

# Actividad antiinflamatoria y compuestos químicos aislados del extracto clorofórmico de las hojas de *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn

## Anti-inflammatory Activity and Chemical Compounds isolated from chloroform extract of *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn leaves

NERY PÉREZ<sup>1</sup>, BALBINA NOGUERA<sup>1</sup>, MARIELLA PASTOLLERO<sup>2</sup>,  
GERARDO HAIK<sup>3</sup>, ANITA ISRAEL<sup>2</sup> y JOSÉ D MEDINA<sup>1</sup>

### Resumen

La especie *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn (Compositae/Asteraceae) es una hierba erecta con ramificaciones, de aparición anual, originaria del Caribe y en la actualidad constituye una maleza pantropical. En Venezuela se encuentra frecuentemente en las tierras calientes, formando parte de la maleza conocida comúnmente como «deshinchadora» o «colmillo de puerco». En la medicina popular venezolana la hoja es usada en forma de cataplasma con aceite para curar golpes o hematomas. Se evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto de cloroformo obtenido de las hojas de esta planta, y se aisló y caracterizó cinco compuestos químicos. Las hojas secas y molidas fueron extraídas por maceración a temperatura ambiente con solventes de polaridad creciente: hexano, cloroformo y etanol. La actividad antiinflamatoria de los extractos fue evaluada usando la técnica del edema de pata inducido por carragenina en ratas. El extracto de cloroformo mostró una actividad antiinflamatoria comparable con la fenilbutazona y el celecoxib. El extracto se fraccionó utilizando columnas de sílica gel y fase reversa, y luego fueron eluidas con diferentes solventes. Los compuestos aislados fueron identificados por técnicas espectroscópicas. Del extracto de cloroformo se caracterizó los compuestos: estigmasterol, ácido kaurénico, trans-fitol, ácido palmítico y el etil-éster del ácido palmítico. Debido a que los compuestos aislados han reportado actividad antiinflamatoria, se infiere que ellos podrían ser responsables de la actividad antiinflamatoria que se le atribuye a las hojas de *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn.

**Palabras clave:** *Synedrella nodiflora*, actividad antiinflamatoria, terpenos.

### Abstract

*Synedrella nodiflora* species (L.) Gaertn, (Compositae/Asteraceae) is a small, annual weed of cultivation, native to tropical America, found in the Caribbean and at present constitute a pantropical weed. In Venezuela, grows thickly undisturbed sites, particularly of cleared rainforest, cultivated lands and plantation and it is known commonly like «deshinchadora» or «colmillo de puerco». In the Venezuelan popular medicine the leaf is used in the form of cataplasm with oil to cure bumps, blows or hematomas. In this investigation the anti-inflammatory activity of chloroform extract of *Synedrella nodiflora* leaves was evaluated, and then were isolated and characterized five chemical compounds. The dry and ground leaves were extracted by maceration at room temperature with organic solvents in increasing polarity: hexane, chloroform and ethanol. The anti-inflammatory activity was evaluated using carrageenan induced paw edema technique, in rats. The chloroform extract showed a comparable anti-inflammatory activity with phenylbutazone and celecoxib. The extract was fractionated using silica gel columns and reverse phase, and then eluted with different solvents. The isolate compounds were identified by spectroscopic techniques. From the chloroform extract the following compounds were characterized: stigmasterol, kaurenic acid, trans-fitol, palmitic acid and the palmitic acid ethyl-ester. Since the isolated compounds have shown anti-inflammatory activity we infer that they could be responsible for the anti-inflammatory activity of *Synedrella nodiflora* leaves.

**Key words:** *Synedrella nodiflora*, anti-inflammatory activity, terpenes

<sup>1</sup> Laboratorio de Productos Naturales.

<sup>2</sup> Laboratorio de Neuropeptidos.

<sup>3</sup> Herbario Víctor Manuel Ovalles, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas D.C., Venezuela.

