

Actividad antiinflamatoria de la metil- β -peltatina A aislada de la hoja de la sp. *Bursera simaruba* (L.) sarg. (Burseraceae)

NOGUERA, B.¹; LÓPEZ-PÉREZ, J.L.³; SAN FELICIANO, A.³; DÍAZ, E.²;
GARCÍA M.V.¹ E ISRAEL, A.^{2*}

Resumen

En el marco del programa que tiene como objetivo la búsqueda de nuevos compuestos medicinales provenientes de plantas que crecen en Venezuela empleadas en la medicina tradicional, investigamos la actividad antiinflamatoria de una fracción y dos compuestos provenientes del extracto de hexano obtenido de las hojas de sp. *Bursera simaruba* (L.) Sarg. (Indio desnudo), mediante el uso del método del edema de la pata inducido por la carragenina. La administración oral de la fracción I (91-100), y los compuestos VIII 25-26 y VIII-29, inhibieron el edema de la pata inducido por la carragenina, con diferentes capacidades y curso temporal, a lo largo de un periodo de siete horas. El efecto antiinflamatorio fue comparable con el obtenido con el compuesto de referencia fenilbutazona (80 mg/kg, p.o.). En la fracción I (91-100) se identificó la presencia de la vitamina E y el compuesto VIII-29 se identificó como la metil- β -peltatina A. La comparación de la actividad antiinflamatoria de la fracción VIII-29 con el estándar correspondiente de metil- β -peltatina A, sugiere que este compuesto podría constituir uno de los principios activos responsables de la actividad antiinflamatoria de las hojas de *Bursera simaruba* (L.) Sarg. Nuestros hallazgos constituyen soporte farmacológico del uso de *Bursera simaruba* (L.) Sarg. como antiinflamatorio en la práctica etnomedicinal.

Palabras clave: *Bursera simaruba*, antiinflamatorio, metil- β -peltatina A.

Abstract

In the hunt for natural products with antiinflammatory properties and minimum side effects, targeting the discovery of new non-steroidal antiinflammatory drugs in extracts in plants used in traditional medicine, which grow in Venezuela, we investigated the antiinflammatory activity of one fraction and two compounds obtained from the leaf hexane extract (HE) and sp. *Bursera simaruba* (L.) Sarg. (Indio desnudo) using carrageenan induced paw oedema inflammation. Oral administration of I (91-100) fraction, and compounds VIII 25-26 and VIII 29, inhibited the carrageenan-induced paw oedema with different capacity and time course, over a period of 7 h. The antiinflammatory effect was comparable to that of the reference drug phenylbutazone (80 mg/kg, p.o.). Included in fraction I (91-100), Vitamin E was identified as one of its components and compound VIII 29 was identified as a methyl-peltatin A. The comparison of the antiinflammatory activity of VIII 29 fraction with the corresponding standard of methyl-peltatin A, suggest that this compound could be one of the active principles involved in the antiinflammatory activity of *Bursera simaruba* (L.) Sarg. leave. Our results contribute to the pharmacological support of the use of *Bursera simaruba* (L.) Sarg. as antiinflammatory in the ethnomedicinal practice.

Key words: *Bursera simaruba*, antiinflammatory, Methyl- β -peltatin A.

¹ Departamento de Productos Naturales.

² Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

³ Departamento de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

* Correspondencia a: Israel Anita, Apartado Postal 50176, Sabana Grande 1050A, Caracas, Venezuela.

Introducción

Desde el principio de los tiempos, el hombre y los animales tuvieron que distinguir entre las plantas venenosas y las que no lo eran; así se desarrolló gradualmente el conocimiento de las drogas de origen natural, que fue transmitiéndose primero verbalmente y después de forma escrita en papiros, tablas de barro cocido, pergaminos, tratados de plantas, primero manuscritos y finalmente impresos, farmacopeas y otros trabajos, y más recientemente mediante sistemas digitalizados de información. Los datos que existen del antiguo Egipto, China e India muestran que el uso de plantas para fines medicinales figura en la historia más primitiva (Trease y col., 1991).

