and the similarity factor ( $f_2$ ) were calculated.

**Results:** Formulation B reached 85% of drug dissolved at 10 min, the dissolution efficiency was similar to the innovator drug and was excluded from the  $f_2$

calculation, since it is a very fast dissolving drug. In formulation C, the data obtained did not meet the specifications determined by international organizations for bioequivalence studies.

**Conclusions:** Formulation B is interchangeable with the innovator drug, and for this reason, it represents a therapeutic alternative to solve health problems.

**Keywords:** therapeutic equivalence; drug interchangeability; generic drugs; dissolution; solubility.

Recibido: 08/12/2022

Aceptado: 29/07/2023

## Introducción

En la actualidad, la introducción de los medicamentos genéricos se ha ido maximizando en el mercado farmacéutico, debido a que son fácilmente accesibles y de bajo costo. Para ello, deben ser sometidos a ensayos de bioequivalencia (BE), con el fin de demostrar que son seguros, eficaces y de calidad; y de esa manera lograr la intercambiabilidad con el medicamento innovador.<sup>(1,2)</sup>

En el Perú se expenden medicamentos similares a los medicamentos genéricos, sin embargo, no cuentan con ensayos de BE, se afecta la calidad, seguridad y eficacia; por ende, constituye uno de los problemas más críticos de la salud pública.<sup>(3)</sup> Cabe mencionar que algunos medicamentos genéricos pueden ser equivalentes farmacéuticos, que presentan el mismo ingrediente farmacéutico activo (IFA), forma y concentración, que el medicamento original, pero varía en tamaño y excipientes; por tal razón, su biodisponibilidad es menor. En esa misma línea, otras se presentan como alternativas farmacéuticas, o sea, contienen la misma cantidad de IFA, pero varía su forma farmacéutica, sal o ésteres.<sup>(4,5,6)</sup>

Los entes regulatorios como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos

(EMA), han establecido que los estudios de BE son obligatorios para la obtención del registro sanitario y comercialización de medicamentos multifuentes, mediante estudios comparativos basados en la farmacocinética o farmacodinámica, ensayos clínicos y a través de comparaciones *in vitro* sustentadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) que se encarga de clasificar al IFA de formas farmacéuticas sólidas, según su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal.<sup>(7,8,9)</sup> Por otra parte, los estudios de bioequivalencia realizados en seres humanos, son ensayos que requieren un proceso más laborioso y, por tanto, más costoso. Debido a ello, son sustituidos por ensayos de disolución *in vitro* y pruebas de similitud del perfil de disolución.<sup>(1,10,11)</sup>

De esta manera, los ensayos de disolución *in vitro* se realizan en formas farmacéuticas sólidas (tabletas, cápsulas) en condiciones de laboratorio, con el fin de demostrar que el medicamento multifuente y referente, son equivalentes farmacéuticos. Con este propósito se utilizan 12 tabletas de cada medicamento, en tres diferentes medios de disolución con distinto pH (1,2; 4,5 y 6,8) y a una temperatura de  $37 \pm 0,5$  °C, condiciones que simulan las condiciones fisiológicas gástricas del ser humano.<sup>(3,7,9)</sup>

El factor (f2) es un criterio que sirve para estimar la similitud entre los perfiles de disolución *in vitro*. Según la FDA y EMA, debe presentar valores entre 50-100. Además, si se disuelve  $\geq 85$  % del IFA en  $\leq 15$  min, se asume que el medicamento multifuente y referente, son bioequivalentes, sin necesidad de calcular f2.<sup>(7,9)</sup>

Ketorolaco trometamina (KT) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), perteneciente a la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético, se utiliza principalmente en la reducción del dolor intenso, debido a que posee actividad analgésica alta, en comparación con otras alternativas terapéuticas. Además, presenta propiedades antipiréticas y puede disminuir la conjuntivitis sin alterar la córnea.<sup>(12)</sup> Pertenece a la clase 1 del SCB, presenta alta solubilidad acuosa permeabilidad intestinal.<sup>(13,14)</sup> Asimismo, se encuentra disponible en el mercado farmacéutico bajo la forma de dosificación de tabletas (10 mg), solución inyectable (15-30 mg/mL) y solución oftálmica (0,4-0,5 % p/v). Respecto a su farmacocinética,

tiene una vida media de 2,5 - 4h, por lo que se debe administrar en dosis repetidas, con el fin de mantener la eficacia terapéutica. Por otro lado, el consumo de múltiples dosis de KT genera ulceración gastrointestinal, reacciones alérgicas, irritación e inflamación.<sup>(12)</sup>

Del mismo modo, KT es un medicamento ampliamente utilizado en la práctica clínica, sin embargo, existe escasa información sobre su comportamiento de disolución en diferentes productos que contengan el mismo IFA. Por consiguiente, el objetivo fue evaluar la bioequivalencia *in vitro* de formulaciones peruanas de ketorolaco trometamina.

