



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES  
CHIMBOTE

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

**EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE UN GEL  
ELABORADO A BASE DEL EXTRACTO  
HIDROALCOHOLICO DE  
LAS HOJAS DE *Rosmarinus officinalis* L. (romero) EN UN  
MODELO EXPERIMENTAL EN *Rattus rattus var. albinus***

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**Autor:**

Guillen Pachas, Gladys Jordana

**ORCID: 0000-0001-6180-7658**

**Asesor:**

Mgr. Zevallos Escobar, Liz Elva

**ORCID: 0000-0003-2547-9831**

**CHIMBOTE –PERÚ**

**2020**

## **TÍTULO**

**EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE UN GEL  
ELABORADO A BASE DEL EXTRACTO  
HIDROALCOHOLICO DE  
LAS HOJAS DE *Rosmarinus officinalis* L. (romero) EN UN  
MODELO EXPERIMENTAL EN *Rattus rattus var. albinus***

## **EQUIPO DE TRABAJO**

### **AUTOR**

Guillen Pachas, Gladys Jordana

ORCID: 0000-0001-6180-7658

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Bachiller, Chimbote, Perú

### **ASESOR**

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 DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

---

Díaz Ortega, Jorge Luis  
ORCID: 0000-0002-6154-8913  
PRESIDENTE

---

Ramírez Romero, Teodoro Walter  
ORCID: 0000-0002-2809-709x  
MIEMBRO

---

Rodas Trujillo, Karem Justhim  
ORCID: 0000-0002-8873-8725  
MIEMBRO

---

Zevallos Escobar, Liz Elva  
ORCID: 0000-0003-2547-9831  
ASESOR

## **AGRADECIMIENTO**

Dicen que la mejor herencia que nos pueden dejar los padres son los estudios, sin embargo, no creo que sea el único legado del cual yo particularmente me siento muy agradecida, mis padres me han permitido trazar mi camino y caminar con mis propios pies. Ellos son mis pilares de la vida. A mis hermanos, Por creer en mí aun cuando muchos dijeron que sería muy tarde para continuar, su tozudez fue el responsable de que gire mi vida otorgándome las herramientas necesarias para empezar.

## **DEDICATORIA**

A mis padres quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer las adversidades porque Dios está conmigo siempre. A mis hermanos por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

## RESUMEN

El presente informe de investigación realizada, dará a conocer el uso e importancia de las plantas medicinales, en el tratamiento de las diversas enfermedades; El objetivo del presente informe de investigación fue evaluar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero) en un modelo experimental en *Rattus rattus* var. *albinus*. El tipo de estudio corresponde a un estudio experimental, lo cual se inicia con la recolección de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero) en el centro poblado de Musho - provincia de Yungay del departamento de Ancash, se tuvo criterios de inclusión en utilizar hojas en buen estado vegetativo de *Rosmarinus officinalis* L.(romero), Se emplearon aproximadamente 1Kg de la hoja, luego secadas a 45°C por 48 horas en la estufa, luego fue molido y se obtuvo un polvillo de aproximadamente 100g que fue utilizado para el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero). Posteriormente realización del gel antiinflamatorio del extracto obtenido; la metodología que se realizó fue de acuerdo al modelo experimental, donde se utilizó 9 ratas albinas del mismo sexo con un peso de 150 a 200 gramos, estos animales se dividieron en 3 grupos de 3 ratas cada grupo. Por medio de la inyección se induce a inflamación aplicando vía subcutánea 0.1mL de solución de carragenina al 1% inyectada en la zona subplantar de la pata posterior izquierda la misma que será medida según el desplazamiento de agua destilada en mL mediante el pletismómetro digital a la 1, 3, y 5 horas después de la administración del gel elaborado a base del extracto *Rosmarinus officinalis* L.(romero), el diclofenaco gel para el control estándar, la cual fue administrado vía tópica en la pata trasera de la rata media hora después de la inyección de carragenina a los diferentes grupos. En los resultados se observa una disminución de 65.63% a la primera hora del grupo control experimental (extracto-gel) y 85.35% a la tercera hora y en la quinta hora tiene un 94.23%, se puede observar que en el porcentaje de inhibición fue satisfactoria, demostrando así el efecto antiinflamatorio en el grupo experimental ya que se obtuvo una disminución considerable de inhibición. En conclusión se determinó que el gel a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero) tiene efecto antiinflamatorio.

Palabras claves: *Rosmarinus officinalis* L.(romero), efecto antiinflamatorio, gel antiinflamatorio.

## SUMMARY

This research report carried out, will reveal the use and importance of medicinal plants in the treatment of various diseases; The objective of this research report was to evaluate the anti-inflammatory effect of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) in an experimental model in *Rattus rattus* var. *albinus*. The type of study corresponds to an experimental study, which begins with the collection of the leaves of *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) in the town of Musho - Yungay province of the department of Ancash, there were inclusion criteria to be used leaves in good vegetative state of *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary), approximately 1Kg of the leaf was used, then dried at 45 ° C for 48 hours in the oven, then it was ground and a powder of approximately 100g was obtained that was used to the hydroalcoholic extract of the leaves of *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary). Later realization of the anti-inflammatory gel of the obtained extract; The methodology that was carried out was according to the experimental model, where 9 albino rats of the same sex with a weight of 150 to 200 grams were used, these animals were divided into 3 groups of 3 rats each group. By means of injection, inflammation is induced by applying 0.1mL of 1% carrageenan solution injected into the subplantar area of the left hind leg, which will be measured according to the distilled water displacement in mL by means of the digital plethysmometer to the 1, 3, and 5 hours after the administration of the gel made from the extract *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary), the diclofenac gel for the standard control, which was administered topically in the hind leg of the rat half an hour later of carrageenan injection to the different groups. In the results, a decrease of 65.63% is observed in the first hour of the experimental control group (extract-gel) and 85.35% in the third hour and in the fifth hour it has a 94.23%, it can be observed that the percentage of inhibition was satisfactory, thus demonstrating the anti-inflammatory effect in the experimental group since a considerable decrease in inhibition was obtained. In conclusion, it was determined that the gel based on the hydroalcoholic extract of the leaves of *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) has an anti-inflammatory effect.

