



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

INFORME DE CONCLUSIÓN DE SERVICIO SOCIAL

**“Evaluación del efecto analgésico del cannabidiol en un modelo murino de dolor
inducido por formalina”**

Alumna:

Diana Galván Cruz

Matrícula:

2213055284

Inicio del proyecto: 18/07/2025

Vigencia: 19/01/2026

Asesores:

Dr. Luis Alfonso Moreno Rocha

Dra. Lucia Ortega Cabello

No. Económico: 35135

No. Económico: 36083

Firma:

Firma:

México, Ciudad de México, Coyoacán.

1. Introducción.....	3
2. Objetivo General	4
3. Objetivos específicos	4
4. Metodología utilizada.....	4
4.1. Modelo experimental	4
4.2. Grupos tratados con diclofenaco	4
4.3. Grupos tratados con cannabidiol por vía oral.....	5
4.4. Grupos tratados con emulgel con cannabidiol.....	5
4.5. Análisis de datos.....	5
5. Actividades realizadas	5
5.1. Revisión bibliográfica y planeación experimental	5
5.2. Capacitación y manejo de animales de laboratorio	5
5.3. Aplicación del grupo control con formalina.....	6
5.4. Evaluación del diclofenaco y ajuste de dosis	6
5.5. Evaluación del cannabidiol por vía oral	6
5.6. Preparación e incorporación del cannabidiol en emulgel.....	6
5.7. Evaluación del emulgel con cannabidiol	7
5.8. Registro y análisis de la conducta nociceptiva	7
5.9. Observación de signos locales y elaboración de informes	7
6. Resultados	7
6.1. Caracterización del modelo de formalina (grupo control).....	7
6.2. Evaluación del efecto analgésico del diclofenaco.....	8
6.3. Evaluación del cannabidiol por vía oral (vehículo: aceite de oliva)	8
6.4. Evaluación del emulgel con cannabidiol al 2% y 5%.....	9
6.5 Análisis estadístico comparativo.....	9
7. Conclusión.....	9
7.1. Validez del modelo experimental	9
7.2. Evaluación del desempeño del cannabidiol tópico.....	10
7.3. Consideraciones del estudio	10
8. Recomendaciones	10
Referencias Bibliográficas.....	12
Anexos	13

1.Introducción

El dolor crónico constituye un problema de salud pública de alta relevancia, asociado con discapacidad funcional, deterioro en la calidad de vida y elevada carga socioeconómica (Villanueva et al., 2022). Aunque existen alternativas terapéuticas como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los opioides, su uso prolongado se asocia a efectos adversos significativos, riesgo de tolerancia y potencial de dependencia, lo que limita su utilidad clínica a largo plazo (Rojas-Aguilar et al., 2023). Estas limitaciones han impulsado la búsqueda de nuevas estrategias farmacológicas con perfiles de seguridad más favorables.

En este contexto, el cannabidiol (CBD), un fitocannabinoides no psicoactivo derivado de *Cannabis sativa*, ha emergido como un compuesto de interés por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, así como por su bajo potencial adictivo (Mlost et al., 2020). Su mecanismo de acción es complejo y multifactorial, incluyendo la modulación de receptores TRPV1, GPR55 y del sistema endocannabinoides, así como la regulación de mediadores inflamatorios y neurotransmisores involucrados en la transmisión nociceptiva (Mohammed et al., 2024).

La evaluación preclínica de posibles agentes analgésicos requiere modelos experimentales validados que permitan caracterizar distintos componentes de la respuesta al dolor. El modelo murino de dolor inducido por formalina es ampliamente utilizado debido a su alta reproducibilidad y a su patrón característico bifásico. De acuerdo con lo descrito por Lopes DM et al. (2019), la respuesta conductual tras la inyección subcutánea de formalina se presenta en dos periodos diferenciados: una fase temprana, asociada principalmente a la activación directa de nociceptores periféricos, y una fase tardía, relacionada con procesos inflamatorios y sensibilización central. Esta organización temporal permite evaluar el efecto de compuestos con distintos mecanismos de acción dentro de un mismo modelo experimental.

En los últimos años, además de la administración sistémica, ha surgido interés en el desarrollo de formulaciones tópicas de cannabinoides, con el objetivo de lograr efectos locales y reducir la exposición sistémica. Las formulaciones tipo emulgel combinan las ventajas de los geles y las emulsiones, favoreciendo la aplicación cutánea y potencialmente la liberación controlada del principio activo (Ferreira et al., 2023). No obstante, la eficacia de este tipo de sistemas depende de factores farmacotécnicos como la estabilidad, la liberación y la capacidad de penetración cutánea del compuesto.

