



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO Y
ANALGÉSICO DEL EXTRACTO
ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Carica
papaya* (PAPAYA) en *Rattus rattus var. albinus*

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR

CORNELIO VASQUEZ, FRANK SAUL

ORCID: 0000-0003-4320-871X

ASESOR

Mgtr. ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE - PERÚ

2020

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Cornelio Vásquez Frank Saúl

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Estudiante de bachiller,
Chimbote, Perú

ASESOR

Mgr. Zevallos Escobar, Liz Elva

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de Ciencias de
La Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, Chimbote, Perú

JURADO

DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

ORCID: 0000-0002-6154-8913

RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

ORCID: 0000-0002-2809-709X

RODAS TRUJILLO, KAREM JUSTHIM

ORCID: 0000-0002-8873-8725

JURADO EVALUADOR DE TESIS

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Teodoro Walter Ramírez Romero

Miembro

Mgtr. Rodas Trujillo, Karem Justim

Miembro

Mgtr. Liz Elva Zevallos Escobar

Asesor

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por haberme dado la vida y gracias a su apoyo incondicional me permitió llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional. Por cuidarme, guiarme y darme fortaleza para continuar mi carrera profesional permitiendo así culminar este proyecto de tesis.

A mis padres; por ser un gran pilar muy importante en mi vida y en el camino de mi formación profesional, por brindarme su confianza, por darme siempre su cariño y su apoyo incondicional frente a todo y sus grandes consejos para hacerle frente a la vida.

A mis hermanas y hermano, por brindarme su gran apoyo, fuerza y motivación de superación y su gran estima hacia mí persona.

A mi asesora de tesis Liz Zevallos Escobar por su dedicación, comprensión y apoyo.

Gracias a todas estas personas importantes en mi vida que siempre estuvieron ahí para brindarme sus conocimientos y toda su ayuda, así como mis compañeros de clase con quienes conviví lindos años de estudios y amistad compartiendo muchas experiencias.

DEDICATORIA

A Dios por ser mi guía y fortaleza en todo este camino.

A mis padres; por ser un gran pilar muy importante en mi vida.

A mis hermanas y hermano, por brindarme su gran apoyo, fuerza y motivación de superación y su gran estima hacia mí persona.

RESUMEN

Carica papaya contienen sustancias biológicas que pueden aliviar el dolor e inflamación. El objetivo principal de este estudio fue determinar el efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* (Papaya) en *Rattus rattus var. albinus*. La metodología que se siguió fue obtener el extracto etanólico, se tomó las hojas hasta secarlas, pulverizarlas, luego se macero 100 g de muestra en 500 ml de alcohol de 80 C°, posteriormente dejando macerar por 7 días. Para el efecto antiinflamatorio se usó el modelo de edema subplantar, se formó 3 grupos (grupo control, grupo patrón y grupo experimental) se indujo la inflamación inyectando 1 mL de solución de carragenina al 1% en la zona subplantar de la pata posterior derecha, aplicando posteriormente vía tópica al grupo patrón (diclofenaco gel), al grupo experimental (extracto etanólico de *Carica papaya* al 1%) y el grupo control midiendo cada 2 horas el volumen del edema. Para el efecto analgésico se tomó el modelo de placa caliente mediante el retiro del miembro posterior medido durante cada 30, 60 y 90 minutos, se formó 3 grupos y administro a una dosis de 500 mg/kg del extracto etanólico al 50 % . Se obtuvo como resultados que el extracto etanólico de hojas de *Carica papaya* (Papaya) al 1% disminuye a un 94 % el edema y su mejor tiempo es a la 4 horas y encuentra tiempo promedio de analgesia a los 12 segundos con el extracto al 50%. Se concluye que el extracto etanólico de *Carica papaya* tiene efecto antiinflamatorio y analgésico.

Palabras clave: antiinflamatorio, analgésico, *Carica papaya*, extracto etanólico

SUMMARY

The *Carica papaya* contain biological substances that can relieve pain and inflammation. The main objective of this study was to determine the anti-inflammatory and analgesic effect of the ethanolic extract of the leaves of *Carica papaya* (Papaya) in *Rattus rattus* var. *albinus*. The methodology that was followed was to obtain the ethanolic extract, the leaves were taken until they were dry, pulverized, then 100 g of sample was macerated in 500 ml of alcohol at 80 ° C, then left to macerate for 7 days. For the anti-inflammatory effect, the subplantar edema model was used, 3 groups were formed (control group, standard group and experimental group), inflammation was induced by injecting 1 mL of 1% carrageenan solution in the subplantar area of the right hind leg, subsequently applying topically to the standard group (diclofenac gel), to the experimental group (ethanolic extract of *Carica papaya* 1%) and the control group, measuring the volume of the edema every 2 hours. For the analgesic effect, the hot plate model was taken by removing the hind limb measured during every 30, 60 and 90 minutes, 3 groups were formed and administered at a dose of 500 mg / kg of the 50% ethanolic extract. The results were that the ethanolic extract of *Carica papaya* leaves (Papaya) at 1% reduces the edema by 94% and its best time is at 4 hours and finds an average analgesia time at 12 seconds with the extract at 50 %. It is concluded that the ethanolic extract of *Carica papaya* has an anti-inflammatory and analgesic effect.

Key words: anti-inflammatory, analgesic, *Carica papaya*, ethanolic extract

INDICE

AGRADECIMIENTO	iv
DEDICATORIA	v
RESUMEN	vi
SUMARY	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
I. REVISIÓN DE LITERATURA	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. BASES TEÓRICAS	7
II. HIPÓTESIS	14
III. METODOLOGÍA.	15
4.1. Diseño de la investigación	15
4.2. Población y muestra	16
4.3. Definición y operacionalización de variable	17
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	18
4.4.1 Obtención del extracto etanólico	18
4.4.2. Modelo Experimental de la actividad antiinflamatoria.	18
4.4.3. Modelo de efecto analgésico.	20
4.5. Plan de análisis	21
4.6. Matriz de consistencia	22
4.7. Principios éticos	23
IV. RESULTADOS	24
5.1. Resultados	24
5.2. Análisis de resultados	28
V. CONCLUSIONES	31
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33
ANEXOS	42

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

TABLA 1: Volumen de desplazamiento de agua destilada (pletismómetro) en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y extracto etanólico de <i>Carica papaya</i> (Papaya) al 1%.....	23
Grafico 1: Porcentaje de inhibición antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) al 1% inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	24
Tabla 02. Tiempo promedio del retiro de del miembro posterior en placa caliente con el extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) al 50% en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	25
Grafico 2. Tiempo promedio del retiro de del miembro posterior en placa caliente con el extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) al 50% en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	26

I. INTRODUCCIÓN

Según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) un 80% de la población de los países en desarrollo y desarrollados tratan sus enfermedades primero con medicina tradicional, ya que consideran que lo natural es sinónimo de inocuo.¹

En la actualidad la mayoría de personas sufren de golpes por distintas causas accidentes, articulaciones, musculares, para lo cual se manifiesta con un incisivo malestar, dificultan el movimiento el desarrollo de alguna actividad.²

Las hojas de *Carica papaya* contienen una actividad medicinal a conocer por sus compuestos secundarios y que concentran en altas cantidades valiéndose para la recuperación de personas con afecciones dolorosas, esas sustancias biológicas que pueden incidir sobre el proceso de dolor e inflamación.³

En este sentido, *Carica papaya* tiene la característica de ser una herbácea, un pequeño árbol con un tallo solitario verde en la parte superior y las hojas de 20 a 60 cm que es común en especies de la familia *Caricaceae* y ampliamente consumido por fruto.⁴

