

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales

**Uso de celulosa vegetal en la liberación controlada de ibuprofeno
a través de un sistema de pastillas multicapa**

David Alexander Sango Parco

Ingeniería en Biotecnología

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Ingeniero en Biotecnología

Quito, 18 de diciembre de 2024

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias Biológicas y Ambientales

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

**Uso de celulosa vegetal en la liberación controlada de ibuprofeno a través
de un sistema pastillas multicapa**

David Alexander Sango Parco

Nombre del profesor, Título académico

Frank Alexis, PhD

Quito, 18 de diciembre de 2024

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: David Alexander Sango Parco

Código: 00216430

Cédula de identidad: 1754685756

Lugar y fecha: Quito, 18 de diciembre de 2024

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

RESUMEN

La celulosa es un biopolímero de abundancia en el planeta. Es de interés en la industria farmacéutica por su estabilidad, versatilidad, biocompatibilidad y biodegradabilidad. La obtención de celulosa de fuentes renovables como residuos vegetales propone el desarrollo sostenible de pastillas. En este estudio, se utilizó celulosa para la liberación controlada de ibuprofeno mediante pastillas multicapa, esto podría reducir toxicidad y efectos secundarios. Se utilizó ibuprofeno como fármaco modelo para analizar el efecto del tipo de celulosa y su posición en el perfil de liberación del ibuprofeno. Se comprimió ibuprofeno y tres tipos de celulosa: comercial, RC-1 y OC-2 en diversas formulaciones incluidas pastillas bicapa y tricapa. Se realizó la liberación en PBS neutro con obtención de alícuotas por 168 horas. Las muestras fueron analizadas en un espectrofotómetro UV-VIS y se complementó con estudios de FTIR. Se encontró que la posición de la celulosa influye en el porcentaje y la tasa de liberación del fármaco. Dicho esto, la liberación del fármaco en pastillas multicapa es más sostenida que en pastillas convencionales. El tipo de celulosa no presenta cambios estadísticamente diferenciales en el perfil de liberación del ibuprofeno. Este estudio muestra el uso potencial de la celulosa de origen vegetal como un biomaterial en la formulación de pastillas multicapa con perfiles de liberación controlada.

Palabras clave: liberación controlada, ibuprofeno, celulosa, pastillas multicapa, perfil de liberación, biomaterial.

ABSTRACT

Cellulose is a biopolymer abundant on the planet. It is of interest in the pharmaceutical industry for its stability, versatility, biocompatibility and biodegradability. Obtaining cellulose from renewable sources such as plant waste proposes the sustainable development of tablets. In this study, cellulose was used for the controlled release of ibuprofen through multilayer tablets, which could reduce toxicity and side effects. Ibuprofen was used as a model drug to analyze the effect of the type of cellulose and its position on the release profile of ibuprofen. Ibuprofen and three types of cellulose: commercial, RC-1 and OC-2 were compressed in various formulations including bilayer and trilayer tablets. The release was carried out in neutral PBS with aliquots obtained for 168 hours. The samples were analyzed in a UV-VIS spectrophotometer and complemented with FTIR studies. It was found that the position of the cellulose influences the percentage and rate of drug release. That said, drug release in multilayer tablets is more sustained than in conventional tablets. The type of cellulose does not present statistically differential changes in the release profile of ibuprofen. This study shows the potential use of plant-derived cellulose as a biomaterial in the formulation of multilayer tablets with controlled release profiles.

Keywords: controlled release, ibuprofen, cellulose, multilayer pills, release profile, biomaterial.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	11
Metodos.....	15
Resultados	17
Discusiones	20
Conclusiones	24
Tablas.....	25
Figuras.....	26
Referencias bibliográficas.....	30
Anexos	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Formulación de las tabletas según el tipo de celulosa en miligramos (mg)	25
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. FTIR para caracterizar grupos funcionales de celulosa.....	26
Figura 2. Modelo de celulosas comprimidas para la liberación de ibuprofeno	27
Figura 3. Liberación de ibuprofeno usando celulosa comercial	28
Figura 4. Liberación de ibuprofeno usando celulosa RC-1.	28
Figura 5. Liberación de ibuprofeno usando celulosa OC-2.....	29

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Curva de calibración para la cuantificación del ibuprofeno	34
Anexo 2: Análisis de FTIR para el ibuprofeno	34
Anexo 3: Erosión de las tabletas de celulosa al ambiente	35

INTRODUCCIÓN

La agroindustria emite residuos que son mayormente biomasa de naturaleza sólida y orgánica con alto contenido de material lignocelulósico (Riera et al., 2018). En general, la reutilización de residuos agrícolas se centra en: alimento de ganado, forraje, fertilización, compostaje, y en producción de biocombustibles (García et al, 2016). No obstante, estas actividades pueden ser insuficientes a causa del aumento en la producción agrícola a más de tres veces durante los últimos 50 años (Duque-Acevedo et al., 2020), además, la mayoría de los desechos agroindustriales se tratan por medio de quema descontrolada o despojo en ecosistemas, dañando suelos y cuerpos de agua (Sharma et al, 2023). En Ecuador, se estima una producción de 6.6 millones de toneladas de residuos agrícolas por año, los cuales carecen de sistemas de tratamiento y registros oficiales. Además, se ha reportado la probabilidad de unión de la biomasa con otros contaminantes afectando las tasas de biodegradación con efectos directos en sistemas de agua y suelos (Riera & Palma, 2018). Debido a esto, se requieren de mecanismos que reduzcan el impacto de residuos agroindustriales emitidos mientras se aprovechan sus propiedades en diversas áreas industriales y de investigación. Diversos estudios señalan que la biomasa emitida puede usarse para la recuperación de celulosa.

La biomasa lignocelulósica de las plantas está compuesta de hemicelulosa, lignina, celulosa, pectina, extractos y algunos componentes inorgánicos; dentro de esto, la celulosa compone entre el 40% y 60% del total (Yang & Lu, 2021). La celulosa es importante porque es el componente principal de la corteza, tallo, tronco, algodón y fibras de plantas; además está presente en organismos como algas y bacterias (Macuja et al, 2015; Allaoui et al, 2023). La estructura de la celulosa consiste en un polímero numeroso de cientos a miles de subunidades de β -D glucopirinosas unidas por enlaces β -1,4 glicosídicos, y es componente esencial para la robustez y rigidez de la pared celular. La extracción de celulosa tiene ventajas como: material

de bajo costo, impacto ecológico positivo, baja costo de energía en procesamiento, reciclaje de residuos y naturaleza no abrasiva (Podsiadlo et al, 2005). A causa de que la mayor fuente de celulosa proviene de plantas se la considera una materia prima renovable y sus ventajas radican en que es biodegradable, biocompatible, no tóxico, posee baja densidad, buena resistencia, durabilidad y disponibilidad (Zhang et al, 2011).