## Métodos

Se utilizaron tres formulaciones de KT bajo la forma de dosificación tabletas 10 mg de liberación inmediata, obtenidos de laboratorios diferentes (A, B y C) y comercializados en establecimientos farmacéuticos autorizados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). La formulación A fue la innovadora (DOLNIX), mientras B y C las multifuentes; y en todas ellas, se procedió a registrar el número de lote y la fecha de vencimiento.

En la determinación de la bioequivalencia, se consideró que los equipos se encuentren calificados y el material volumétrico calibrado. Posteriormente, se realizó una curva de calibración, se utilizó estándar primario de KT para obtener una solución madre de 20 µg/mL, se prepararon 8 soluciones estándar de concentraciones crecientes, aforadas a 10 mL, se obtuvieron concentraciones de 2,5 µg/mL, 5 µg/mL, 7,5 µg/mL, 10 µg/mL, 12,5 µg/mL, 15 µg/mL, 17,5 µg/mL, y 20 µg/mL; y se registraron las lecturas obtenidas en el espectrofotómetro Varian Cary® 50 UV-Vis.

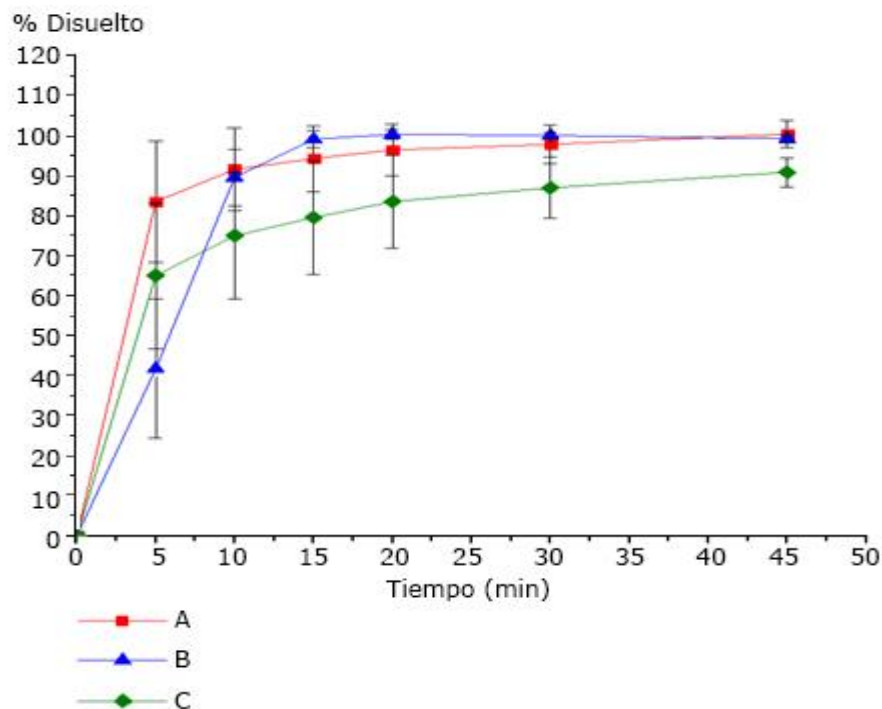
Para el ensayo de disolución, se trabajó con 12 tabletas de KT de 10 mg para las formulaciones multifuentes y referente. Se siguió la metodología establecida por la USP 44, en el cual se utilizó el aparato tipo II, en un volumen de 600 mL del medio de disolución, a 50 rpm, con una temperatura de  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  y recolecta de alícuotas

de 5 mL sin reposición a los tiempos 5, 10, 15, 30 y 45 min.<sup>(15,16)</sup> Finalmente, se procedió a leer en el espectrofotómetro Varian Cary® 50 UV-Vis a 322 nm. De los datos obtenidos, se determinaron las concentraciones, teniendo como base la información obtenida en la curva de calibración, anteriormente realizada.