Con base en estos antecedentes, el presente proyecto tuvo como objetivo evaluar el efecto analgésico de una formulación tipo emulgel con cannabidiol al 2% aplicada tópicamente, mediante la cuantificación de la conducta nociceptiva en un modelo murino de dolor inducido por formalina.

2. Objetivo General

Evaluar el efecto analgésico de una formulación tipo emulgel con cannabidiol al 2% aplicada tópicamente, mediante la cuantificación de conductas nociceptivas en un modelo murino de dolor tónico inducido por formalina.

3. Objetivos específicos

- Ejecutar la incorporación de cannabidiol en polvo a una base de emulgel mediante mezclado manual para alcanzar una concentración homogénea del 2% y 5% (p/p).
- Determinar el efecto analgésico del emulgel de cannabidiol en ratones utilizando la prueba de formalina.
- Comparar la eficacia del emulgel de cannabidiol con un AINE convencional.
- Registrar y analizar las conductas nociceptivas durante la fase temprana y la fase tardía del modelo de formalina.
- Monitorear la presencia de signos clínicos de irritación o eritema en el sitio de aplicación cutánea tras la administración del emulgel.

4. Metodología utilizada

4.1. Modelo experimental

Se empleó un modelo murino de dolor inducido por formalina al 1% (0.10 mL) administrada por vía subcutánea en la pata trasera izquierda.

Los animales fueron distribuidos en grupos experimentales de ocho ratones cada uno. Cada sesión fue grabada durante 60 minutos continuos, registrándose el tiempo de lamido o mordisqueo de la extremidad afectada en intervalos de cinco minutos. Posteriormente, el análisis se realizó mediante revisión detallada de las grabaciones.

4.2. Grupos tratados con diclofenaco

La dosis inicial de diclofenaco (31.6 mg/kg, vía intraperitoneal). Durante la evaluación conductual, se observó que los animales permanecían la mayor parte del tiempo en reposo, mostrando una marcada disminución en la conducta nociceptiva. Debido a que la respuesta analgésica era demasiado pronunciada y limitaba la posibilidad de analizar diferencias graduales, se decidió reducir progresivamente la dosis para identificar un rango más adecuado de evaluación.

Las dosis subsecuentes (17.8, 10 y 5.6 mg/kg) fueron establecidas mediante reducción progresiva de tipo logarítmico con un factor de 0.25 unidades logarítmicas. Este procedimiento consistió en la sustracción de 0.25 al logaritmo de la dosis inicial, aplicando posteriormente el antilogaritmo para determinar la dosis subsecuente, con base en la respuesta observada.

En todos los casos, la cantidad administrada fue calculada individualmente de acuerdo con el peso corporal de cada animal, tomando como referencia de peso promedio de los ratones 30 mg/kg, garantizando precisión en la dosificación.

4.3. Grupos tratados con cannabidiol por vía oral

La dosis inicial de cannabidiol (30 mg/kg), administrada por vía oral en aceite de oliva como vehículo.

De manera similar a lo observado con diclofenaco, los animales tratados con la dosis inicial presentaron una marcada reducción de la conducta al dolor, permaneciendo en reposo durante gran parte del tiempo de observación. Esto motivó la reducción progresiva de la dosis para evaluar el efecto analgésico dentro de un rango más discriminativo.

Las dosis evaluadas fueron 16.87, 9.48 y 5.33 mg/kg, determinadas mediante reducción progresiva a partir de la dosis inicial.

La cantidad administrada a cada ratón fue calculada individualmente según su peso corporal.

4.4. Grupos tratados con emulgel con cannabidiol

Se evaluaron dos formulaciones de emulgel con diferentes concentraciones de cannabidiol: 2% y 5% p/p. En ambos casos, el fármaco fue proporcionado por el asesor del proyecto y aplicado de manera tópica sobre la pata trasera izquierda mediante masaje suave.

El protocolo se diseñó de forma secuencial: tras observar una ausencia de efecto con la dosis del 2%, se procedió a evaluar la dosis del 5% para determinar la existencia de una posible respuesta dependiente de la dosis por vía cutánea. En ambas evaluaciones, después de 20 minutos de la aplicación tópica, se administró formalina al 1% para inducir el modelo de dolor.

4.5. Análisis de datos

Los tiempos de conducta nociceptiva fueron organizados por grupo experimental. Se calcularon media y desviación estándar, y se elaboraron gráficas comparativas y curvas dosis-respuesta para el análisis del efecto analgésico.

5. Actividades realizadas

5.1. Revisión bibliográfica y planeación experimental

Durante la fase inicial del servicio social se realizó una revisión bibliográfica enfocada en el estudio del cannabidiol y su posible efecto analgésico, así como en el modelo murino de dolor inducido por formalina. Esta revisión permitió comprender las fases del modelo (fase temprana asociada a activación nociceptiva directa y fase tardía relacionada con procesos inflamatorios y sensibilización), los criterios de evaluación conductual y los antecedentes sobre dosis utilizadas en modelos similares. Asimismo, se analizaron estudios sobre formulaciones tópicas de cannabinoides con el objetivo de contextualizar la evaluación del emulgel.

