



# Desarrollo de formulaciones de tabletas de ketorolaco trometamina

Development of formulations of Ketorolac Tromethamine tablets

GLEIDYS A. ANDRADE ACOSTA<sup>1</sup>, LEIDY N. OSTOS RAMÍREZ<sup>2</sup>,

MARIALEJANDRA UZCÁTEGUI BACCO<sup>3</sup>, MARISABEL BOR<sup>4</sup>

## Resumen

Se desarrolló y se realizaron la evaluación y la selección de la mejor formulación de tabletas de ketorolaco trometamina de 20 mg, utilizando diferentes agentes desintegrantes. El objetivo principal fue identificar la formulación con las mejores características de calidad que cumpliera con las especificaciones de la USP 47 y fuera apta para la fabricación a gran escala. Para ello, se diseñaron y elaboraron seis formulaciones distintas mediante el método de compresión directa, variando el tipo de desintegrante (Croscarmelosa sódica y almidón de maíz pregelatinizado) y sus concentraciones de uso. Posteriormente, se compararon exhaustivamente las propiedades y características tanto de las mezclas previas como de las tabletas resultantes. Las evaluaciones incluyeron análisis granulométricos, densidades, humedad, ángulo de reposo, apariencia, fuerza de ruptura, friabilidad, tiempo de desintegración, datos como la uniformidad de peso y el contenido de principio activo, y perfiles de disolución. Los hallazgos revelaron diferencias significativas en el rendimiento de los desintegrantes. La croscarmelosa sódica demostró ser más efectiva en la desintegración y mejoró la dureza y la friabilidad a mayores concentraciones, destacando la formulación con 10% (CF3) por su perfil equilibrado. Aunque el almidón pregelatinizado mostró buena uniformidad de peso y baja friabilidad, sus tiempos de desintegración fueron más prolongados. La evaluación comparativa permitió seleccionar la formulación que cumple con los estándares de calidad y es apta para la producción a gran escala, lo que proporcionó información valiosa para la optimización de procesos.

**Palabras clave:** Ketorolaco trometamina, tabletas, preparaciones farmacéuticas, excipientes, agentes desintegrantes, carboximetilcelulosa sódica, almidones

## Abstract

It was developed and performed the evaluation and selection of the best formulation of Ketorolac Tromethamine 20 mg tablets, using different disintegrating agents. The main objective was to identify the formulation with the best quality characteristics that complied with USP 47 (Jun 2024) and was suitable for large-scale manufacturing. To achieve this, six formulations were designed and prepared by direct compression, varying the type of disintegrant (Croscarmellose Sodium and Pregelatinized Corn Starch) and their concentrations. Subsequently, the properties and characteristics of both the premixes and the resulting tablets were thoroughly compared. Evaluations included particle size analysis, densities, moisture, angle of repose, appearance, breaking strength, friability, disintegration time, and data such as weight uniformity, active ingredient content, and dissolution profiles. The findings revealed significant differences in the performance of the disintegrants. Croscarmellose sodium was more effective in disintegration and improved hardness and friability at higher concentrations, with the 10% (CF3) formulation standing out for its balanced profile. Although the pregelatinized starch offered good weight uniformity and low friability, its disintegration time was longer than that of the pregelatinized starch. The comparative evaluation enabled the selection of a formulation that meets quality standards and is suitable for large-scale production, providing valuable information for process optimization.

**Keywords:** Ketorolac Tromethamine, tablets, pharmaceutical preparations, excipients, disintegrating agents, carboxymethylcellulose sodium, starches

Facultad de Farmacia "Dr. Jesús María Bianco", Mención Tecnología Industrial Farmacéutica. Laboratorio de Análisis de Medicamentos. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correspondencia: chachi.uzcategui@gmail.com

Orcid: <sup>1</sup>[0009-0004-3994-5316](#) <sup>2</sup>[0009-0000-5247-6586](#)

<sup>3</sup>[0009-0005-7182-1214](#) <sup>4</sup>[0009-0009-4422-9054](#)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2025.88.2.18](#)

Disponible: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff)

Recepción: 22/10/2025

Aprobación: 04/11/2025

## Introducción

Las tabletas representan la forma farmacéutica sólida más prevalente en la industria debido a su conveniencia, costoefectividad y facilidad de administración (USP 42, 2024; Aulton, 2018). Sin embargo, su éxito terapéutico y la seguridad dependen críticamente de la selección optimizada de excipientes, que determinan la velocidad y la extensión de la liberación del principio activo. De hecho, la importancia de esta selección constituye un factor crítico para la eficacia clínica (Niazi, 2004).

El presente estudio se centra en el desarrollo de formulaciones de Ketorolaco Trometamina de 20 mg, un potente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado para el manejo del dolor moderado a severo (Sweetman. Martindale, 2017). Dada su elevada potencia, la garantía de una liberación rápida y de una biodisponibilidad predecible resulta crucial, especialmente al considerar la adaptación posológica en poblaciones vulnerables. Este principio activo, perteneciente a los AINEs, tiene una acción analgésica potente, comparable a la de los opioides leves, pero sin sus efectos sedantes. Por ello, su formulación debe garantizar una liberación inmediata y una absorción consistente para evitar fluctuaciones plasmáticas que puedan comprometer la seguridad, especialmente en pacientes sensibles. Así, el estudio de Brocks (1992) destacó que el ketorolaco tiene una biodisponibilidad oral cercana al 100%, lo que implica que pequeñas variaciones en la dosis o en la liberación pueden tener efectos clínicos significativos. En Venezuela el ketorolaco está clasificado como