En la medicina tradicional se utilizan las plantas para el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas la inflamación y el reumatismo, con resultados positivos (Morton, 1981; Delascio, 1985). Aunque el empleo de las drogas vegetales tiene una firme tradición y sus usos medicinales generalmente son conocidos por los pueblos nativos, su uso en la terapéutica debe ser comprobado. Se requiere de estudios científicos para determinar su eficacia y algunas de las propiedades señaladas en forma popular, así como sus limitaciones, a fin de ampliar el campo de las drogas vegetales. En la era moderna, la fitoquímica y la farmacología han permitido validar el uso de las plantas en medicina.

El interés de los estudios en el campo de la inflamación, se encuentra reflejado en los problemas indeseables que presentan actualmente los fármacos antiinflamatorios, muchos de los cuales provocan alteraciones de la mucosa gástrica e intestinal que en una gran mayoría derivan en úlceras, las cuales en la actualidad afectan a un porcentaje relevante de la población mundial.

En la búsqueda de nuevas sustancias con posible actividad antiinflamatoria y antiartrítica, y como parte de un estudio de plantas que crecen en nuestro país y son utilizadas con esta finalidad, se estudió la *Bursera simaruba* (L.) Sarg. (Burseraceae; indio desnudo, cucheme, mara), una especie originaria de América tropical. El árbol es nativo de las áreas comprendidas desde la Florida central hasta las Bahamas y las Antillas y desde el sur de México hasta Colombia, Venezuela y la Guayana. Esta especie se emplea en la medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades diversas, utilizando diferentes partes de la planta (hojas y/o corteza) y diferentes tipos de extractos. El uso popular por la población venezolana de esta planta incluye tratamientos de varias enfermedades tales como úlceras y reumatismo; se

emplean también por su efecto cicatrizante. La infusión del cocimiento de la madera se utiliza para bajar de peso. El fruto y la flor se emplean como antidiarreico y en las mordeduras de serpiente (García, 1975). La planta se ha empleado para el tratamiento del resfriado, la disentería, la diarrea (Correa y col., 1990; Gupta 1995), la fiebre, como antimicótico, purgante y sudorífica. La hoja se emplea en el tratamiento de la tosferina y el sarampión (Cáceres, 1996), como antiasmático, acelerador del parto, en las encías infectadas, las evacuaciones con sangre, como diurético, antiinflamatorio y analgésico; externamente en forma de cataplasma como un remedio herbario para golpes o hematomas. La corteza se ha empleado como antipirético, y para el tratamiento del dolor muscular, de úlceras, el hipo, limpieza de heridas, la inflamación de los ovarios, la picadura de araña y el dolor muscular (Delascio, 1985; Morton, 1981). Se ha demostrado que el extracto de hexano de las hojas de la *Bursera simaruba* presenta una alta actividad antiinflamatoria ya que su administración inhibe la inflamación inducida carragenina-adyuvante de Freund en ratas (Abad y col., 1996) y el extracto de hexano y cloroformo de la corteza muestra un efecto inhibitorio sobre el edema inducido por el aceite de *Crotón* en la oreja del ratón (Sosa y col., 2002).

En el presente estudio nos abocamos al estudio del efecto antiinflamatorio de una fracción y dos compuestos aislados del extracto de hexano de las hojas de la planta medicinal *Bursera simaruba* durante la fase aguda de la inflamación inducida por la carragenina, comparándola con la droga de referencia antiinflamatoria no esteroidea, la fenilbutazona.

Materiales y métodos

PLANTAS Y EXTRACTOS

Las hojas de la especie *B. Simaruba* fueron recolectadas en el Jardín Medicinal de la Facultad de Farmacia (UCV) y en el Arboretum del Instituto de Biología Experimental (IBE), Colinas de Bello Monte, UCV, Caracas, y en la Autopista Regional del Centro, sector Paracotos, Km 40. Las muestras fueron identificadas por el doctor Stephen Tillet y se depositaron muestras de referencia en el Herbario Víctor Manuel Ovalles de la Facultad de Farmacia, UCV, Caracas, D.C. Los números de colección son los siguientes: 15876a, 15876b y 15876c, respectivamente.