5.2. Capacitación y manejo de animales de laboratorio

Se recibió capacitación práctica en el manejo de ratones de laboratorio, incluyendo técnicas de administración intraperitoneal, subcutánea y oral, así como criterios de observación de

conductas nociceptivas. También se aprendió el uso adecuado de los cilindros de acrílico transparente con espejos posteriores que permiten la observación sin interferir en el comportamiento del animal.

5.3. Aplicación del grupo control con formalina

Como primer paso experimental, se aplicó el modelo de formalina sin tratamiento analgésico, con el objetivo de estandarizar la técnica y caracterizar el comportamiento basal del modelo.

Se administró formalina al 1% (0.10 mL) por vía subcutánea en la pata trasera izquierda, colocando inmediatamente a los animales en cilindros de observación para registrar la conducta durante 60 minutos.

Esta fase permitió familiarizarse con el registro conductual y delimitar adecuadamente los intervalos de observación cada cinco minutos. Asimismo, la caracterización inicial del grupo control fue fundamental para establecer la línea basal de respuesta nociceptiva, lo que permitió comparar posteriormente la magnitud del efecto analgésico de los tratamientos farmacológicos a evaluar.

5.4. Evaluación del diclofenaco y ajuste de dosis

En los grupos tratados con diclofenaco se inició con una dosis de 31.6 mg/kg. Durante la evaluación conductual se observó que los animales permanecían la mayor parte del tiempo en reposo, evidenciando una disminución marcada de la conducta al dolor. Debido a que el efecto analgésico resultaba excesivo para fines comparativos, se procedió a reducir progresivamente la dosis, evaluándose posteriormente 17.8, 10 y 5.6 mg/kg, establecidas mediante reducción logarítmica con un factor de 0.25 unidades logarítmicas.

5.5. Evaluación del cannabidiol por vía oral

Una vez establecida la respuesta con el AINE de referencia, se evaluó el cannabidiol administrado por vía oral, utilizando aceite de oliva como vehículo.

La dosis inicial fue de 30 mg/kg. Sin embargo, se observó una respuesta analgésica considerable, por lo que se procedió a evaluar dosis menores de 16.87, 9.48 y 5.33 mg/kg, permitiendo obtener un rango más adecuado para el análisis comparativo.

Al igual que en el caso del diclofenaco, la cantidad administrada fue calculada individualmente con base en el peso corporal de cada ratón, garantizando que cada animal recibiera la dosis correspondiente en mg/kg.

5.6. Preparación e incorporación del cannabidiol en emulgel

La base del emulgel fue proporcionada por el asesor responsable del proyecto. La actividad desarrollada consistió en la incorporación del cannabidiol a la formulación base hasta alcanzar concentraciones finales de 2% y 5%. El procedimiento incluyó el pesaje preciso del cannabidiol y su incorporación gradual a la base mediante mezclado manual hasta lograr una distribución homogénea del principio activo. Debido a que la dosis del 2% no mostró resultados significativos inicialmente, se replicó el proceso para alcanzar el 5%, buscando forzar el gradiente de concentración. Aunque no se participó en el diseño farmacotécnico de

la base, se colaboró en la preparación final del producto que sería evaluado experimentalmente.

5.7. Evaluación del emulgel con cannabidiol

Finalmente, se evaluó el emulgel con CBD al 2% aplicándolo de manera tópica antes de la inducción con formalina, siguiendo el mismo esquema temporal que los tratamientos anteriores.

Se realizó la observación conductual durante 60 minutos y se registraron las conductas nociceptivas en intervalos de cinco minutos. Además, se llevó a cabo la observación clínica básica de posibles signos locales adversos como eritema o inflamación visible, sin detectarse alteraciones relevantes durante el periodo inmediato.

5.8. Registro y análisis de la conducta nociceptiva

Las sesiones experimentales fueron grabadas en video durante una hora completa. Posteriormente, se revisaron las grabaciones de manera individual para cuantificar el tiempo de lamido o mordisqueo de la extremidad afectada en intervalos de cinco minutos. Este procedimiento requirió la observación detallada de cada animal para evitar errores en la cuantificación.

La conducta nociceptiva se cuantificó como el tiempo total de lamido o mordisqueo de la extremidad afectada durante cada intervalo de cinco minutos. Aunque las respuestas se midieron inicialmente en segundos, los valores se sumaron para obtener un tiempo acumulado expresado en minutos desde 0 hasta 60 minutos.

Los datos obtenidos fueron organizados por grupo experimental, calculándose media y error estándar. Con base en dichos valores se elaboraron gráficas comparativas y curvas dosis–respuesta que facilitaron la interpretación de los efectos analgésicos observados.