Las hojas de *Carica papaya* contiene , polifenoles, caretenoides, saponinas, terpenoides, saponinas, taninos, flavonoides, minerales.⁵

Las plantas medicinales que son antiinflamatorias pueden ayudar a reducir el malestar como los fármacos antiinflamatorios pues tienen la propiedad de poder detener la inflamación, dolor y fiebre, con su capacidad para inhibir las enzimas ciclooxigenazas y así toda su semiología.⁶

La actividad analgésica de una sustancia se puede determinar mediante pruebas antinociceptivas mediante el estímulo doloroso y esperando la aparición de cambios observables en la reacción y conducta del animal, una planta suele trabajar sobre esa reacción periférica y acción de los alcaloides sobre receptores opioides que detienen esa transmisión del mensaje de dolor que suele darse en el sistema central.⁷

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) destacan entre fármacos más usados debido a su acción antiinflamatoria, antipirética y analgésica; algunos de ellos están en la población como medicamentos de venta libre, abiertos sin restricciones a su compra y uso irracional, lo que produce un alto nivel de automedicación, en tanto a pesar de ser un conjunto de medicamentos muy útiles tienen un alto número de efectos adversos, fundamentalmente con daños a nivel de la mucosa gástrica, grado de hipertensión y en particular reacciones de hipersensibilidad.⁸

Otro problema es que cuando el paciente siente ambos síntomas inflamación y dolor suele asociar dos medicamentos como tratamiento para saciar el dolor, detener fiebre u disminuir la inflamación esta también potencia sus riesgos por los efectos adversos, interacciones, llevándolo a una intoxicación y puede afectar a pacientes diabéticos, hipertensos, en lactancia materna.⁹

Un mecanismo comprobado de las plantas es que estas interactúan con la Cox 1 inhibiendo así a las prostaglandinas y su libre viaje para localizar el daño y enviando sustancias más precisas como citoquinas o interleucinas.¹⁰

Por lo expuesto se puede relacionar encontrar en esta planta el poder de disminuir el proceso inflamatorio y el umbral del dolor.¹¹

Por todo ello se confío en dar respuesta a la siguiente interrogante:

Planteamiento de la investigación:

¿Tendrá efecto antiinflamatorio y analgésico el extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* (Papaya) en *Rattus rattus var. Albinus*?

El estudio presenta los siguientes objetivos:

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar el efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* (Papaya) en *Rattus rattus var. albinus*.

Objetivos específicos

- Determinar el volumen de desplazamiento de agua destilada (pletismómetro) en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y extracto etanólico de *Carica papaya* (Papaya) al 1 %.
- Evaluar el porcentaje de inhibición antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* (Papaya) al 1 % inducida en *Rattus rattus var. albinus*.
- Determinar el tiempo promedio del retiro del miembro posterior en placa caliente con el extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* (Papaya) al 50 % en *Rattus rattus var. albinus*.

I. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

El 2019 Vigo Sultana A,¹² en la India el año 2018 estudio a *Carica papaya* y su efecto antiinflamatorio del extracto de sus hojas en ratas noruegas. Uso como metodología el edema inducido en ratas en zona subplantar posterior. Como resultado encontró que en los 4 grupos que el diámetro medio anteroposterior inicial de la pata de rata de los grupos fue de 3.83 ± 0.04 , 2.12 ± 0.02 , 1.74 ± 0.01 y 1.60 ± 0.03 respectivamente. La inhibición de la formación de edema fue del 44,64%, 54,57% y 58,22% en los grupos II, III y IV, respectivamente.

Sultana A,¹³ el 2019 estudio a *Carica papaya* y su efecto antiinflamatorio del extracto de sus hojas en ratas noruegas por el método del granuloma inducido. Uso como metodología el granuloma inducido en ratas. Como resultado encontró que en los 4 grupos que el aumento medio de peso del algodón fue de 48.06 ± 1.02 , 24.48 ± 0.36 , 22.42 ± 0.56 y 18.02 ± 0.43 en los grupos I, II, III y IV respectivamente. La inhibición de la formación de granulomas fue del 49,06%, 53,35% y 62,51% en los grupos II, III y IV, respectivamente. En conclusión, el extracto etanólico de las hojas de *Carica Papaya* tiene efectos sobre la formación de granulomas inducidos por bolitas de algodón en ratas experimentales.

Santi T,¹⁴ el 2019 estudio a *Carica papaya* y su efecto antiinflamatorio vía oral del extracto de sus hojas en ratas por el método del edema inducido. Uso como metodología el edema inducido en ratas. Administraron con 200 mg / kg y 400 mg / kg de extractos etanólicos y n-hexano *Carica papaya* hoja. Como resultado encontró que el extracto de hoja de papaya puede reducir el volumen de edema del pie de rata.

Nur M,¹⁵ el 2019 estudio a *Carica papaya* y su efecto antiinflamatorio vía oral del extracto de sus hojas en ratas por el método del edema inducido. Uso como metodología el edema inducido en ratas. Administraron con 500 mg / kg de polvos de extractos de hojas de *Carica papaya*. Como resultado encontró que el extracto de hoja de papaya puede reducir el volumen de edema del pie de rata y el porcentaje de inhibición del edema dado a cada tratamiento experimentaron un aumento en la primera hora a la tercera hora y el valor óptimo a la tercera hora, luego disminuirá a la quinta hora.

Dermiati T,¹⁶ el 2019 estudio a *Carica papaya* y su efecto antiinflamatorio y analgésico vía oral del extracto de sus hojas en ratas por el método del edema inducido. La prueba analgésica se indujo 0,5 ml de ácido acético, para la prueba antiinflamatoria inducida con 1% de carragenina y recibió extracto de etanol de hojas de papaya dosis 600 mg / kg y 300 mg / kg de peso corporal. Como resultado encontró que el extracto de hoja de papaya es efectiva analgésica y antiinflamatoria en dosis 300 mg / kg.

Hasanah F,¹⁷ el 2019 estudio a *Carica papaya* y su efecto antiinflamatorio vía oral del extracto de sus hojas en ratas por el método del edema inducido. Para la prueba antiinflamatoria inducida con 1% de carragenina y recibió extracto de hojas de papaya dosis 50, 100, 200 mg / kg de peso corporal. Como resultado encontró que el extracto de hoja de papaya es efectiva antiinflamatoria en dosis 200 mg / kg.

Nur A,¹⁸ el 2019 estudio a *Carica papaya* y su efecto analgésico vía oral del extracto de sus hojas en ratas por el método del edema inducido. La prueba analgésica se indujo 0,5 ml de ácido acético y recibió extracto de etanol de hojas de papaya dosis 500 mg

/ kg de peso corporal. Como resultado encontró que el extracto de hoja de papaya es efectiva analgésica en dosis 500 mg / kg.

