



ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA *in-vivo* DE UNA FORMULACIÓN TÓPICA CON PRINCIPIOS ACTIVOS DE ACEITES ESENCIALES DE *CANNABIS SATIVA* L. (CÁÑAMO) Y *BACCHARIS LATIFOLIA* (RUIZ & PAV) PER. (CHILCA)

In-vivo ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF A TOPICAL FORMULATION WITH ACTIVE PRINCIPLES ON ESSENTIAL OILS OF *CANNABIS SATIVA* L. (CANNABIS) AND *BACCHARIS LATIFOLIA* (RUIZ & PAV) PER. (CHILCA)

Paco Noriega^{*1,2} , Tatiana Idrobo¹ , Mishell Pintag¹ , Diego Vinueza³  y Christian Larenas^{1,2} 

¹Maestría en Productos Farmacéuticos Naturales, Universidad Politécnica Salesiana, Código postal 170517, Quito, Ecuador.

²Grupo de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas a los Recursos Biológicos, Universidad Politécnica Salesiana, Código postal 170517, Quito, Ecuador.

³Facultad de Ciencias, Escuela Superior Politécnica del Chimborazo, Código postal 060106, Riobamba, Ecuador.

*Autor para correspondencia: pnoriega@ups.edu.ec

Manuscrito recibido el 05 de julio de 2022. Aceptado, tras revisión, el 19 de septiembre de 2022.

Resumen

Dos productos naturales, aceites esenciales de *Cannabis sativa* (cannabis) y *Baccharis latifolia* (chilca), fueron empleados como ingredientes antiinflamatorios en un ungüento de aplicación tópica. Para medir la eficacia, las diversas fórmulas diseñadas a base de estos dos aceites esenciales fueron evaluadas in vivo, mediante el método de inducción del edema subplantar en ratas, como control positivo se empleó una formulación de venta libre con ingrediente activo diclofenaco al 1 %. La evaluación química de los dos aceites presentó para el aceite de chilca los siguientes componentes principales: ligulóxido 14.02 %, andro enecalinalol 9.84 %, kesano 7.53 %, limoneno 5.6 % y Z-cadin-4-en-7-ol con el 5.03 %; mientras que en el aceite esencial de cannabis las moléculas más abundantes fueron: E-cariofileno 27.91 %, mircenol 21.19 %, α -pineno 8.05 %, α -humuleno 8.03 %, limoneno 7.18 %, terpinoleno 7.12 % y β -pineno 4.68 %. Los resultados de la investigación señalan que aquellas fórmulas con mezclas de los dos aceites esenciales en la formulación al 1 %, son las que poseen la mayor actividad antiinflamatoria, desde el punto de vista estadístico la significancia es alta en relación al control positivo en aquellas cuya composición de aceites es la siguiente: aceite esencial de cannabis 75 % y aceite de chilca 25 %, y aceite esencial de cannabis 50 % y aceite de chilca 50 %. El resto de las formulaciones presentan actividad, pero esta es similar a la de la fórmula comercial usada como control. De los resultados encontrados se puede proponer a ambos productos naturales como antiinflamatorios, y prever el diseño y comercialización de medicamentos farmacéuticos tópicos usando a estos dos aceites esenciales.

Palabras clave: *Cannabis sativa*, *Baccharis latifolia*, aceites esenciales, actividad antiinflamatoria, sinergia antiinflama-

toria.

Abstract

Essential oils of *Cannabis sativa* (cannabis) and *Baccharis latifolia* (chilca), were used as anti-inflammatory ingredients in an ointment for topical application. Different formulations designed based on these two essential oils were evaluated in-vivo to measure efficacy, using the feet swelling induction method in rats, and an over-the-counter formulation with 1% diclofenac active ingredient was used as a positive control. The chemical evaluation of the two oils yielded the following main components, for chilca oil: liguloxide 14.02%, andro enecalinal 9.84%, kesane 7.53%, limonene 5.6% and Z-cadin-4-en-7-ol with 5.03%; while for cannabis essential oil: E-caryophyllene 27.91%, myrcene 21.19%, α -pinene 8.05%, α -humulene 8.03%, limonene 7.18%, terpinolene 7.12% and β -pinene 4.68%. The results of the research indicate that those formulas that combined two essential oils in the formulation at 1%, are the ones with the highest anti-inflammatory activity. Statistically, the significance is high in relation to the positive control in those whose oil composition is essential oil of cannabis 75% and chilca oil 25%; and essential oil of cannabis 50% and chilca oil 50%. The other formulas have activity, but this is similar to the commercial formula used as control. Based on the results, it is possible to propose both natural products as anti-inflammatories, and to foresee the design and commercialization of topical pharmaceutical drugs using these two essential oils.