medicamento vital para el tratamiento del dolor agudo, según el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (INH, 2022. [https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/20240606083958\\_1550.pdf](https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/20240606083958_1550.pdf)), lo que subraya la necesidad de asegurar la bioequivalencia de los productos genéricos a través de rigurosos ensayos *in vitro* e *in vivo* (Farzana y col., 2017; Aroca, 2024). En tal sentido, este trabajo tiene como objetivo comparar directamente el impacto de los agentes desintegrantes sobre las características fisicoquímicas y los perfiles de disolución. Este enfoque representa un cambio importante en el desarrollo de tabletas por compresión directa, donde el objetivo principal es garantizar una desintegración rápida y consistente que favorezca la liberación inmediata del principio activo, como el ketorolaco trometamina. La metodología actual se diferencia de estudios previos como el de Villafuerte Robles (2011) al centrarse en el papel crítico de los desintegrantes, evaluando croscarmelosa sódica (superdesintegrante de alta capacidad de hinchamiento) y almidón pregelatinizado(desintegrante convencional), en diversas concentraciones para optimizar la liberación del fármaco. La elaboración se realiza mediante el eficiente método de compresión directa, cuya preferencia en la industria farmacéutica radica en su estabilidad y economía, lo cual ha sido documentado por Aulton y Taylor (2017) (Desai y col., 2016). La justificación de este estudio radica en la necesidad de identificar la formulación óptima que garantice la calidad, cumpla con los estándares farmacopeicos (USP) y permita una bioequivalencia fiable, mejorando así la disponibilidad de un medicamento esencial.

## Materiales y Métodos

### MATERIALES Y EQUIPOS

**Materias Primas:** Se utilizó Ketonolaco Trometamina (Acromax Laboratorio Químico Farm.) como principio activo. Los agentes desintegrantes fueron Croscarmelosa Sódica (Blanver Farmaquímica Ltda.) y Almidón de Maíz Pregelatinizado (Pharmetique Labs S.A.), ambos de grado farmacéutico. El resto de los excipientes incluyó celulosa microcristalina (Avicel® PH-102), lactosa monohidratada, talco, dióxido de titanio y estearato de magnesio.

**Equipamiento Principal:** Los equipos utilizados abarcaron una tableteadora rotativa Stokes RB2 Modelo 900-512-1, equipos para tamizado (Tyler) y equipos específicos para los ensayos como desintegrador, durómetro manual y friabilador (Van-Kel Industries Inc.).

### Diseño Experimental

Se desarrollaron seis formulaciones (peso teórico objetivo: 150 mg) mediante la variación del tipo y la concentración del agente desintegrante, manteniendo constante la dosis de Ketonolaco Trometamina (20 mg por tableta) (Pinillos y Lopera, 2009). Las formulaciones se dividieron en dos series:

**Serie CF (Croscarmelosa Sódica):** CF1 (2%), CF2 (5%) y CF3 (10%).

**Serie AF (Almidón Pregelatinizado):** AF1 (5%), AF2 (7.5%) y AF3 (10%).

Las concentraciones seleccionadas corresponden al rango de uso común de estos excipientes.

### ELABORACIÓN Y ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

#### Proceso de Manufactura

La elaboración de las tabletas se realizó mediante el método de compresión directa, preferido por su eficiencia y estabilidad. Para ello, todas las materias primas se pesaron individualmente. Los componentes, a excepción del estearato de magnesio (tamizado a través de malla #100), se tamizaron a través de una malla #30. Los componentes se mezclaron inicialmente por 10 minutos.

Posteriormente, se añadió el lubricante (estearato de magnesio) y se realizó una mezcla final suave durante 3 minutos.

#### ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN DE LAS MEZCLAS DE POLVO

Las propiedades de flujo y compresibilidad de las mezclas se evaluaron con métodos convencionales:

**Densidad Aparente y Compactada:** Determinadas para calcular el Índice de Carr y el Índice de Hausner (métodos clásicos).

**Análisis Granulométrico:** Realizado por tamizado en seco para establecer la distribución del tamaño de partícula.

**Ángulo de Reposo:** Medido por el método del embudo fijo para evaluar la fluididad del polvo.

#### COMPRESIÓN

Las mezclas de polvo se comprimieron en la tableteadora rotativa mediante punzones cóncavos de 8 mm. La compresión se ajustó para obtener un

peso de 150 mg ± 10% y una fuerza de ruptura objetivo de 4-8 Kp.

#### EVALUACIÓN, CARACTERIZACIÓN Y COMPARACIÓN

Las tabletas obtenidas fueron sometidas a ensayos fisicoquímicos para verificar el cumplimiento de los estándares de calidad.

##### EVALUACIÓN FISICOQUÍMICA DE TABLETAS

**Uniformidad de Peso:** Determinada según la USP, Capítulo General (905) (Método de Variación de Peso), evaluando 10 tabletas por lote y calculando el peso promedio.

**Diámetro, Espesor y Fuerza de Ruptura:** Medidos en 10 tabletas por triplicado utilizando un vernier digital y un durómetro manual, respectivamente.

**Friabilidad:** Evaluada en aproximadamente 40 tabletas (o equivalente a 6,5000 g) en un friabilador (100 revoluciones/4 minutos). El límite de pérdida de peso no debía exceder el 1,0% (USP 47, Capítulo General (1216)) ([https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/general-chapter/g06\\_pfира\\_32\\_2\\_2006.pdf](https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/general-chapter/g06_pfира_32_2_2006.pdf)).

**Contenido de Humedad:** Determinado por la Pérdida por Secado (LOD).

##### CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO Y DISOLUCIÓN

**Contenido de Principio Activo (Valoración):** El Ketorolaco Trometamina fue cuantificado en 10 tabletas de las formulaciones más prometedoras,

mediante el método analítico descrito en la USP 47. El rango de aceptación fue del 90,0 % al 110,0 %.

**Perfiles de Disolución:** Se realizó un estudio de disolución comparativa frente a un producto de referencia comercial, siguiendo el método de la USP 47 para Tabletas de Ketorolaco Trometamina (Capítulo General (711)). La cuantificación del fármaco liberado se realizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (por sus siglas en inglés, *High-Performance Liquid Chromatography*).