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Taxonomía

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Brassicales

Familia: Caricaceae

Género: *Carica*

Especie: *Carica papaya* L. ¹⁹

Descripción y habitat

En este sentido, *Carica papaya* es una planta herbácea, el pequeño árbol con un tallo solitario raramente se extiende, verde en la parte superior. Grandes hojas de 20 a 60 cm, producto natural de color amarillo o naranja, con apretones suaves, varias semillas oscuras, individuales de la pequeña familia Caricaceae y ampliamente desarrollado para su producto orgánico de consumo su fruto. ²⁰

Composición química

Las hojas de *Carica papaya* contiene , polifenoles, caretenoides, saponinas, terpenoides, saponinas, taninos, flavonoides, minerales. ²¹

Propiedades medicinales

Pueden usarse entera o por partes específica para tratar enfermedades de personas o animales, su acción terapéutica se debe a sustancias químicas o metabolitos bioactivos, atesora propiedades antiinflamatorias, antioxidante, para tratar la ansiedad, glicemia alta, hasta antimicrobiana. ²²

Toxicidad

No se ha demostrado que sus componentes estructurales puedan generar alguna reacción de toxicidad por lo que su uso puede ser seguro mientras no se detallen caso de episodios de alguna. ²³

Extracto etanólico de plantas

Se toma como un uso de la planta mediante la separación de sus mejores metabolitos por medio de un solvente como el alcohol, de alguna parte o fragmento de la estructura de la planta completa o el fragmento que presenta mayor concentración de principios activos luego puede utilizarse en un proceso de extracción racional por medio de calor o frío. ²⁴

2.2.2. Función de la piel

Este órgano nos da un soporte de defensa ante agentes extraños o invasores que nos rodean constantemente y se anidan en las capas de la piel sin instaura su patogenia hasta que se haya descubierto esa barrera que nos protege que va desde el inicio de la anatomía hasta el final es como un manto que desempeña una mejor función cuando está intacta. ²⁵

Capas de la piel

La piel es un órgano destacado entre los grupos más significativos del cuerpo, es un manto que aísla la vida exterior y permitiendo la protección de patógenos, conservar el calor, soporte contra agresiones mecánicas, químicas, un órgano excelente. ²⁶

Primera capa

Epidermis en esta primera capa se nota un grosor típico de 0,4 mm, está en contacto con el exterior, se encuentra en la dermis por una capa.²⁷

Segunda capa

Dermis es superior de 15 a 40 veces el grosor de la epidermis, supone la capa conectiva, hipocelular, extremadamente rica en vasos y nervios, que aloja los puntos más alejados del epitelio.²⁸

Tercera capa

Hipodermis segmento subcutáneo fundamentalmente graso, resuelto en adipocíticos de septos de tejido nervioso donde se atesoran los mediadores químicos y macrófagos.²⁹

2.2.3. Inflamación

Desde que inicia la inflamación se van presentar síntomas que pueden ser desde dolor, calor, edemas, poca funcionalidad de la extremidad donde se ha producido el proceso, entonces esto va depender la intensidad de su característica etiológica, desde golpes, traumas, torceduras, malas postura, caídas, cortes, operaciones, cáncer hasta alergias. Entonces la inflamación es un conjunto de respuestas creado por el organismo como reacción a normal tras una agresión, las características que la hacen de cuidado son presentar 4 síntomas agudos el dolor, calor, el rubor y la formación de edemas por la vasodilatación presente.³⁰

Fisiopatología de la inflamación

Cuando se daña un tejido se inicia una fabricación de sustancias desde la membrana dañada se activa los lípidos, la enzima fosfolipasa A, que a su vez toma al ácido araquidónico para que este genere dos enzimas ciclooxigenasas, este genera la liberación o atracción de más sustancias como macrófagos, mastocitos, histaminas, prostaglandinas, leucotrienos, en conjunto formaran un ejército de reacciones como vasodilatación, permeabilidad activación de células de adhesión como de quimiotaxis, para extravasación de componentes como leucocitos y anticuerpos que tomen mayor especificada para detener el acto inflamatorio defensa.³¹

Clasificación de inflamación

Según tiempo de perduración: Inflamación aguda es una respuesta rápida al daño, con un comienzo repentino, es inconfundible y como termina breve, inicia desarrollando síntomas en su pico más alto. Inflamación crónica, no tiene un principio general, puede ser provocado por una intensa irritación que dura algunos días o años.³²

Según nivel de intensidad: Puede detallarse como leve cuando el síntoma no es invalidante, moderado cuando el procesos dificulta alguna acción y severo cuando esto produce una total invalidez para hacer el movimiento o calmar el síntoma acompañado.³³

1.2.4.ANTIFLAMATORIOS

Son un conjunto de fármacos que están entre la línea de tratamiento de enfermedades que tienen su incidencia sobre enzimas llamadas ciclooxigenasas que a su vez limitan la expansión del tiempo de los síntomas clínicos de la inflamación como así la reducción de prostaglandinas y leucotrienos. Entre los medicamentos con los que se encuentra en

el petitorio nacional único de medicamentos esenciales tenemos los siguientes.³⁴

1.2.5. Clasificación del dolor

Dolor agudo

Es el resultado de la reacción sensorial bajo el sistema nociceptivo, tras un dolor duro o golpe o lesión, se genera una precaución activa.³⁵

Dolor crónico

Es duradero, sensación que persiste más allá del daño, luego de la cicatrización o recuperación de la lesión.³⁶

Dolor oncológico

La tendencia actual en el tratamiento del dolor neoplásico es no sólo abolir al máximo la sintomatología álgica sino también mejorar la calidad de vida de estos pacientes para que ésta sea lo menos invalidante posible. Para ello se utilizan combinaciones de distintos AINES y coadyuvantes antidepresivos, anticonvulsionantes.³⁷

Tipos de receptores nociceptivos

Actualmente se acepta que existen tres tipos de nociceptores: mecanorreceptores de alto umbral, nociceptores térmicos y nociceptores polimodales. Los dos primeros, localizados en piel y mucosas, responden a un solo tipo de estímulo: mecánico intenso o térmico, respectivamente.³⁸

Fármacos analgésicos

Opiáceos

Los opioides aplican su actividad a través de autoritativos a receptores particulares que se encuentran dispersos en el SNC y, además, en el marco endocrino, cardiovascular

y relacionado con el estómago, actuando en los receptores y sin dolor con la llegada de las endorfinas.³⁹

Analgésicos esenciales

Los calmantes esenciales del tormento tienen el principal impacto farmacológico de aplacar el tormento. Son un rango expansivo, es decir, valioso y varios tipos de tormentos hay tres tipos:

- Analgésicos no adulterados-antipiréticos como paracetamol.
- Analgésicos antiinflamatorios (AINEs)
- Narcóticos, agonistas de receptores narcóticos como morfina, codeína, metadona, fentanilo.⁴⁰

Analgésicos opcionales

Los analgésicos opcionales tienen diferentes signos, sin embargo, pueden disminuir algún tipo de tormento explícito. Son de rango disminuido y hay algunos tipos:

- Antidepresivos
- Antiepilépticos
- Relajantes musculares
- Corticoesteroides.⁴¹

Escala del dolor según OMS

Han sido destinados a la agonía oncológica, en cualquier caso, es a partir de ahora utilizado en la parte dominante de los pacientes que presentan tormento. Es una graduación dinámica del tratamiento para aliviar el dolor, según lo indicado por la reacción correcta del paciente. Sugiere la utilización subyacente de paracetamol y

AINE, para luego relacionarse con narcóticos menores y posteriormente, con narcóticos.⁴²

Peligros y contraindicaciones.

Cuando se trata de un medicamento como norma, por ejemplo, por vía oral, supositorio o infusión intramuscular, entra en la sangre y se dispersa por todo el cuerpo. La parte que logra las estructuras comprometidas con la agonía de la espalda puede hacer grandes progresos. Sea como sea, el resto es inútil y puede producir síntomas. Los síntomas se basan en cada tipo de medicamento y se muestran en su paquete incrustado.⁴³

II. HIPÓTESIS

El extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* tiene efecto antiinflamatorio y analgésico en *Rattus rattus var. albinus*

III. METODOLOGÍA.

4.1. Diseño de la investigación

La investigación corresponde a un estudio de enfoque cuantitativo, de tipo básico, con un nivel explicativo, de diseño experimental (grupos: control negativo y positivo así como el grupo experimental).

G1-----O1-----X1-----O2 (A diferentes tiempos)

G2-----O1-----X2-----O2 (A diferentes tiempos)

G3-----O1-----X3-----O2 (A diferentes tiempos)

Donde:

G1: Es el Grupo control negativo.

