VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Desarrollo, evaluación y formulación farmacéutica semisólida a partir de la combinación del flavonoide Quercetina con Ibuprofeno

Development, evaluation and formulation of a semisolid pharmaceutical product based on the combination of the flavonoid Quercetin with Ibuprofen.

Yuliana Isabel Gasca Navarrete[1], Alexa Naomi Carrasco Mendoza [2], Carolina Olvera Torres[3], Evelyn Andrea Ramírez Aguilera[4], Laura Lisseth Lira Martínez [5], Juan Ramón Zapata Morales[6]

[1, 2 ,3,4,6] Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato.
[5, 6] Maestría en Ciencias Farmacéuticas, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato

yi.gascanavarrete@ugto.mx[1]
an.carrascomendoza@ugto.mx[2]
c.olveratorres@ugto.mx[3]
ea.ramirezaguilera@ugto.mx[4]
ll.liramartinez@ugto.mx[5]
juan.zapata@ugto.mx [6]

Resumen

El dolor es un síntoma frecuente que se acompaña en algunos casos con un proceso inflamatorio, se origina con un estímulo nocivo y causa una reacción inmediata de alarma. Para el tratamiento del dolor se utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y en algunos casos analgésicos de la familia de los opioides, sin embargo, estos tratamientos pueden originar efectos colaterales. Por tal motivo es importante continuar la búsqueda de moléculas que pudieran tener efecto analgésico y/o antiinflamatorio igual o mejor que los fármacos que se utilizan actualmente, pero con menores efectos colaterales. Las plantas medicinales, frutos y moléculas extraídos de plantas o frutas presentan propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Con este planteamiento, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto antinociceptivo del flavonoide quercetina de manera individual y en combinación con Ibuprofeno, además de la elaboración de un gel de la combinación. Para ello se empleó la prueba de formalina como modelo de inducción de nocicepción. Se seleccionaron grupos de ratones, que fueron tratados previamente con diferentes dosis de Quercetina e Ibuprofeno para obtener la dosis efectiva 50 (DE_{50}) de manera individual y en combinación. Posteriormente, se realizaron geles de la combinación entre Quercetina e Ibuprofeno y se realizó las pruebas de control de calidad del producto terminado.

Palabras clave: Quercetina, Ibuprofeno, efecto antinociceptivo, DE_{50}

Introducción

El dolor es definido como una experiencia sensorial y emocional compleja asociada a un daño tisular real o potencial, y que representa uno de los principales motivos de asistencia a consulta médica tanto a nivel nacional como a nivel mundial. De acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor,[1] su persistencia o manejo inadecuado puede derivar en una reducción significativa de la calidad de vida de los pacientes, afectando su funcionalidad física, bienestar emocional y desempeño social. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera un problema de salud pública importante, tanto por su prevalencia como por sus implicaciones clínicas, económicas y sociales.

Para el tratamiento del dolor se utilizan principalmente dos grandes grupos de fármacos: los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los opioides. Los AINEs, como el Ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno, actúan mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), lo que reduce la síntesis de prostaglandinas responsables del dolor, la fiebre y la inflamación. No obstante, su uso prolongado está asociado con efectos adversos como úlceras gástricas, nefrotoxicidad y riesgo cardiovascular[2]. Por otro lado, los opioides, como la morfina, son utilizados en casos de dolor intenso o crónico; sin embargo, su uso conlleva riesgos elevados de tolerancia, dependencia, depresión respiratoria y abuso.[3,4]

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Estas limitaciones han impulsado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar la eficacia analgésica y reducir los efectos adversos. En este contexto, los compuestos de origen natural han cobrado relevancia. Uno de los más abundantes es la quercetina, un flavonoide dietético presente en frutas y verduras (por ejemplo, manzanas, uvas, brócoli, cebolla, etc) [5,6]. La quercetina presenta múltiples funciones terapéuticas (antioxidante, antiinflamatoria, antiapoptótica, antienvejecimiento) a través de mecanismos complejos que entrelazan múltiples vías de señalización. [5,6,7]