#### Análisis Estadístico y Criterio de Selección

El análisis estadístico de los perfiles de disolución se realizó utilizando el método de modelo independiente recomendado por la FDA (1997), calculando el Factor de Diferencia (f1) y el Factor de Similitud (f2):

**Factor de Diferencia (f1):** Aceptación  $0 \leq f1 \leq 15$ .

**Factor de Similitud (f2):** Aceptación  $50 \leq f2 \leq 100$ .

La formulación se consideró estadísticamente similar (bioequivalente *in vitro*) si cumplía con ambos criterios. La selección de la formulación óptima se basó en el cumplimiento de todas las especificaciones de calidad farmacopeicas y la demostración de un perfil de disolución bioequivalente al del producto de referencia, el cual fue el de marca comercial fabricado y distribuido en Venezuela por un reconocido laboratorio nacional.

## Resultados

Evaluando el desempeño de seis formulaciones de tabletas de Ketorolaco Trometamina de 20 mg, divididas en dos series: tres formulaciones con Croscarmelosa Sódica (CF1, CF2, CF3) y tres con Almidón Pregelatinizado (AF1, AF2, AF3) como desintegrantes, se obtuvieron los siguientes resultados:

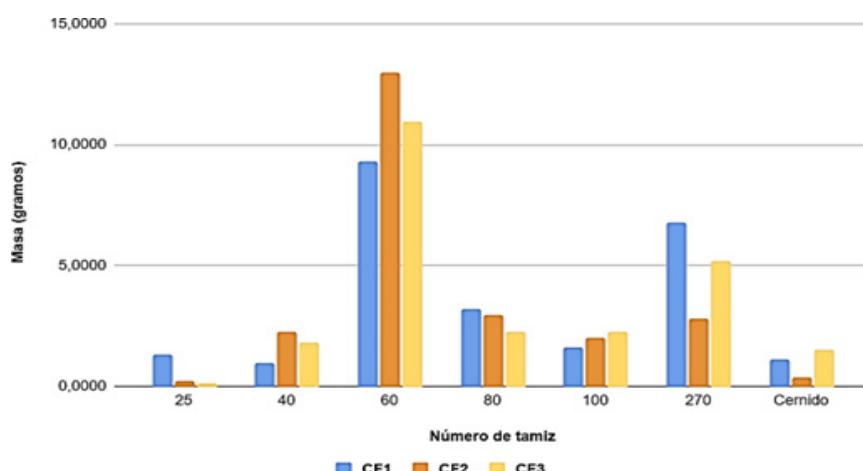
### ENSAYOS DE PREFORMULACIÓN DE MEZCLAS DE POLVOS

#### Densidad aparente y compactada, Índice de Carr y Hausner:

Las formulaciones con almidón de maíz pregelatinizado (Serie AF) mostraron una robustez más consistente en estos parámetros, lo que sugiere características de flujo y compresibilidad superiores en comparación con la Serie CF.

#### Análisis Granulométrico

Hubo variabilidad en la distribución del tamaño de partícula entre las seis formulaciones. AF2 y CF2, en particular, presentaron una concentración favorable de partículas de tamaño medio (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Gráfico de distribución granulométrica de las mezclas CF1, CF2 y CF3.

Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales.

## Ángulo de Reposo (Fluidez)

La adición del lubricante (estearato de magnesio) afectó negativamente la fluidez en la mayoría de las formulaciones (especialmente en CF2, CF3 y en toda la Serie AF), lo que indica una posible interacción o una concentración subóptima del lubricante.

## Contenido de Humedad

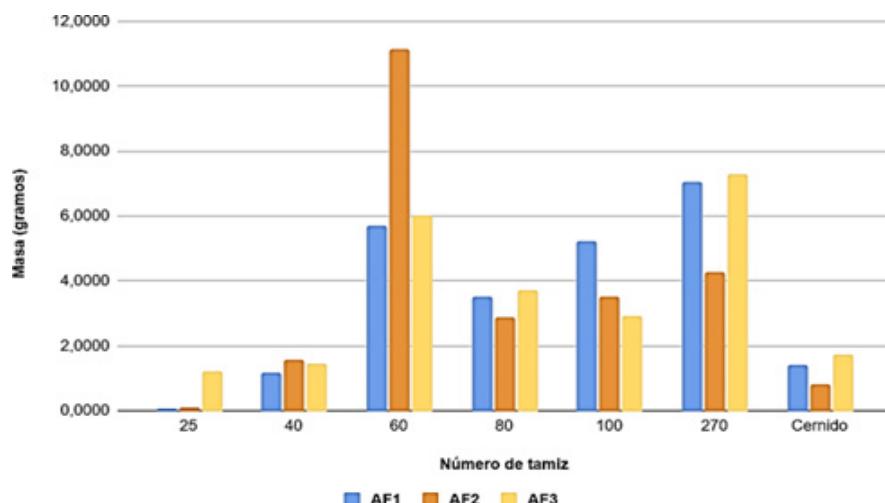
El contenido de humedad aumentó directamente con la concentración de ambos desintegrantes, lo que refleja su naturaleza higroscópica. La uniformidad entre los lotes fue buena, pero los niveles elevados pueden afectar la fluidez y la estabilidad.

### CONTROLES EN PROCESO Y PRODUCTO TERMINADO

#### Control de Peso

#### Formulación de Croscarmelosa sódica

La formulación CF3 (Croscarmelosa sódica al 10 %) mostró una excelente uniformidad de peso, con un peso promedio de 0,150 g, que coincidió con el objetivo (Tabla I). Todas las tabletas individuales se mantuvieron dentro de

**Figura 2.** Gráfico de distribución granulométrica de las mezclas AF1, AF2 y AF3.

Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

un estrecho rango de aceptación de  $\pm 3,13\%$  (Figuras 3, 4 y 5).