El material vegetal se secó al aire. Las hojas pulverizadas (1,66 Kg) fueron extraídas exhaustivamente con hexano por maceración en frío, hasta agotar

el material vegetal. El solvente fue removido al vacío hasta sequedad.

Metodología

El fraccionamiento del extracto se llevó a cabo por el método del prisma (Dallenbach-Toelke y col., 1986). Para ello se realizó una cromatografía de columna con gel de sílice Merck 60 (Columna I; 0,063-0,200 nm) como adsorbente. La elusión de la columna se efectuó con la siguiente mezcla: (hexano:tolueno: diclorometano:acetato de etilo) (42:25:20:13); se recolectaron cien fracciones. Se analizaron las fracciones I (40-48) y I (91-100). La actividad antiinflamatoria del extracto de hexano original y de otras fracciones fue evaluada previamente (Noguera y col., 2004).

En la fracción I (91-100) del extracto de hexano original, mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas, se identificó la vitamina E como uno de sus componentes.

La purificación de los componentes de la fracción I (40-48) fue realizada mediante cromatografía de flash, empleando un aparato Eyela EF-10, con una velocidad de flujo de 3-5 mL/min y una presión máxima de 3 kg/cm², provisto de un colector automático de fracciones modelo DC-40. Se utilizó gel de sílice Merck 60 (0,040-0,063 nm; Columna VIII). Se recolectaron 90 fracciones de esta fracción, se aislaron los compuestos VIII 25-26 y VIII 29. Este último fue caracterizado mediante RMN¹H y RMN¹³C. El espectro de RMN¹H se realizó en un espectrómetro Bruker 400 SY (200/50 MHz), utilizando CHCl₃ solvente y TMS como referencia interna. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y los valores de las constantes de acoplamiento (J) en Hz. El espectro de masas se realizó en un cromatógrafo de gases/espectrómetro de masas Hewlett-Packard 5890 Serie II, con una energía de ionización de 70eV. La cromatografía de capa fina se realizó utilizando láminas de poliéster prefabricadas *Polychrom* de 0,25 mm de espesor, con recubrimiento de gel de sílice con indicador fluorescente UV₂₅₄. Para el revelado se utilizó una solución de ácido fosfomolibdico al 10%, calentando a continuación a 110°C durante unos minutos.

Animales

En la determinación de la actividad antiinflamatoria se utilizaron ratas machos Sprague-Dawley, de un peso de 100-150g, provenientes del bioterio del Instituto Nacional de Higiene. Los animales se mantuvieron en grupos de 6, en condiciones con-

troladas de luz y temperatura (luz desde la 6:00 hasta las 18:00), con libre acceso a alimentos y agua antes del experimento. Los procedimientos aplicados en estos experimentos fueron aprobados por la Comisión de Bioterio de la Facultad de Farmacia de la UCV.

Actividad antiinflamatoria

La actividad antiinflamatoria para la fracción I (91-100) y los compuestos aislados se evaluó usando la técnica de la carragenina (Mizushima y col., 1972; Bhatt y col., 1977). Se administraron 100 μ l de una suspensión de λ -carragenina tipo IV al 1% en solución fisiológica en la aponeurosis plantar de la pata trasera derecha de las ratas, en grupos de 6 para cada muestra. Se produjo un edema y se utilizó la inhibición del mismo como método para el ensayo de esta actividad biológica. Los animales tuvieron libre acceso a la comida y al agua después de la inyección subplantar.

La fracción, los compuestos aislados y el vehículo se administraron por vía oral, una hora antes de la inyección de carragenina. La fracción I (91-100) fue administrada a una dosis de 60 mg/kg. Las cantidades utilizadas de las sustancias ensayadas fueron las siguientes: el compuesto VIII (25-26) a 32,2 mg/kg. El compuesto VIII (29) a 10 mg/kg. Las sustancias de referencia, metil- β -peltatina A a 20 mg/kg y metil- β -peltatina B a 26,2 mg/kg. Se empleó como droga de referencia la fenilbutazona (FBZ) a 80 mg/kg.