Key words: *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary), anti-inflammatory effect, anti-inflammatory gel.

## ÌNDICE

AGRADECIMIENTO	V
DEDICATORIA	V
RESUMEN	VI
SUMMARY	VII
I. INTRODUCCIÓN	10
II. REVISIÓN DE LITERATURA	13
2.1. Antecedentes	13
2.2. Bases teóricas	15
III. HIPÓTESIS	21
IV. METODOLOGÍA	22
4.1. Diseño de la investigación	22
4.2. Población y muestra	23
4.3. Definición y operacionalización de variables	26
4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	27
4.5. Plan de análisis	28
4.6. Matriz de consistencia	29
4.7. Principios éticos	30
V. RESULTADOS	31
5.1. Resultados	31
5.2. Análisis de resultado	33
VI. CONCLUSIÓN	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	41

## ÍNDICE DE TABLAS

**TABLA 1.** Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis L.*(romero), pag. 31

**TABLA 2:** Promedio del volumen de agua destilada desplazado por la zona plantar de *Rattus rattus var. Albinus*. Grupo blanco, grupo estándar (diclofenaco 1%) y tratado con gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico *Rosmarinus officinalis L.*(romero) pag. 32

**TABLA 3:** Comparación del porcentaje de inhibición del edema en *Rattus rattus var. Albinus* a diferentes tiempos con el gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis L.* pag.32

## **I.- INTRODUCCIÓN**

La costumbre en el uso de la medicina herbaria se apoya en la utilización terapéutico de las plantas medicinales como sucesoras de las medicinas farmacéuticas o en conjunción. De las plantas se utiliza sus síntesis en distintas maneras de elaboración, para hacer mejor el estado de salud de la persona o de la población.<sup>1</sup>

La utilización de la flora en medicina utilitaria tiene una tradición acreditada, ello se debe a que en determinados tiempos de la historia, todos los medicamentos se adquirían de fuentes naturales que rodeaban al hombre, es en este hecho que dio lugar al establecimiento de una correlación muy próxima y productiva entre el hombre y su civilizaciones que conforman una recolección de los conocimientos de la etapa sobre las características curativas de las plantas, empezando de la historia de la fitoterapia.<sup>2</sup> Según la Organización Mundial de la Salud, los preparados herbarios abarcan las hierbas, material botánico, elaboraciones herbarias y servicios herbarios acabados, que dominan como principios activos partes de las plantas u otros materiales vegetales, o combinaciones de esos elementos, y su uso está bien concreto y considerablemente reconocido como inofensivo y eficaz.<sup>3</sup> Existen especies de plantas registradas por sus propiedades confirmadas, los cítricos, la guayaba, los pimientos verdes y otros vegetales de hoja verde, también algunos tubérculos como la papa es considerada como el mejor antiinflamatorio que existe, refuerza los sistemas inmunológicos, ayuda a disminuir la concentración de colesterol, se utiliza en tratamientos contra el cáncer y en las enfermedades cardiovasculares, es fundamental para mantener una buena visión, mejora la absorción del hierro y combate el estrés<sup>4</sup>

El mundo medicinal verde tiene diversos compuestos beneficiosos para la salud humana es ello el caso de las plantas medicinales que son ricas en flavonoides que

poseen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, ya que han sido propuestas con un papel positivo en el remedio de un proceso de inflamación<sup>5</sup>

*Rosmarinus officinalis l.* es una especie de planta que contiene metabolitos que detienen el proceso de estrés oxidativo, es muy aromática se hace uso como condimento y como planta medicinal. Las actividades biológicas del extracto son antimicrobiana, carminativa, hepatoprotectora.<sup>6</sup> En sus hojas se han determinado que contienen principios que le brindan efectos biológicos muy importantes como diurético y anti ulceroso que se suma a la mejora de las patologías, como cáncer, enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.<sup>7</sup> El presente trabajo de investigación se enfoca en estudiar la actividad antiinflamatoria de las hojas del *Rosmarinus officinalis L.*, destacaremos los semblantes sobre antiinflamatorios, los procesos de inflamación y salud. Así el presente trabajo permitirá favorecer con un aporte que acumule el conocimiento actual sobre los antiinflamatorios y su papel en la salud humana. De esta manera esperamos el mejor aprovechamiento de esta especie tan significativo para corregir problemas de salud, con este trabajo de investigación queremos lograr una trascendencia social importante en el ámbito medicinal y que la sociedad reconozca aportes positivos sostenibles en beneficio para la humanidad. Por lo tanto, se plantea el siguiente problema de investigación ¿Tendrá efecto antiinflamatorio el gel elaborado a base extracto hidroalcoholico, de las hojas de *Rosmarinus officinalis L.* (romero) en un modelo experimental en *Rattus rattus var. albinus?*. La metodología que se desarrolló fue de acuerdo al modelo experimental del test plantar para evaluar la actividad antiinflamatoria donde se utilizarán ratas de experimentación y se medirá el volumen de desplazamiento en un equipo pletismometro para así determinar la inflamación.

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION:**

### **A. Objetivo General**

- Evaluar el efecto antiinflamatorio del gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero) en un modelo experimental en *Rattus rattus*, var. *Albinus*.

### **B. Objetivos específicos**

- Identificar los metabolitos secundarios que contiene el extracto de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L. (romero).
- Determinar el % de inhibición de la inflamación en *Rattus rattus*, var. *Albinus*. por efecto de gel elaborado a base el extracto hidroalcoholico de *Rosmarinus officinalis* L. (romero).

