

## Multicomponent Controlled-Release Formulation with Biodegradable Matrices: Kinetic Evaluation and Simultaneous Spectral Analysis of Ibuprofen and Rutin

Formulación multicomponente de liberación controlada con matrices biodegradables: evaluación cinética y análisis espectral simultáneo de ibuprofeno y rutina

Galván Ruiz Luis Anselmo<sup>1,1</sup>, Garnica López De Lara Renata<sup>1,2</sup>, Pedroza Cruz Ximena<sup>1,3</sup>, Salazar Calderón Enrique Eduardo<sup>1,4</sup>, Lesly Jaqueline Anda Perez<sup>6,7</sup>, Antonio Murillo Salas<sup>6,8</sup>, Orozco Castellanos Luis Manuel<sup>1,5</sup>,

<sup>1</sup>Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.

la.galvanruiz@ugto.mx<sup>1</sup>, r.garnicalopezdelara@ugto.mx<sup>2</sup>, x.pedrozacruz@ugto.mx<sup>3</sup>, ee.salazarcalderon@ugto.mx<sup>4</sup>, orozcoz@ugto.mx<sup>5</sup>

<sup>6</sup>Departamento de Matemáticas, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.

<sup>7</sup>lj.andaperez@ugto.mx, <sup>8</sup>amurillos@ugto.mx.

### Resumen

El presente estudio se enfocó en el diseño y evaluación de comprimidos de liberación prolongada que contienen ibuprofeno, rutina y una combinación de ambos principios activos. Se construyeron curvas de calibración para ambos compuestos, tanto de soluciones patrón como a partir de comprimidos; y estos fueron analizados por espectrofotometría UV-Vis a sus respectivas longitudes de onda máximas. Asimismo, se obtuvieron los perfiles de disolución para cada formulación bajo condiciones estandarizadas durante 24 horas en un medio de lauril sulfato de sodio, recolectando muestras en intervalos de tiempo definidos. Los perfiles, además de ser estudiados por espectrofotometría UV-Vis, fueron analizados mediante ecuaciones cinéticas con el fin de determinar los mecanismos de liberación predominantes. Los resultados obtenidos muestran la viabilidad del uso de matrices poliméricas Policaprolactona/Polietilenglicol (PCL/PEG) en la formulación de sistemas de liberación prolongada para ambos principios activos (ibuprofeno y rutina), sentando las bases para posibles aplicaciones terapéuticas.

**Palabras clave:** Liberación controlada; cinética de disolución; ibuprofeno; rutina; formulación combinada; espectrofotometría UV-Vis; matriz multicomponente.

### Introducción

La administración oral de fármacos sigue siendo la vía preferida en terapéutica debido a su facilidad de uso, buena aceptación por parte de los pacientes y bajo costo de producción. Sin embargo, muchos principios activos presentan limitaciones farmacocinéticas como una vida media corta, necesidad de múltiples dosis diarias o una baja biodisponibilidad. En este contexto, los sistemas de liberación prolongada ofrecen una estrategia eficaz para mantener concentraciones plasmáticas constantes durante periodos prolongados, mejorando la adherencia al tratamiento y reduciendo efectos secundarios asociados con fluctuaciones en los niveles del fármaco<sup>1</sup>.

Los sistemas matriciales poliméricos biodegradables empleados en formulaciones de liberación controlada<sup>(1)</sup>, permiten una liberación sostenida del principio activo mediante procesos de difusión, erosión o ambos, dependiendo de las propiedades fisicoquímicas del polímero y del fármaco. Entre los materiales más

---

<sup>1</sup> Lopes, C. M., Lobo, J. M. S., Pinto, J. F., & Costa, P. (2016). Compressed matrix core tablets as a potential drug delivery system. Drug Development and Industrial Pharmacy, 42(7), 1093–1104. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1135930>

utilizados se encuentran polímeros naturales como el alginato, el quitosano y la goma guar, así como polímeros semisintéticos como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y derivados del ácido poliláctico<sup>2 3</sup>.

El ibuprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de amplio uso clínico, que se caracteriza por presentar vida media corta (2-4 horas), por lo cual requiere de una administración frecuente para mantener un efecto terapéutico sostenido. Este hecho puede comprometer la adherencia del paciente al tratamiento y aumentar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales<sup>4</sup>. Por otro lado, la rutina, un flavonoide con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y vasoprotectoras, ha despertado un interés creciente como coadyuvante terapéutico, sobre todo en combinación con AINEs para potenciar su efecto y disminuir sus efectos adversos<sup>5</sup>. La incorporación de rutina a sistemas de liberación prolongada representa una estrategia innovadora con potencial sinérgico.