G2: Es el grupo control positivo.

G3: Es el grupo experimental.

O1: Medición de volumen desplazado de NaCl 0.2% por miembro inferior de *Rattus rattus*

O2: Medición de volumen desplazado de NaCl 0.2% por miembro inferior del *Rattus rattus* con edema subplantar

X1: Sin tratamiento.

X2: Tratamiento con diclofenaco en gel.

X3: Tratamiento con extracción etanólico de Carica papaya.

4.2. Población y muestra

Población vegetal: conjunto de hojas de *Carica papaya* que se obtuvo el mes de junio del 2018 de la zona de los campos del distrito de Santa, provincia Santa, Ancash.

Muestra: 100 mg de muestra molida de hojas de *Carica papaya*

Población Animal: *Rattus rattus* var. *albinus* de ambos sexos de 250 mg que fueron obtenidas del bioterio- Uladech

Muestra animal: 24 *Rattus rattus* var. *albinus*

4.3. Definición y operacionalización de variable

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores
Dependiente Efecto antiinflamatorio y analgésico	Efecto Antiinflamatorio	Medición del edema sub-plantar de la pata trasera de <i>Rattus rattus</i> en el pletismómetro digital	% Inhibición de la inflamación
	Efecto analgésico	Se registra en el instrumento (placa caliente) a 54C°, el tiempo en segundos (s) el retiro de la pata o lamido de la cola.	Tiempo (s) que tarda en lamerse o retirar el miembro posterior
Independiente: Extracto etanólico	Extracto etanólico de hojas de <i>Carica papaya</i>	Formación del extracto de hojas secas y molidas de <i>Carica papaya</i> en solución de alcohol al 80 %	Extracto etanólico de hojas al 1 % Extracto etanólico de hojas al 50%

4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

4.4.1 Obtención del extracto etanólico.

El estudio se inició con las hojas que es parte área de la planta *Carica papaya*, en un real óptimo estado de desarrollo tanto vegetativo como fitosanitario. Estas fueron secadas en un horno (Binder FD115) a temperatura ambiente (45 ± 2 °C) por 10 horas y pulverizado en un molino hasta obtener partículas finas. Los extractos fueron obtenidos aproximadamente utilizando 100g de muestra y alcohol 80 ° (Alkofar) en un volumen de solución de 500 ml, luego de 7 días de maceración, se filtró con papel filtro y se almacenó a temperatura ambiente hasta su utilización.

Luego se prepararon soluciones al 1% del extracto etanólico donde se tomó 1ml del extracto etanólico en un vaso de vidrio de 150 ml y se disolvió en 99 ml de agua destilada y para la solución al 50 % del extracto etanólico se tomó 50 ml del extracto y se agregó a un vaso de 150 ml junto a 50 ml de agua destilada. Este proceso se realizó en el Laboratorio de Bioquímica en la Facultad de Ciencias de la salud de la facultad de Farmacia y Bioquímica-Uladech (anexo 2).

4.4.2. Modelo Experimental de la actividad antiinflamatoria. ⁴⁴

Material farmacológico

El material farmacológico utilizado para el grupo patrón en el tratamiento de la inflamación provocada a través de: carragenina (centro de investigación Laboratorio Carlo ERBA) código: 0564. Diclofenaco gel Lote No. 1061119 con fecha de caducidad junio / 2022. Los datos contenidos en el inserto demuestran que 100 g de diclofenaco en gel al 1% contienen 1,16 g de la sustancia de diclofenaco dietilamina, que es igual a 1 g de diclofenaco sódico. El titular del registro es Laboratorios Genfar.

Solución de carragenina

Se disolvió 1mg carragenina en 100mL en una concentración del 0.1 % equivalente a 0.1 ml de carragenina.

Determinación de la actividad antiinflamatoria

Para la determinación de la actividad antiinflamatoria, se usó el Método de Edema subplantar, utilizando un pletismómetro (Panlab-Harvard Apparatus). Las especies de *Rattus rattus var. albinus* se dividieron aleatoriamente en 3 grupos de 4 especies por grupo, grupo control, grupo patrón, y grupo problema. Se estimó el volumen de la zona subplantar derecha de cada espécimen; para luego iniciar la inducción de la inflamación mediante inyección subplantar de solución de carragenina al 1% (0,1 ml)

De esta manera, los tratamientos fueron administrados y controlados de la siguiente manera:

Grupo blanco: Media hora después de aplicar la solución de carragenina al 0.1 % no se agregó ningún tratamiento a las ratas.

Grupo experimental (PROBLEMA): Media hora después de aplicar la solución de carragenina, se aplicó la cantidad suficiente del extracto al 1 % que cubra la zona subplantar del miembro inferior derecho.

Grupo de patrón: Media hora después de infundir la solución de carragenina, se aplicó por vía tópica 0,1gr de diclofenaco en gel.

Proceso en pletismómetro

Pasada una hora desde la aplicación de los tratamientos, se inició el registro de la medición del desplazamiento del volumen del agua destilada en el pletismómetro, introduciendo el miembro inferior derecho inflamado y con o sin tratamiento aplicado [grupo problema (extracto al 1%) y el patrón (diclofenaco), el grupo blanco (sin tratamiento) también se anota los volúmenes igualmente] anotando lo observado en una

tabla de datos repitiendo la misma acción a la primera hora, 2 horas y 4 horas durante el día.

Fórmula para la evaluación del proceso inflamatorio

$$\%Inhibición = \frac{(Ct - C0) \text{ control} - (Ct - C0) \text{ experimental}}{(Ct - C0) \text{ control}} \times 100$$

Donde Ct es la medición del edema en el tiempo “t”

C0 representa la medición basal antes de la inyección de carragenina.³⁴

4.4.3. Modelo de efecto analgésico.⁴⁵

Material farmacológico

El material farmacológico empleado como referencia en la evaluación de la analgesia fue Tramadol en solución 100 mg/ml, marca Tramal®, distribuido por Grunenthal Perú S.A y obtenido por botica Mifarma Chimbote.

Determinación de la actividad analgésica

Para evaluar la actividad analgésica se usó la Prueba de placa caliente, mediante el equipo “Hot/cold plate” (Placa caliente) de la marca Ugo bacile, distribuido por Medilab CAO S.A.C, este equipo registra el tiempo de latencia de la nocicepción; Usando 12 especímenes se dividieron en 3 grupos (n=4) para cada uno, el grupo control, grupo patrón y grupo experimental. Donde el indicativo de nocicepción se consideró cuando este levantara o lamiera sus extremidades posteriores. Como escala de medida se determinó que debajo de los 10 segundos era rechazado, mayor de 10 segundos se registraba como positivo, mientras que si superaba los 20 segundos se demostraba la analgesia total, siendo retirada rápidamente al espécimen para no arriesgarla a una posible quemadura o lesión. Los especímenes fueron restringidos en su movimiento con el empleo de un cilindro de vidrio propio del hot cold plate, la temperatura empleada fue de 54 °C. Se tomaron los datos cada 30 minutos hasta los 90 minutos. Para la administración de los tratamientos se

puso una sonda orogástrica a cada espécimen y se administró los respectivos tratamientos, al grupo experimental se le administró una dosis de 500 mg /kg de peso equivalente a el extracto (1.25ml), para el grupo patrón se le administro 10 mg/kg equivalente 0,3 ml de solución de Tramadol. Mientras que al grupo control agua destilada 5 ml similar a la primera dosis.

Proceso del ensayo de la actividad analgésica

Grupo control: Se administró agua destilada 1.25 ml

Grupo patrón: Se administró 0,3 ml de Tramadol solución

Grupo experimental: Se administró 1.25 ml de extracto.