El edema desarrollado fue medido por el método de desplazamiento de volumen, utilizando un pletismómetro digital (Ugo Basile, modelo 7140, Italia). Las mediciones se realizaron antes de y a las 3, 5 y 7 horas después de la inyección de carragenina. Para realizar la determinación farmacológica de la actividad, los extractos y las drogas se suspendieron en el siguiente vehículo: Tween 80: carboximetilcelulosa: agua (5,7:1:94,3 v/p/v) y se administraron por vía oral mediante una sonda intragástrica.

Los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición del edema, calculado mediante la fórmula $(1-Vt/Vc) \times 100$, donde Vt y Vc son la media del volumen de la pata en los grupos tratados y control, respectivamente. Las diferencias entre los grupos control y tratado fueron analizadas mediante la prueba de t de Student no-pareada y el análisis de varianza de una vía (ANOVA). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo. La actividad antiinflamatoria fue comparada con la producida por la fenilbutazona (80 mg/kg).

Resultados y discusión

Existe evidencia que demuestra la acción antiinflamatoria de los extractos de hexano de las hojas de la *Bursera simaruba* en el edema de la pata inducido por la carragenina (Abad y col., 1996), así como la acción tópica de los extractos de hexano y cloroformo de la corteza sobre el edema inducido por el aceite de Croton en ratones (Sosa y col., 2002). En el presente estudio nos abocamos a la caracterización de una fracción y dos compuestos aislados de otra fracción del extracto de hexano de las hojas de esta especie medicinal, la *Bursera simaruba*, durante la fase aguda de la inflamación inducida por la carragenina, empleando como referencia la droga antiinflamatoria no esterooidal, la fenilbutazona.

La inyección intraplantar de carragenina produjo edema en la pata de la rata, cuya primera fase se encuentra acompañada de la liberación concomitante de histamina, serotonina y cininas, seguida de una segunda fase asociada a un incremento de los niveles de prostaglandinas, radicales libres, ciclooxigenasas inducibles e infiltración y activación local de neutrófilos. La administración oral del extracto I (91-100) de las hojas de la *Bursera simaruba* redujo significativamente y de manera tiempo-dependiente la respuesta inflamatoria inducida por la carragenina, cuyo efecto hizo pico a las 5 y 7 horas (58,87 y 53,12%, respectivamente). Esta acción antiinflamatoria fue comparable a la producida por la fenilbutazona en los mismos períodos (40%). El hecho que la fracción evaluada produce un efecto antiinflamatorio al ser administrada por vía oral, sugiere que el o los compuestos activos no sufren inactivación metabólica en su paso por el tracto gastrointestinal. Mediante el uso de espectrometría de masas y cromatografía de gases se pudo identificar a la vitamina E como uno de los componentes de la fracción I (91-100), lo que sugiere un posible papel de este compuesto en la acción biológica.

De la fracción I (40-48) se aislaron los compuestos VIII 25-26 y VIII 29 (columna VIII). Este último fue purificado y caracterizado mediante NMR¹H y NMR¹³C como la metil- β -peltatina A (Moss, 2000; figuras 2 y 3). La evaluación biológica de los compuestos VIII 25-26 y VIII 29 muestra que los mismos presentan una actividad antiinflamatoria significativa a las 3 horas (29,3 y 15,8%, respectivamente; $p < 0.05$), efecto que se reduce a las 7 horas (7,09 y 11,34%, respectivamente). Este efecto fue significativamente menor al observado para el compuesto de referencia, la fenilbutazona. La potencia relativa de la acción

Figura 1
Efecto de la fenilbutazona (80 mg/kg) y la fracción (91-100) (60 mg/kg) del extracto de hexano de la hoja de la *Bursera simaruba* y de los compuestos VIII 25-26 (32,2 mg/kg) y VIII 29 (10 mg/kg) sobre el edema de la pata inducido por la carragenina