#### *Formulación de almidón de maíz pregelatinizado*

La Formulación AF2 (Almidón Pregelatinizado 7,5%) mostró una muy

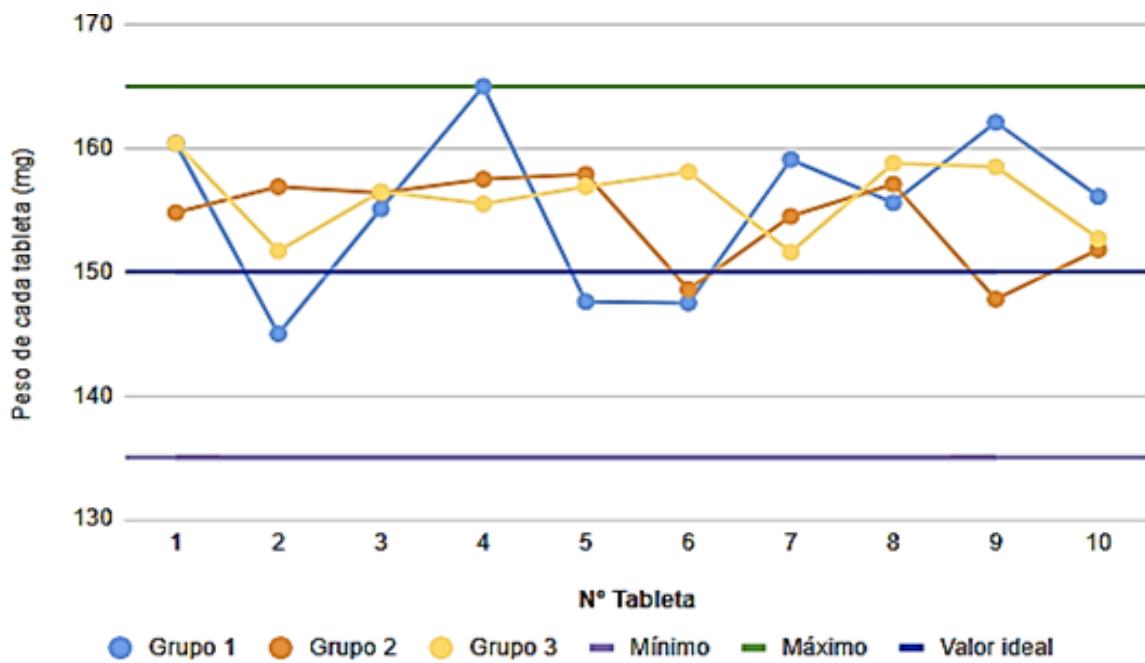
buenas uniformidad de peso dentro del lote, pero su peso promedio (0,161 g) fue notablemente superior al objetivo (0,150 g), lo que indica la necesidad de ajustar la calibración del equipo (Tabla II). En general, todas las formulaciones estuvieron dentro de los límites de

**Tabla I.**

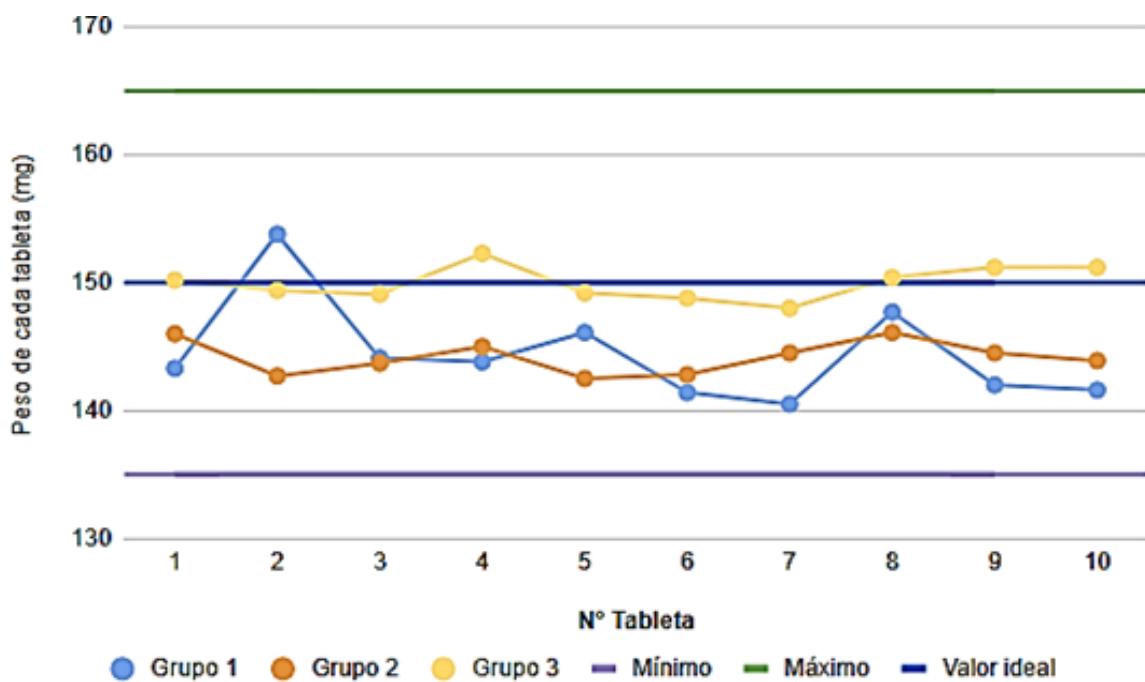
Resultados de control de peso para las tabletas de CF1, CF2 y CF3