Keywords: *Cannabis sativa*, *Baccharis latifolia*, essential oils, anti-inflammatory activity, anti-inflammatory synergy.

Forma sugerida de citar: Noriega, P., Idrobo, T., Pintag, M., Vinueza, D. y Larenas, C. (2022). Actividad antiinflamatoria *in-vivo* de una formulación tópica con principios activos de aceites esenciales de *Cannabis sativa* L. (cáñamo) y *Baccharis latifolia* (Ruiz & Pav) per. (chilca). *La Granja: Revista de Ciencias de la Vida*. [Acceso Temprano]

IDs Orcid:

Paco Noriega: <http://orcid.org/0000-0001-7147-261X>
Tatiana Idrobo: <http://orcid.org/0000-0002-6660-139X>
Mishell Pintag: <http://orcid.org/0000-0001-9434-715X>
Diego Vinueza: <http://orcid.org/0000-0002-6910-0726>
Christian Larenas: <http://orcid.org/0000-0001-8513-5745>

1 Introducción

Los procesos inflamatorios están vinculados a una gran cantidad de patologías como enfermedades autoinmunes (Urakov y Urakova, 2021; Lochhead y col., 2021; Murata, 2018), infecciones diversas (Shah, 2019; Cervilla, Purriños y Moya, 2002); enfermedades cardiovasculares (Golia y col., 2014; Van Eeden y col., 2012) y traumatismos de toda índole (Brown, Worrell y Pariente, 2021; Mortaz y col., 2018). De acuerdo al boletín técnico (INEC, 2020), los politraumatismos son la segunda causa de morbilidad hospitalaria, solo por debajo de las infecciones gastrointestinales, trayendo como consecuencia un alto consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). La respuesta inflamatoria saludable es benéfica temporalmente, pero tiene un equilibrio precario que puede alterarse, causando daño involuntario al tejido y generar una inflamación anormal o crónica. Este desequilibrio genera un estado “pro inflamatorio” descontrolado y capaz de provocar enfermedades a consecuencia del estrés oxidativo, que a su vez no es más que el resultado del daño originado por las especies reactivas de oxígeno (EROs), lo cual tiene como base de generación a la inflamación (Schewe, 1995).

Muchas plantas medicinales son usadas por sus propiedades antiinflamatorias como parte del conocimiento ancestral de pueblos alrededor del mundo; adicionalmente, existen en varias de estas especies ensayos *in vitro* e *in vivo* que comprueban el potencial antiinflamatorio de los principios activos que contienen (Oguntibeju, 2018; Nunes y col., 2020; Tasneem y col., 2019; Yattoo y col., 2018). Dentro de los extractos empleados por su actividad antiinflamatoria están los aceites esenciales, y muchas de estas matrices biológicas han demostrado poseer metabolitos secundarios con alta actividad (Miguel, 2010; Pérez y col., 2011; Grassmann y col., 2000). Dentro de las especies promisorias, ya sea por su uso tradicional o por su evidencia científica, están los aceites esenciales de *C. sativa* (cáñamo) (Orlando y col., 2021; Di Sotto y col., 2022) y el de *B. latifolia* (chilca) (Abad y Bermejo, 2007; Sequeda-Castañeda, Célis y Luengas-Caicedo, 2015).

En este estudio se analizaron los aceites esenciales provenientes de las dos plantas medicinales como principios activos en una formulación tópica,

cuya efectividad fue estudiada *in vivo* en modelo con animales y comparado con un fármaco comercial de venta libre muy empleado en nuestro medio. De esta manera se propone una alternativa de formulación que use activos naturales con una eficacia alta, con la capacidad de mitigar inflamaciones resultantes de traumatismos o de patologías reumatoideas.

2 Materiales y Métodos

2.1 Extracción de los aceites esenciales

El aceite esencial de cannabis fue adquirido a la empresa Eden Garden Essentials, con sede en San Clemente, EEUU, el producto viene acompañado de su ficha técnica de calidad. Las hojas de chilca (*B. latifolia*) (HUPS-as-011 voucher herbario de los laboratorios de Ciencias de la Vida-UPS). Fueron recolectadas en la ciudad de Riobamba, en la provincia de Chimborazo en las siguientes coordenadas, latitud: 1°40'26" S, longitud: 78°38'37" O, altitud: 2752 m.s.n.m. El material fresco se procesó en un destilador de acero inoxidable con 64 litros de capacidad que opera con el sistema conocido como agua y vapor de agua en los laboratorios de Ciencias de la Vida, de la Universidad Politécnica Salesiana, Sede Quito.