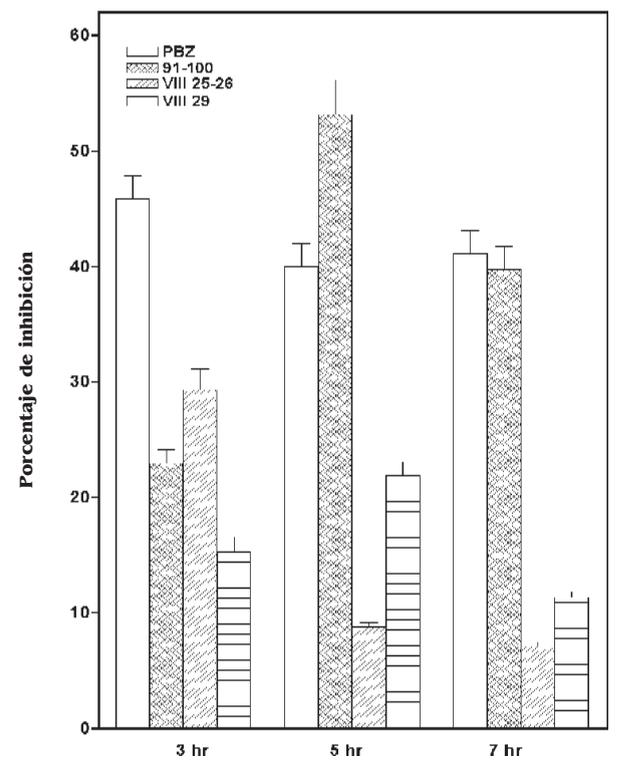
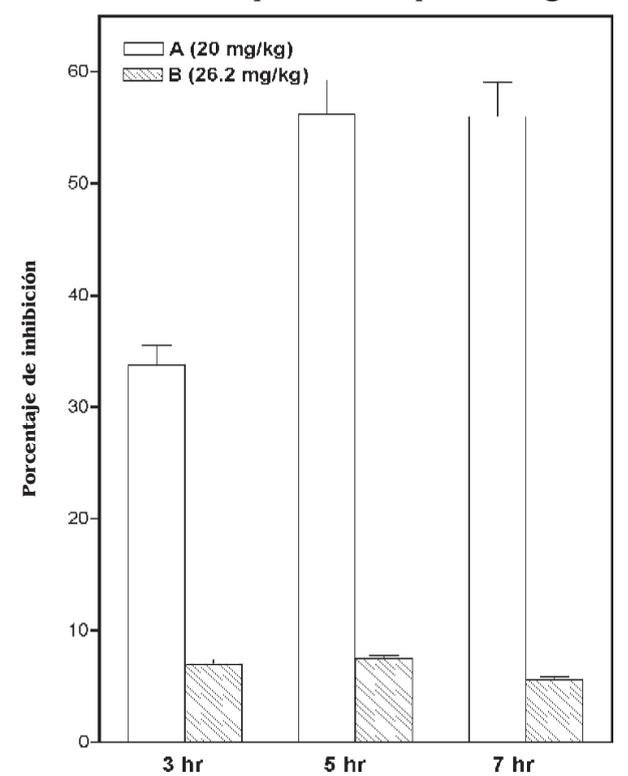


Figura 2
Efecto de los estándares de la metil- β -peltatina A y B sobre el edema de la pata inducido por la carragenina

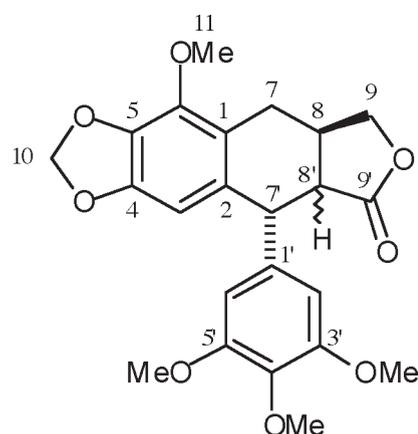


antiinflamatoria fue a las 5 horas: I (91-100)>FBZ>VIII 29>VIII 25-26.