Una clasificación de la celulosa radica en su fuente: es primaria cuando proviene directamente de industrias como papel o madera, secundaria cuando son subproductos no procesados como cortezas, paja u hojas y terciaria en el caso de desechos producidos tras el uso de la planta como bagazo, pulpa o residuos de alimentarios (García et al., 2016). La celulosa extraída de fuentes secundarias y terciarias sigue en estudio, por lo que, es un biomaterial con alto potencial para las industrias como alimentos, madera, papel, fibras, textiles, cosmética y farmacéutica (Shokri & Adibkia, 2013; Ventura-Cruz & Tecante, 2021). Los desechos agrícolas son potenciales recursos de celulosa ya que la extracción de diversas fuentes permite obtener variadas estructuras en formas, tamaños y grado de cristalinidad de partículas que pueden aprovecharse en estudios de biomateriales (Marques-Marinho & Vianna-Soares, 2013).

En la industria farmacéutica se utiliza la celulosa y derivados como excipientes en formulaciones. El polímero posee propiedades emulsionantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, espesantes, estabilizadores y antiadherentes, convirtiéndose en un componente importante para formulaciones tradicionales y para investigación en mecanismos novedosos en la administración de fármacos (Shokri & Adibkia, 2013; Efentakis & Peponaki, 2008). Se puede aplicar en la elaboración de cubiertas de tabletas, matrices, comprimidos, estructuras y films; que den características terapéuticas especiales a los fármacos de administración oral. La versatilidad de la celulosa impulsa estudios en el sistema de liberación sostenida de fármacos. Este sistema tiene como objetivo la liberación prolongada, controlada o retardada del fármaco

para mejorar su rendimiento y aumentar el efecto farmacológico mientras reduce efectos secundarios (Efentakis & Peponaki, 2008). La ventaja de este modelo es la reducción de riesgos asociados a toxicidad y efectos adversos, pues el consumo de cualquier fármaco tiene riesgos como resultado de niveles no controlados de liberación (Gopinath et al., 2018).

Un mecanismo para liberación controlada es el sistema de tabletas multicapa. Este sistema consiste en la construcción de un núcleo hidrófilo (que contiene el fármaco) unido a una o más barreras impermeables o semi impermeables que retrasan la interacción del fármaco con el medio de disolución, de modo que, el fármaco puede liberarse a una velocidad sostenida y predeterminada (Efentakis et al, 2010; Blicharski et al, 2019). El sistema multicapa puede mejorar el rendimiento del fármaco al mantener concentraciones terapéuticas efectivas en la sangre por un tiempo prolongado. Este sistema modifica los perfiles de liberación ya que se reportan liberación de orden cero, rápida liberación inicial seguido de liberación sostenida y perfil de liberación bifásico en producción de fármacos gastro retentivos (Hwang et al., 2024). Entre las ventajas del sistema multicapa están: puede reducir la inestabilidad química de ingredientes activos debido a su separación física, otorga perfiles de liberación para fármacos individuales en una misma tableta, se puede usar como tampón en ingredientes inestables y son adecuadas para tabletas con dosis altas fármaco (Hwang et al, 2024).

Un medicamento modelo para estudios de celulosa en sistemas de liberación controlada es el ibuprofeno. Este es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que tiene efecto antipirético y analgésico (Chen et al, 2021). Es de los medicamentos más usados en el mundo por su eficacia, no obstante, el consumo de ibuprofeno se ha asociado con efectos adversos importantes en el tracto gastrointestinal, riesgo de úlceras, daño a riñones, y sistemas de coagulación (Bushra & Aslam, 2010). El riesgo aumenta en personas que usan el medicamento por periodos largos de tiempo, se estima que 1 de cada 5 usuarios crónicos desarrollará daño gástrico. Por tanto, se ha demostrado que la seguridad del fármaco disminuye si aumenta la

frecuencia y dosificación y se recomienda que su consumo sea en dosis bajas y en periodos cortos (Nerurkar et al, 2004). Las tabletas de ibuprofeno en el mercado son de liberación rápida alcanzando su concentración máxima entre 1 y 2 horas y la concentración del fármaco activo disminuye rápidamente (Villalva-Rojas et al, 2007). La rápida administración funciona en dolencias o tratamientos puntuales, pero es una desventaja en padecimientos como osteoartritis, artritis reumatoide y enfermedades inflamatorias agudas y crónicas; que requieren de constante administración oral ya que se recomiendan dosificaciones cada 4 a 6 horas aumentando el riesgo de efectos secundarios (Trung & Bajaj, 2024).

La celulosa extraída de residuos vegetales puede ser utilizada como matriz para el desarrollo tabletas de ibuprofeno con un sistema de liberación multicapa. Se evaluaron dos modelos de liberación sostenida de tabletas: bicapa y tricapa; comparados con tabletas comerciales de ibuprofeno comprimido y tabletas mezcladas con celulosa sin el sistema multicapa (mix). En consecuencia, el objetivo del presente trabajo de investigación es analizar la influencia de la celulosa vegetal en la liberación controlada de ibuprofeno por medio de la construcción de tabletas multicapa para comparar entre perfiles de liberación del fármaco. Del mismo modo, otro objetivo es evaluar la influencia de la presión y temperatura en la compresión de pastillas multicapa usando celulosa.

METODOS

Extracción de celulosa

Se realizó un proceso de extracción de celulosa a partir de una biomasa de residuos vegetales mediante soluciones químicas. Se les retiró la hemicelulosa y lignina teniendo como celulosas resultantes RC-1 y OC-2. Se almacenaron de temperatura al ambiente 20°C hasta su uso. La celulosa comercial se adquirió de la marca Sigma-Aldrich bajo el nombre “Sigmacell Cellulose: Type 101, highly purified, fiber”.

Caracterización mediante FTIR

La estructura molecular de las celulosas de este estudio se analizó mediante espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR). Una vez obtenidos los datos se realizó un gráfico de porcentaje de transmitancia (eje y) dado el centímetro recíproco cm^{-1} (eje x) en el que se compararon las curvas para la celulosa comercial, RC-1 y OC-2 (figura 1). Se identificaron grupos funcionales comparados con literatura científica y la muestra comercial.

Se hizo caracterización con FTIR del ibuprofeno comercial pulverizado para comprobar que su estructura química permanece adecuada para su detección en el espectrómetro y para su viabilidad en este estudio (anexo 2).