Tableta	CF1 - FORMULACIÓN CROSCARMELOSA SÓDICA (2%) - CONTROL DE PESO (mg)			CF2 - FORMULACIÓN CROSCARMELOSA SÓDICA (5%) - CONTROL DE PESO (mg)			CF3 - FÓRMULACIÓN CROSCARMELOSA SÓDICA (10%) - CONTROL DE PESO (mg)		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	160,40	154,80	160,40	143,30	146,00	150,20	150,40	157,50	153,00
2	145,00	156,90	151,70	153,80	142,70	149,40	148,00	150,20	151,30
3	155,10	156,40	156,50	144,10	143,70	149,10	150,20	151,30	151,60
4	165,00	157,50	155,50	143,80	145,00	152,30	147,60	151,30	154,50
5	147,60	157,90	156,90	146,10	142,50	149,20	149,90	151,60	151,30
6	147,50	148,60	158,10	141,40	142,80	148,80	143,80	152,90	152,40
7	159,10	154,50	151,60	140,50	144,50	148,00	149,30	152,80	152,00
8	155,60	157,10	158,80	147,70	146,10	150,40	146,30	153,10	151,40
9	162,10	147,80	158,50	142,00	144,50	151,20	146,50	153,90	150,40
10	156,10	151,80	152,70	141,60	143,90	151,20	149,20	150,20	152,20
Promedio (mg)	155,35	154,33	156,07	144,43	144,17	149,98	148,12	152,48	152,01
DE (mg)	6,73	3,70	3,12	3,97	1,30	1,32	2,11	2,16	1,13
Varianza (mg)	45,31	13,72	9,76	15,73	1,68	1,74	4,46	4,65	1,28

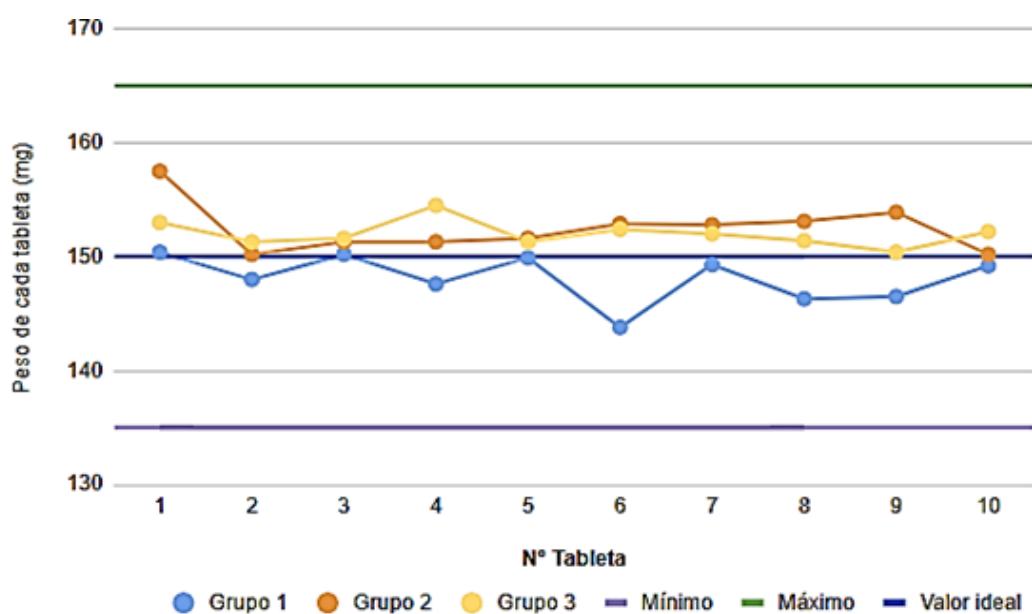
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales



**Figura 3.** Gráfico de control de peso de la mezcla CF1.  
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales



**Figura 4.** Gráfico de control de peso de la mezcla CF2.  
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales



**Figura 5.** Gráfico de control de peso de la mezcla CF3. Fuente:  
Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

aceptación de la USP para la uniformidad de peso (Figura 6, 7 y 8).

#### Diámetro y espesor

Las formulaciones con almidón pregelatinizado (Serie AF) mostraron una uniformidad de diámetro superior. En contraste, las formulaciones con croscarmelosa sódica, aunque

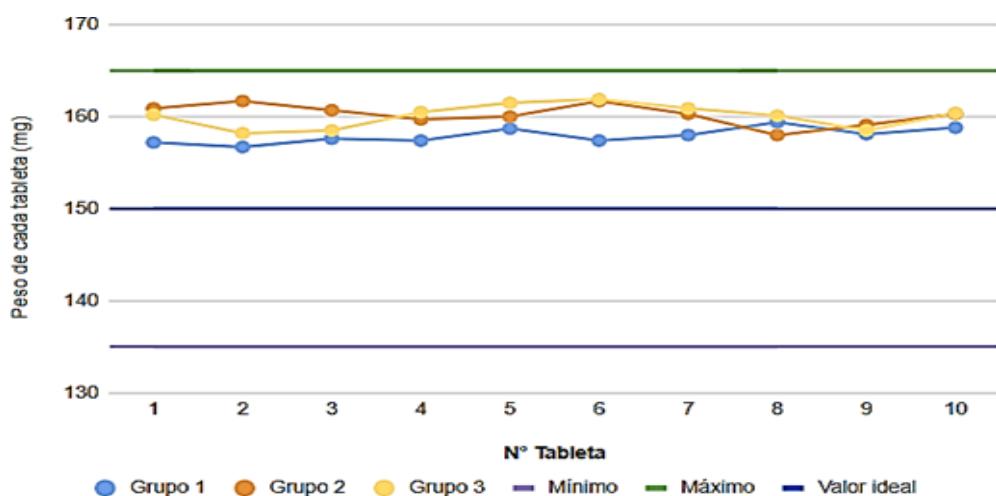
generalmente uniformes, mostraron una variabilidad puntual en CF2. En cuanto al espesor, en CF se obtuvieron tabletas más delgadas a mayor concentración de desintegrante debido a la compresibilidad de la croscarmelosa, mientras que para AF resultó en tabletas más gruesas por el mayor volumen del almidón. El proceso de compresión directa aseguró una