## II.- REVISIÓN DE LA LITERATURA

### 2.1.- Antecedentes

Según Rahbardaren<sup>8</sup> en el año (2017) realizó un estudio con el título de efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. y ácido rosmarínico en un modelo de rata de dolor neuropático; El objetivo de este estudio fue investigar los posibles efectos antiinflamatorios de *Rosmarinus officinalis* L. y el ácido rosmarínico en un modelo de rata de dolor neuropático inducido por lesión por constricción crónica (ICC) del nervio ciático para verificar el uso de romero en medicina popular; el método utilizado fue las ratas sometidas a ICC, se trataron con solución salina normal, extracto etanólico de partes aéreas de *R. officinalis* (400 mg / kg, ip) o ácido rosmarínico (40 mg / kg, ip) desde el día de la cirugía (día 0) durante 14 días. Los efectos antiinflamatorios se evaluaron mediante la evaluación de los niveles de algunos marcadores inflamatorios espinales, como la ciclooxigenasa-2 (COX2), la prostaglandina E2 (PGE-2), la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), la matriz Metaloproteínasa 2 (MMP2) a través de transferencia de western y producción de óxido nítrico (NO). Los resultados fueron las ratas CCI mostraron una expresión marcada en los niveles de marcadores inflamatorios (COX2, PGE-2, IL-1 $\beta$ , MMP2 y NO) en ambos días 7 (p <0,001) y 14 (p <0,001). El ácido rosmarínico y el extracto etanólico de *Rosmarinus officinalis* pudieron disminuir las cantidades de los marcadores inflamatorios mencionados en los días 7 (p <0,001) y 14 (p <0,001). Teniendo como conclusión que los datos respaldan el uso tradicional de *Rosmarinus officinalis* como un remedio eficaz para el alivio del dolor y los trastornos inflamatorios.

Un estudio realizado por Pizzetti<sup>9</sup> En el año (2011) realizo un estudio titulado; Análisis de las propiedades antiinflamatorias de *Rosmarinus officinalis* L. en ratones, el objetivo de este estudio fue investigar los efectos antiinflamatorios del extracto crudo (CE) de *Rosmarinus officinalis* L, teniendo como método fracciones derivadas: hexano (HEX), acetato de etilo (AcOEt) y etanólico (ET), y compuestos aislados: carnosol, ácido betulínico y ácido ursólico, en el modelo de pleuresía de ratón inducido por carragenina. Se usaron ratones suizos en los experimentos in vivo . Teniendo como resultado fracciones derivadas y compuestos aislados inhibieron los niveles de exudación de leucocitos, interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), actividad de mieloperoxidasa (MPO) y nitrito / nitrato (NO x ) ( p < 0.05). *R. officinalis*L. En conclusión mostró una actividad antiinflamatoria importante por inhibición no solo de leucocitos y exudación, sino también de una enzima proinflamatoria y mediadores (MPO, NO x , IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ). El presente estudio demostró que el carnosol, el ácido betulínico y los compuestos del ácido ursólico podrían ser responsables de este efecto antiinflamatorio.

Según Rocha<sup>10</sup> En el año (2015) Efecto antiinflamatorio del ácido rosmarínico y un extracto de *Rosmarinus officinalis* en modelos de rata de inflamación local y sistémica.El objetivo fue evaluar las propiedades antiinflamatorias del ácido rosmarínico y de un extracto de *R. officinalis* en la inflamación local (modelo de edema de la pata inducida por carragenina en ratas) y evaluar el efecto protector del ácido rosmarínico en modelos de inflamación sistémica en ratas. : isquemia hepática-reperfusión (I / R) y modelos de lesión térmica. En el modelo de inflamación local, el ácido rosmarínico se administró a 10, 25 y 50 mg / kg (po), y el extracto se administró a 10 y 25 mg / kg (dosis equivalentes a los grupos de ácido rosmarínico) en ratas Wistar

macho. La administración de ácido rosmarínico y extracto a la dosis de 25 mg / kg redujo el edema de la pata a las 6 h en más del 60%, exhibiendo un efecto dosis-respuesta, lo que sugiere que el rosmarínico fue el principal contribuyente al efecto antiinflamatorio. En el modelo I / R de hígado, se administró ácido rosmarínico a 25 mg / kg (iv) 30 min. antes de la inducción de la isquemia y condujo a la reducción significativa en la concentración sérica de transaminasas (AST y ALT) y LDH. En el modelo de lesión térmica, se administró ácido rosmarínico a 25 mg / kg (iv) 5 min. antes de la inducción de la lesión y redujo significativamente los marcadores de disfunción multiorgánica (hígado, riñón, pulmón) mediante la modulación de NF-κB y metaloproteinasa-9. Por primera vez, se ha identificado el potencial antiinflamatorio del ácido rosmarínico, ya que causa una reducción sustancial de la inflamación, y se especula que podría ser útil en la modulación farmacológica de las lesiones asociadas a la inflamación.

## **2.2 Bases teóricas de la investigación**

### **2.2.1 Descripción Botánica**

Es un arbusto de hoja perenne que crece a 1.5 m (5 pies) por 1.5 m (5 pies) a una tasa media, Es resistente a la zona (Reino Unido) y no es sensible a las heladas. Está en hoja todo el año, en flor de marzo a octubre, y las semillas maduran de agosto a octubre. La especie es hermafrodita (tiene órganos masculinos y femeninos) y es polinizada por las abejas. Se destaca por atraer la vida silvestre, adecuado para suelos ligeros (arenosos) y medios (francos) y prefiere suelos bien drenados. PH adecuado: suelos ácidos, neutros y básicos (alcalinos) y pueden crecer en suelos muy alcalinos,

no puede crecer en la sombra. Prefiere suelo seco o húmedo y puede tolerar la sequía. La planta puede tolerar la exposición a la humedad.<sup>11</sup>

## **2.2.2 Características botánicas**

### **2.2.2.1 Morfología**

El romero es una planta perenne que forma un arbusto rígido, muy ramificado y densamente espeso, con un olor aromático característico. Las hojas son simples, duras, lineal con márgenes revueltos, verdosos y arrugados. en la parte superior y tomentosa debajo, 2-4 mm. amplio. Las flores se agrupan en pequeñas axilares y racimos terminales con brácteas. El cáliz tiene forma de campana y bilabiado y tiene un color azul pálido a brillante. Corola; El labio superior es entero y el labio inferior se trilobate. Dos estambres prominentes con un filamento simple que lleva a loculus fértil; un largo ejercicio, pestilo los nutlets son suaves. El follaje de romero tiene un dimorfismo estacional; esta florece abundantemente a finales de primavera. En Túnez, se mencionan cuatro variantes, incluyendo un endémico tunecino<sup>12</sup>