Manufactura de tabletas multicapa

El ibuprofeno genérico comercial, se molió para la obtención de polvo comprimible y se retiró su capa exterior. El polvo de ibuprofeno se integró y comprimió con celulosa usando un molde resistente a presiones y temperaturas altas. Se establecieron cinco formulaciones para cada tipo de celulosa: celulosa pura, celulosa mezclada con ibuprofeno (mix), celulosa e ibuprofeno en bicapa, celulosa e ibuprofeno en tricapa e ibuprofeno comercial comprimido. Para esto se utilizó una prensa y la muestra fue sometida a alta presión y temperatura: se recuperó el comprimido y se enfrió. Luego, se registraron las masas finales de los comprimidos.

En la tabla 1, se muestran las cantidades de celulosa e ibuprofeno usados para cada tipo de tableta y celulosa, todas se aproximan a los 900mg.

Liberación de ibuprofeno

Se ejecutó un protocolo de liberación de ibuprofeno en un medio de PBS a pH neutro. Se utilizaron 50 mililitros de PBS en un tubo Falcon y se introdujeron las pastillas simultáneamente. Se incubaron los tubos con tapa a 37°C por 7 días, tomando alícuotas de 1,5 ml en los periodos de 1, 2, 3, 6, 24, 48, 120 y 168 horas. Tras cada alícuota obtenida se reposo el mismo volumen de PBS. Estas muestras se refrigeraron para su posterior cuantificación.

Lectura en el UV-VIS

Se realizó previamente una curva de calibración para el ibuprofeno en el espectrofotómetro UV-VIS Hanon i5 (anexo 1). El pico de detección máximo de absorbancia del ibuprofeno fue de 222 nm. Posteriormente, se midieron las absorbancias de las alícuotas en el espectrofotómetro UV-VIS, se realizaron diluciones seriadas si se hallaban absorbancias mayores a 1. Mediante cálculos se determinó el porcentaje de liberación del ibuprofeno en el comprimido.

Erosión ambiental

Se analizó la ganancia o pérdida de masa de las tabletas una vez comprimidas. Para esto, tras la compresión en la prensa se registró la masa de las pastillas de celulosa extraída y celulosa comercial durante aproximadamente 120 horas (anexo 3.). Las condiciones fueron a una temperatura de entre 18 a 22°C, 70-85% de humedad y una presión de 540 mmHg aproximadamente.

RESULTADOS

La figura 1 muestra la caracterización de las celulosas en un FTIR, se comparó basado en la celulosa comercial. Las celulosas extraídas no muestran diferencias significativas en cuanto sus grupos funcionales ya que se identifican componentes químicos característicos de la celulosa como el enlace éter (C-O-C) en el anillo de piranosa a 1027 (cm-1), también se identifican los grupos hidroxilo (O-H) a 3303 (cm-1), grupos metilo C-H a 2880 (cm-1) y grupos carbonilo por enlaces C-O entre 1830-1650 (cm-1). Se resalta haber hallado diferencias leves en 1600 (cm-1) y 1637 (cm-1) esto puede ser por vibraciones de moléculas de agua a causa del doblamiento de grupos OH (Hospodarova et al., 2018; Bravo et al., 2020). En el caso del ibuprofeno (anexo 2), se hallaron grupos metilo y metileno entre 2900 y 3000 (cm-1) y se resalta el grupo cetona C=O a 1719 (cm-1), y la estructura de benceno por enlaces C=C a 1511 (cm-1).

Las tabletas comprimidas cambiaron sus propiedades físico-mecánicas. La figura 2 muestra el efecto de la presión y la temperatura en el polímero, y es evidente que la celulosa tolera estas condiciones y se muestra versátil al adquirir color y se evidencian su factibilidad para estudios de liberación controlada de ibuprofeno al funcionar como matriz para comprimidos y barrera.

Las tabletas analizadas se dividieron en tres grupos según el tipo de celulosa utilizada: celulosa comercial, RC-1 y OC-2. Se puede ver esto en las figuras 3, 4 y 5. El control positivo para cada caso fue el ibuprofeno comercial comprimido, y el control negativo es la celulosa sin ibuprofeno. Para los tres casos, las pastillas de ibuprofeno comerciales muestran una liberación inmediata ya que alcanza un 92% de liberación a partir de la tercera hora. En las 24 horas alcanza aproximadamente el 100% de liberación. Las tabletas basadas únicamente en celulosa

no muestran perfil de liberación, pues no contienen el fármaco a causa de la ausencia de lecturas de absorbancias por el UV-VIS.

Las tabletas mezcladas (mix) muestran una liberación a tasas más lentas que el ibuprofeno convencional. Sin embargo, su tasa de liberación es mayor a los porcentajes obtenidos por las tabletas multicapa. Para los tres casos comercial, RC-1 y OC-2, las tabletas mix tiene un retraso en su liberación durante las primeras tres horas ya que poseen liberaciones del 65%, 44% y 57% respectivamente. Y se acercan al 100% de liberación a las 120 horas con un leve retraso de la comercial al tener un 90% en este intervalo.

Las tabletas bicapa muestran una liberación más controlada las primeras 6 horas para los tres tipos de celulosa. Específicamente a las 3 horas la celulosa comercial tiene una liberación de 12%, la celulosa RC-1 de 4% y la celulosa OC-2 de 22%. A las 6 horas poseen liberaciones de 24%, 15% y 29% respectivamente. A partir de las 24 horas hay diferencia en el porcentaje de liberación obtenido ya que la celulosa comercial muestra un porcentaje de 56%, la celulosa RC-1 posee un 45% y la celulosa OC-2 refleja una liberación de 48%. Y las diferencias son menos notorias entre las 48 horas hasta terminar el ensayo. Se destaca que RC-1 tiene una tasa de liberación más baja a las 48 horas con 79% en contraste con OC-2 88% y comercial 85%. Todas las tabletas superan el 90% de liberación en las 120 horas.

Para las tabletas tricapa se muestra una liberación más sostenida que las tabletas bicapa en las primeras 6 horas. Se destaca que la comercial mantiene los porcentajes más bajos de liberación durante las primeras 3 horas con 9% en contraste con la RC-1 que posee un 12% y OC-2 con 14%. A las 24 horas la celulosa comercial alcanza liberación del 26%, la RC-1 muestra un 29% y OC-2 señala un 20%. Sin embargo, hay diferencias en la tasa de liberación a partir de las 48 horas, específicamente, la celulosa comercial muestra un 43% de liberación

y comparado con la RC-1 y OC-2 tienen liberaciones de 73% y 77% respectivamente. Lo que indica mayor diferencia entre celulosas en este tipo de sistemas multicapa.