La quercetina posee una importante actividad antiinflamatoria al inhibir vías de señalización clave, principalmente TLR4/NF-κB, lo que reduce la producción de citocinas y mediadores proinflamatorios como IL-1β, IL-6, TNF-α, COX-2 e iNOS. Además, disminuye el estrés oxidativo, la expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas, y ha demostrado efectos beneficiosos en enfermedades neurodegenerativas, dermatitis atópica y procesos alérgicos, consolidándose como un compuesto con potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. [6,7] Diversos estudios sugieren que su combinación con antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, puede potenciar la actividad antiinflamatoria mediante mecanismos de acción complementarios, favoreciendo una mayor inhibición de la respuesta inflamatoria y ofreciendo una estrategia terapéutica prometedora. [6,7]

El presente proyecto, se enfoca en explorar esta sinergia como una alternativa terapéutica innovadora para el tratamiento del dolor. A través de estudios preclínicos en modelos murinos de dolor inducido por formalina, se evaluó la interacción farmacológica entre Quercetina e Ibuprofeno. Se determinaron sus dosis efectivas (DE_{50}), y mediante análisis isobolográfico se comprobó que la combinación produjo una inhibición del dolor significativamente mayor al efecto aditivo esperado.

Con base en estos hallazgos, se propone el desarrollo de una formulación semisólida de emulgel que combine Quercetina e Ibuprofeno, con el objetivo de mejorar la eficacia analgésica, reducir las dosis requeridas y minimizar los efectos adversos asociados al uso crónico de AINEs. La combinación de un flavonoide natural con un fármaco sintético establecido representa un enfoque multifarmacológico con potencial clínico relevante. Los próximos pasos del proyecto incluyen la optimización de la formulación, estudios de estabilidad y evaluación farmacocinética, lo que abre camino hacia tratamientos más seguros, efectivos y accesibles para el manejo del dolor agudo y crónico.

Materiales y métodos

Animales de experimentación

Para la evaluación del efecto antinociceptivo se emplearon ratones de la cepa Balb-C con un peso entre 25 y 30 g obtenidos del bioterio de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato. Los ratones se mantuvieron a temperatura controlada (25°C) con ciclos de luz-oscuridad de 12 x 12 hrs con acceso libre a alimento y agua. Los experimentos se realizaron acorde a la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio).

Evaluación de la interacción analgésica

La evaluación del efecto analgésico de Quercetina, Ibuprofeno y la combinación se realizó con el modelo de inducción de dolor de formalina. El modelo se llevó a cabo conforme a lo estipulado por Dubuisson y Dennis en 1977 [9], los ratones se dividieron en grupos de 6 para cada dosis de cada compuesto.

Los ratones utilizados se ambientaron en cilindros de acrílico durante 3 días previos al día del experimento. Los tratamientos se administraron por vía oral (v.o.) a las siguientes dosis: Quercetina (2.5, 12.5, 25 y 60 mg/kg), Ibuprofeno (10, 25, 50 y 100 mg/kg). El grupo control recibió solución salina. Transcurrida una hora desde la aplicación de los tratamientos se administró 30 µl de formalina al 3 % en el espacio intraplantar de la pata derecha de los animales, posteriormente se colocaron en los cilindros de acrílico con espejos para su observación. El efecto para cuantificar fue el tiempo de lamida total en dos periodos, correspondientes a las dos distintas fases de dolor, fase 1 (neurálgico; 0-15 min) e fase 2 (inflamatorio; 15-45 min).

Los resultados obtenidos de la segunda fase se emplearon para el cálculo de la dosis efectiva 50 (ED50) de los tratamientos con Quercetina e Ibuprofeno mediante regresión lineal. Los datos se presentan como la media ± el error estándar de la media (EEM). Para el análisis estadístico de los datos se realizó un ANOVA y una prueba pos hoc de Dunnett. Se consideró estadísticamente significativos valores de $P < 0.05$. Todos los cálculos se realizaron con el programa NCSS8.

La determinación del porcentaje de antinocicepción para cada compuesto y/o combinación en sus diferentes dosis se realizó con la siguiente fórmula:

$$\%\ \text{antinocicepción} = \frac{\text{T. lamida sin fármaco} - \text{T. lamida con fármaco}}{\text{T. de lamida sin fármaco}} * 100$$

Finalmente, se determinó la interacción de la combinación de los fármacos mediante análisis isobolográfico.