Con el fin de evaluar el papel de la metil- β -peltatina A en la acción antiinflamatoria del compuesto VIII 29, se estudió el efecto de los estándares de las metil- β -peltatina A y B. Nuestros hallazgos demuestran que la metil- β -peltatina A inhibe significativamente y de manera tiempo-dependiente el edema plantar inducido por la carragenina, mientras que la metil- β -peltatina B no ejerció ningún efecto. Esto indica que la metil- β -peltatina A podría constituir uno de los principios activos responsables de la acción antiinflamatoria de la fracción I (40-48). Es probable que la acción farmacológica diferencial entre las dos peltatinas (A y B) se debe a la disposición espacial del grupo 3,4,5,-trimetoxifenilo. En efecto, cuando la metil- β -peltatina A, una trans-lactona rígida, es tratada con una base, ésta epimeriza fácilmente en la posición C-7' al análogo cis-lactona más estable, la metil- β -peltatina B, la cual es más flexible. La verificación de ello mediante los estudios correspondientes de modelado molecular demuestran que mientras que la metil- β -peltatina A presenta una única conformación principal con el grupo trimetoxifenilo en disposición axial, la metil- β -peltatina B se presenta en cuatro conformaciones diferentes, con una diferencia de energía estérica menor a 3 kJ/mol (Figura 4). Esta pequeña diferencia de energía permite cambios de conformación de baja energía. Por lo tanto, la pérdida de la actividad antiinflamatoria de la metil- β -peltatina B en relación a la metil- β -peltatina A se podría atribuir al incremento de la flexibilidad y a los cambios conformacionales sufridos por la molécula, lo cual impediría a la metil- β -peltatina B la orientación e interacción adecuada para la promoción de la acción biológica de este compuesto.

La acción antiinflamatoria del compuesto VIII 29 como una metil- β -peltatina A, se encuentra avalada por los efectos similares reportados para otros lignanos obtenidos de plantas medicinales. En efecto, se ha demostrado que algunos lignanos disminuyen la inflamación y promueven el buen funcionamiento del sistema inmune. Así, los lignanos provenientes de la semilla de la planta del lino han sido empleados como potentes inhibidores del factor activante de las plaquetas, un mediador de la inflamación (Clark y col., 1995). Aún más, los lignanos obtenidos de la raíz de una planta medicinal coreana, *Acanthopanax chilisanensis* (Araliaceae), inhiben la producción de PGE(2) mediante la inhibición directa de la actividad de ciclooxigenasa (Ban y col., 2002). Igualmente, se ha demos-

Estructura de la metil- β -peltatina A y B (Moss, 2000) y las señales de RMN¹H y RMN¹³C de la metil- β -peltatina A y B.