2.2 Composición química de los aceites esenciales

La ficha técnica del aceite esencial de cannabis detalla la composición química del mismo. La identificación de compuestos del aceite esencial de chilca se realizó a través de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Para esto se usó un cromatógrafo de gases Trace 1310 acoplado a un espectrómetro de masas ISQ 7000 marca Thermo Fisher Scientific con una columna cromatográfica Thermo Scientific TR-5MS, de longitud de 30 m, un espesor de 0,25 mm y un espesor de película de 0,25 μm . La muestra se preparó diluyendo 10 μL de aceite esencial de chilca en 990 μL de diclorometano; el volumen de inyección fue de 1 μL . El gas de acarreo fue helio de 99,9999% de pureza, a un flujo de 1 mL min^{-1} , y un split-ratio de 1:40. La temperatura del inyector fue de 250°C.

La temperatura inicial en la columna fue de 60°C por 5 minutos, hasta alcanzar los 100°C a una ve-

locidad de 2°C/min, posteriormente se sube a los 150°C, a una velocidad de 3°C/min, se alcanzan los 200°C a 5°C/min, y finalmente a los 230°C manteniéndose a esta temperatura por 5 minutos, siendo el tiempo total de análisis de 60 minutos.

Las condiciones del espectrómetro de masas fueron: energía de ionización: 70 eV; corriente de emisión: 10 μ Amp; rango de escaneo: 1 scan/s; rango de masas: 40-350 Da; temperatura de la trampa: 230°C; temperatura de la línea de transferencia: 200°C.

La identificación de las moléculas se realizó a través de la base de datos de espectros de masas NIST 2001. Además, se calculó el índice de retención aritmética (IR), de cada compuesto a través de la comparación con una serie de alcanos C8-C30 y finalmente se contrastó con los índices de retención teóricos de la base de datos de Adams (2012).

2.3 Elaboración de los ungüentos antiinflamatorios

El tipo de formulación fue O/W (aceite en agua), y la formula se describe en la Tabla 1. Se prepararon 5 formulaciones con distintas proporciones de los aceites esenciales y una fórmula testigo sin aceites, en donde el porcentaje de agua fue del 64%. Los porcentajes de cada formulación se describen en la Tabla 2.

Tabla 1. Fórmula de los ungüentos antiinflamatorios.

Fases	Compuesto	Cantidad en porcentaje
Fase oleosa	Aceite mineral	12
	Acido esteárico	10
	Manteca de cacao	5
	Alcohol cetílico	5
	Cera de abeja	3
	Aceite/s esenciales	1
Fase acuosa	Agua	63
	Té	1

2.4 Actividad antiinflamatoria in vivo

Se empleó el método del edema subplantar inducido por inyección de carragenina propuesto por Winter, Risley y Nuss (1962). Se usaron ratas de un peso entre 180 y 220 gramos, de edades entre 4 a 8

semanas, bajo condiciones de alimentación controladas. Los animales de laboratorio fueron ambientados por 2 semanas en grupos de 5 para cada tratamiento: 5 concentraciones, una fórmula testigo y un control positivo. Como control positivo se usó una formulación comercial con 1% de diclofenaco. A cada animal se le inyectó una solución de carragenina al 0,3% en propilenglicol, con un tiempo de espera de 30 minutos para generar el edema. En total se tomaron 5 valores por cada individuo: T antes de la aplicación de la carragenina, To a los 30 minutos, T1 a 1 hora, T2 a las 3 horas y T3 a las 5 horas de aplicación. Los valores se determinaron en unidades de volumen con la ayuda de un pletismómetro. La figura 1 muestra gráficamente el experimento.

Tabla 2. Proporciones de los aceites esenciales en cada formulación.

Formulación con crema base	Proporción de aceites esenciales
Formulación A	Aceite de cannabis 25% Aceite de chilca 75%
Formulación B	Aceite de cannabis 50% Aceite de chilca 50%
Formulación C	Aceite de cannabis 75% Aceite de chilca 25%
Formulación D	Aceite de cannabis 100%
Formulación E	Aceite de chilca 100%
Fórmula testigo	Aceites esenciales 0%

2.5 Estadística

Al tener siete grupos de datos en diferentes tiempos, incluidos los grupos controles tanto positivo como testigo, el estudio estadístico se realizó en 4 etapas. Mediante el programa R versión 2021 se analizaron los datos, tomando en cuenta como principal parámetro la proporción de inflamación causada al inicio y el nivel de desinflamación en los tres tiempos en que se realizaron las mediciones. Estos parámetros se expresaron en valor neto de inflamación, teniendo de valor el volumen de la pata inflamada menos el volumen de la pata normal. Primero se determinó si los valores presentan normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smisnov con el ajuste de Lilliefors, contrastando por tratamiento aplicado y por tiempo de transcurrido después de la aplicación del tratamiento. Seguido se realizó el análisis de Homoscedasticidad usando el test de Levene en todos los tiempos de medición de inflama-

ción para determinar que las varianzas sean homogéneas, es decir que no exista una variabilidad muy

grande entre los grupos de estudio y poder aplicar un test de Tukey posteriormente.