**Tabla II.**

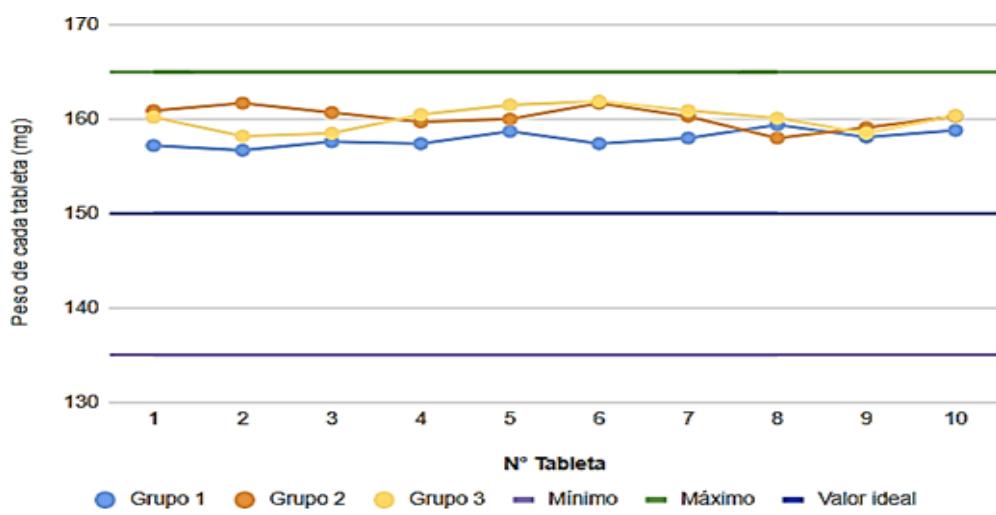
Resultados de control de peso para las tabletas de AF1, AF2 y AF3

Tableta	AF1 (5%) - CONTROL DE PESO (mg)			AF2 (7,5%) - CONTROL DE PESO (mg)			AF3 (10%) - CONTROL DE PESO (mg)		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	153,50	155,00	155,50	157,20	160,90	160,20	156,10	161,80	161,80
2	153,20	153,60	154,50	156,70	161,70	158,20	157,30	162,80	158,50
3	153,60	154,60	151,40	157,60	160,70	158,50	159,10	161,20	159,90
4	154,00	154,60	154,80	157,40	159,70	160,50	158,50	162,20	161,40
5	153,20	156,30	153,70	158,70	160,00	161,50	157,50	158,10	160,40
6	154,30	155,90	150,70	157,40	161,70	161,90	150,80	157,80	161,80
7	154,00	154,00	154,40	158,00	160,30	160,90	159,40	160,80	159,70
8	154,80	152,40	153,40	159,40	158,00	160,10	151,70	160,60	161,20
9	153,10	154,10	156,30	158,10	159,10	158,50	157,90	159,70	160,60
10	154,70	154,20	151,10	158,80	160,30	160,40	158,90	159,40	161,50
Promedio (mg)	153,84	154,47	153,58	157,93	160,24	160,07	156,72	160,44	160,68
DE (mg)	0,59	1,11	1,92	0,79	1,13	1,28	2,89	1,68	1,07
Varianza (mg)	0,385	1,242	3,704	0,696	1,287	1,647	9,304	2,814	1,153

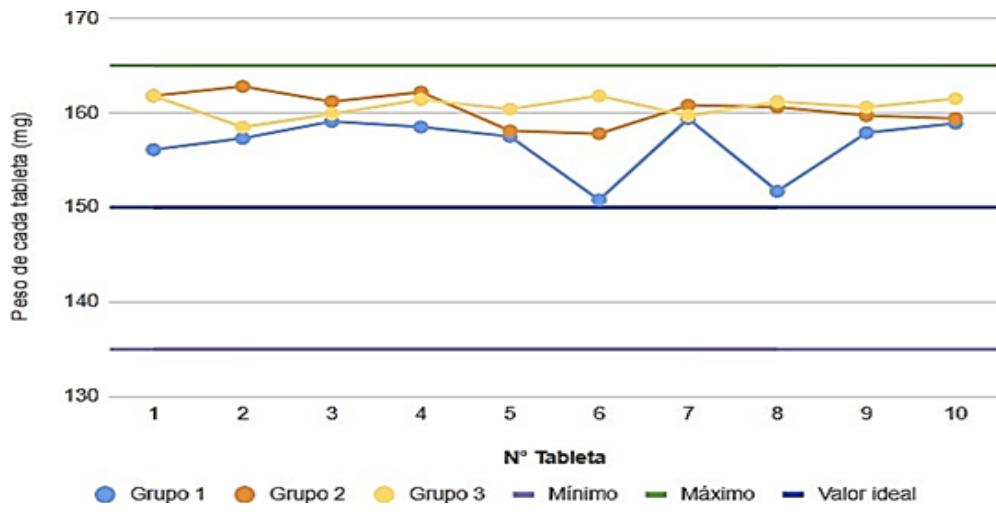
Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

**Figura 6.** Gráfico de control de peso de la mezcla AF1.

Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

**Figura 7.** Gráfico de control de peso de la mezcla AF2.

Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

**Figura 8.** Gráfico de control de peso de la mezcla AF3.

Fuente: Datos propios obtenidos en el Laboratorio de Procesos Industriales

alta uniformidad del espesor en cada formulación.

#### *Evaluación de Propiedades Físicas de las Tabletas*

**Apariencia:** Todas las tabletas producidas presentaron una apariencia consistente. Se obtuvieron tabletas redondas, biconexas, de color blanco uniforme, no recubiertas y sin ranura, con un diámetro de 8 mm.

**Tiempo de Desintegración:** La croscarmelosa sódica (Serie CF) fue significativamente más efectiva como desintegrante, con CF3 presentando el tiempo de desintegración más rápido y consistente. Las formulaciones con almidón pregelatinizado (Serie AF) presentaron tiempos de desintegración más prolongados y una mayor variabilidad, lo que indica menor eficiencia.

**Fuerza de Ruptura (Dureza):** La Croscarmelosa sódica (Serie CF) mostró una relación directa y positiva con la dureza al aumentar su concentración, con CF3 ofreciendo la mayor resistencia y buena uniformidad. Las formulaciones con almidón pregelatinizado presentaron una relación menos lineal, y AF3, la de mayor concentración, mostró la menor dureza general.