5.9. Observación de signos locales y elaboración de informes

En el grupo tratado con emulgel se realizó observación clínica básica de posibles signos adversos locales, como eritema o inflamación visible, sin detectarse alteraciones relevantes durante el periodo inmediato de observación. Finalmente, se participó en la elaboración de reportes parciales y en la integración del informe final, organizando la información experimental obtenida durante el servicio social.

6. Resultados

6.1. Caracterización del modelo de formalina (grupo control)

En el grupo control, al cual únicamente se le administró formalina al 1% sin tratamiento previo, se observó el patrón típico bifásico descrito para este modelo. Durante los primeros minutos posteriores a la inyección se presentó una respuesta intensa correspondiente a la fase temprana, evidenciada por lamido y mordisqueo inmediato de la extremidad afectada.

Posteriormente se observó una disminución transitoria de la conducta, seguida por un segundo incremento sostenido en el tiempo de lamido a partir de los 15–25 minutos,

correspondiente a la fase tardía. Esta segunda fase se mantuvo activa durante el resto del periodo de observación, con variabilidad moderada entre individuos. Como se muestra en la Figura 1, el segundo pico se mantuvo hasta el minuto 40.

La caracterización del grupo control permitió establecer la línea basal de respuesta nociceptiva sobre la cual se compararon los tratamientos farmacológicos.

6.2. Evaluación del efecto analgésico del diclofenaco

En el grupo tratado con diclofenaco, se observó una disminución progresiva de la conducta nociceptiva conforme aumentaba la dosis administrada, es decir, mostró una eficacia analgésica dosis-dependiente, como se aprecia en la Figura 2 (gráfica de barras), se observa una disminución proporcional conforme disminuye la dosis, manteniéndose una diferencia notable respecto al grupo control.

La dosis inicial de 31.6 mg/kg produjo una reducción marcada de la respuesta al dolor en ambas fases del modelo. Los animales permanecieron la mayor parte del tiempo en reposo, con escasa conducta de lamido, lo cual dificultó la discriminación entre fases y evidenció un efecto analgésico intenso.

Tras la reducción progresiva de la dosis (17.8, 10 y 5.6 mg/kg), se observó un comportamiento dosis-dependiente. Las dosis intermedias permitieron apreciar diferencias más claras en la fase tardía, donde el tiempo total de lamido disminuyó proporcionalmente respecto al grupo control. La dosis más baja evaluada mostró una reducción parcial de la conducta nociceptiva, conservando aún manifestaciones claras del modelo, lo cual permitió establecer un rango comparativo adecuado.

6.3. Evaluación del cannabidiol por vía oral (vehículo: aceite de oliva)

En los grupos tratados con cannabidiol administrado por vía oral utilizando aceite de oliva como vehículo, también se observó un patrón de respuesta relacionado con la dosis

La dosis inicial de 30 mg/kg produjo una disminución considerable de la conducta nociceptiva, principalmente en la fase tardía. Al igual que con el diclofenaco en su dosis más alta, la reducción fue considerable, lo que motivó la evaluación de dosis menores para obtener un rango más discriminativo.

Las dosis de 16.87 y 9.48 mg/kg mostraron una reducción moderada del tiempo de lamido, especialmente durante la segunda fase del modelo. La dosis más baja (5.33 mg/kg) presentó un efecto menos evidente, pero aún con tendencia a disminuir la conducta inflamatoria respecto al grupo control. Como se observa en la Figura 3 (gráfica de barras), las dosis intermedias mostraron una tendencia a disminuir la respuesta inflamatoria respecto al grupo control.

De forma general, el cannabidiol mostró un efecto más marcado en la fase tardía que en la fase temprana, lo que sugiere posible participación en mecanismos moduladores periféricos e inflamatorios.

6.4. Evaluación del emulgel con cannabidiol al 2% y 5%

En esta etapa del proyecto, se evaluó el efecto de la aplicación tópica de CBD en dos concentraciones distintas. El grupo tratado con emulgel al 2% presentó un tiempo de lamido de 53.85 ± 4.77 minutos, mientras que el grupo con la concentración incrementada al 5% registró un promedio acumulado de 49.42 ± 3.86 minutos.

Al observar la comparativa de barras (Figura 4), se aprecia que a pesar de haber aumentado la carga del principio activo al 5%, los valores de conducta nociceptiva permanecen en rangos muy cercanos a los del grupo control (57.53 ± 7.79 minutos). Esta similitud visual entre las barras sugiere que el incremento en la concentración de la formulación manual no fue suficiente para modificar sustancialmente la respuesta al dolor químico inducido por formalina.