Formulación

Se elaboraron tres formulaciones de gel con el fin de evaluar el efecto de cada tratamiento: un gel con ibuprofeno, un gel con quercetina y un tercer gel que contenía la combinación de ambos principios activos.

Para la realización de la formulación del gel se utilizaron las dosis a partir de los resultados obtenidos en el presente estudio y en base a la dosis que se utiliza actualmente en el tratamiento del dolor, la composición de la formulación de cada gel se muestra en la tabla 1, 2 y 3.

Tabla 1. *Composición de la formulación del gel Ibuprofeno*

Componente	Función	% p/p
Ibuprofeno	Principio Activo (PA)	4.60
Carbopol	Gelificante	0.75
Aceite de ricino	Fase oleosa y vehículo lipofílico	10.00
Emulsionante (span 20/ tween 20)	Emulsionante	1.50
Trietanolamina (TEA)	Neutralizante y regulador de pH	1.05
Propilenglicol	Cosolvente, humectante y potenciador de permeación.	5.00
Agua destilada	Vehículo o fase acuosa	Hasta 100

Cantidades pesadas para la elaboración de 100 g con una dosis aproximada de 4.6 g de ibuprofeno.

Tabla 2. *Composición de la formulación del gel de Quercetina*

Componente	Función	% p/p
Quercetina	Principio Activo (PA)	0.5
Carbopol	Gelificante	0.75
Aceite de ricino	Fase oleosa y vehículo lipofílico	10.00

Emulsionante (span 20/ tween 20)	Emulsionante	1.50
Trietanolamina (TEA)	Neutralizante y regulador de pH	1.05
Propilenglicol	Cosolvente, humectante y potenciador de permeación.	5.00
Agua destilada	Vehículo o fase acuosa	Hasta 100

Cantidades pesadas para la elaboración de 100 g con una dosis aproximada de 0.5 g de Quercetina

Tabla 3. *Composición de la formulación del gel de la combinación de Quercetina con ibuprofeno.*

Componente	Función	% p/p
Ibuprofeno	Principio Activo (PA)	2.3
Quercetina	Principio Activo (PA)	2.3
Carbopol	Gelificante	0.75
Aceite de ricino	Fase oleosa y vehículo lipofílico	10.00
Emulsionante (span 20/ tween 20)	Emulsionante	1.50
Trietanolamina (TEA)	Neutralizante y regulador de pH	1.05
Propilenglicol	Cosolvente, humectante y potenciador de permeación.	5.00
Agua destilada	Vehículo o fase acuosa	Hasta 100

Cantidades pesadas para la elaboración de 100 g con una dosis aproximada de 2.3 g de Quercetina y 2.3 g de Ibuprofeno.

Pesado de componentes:

Todos los componentes fueron pesados individualmente con precisión utilizando una balanza analítica.

Control de calidad

Apariencia

La apariencia de las formulaciones se evaluó mediante inspección visual. Se registraron características como el color, la claridad, la homogeneidad, la presencia de partículas visibles y el olor. Estos parámetros son importantes, ya que influyen en la calidad del producto y en la aceptación por parte del usuario.

pH

El pH de los geles se determinó utilizando tiras reactivas de pH. Esta evaluación es relevante debido a que el pH de una formulación tópica puede influir en la tolerancia cutánea, ya que valores inadecuados pueden provocar irritación, especialmente en pieles sensibles. Asimismo, el pH puede afectar la permeabilidad de la piel y, por lo tanto, el desempeño de la formulación.

Extensibilidad

La extensibilidad de los geles se evaluó colocando aproximadamente 1 g de muestra en el centro de una placa de vidrio. Posteriormente, se colocó una segunda placa de vidrio sobre el gel y se aplicaron de manera secuencial pesos de 100, 500, 1000 y 1,100 g durante 1 minuto cada uno. Al finalizar cada aplicación, se midió el diámetro alcanzado por el gel, utilizando este valor como indicador de su capacidad de esparcimiento.