El desarrollo de comprimidos de liberación prolongada que combinen ibuprofeno y rutina requiere una cuidadosa selección de excipientes, técnicas de fabricación y métodos de caracterización. Por lo cual es esencial evaluar parámetros fisicoquímicos como dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, hinchamiento, perfil de disolución y estabilidad. Por otro lado, el uso de modelos matemáticos para describir la cinética de liberación permite comprender los mecanismos implicados en el proceso y optimizar la formulación<sup>6</sup>. Modelos como Higuchi, Korsmeyer-Peppas o Weibull son comúnmente empleados para este propósito, ya que permiten ajustar los datos experimentales y prever el comportamiento del fármaco *in vivo*.

En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo diseñar, preparar y caracterizar comprimidos de liberación prolongada basados en matrices biodegradables, cargados con ibuprofeno y rutina, así como el análisis matemático de los perfiles de liberación obtenidos. Este enfoque no solo busca mejorar la eficacia terapéutica y la seguridad de ambos compuestos, sino también contribuir al desarrollo de tecnologías farmacéuticas sostenibles y orientadas al paciente. Los resultados obtenidos podrían sentar las bases para el desarrollo de futuras formulaciones para el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas, donde la administración prolongada de AINEs es común.

## Materiales y métodos

### Preparación de comprimidos

Para la preparación de los comprimidos de liberación prolongada, se emplearon matrices poliméricas compuestas por policaprolactona (PCL) y polietilenglicol (PEG) en una proporción del 90% respecto a la formulación total (para los comprimidos de ibuprofeno y rutina), actuando como excipientes biodegradables. En primer lugar, se pesaron 1.575 g de PCL y 0.675 g de PEG, a esta mezcla se añadieron 0.250 g de ibuprofeno, correspondiente al 10% del total, como principio activo. Como lubricante, se incorporaron 1.887 mg de estearato de magnesio. Todos los componentes se mezclaron manualmente durante 5 minutos para asegurar una distribución homogénea de los ingredientes en condiciones de esterilidad.

Posteriormente, la mezcla obtenida fue comprimida utilizando una tableteadora manual, obteniendo

<sup>2</sup> Sinha, V. R., & Trehan, A. (2003). Biodegradable microspheres for parenteral delivery. Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems, 20(6), 481-521. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v20.i6.10>

<sup>(1)</sup> Ghormade, J. & Yadav, S. & Burakle, P. & Raut, A. (2023). The role of matrix tablet in controlled release drug delivery system. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences. 23. 220-225. 10.30574/gscbps.2023.23.1.0157.

<sup>3</sup> Szekalska, M., Puciłowska, A., Szymanska, E., Ciosek, P., & Winnicka, K. (2016). Alginate: Current use and future perspectives in pharmaceutical and biomedical applications. International Journal of Polymer Science, 2016, 7697031. <https://doi.org/10.1155/2016/7697031>

<sup>4</sup> Bertolini, A., Ottani, A., & Sandrini, M. (2001). Selective COX-2 inhibitors and dual acting antiinflammatory drugs: a new horizon in pain treatment. Inflammation Research, 50(S2), S73-S74. <https://doi.org/10.1007/PL00022393>

<sup>5</sup> Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. K. (2017). The pharmacological potential of rutin. Saudi Pharmaceutical Journal, 25(2), 149-164. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025>

<sup>6</sup> Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 13(2), 123-133. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)

comprimidos unitarios con características adecuadas para su posterior evaluación. Para la preparación de los comprimidos de rutina, se sigue exactamente el mismo procedimiento descrito anteriormente. Para la preparación de los comprimidos de la mezcla de fármacos, se pesaron 1.400 g de PCL y 0.600 g de PEG los cuales representan el 80% respecto a la formulación total, y se cargaron con 0.250 g de rutina, 0.250 g de ibuprofeno y 1.887 mg de estearato de magnesio. De igual manera la mezcla fue homogeneizada durante 5 minutos en condiciones de esterilidad para después ser comprimida con la misma técnica manual. Los comprimidos resultantes fueron almacenados en condiciones controladas para su caracterización fisicoquímica y evaluación de liberación.