Asimismo, durante la observación clínica de los sujetos en ambos grupos (2% y 5%), no se detectaron signos de irritación dérmica, eritema o inflamación en el sitio de aplicación, indicando una buena tolerabilidad local de la base empleada.

6.5 Análisis estadístico comparativo

Para determinar la validez de las diferencias observadas en las gráficas, se procedió al análisis integral de los datos mediante el software Minitab. El Análisis de Varianza (ANOVA) de un solo factor arrojó un valor de significancia global de $p < 0.001$, confirmando que el diseño experimental es capaz de distinguir efectos farmacológicos reales.

Sin embargo, al aplicar la prueba de comparación múltiple de Dunnett para contrastar todos los tratamientos frente al control, los resultados fueron contundentes. Como se observa en la Figura 5 (Gráfica de intervalos de confianza de Dunnett), tanto el emulgel al 2% como el del 5% se sitúan dentro de la agrupación "A", compartiendo el mismo nivel de significancia que el grupo control. El reporte de Minitab indica que para el CBD al 5%, el intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias oscila entre 0.861 y 1.326, cruzando claramente la línea de referencia del cero.

Este análisis estadístico confirma lo observado en las gráficas de Excel: no existe una diferencia significativa entre las formulaciones tópicas y el grupo sin tratamiento. Al contrastar estos resultados con los fármacos de referencia, se evidencia que mientras el Diclofenaco (31.6 mg/kg) y el CBD oral (30 mg/kg) redujeron las medias de lamido a valores cercanos a cero ($p < 0.05$), las vías tópicas no obtuvieron el desempeño esperado.

7. Conclusión

7.1. Validez del modelo experimental

El modelo murino de dolor inducido por formalina al 1% es una herramienta experimental válida y sensible para la evaluación de agentes fitocannabinoides, ya que permitió reproducir una respuesta nociceptiva consistente en el grupo control, evidenciada por una conducta sostenida de lamido durante el periodo de observación. El sistema permitió reproducir con exactitud el patrón de conducta nociceptiva esperado en los ratones *Mus musculus*,

facilitando la discriminación entre fármacos activos y formulaciones ineficaces. La validez del modelo se vio reforzada por la respuesta obtenida con el diclofenaco y el CBD por vía oral, los cuales mostraron reducciones estadísticamente significativas validadas mediante la prueba de Dunnett en Minitab, confirmando que el sistema es capaz de detectar efectos farmacológicos cuando existe una biodisponibilidad adecuada.

7.2. Evaluación del desempeño del cannabidiol tópico

A partir de los resultados, se concluye que las dos concentraciones de emulgel evaluadas (2% y 5%) mostraron un comportamiento muy parecido al del grupo control. El hecho de que no existan diferencias significativas según la prueba de Dunnett indica que, bajo las condiciones de este experimento, el emulgel no logró reducir el dolor de forma detectable. Sin embargo, esto no significa que el cannabidiol no funcione, sino que resalta que la vía tópica es más compleja; el incremento de la dosis al 5% no fue suficiente para que el fármaco atravesara la piel en cantidades necesarias para calmar el dolor provocado por la formalina.

7.3. Consideraciones del estudio

La base del emulgel fue proporcionada previamente formulada y no se realizó una caracterización fisicoquímica detallada del sistema, por lo que no fue posible determinar parámetros como perfil de liberación, estabilidad o capacidad de penetración cutánea. Estos aspectos son particularmente relevantes cuando se evalúan sistemas tópicos, ya que pequeñas variaciones en la formulación pueden modificar sustancialmente la biodisponibilidad del principio activo.

Asimismo, el tamaño de muestra y la variabilidad observada en el grupo control pudieron influir en la potencia estadística del estudio, lo que representa una limitante metodológica a considerar en investigaciones posteriores. Finalmente, el uso de herramientas estadísticas avanzadas como el ANOVA y la prueba de Dunnett permitió establecer conclusiones con un nivel de confianza del 95%, determinando que para futuros desarrollos en el área de cannabinoides tópicos es estrictamente necesario optimizar la formulación farmacéutica para garantizar que el perfil de liberación coincida con la ventana terapéutica requerida en procesos de dolor agudo y persistente.

8. Recomendaciones

En función de los resultados obtenidos y las limitaciones identificadas durante el desarrollo experimental, se proponen las siguientes recomendaciones para futuros estudios:

Se recomienda evaluar concentraciones mayores de cannabidiol en la formulación tópica, con el objetivo de determinar si el efecto analgésico depende de la dosis cuando se administra por vía cutánea. La concentración del 2% y 5% podría no haber alcanzado niveles suficientes para generar un efecto farmacológico detectable en el modelo de formalina.

Se sugiere incrementar el tamaño de muestra en futuros ensayos para mejorar la potencia estadística y reducir la influencia de la variabilidad individual en la interpretación de los resultados.