Se usó la observación directa para recolectar los valores en volumen y tiempo según la determinación de cada modelo experimental.

Para la medición y registro del efecto antiinflamatorio se registraron los volúmenes de desplazamiento de agua destilada en milímetros de la solución mediante el uso del aparato denominado pletismómetro digital.

En la medición y registro de los valores medido en segundos para la analgesia se usó el aparato denominado “Hot/cold plate” (Placa caliente) a una temperatura de 54 °C y se anotaron estos al levantar o lamer el miembro inferior los especímenes.

4.5. Plan de análisis

Los datos fueron recolectados, registrados y bien analizados en el programa Excel 2016, los mismos fueron procesados con uso de herramientas estadísticas de promedios y desviación estándar, que luego generaron tablas y gráficos más representativas.

4.6. Matriz de consistencia

TITULO DE INVESTIGACIÓN	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLE	TIPO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	PLAN DE ANALISIS
Efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) en <i>Rattus rattus var. albinus</i> .	¿Tendrá efecto antiinflamatorio y analgésico el extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) en <i>Rattus rattus var. Albinus</i> ?	<p>General</p> <p>Determinar el efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>-Determinar el volumen de desplazamiento de agua destilada (pletismómetro) en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y extracto etanólico de <i>Carica papaya</i> (Papaya) al 1 %.</p> <p>-Evaluar el porcentaje de inhibición antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) al 1 % inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>-Determinar el tiempo promedio del retiro del miembro posterior en placa caliente con el extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) al 50 % en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	El extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (Papaya) tiene efecto antiinflamatorio y analgésico en <i>Rattus rattus var. albinus</i> .	<p>Dependiente: Efecto antiinflamatorio y analgésico</p> <p>Independiente: Extracto etanólico de las hojas de <i>Carica papaya</i> (papaya)</p>	Explicativo de diseño Experimental	<p>Población vegetal: hojas de <i>Carica papaya</i></p> <p>Muestra vegetal: 100 gr de hojas de <i>Carica papaya</i></p> <p>Población: <i>Rattus rattus var. albinus</i></p> <p>Muestra animal: 24 <i>Rattus rattus var. albinus</i></p>	Estadístico descriptivo.

4.7. Principios éticos

Las investigaciones que involucran el medio ambiente, plantas y animales, deben tomar medidas para evitar daños. Las investigaciones deben respetar la dignidad de los animales y el cuidado del medio ambiente incluido las plantas, por encima de los fines científicos; para ello, deben tomar medidas para evitar daños y planificar acciones para disminuir los efectos adversos y maximizar los beneficios. Se realizó el estudio manteniendo todas las recomendaciones de la declaración de Helsinki, adoptada por la Institución académica Uladech, que sostiene en su código de ética versión 02 y orienta el trabajo de investigaciones como un bien social, para una real mejora académica y cultural. ⁴⁶

IV. RESULTADOS

5.1. Resultados

Tabla 1. Volumen de desplazamiento de agua destilada (pletismómetro) en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y extracto etanólico de *Carica papaya* (papaya) al 1%.

Grupos	Tratamiento	Volumen de desplazamiento				
		Basal	Inflamado (carragenina)	1h	2h	4h
Control	-	1,83	2,6	2,43	1,66	1,93
Patrón	Diclofenaco en gel	1,71	1,82	1,78	1,75	171
Experimental	Extracto <i>Carica</i> <i>papaya</i> al 1%	1.81	2,32	2,48	2,06	2.00

Fuente: Datos propios de la investigación

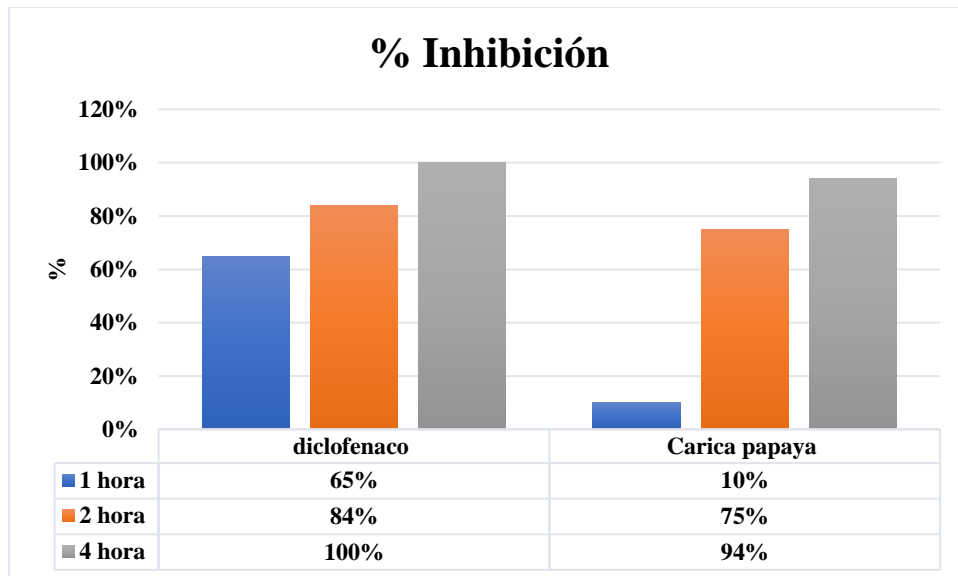


Grafico 1: Porcentaje de inhibición antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas de Carica papaya (papaya) inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

Tabla 2. Tiempo promedio del retiro de del miembro posterior en placa caliente con el extracto etanólico de las hojas de Carica papaya (papaya) al 50% en *Rattus rattus var. albinus*.

Grupo	Tiempo promedio (s) de retiro				
	Horas				
	30 min	60min	90 min	Promedio	D.S
Control	4''	6''	5''	5''	± 0.816
Patrón	14''	16	16''	15,3''	± 0.942
Experimental (extracto Carica papaya) al 50%	12,2''	12.8''	11''	12''	± 0.748

Fuente: Datos de la investigación

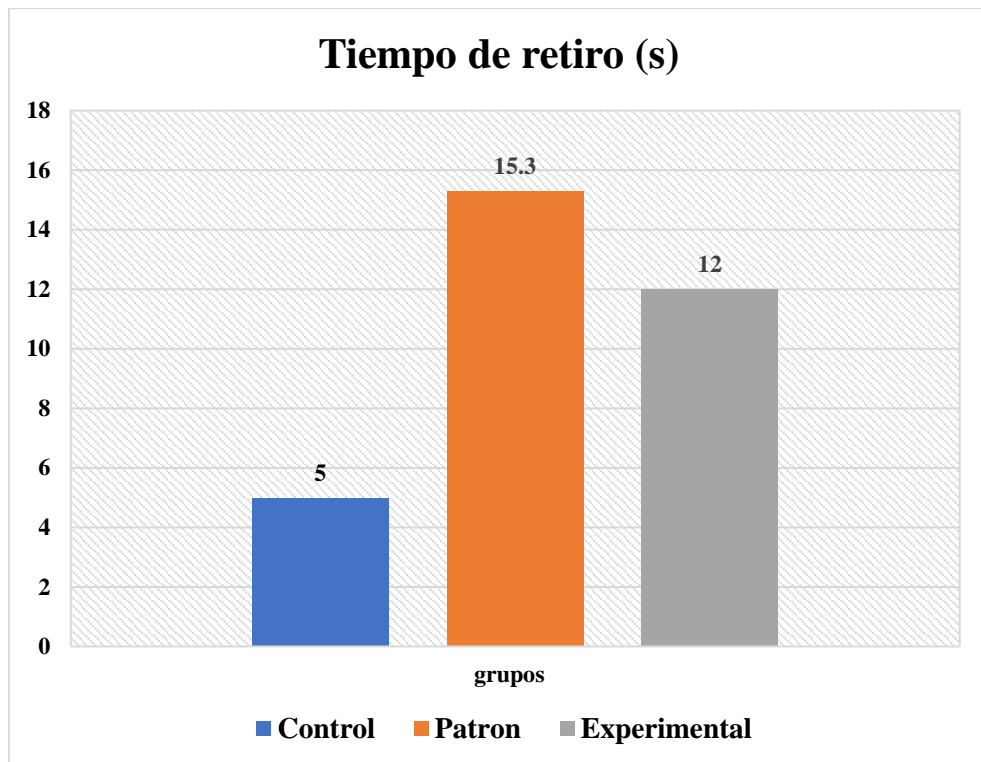


Grafico 2. Tiempo promedio del retiro de del miembro posterior con el extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* (papaya) al 50% en *Rattus rattus var. albinus*.