Figura 1. Esquema gráfico del método de edema subplantar inducido por carragenina y medición en un pletismometro manual.

El análisis principal fue el test de Anova. Previamente se hizo un análisis de covarianza para descartar la posibilidad de una interferencia de resultados con una variable que no se toma en cuenta, en este caso una posible interacción con el volumen de la pata de la rata en estado inicial; el análisis se hizo con el test Ancovac. El análisis de Anova se realizó en modelo de una vía para determinar una diferencia significativa entre las medias. Se observaron las diferencias entre cada uno de los grupos frente a otros en los tres tiempos de medición después de colocado el tratamiento para determinar cuál tratamiento es el más efectivo frente a la inflamación, tomando en cuenta los grupos controles testigo y positivo (formulación con diclofenaco al 1%). Pos-

teriormente se hizo un estudio de Anova en modelo lineal para ver el comportamiento de cada uno de los tratamientos como un factor dentro de una ecuación de regresión lineal, contrastando cada uno frente al grupo blanco.

3 Resultados y Discusión

3.1 Composición química de los aceites esenciales

El aceite de cannabis adquirido a la empresa Eden Garden Essentials viene acompañado de un certificado de composición química, misma que se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3. Composición química del aceite esencial de *C. sativa* proporcionado por la empresa Eden Garden Essentials.

No.	Compuesto	% RDA	ÍR teórico ^a
1	hexanol	0,05	863
2	No identificado	0,08	-
3	α -tujeno	0,07	924
4	α -pineno	8,05	932
5	canfeno	0,08	946
6	sabineno	0,95	969
7	β -pinene	4,68	974
8	No identificado	0,04	-
9	3-p-menteno	0,06	984
10	mirreno	21,19	988
11	mesitileno	0,03	994
12	No identificado	0,24	-
13	α -felandreno	0,63	1002
14	δ -3-careno	0,69	1008
15	α -terpineno	0,11	1014
16	p-cimeno	0,22	1020
17	limonene	7,18	1024
18	β -felandreno	0,32	1025
19	1,8-cineol	0,29	1026
20	Z- β -ocimeno	0,24	1032
21	E- β -ocimeno	2,65	1044
22	γ -terpineno	0,10	1054
23	1-octanol	0,04	1063
24	E-sabineno hidrato	0,05	1098
25	terpinoleno	7,12	1086
26	fenchona	0,15	1083
27	linalool	2,25	1095
28	α -fenchol	0,70	1114
29	No identificado	0,06	-
30	borneol	0,13	1165
31	p-cimen-8-ol	0,08	1179
32	α -terpineol	0,33	1186
33	citronelol	0,16	1223
34	α -copaeno	0,05	1374
35	hexanoato de hexilo	0,04	1382
36	-cariofileno	0,14	1408
37	No identificado	0,04	-
38	Z- α -bergamoteno	0,05	1411
39	E-cariofileno	27,91	1417
40	α -elemeno	0,04	1434
41	E-bergamoteno	0,42	1432
42	No identificado	0,72	-
43	α -humuleno	8,03	1452
44	No identificado	0,25	-
45	No identificado	0,10	-
46	β -selinene	0,29	1489
47	γ -amorfeno	0,04	1495
48	α -selinene	0,21	1498

No.	Compuesto	% RDA	ÍR teórico ^a
49	(E,E)- α -farneseno	0,08	1505
50	β -bisaboleno	0,03	1505
51	No identificado	0,05	-
52	No identificado	0,05	-
53	No identificado	0,11	-
54	No identificado	0,14	-
55	selina-3,7(11)-dieno	0,18	1545
56	germacreno B	0,10	1559
57	óxido de cariofileno	0,90	1582
58	epóxido de humuleno II	0,18	1608
59	No identificado	0,62	-
60	No identificado	0,22	-
Total no identificado		2,71	
Total identificado		97,29	

^aÍndices de retención teórico base de datos de Adams (2012).