En general las tabletas multicapa (bicapa y tricapa) muestran liberaciones sostenidas las primeras 24 horas y a lo largo del tiempo se van diferenciando como se ven en la figura 3,4 y 5. A mayor capa de celulosa, la tasa de liberación es más lenta y sostenida.

DISCUSIONES

En la actualidad los biomateriales provenientes de recursos renovables pueden reducir el impacto ambiental a causa de las actividades agroindustriales (Ventura-Cruz & Tecante, 2021). El aprovechamiento de los recursos residuos vegetales se ha visto en diversos estudios, no solo como fuente de polímeros, sino, de microorganismos, enzimas y compuestos químicos. Los excipientes usados en la industria farmacéutica son obtenidos directamente de especies vegetales y recursos minerales con procesos de extracción que pueden liberar compuestos perjudiciales; sumado a la demanda energética (Johar et al., 2012). La celulosa extraída de residuos vegetales es una alternativa viable y sostenible para estudios de formulaciones farmacéuticas.

La espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) es una técnica que se usa para caracterizar estructuras molécula al permitir la identificación de grupos funcionales (Hospodarova et al, 2018). En la figura 1 no hay diferencias significativas entre las celulosas extraídas de residuos y la celulosa comercial. Esto es importante porque garantiza su equivalencia en composición química permitiendo su uso como polímero para la compresión de pastillas. Dado que se extrajo de residuos agrícolas se debe eliminar lignina y hemicelulosa a causa de la heterogeneidad de la biomasa inicial (Sharma et al., 2023). La diferencia más notoria entre el FTIR de celulosa comercial y celulosas RC-1 y OC-2 se visualizan a 1600 (cm⁻¹) y 1637 (cm⁻¹) respectivamente. Esto se relaciona con vibraciones de moléculas de agua al doblarse el grupo OH (Hospodarova et al., 2018; Nandiyanto et al., 2019). 1637 (cm⁻¹) pertenece a las celulosas extraídas de residuos, esto puede ser por la presencia de agua en la muestra por retención de moléculas. Sin embargo, esta diferencia no es grave ya que un proceso adicional de deshidratación puede eliminar las moléculas de agua excesivas (Johar et al., 2012).

La presión y temperatura son factores elementales para la compresión de tabletas. La alta presión produce una mayor penetración entre partícula con una mejor interacción entre capas lo que facilita su adhesión entre fases o capas (Hwang et al., 2024). En el caso de la celulosa estudios indican que la combinación de altas temperaturas y presión mejoran propiedades mecánicas de biopolímeros o compuestos a base de celulosa, además, se pueden obtener comprimidos sin el uso de aglutinantes (Vaca Medina et al., 2013). Esto se debe a que la celulosa aumenta su cristalinidad a causa de las presiones y se vuelven más compactas. Dentro de este proceso el material pierde porosidad y hay rotura de partículas por la fricción interna lo que aumenta la densidad del material al llegar al umbral de temperatura (Pintiaux et al., 2019). En la figura 2 las pastillas pierden su porosidad de forma visual, además es evidente que se vuelven comprimidos más duros y densos que el material en polvo. Hay formación de barreras o capas poliméricas útiles para el sistema de liberación ya que la celulosa actúa como matriz que recubre el ibuprofeno. Una vez comprimida la tableta gana estabilidad al ambiente al conservar su masa (anexo 3), esto significa que no presenta indicios de erosión ya que se promovió la integración intermolecular.

Los perfiles de liberación de cada celulosa en sus diferentes comprimidos son variados y contrastan entre sí. Se resalta que, en la celulosa comercial, RC-1 y OC-2, el control positivo fue satisfactorio por presentar una liberación rápida durante las primeras 3 horas. La mayoría de las formulaciones de ibuprofeno comerciales son de rápida liberación y su vida media es de 2 horas en concentraciones plasmáticas (Villalva-Rojas et al., 2007). Para su utilización se retiró su cubierta de modo que carece de barreras. El control negativo para cada uno de los estudios fue la compresión de únicamente celulosa. Las lecturas en el UV-VIS muestran que a 222 nm no se detectaron absorbancias que se asemejen a la estructura molecular del ibuprofeno, lo que garantiza que la detección en el equipo fue adecuada.

En las figuras 3, 4 y 5 se evidencia que al añadir la celulosa hay un efecto directo en la tasa de liberación. En las tabletas mix la celulosa influyó en la tasa de liberación al actuar como barrera de difusión. Sin embargo, esta barrera no es eficiente y solo retrasa la tasa de liberación el fármaco durante las primeras 3 horas y a partir de la hora 6 hay una liberación exponencial. Esto se debe a que la distribución física de la celulosa y el ibuprofeno simulan tabletas comerciales que presentan una liberación rápida de primer orden al funcionar matriz (Abdul & Poddar, 2004).

En las tabletas bicapa, la capa de celulosa funciona como barrera polimérica que mantiene al fármaco retenido por más tiempo. En el caso de la celulosa comercial (figura 3) a las 3 horas presenta una disminución significativa en la tasa de liberación con un 12% y a las 6 horas de 24% al cabo de 48 horas alcanza el 85%; como consecuencia de un posible anclaje entre del ibuprofeno en la celulosa. Para las tabletas tricapa hay una reducción aún mayor en la tasa de liberación. Sobre todo, en las primeras 6 horas que posee un 11% de liberación y a las 120 horas alcanza un 90%. Lo más destacado de esta curva es su forma lineal que se asemeja a un perfil de liberación de orden 0. En sistemas de pastillas multicapa se busca este perfil porque significa que la velocidad de liberación del fármaco es constante de modo que puede mantener las dosis terapéuticas por más tiempo liberando controladamente el principio activo (Abdul & Poddar, 2004; Efentakis et al., 2010).

Las tabletas bicapa y las tabletas tricapa de celulosa RC-1 presentan perfiles de liberación similares. No hay cambios significativos respecto a sus tasas de liberación, ya que durante las primeras 6 horas hay un 15% y 17% de liberación y las 48 horas presentan liberaciones de 79% y 73% respectivamente. Esta similitud puede ser a causa de la delaminación en una de las capas de celulosa en la tableta de tres capas. La delaminación y el desajuste entre capas es un problema común en pastillas multicapa (Blicharski et al., 2019). Al separarse una de las capas pierde el efecto de doble barrera lo que hace que este comprimido

se comporte similar al comprimido bicapa. En el caso de la celulosa OC-2 hay mayor una variación respecto a las tasas de liberación entre pastillas multicapa. En la figura 5 se evidencia que las primeras 6 horas la tableta tricapa presenta liberaciones menores que la de dos capas con 20% y 39% respectivamente, sin embargo, a las 24 horas esta tableta supera la tasa de liberación de la bicapa al tener 68% respecto al 48%. Esto significa que la celulosa OC-2 pudo presentar problemas para retener el fármaco con el tiempo.