5.2. Análisis de resultados

En cuanto a lo encontrado en la tabla 1 con respecto al volumen de desplazamiento de agua destilada en estado basal e inflamación luego de aplicar carragenina, diclofenaco y extracto etanólico de *Carica papaya* al 1% demuestran que posee efecto antiinflamatorio, al disminuir el edema plantar hasta estado basal medido con pletismómetro en un volumen de 1.81, luego de la aplicación de carragenina tomo un volumen de 2,32 al medir a la 1 hora se halló 2,48 a las 2 horas se encontró 2.06 y a la 4 horas 2.00 siendo este el mejor tiempo de inhibición con respecto al patrón con diclofenaco que tuvo 1.71 en estado basal, 1.82 luego de aplicar carragenina, luego de aplicar diclofenaco 1.78 a la 1 hora, posteriormente 1.75 a la 2 horas y luego 1.71 a la 4 horas.

Con respecto a los resultados observados el grafico 2, el porcentaje de inhibición antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya*, al 1% puede afirmarse que la eficacia es cercano al que se evidencia con la aplicación de diclofenaco en gel, observándose reducción del proceso inflamatorio en un 94. % de eficacia a la 4 hora en relación al medicamento patrón diclofenaco gel que logro un 100% de inhibición de la inflamación.

Datos que coinciden con Sultana A,¹² estudio a *Carica papaya* y su efecto antiinflamatorio del extracto de sus hojas en ratas por el método del edema hayo en 4 grupos una inhibición de la formación de edema del 44,64%, 54,57% y 58,22% en los grupos con diferente concentración respectivamente.

En tanto que Sultana A,¹³ el 2019 estudio a *Carica papaya* y su efecto antiinflamatorio del extracto de sus hojas en ratas noruegas por el método del granuloma inducido hallo una inhibición del 49,06%, 53,35% y 62,51% en 3 grupos a diferentes concentraciones respectivamente.

En lo observado se puede reconocer que el mecanismo de la inflamación siempre tiene al edema como signo que evidencia inflamación en la especie experimental que durante las horas mediante los tratamientos aplicados fue disminuyendo en cierta cantidad de tiempo de acuerdo a la acción del tratamiento en este caso el extracto tuvo una eficacia casi similar al medicamento de referencia.³⁰

Se puede relacionar la eficacia del extracto de *Carica papaya* en este proceso se presume al contenido de metabolitos secundarios con una inhibición de las enzima ciclooxigenazas y disminuyendo la vasodilatación por medio de los flavonoides quien detienen el estrés oxidativo que puede exacerbar la inflamación con lo cual puede reducirse el edema.

Estos datos pueden dar evidencia que su uso a futuro por la población puede colaborar con los procesos inflamatorios que sufren de forma diaria y tener una fuente cercana la cual pueden usar para tratarse.

Con respecto a lo observado en la tabla 2 y grafico 2, el tiempo promedio del retiro de del miembro posterior con el extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* (papaya) al 50% en *Rattus rattus var. albinus*, se halló que el grupo control tuvo un promedio de 5 ± 0.816 segundos, mientras que el grupo patrón 15.3 ± 0.942 segundos y el grupo experimental con extracto etanólico 12 ± 0.748 segundos.

Datos que se acercan a Dermiati T,¹⁶ que estudio a *Carica papaya* y su efecto analgésico vía oral del extracto de sus hojas en ratas por la prueba analgésica hallo analgesia con una dosis de extracto de 300 mg / kg de peso corporal

Mientras que Nur A,¹⁸ su efecto analgésico vía oral con el extracto de sus hojas hayo analgesia a una dosis de 500 mg / kg de peso corporal.

En relación a lo hallado se puede decir que el efecto analgésico se debe al contenido de alcaloides que contienen las hojas de *Carica papaya* y continuar su mecanismo ya evidenciado, de acuerdo a que los opioides aplican su actividad a través de autoritativos a receptores particulares que se encuentran dispersos en el SNC llegan al umbral sin dolor gracias al aumento y la llegada de endorfinas.³⁹

Estos datos encontrados han dado como conocimiento que *Carica papaya* puede ser además de un fruto muy nutritivo también una planta medicinal en afecciones como los procesos inflamatorios como doloroso donde puede disminuir sus efectos y devolver un bienestar a las personas.

V. CONCLUSIONES

6.1. Conclusiones

- Se determinó que el extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* tiene efecto antiinflamatorio y analgésico en *Rattus rattus var, albinus*
- Se determinó que el volumen de desplazamiento en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina y el extracto etanólico de hojas de *Carica papaya* al 1% fue a la 1 hora 2.48 ml, a la 2 hora 2,06 ml y a la 4 hora 2 ml.
- El mejor porcentaje de inhibición inflamatoria del extracto etanólico de hojas de *Carica papaya* al 1% en *Rattus rattus var, albinus* fue a las 4 horas con una inhibición de la inflamación del 94%.
- El tiempo promedio de retiro del miembro posterior en placa caliente en *Rattus rattus var. albinus*, por el extracto etanólico de las hojas de *Carica papaya* al 50 % fue de 12 segundos.

6.2. Recomendaciones

Se debe formular el extracto en producto como crema o gel base para su siguiente evidencia y mejor uso en la población.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. "Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005." [Internet]. 2002 [citado 2017 noviembre 30]
2. Ruiz M., Nadador V., Fernández-Aleantud J., Hernández-Salván J., Riquelme I., Benito G.. Dolor de origen muscular: dolor miofascial y fibromialgia. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2007 Ene [citado 2017 Dic 20] ; 14(1): 36-44. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462007000100006&lng=es.
3. Civitella S; Rosato V. Uso medicinal popular de plantas y líquenes de la Isla Paulino, Provincia de Buenos Aires, Argentina. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, [Internet]. 2010, [citado 2017 Dic 17]. 9(4). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/856/85615195003/>
4. GIL A; Miranda. Morfología de la flor y de la semilla de papaya (*Carica papaya* L.): variedad Maradol e híbrido Tainung-1. **Agron. colomb.** [Internet]. 2005 jun, [citado 2017 Dic 17] 23,(2): 217-222. Disponible. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99652005000200004&lng=en&nrm=iso .
5. Avalloe C., et al. Estudio de la actividad de polifeniloxidasas y peroxidasas en *Carica papaya* L. minimamente procesada. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas*, [En línea].2000,[citado 2017 Dic 20] .Disponible en: http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/8_exactas/e_pdf/e_020.pdf
6. Benites A; Tillan J; Cabrera Y. Actividad analgésica y antipirética de un extracto fluido de *Pimenta dioica* L. y evaluación de su toxicidad aguda oral. *Revista Cubana de Farmacia*, 1998 dic,[citado 2017 Dic 20] 32(3): 198-203.

- Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151998000300009
7. Rojas C, Pardo J, Río T, Gómez M, Limón T , et al . Determinación del efecto analgésico del extracto hexánico de flores de *Eupatorium arsenei* en un modelo de dolor agudo en rata. *Rev. mex. cienc. farm* [revista en la Internet]. 2015 Mar [citado 2017 Dic 20] ; 46(1): 64-69. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952015000100064&lng=es.
http://www.revistacyt.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2000/8_exactas/e_pdf/e_020.pdf
 8. León B. Caricaceae endémicas del Perú. *Rev. peru biol.* [Internet]. 2006 Dic [citado 2017 Dic 20]; 13(2): 245-245. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-99332006000200032&lng=e
 9. Alvarez M. Camacho D. Torres B.. Degradación cinética de carotenoides obtenidos de frutos de *Carica papaya* L. *Revista de la Facultad de Agronomía.* [Internet]. 2003 dic. [citado 2017 Dic 20]; 20(2):. Disponible en <http://www.produccioncientifica.luz.edu.ve/index.php/agronomia/article/view/12019>
 10. Repo, R; Encina C. Determinación de la capacidad antioxidante y compuestos bioactivos de frutas nativas peruanas. **Rev. Soc. Quím. Perú**, Lima. [Internet]. 2008 abri, [citado 2017 Dic 20]; 74(2): 108-124,. Disponible en <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2008000200004&lng=es&nrm=iso>.

11. Rodriguez J, et al . Evaluación de la calidad y el rendimiento en papaya silvestre (Carica papaya L.) de Cuba. cultrop, La Habana. [Internet]. 2014sep, [citado 2017 Dic 20]; 35(3):36-44. Disponible en :<http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0258-59362014000300004&lng=es&nrm=iso>.
12. Sultana A. Comparison of Anti-Inflammatory Effect of Ethanolic Extract of Carica Papaya Leaves and Indomethacin in Carrageenan Induced Rat Paw Edema Animal Model. Journal of Science Foundation, 2018; 16(2): 49-53. Disponible en <https://www.banglajol.info/index.php/JSF/article/view/40869>
13. Sultana A. Anti-Inflammatory Effect of Ethanolic Extract of Carica Papaya Leaves and Indomethacin in Cotton Pellet Induced Granuloma in Animal Model. Journal of Current and Advance Medical Research, 2019, vol. 6, no 1, p. 2-5. Disponible en <https://www.banglajol.info/index.php/JCAMR/article/view/40773>
14. Santi T. Toksisitas Akut Dan Efek Antiinflamasi Ekstrak Metanol dan Ekstrak n-Heksana Daun Pepaya (Carica papaya L). Pharmaceutical Sciences and Research (PSR), 2017; 2(2):101-114. Disponible en <http://www.psr.ui.ac.id/index.php/journal/article/view/3341>
15. Nur M. Efek Anti Inflamasi dari Serbuk Suplemen Ekstrak Ultrasonik Daun Pepaya (Carica papaya L.) Pada Tikus Wistar (Rattus noevegicus) Jantan yang Diinduksi Karagenan. 2016. [Tesis Doctoral]. Universitas Brawijaya. Disponible en <http://repository.ub.ac.id/150681/>
16. Dermiati T. UJI EFEK ANTIINFLAMASI DAN ANALGESIK KOMBINASI EKSTRAK ETANOL HERBA PATIKAN KEBO (Euphorbia hirta L) DAN DAUN PEPAYA (Carica papaya L) PADA TIKUS PUTIH JANTAN.

- Farmakologika: Jurnal Farmasi, 2018; 15(2):98-105. Disponible en <http://jfarma.org/index.php/farmakologika/article/view/36>
17. Hasanah F. TEST OF ANTI-INFLAMATION ACTIVITIES OF PEPAYA LEAF (Carica papaya L.) EXTRACT ON MALE WISTAR RATS INDUCED BY CARAGENAN 1%. Jurnal Natural, 2019; 19(3):54-57. Disponible en <http://www.jurnal.unsyiah.ac.id/natural/article/view/12498>
 18. Nur A. EFEK ANALGETIK KOMBINASI EKSTRAK BUAH BELIMBING WULUH (Averrhoa bilimbi L) DAN EKSTRAK DAUN PEPAYA (Carica Papaya L.) PADA MENCIT (Mus musculus). As-Syifaa Jurnal Farmasi, 2018; 10 (2): 213-220. Disponible en <http://jurnal.farmasi.umi.ac.id/index.php/as-syifaa/article/view/430>
 19. Rojo I, Juárez E. Carica papaya: una planta con efecto terapéutico. *Horizonte sanitario*. [Internet]. 2014, [citado 2017 Dic 20]; 12(2): 35-36. Disponible en [:http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/224](http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/224)
 20. Hernández J., Fernández V., Sulbarán B. Caracterización fisicoquímica, actividad antioxidante y contenido de polifenoles totales en pulpa de lechosa (Carica papaya) . peruana . [Internet]. 2014 dic, [citado 2017 Dic 20] 2(1): 1.95-200. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/284712402>
 21. Odulat T., et al. Antisickling agent in an extract of unripe pawpaw (Carica papaya): is it real?. African Journal of Biotechnology . [Internet]. 2006 dic, [citado 2017 Dic 20] 5(20): Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/55918/44375>
 22. Bell C. Evaluación de gel formulado a base de extracto hidroalcohólico del fruto de la papaya (Carica papaya L.) en el tratamiento de las úlceras por presión de

- estadio I y II. Ciencia y Desarrollo. [Internet].2016, [citado 2017 Dic 20] 16 dic, (2):41-53. <http://revistas.uap.edu.pe/ojs/index.php/CYD/article/view/1110>
23. Cuellar A, et al. Evaluación preliminar de la composición química de las hojas de Carica papaya L y del efecto anti protozoario de un extracto enriquecido en alcaloides a partir de la misma. Revista Colombiana de Ciencia Animal, [Internet]. 2012, [citado 2017 Dic 20] 4,(2): 364-376. Disponible en: <http://revistas.unisucre.edu.co/index.php/recia/article/view/217>
24. Rojo I. Carica papaya: una planta con efecto terapéutico. *Horizonte sanitario*, [Internet]. 2014 dic, [citado 2017 Dic 20]. 12(2): 35-36. Disponible en: <http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/224>
25. Gomez J. Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas [Internet]. 2011; [citado 2017 Dic 17] 10(3):182-217. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85618379003>
26. De lorenzo A. García, et al. Respuesta inflamatoria sistémica: definiciones, marcadores inflamatorios y posibilidades terapéuticas. Medicina Intensiva, [Internet]. 2000 dic ; [citado 2017 Dic 17] 24(8):361-370. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569100796239>
27. Burillo G., Aldea A., Rodríguez C., García ., Climent B., Dueñas A, et al . Drogas emergentes (II): el pharming. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2013 Abr [citado 2017 Dic 20] ; 36(1): 99-114. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272013000100010&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272013000100010>.