**Tabla 1.** Sistema de identificación de los comprimidos que contienen los principios activos a analizar.

| Código | Composición         | Descripción                                                                           |
|--------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| F1     | Ibuprofeno          | Comprimido mono componente formulado únicamente con ibuprofeno como principio activo. |
| F2     | Rutina              | Comprimido mono componente formulado únicamente con rutina (flavonoide).              |
| F3     | Ibuprofeno + Rutina | Comprimido combinado que contiene ambos principios activos: ibuprofeno y rutina.      |

#### Obtención de curvas de calibración de soluciones de referencia

Para la elaboración de las curvas de calibración correspondientes a los fármacos ibuprofeno, rutina y la mezcla de ellos ambos, se prepararon soluciones patrón en siete concentraciones distintas para cada compuesto. En el caso del ibuprofeno, a partir de la solución madre (concentración) se prepararon diluciones a concentraciones finales de 1.66, 3.33, 8.33, 11.66, 16.66, 20.00 y 23.33 mg/mL., en una solución de lauril sulfato de sodio, utilizada como medio dispersante.

De manera análoga, para la rutina y la mezcla se prepararon soluciones a concentraciones de 5.00, 10.00, 25.00, 35.00, 50.00, 60.00 y 70.00 mg/mL., en solución de lauril sulfato de sodio. Las soluciones preparadas se utilizaron inmediatamente para la lectura espectrofotométrica, empleando las longitudes de onda correspondientes a la absorción máxima de cada compuesto (ibuprofeno a 221 nm, rutina a 360 nm y mezcla a 221 nm) con el fin de construir sus respectivas curvas de calibración.

#### Obtención de curvas de calibración de comprimidos

Para la preparación de las curvas de calibración a partir de comprimidos, se utilizó un comprimido de ibuprofeno y otro de rutina, los cuales fueron previamente pesados para determinar su contenido real de principio activo por diferencia de masa total. Cada comprimido fue triturado finamente y el polvo se transfirió a un contenedor, al cual se se añadieron 30 mL de una solución de lauril sulfato de sodio al 1% como medio disolvente y se agito constantemente para favorecer la disolución completa.

Se prepararon los puntos de las curvas de calibración las siguientes concentraciones 1.66, 3.33, 8.33, 11.66, 16.66, 20.00 y 23.33 mg/mL, usando lauril sulfato de sodio como medio de disolución.

De manera análoga, para la rutina se prepararon soluciones a 5.00, 10.00, 25.00, 35.00, 50.00, 60.00 y 70.00 mg/mL, usando lauril sulfato de sodio. Las soluciones se midieron inmediatamente mediante espectrofotometría a las longitudes de onda específicas de absorción máxima para cada fármaco (ibuprofeno a 221 nm y rutina a 360 nm), permitiendo así la construcción de las curvas de calibración derivadas directamente de las formulaciones sólidas.

#### Obtención de perfiles de disolución de comprimidos

Para la obtención de los perfiles de disolución de los comprimidos, se seleccionaron seis unidades individuales de cada compuesto (ibuprofeno, rutina y mezcla). Cada comprimido fue pesado por separado para obtener su masa individual y calcular la cantidad disuelta en función del contenido real de principio activo. Las pruebas de disolución se llevaron a cabo en un equipo disolutor tipo paletas (USP tipo 2), previamente calibrado y ajustado a una temperatura constante de  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  y una velocidad de agitación de 50 rpm. Cada vaso del disolutor contenía 600 mL de una solución de lauril sulfato de sodio al 1% como medio disolvente.

Se colocó un comprimido por vaso, y se inició el cronómetro en el momento de la inmersión. Durante un periodo de 24 horas, se tomaron muestras de 4 mL en intervalos predeterminados: 15 min, 30 min, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 18 h y 24 h. Inmediatamente después de cada toma, el volumen extraído fue sustituido con 4 mL de medio fresco (lauril sulfato de sodio) a la misma temperatura, con el fin de mantener el volumen constante durante todo el ensayo. En caso de ser necesario, las muestras se filtraron y se analizaron por espectrofotometría UV-Vis a las longitudes de onda previamente determinadas para cada principio activo, permitiendo así generar los perfiles de disolución acumulada de los comprimidos.