De este modo, con los datos obtenidos se graficó la cantidad de fármaco disuelto según tiempo de recolecta, además, se calcularon los modelos independientes de eficiencia de disolución (ED%) y factor de similitud ( $f_2$ ). El ED% consideró el área bajo la curva en función del tiempo establecido en el estudio. Por su parte, el  $f_2$  establece que, para que dos formulaciones sean bioequivalentes es necesario que se tomen cuatro puntos muestrales como mínimo, el coeficiente de variación porcentual no sea mayor al 20 % en la primera muestra, y en los siguientes puntos no exceda en 10 %. El valor aceptado de  $f_2$  para establecer similitud, debe estar comprendido entre 50 a 100.<sup>(17,18,19)</sup> Adicionalmente, las guías internacionales refieren que, si se observa que más del 85 % de la cantidad declarada de medicamento se disuelve en menos de 15 min, ya no se necesita realizar el cálculo de  $f_2$ .<sup>(7,9)</sup>

## Resultados

La bioequivalencia es una cualidad que deben presentar los medicamentos multifuentes para asegurar eficacia y seguridad en comparación con un medicamento innovador, con la finalidad de que el tratamiento que se le proporciona al paciente sea de calidad. En este sentido, la figura demuestra la similitud del medicamento innovador respecto al multifuente B, mientras que en el C se observa una mayor tendencia a conservar el estado particular y se relaciona directamente con los excipientes utilizados en la formulación, que no permiten tener una adecuada disolución.



**Fig.** - Perfiles de disolución y desviaciones estándar (n = 12) de los productos A, B y C de administración oral procedentes del mercado peruano.

En la tabla 1 se aprecia la cantidad de fármaco disuelto a los 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 45 min, las formulaciones A y B presentaron valores de Q% 10 mayores al 85 %, por tanto, se demostró la importancia de utilizar un desintegrante adecuado que permita facilitar el estado molecular, se encuentre mayor cantidad de medicamento en biofase, y facilite el ingreso a través de la membrana plasmática. Del mismo modo, a los 15 min la cantidad de fármaco disuelto superó el 90 % para las formulaciones A y B, pero se continuó el proceso de disolución hasta que el producto C alcanzó el 85 %. El Q% 45 se estableció en función del grado de saturación del medio de disolución, al obtener absorbancias constantes en los puntos subsiguientes del estudio piloto.

Respecto al ED%, la formulación B superó el 85 %, mientras que la C logró alcanzar el 77,6 % y esto debido principalmente a la calidad de surfactantes, desintegrantes y lubricantes utilizados en el proceso de manufactura. Asimismo, los procesos de

compresión también pueden influenciar de manera positiva o negativa en el grado de disgregación.

**Tabla 1** - Porcentaje disuelto (Q%), desviación estándar, y eficiencia de disolución (ED%) de los productos A, B y C

Formulación	Q%5	Q%10	Q%15	Q%20	Q%30	Q%45	ED (%)
A	83,5	91,6	94,3	96,4	97,8	100,4	89,9
B	41,7	89,6	99,1	100,3	100,1	100,2	86,6
C	65,0	75,0	79,6	83,5	87,0	90,9	77,6
Desviación estándar	20,3	8,4	8,0	7,0	5,6	4,7	-

La tabla 2 presenta el cálculo del f2 a partir de los porcentajes disueltos a los 5, 10, 15, 20, 25, 30 y 45 min, el valor de 42,3 obtenido de la comparación entre las formulaciones A y C reflejaría disimilitud en los perfiles disueltos, el medicamento a cada tiempo se liberaría de forma diferente y tendría un impacto negativo si se extrapolara al recorrido que presenta por el tracto gastrointestinal. De este modo, para la obtención de la bioequivalencia, se requiere valores de f2 comprendidos en el rango de 50 a 100, pero, se podría exceptuar este cálculo cuando más del 85 % de fármaco se disuelve en un tiempo no mayor a 15 min, como es el caso de la formulación B.