28. Quirilal J., et al. Una propuesta de clasificación de las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin*, [Internet]. 2004,. [citado 2017 Dic 20] 19(1): 185-94. Disponible en: <http://revista.seaic.org/octubre2004/185-194.PDF>
29. Toledo Y. INFLAMACION: MEDIADORES QUIMICOS. *Rev. Act. Clin. Med* [revista en la Internet]2009 jun, [citado 2018 Jul 08]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000400005&lng=es.
30. García B, et al. Plantas con propiedades antiinflamatorias. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2002 Sep [citado 2018 Jun 23] ; 21(3): 214-216. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000300012&lng=es
31. MENESES, Lorena; PILAQUINGA, María Fernanda; CUESTA, Sebastián. Modelamiento molecular de la interacción de ibuprofeno con las enzimas Ciclooxygenasa 1, 2 y el Citocromo P450 2C9. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas*, 2017; 35(1-2):21-29. <http://remcb-puce.edu.ec/index.php/remcb/article/view/248>
32. MORO, Marcella Goetz, et al. Biología de la ciclooxigenasa en la función renal– Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Nefrología*, 2017; 4(1): 27-37. <http://www.revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/263>
33. MENESES, Lorena; CUESTA, Sebastián. Determinación Computacional de la Afinidad y Eficiencia de Enlace de Antinflamatorios No Esteroideos Inhibidores de la Ciclooxygenasa-2. *Revista Ecuatoriana de Medicina y Ciencias Biológicas*,

- 2017; 36(2): 17-25. Disponible en: <http://remcb-puce.edu.ec/index.php/remcb/article/view/260>
34. León Regal Milagros, Alvarado Borges Ania, de Armas García José, Miranda Alvarado Luciano, Varens Cedeño Javier, Cuesta del Sol José. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes. *Rev. Finlay* [Internet]. 2015 Mar [citado 2018 Jun 27] ; 5(1): 47-62. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342015000100006&lng=es.
35. Marin-Palma, D., Taborda, N. A., Urcuqui-Inchima, S., & Hernandez, J. C. (2017). Inflamación Y Respuesta Inmune Innata: Participación De Las Lipoproteínas De Alta Densidad (Inflammation and Innate Immune Response: Role of High-density Lipoprotein). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3057701
36. MORENO-EUTIMIO, Mario Adán. Inflamación y sepsis. *Revista del Hospital Juárez de México*, 2017; 83(3):86-91. <http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2016/ju163e.pdf>
37. Efecto analgésico In vivo y espasmolítico Ex vivo del extracto hidroalcohólico al 70 % de *Piperomia verrocolosa* Dahlstedt ex A.W. Hill.(Uchuy papa) en animales de experimentación. López Aliaga Orosco, Gilda Leonor. <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/UNSAAC/1058>
38. Timoneda, F. Definición y clasificación del dolor. *Clínicas urológicas de la Complutense*, [Internet]. 1995, [citado 2017 Dic 17] (4):49. Disponible en: <http://revistas.ucm.es/index.php/CLUR/article/viewFile/CLUR9596110049A/14>

39. Franco M.; Seaone A. Características del dolor crónico en el anciano: tratamiento. *Rev Soc Esp Dolor*, [Internet]. 2001 ener, [citado 2017 Dic 17] (8(1): 29-38. Disponible en: http://revista.sedolor.es/pdf/2001_01_05.pdf
40. Sánchez B. Abordajes teóricos para comprender el dolor humano. Aquichán [Internet]. 2003 Dec [cited 2017 Dec 20]; 3(1): 32-41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-59972003000100006&lng=en.
41. PUEBLA DÍAZ, Fernando. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*, 2005; 28(3):33-37. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352005000300006&script=sci_arttext&lng=en
42. TIMONEDA, F. López. Definición y clasificación del dolor. *Clínicas urológicas de la Complutense*, 1995; 4(49). Disponible en: <http://revistas.ucm.es/index.php/CLUR/article/viewFile/CLUR9596110049A/1479>
43. Esteva E Analgésicos: clasificación y uso. *Offarm: Farmacia y Sociedad*, 2008; 27(8): 68-74. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-analgescicos-clasificacion-uso-13126070>
44. Villena C.; Arroyo J. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* (yawar socco) en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica. *Ciencia e Investigación*, [Internet].2012;15 (1):15-19. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3178>
45. Jara A. Efecto analgésico del decotos de ortiga y romero en *Rattus rattus var albinus*. [Tesis] . Universidad Catolica Los Angeles de Chimbote.2019. Disponible en:

http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/14987/ACTIVIDAD_ANALGESICA_DECOCTO_JARA_LOPEZ_DEYVIS_ALEXANDER.pdf?sequence=1&isAllowed=y

46. Comité Institucional de Ética en Investigación. Código de Ética para la Investigación. Versión 1 [Artículo en línea] Chimbote, Perú. 2016[citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://erp.uladech.edu.pe/sigec/moduloinvestigacion/?dom=03&mod=012>

ANEXOS

Cálculos

Extracto al 100 %

100 g ----500 ml

X..... 1ml

X= 0,2 g/ml

50 ml x 0,2 g = 10 g

Extracto al 150 %

50 ml + 50 ml de agua = 50 %

100 ml ----- 10 g

1ml -----x

X=0.1 g/ml

Dosis 500 mg/ kg

Rata peso: 250 mg

1kg----- 500 mg

0.25 kg rata -----x

x= 125 mg

Volumen de dosis

1 ml ----- 100 mg

x----- 125 mg

X= 1.25 ml

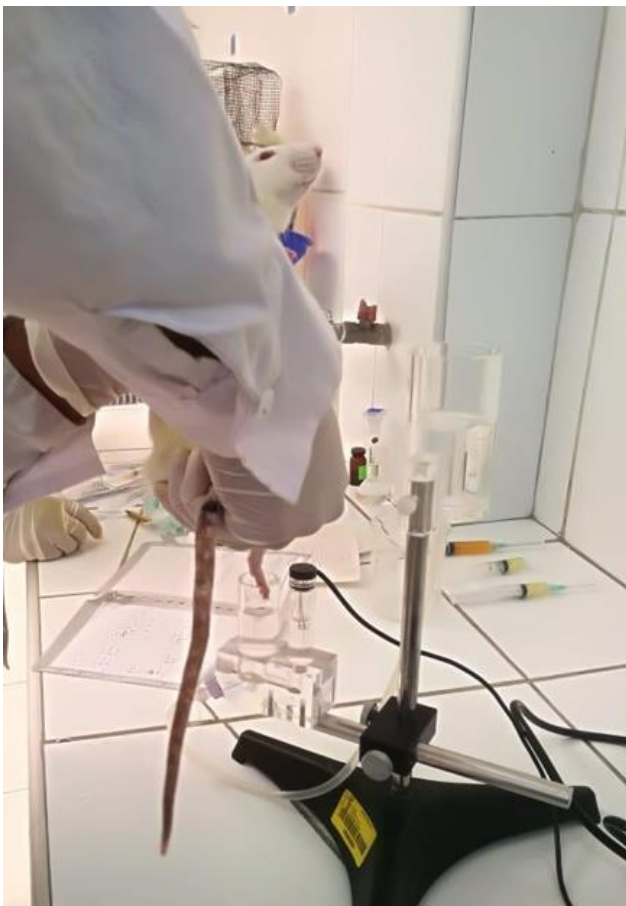
EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Carica papaya* (PAPAYA)



ADMINISTRANDO CARRAGENINA



VOLVEMOS A MEDIR EL BASAL CADA 1h 2h y 4h



EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:


- Clase: Equisetopsida
- Subclase: Magnoliidae.
- Super Orden: Rosanae
- Orden: Brassicales
- Familia: Caricaceae
- Género: *Carica*
- Especie: *C. papaya L.*
- Nombre común: "papaya"

Muestra alcanzada a este despacho por FRANK SAÚL CORNELIO VÁSQUEZ, identificado con DNI: 44549961, con domicilio legal Jirón Santa Lucía, Mz. U-1 Lte. 15, Asentamiento Humano 2 de Mayo - Chimbote. Estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica los Ángeles de Chimbote (ULADECH), cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de Tesis: "Efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto de la hoja de *Carica papaya* en *Rattus rattus*".

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 24 de mayo del 2019




Dr. JOSÉ MOSTACERO LEÓN
Director del Herbario HUT