**Friabilidad:** Todas las formulaciones produjeron tabletas dentro de los límites de friabilidad aceptables. Las formulaciones AF destacaron por su consistencia y su baja friabilidad en todo el rango de concentración. Las formulaciones CF, aunque con mayor friabilidad inicial en CF1, mejoraron drásticamente a dosis elevadas (CF2 y CF3).

#### *Uniformidad de Contenido*

- La formulación CF3 (Croscarmelosa sódica 10%) exhibió una uniformidad de contenido con un promedio de 19,9 mg, con un %RSD de 1,33%, muy cercano al objetivo de 20 mg
- La Formulación AF2 (Almidón Pregelatinizado 7,5 %) mostró uniformidad de contenido, con un promedio de 20,72 mg y un %RSD de 2,67 %, aunque con una dispersión ligeramente mayor.

#### *Perfiles de Disolución y Bioequivalencia in vitro*

Se compararon los perfiles de disolución de CF3 y AF2 frente a un producto de referencia (Tabla III).

#### **Formulación CF3 vs. Referencia**

- Similitud alcanzada en Buffer Acetato pH 4,5, Buffer Fosfato pH 6,8 y Agua Purificada ( $f_1 < 15$  y  $f_2 > 50$ )
- No fue similar en HCl 0,1N ( $f_1 > 15$  y  $f_2 < 50$ )

#### **Formulación AF2 vs. Referencia**

- Similitud solo alcanzada en Buffer Acetato pH 4,5 ( $f_1 < 15$  y  $f_2 > 50$ )
- No fue similar en HCl 0,1N, Buffer Fosfato pH 6,8 ni Agua Purificada.

#### **CF3 vs. AF2**

- Similitud solo en HCl 0,1N
- No fueron similares en Buffer Acetato pH 4,5, Buffer Fosfato pH 6,8 ni Agua Purificada.

**Tabla III.**

Factores de diferencia y similitud en los cuatro medios comparativos de las muestras de Ketorolaco Trometamina CF3, AF2 y referencia

<b>Factor F1 y F2 para las formulaciones CF3 y AF2</b>				
<b>Medio de Disolución</b>	<b>Comparación</b>	<b>Factor f1 (Límite ≤ 15)</b>	<b>Factor f2 (Límite ≥ 50)</b>	<b>Similares</b>
HCl 0.1N	CF3 vs Ref	24,67	35,11	NO
Buffer Acetato pH 4.5	CF3 vs Ref	3,36	77,73	SI
Buffer Fosfato pH 6.8	CF3 vs Ref	6,16	63,77	SI
Agua purificada	CF3 vs Ref	4,14	73,22	SI
HCl 0.1N	AF2 vs Ref	27,86	32,58	NO
Buffer Acetato pH 4.5	AF2 vs Ref	9,80	54,18	SI
Buffer Fosfato pH 6.8	AF2 vs Ref	13,99	41,34	NO
Agua purificada	AF2 vs Ref	19,36	38,41	NO
HCl 0.1N	CF3 vs AF2	4,23	77,12	SI
Buffer Acetato pH 4.5	CF3 vs AF2	12,96	48,15	NO
Buffer Fosfato pH 6.8	CF3 vs AF2	16,64	40,38	NO
Agua purificada	CF3 vs AF2	17,98	40,33	NO

Leyenda: F1: Factor de diferencia; F2: Factor de similitud; Ref: Producto de referencia

Los resultados de disolución sugieren que CF3 presenta un perfil *in vitro* más consistente con el de referencia en múltiples medios, en comparación con AF2.

## Discusión

El desarrollo de formulaciones de ketorolaco trometamina mediante compresión directa implica una cuidadosa elección de excipientes, especialmente del desintegrante, que facilita la ruptura de la tableta en el tracto gastrointestinal. Esto permite que el principio activo se libere rápidamente, un factor crítico para la bioequivalencia, lo cual resulta esencial en medicamentos de acción rápida, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los ensayos de preformulación revelaron que el proceso de compresión directa fue viable, aunque la adición de lubricante afectó negativamente la fluidez en varias mezclas, lo que constituye un aspecto a considerar en la optimización industrial. El rendimiento de las tabletas mostró la superioridad de la croscarmelosa sódica (Serie CF) frente al almidón de maíz pregelatinizado (Serie AF). La formulación CF3 (10 % de croscarmelosa sódica) presentó el tiempo de desintegración más rápido y la mayor dureza, sin comprometer la friabilidad, lo que confirma el beneficio de emplear un superdesintegrante en este tipo de formulación. En contraste, las formulaciones con almidón pregelatinizado presentaron tiempos de desintegración más prolongados.

El perfil de disolución fue el criterio determinante, ya que es una herramienta *in vitro* que permite anticipar el comportamiento del fármaco *in vivo*. La formulación CF3 mostró ser similar al producto de referencia en tres de los cuatro medios farmacopeicos evaluados (pH 4,5, pH 6,8 y agua purificada). Una similitud en al menos tres medios farmacopeicos sugiere que las condiciones fisiológicas no alterarán significativamente la liberación del fármaco. Esta consistencia entre tres medios fortalece la previsibilidad de la bioequivalencia, aunque se requerirían estudios clínicos para confirmarla. La Formulación CF3 se selecciona como la óptima, cumpliendo con los estándares de calidad de la USP y mostrando el mejor desempeño en la fabricación a gran escala.