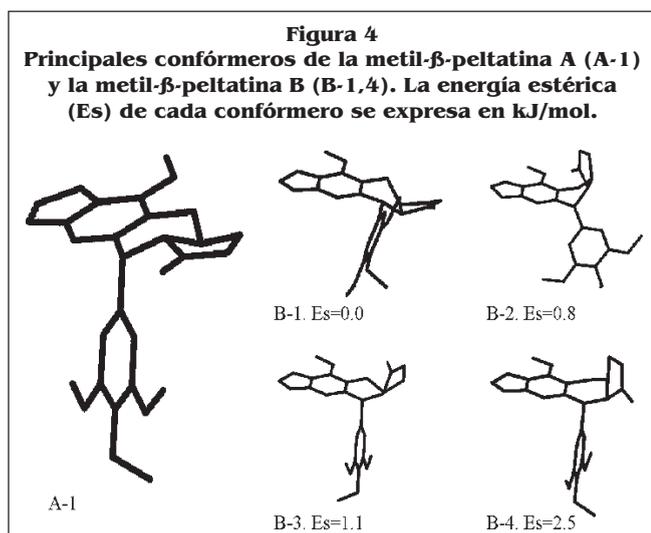


8'b(H) metil- β -peltatina A
8'a(H) metil- β -peltatina B

Metil- β -peltatina A. Mp. 74-75°. ¹H NMR (CDCl₃): 6.36 (2H, s, H-2', H-6'); 6.27 (1H, s, H-5); 5.90 (1H, d, J=1.0, H-10a); 5.91 (1H, d, J=1.3, H-10b); 4.57 (H 7', d, J=4.0); 4.48 (1H, dd, J=8.9; 6.0, H-9a); 4.07 (3H, s, H-11); 3.93 (1H, dd, J=10.3; 8.5, H-9b); 3.82 (3H, s, H-11'); 3.76 (6H, s, H-10', H-12'); 3.18 (1H, dd, J=14.9; 3.5, H-7a); 2.6-2.7 (2H, m, H-8, H-8'); 2.45 (1H, m, H-7b). ¹³C NMR (CDCl₃): 120.9 (C-1); 131.6 (C-2); 104.4 (C-3); 148.2 (C-4); 134.7 (C-5); 140.7 (C-6); 27.4 (C-7); 32.3 (C-8); 72.3 (C-9); 100.9 (C-10); 59.3 (C-11); 136.1 (C-1'); 108.4 (C-2'); 152.4 (C-3'); 137.1 (C-4'); 152.5 (C-5'); 108.4 (C-6'); 43.8 (C-7'); 47.2 (C-8'); 174.9 (C-9'); 56.3 (C-10'); 60.7 (C-11'); 56.3 (C-12').

Metil- β -peltatina B. Se mezclaron 20 mg de *metil- β -peltatina A* en 10 ml de 1% KOH en MeOH durante 30 minutos, a temperatura ambiente. Después de la neutralización y extracción con EtOAc, se obtuvo 18 mg (90%) de la *metil- β -peltatina B*. Mp. 177-178°. ¹H NMR (CDCl₃): 6.32 (3H, s, H-3, H-2', H-6'); 5.91 (1H, d, J=1.5, H-10a); 5.88 (1H, d, J=1.5, H-10b); 4.43 (1H, dd, J=9.2; 7.0, H-9a); 4.34 (1H, d, J=3.0, H-7'); 3.99 (3H, s, H-11); 3.97 (1H, dd, J=9.2; 3.0, H-9b); 3.81 (3H, s, H-11'); 3.77 (6H, s, H-10', H-12'); 3.27 (1H, dd, J=9.3; 3.0, H-8'); 2.98 (1H, m, H-8); 2.78 (1H, dd, J=16.0; 6.3, H-7a); 2.65 (1H, dd, J=16.0; 5.8, H-7b). ¹³C NMR (CDCl₃): 120.7 (C-1); 132.0 (C-2); 104.8 (C-3); 148.5 (C-4); 136.0 (C-5); **141.5 (C-6); 24.8 (C-7); 33.0 (C-8); 73.6 (C-9); 101.4 (C-10); 60.2 (C-11); 137.9 (C-1'); 108.1 (C-2'); 154.0 (C-3'); 139.0 (C-4'); 154.0 (C-5'); 108.1 (C-6'); 45.9 (C-7'); 46.8 (C-8'); 178.8 (C-9'); 56.8 (C-10'); 61.6 (C-11'); 56.8 (C-12').**

trado que el lignano furofurano diyangambina, ejerce una acción inhibitoria en el edema, asociado con la reducción de infiltración de leucocitos *in vivo* y la reducción de la generación de PGE(2) *in vitro* (De Leon y col., 2002). Aunque sugestivos, nuestros resultados no nos permiten establecer el mecanismo de la acción antiinflamatoria de la metil- β -peltatina A, por lo que se requiere de investigación adicional para su esclarecimiento.



Conclusiones

1. Los resultados obtenidos en el estudio de la actividad antiinflamatoria demuestran que la planta *B. simaruba* (L.) Sarg. que crece en Venezuela, puede utilizarse en procesos antiinflamatorios.
2. El estudio fitoquímico realizado sobre el extracto de hexano de las hojas de la *Bursera simaruba* (L.) Sarg. permitió la identificación de varias sustancias reportadas en la literatura como antiinflamatorias, lo que permite validar el uso de la *Bursera simaruba* (L.) Sarg. como antiinflamatoria en la medicina tradicional.
3. La actividad antiinflamatoria de la metil- β -peltatina A, sugiere que este podría constituir uno de los principios activos responsables de la actividad biológica.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Stephen Tillet por la realización de las determinaciones botánicas. Este proyecto fue financiado por el CDCH, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, y el Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

Referencias bibliográficas

ABAD, MJ; BERMEJO, P.; CARRETERO, E.; MARTÍNEZ-ACITORES, C.; NOGUERA, B. y VILLAR, A. 1996. Anti-inflammatory activity of some medicinal plant extracts from Venezuela. *Journal of Ethnopharmacology* 55: 63-68.