Finalmente, se recomienda explorar la incorporación de promotores de permeación en la formulación tópica, así como comparar distintos sistemas de administración local que puedan favorecer la biodisponibilidad del cannabidiol.

Referencias Bibliográficas

- Evaluating the antinociceptive efficacy of cannabidiol alone or in combination with morphine using the formalin test in male and female mice. (2023). *Pain model study*
- Ferreira, G. A., et al. (2023). Skin applications of cannabidiol. *Phytochemistry Reviews*, 22, 781–828. <https://doi.org/10.1007/s11101-023-09860-5>
- Mlost, J., Bryk, M., & Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for pain treatment: Focus on pharmacology and mechanism of action. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8870. <https://doi.org/10.3390/ijms21228870>
- Mohammed, S. Y. M., et al. (2024). Effectiveness of cannabidiol to manage chronic pain: A systematic review. *Pain Management Nursing*, 25, e76–e86. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2023.10.002>
- Lopes, D. M., Cater, H. L., Thakur, M., Wells, S., & McMahon, S. B. (2019). *A refinement to the formalin test in mice*. *F1000Research*, 8, 891. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18338.2>
- Rojas-Aguilar, F. A., et al. (2023). The additive antinociceptive effect of resveratrol and ketorolac in the formalin test in mice. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1078. <https://doi.org/10.3390/ph16081078>
- Sepúlveda, D. E., Morris, D. P., Raup-Konsavage, W. M., Sun, D., Vrana, K. E., & Graziane, N. M. (2022). Evaluating the antinociceptive efficacy of cannabidiol alone or in combination with morphine using the formalin test in male and female mice. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 7(5), 648–657. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0108>
- Turner, P. V., Pang, D. S. J., & Lofgren, J. L. S. (2019). *A review of pain assessment methods in laboratory rodents*. *Comparative Medicine*, 69(6). <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-000042>
- Villanueva, M. R. B., et al. (2022). Efficacy, safety, and regulation of cannabidiol on chronic pain: A systematic review. *Cureus*, 14(7), e26913. <https://doi.org/10.7759/cureus.26913>
- Vučković, S., Srebro, D., Vujović, K. S., Vučetić, Č., & Prostran, M. (2018). Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1259. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>

Anexos

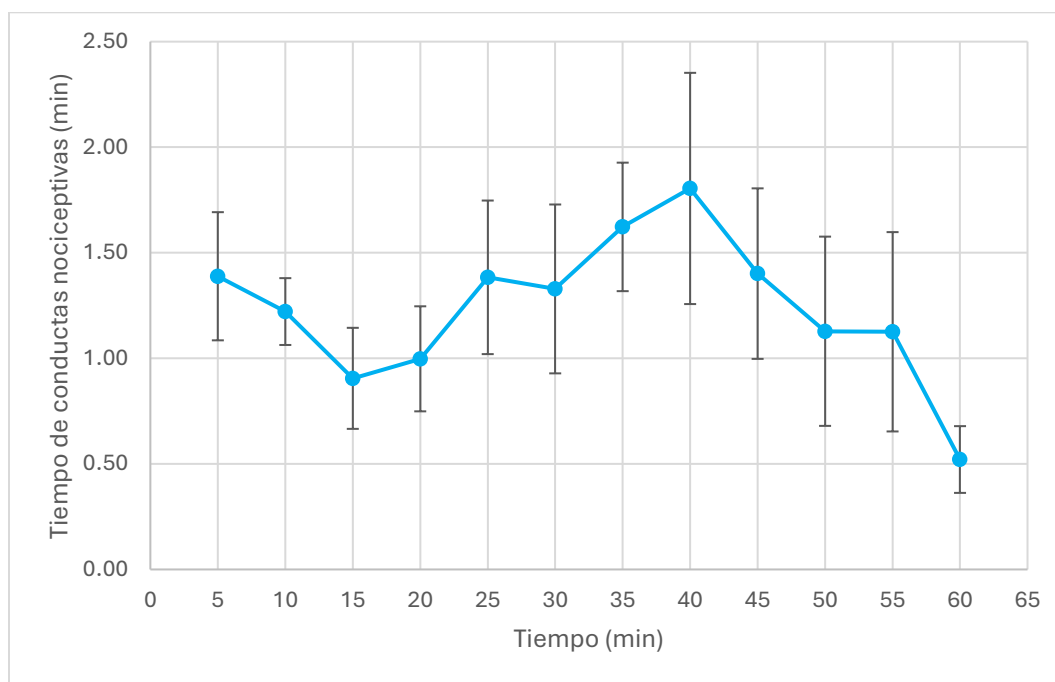


Figura 1. Curva temporal de la respuesta nociceptiva en ratones sometidos al modelo de formalina (grupo control).