### **2.2.3 Clasificación taxonómica**

**Reino:** Plantae

**Subreino:** Tracheobionta

**División:** Magnoliophyta

**Clase:** Magnoliopsida

**Subclase:** Asteridae

**Orden:** Lamiales

**Familia:** Lamiaceae

**Subfamilia:** Nepetoideae

**Tribu:** Mentheae

**Género:** Rosmarinus

**Especie:** R. officinalis

**Nombre binomial:** Rosmarinus officinalis<sup>12</sup>

#### **2.2.4 Propiedades medicinales**

Al romero se le atribuyen múltiples propiedades medicinales: antirreumático, rubefaciente, sedante, diurético, colagogo, digestivo, vulnerario, tónico, antiespasmódico, estimulante de la circulación periférica, antibacteriano, colerético y protector del tejido hepático, las 2 últimas están científicamente comprobadas. Su principio activo es un aceite esencial compuesto por cineol, canfeno, borneol, alcanfor y otros; además se le han identificado alcaloides, saponinas, taninos, ácidos orgánicos y un principio amargo.<sup>13</sup>

#### **2.2.5 Composición química**

En la planta, se han contabilizado diferentes mezclas sintéticas que han sido ensambladas de manera general por diferentes creadores en ácidos fenólicos, flavonoides, aceites fundamentales, ácidos triterpenos y alcoholes triterpenos. La parte más examinada subjetivamente es el aceite básico de romero.

Los trabajos de investigación distintivos garantizan que dependen del lugar geológico donde se desarrollan las plantas en los estados de tipo de suelo, atmósfera y altura sobre el nivel del océano. Crear varios cambios en la suma y los tipos de átomos bioactivos presentes.<sup>14</sup>

### **2.2.6 La inflamación**

La inflamación es un proceso tisular que se produce ante una lesión, ya sea debido a bacterias, traumatismos, sustancias químicas, calor o cualquier otro fenómeno; ante los cuales los tejidos lesionados liberan varias sustancias que dan lugar a cambios secundarios en los tejidos vecinos no lesionados.<sup>15</sup>

### **2.2.7 Características del Proceso Inflamatorio**

En determinadas reacciones de inflamación graves estas suelen empezar con una infiltración por células mononucleares, en lo habitual la reacción de inflamación se desenvuelve en tres etapas sucesivas.<sup>16</sup> En el proceso de inflamación lo que en primer lugar va a suceder es la adhesión leucocitaria para que después ocurra la trasmigración el cual va ser que los glóbulos blancos abandonen la circulación mediante el proceso de diapédesis.

La activación leucocitaria se determina por la elaboración de metabolitos del ácido araquidónico (AA) debido al incremento de la actividad de fosfolipasa A2 (FLA2) por diacilglicerol (DAG) y calcio, creación de especies reactivas del oxígeno (ERO) y liberación del contenido lisosomal a causa de la lisis celular, lo cual lleva al daño celular y tisular.<sup>17</sup>

### **2.2.7 Fases de la inflamación.**

1. Liberación de mediadores. Son moléculas, una considerable parte de ellas, de estructura primordial que son libres o reducidas por el mastocito bajo la actuación de determinados estímulos.
2. Efecto de los mediadores. Una vez libres, estas moléculas elaboran modificaciones vasculares y efectos quimiotácticos que benefician la presencia de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio.
3. Moléculas y células inmunes al foco inflamatorio. Surgen en gran cantidad de la sangre, pero asimismo de las zonas circundantes al foco.
4. Regulación del proceso inflamatorio. Tanto la gran cantidad parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio además compone una secuencia de mecanismos inhibidores dispuesto a culminar o nivelar el proceso.
5. Reparación. Fase establecida por fenómenos que van a disponer la reconstrucción total o parcial de los perjudicados tejidos por el agresor agente o por la respuesta inflamatoria particular.<sup>18</sup>

### **2.2.8 Tipos de inflamación**

**1. Inflamación Aguda:** Es una rápida reacción a la injuria, con un abrupto inicio, es reconocible y de corta duración, morfológicamente prevalecen los fenómenos vasculares y predominio celular de polimorfo nucleares.

**2. Inflamación Crónica:** No posee un inicio general reconocible es insidioso, o puede deberse originado en una inflamación aguda dura diversos días o años, morfológicamente prevalecen fenómenos celulares y proliferativos: macrófagos, linfocitos, neovascularización, fibrosis, plasmocitos.<sup>19</sup>

**Diclofenaco:**

Fármaco inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa y pertenece al grupo de la familia de los (AINE), antiinflamatorios no esteroideos las cual está indicado para reducir inflamaciones y como analgésico, su mecanismo de acción consiste es gracias a la sustancia activa de este medicamento, la cual es un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, la que tiene una importante relación 10 de 13 con su mecanismo de acción.<sup>20</sup>

**Gel:**

son formas farmacéuticas las cuales presentan una consistencia semirrígida, que están formados por un sistema coloidal, el cual en el movimiento del medio de dispersión está restringido por partículas solvatadas entrelazadas o por macromoléculas de la fase dispersada. El estado semisólido es debido al aumento de viscosidad causado por entrelazamiento y por la consecuente alta fricción interna. Las sustancias gelificantes absorben agua y se hinchan. La absorción de un líquido por un gel sin un aumento considerable de volumen es conocido como imbibición.<sup>21</sup>

### **III. Hipótesis**

#### **H0= Hipótesis Nula**

El gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L. (romero) no tiene efecto antiinflamatorio en un modelo experimental en *rattus rattus*, var. *Albinus*.

#### **H1= Hipótesis alternativa**

El gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L. (romero) tiene efecto antiinflamatorio en un modelo experimental en *rattus rattus*, var. *Albinus*.