**Tabla 2** - Valor f2 de los productos innovador (A) y multifuente C

Tiempo	Q%		f2
	A	C	
5	83,5	65,0	42,3
10	91,6	75,0	
15	94,3	79,6	
20	96,4	83,5	
30	97,8	87,0	
45	100,4	90,9	



## Discusión

La correlación *in vitro-in vivo* permite predecir la respuesta del medicamento en el ser humano (*in vivo*), de acuerdo a los parámetros obtenidos de las pruebas *in vitro*, velocidad de disolución y cantidad de medicamento disuelto.<sup>(7,10,11)</sup> Las pruebas de disolución *in vitro* representan una herramienta fundamental en la evaluación de la calidad biofarmacéutica de medicamentos, así como también, sustituye la BE de múltiples medicamentos orales.<sup>(10)</sup> En efecto, son de utilidad en la simplificación de los procesos regulatorios, cuando se evidencia variación en la formulación.<sup>(6)</sup> La comparación entre los perfiles de disolución *in vitro* como parte de la evaluación de la BE, permiten establecer la intercambiabilidad entre el producto multifuente y el producto innovador.<sup>(3,5)</sup>

Los porcentajes disueltos de fármaco en un determinado tiempo, representarían la fracción de medicamento que podría acceder al torrente circulatorio para ejercer su acción terapéutica. Al respecto, la formulación C solo alcanza un 90,9 % a los 45 min, y uno de los factores que estaría afectando la liberación del medicamento es la calidad de los excipientes incorporados. Los excipientes se agregan a una formulación para lograr el peso de llenado deseado de una forma de dosificación, para mejorar la procesabilidad o para afectar el comportamiento de liberación del fármaco en el cuerpo. Estos complejos sistemas porosos sufren diferentes mecanismos cuando entran en contacto con fluidos fisiológicos. El comportamiento de un fármaco está influenciado principalmente por la liberación del polvo compacto, tal es así que, el proceso de desintegración es específicamente crítico para las formas de dosificación de liberación inmediata.<sup>(20)</sup>

En consecuencia, los desintegrantes son sustancias que promueven la liberación molecular de la forma de dosificación sólida en el medio de disolución o fluidos corporales. La desintegración eficiente es un requisito previo importante para garantizar la liberación de la sustancia activa y su buena biodisponibilidad.<sup>(21)</sup> Desintegrantes como crospovidona, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de

almidón representan materiales innovadores que permiten una desintegración más eficiente de la forma de dosificación en concentraciones más bajas, sin impacto negativo en la procesabilidad y las propiedades mecánicas de la forma de dosificación final.<sup>(22)</sup>

Un posible mecanismo de desintegración que se presentó en las formulaciones A y B para obtener 94,3 % y 99,1 % de fármaco disuelto a los 15 min, involucra la recuperación de la tensión, a consecuencia de forzar a las macromoléculas a una configuración metaestable debido al entrelazamiento de las cadenas de polímero o como resultado de la cristalización espontánea durante la compactación de una tableta. La energía almacenada puede liberarse como calor inmediatamente después de la compactación, o también, cuando el polímero entra en contacto con un medio de desintegración o fluido fisiológico. La hidratación del polímero genera una movilidad adecuada con la finalidad de recuperar la entropía, y con esto, se generaría su forma original. Por este motivo, la recuperación de la deformación se considera como un proceso viscoelástico reversible de deformación, es unidireccional y en sentido opuesto a la fuerza de compresión aplicada.<sup>(20,23)</sup>

Al mismo tiempo, el hinchamiento de la tableta representa el agrandamiento de las partículas, que acumulan presión, separan las partículas cercanas y provocan su rompimiento. El fluido de disolución ejerce una fricción en los poros, pero la intensidad puede ser baja, debido a los enlaces que se generan en el proceso de compactación, es así que, se hace necesario el uso de un agente desintegrante.<sup>(20,24)</sup>

De forma general, la recuperación de la tensión y el hinchamiento que se desarrolla dentro de la matriz porosa del comprimido, permite el desarrollo de microfisuras, aumenta el espacio poroso, y fácilmente ingresa el agua, acelera la hidratación de la tableta y, a su vez, la desintegración.<sup>(20,24)</sup>

Adicionalmente, la incorporación de lubricantes y surfactantes, así como el pH del medio de disolución y la solubilidad de la matriz afectarían el proceso de desintegración, por lo que es necesario validar las cantidades a utilizar en el área de investigación y desarrollo de la industria farmacéutica.<sup>(23,25)</sup>

Un aspecto importante a considerar en el proceso de manufactura, específicamente en la granulación húmeda, es la presencia de etanol como agente aglutinante, que puede influir significativamente en el tiempo de desintegración de las tabletas al afectar tanto la acción desintegrante en sí misma como la solubilidad del fármaco.<sup>(22,24,25)</sup>