Resultados y discusión

El efecto analgésico de Quercetina, Ibuprofeno y la combinación de las DE_{50}, se cuantificó en términos del efecto antinociceptivo de cada dosis en la fase 2 (figura 1), que corresponde con la presencia de mediadores químicos como la bradicidina, histamina, prostaglandinas, serotonina, taquicidinas, leucotrienos, entre otros[9]. El efecto encontrado para Quercetina e Ibuprofeno fue dosis dependiente, alcanzándose un mayor porcentaje de antinocicepción para las dosis altas de ambos fármacos (Ibuprofeno 100 mg/kg = 80.23% y Quercetina 60 mg/kg = 70.65%).

Las dosis efectivas 50 obtenidas por regresión lineal para Ibuprofeno y Quercetina fueron DE_{50}=36.17 mg/kg y DE_{50}=41.76 mg/kg, respectivamente.

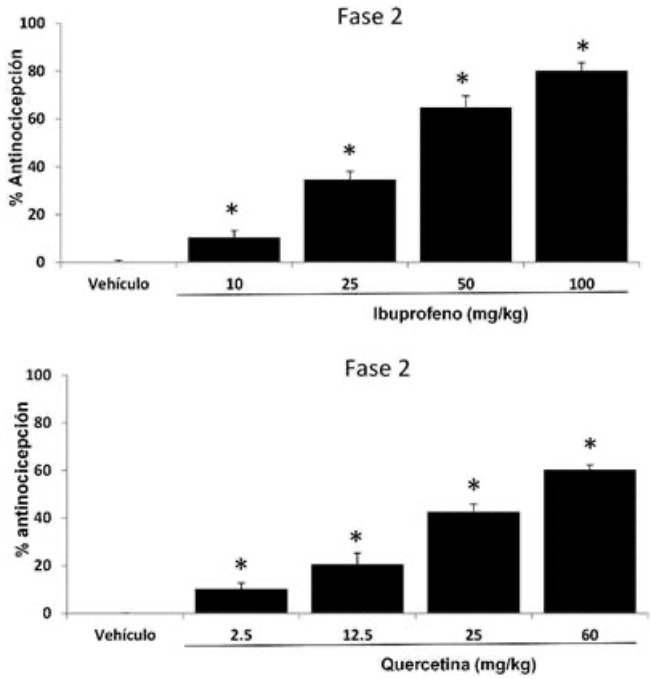

*Figura 1. Efecto antinociceptivo en la fase 2 de Ibuprofeno y Quercetina para distintas dosis en el modelo de formalina en ratones. Las barras representan el promedio ± EEM (*P < 0.05 vs vehículo).*

De la evaluación de la combinación de las DE_{50} Ibuprofeno y Quercetina, se encontró un efecto porcentaje de antinocicepción del 60.32 %, lo cual es un signo claro de la sinergia existente entre ambos fármacos (Figura 2).

El análisis isobolográfico de la coadministración de Ibuprofeno y Quercetina demostró un significativo aumento del efecto antinociceptivo empleando dosis bajas de ambos fármacos respecto a lo obtenido para los mismos de forma individual a dosis mayores. Así mismo, es posible observar que existe gran diferencia entre la DE_{50} teórica (38.96 mg/kg) y la experimental (28.17 mg/kg), encontrándose esta última por debajo de la línea indicativa de efecto sinérgico de tipo aditivo, por lo cual es posible aseverar que la combinación

Ibuprofeno-Quercetina presenta una interacción farmacológica de sinergismo de potenciación (figura 2). El mecanismo no se ha esclarecido, pudiendo corresponder a dos escenarios: una interacción farmacodinámica donde los dos fármacos ejercen sus acciones en distintos sitios de una o más vías fisiológicas que convergen en el mismo efecto terapéutico o una interacción farmacocinético, donde algunos de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación pudiera verse modificado. [9]