Tanto la celulosa RC-1 y OC-2 evidencian que el uso de barreras poliméricas a base de celulosa de residuos puede ser factible al retener o modificar la velocidad en la que se libera el ibuprofeno. No hay diferencias entre tabletas bicapa, no obstante, las tabletas de tres capas presentan variaciones significativas. Debido a que en este estudio se caracterizó únicamente los grupos funcionales con FTIR, se desconocieron propiedades físicas como porosidad, cristalinidad, tamaño de partícula, y morfología de las celulosas extraídas; estas propiedades influyen en la compresión y en la estabilidad de las barreras poliméricas en sistemas multicapa (Hwang et al., 2024; Pintiaux et al., 2019). Se sugiere caracterizar las celulosas para protocolos individuales de compresión ya que en este estudio se usaron los mismos parámetros para cada tipo de celulosa. Un paso para considerar es la precompetición individual para cada capa para mayor adherencia ya que esto reduce el riesgo de delaminación posterior (Blicharski et al., 2019). Se debe considerar la celulosa no tuvo tratamientos adicionales, por lo que tiene afinidad al agua, de modo que es probable su hinchamiento incidiendo en la tasa de liberación (Shokri & Adibkia, 2013)

CONCLUSIONES

A lo largo de este estudio, es evidente que la extracción de celulosa de residuos agrícolas es relevante para aplicaciones industriales e investigación. Nuestro país al ser un emisor continuo de desechos agrícolas puede beneficiarse del aprovechamiento de la biomasa. La caracterización de las celulosas RC-1 y OC-2 con FTIR reportaron éxito al ser equivalentes a las opciones comerciales lo que impulsa su uso.

Se evidencia que el uso de polímeros como celulosa influye directamente en el perfil de liberación de ibuprofeno. Estudios del control de liberación de este fármaco podrían reducir sus efectos adversos beneficiando a personas con enfermedades crónicas que requieren de múltiples dosis. De esta manera las pastillas multicapa son prometedoras al poder retardar y controlar los perfiles de liberación. Los modelos de tabletas multicapas de este estudio muestra un control significativo en la velocidad de liberación respecto a las opciones comerciales. Se destaca alcanzar un perfil de orden 0 en la tricapa de celulosa comercial. No obstante, se requieren de caracterizaciones físicas y mecánicas del biomaterial extraído para su compresión y temperatura personalizada a causa de que se usó un protocolo estandarizado para todas las celulosas lo que influyó en los resultados de las tricapa de las celulosas RC-1 y OC-2.

Finalmente, los objetivos planteados se cumplieron debido a que se halló que al añadir celulosa y formar comprimidos hay cambios en las tasas de liberación del fármaco. Estableciendo que a mayor capa polimérica hay mayor retención del fármaco con el tiempo obteniendo diferentes perfiles. Y se evidenció que el biomaterial obtenido puede ser comprimible a altas temperaturas y presiones dando paso a más investigaciones respecto a celulosa obtenida de residuos.

TABLAS

Tabla 1. Formulación de las tabletas según el tipo de celulosa en miligramos (mg)

Componentes					
Tipo de tableta	Ensayo	C. commercial	RC-1	OC-2	Ibuprofen
Ibuprofen compressed	CC				900
	RC-1				900
	OC-2				900
Mix tablet	CC	450			450
	RC-1		450		450
	OC-2			450	450
Bilayer tablet	CC	450			450
	RC-1		450		450
	OC-2			450	450
Trilayer tablet	CC	350 T 350 B			450
	RC-1		350 T 350 B		450
	OC-2			350 T 350 B	450
Cellulose tablet	CC	900			
	RC-1		900		
	OC-2			900	

T: capa superior, B: capa inferior

FIGURAS

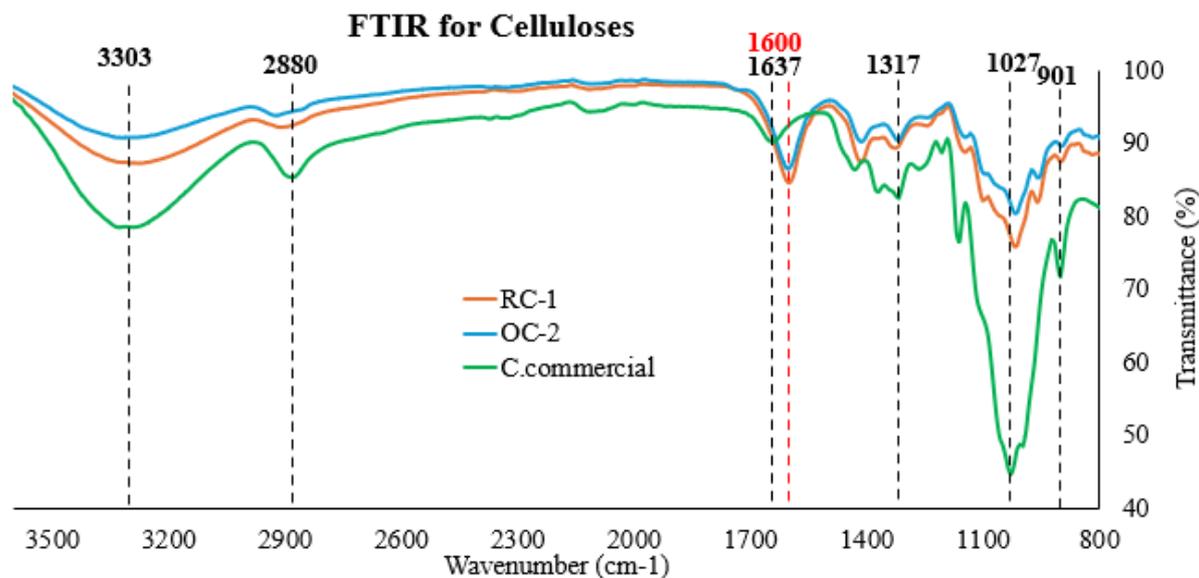


Figura 1. FTIR para caracterizar grupos funcionales de celulosa.

Descripción: La figura muestra la comparación entre el FTIR para las celulosas extraídas de residuos agrícolas RC-1 y OC-2 comparadas con la celulosa comercial. Se puede identificar que los grupos funcionales entre celulosas no es variable lo que significa que el proceso de extracción permitió aislar celulosa equivalente a las opciones comerciales. De izquierda a derecha se identifican los grupos funcionales: 3303 (cm-1) grupo hidroxilo O-H, 2880 (cm-1) grupo metilo C-H, 1830-1650 (cm-1) enlaces C-O, 1637 (cm-1) estiramientos relacionados a OH y 1317 (cm-1) grupo C-O-C, 1630 (cm-1) metileno CH₂, 1027 (cm-1) estiramiento de enlace éter C-O-C en el anillo piranosa y 901 (cm-1) grupos metilo C-H.