## IV.- METODOLOGÍA

### 4.1 Diseño de la investigación.

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio de tipo experimental, con un nivel de enfoque cuantitativo ya que permitirá analizar el efecto producido por la variable independiente. (grupos: control negativo y positivo, así como grupo experimental).

G1-----O1-----X1-----O2 (A 1h, 3h, 5h)

G2-----O1-----X2-----O2 (A 1h, 3h, 5h)

G3-----O1-----X3-----O2 (A 1h, 3h, 5h)

Donde:

G1: Es el Grupo control negativo.

G2: Es el grupo control positivo (diclofenaco).

G3: Es el grupo experimental (extracto).

O1: Medición de volumen desplazado de agua destilada por miembro inferior de *Rattus rattus. Var albinus*.

O2: Medición de volumen desplazado de agua destilada por miembro inferior del *Rattus rattus var albinus* con edema subplantar

X1: Sin tratamiento.

X2: Tratamiento con diclofenaco en gel.

X3: Tratamiento con gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* l. (romero).

#### **4.1.1 Obtención de la droga vegetal**

En la realización de este estudio se utilizó hojas del vegetal *Rosmarinus officinalis* L. las cuales después de ser recolectadas se deshojaron para posteriormente ser secadas en estufa a 45° C durante 6 horas, luego se procedió a realizar la pulverización para finalmente ser almacenadas a 4° C hasta el momento de su uso.

#### **4.1.2 Obtencion del extracto Etanolico**

El estudio se realizó con las hojas de la planta *Rosmarinus officinalis* L, en óptimo estado de desarrollo vegetativo y fitosanitario. Estas fueron secadas en la estufa a (48 °C) y pulverizadas en una licuadora hasta obtener partículas finas.

El extracto fué obtenido por maceración durante 7 días el mismo que se filtró y se concentró en un rota vapor y se almacenó a 4 °C hasta su utilización.

#### **4.2 Población y muestra**

La droga vegetal fue adquirida en el centro poblado de Musho-provincia de Yungay del departamento de Ancash. El estudio se realizó con las hojas de la planta. Estas fueron secadas en estufa a 45° C durante 6 horas, posteriormente pulverizadas y almacenadas a 4 °C hasta su uso.

#### **Muestra vegetal**

Se emplearon aproximadamente 1Kg de la hoja, luego serán secadas a 45°C por 48 horas en la estufa, luego fue molido y se obtuvo un polvillo de aproximadamente 100g que fue utilizado para el extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero). Posteriormente realización del gel antiinflamatorio del extracto obtenido.

### **Criterios de inclusión:**

Hoja en buen estado vegetativo de *Rosmarinus officinalis* L.(romero)

### **Muestra biológica**

9 *Rattus rattus* var. *Albinus* obtenidos en el Bioterio de la ULADECH Católica, aclimatados a 25°C.

#### **4.1.3 Determinación del efecto antiinflamatorio**

Para este método se realizó el “Edema de la pata trasera” para lograr determinar el efecto antiinflamatorio del extracto de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L. los sujetos de prueba fueron *Rattus rattus* de 150-200 g fue un modelo experimental de inflamación aguda. Se distribuyó en 3 grupos de 3 animales cada uno. Los sujetos de experimentación se mantienen en condiciones estándar y a la misma temperatura. Los sujetos fueron obtenidos del bioterio de la Universidad Los Ángeles de Chimbote donde se alimentaban con agua y comida balanceada. La investigación se llevó a cabo cumpliendo las normas de ética para este procedimiento (según Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio - Ética de la experimentación animal. MINSA – INS, 2008).

Por medio de la inyección se induce el modelo de inflamación de 0.1mL al 1% en agua destilada de carragenina inyectada en la pata trasera del lado izquierdo la misma que será medida a la 1, 3, 5 horas después de la administración del gel elaborado a base del extracto *hidroalcoholico Rosmarinus officinalis* L. (romero), el diclofenaco gel para el control estándar. Fue administrado vía tópica en la patita trasera de la rata media hora después de la inyección de carragenina a los diferentes grupos.

De esta manera los tratamientos fueron administrados y controlados en el siguiente orden:

- ✓ **Grupo blanco:** media hora después de aplicar la solución carragenina no se incluyó nada más.
- ✓ **Grupo experimental:** media hora después de aplicar la solución carragenina se le aplicó vía tópica el gel del extracto de *Rosmarinus officinalis L.* (romero) para luego ser controlado a la 1, 3 y 5 horas.
- ✓ **Grupo patrón:** media hora después de colocar la carragenina (0.1mL), se administró vía tópica el diclofenaco en gel para luego ser controlado a la 1, 3 y 5 horas.

El % de eliminación de inflamación de cada grupo (n= 3) fue obtenido calculado por la siguiente fórmula:

$$\text{Inhibición (\%)} = \frac{(\text{Ct} - \text{C0})_{\text{control}} - (\text{Ct} - \text{C0})_{\text{tratado}}}{(\text{Ct} - \text{C0})_{\text{control}}}$$

Ct = viene a ser el volumen desplazado en un tiempo después de la administración de la carragenina.

C0 = al volumen desplazado antes de la administración de la carragenina.

### 4.3 Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
<p><b>Dependiente:</b> Efecto antiinflamatorio.</p>	<p>Efecto antiinflamatorio basado en disminución sustancias liberadas por las prostaglandinas.</p>	<p>Medición del edema suplantar de la pata trasera de <i>Rattus rattus</i> var. Albinus en el pletismometro digital.y posterior disminución.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % Inhibición de la inflamación.</li> </ul>
<p><b>Independiente:</b> gel elaborado a base de extracto hidroalcoholico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero)</p>	<p>Cocntracion del Extracto hidroalcoholico obtenido de la hoja seca de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero)</p>	<p>Control de calidad, Se utilizó en el tratamiento un preparado del gel al 5% a base del extracto hidroalcoholico de las hojas, <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo blanco.</li> <li>• Grupo estándar se utilizó diclofenaco más carragenina.</li> <li>• Grupo tratado se utilizó carragenina mas el gel al 5% elaborado a base extracto de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero)</li> </ul>

#### **4.4.- Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Se utilizó la observación directa, medición, registro de las medidas del volumen de desplazamiento en mililitros en el pletismometro del basal de cada tiempo. Los datos obtenidos serán registrados fichas de recolección de datos y en cuadros con datos experimentales.