Los compuestos más importantes son: E-cariofileno 27,91%, mircenol 21,19%, α -pineno 8,05%, α -humuleno 8,03%, limoneno 7,18%, terpinoleno 7,12% y β -pineno 4,68%. La composición química en el aceite esencial de chilca se observa en la Tabla 4. Como compuestos principales están ligulóxido 14,02%, andro encetalinol 9,84%, kessano 7,53%, limoneno 5,6% y Z-cadin-4-en-7-ol con 5,03%.

3.2 Evaluación antiinflamatoria in-vivo

Luego de la homogenización de los tratamientos al aplicar los test de normalidad y homogeneidad, el

análisis estadístico test de Anova fue ejecutado relacionando la eficacia antiinflamatoria en volumen para cada uno de los tratamientos, incluyendo a la fórmula testigo (T) sin principios activos, control positivo (CP) con diclofenaco al 1% y las 5 formulaciones con diferentes proporciones de los aceites esenciales al 1%, que son: A (100% A.E. cannabis), B (75% A.E. chilca y 25% A.E. cannabis), C (50% A.E. de chilca y 50% A.E. cannabis), D (25% A.E. chilca y 75% A.E. de cannabis), E (100% A.E. de chilca). Las mediciones se ejecutaron en los 3 tiempos descritos en el ensayo, es decir a 1, 3 y 5 horas luego de la aplicación del producto, la Figura 2 describe los resultados de los 3 ensayos.

Tabla 4. Composición química del aceite esencial de *B. latifolia*.

No.	Nombre	% RDA	ÍR teórico ^a	ÍR exp. ^b
1	α -tujeno	4,77	924	925
2	α -pineno	4,27	932	933
3	canfeno	0,68	946	950
4	tuuja-2,4(10)-dieno	2,39	953	974
5	verbeneno	2,49	961	980
6	β -pineno	1,1	974	992
7	3-careno	3,4	1008	1011
8	limoneno	5,6	1024	1032
9	β -ocimeno	0,85	1032	1048
10	terpinoleno	0,66	1086	1088
11	gurjuneno	0,68	1409	1406
12	cariofileno	1,3	1417	1420
13	humuleno	1,27	1454	1457
14	γ -curcumeno	2,91	1475	1479
15	α -curcumeno	1,97	1483	1484
16	himachaleno	0,26	1481	1486

No.	Nombre	% RDA	ÍR teórico ^a	ÍR exp. ^b
17	E-muurolo-4(14),5-dieno	3,41	1493	1498
18	β-curcumenol	2,19	1514	1512
19	α-7-epi-selinene	1,98	1520	1523
20	zoraneno	1,01	1529	1529
21	kesano	7,53	1530	1535
22	?-vetiveveno	0,53	1531	1537
23	ligulóxido	14,02	1534	1544
24	spatulanol	2,39	1578	1585
25	óxido de cariofileno	0,25	1582	1589
26	α-10 epi-eudesmol	1,23	1622	1614
27	muurolo-4,10(14)-dien-1-ol	0,99	1630	1633
28	epi-cadinol	1,06	1638	1638
29	Z-cadin-4-en-7-ol	5,03	1635	1647
30	α-cadinol	1,46	1652	1655
31	valerianol	0,78	1658	1668
32	andro encocalinol	9,84	1677	1679
33	α-bisabolol	1,71	1685	1698
34	ciperotundona	2,1	1695	1706
35	No identificado	1,65		1751
36	No identificado	2,82		1764
37	No identificado	1,84		1769
38	No identificado	1,57		1792
Total identificado		92,11		
Total no identificado		7,89		

^aÍndices de retención teórico base de datos de Adams (2012).

^bÍndices de retención experimental comparada con una serie homóloga de hidrocarburos C8-C30.

En la Figura 3 se observa un análisis comparativo entre las formulaciones con los aceites esenciales y el control positivo con diclofenaco.

4 Conclusiones

La composición química del aceite esencial de cannabis proporcionada en el certificado de análisis de la empresa Eden Garden Essentials contiene como moléculas mayoritarias al cariofileno, mirceno, humuleno, limoneno y pinenos, esto es similar a lo conseguido en la literatura científica (Malingre y col., 1975; Novak y col., 2001). Tanto para cariofileno (Dahham y col., 2015; Bakır y col., 2008), como para mirceno (Surendran y col., 2021), existen estudios que confirman su actividad antiinflamatoria en diversos ensayos.