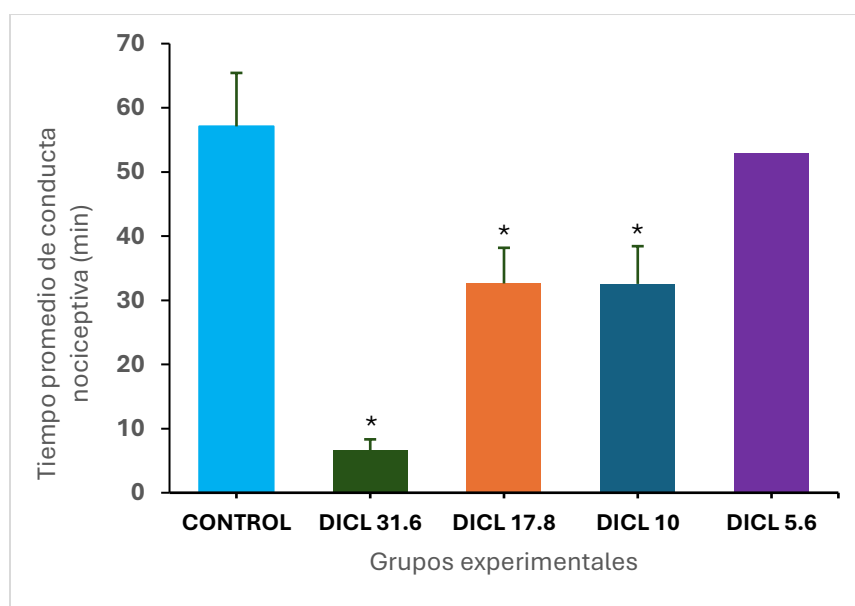


Figura 2. Comparación del tiempo total de lamido entre grupo control y grupos tratados con diclofenaco
(*) Se encuentra una diferencia significativa con respecto al grupo control, $p < 0.05$

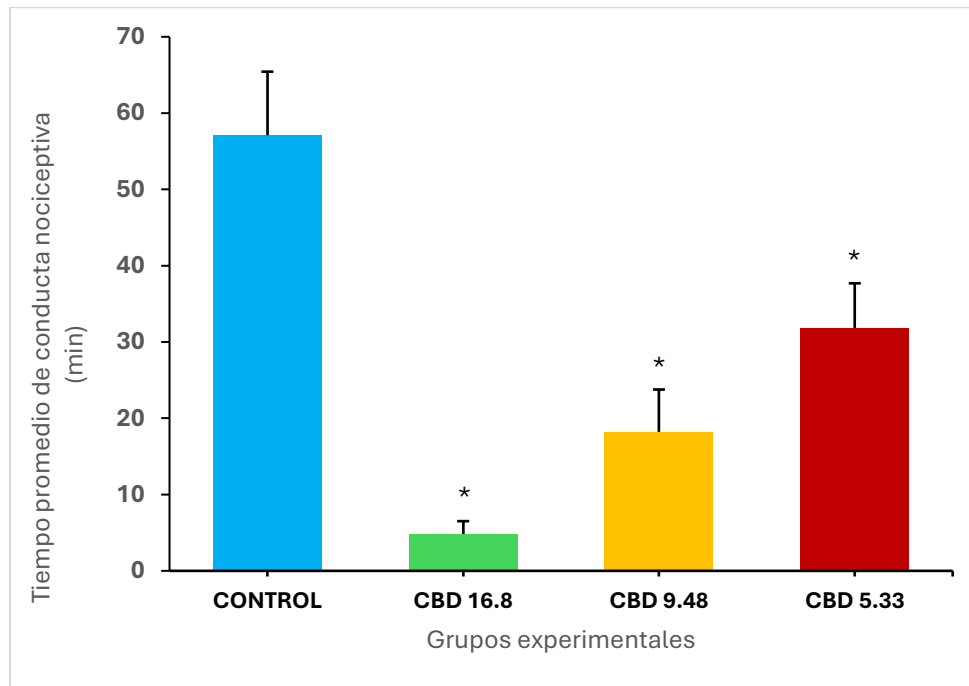


Figura 3. Efecto del cannabidiol oral sobre el tiempo total de lamido
(*) Se encuentra una diferencia significativa con respecto al grupo control, $p < 0.05$