El ED% en la formulación C presentó una variabilidad mayor al 10 % respecto a la formulación innovadora, que representaría una bioinequivalencia. Por otra parte, la formulación B se encuentra dentro del rango esperado, por tanto, se considerarían intercambiables, y en el caso de un medicamento clase I según el SCB, se establecería la sustitución de un estudio *in vitro* por *in vivo*.<sup>(9,10)</sup>

En el caso del cálculo del f2, solo se comparó la formulación C frente al innovador, porque su porcentaje de fármaco disuelto a los 15 min fue del 79,6 %, por ello, no se consideró como medicamento con disolución muy rápida, en el que se exceptúa realizar el análisis matemático de los perfiles disueltos según tiempos de muestreo. El valor de 42,3 no se encuentra en el rango esperado de 50 a 100 según organismos oficiales y confirmaría el resultado encontrado por la ED%. La formulación B resultó ser bioequivalente con el innovador y en los servicios farmacéuticos públicos y privados se puede ofrecer como una alternativa terapéutica, al demostrar en estudios *in vitro* su intercambiabilidad.

Finalmente, el estudio permite inferir diferencias significativas en el perfil de disolución del producto C, por lo que, solo el producto B, demostró ser bioequivalente al innovador y, por tal motivo, intercambiables. Las pruebas de disolución *in vitro* realizadas en las tabletas de KT, permiten asegurar la calidad del producto en la etapa de disolución, así como también, alcanzar eficacia terapéutica y seguridad del medicamento. Por tanto, a partir de los datos obtenidos, los pacientes peruanos tienen la posibilidad de acceder a un medicamento de menor costo, pero a la vez terapéuticamente efectivo con su innovador.

## Referencias bibliográficas

1. Lechat P. Interchangeability between generic reference products: limits of average bioequivalence methodology. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(6):777-87. DOI: [10.1007/s13318-022-00785-6](https://doi.org/10.1007/s13318-022-00785-6)
2. Miranda C, Aceituno A, Mendes G, Fernández M, Jung H, Cabrera M. Policy of multisource drug products in Latin America: Opportunities and challenges on the application of bioequivalence *in vitro* assays. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55:65-81. DOI: [10.1007/s43441-020-00191-7](https://doi.org/10.1007/s43441-020-00191-7)
3. Grande M, Taípe S, Villodas C, Rodríguez J, Moreno L. Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios *in vitro* de medicamentos multifuentes: Estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019;36(1):74-80. DOI: [10.17843/rpmesp.2019.361.3912](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.3912)
4. Araujo L, Seoane E, Montagne M. Effect of free trade agreements on pharmaceutical market competition: The case of the 2009 US-Peru free trade agreement and its implementation as national drug policy. *Health Policy OPEN.* 2021; 2:100039. DOI: [10.1016/j.hpopen.2021.100039](https://doi.org/10.1016/j.hpopen.2021.100039)
5. Ahmad N. Converging generic drug product development: bioequivalence design and reference product selection. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(11):1335-55. DOI: [10.1007/s40262-020-00912-z](https://doi.org/10.1007/s40262-020-00912-z)
6. Weise M. From bioequivalence to biosimilars: How much do regulators dare?. *Z Evid Fort bild Qual Gesundheitswes.* 2019;140:58-62. DOI: [10.1016/j.zefq.2018.12.001](https://doi.org/10.1016/j.zefq.2018.12.001)
7. Food and Drugs Administration. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de Liberación inmediata. Rockville: Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER); 1997 [acceso 11/07/2023]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
8. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth Report. Geneva: WHO; 2006. (WHO Technical