A diferencia del aceite esencial de cannabis, el de chilca tiene pocos estudios, lo que no permite tener suficientes fuentes de comparación. El estudio realizado por Valarezo y col. (2013), muestra

semejanzas y diferencias dentro de la composición química del aceite, lo que podría deberse a las variables ecológicas de los lugares de recolección de la planta. En referencia a los componentes más abundantes en nuestra investigación: ligulóxido, andro encocalinol y kesano, no se tienen estudios de bioactividad, lo que deja abierta la posibilidad de aislar dichas moléculas y verificar sus propiedades medicinales, entre ellas la antiinflamatoria.

Básicamente todas las formulaciones que contienen aceites esenciales individuales o en mezclas al 1% en la formulación muestran actividad, y si consideramos su comparación con el control positivo (formulación comercial con diclofenaco al 1%), son destacables; sin embargo, aquellas fórmulas de mezclas de aceites esenciales con actividad positiva desde el punto de vista de la significancia estadística presentan una mejor bioactividad antiinflamatoria con respecto al control positivo y a los aceites esenciales puros. Las dos formulaciones más efectivas son aquellas con un 25% de aceite de chilca (250 mg en 100 gramos de ungüento) y 75% de aceite de

cannabis (750 mg en 100 gramos de ungüento) y la que contiene 50% de aceite de chilca (500 mg en 100 gramos de ungüento) y 50% de aceite de cannabis (500 mg en 100 gramos de ungüento), prácticamente en todos los test (1, 3 y 5 horas). La estadística

revela su significancia en comparación con el control positivo, lo que nos llevaría a proponerlas como fórmulas posibles en el mercado de los productos naturales.

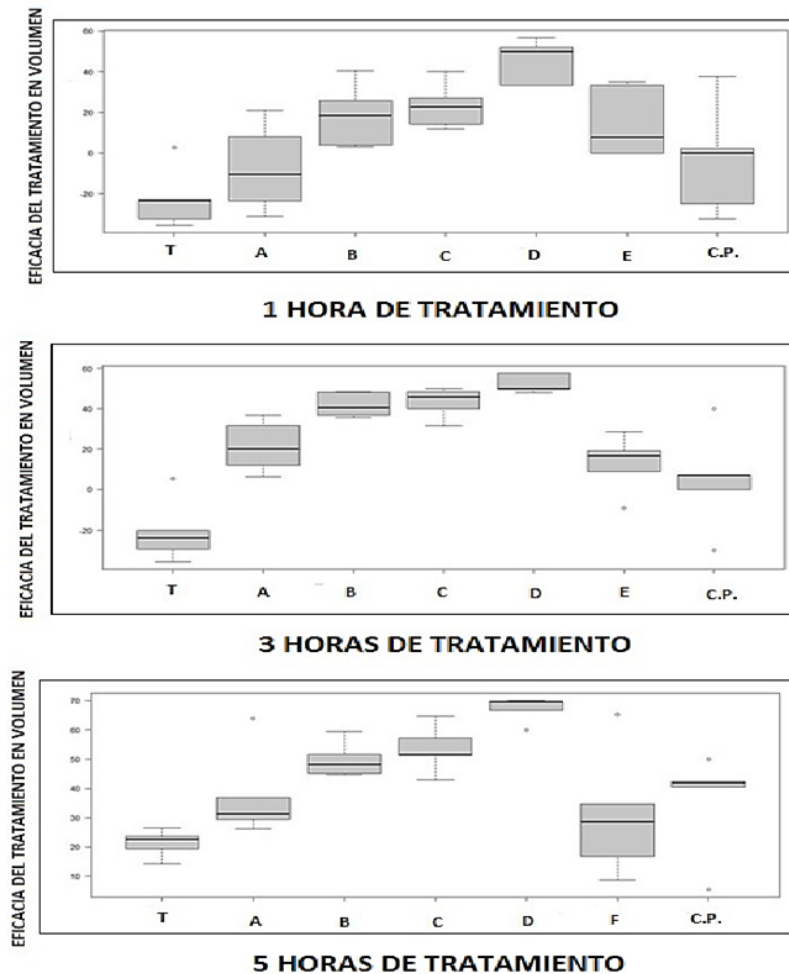


Figura 2. Tratamientos luego de 1 hora, 3 horas, 5 horas: T (muestra testigo), A (100% A.E. cannabis), B (75% A.E. chilca y 25% A.E. cannabis), C (50% A.E. de chilca y 50% A.E. cannabis), D (25% A.E. chilca y 75% A.E. de cannabis), E (100% A.E. de chilca), C.P. (control positivo).