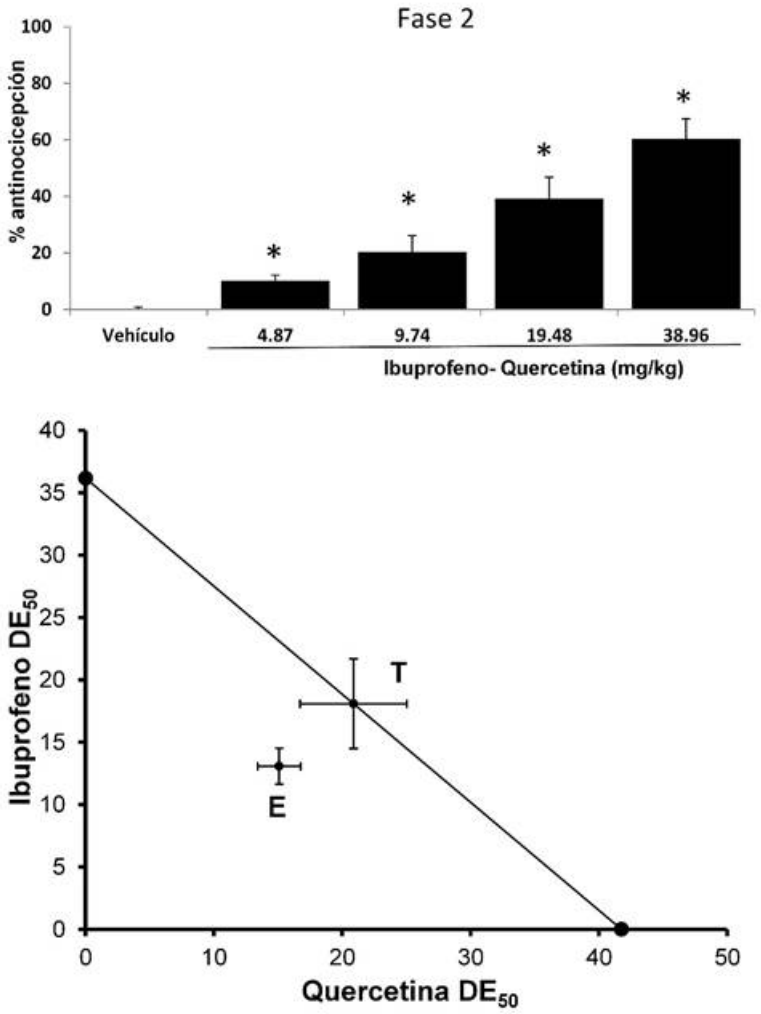

*Figura 2 Efecto antinociceptivo en la fase 2 de Ibuprofeno y Quercetina para distintas dosis en el modelo de formalina en ratones. Las barras representan el promedio ± EEM (*P < 0.05 vs vehículo) Parte superior. Parte inferior, Isobolograma que describe la interacción sinérgica entre Ibuprofeno y Quercetina en el modelo de formalina en ratones. E= dosis experimental (28.17) y T= dosis teórica (38.96).*

Una vez que se analizó la actividad antinociceptica de la combinación Ibuprofeno/Quercetina, se determinó si las características de los excipientes utilizados para la realización de la formulación farmacéutica eran viables para la formulación con cada uno de los principios activos utilizados de manera individual y en combinación.

Los parámetros de calidad evaluados para la formulación farmacéutica fueron apariencia, pH y extensibilidad.

Apariencia

La inspección visual mostró un emulgel de aspecto uniforme, color homogéneo y textura lisa, sin evidencia de cristalización del ibuprofeno, sinéresis o separación de fases. Estas características son consideradas

deseables para formulaciones tópicas, ya que reflejan una adecuada calidad física y favorecen la aceptación por parte del usuario.

pH

El pH obtenido en los distintos geles realizados estuvo en un rango entre 5 y 6 valor que se considera adecuado para formulaciones de aplicación tópica, ya que se encuentra cercano al pH fisiológico de la piel (aproximadamente 4.5–5.9). Este resultado es favorable porque contribuye a mantener la integridad de la barrera cutánea, disminuye el riesgo de irritación y favorece la tolerabilidad del producto durante su aplicación.[8]

Además, un pH dentro de este intervalo sugiere una adecuada neutralización del agente gelificante y una estabilidad apropiada de la formulación, sin comprometer las características físicas del emulgel.