- Report Series 937). [acceso 11/07/2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf)
9. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; Committee for Proprietary Medical Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London: EMEA; 2000 [acceso 11/07/2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-note-guidance-investigation-bioavailability-bioequivalence_en.pdf)
10. Ono A, Kurihara R, Terada K, Sugano K. Bioequivalence dissolution test criteria for formulation development of high solubility-low permeability drugs. ChemPharm Bull (Tokyo). 2023;71(3):213-19. DOI: [10.1016/10.1248/cpb.c22-00685](https://doi.org/10.1016/10.1248/cpb.c22-00685)
11. Li M, Zhang X, Wu D, Anand O, Chen H, Raines K, Yu L. Understanding *in vivo* dissolution of immediate release (IR) solid oral drug products containing weak acid BCS Class 2 (BCS Class 2a) drugs. AAPS J. 2021;6(23):113. DOI: [10.1208/s12248-021-00639-0](https://doi.org/10.1208/s12248-021-00639-0)
12. Sinha V, Kumar R, Singh G. Ketorolac tromethamine formulations: an overview. Expert Opin Drug Deliv. 2009; 6(9):961-75. DOI: [10.1517/17425240903116006](https://doi.org/10.1517/17425240903116006)
13. Lindenbergh M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. Eur J PharmBiopharm. 2004;58(2):265-78. DOI: [10.1016/j.ejpb.2004.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.001)
14. Charalabidis A, Sfouni M, Bergström C, Macheras P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. Int. J. Pharm. 2019;566:264-81. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2019.05.041](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.041)
15. The United States Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América: Formulario Nacional, Compendios de normas oficiales. USP 44 – NF 39. Rockville [EEUU]: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. 2022.
16. Shetu A, Sharmin S, Rony S, Moni F, Samaddar P, Sohrad M. Formulation and pharmacopoeial quality evaluation of ketorolac tromethamine IR tablet and

comparison with marketed product. J. Appl. Pharm. Sci. 2019;5(9):82-7. DOI: [10.7324/JAPS.2019.90510](https://doi.org/10.7324/JAPS.2019.90510)

17. Yoshida H, Shibata H, Ken – Ichi I, Goda Y. Comparison of dissolution similarity assessment methods for products with large variations:  $f_2$  statistics and model-independent multivariate confidence region procedure for dissolution profiles of multiple oral products. Biol Pharm Bull. 2017;40(5):722-25. DOI: [10.1248/bpb.b16-00904](https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00904)

18. Wang Y, Snee R, Keyvan G, Muzzio F. Statistical comparison of dissolution profiles. Drug Dev Ind Pharm. 2016;42(5):796-807. DOI: [10.3109/03639045.2015.1078349](https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1078349)

19. Hoffelder T. Comparison of dissolution profiles: A statistician's perspective. Ther Innov Regul Sci. 2018;52(4):423-429. DOI: [10.1177/2168479017749230](https://doi.org/10.1177/2168479017749230)

20. Markl D, Zeitler A. A review of disintegration mechanisms and measurement techniques. Pharm Res. 2017;34(5):890-917. DOI: [10.1007/s11095-017-2129-z](https://doi.org/10.1007/s11095-017-2129-z)

21. Gajdziok J. Superdisintegrants used in Pharmaceutical technology. Ceska Slov Farm. 2018;67(2):59-65. PMID: [30189734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30189734/)

22. Bisharat L, Alkhatib H, Muhaisen S, Quodbach J, Blaibleh A, Cespi M, *et al.* The influence of ethanol on superdisintegrants and on tablets disintegration. Eur J PharmSci. 2019; 129:140-7. DOI: [10.1016/j.ejps.2019.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.01.004)

23. Hernández-Torres J, Melgoza-Contreras L. Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2014;43(2):234-47. DOI: [10.15446/rcciquifa.v43n2.54211](https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v43n2.54211)

24. Tran P, Tran T. Recent strategic developments in the use of superdisintegrants for drug delivery. Curr Pharm Des. 2020;26(6):701-9. DOI: [10.2174/138161282666620012212462](https://doi.org/10.2174/138161282666620012212462)

25. Berkenkemper S, Keizer H, Lindenberg M, Szepes A, Kleinebudde P. Functionality of disintegrants with different mechanisms after roll compaction. Int J Pharm. 2020;30(584):119434. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119434](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119434)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Eduard Diego Alonso Aroca Sevillano.

*Análisis formal:* Eduard Diego Alonso Aroca Sevillano, Ericson Felix Castillo Saavedra.

*Metodología:* Eduard Diego Alonso Aroca Sevillano, Ericson Felix Castillo Saavedra.

*Visualización:* Eduard Diego Alonso Aroca Sevillano.

*Redacción borrador original:* Ericson Felix Castillo Saavedra, Cecilia Elizabeth Reyes Alfaro, Verónica Yamilet Coronel Vega.

*Redacción, revisión y edición:* Ericson Felix Castillo Saavedra, Cecilia Elizabeth Reyes Alfaro.