Figura 2. Modelo de celulosas comprimidas para la liberación de ibuprofeno

Descripción: La figura muestra las distintas pastillas usadas en el experimento resultado de la compresión directa de la celulosa con el ibuprofeno. Se identifica cada tipo de pastillas usada: solo celulosa, solo ibuprofeno comercial comprimido, tableta mezclada de celulosa e ibuprofeno en partes iguales, tableta bicapa con una parte de celulosa (rosado) y una parte de ibuprofeno y tableta tricapa con dos capas exteriores de celulosa y un centro de ibuprofeno.

Comparison of Ibuprofen delivery with commercial cellulose (%)

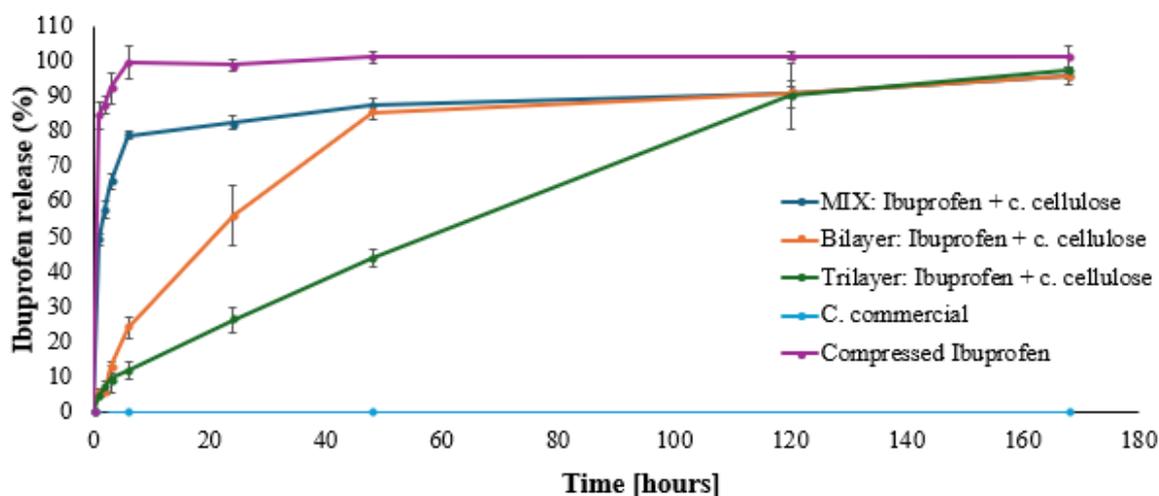


Figura 3. Liberación de ibuprofeno usando celulosa comercial.

Descripción: La figura presenta los perfiles de liberación al usar celulosa comercial en diferentes formulaciones de pastillas. El control positivo es el ibuprofeno comprimido, y el control negativo es la curva de solo celulosa.

Comparison of Ibuprofen delivery with RC-1 cellulose (%)

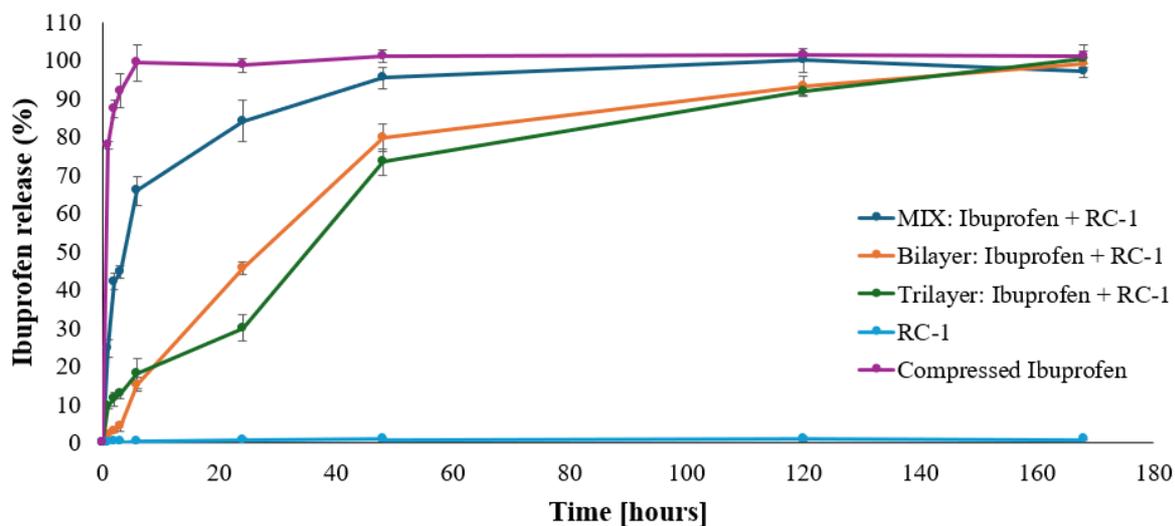


Figura 4. Liberación de ibuprofeno usando celulosa RC-1.

Descripción: La figura presenta los perfiles de liberación al usar celulosa de residuos agrícolas RC-1 en diferentes formulaciones de pastillas. El control positivo es el ibuprofeno comprimido, y el control negativo es la curva de solo celulosa RC-1