## Resultados y discusión

### Curvas de calibración de soluciones de referencia

Se obtuvieron curvas de calibración independientes para los compuestos de referencia de ibuprofeno y rutina, con coeficientes de determinación de 0.9929 y 0.998, respectivamente. Ambos valores se encuentran dentro del intervalo aceptado para métodos analíticos validados ( $R^2 \geq 0.99$ ), lo que respalda la idoneidad del procedimiento para la cuantificación precisa de cada compuesto. Estos resultados confirman la validez del método para el análisis de las muestras obtenidas a partir de los estudios de liberación prolongada, asegurando una determinación fiable para la cuantificación precisa y exacta de las concentraciones de las muestras obtenidas a partir del perfil de disolución tanto del antiinflamatorio como del flavonoide.

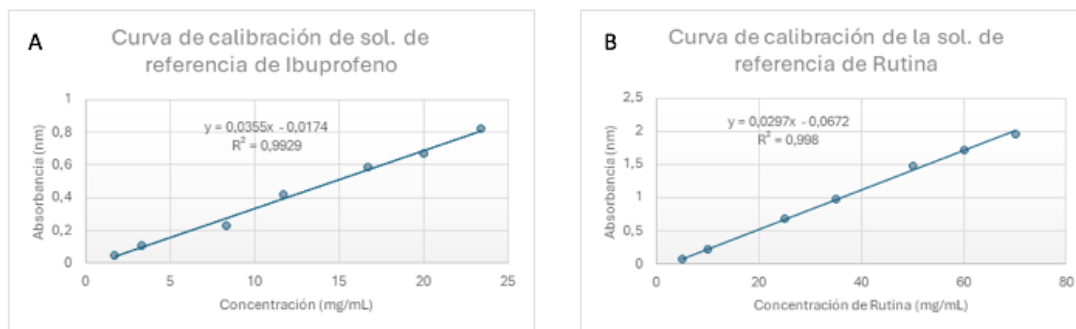
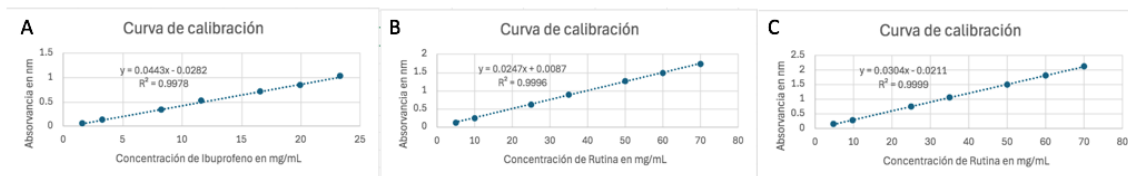


Figura 1. Curvas de calibración obtenidas para las soluciones de referencia utilizadas en el análisis espectrofotométrico. (A) Curva de calibración de la solución de referencia de ibuprofeno. Se muestra una relación lineal entre la concentración de ibuprofeno (mg/mL) y la absorbancia medida a una longitud de onda específica de 221 nm. (B) Curva de calibración de la solución de referencia de rutina. También se observa una relación lineal entre la concentración de rutina (mg/mL) y la absorbancia a una longitud de onda de 360 nm

Adicionalmente, en el análisis del lote combinado F3, se obtuvieron tres curvas de calibración independientes con el objetivo de determinar con precisión la concentración real de cada principio activo en la mezcla. La

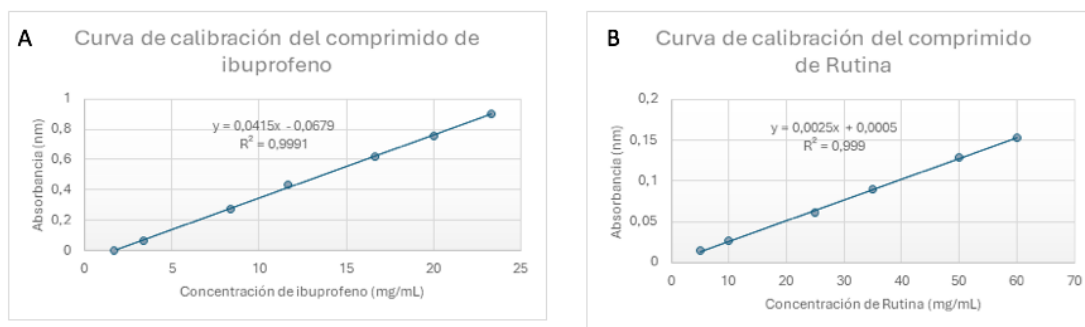
primera curva corresponde al ibuprofeno, cuantificado a una longitud de onda de 221 nm; la segunda y tercera curvas se construyeron para rutina, utilizando tanto 221 nm como 360 nm, respectivamente. Las curvas obtenidas presentaron una alta linealidad dentro del intervalo de trabajo, lo que permitió emplearlas como una herramienta confiable para la determinación cuantitativa de la concentración de cada compuesto durante los ensayos de disolución.