#### **Obtención del extracto hidroalcoholico**

El estudio se realizó con las hojas de la planta, en óptimo estado de desarrollo vegetativo y fitosanitario. Estas fueron secadas a temperatura ambiente 50°C, pulverizadas en un molino hasta obtener partículas finas, posteriormente se tomó 100g de las hojas de la planta seca y molida luego se colocó en una botella ámbar de un litro y se dejó macerar por 7 días, con suficiente cantidad de etanol de 80° para cubrir completamente la muestra en polvo. Después de los 7 días se filtró todo el macerado y se colocó en rota-vapor y se almaceno a 4°C en el refrigerador evitando la luz solar para prevenir su degradación. Finalmente se realizó el análisis farmacológico a través de la identificación de metabolitos secundarios que son los responsables de la acción farmacológica que se investigó y que la literatura científica así lo refiere.

## Elaboración del gel

### a) Materiales

*Rosmarinus officinalis* L.(romero) 0.5gr equivalente a 50 g

Carbopol NF		2gr
Glicerina		15gr
Propilenglicol		20gr
Metilparabeno		0.08gr
Propilparabeno		0.12g
Trietanolamina		0.12g
Agua c.s.p		100ml

### Preparación del gel de *Rosmarinus officinalis* L.(romero).

En un vaso de precipitado se añadió 100mL de agua, luego agrego carbopol NF, se agito hasta que desaparezcan los grumos y se dejos reposar por 24 horas. Luego se añadió a chorro pequeño la trietanolamina y vamos mezclando hasta obtener la consistencia del gel. Después de ello se agregó el metilparabeno y el propilparabeno como conservador y por último se agregó el extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero), al 5%.

## **Características fisicoquímicas de un gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Rosmarinus officinalis L.*(romero)**

### **Prueba de PH**

La prueba se realizó con el propósito de especificar la actividad de los iones hidrógeno en la formulación del gel, evitando así la desestabilización de la formulación y daño en la salud de los consumidores<sup>22</sup>.

### **Prueba de viscosidad**

La prueba tiene la finalidad de determinar la resistencia que ofrece el fluido, cuando se le aplica una fuerza interna que lo induce a un movimiento, bajo condiciones establecidas. Esta prueba se realizó antes y después de la someter el producto a los ensayos de estabilidad<sup>22</sup>.

### **Determinación de grumos**

Un poco de gel se conecta a la parte posterior de la mano y decide si hay proximidad o no presencia de protuberancias<sup>22</sup>.

### **4.5.- Plan de análisis.**

Para todos los experimentos n=3. El análisis se presentará a través de datos estadísticos como media  $\pm$  desviación estándar en tablas.

#### 4.6. Matriz de Consistencia

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS:	HIPOTESIS	VARIABLES	TIPO DE INVESTIGACIÓN	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA
Efecto antiinflamatorio de un gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero)	¿Tendrá efecto antiinflamatorio o el gel elaborado a base de extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero)	✓ Determinar el efecto antiinflamatorio del un gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero) en <i>Rattus rattus</i> var. <i>Albinus</i> .	El gel elaborado a base del extracto de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero) tiene efecto antiinflamatorio en <i>Rattus rattus</i> var. <i>Albinus</i> .	<b>Variable dependiente:</b> Efecto antiinflamatorio.  <b>Variable independiente:</b> Gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero)	Estudio de tipo experimental	1. <b>Obtención</b> del extracto hidroalcohólico 2. Determinación del efecto antiinflamatorio.	Población vegetal: Conjunto de la hoja de <i>Rosmarinus officinalis</i> L.(romero). Para el efecto antiinflamatorio.  <b>Muestra vegetal:</b> Se emplearán aproximadamente 1Kg de la hoja. Muestra con animal 9 <i>Rattus rattus</i> var. <i>Albinus</i> .

#### **4.7 Principios éticos**

Teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki, se promoverá la recuperación del conocimiento tradicional sobre el uso de las plantas medicinales, no solo para preservar su legado cultural, sino también para registrar información relevante y demostrar científicamente sus efectos terapéuticos que servirán como nuevas fuentes de medicamentos y otros beneficios para la humanidad. En el caso del manejo de animales de experimentación se realizará con respeto de su bienestar de acuerdo a los propósitos de la investigación, promoviendo su adecuada utilización y evitándoles sufrimiento innecesario.<sup>23</sup>

#### **Código de ética**

El presente código tiene por finalidad establecer los principios y valores éticos que guíen las buenas prácticas y conducta responsable de los estudiantes, graduados, docentes, formas de colaboración docente, y no docentes, en la Universidad, que se canaliza a través del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI)<sup>24</sup>

## V. RESULTADOS

**Tabla 1. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis L.*(romero),**

<b>REACTIVOS</b>	<b>METABOLITO SSECUNDARIO</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>Shinoda</b>	Flavonoides	+++
<b>Cloruro férrico FeCl<sub>3</sub></b>	Compuestos Fenólicos	+++
<b>Fehling</b>	Azúcares reductores	+
<b>Lieberman B</b>	Triterpenos y Esteroides	++
<b>Mayer</b>	Alcaloides	+

**Fuente:** datos propios de la investigación

**TABLA 2: Promedio del volumen de Agua destilada desplazado por la zona plantar de *Rattus rattus var. Albinus*. Grupo blanco, grupo estándar (diclofenaco 1%) y tratado con gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico *Rosmarinus officinalis L.*(romero)**