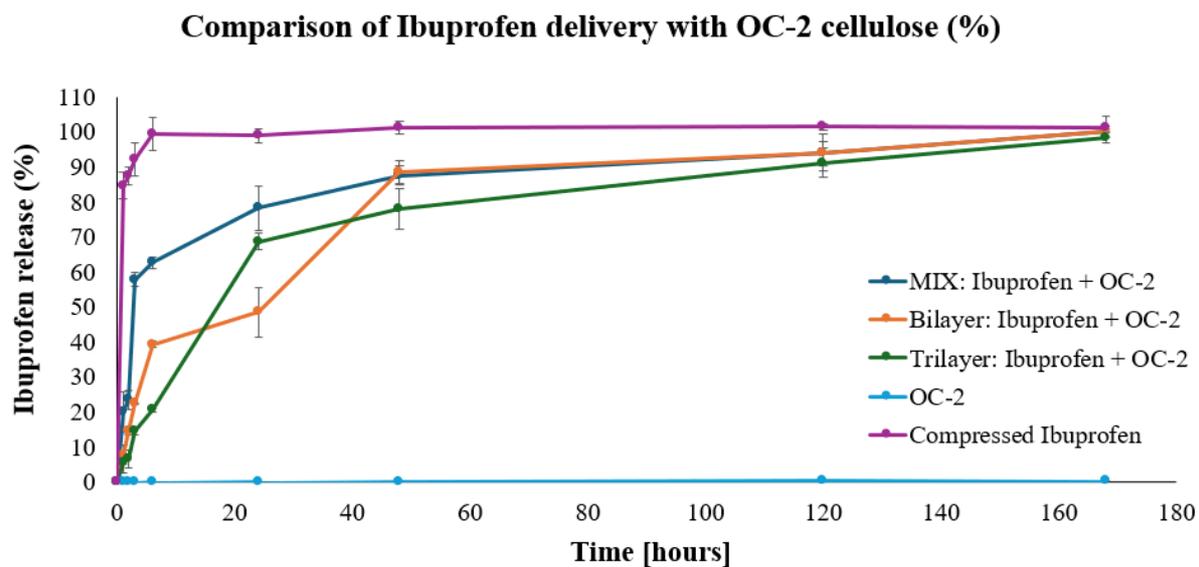


Figura 5. Liberación de ibuprofeno usando celulosa OC-2

Descripción: La figura presenta los perfiles de liberación al usar celulosa de residuos agrícolas OC-2 en diferentes formulaciones de pastillas. El control positivo es el ibuprofeno comprimido, y el control negativo es la curva de solo celulosa OC-2

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdul, S., & Poddar, S. (2004b). A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets. *Journal of Controlled Release*, 97(3), 393–405.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.03.034>
- Allaoui, B. E., Benzeid, H., Zari, N., Qaiss, A. E. K., & Bouhfid, R. (2023). Functional cellulose-based beads for drug delivery: Preparation, functionalization, and applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 88, 104899.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104899>
- Blicharski, T., Swiader, K., Serefko, A., Kulczycka-Mamona, S., Kolodziejczyk, M., & Szopa, A. (2019). Challenges in technology of bilayer and multi-layer tablets: a mini-review. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 32(4), 229–235.
<https://doi.org/10.2478/cipms-2019-0039>
- Bravo, I., Figueroa, F., Swasy, M. I., Attia, M. F., Ateia, M., Encalada, D., Vizuete, K., Galeas, S., Guerrero, V. H., Debut, A., Whitehead, D. C., & Alexis, F. (2020). Cellulose particles capture aldehyde VOC pollutants. *RSC Advances*, 10(13), 7967–7975. <https://doi.org/10.1039/d0ra00414f>
- Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of Clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Medical Journal*, 25(3), 155–161. <https://doi.org/10.5001/omj.2010.49>
- Chen, T., He, X., Jiang, T., Liu, W., Li, Y., Liu, P., & Liu, Z. (2021). Synthesis and drug delivery properties of Ibuprofen-Cellulose nanofibril system. *International Journal of Biological Macromolecules*, 182, 931–937.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.096>
- Duque-Acevedo, M., Belmonte-Ureña, L. J., Cortés-García, F. J., & Camacho-Ferre, F. (2020b). Agricultural waste: Review of the evolution, approaches and perspectives on

alternative uses. *Global Ecology and Conservation*, 22, e00902.

<https://doi.org/10.1016/j.gecco.2020.e00902>

Efentakis, M., & Peponaki, C. (2008b). Formulation Study and Evaluation of Matrix and Three-layer Tablet Sustained Drug Delivery Systems Based on Carbopols with Isosorbite Mononitrate. *AAPS PharmSciTech*, 9(3), 917–923.

<https://doi.org/10.1208/s12249-008-9084-2>

Efentakis, M., Naseef, H., & Vlachou, M. (2010c). Two- and three-layer tablet drug delivery systems for oral sustained release of soluble and poorly soluble drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(8), 903–916.

<https://doi.org/10.3109/03639040903585119>

García, A., Gandini, A., Labidi, J., Belgacem, N., & Bras, J. (2016). Industrial and crop wastes: A new source for nanocellulose biorefinery. *Industrial Crops and Products*, 93, 26–38. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.06.004>

Gopinath, V., Saravanan, S., Al-Maleki, A., Ramesh, M., & Vadivelu, J. (2018). A review of natural polysaccharides for drug delivery applications: Special focus on cellulose, starch and glycogen. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 96–108.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.136>

Hospodarova, V., Singovszka, E., & Stevulova, N. (2018). Characterization of cellulosic fibers by FTIR spectroscopy for their further implementation to building materials. *American Journal of Analytical Chemistry*, 09(06), 303–310.

<https://doi.org/10.4236/ajac.2018.96023>

Hwang, K., Cho, C., Lee, S., Kim, J., & Park, E. (2024). Preformulation and evaluation of multi-layer tablets. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 54(2), 161–174.

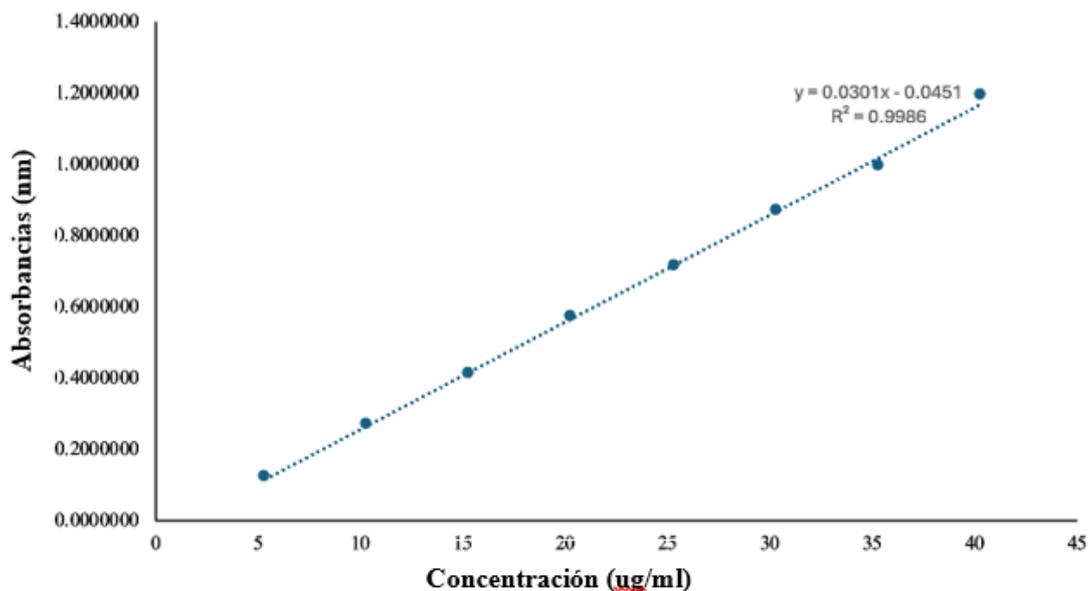
<https://doi.org/10.1007/s40005-024-00673-y>