**Figura 2.** Curvas de calibración espectrofotométrica elaboradas a partir de soluciones de referencia para los principios activos ibuprofeno y rutina. (A) Curva correspondiente al ibuprofeno, registrada a una longitud de onda de 221 nm, con un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de 0.9978, lo que indica una alta linealidad (B) Curva de calibración para rutina medida a 360 nm, con un  $R^2$  de 0.9996 (C) Curva de rutina obtenida a 221 nm, con un  $R^2$  de 0.9999. Curvas fueron fundamentales para la cuantificación individual de ambos compuestos en el lote F3 correspondiente a la mezcla. La alta linealidad observada en todos los casos confirma la adecuación del método espectrofotométrico para el monitoreo analítico de formulaciones multicomponente.

### Curvas de calibración de comprimidos

Se evaluaron las curvas de calibración obtenidas a partir de los comprimidos formulados (Figura 3). Para el lote F1, se obtuvo un coeficiente de determinación  $R^2$  de 0.9991, lo cual indica una cuantificación consistente del fármaco tras su extracción desde la matriz sólida. Por su parte, el lote F2, presentó un  $R^2$  de 0.999, reflejando una excelente correlación lineal y una respuesta proporcional adecuada a las concentraciones liberadas. Estos resultados evidencian que la presencia de excipientes y la compresión del polvo no comprometieron la exactitud de la determinación, lo que permite considerar estas formulaciones como adecuadas para el seguimiento cuantitativo de los perfiles de disolución bajo condiciones experimentales controladas.



**Figura 3.** Curvas de calibración obtenidas a partir de los comprimidos formulados para la cuantificación de principios activos por espectrofotometría UV-Vis. (A) Curva de calibración del comprimido de ibuprofeno correspondiente al lote F1. La gráfica muestra una relación lineal entre la concentración del principio activo (mg/mL) y la absorbancia medida a una longitud de onda específica de 221 nm. (B) Curva de calibración del comprimido de rutina, correspondiente al lote F2. Esta alta linealidad confirma una respuesta proporcional de la absorbancia a una longitud de onda de 360 nm frente a las concentraciones de rutina obtenidas tras la extracción.

### Perfiles de disolución

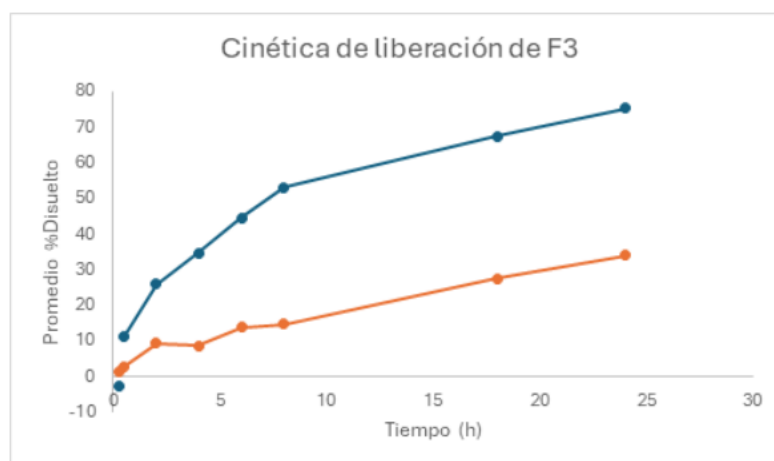
En la Tabla 2. se muestran los porcentajes de liberación obtenidos para los comprimidos individuales de Ibuprofeno y Rutina, y la formulación combinada que contiene ambos principios activos, estos fueron

evaluados durante de 24 h. Los comprimidos F1, mostraron una liberación rápida, alcanzando porcentajes cercanos al 100%. En contraste los comprimidos F2 presentaron una cinética de liberación más lenta, con una liberación máxima del 51%, a las condiciones del estudio.