Las cantidades de aceites esenciales empleados son pequeñas, lo que daría como resultado un producto competitivo comercialmente. A esto debemos añadir que la especie *B. latifolia* es abundante en los

Andes del Ecuador y que en el país se empieza a producir cannabis medicinal, en donde los aceites esenciales podrían ser uno de los metabolitos de interés más allá de los cannabinoides.

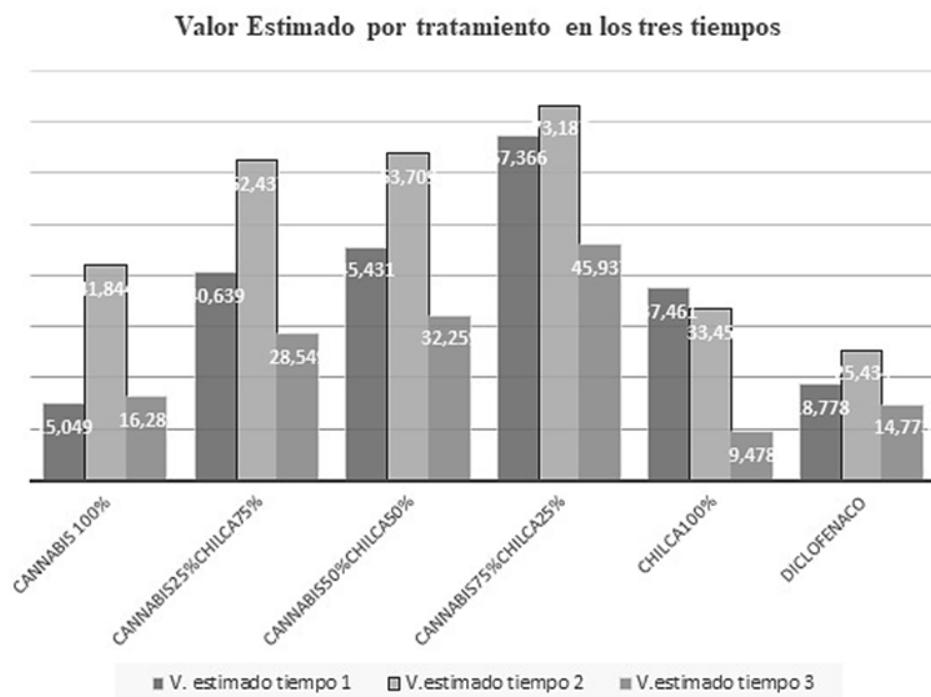


Figura 3. Evaluación comparativa de los tratamientos y del control positivo (formulación del diclofenaco al 1 %), en los 3 tiempos de estudio, tiempo 1 (1 hora), tiempo 2 (3 horas) y tiempo 3 (5 horas).

Agradecimientos

A la Universidad Politécnica Salesiana, por el financiamiento a la investigación adjudicado al Grupo de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas a los Recursos Biológicos (GIDCARB), al proyecto titulado: Optimización de procesos extractivos de metabolitos secundarios de Cannabis sativa (Caña-mo) fase II.

Referencias

- Abad, M. y P. Bermejo (2007). «Baccharis (Compositae): a review update». En: *Arkivoc* 7.7, 76-96. Online: <https://bit.ly/3RHZFjo>.
- Adams, R. (2012). *Identification of essential oils by ion trap mass spectroscopy*. Academic press.
- Bakır, B. y col. (2008). «Investigation of the anti-inflammatory and analgesic activities of β -caryophyllene». En: *International Journal of Essential Oil Therapeutics* 2.1, 41-44. Online: <https://bit.ly/3e9KYYP>.
- Brown, M., C. Worrell y C. Pariente (2021). «Inflammation and early life stress: An updated review of childhood trauma and inflammatory markers in adulthood». En: *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 211, 173291. Online: <https://bit.ly/3fPVwfS>.
- Cervilla, A., F. Purriños y J. Moya (2002). «Faringitis crónica y macrólidos». En: *Acta Otorrinolaringológica Española* 53.6, 441-443. Online: <https://bit.ly/3VnVKeO>.
- Dahham, S. y col. (2015). «In vivo anti-inflammatory activity of β -caryophyllene, evaluated by molecular imaging». En: *Molecules & Medicinal Chemistry* 1. Online: <https://bit.ly/3TayGhu>.
- Di Sotto, A. y col. (2022). «Phytochemical and pharmacological profiles of the essential oil from the inflorescences of the Cannabis sativa L.» En: *Industrial Crops and Products* 183, 114980. Online: <https://bit.ly/3Mmx2qS>.
- Golia, E. y col. (2014). «Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target». En: *Current atherosclerosis reports* 16.9, 1-7. Online: <https://bit.ly/3Mll6FX>.
- Grassmann, J. y col. (2000). «Antioxidant properties of essential oils. Possible explanations for their