- Johar, N., Ahmad, I., & Dufresne, A. (2012). Extraction, preparation and characterization of cellulose fibres and nanocrystals from rice husk. *Industrial Crops and Products*, 37(1), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2011.12.016>
- Macuja, J. C. O., Ruedas, L. N., & España, R. C. N. (2015). Utilization of cellulose from *Luffa Cylindrica* Fiber as binder in acetaminophen tablets. *Advances in Environmental Chemistry*, 2015, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/243785>
- Marques-Marinho., & Vianna-Soares, C. (2013). Cellulose and its derivatives use in the pharmaceutical compounding practice. In *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/56637>
- Nandiyanto, A. B. D., Oktiani, R., & Ragadhita, R. (2019b). How to read and interpret FTIR spectroscopy of organic material. *Indonesian Journal of Science and Technology*, 4(1), 97. <https://doi.org/10.17509/ijost.v4i1.15806>
- Pintiaux, T., Heuls, M., Vandenbossche, V., Murphy, T., Wuhrer, R., Castignolles, P., Gaborieau, M., & Rouilly, A. (2019). Cellulose consolidation under high-pressure and high-temperature uniaxial compression. *Cellulose*, 26(5), 2941–2954. <https://doi.org/10.1007/s10570-019-02273-8>
- Riera, M. A., & Palma, R. R. (2018). *Obtención de bioplásticos a partir de desechos agrícolas. Una revisión de las potencialidades en Ecuador*. <https://www.redalyc.org/journal/933/93368279005/>
- Riera, M. A., Maldonado, S., & Palma, R. (2018). RESIDUOS AGROINDUSTRIALES GENERADOS EN ECUADOR PARA LA ELABORACIÓN DE BIOPLÁSTICOS. *Revista Ingeniería Industrial*, 17(3), 227–246. <https://doi.org/10.22320/s07179103/2018.13>
- Sharma, N., Allardyce, B. J., Rajkhowa, R., & Agrawal, R. (2023). Rice straw-derived cellulose: a comparative study of various pre-treatment technologies and its

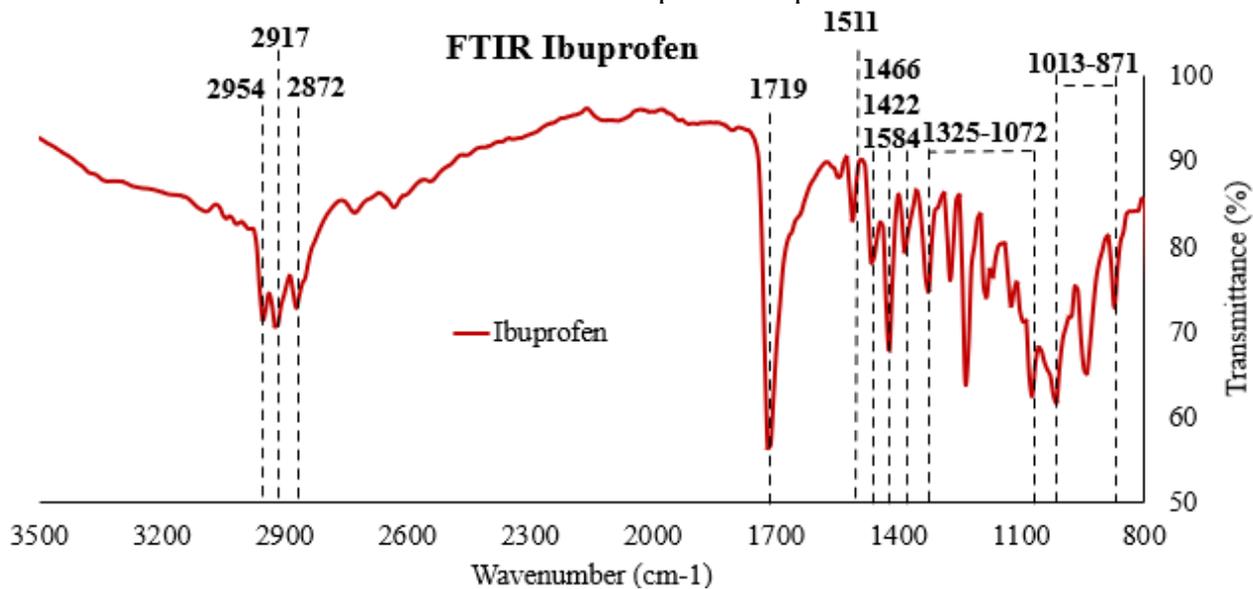
- conversion to nanofibres. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43535-7>
- Shokri, J., & Adibki, K. (2013c). Application of cellulose and cellulose derivatives in pharmaceutical industries. In *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/55178>
- Vaca-Medina, G., Jallabert, B., Viet, D., Peydecastaing, J., & Rouilly, A. (2013b). Effect of temperature on high pressure cellulose compression. *Cellulose*, 20(5), 2311–2319. <https://doi.org/10.1007/s10570-013-9999-y>
- Ventura-Cruz, S., & Tecante, A. (2021b). Nanocellulose and microcrystalline cellulose from agricultural waste: Review on isolation and application as reinforcement in polymeric matrices. *Food Hydrocolloids*, 118, 106771. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.106771>
- Villalva-Rojas, O., Grande-Ortíz, M., Ortiz, J., Isasi, J., Yantas, D., & Fiestas, V. (2007). *ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DEL IBUPROFENO 400 mg TABLETAS*. Redalyc.org. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36311605006>
- Yang, C., & Lü, X. (2021). Composition of plant biomass and its impact on pretreatment. In *Elsevier eBooks* (pp. 71–85). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818862-0.00002-9>
- Zhang, X., Wu, X., Gao, D., & Xia, K. (2011). Bulk cellulose plastic materials from processing cellulose powder using back pressure-equal channel angular pressing. *Carbohydrate Polymers*, 87(4), 2470–2476. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.11.019>

ANEXOS

Anexo 1: Curva de calibración para la cuantificación del ibuprofeno



Anexo 2: Análisis de FTIR para el ibuprofeno



Descripción: Este gráfico confirma la estructura química del ibuprofeno, sobre todo en el pico a 1719 (cm-1) que representa el grupo cetona y a 1511 (cm-1) se visualiza el anillo de benceno característico del fármaco.

Anexo 3: Erosión de las tabletas de celulosa al ambiente**Environmental erosion [weigh]**