La cinética de liberación mostrada en la figura 4 evidencia un comportamiento diferenciado del lote F3 en comparación con lo que se esperaría de la liberación individual de cada principio activo. En particular, se observa que el Ibuprofeno (curva azul) presenta una liberación significativamente más rápida y extendida en comparación con la Rutina (curva naranja), alcanzando un porcentaje disuelto considerablemente mayor en las primeras horas y manteniendo esta tendencia a lo largo del periodo de 24 horas. Este perfil sugiere que, al estar ambos compuestos en una misma matriz (F3), se generan interacciones fisicoquímicas que modifican su liberación con respecto a las presentadas en F1 y F2.

**Tabla 2.** Porcentaje liberado de principio activo, ibuprofeno 10%, Rutina 10%, Mezcla (10% ibuprofeno, 10% Rutina) m/m.

| Tiempo (h) | (%) Ibuprofeno (F1) | (%) Rutina (F2) | (%) Mezcla (F3) |        |
|------------|---------------------|-----------------|-----------------|--------|
|            |                     |                 | Ibuprofeno      | Rutina |
| 0.25       | 136.72              | 22.49           | -2.45           | 1.38   |
| 0.5        | 103.78              | 23.98           | 11.33           | 2.83   |
| 2          | 94.64               | 28.21           | 26.06           | 9.27   |
| 4          | 116.37              | 32.35           | 34.69           | 8.64   |
| 6          | 111.68              | 36.39           | 44.50           | 13.83  |
| 8          | 136.60              | 40.19           | 53.23           | 14.67  |
| 18         | 120.39              | 47.72           | 67.43           | 27.48  |
| 24         | 131.09              | 51.08           | 75.39           | 34.13  |



**Figura 4.** Perfil de liberación acumulada del lote combinado F3 durante 24 horas. La curva en color azul representa el porcentaje promedio del ibuprofeno disuelto, mientras que la curva en color naranja corresponde a la liberación de rutina. Se observa una mayor velocidad en la liberación del ibuprofeno en comparación con la rutina, lo que sugiere diferencias en la interacción con la matriz polimérica.

## Conclusiones

Los perfiles de liberación en F1 y F3 presentan diferencias notables entre sí, presentando una velocidad de liberación más rápida en F1 respecto a F3, lo que está indirectamente relacionado con el peso y el volumen molecular de ibuprofeno y rutina respectivamente.

Los perfiles de disolución revelaron diferencias notables en la cinética de liberación entre las formulaciones individuales y la combinación de ambos principios activos, obteniendo en los lotes F1 y F2 una cinética de liberación más alta en comparación con la mezcla (F3). Este comportamiento sugiere que la presencia conjunta de ambos compuestos en la matriz polimérica modifica su velocidad de liberación, haciéndola más lenta para ambos fármacos.

La liberación de los dos fármacos pudo ser determinada en la F3 sin interferencia en su cuantificación por la metodología utilizada.

En conjunto, los hallazgos de este trabajo respaldan el potencial de las tres formulaciones como modelos de sistema de liberación controlada, además que F3 tiene potencial uso en liberación controlada de multicomponentes, con implicaciones prometedoras para el desarrollo de productos terapéuticos que combinen principios activos con perfiles biofarmacéuticos distintos.

## Bibliografía

- <sup>1</sup>Lopes, C. M., Lobo, J. M. S., Pinto, J. F., & Costa, P. (2016). Compressed matrix core tablets as a potential drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42(7), 1093–1104. <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1135930>
- <sup>(1)</sup>Ghormade, J. & Yadav, S. & Burakle, P. & Raut, A. (2023). The role of matrix tablet in controlled release drug delivery system. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 23. 220-225. 10.30574/gscbps.2023.23.1.0157.
- <sup>2</sup>Sinha, V. R., & Trehan, A. (2003). Biodegradable microspheres for parenteral delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 20(6), 481–521. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v20.i6.10>
- <sup>3</sup>Szekalska, M., Puciłowska, A., Szymanska, E., Ciosek, P., & Winnicka, K. (2016). Alginate: Current use and future perspectives in pharmaceutical and biomedical applications. *International Journal of Polymer Science*, 2016, 7697031. <https://doi.org/10.1155/2016/7697031>
- <sup>4</sup>Bertolini, A., Ottani, A., & Sandrini, M. (2001). Selective COX-2 inhibitors and dual acting antiinflammatory drugs: a new horizon in pain treatment. *Inflammation Research*, 50(S2), S73-S74. <https://doi.org/10.1007/PL00022393>
- <sup>5</sup>Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. K. (2017). The pharmacological potential of rutin. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(2), 149–164. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.04.025>
- <sup>6</sup>Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123–133. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)