- anti-inflammatory effects.» En: *Arzneimittelforschung* 50.2, 135-139. Online: <https://bit.ly/3rMJrLp>.
- INEC (2020). *Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios 2019*. Inf. téc. 01-2020-ECEH. INEC.
- Lochhead, R. y col. (2021). «Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity». En: *Nature Reviews Rheumatology* 17.8, 449-461. Online: <https://go.nature.com/3CzJcIG>.
- Malingre, T. y col. (1975). «The essential oil of Cannabis sativa». En: *Planta medica* 28.05, 56-61. Online: <https://bit.ly/3RWzUvZ>.
- Miguel, M. (2010). «Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review». En: *Molecules* 15.12, 9252-9287. Online: <https://bit.ly/3fWDXLj>.
- Mortaz, E. y col. (2018). «Update on neutrophil function in severe inflammation». En: *Frontiers in Immunology* 9, 2171. Online: <https://bit.ly/3CMESpB>.
- Murata, M. (2018). «Inflammation and cancer». En: *Environmental health and preventive medicine* 23.1, 1-8. Online: <https://bit.ly/3EGJW1j>.
- Novak, J. y col. (2001). «Essential oils of different cultivars of Cannabis sativa L. and their antimicrobial activity». En: *Flavour and fragrance journal* 16.4, 259-262. Online: <https://bit.ly/3TjGkX>.
- Nunes, C. y col. (2020). «Plants as sources of anti-inflammatory agents». En: *Molecules* 25.16, 3726. Online: <https://bit.ly/3RWTYye>.
- Oguntibeju, O. (2018). «Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa». En: *Journal of inflammation research* 11, 307. Online: <https://bit.ly/3yC81Cl>.
- Orlando, G. y col. (2021). «Comparative investigation of composition, antifungal, and anti-inflammatory effects of the essential oil from three industrial hemp varieties from Italian cultivation». En: *Antibiotics* 10.3, 334. Online: <https://bit.ly/3Vkj2SH>.
- Pérez, S. y col. (2011). «Anti-inflammatory activity of some essential oils». En: *Journal of Essential Oil Research* 23.5, 38-44. Online: <https://bit.ly/3TjrGPh>.
- Schewe, T. (1995). «Molecular actions of ebselen-an antiinflammatory antioxidant». En: *General Pharmacology: The Vascular System* 26.6, 1153-1169. Online: <https://bit.ly/3eoaOIu>.
- Sequeda-Castañeda, L., C. Célis y P. Luengas-Caicedo (2015). «Phytochemical and therapeutic use of Baccharis latifolia (Ruiz & Pav.) pers.(Asteraceae)». En: *Pharmacology* 2, 14-17. Online: <https://bit.ly/3fRoxl8>.
- Shah, P. (2019). «Inflammation, infection and atherosclerosis». En: *Trends in cardiovascular medicine* 29.8, 468-472. Online: <https://bit.ly/3EEcuIM>.
- Surendran, S. y col. (2021). «Myrcene—what are the potential health benefits of this flavouring and aroma agent?» En: *Frontiers in Nutrition*, 400. Online: <https://bit.ly/3T71p6W>.
- Tasneem, S. y col. (2019). «Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents». En: *Pharmacological research* 139, 126-140. Online: <https://bit.ly/3g6WS6o>.
- Urakov, A. y N. Urakova (2021). «Recent insights into the management of inflammation in asthma». En: *Journal of Inflammation Research* 14, 4603. Online: <https://bit.ly/3yzt4p8>.
- Valarezo, Ed. y col. (2013). «Chemical composition, antifungal and antibacterial activity of the essential oil from Baccharis latifolia (Ruiz & Pav.) Pers.(Asteraceae) from Loja, Ecuador». En: *Journal of essential oil research* 25.3, 233-238. Online: <https://bit.ly/3SSH8SO>.
- Van Eeden, S. y col. (2012). «The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease». En: *American journal of respiratory and critical care medicine* 186.1, 11-16. Online: <https://bit.ly/3RUuo3>.
- Winter, C., E. Risley y G. Nuss (1962). «Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs». En: *Proceedings of the society for experimental biology and medicine* 111.3, 544-547. Online: <https://bit.ly/3T0jkfS>.
- Yatoo, M. y col. (2018). «Anti-inflammatory drugs and herbs with special emphasis on herbal medicines for countering inflammatory diseases and disorders-a review». En: *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery* 12.1, 39-58. Online: <https://bit.ly/3ECcJ6Q>.