BAN, HS; Lee, S.; KIM, YP; YAMAKI, K.; SHIN, KH y OHUCHI, K. 2002. Inhibition of prostaglandin E(2) production by taiwanin C isolated from the root of *Acanthopanax chiisanensis* and the mechanism of action. *Biochem. Pharmacol.* 64: 1345-1354.

BHATT, KR; MEHTA, RK y SHRIVASTAVA, PN. 1977. A simple method for recording anti-inflammatory effects on rat paw oedema. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 21: 399-400.

CÁCERES, A. 1996. *Plantas de uso medicinal en Guatemala*, Editorial Universitaria, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala pp. 296-98.

CLARK, WF; PARBTANI, A.; HUFF, MW; SPANNER, E.; de SALIS, H.; CHIN-YEE, I.; PHILBRICK, DJ y HOLUB, BJ. 1995. *Flaxseed: a potential treatment for lupus nephritis*. *Kidney Int.* 48: 475-480.

CORREA, QJE y BERNAL, HY. 1990. *Especies vegetales promisorias de los países del Convenio Andrés Bello*, Tomo III, pp. 67-74.

DALLEMBACH-TOELKE, K.; Nyiredy, SZ; MEIER, B. y STICHER, O. 1986. Optimization of overpressured layer chromatography of polar, naturally occurring compounds by the «Prisma» model. *Journal of Chromatography* 365: 63-72.

DELASCIO, ChF. 1985. *Algunas plantas usadas en la medicina empírica venezolana*. Dirección de Investigaciones Biológicas, División de Vegetación, Jardín Botánico. Inparques, Litopart. C.A., Caracas, D.C., Venezuela, pp. 22, 26, 40, 46, 48, 53 y 87.

DE LEÓN, EJ; OLMEDO, DA; SOLÍS, PN; GUPTA, MP y TERENCIO, MC. 2002. Diayangambin exerts immunosuppressive and anti-inflammatory effects in vitro and in vivo. *Planta Med.* 68: 1128-1131.

GARCÍA, BH. 1975. *Flora Medicinal de Colombia. Botánica Médica*, Instituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia, Colombia, Vol II pp. 47-48.

GUPTA, MP. 1995. *270 Plantas Medicinales Iberoamericanas*, Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED), Convenio Andres Bello, pp. 211-214.

MIZUSHIMA, Y.; TSUKADA, W. y AKIMOTO, T. 1972. A modification of rat adjuvant arthritis for testing antirheumatic drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* 24: 781-785.

MORTON, JF. 1981. *Atlas of Medicinal Plants of Middle América (Bahamas to Yucatán)*, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A p. 394-97. Newbould, B. B. (1963) *Brit. J. Pharmacol.*, 21: 127-136.

MOSS, GP. 2000. IUPAC, Nomenclature of Lignans and Neolignans, *Pure Appl. Chem.*, 72: 1493-1523.

NOGUERA, B.; DÍAZ, E.; GARCÍA, MV; FELICIANO, AS; LÓPEZ-PÉREZ, JL y ISRAEL, A. 2004. Anti-inflammatory activity of leaf extract and fractions of *Bursera simaruba* (L.) Sarg (Burseraceae). *J Ethnopharmacol.* 92: 129-33.

SOSA, S.; BALICK, MJ; ARVIGO, R.; ESPÓSITO, RG; PIZZA, C.; ALTINIER, G. y TUBARO, A. 2002. Screening of the topical anti-inflammatory activity of some Central American plants. *Journal of Ethnopharmacology* 81: 211-215.

TREASE, GE y EVANS, WC. 1991. *Textbook of Pharmacognosy*, décimo tercera edición, Nueva Editorial Interamericana, S.A. México, D.F. pp. 3, 4, 401.

Recibido: septiembre 2006
 Aceptado: octubre 2006