Extensibilidad

Principio Activo	Diámetro (mm) sin peso	Diámetro (mm) 100 g	Diámetro (mm) 500 g	Diámetro (mm) 1000 g	Diámetro (mm) 1100 g
Quercetina	4.66	4.66	4.74	5.73	5.75
Ibuprofeno	3.59	3.63	4.55	5.21	6.32
Quercetina/ Ibuprofeno	4.3	4.4	5.4	5.9	6.0

La prueba de extensibilidad demostró que el emulgel posee una adecuada capacidad para distribuirse sobre la superficie de aplicación. Aunque no existe un rango farmacopéico establecido para este parámetro, la literatura señala que una buena extensibilidad constituye una característica deseable en formulaciones semisólidas, ya que facilita la aplicación, mejora la aceptación por parte del paciente y favorece una distribución homogénea del principio activo sobre la piel. Este resultado sugiere que la formulación desarrollada presenta propiedades reológicas adecuadas para su uso tópico.

Conclusiones

La combinación farmacológica de las dosis efectivas 50 de Ibuprofeno y Quercetina demostró una disminución de la nocicepción en el modelo de la formalina; además dicha combinación presentó una interacción sinérgica de tipo potenciación, por lo cual podría ser utilizada a futuro como una nueva alternativa para el tratamiento del dolor con la utilización de un AINE (Ibuprofeno) y un flavonoide (Quercetina).

En el presente proyecto se realizó una formulación semisólida de la combinación de Ibuprofeno y Quercetina, los resultados obtenidos en el control de calidad de la formulación de la combinación de Ibuprofeno y Quercetina demostraron que la formulación desarrollada cumple con los requerimientos farmacéuticos mínimos establecidos para este tipo de forma farmacéutica. La evaluación de las propiedades físicas mostró una apariencia homogénea, sin evidencia de separación de fases, sinéresis o cristalización del ibuprofeno, un pH compatible con el pH fisiológico de la piel (5–6) y una adecuada extensibilidad, características que favorecen la estabilidad física de la formulación, su facilidad de aplicación y la aceptación por parte del usuario, por lo que estos resultados servirían de base para realizar nuevas formas farmacéuticas de la combinación de Quercetina con Ibuprofeno, o con otro tipo de AINE.

Referencias

1. Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. Pain, 161(9), 1976–1982. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939

2. Alorfi, N. M. (2023). Pharmacological methods of pain management: Narrative review of medication used. International Journal of General Medicine, 16, 3247–3256. https://doi.org/10.2147/IJGM.S419239

3. Atkinson, T. J., & Fudin, J. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute and chronic pain. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 31(2), 219–231. https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.001

4. Cao, B., Xu, Q., Shi, Y., Zhao, R., Li, H., Zheng, J., Liu, F., Wan, Y., & Wei, B. (2024). Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. Signal Transduction and Targeted Therapy, 9(1), 155. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01845-w

5. Aggarwal, D., Chaudhary, M., Mandotra, S. K., Tuli, H. S., Chauhan, R., Joshi, N. C., Kaur, D., Dufossé, L., & Chauhan, A. (2025). Anti-inflammatory potential of quercetin: From chemistry and mechanistic insight to nanoformulations. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery, 8, 100217. https://doi.org/10.1016/j.crphar.2025.100217

6. Da Silva, B. T., Martins-Perles, J. V. C., Bossolani, G. D. P., Lima, M. M., Sehaber-Sierakowski, C. C., Gremaschi, L. B., Cunha, J. P. S. E., Bersani-Amado, C. A., & Zanoni, J. N. (2024). Quercetin and ibuprofen combination displayed anti-inflammatory effects and also extenuates the enteric neurons damage of arthritic rats. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 96(Suppl. 1), e20230244. https://doi.org/10.1590/0001-3765202420230244

7. Vicente-Vicente, L., Prieto, M., & Morales, A. I. (2013). Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. Revista de Toxicología, 30(2), 171–181. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91931189008

8. Ahsan, H., Rao, S., Ahmad, F. J., & Jain, G. K. (2023). Emulgels: Promising carrier systems for food ingredients and drugs. Polymers, 15(10), 2302. https://doi.org/10.3390/polym15102302

9. Jalali, F., Alami, K., & Azizi, H. (2024). Assessing inflammatory pain in animal studies: An overview of the formalin test. Pathobiology Research, 27(4), 7–14.