Promedio del volumen del agua destilada desplazado luego de la administración de carragenina, diclofenaco y el extracto en gel.					
grupos	Promedio basal	Promedio carragenina	Promedio 1h	Promedio 3h	Promedio 5h
			1h	3h	5h
Grupo control negativo	1.57	1.95	1.87	1.84	1.81
Grupo control positivo	1.69	2.03	1.80	1.72	1.69
Grupo experimental	1.71	2.00	1.82	1.78	1.72

Fuente: Datos propios de la investigación

**TABLA 3: Comparación del porcentaje de inhibición del edema en *Rattus rattus var. Albinus* a diferentes tiempos con el gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis L.*(romero)**

Grupo	Porcentaje de inhibición		
	Hora 1	Hora 3	Hora 5
Estándar gel diclofenaco	56.45.%	74.35%	89.55%
Tratado con gel de extracto hidroalcoholico de <i>Rosmarinus officinalis L.</i> (romero)	65.63%	85.23%	94.23%

Fuente: Datos propios de la investigación

## **ANALISIS DE RESULTADOS:**

Se efectuó el tamizaje fitoquímico para poder establecer identificación de los diversos metabolitos que puedan contener en este caso las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero), Dando positivo a flavonoides, compuestos fenólicos, azúcar reductores, triterpenos, esteroides y alcaloides, como se sabe dentro de estos metabolitos el principal que brinda el efecto antiinflamatorio viene a ser los flavonoides que están presente en las hojas, ya que ayudan a la eliminación del enrojecimiento, calor y dolor, al inhibir al ácido araquidónico localmente, además de todo ello Se muestra en los resultados de las características fisicoquímica de un gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero), observándose que tiene un pH 7, un color verde, un olor agradable, densidad buena, no tuvo grumos y con una viscosidad buena logrando identificar que cumple con efecto antiinflamatorio.

Se muestra en el grupo control positivo (diclofenaco), se puede observar un promedio de disminución de 56.45% del edema en la primera hora, en la segunda hora el porcentaje de la inflamación disminuye en un mínimo de 74.35%, mientras que en la quinta hora disminuye en un 89.55% la inflamación, logrando una disminución en la inflamación de la zona subplantar del grupo experimental.

El en grupo control experimental (extracto), se observa un promedio favorable en la disminución de la inflamación en la primera hora de 65.63%, en la tercera hora la

disminución fue de 85.23%, y en la quinta hora se observa una leve disminución de un 94.23% con el gel del extracto, demostrando así el efecto antiinflamatorio.

Tras la aplicación de la carragenina en la pata derecha subplantar de los especímenes, obtuvimos la máxima inflamación a la 1h, aplicando los tratamientos respectivos para medir el volumen de inflamación en mililitros mediante el pletismómetro digital, estas lecturas sirvieron para determinar la desviación estándar, el promedio y el porcentaje de inhibición inflamatoria de cada grupo.

Los resultados en el porcentaje de inhibición resultaron favorables al compararlos con el gel diclofenaco.

El gel elaborado a base del extracto de *Rosmarinus officinalis* L. (romero) tiene efecto antiinflamatorio que se corrobora con un estudio realizado por Albornoz que demostró que el ácido rosmarinico tiene efecto antiinflamatorio comprobado en modelo de edema plantar inducido por carragenina en *Rattus rattus var. albinus*, en este estudio también menciona que el ácido rosmarinico actúa inhibiendo la formación de prostaglandinas.<sup>25</sup>

## CONCLUSIONES:

- ✓ Se determinó que si hubo efecto antiinflamatorio de un gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas *Rosmarinus officinalis* L.(romero), en *Rattus rattus var. Albinus*.
  
- ✓ Se logró realizar exitosamente el control de calidad de un gel a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero),
  
- ✓ Los metabolitos secundarios encontrados en las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero). Fueron alcaloides, azucares reductores, triterpenos, esteroides, compuestos fenólicos y flavonoides siendo estos últimos los más representativos (+++) que tiene el efecto antiinflamatorio.
  
- ✓ Finalmente se logró determinar el porcentaje de inhibición antiinflamatoria en un gel elaborado a base del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Rosmarinus officinalis* L.(romero), en *Rattus rattus var. Albinus*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. "Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005." [Internet]. 2002 [citado 24 set. 2018] Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67314/WHO\\_EDM\\_TRM\\_2002.1\\_spa.pdf;jsessionid=01D8C163B2B4E36310FF2F60AC35A682?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67314/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf;jsessionid=01D8C163B2B4E36310FF2F60AC35A682?sequence=1)
2. Avila R. Romero (*Rosmarinus officinalis* L.) una revisión de sus usos no culinarios. *Revista Ciencia y Mar*, [Internet]. 2011, [citado 24 set. 2018] 43(1):23-36. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-romero-planta-aromatica-con-13124840>
3. Martínez G, Itzi Martínez F, García M, Montiel O. Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo, 1 Herbario de la Facultad de Ciencias, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México [Internet]. 2013 jul, [citado 24 set. 2018] 2,(2):2-4. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmbiodiv/v84n1/v84n1a4.pdf>
4. Martínez S, Paz J, Corral A, Martínez C. Actividad diurética y antipirética de un extracto fluido de *Rosmarinus officinalis* L. en ratas. *Rev Cubana Plant Med* [Internet]. 2004 Abr [citado 24 set. 2018] ; 9( 1 ): . Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962004000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962004000100007&lng=es).

5. Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaureum erythraea*. J Ethnopharmacol Oliver Callies, la Farmacia Naturaleza –fuente de fármacos en el siglo xxi, Instituto Universitario de Bio-Orgánica “Antonio González”, Universidad de La Laguna, Avda. [Internet]. 2011 Vol. 1, No. 2, 149-153 [citado 24 set. 2018] ; 52( 1 ). Disponible en: <http://ojs.ucp.edu.pe/plugins/generic/pdfJsViewer/pdf.js/web/viewer.html?file=http%3A%2F%2Fojs.ucp.edu.pe%2Findex.php%2Fcienciaamazonica%2Farticle%2Fdownload%2F23%2F16%2F>
6. Ramirez N. Efecto antioxidante del extracto de romero (*Rosmarinus officinalis* L.) sobre arracacha (*Arracacia xanthorrhiza*) empacada al vacío. *Agroindustrial Science*,. [Internet]. 2016, [citado 23 noviembre 2018], 6(1):107-115. Disponible en : <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/agroindscience/article/view/1134>
7. SAquicaray A. Evaluación de la Actividad Antiinflamatoria de la Mezcla de Extractos Fluidos de Jengibre (*Zingiber officinale*), Tomillo (*Thymus vulgaris* L.), Romero. 2012. Tesis de Licenciatura [citado 12 oct. 2018]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/2003>
8. Ghasemzadeh Rahbardar M. , Amin B. , Mehri S. , Mirnajafi-Zadeh SJ , Hosseinzadeh H. Efectos antiinflamatorios del extracto etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. y ácido rosmarínico en un modelo de rata de dolor

neuropático *Biomedicine and Pharmacotherapy* , 86, (2017) pp. 441-449.

[internet][citado junio 24 de 2019], disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332216315578>

9. Benincá, J. P., Dalmarco, J. B., Pizzolatti, M. G. & Fröde, T. S. Analysis of the anti-inflammatory properties of *Rosmarinus officinalis* L. in mice. *Food Chemistry* 124, 468–475 (2011). [internet][citado junio 24 de 2019], disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814610007661>
10. Rocha J, Eduardo-Figueira M, Barateiro A, Fernandes A, Brites D, Bronze R, Duarte CM, Serra AT, Pinto R, Freitas M, Efecto antiinflamatorio del ácido rosmarínico y un extracto de *Rosmarinus officinalis* en modelos de rata de inflamación local y sistémica. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* mayo; 116 (5): 398-413. 2015 [internet][citado junio 24 de 2019], disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287116>
11. Ramón Morales Valverde, flora ibérica plantas península ibérica e islas baleares Real Jardín Botánico, CSIC Madrid 2014. [Internet] [citado 2019 mayo 14] Disponible en: [http://www.floraiberica.es/PHP/direcciones\\_todas2.php?autor=Morales%2C+R](http://www.floraiberica.es/PHP/direcciones_todas2.php?autor=Morales%2C+R).
12. Vidal M, Villalón Montero A. La atención primaria de salud y la universalización de la enseñanza). [Revista scielo] 2010; [Consultado 4 de octubre 2018], 24(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962001000300001&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962001000300001&script=sci_arttext&tlng=en)

13. Ávila-sosa, Romero (*Rosmarinus officinalis* L.): una revisión de sus usos no culinarios, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, [Internet]. 2011 mayo, [citado 30 mayo . 2019], XV (43): 23-36. Disponible en: <http://www.umar.mx/revistas/43/0430103.pdf>
  
14. Garcia A. Inflamación. Revista Inflamación y cirugía. [En línea]. 2005. [citado el 10 de junio de 2019.] Disponible en: <http://www.oc.lm.ehu.es/Fundamentos/patologia/Apoyo/Cap%201%20La%20inflamaci%F3n.pdf>
  
15. Rubio TP, Diseño y elaboración de un lipogel antiinflamatorio. Obtenido de Dspace: Repositorio [Tesis] Universidad Central del Ecuador 2013 [citado el 13 de junio del 2019] disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/1769>
  
16. Tapia O. Inflamación y reparación. Fisioterapia PUCV. [En línea]. 2011. [consultado el 16 de junio de 2019]. Disponible en: <http://ocw.pucv.cl/cursos-1/fisioterapiai/materiales-de-clases-1/catedras/01-inflamacion>
  
17. Sampietro M. Fase de respuesta de inflamación. [En línea]. 2013. [consultado el 16 de Junio de 2019]. Disponible en: <https://g-se.com/es/prevencion-y-rehabilitacionde-lesiones/blog/fase-de-respuesta-inflamatoria>
  
18. Fases de la inflamación, Facultad de medicina UNT; Perú 2009 [online] Available at: <http://es.slideshare.net/ferarriata/inflamacion-4044152> [citado el 15 junio 2019]

19. Chilquillo H. Cervantes R. Efecto antiinflamatorio, analgésico y antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de Senecio canescens (Humb. & Bonpl.) Cuatrec. “vira-vira” [Tesis] Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2017 [Consultado 14 de Julio del 2019] Disponible en:  
<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/01/877261/efecto-antiinflamatorio-analgésico-y-antioxidante-del-extracto- rZ20UGB.pdf>
20. WMA - Asociación Médica Mundial-Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. 2020 [consultado el 10 de agosto de 2020]. Disponible en:  
<https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
21. Kuskoski E; Agustín G, etal. Aplicación de diversos métodos químicos para determinar actividad antioxidante en pulpa de frutos. [Revista scielo] 2005; [Consultado 4 de octubre 2020], 25(4).Disponible en.  
<http://www.scielo.br/pdf/cta/v25n4/27642.pdf>
22. Laboratorio Tecnología Farmacéutica II. Tipos de Geles. [En línea]. 2016. [consultado 15 de setiembre de 2019]. Disponible en:  
[http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Geles\\_5454.pdf](http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Geles_5454.pdf)
23. WMA - Asociación Médica Mundial-Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. 2020 [consultado el 10 de Diciembre de 2020]. Disponible en:

<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

24. Código de ética para la investigación [artículo]. Comité Institucional de Ética en Investigación. 2020 [consultado el 10 de diciembre de 2020]. Disponible en:

<https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2019/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v002.pdf>

25. Albornoz A. Actividad Antiinflamatoria en edema plantar inducido por carragenina en ratas; ecuador [tesis] Universidad de Guayaquil; F.CC.Quimicas, 2015[visto el 5 de diciembre de 2020] id.88-1. disponible en:

<http://repositorio.ug.edu.ec/bistream/redug/8132/1/BCIEQ-T-0079%20Mayorga%20Villamar%20V%C3ADctor.pdf>

# **ANEXOS**

## Anexo 1:



Recolección de planta



Molienda

## Procedimiento experimental