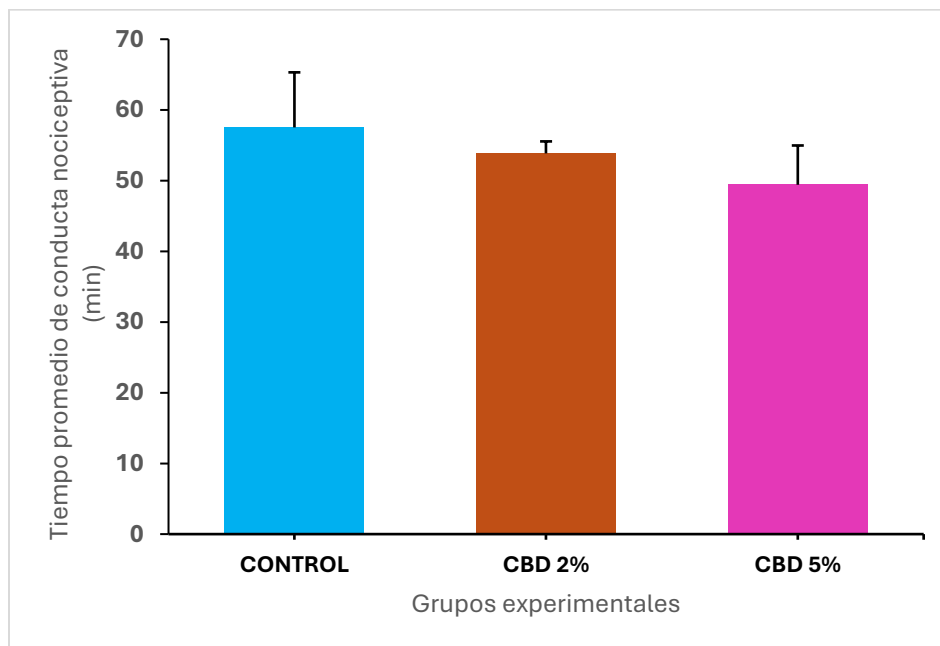


Figura 4. Comparación entre grupo control y grupos con emulgel con CBD al 2% y 5%

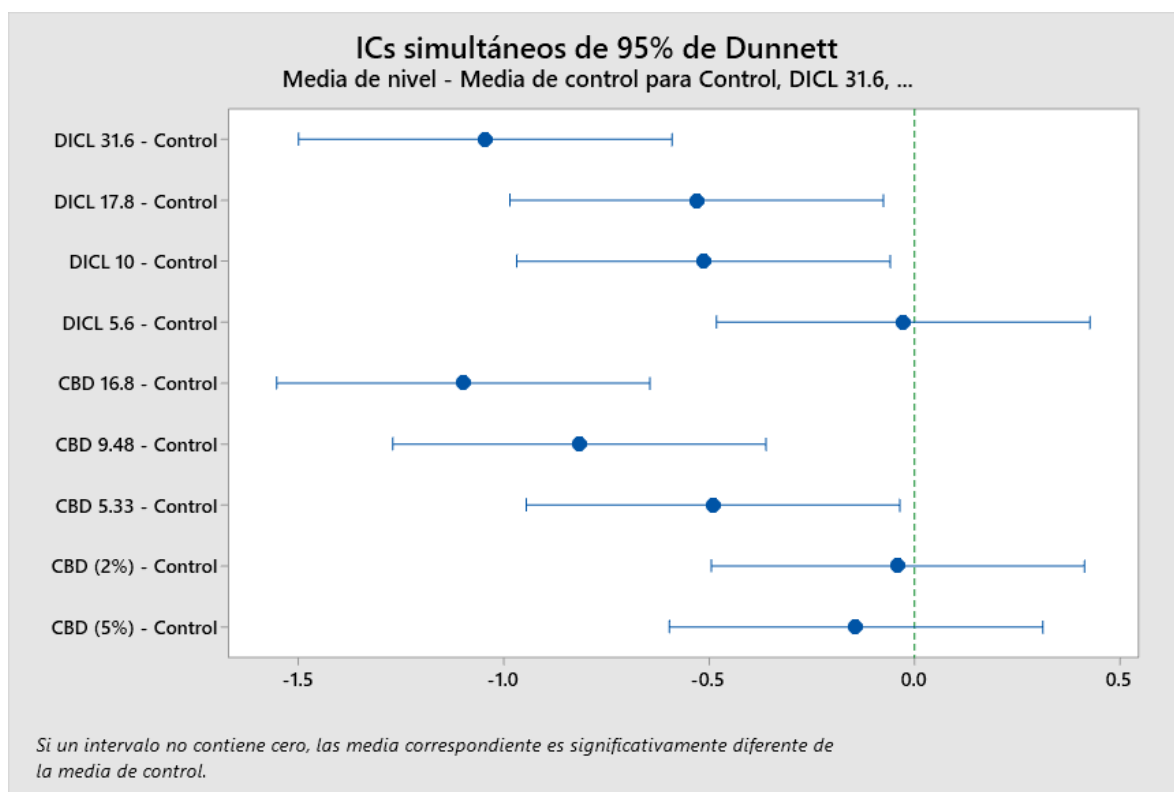


Figura 5. Gráfica de intervalos de confianza de Dunnett