## Conclusiones y recomendaciones

El desarrollo y la evaluación de las formulaciones de Ketonolaco Trometamina revelaron diferencias clave entre los desintegrantes estudiados, lo que culminó en la selección de la Formulación CF3 (Crocarmelosa Sódica 10%) como la de mejor desempeño. Esta formulación exhibió, en cuanto a la evaluación de sus propiedades físicas, una rápida desintegración, lo cual es esencial para la pronta liberación del fármaco, y una alta fuerza de ruptura, así como una baja friabilidad, lo que asegura la integridad y robustez de la tableta durante su manipulación. Se obtuvo uniformidad en el contenido del principio activo, con una dispersión muy baja, lo cual es indispensable para asegurar la precisión de la dosis en cada tableta. Además, su perfil de disolución *in vitro* fue altamente similar al del producto de referencia en la

mayoría de los medios, lo que constituye un indicador crucial para predecir la bioequivalencia.

En cuanto a la granulometría, la Formulación CF2 (Crocarmelosa sódica 5%) destacó por su distribución deseable de tamaño de partícula, lo que favorece una mejor fluidez y empaquetamiento, mientras que la AF3 (Almidón Pregelatinizado 10%) fue la más desafiante por su alta proporción de polvos finos. A pesar de que la Crocarmelosa Sódica en CF3 presentó desafíos iniciales de fluidez durante la preformulación al añadir el lubricante, sus propiedades superiores en la tableta final, particularmente su eficiencia como desintegrante, demuestran el gran potencial de este excipiente.

En contraste, las formulaciones con almidón pregelatinizado (Serie AF), si bien ofrecieron buena fluidez y friabilidad en etapas preliminares, requieren una optimización considerable de sus tiempos de desintegración y de la fuerza de ruptura. Esto es fundamental para que puedan competir con el rendimiento integral y la precisión que se logra con la crocarmelosa sódica.

Este estudio enfatiza la importancia de comprender a fondo cómo los excipientes interactúan y afectan el rendimiento del producto a lo largo de todo el proceso de desarrollo de las formulaciones. Es importante considerar estas interacciones desde las etapas de preformulación, para diseñar tabletas que no solo sean estables, sino que también liberen el fármaco de manera efectiva. Para avanzar con la formulación CF3 y optimizar el proceso de desarrollo de ketonolaco trometamina, se recomienda estudiar la interacción entre el lubricante y la crocarmelosa

sódica. Un estudio detallado sobre las concentraciones y los tiempos de mezclado del estearato de magnesio es vital para resolver los problemas de fluidez observados en las mezclas, que afectan la uniformidad de peso y otras propiedades físicas. Dado su perfil, el siguiente paso es evaluar el escalado industrial de CF3 para llevar este desarrollo a una producción a mayor escala, ajustando los parámetros de compresión y asegurando la consistencia dimensional entre los equipos. Finalmente, se deben realizar estudios de estabilidad completos para la Formulación CF3. Esto incluirá pruebas aceleradas y naturales a largo plazo para confirmar la integridad tanto de la tableta como la estabilidad del fármaco a lo largo del tiempo, bajo diversas condiciones de almacenamiento, monitoreando continuamente su uniformidad de contenido y sus propiedades físicas clave.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Marisabel Bor y al profesor José David de Sousa por su guía, apoyo y dedicación. Igualmente se agradece a la Coordinación Académica, Coordinación de Extensión, el Instituto de Investigaciones Farmacéuticas y al Laboratorio de Procesos Industriales por hacer posible la fase experimental; al Laboratorio Megalabs Venezuela por la donación del principio activo y a los laboratorios Pharmetique, Vargas, Ponce & Benzo y Biofina por la donación de los excipientes empleados durante el proceso de formulación.

## Conflictos de Interés

Las coautoras declaran que no existe ningún conflicto de interés, ya sea financiero, personal, académico o de cualquier otra índole, que haya influido en los resultados, la interpretación o la presentación de este estudio.

Esta investigación se ha llevado a cabo con total independencia y objetividad, adhiriéndose a los más altos estándares éticos y de rigor científico. Todas las fuentes de donación y apoyo institucional han sido debidamente reconocidas en la sección de agradecimientos y no han condicionado de ninguna manera el diseño del estudio, la recolección, el análisis e interpretación de los datos, ni la redacción del manuscrito.

## Referencias Bibliográficas

- Alderborn G, Frenning G. 2018. Tablets and compaction. En: Aulton ME, Taylor KMG, editores. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 5<sup>a</sup> ed. Edimburgo: Elsevier. p. 517-563. Alarcón González E. 2017.
- Aroca Sevillano EDA, Castillo Saavedra EF, Coronel Vega VY, Reyes Alfaro CE. 2024. Recursos tecnológicos para mejorar la solubilidad en comprimidos (trabajo fin de grado). Madrid: Universidad Complutense de Madrid.
- Brocks DR, Jamali F. 1992. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. Clinical Pharmacokinetics 22(4):343-356.
- Desai PM, Liew CV, Heng PWS. 2016. Review of disintegrants and the disintegration phenomena. J Pharm Sci. 105(9):2545-55.
- Farzana H, Ataur R, Sohanoor R, Nasrin A, Nayeema AH. 2017. Formulation development of Ketorolac Tablets compared to the Innovator formulation and evaluation via an *in vitro* bioequivalence study for product

- interchangeability. Eur J Pharm Med Res 4(10):450-454.
- FDA – Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 1997. Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Disponible: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
- Niazi SK. 2004. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation. Compressed Solid Products. Vol. 1. New York: CRC Press LLC.
- Pinillos MJF, Lopera GCM. 2009. Elaboración de una formulación farmacéutica mediante un diseño experimental de mezclas. (Monografía Especialización) 16(3):338-353.
- Sweetman SC, editor. 2017. Martindale: The Complete Drug Reference. 39th ed. London: Pharmaceutical Press. United States Pharmacopeial Convention 2024.
- USP 42. Farmacopea de los Estados Unidos de América (). *USP Monographs, Ketorolaco Trometamina, Tabletas*. USP-NF. Rockville, MD: Farmacopea de los Estados Unidos de América. [https://doi.org/10.31003/USPNF\\_M44009\\_01\\_02](https://doi.org/10.31003/USPNF_M44009_01_02)
- Villafuerte Robles L. 2011. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Rev Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 41(1):18-36.