Correspondencia: [nery.perez@ucv.ve](mailto:nery.perez@ucv.ve), [neryperez42@gmail.com](mailto:neryperez42@gmail.com)

## Introducción

La búsqueda de fármacos antiinflamatorios sintéticos o naturales de alta efectividad, constituye un campo actual de las investigaciones, debido a la frecuencia del empleo de este tipo de medicamento y las reacciones colaterales indeseables que los acompañan, ya sean drogas de tipo esterooidal o no esteroidales. Como parte de un estudio de plantas que crecen en nuestro país y con posible actividad antiinflamatoria, se estudió las hojas de la especie *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn (*Asteraceae*). Esta planta es una hierba erecta con ramificaciones, de aparición anual, originaria del Caribe y en la actualidad constituye una maleza pantropical. En Venezuela se encuentra frecuentemente en las tierras calientes, formando parte de la maleza; es conocida comúnmente en la medicina popular venezolana como «deshinchadora» o «colmillo de puerco»; la hoja es usada en forma de cataplasma con aceite para curar golpes o hematomas (Delascio, 1985; Morton, 1981). En otras regiones tropicales del mundo (África, Asia, Caribe y Latinoamérica) es empleada como antiinflamatorio, emenagogo, diurético, laxante, anticonceptivo y contra una variedad de afecciones como: reumatismo, úlceras varicosas, llagas, lepra, enfermedades del corazón, resfriado, dolor de cabeza y dolor de oídos (Forestieri, 1996; Mannan y col., 1978; Morton, 1981; García, 1992; Grenand, 1987; Robineau, 1995).

Se han reportado varios estudios biológicos de esta planta (Forestieri y col., 1988; Forestieri y col., 1996; Abad y col., 1996; Martin Rathi y col., 2005), así como varios estudios fitoquímicos que demuestran la existencia en la planta de compuestos de naturaleza esterooidal y terpénica, así como saponinas (Mannan y col., 1978; Alonso y col., 1985; Aalbersberg y col., 1991; Yang y col., 1994). Sin embargo existe muy poca información acerca de la posible actividad antiinflamatoria de la especie *Synedrella nodiflora*. Es por ello que en el presente trabajo nos abocamos al estudio de la actividad antiinflamatoria del extracto de cloroformo obtenido de las hojas de esta especie, en un modelo experimental de inflamación aguda como es la inducción del edema de pata de la rata mediante la inyección subplantar de carragenina. Adicionalmente se procedió a aislar y caracterizar los posibles compuestos responsables de esta actividad antiinflamatoria, empleando métodos convencionales de extracción, separación y purificación, así como técnicas espectroscópicas respectivas.

## Materiales y métodos

### PLANTA

Las hojas de la especie *Synedrella nodiflora* fueron recolectadas en la ciudad de Caracas en Vene-

zuela, e identificadas por el profesor Gerardo Haiek. Se depositaron muestras de referencia en el Herbario Víctor Manuel Ovalles de la Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Distrito Capital. El número de colección es 9927.

### EXTRACTOS

Las hojas se secaron al aire y seguidamente se pulverizaron con un molino mecánico. El material vegetal (2,3 Kg) fue extraído fraccionadamente por maceración a temperatura ambiente con los siguientes solventes de polaridad creciente: hexano; cloroformo y etanol, hasta agotar el material vegetal. Los solventes se evaporaron hasta sequedad al vacío obteniéndose el extracto de hexano (65 g; 2,83%), cloroformo (87 g; 3,78%) y etanol (42 g; 1,82%). En el presente estudio se empleó únicamente el extracto de cloroformo.

### ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Se evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto de cloroformo (80 mg/Kg) de las hojas de la especie *Synedrella nodiflora*, utilizando el modelo de la inflamación aguda inducida por la carragenina (Mizushima y col., 1972), y empleando como referencia las drogas antiinflamatorias no esteroidales, el celecoxib (10 mg/Kg) y la fenilbutazona (80 mg/Kg). Para ello se utilizaron ratas machos de la cepa Sprague-Dawley (180-220 g), las cuales fueron mantenidas en grupos de seis, con libre acceso a la comida y al agua. Los animales fueron divididos en los grupos experimentales siguientes: 1. Control (carboximetilcelulosa al 2%, p.o.); 2. celecoxib (CLX) (Sigma Chemical Co., St Louis, MO; 10 mg/Kg, p.o), 3. fenilbutazona (FBZ) (Sigma Chemical Co., St Louis, MO; 80 mg/Kg, p.o), ambas sustancias fueron usadas como drogas de referencia; 4. extracto de cloroformo (DBHC, 80 mg/Kg, p.o). Una hora después de la administración de cada uno de los tratamientos se indujo el edema de la pata mediante la inyección de 0,05 mL de una suspensión de l-carragenina tipo IV (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) al 3% en solución fisiológica, en la aponeurosis plantar de la pata trasera derecha de la rata. Se produjo una reacción de carácter inflamatorio (edema) y se cuantificó la inhibición del mismo por el método de desplazamiento de volumen, utilizando un pletismómetro digital (Ugo Basile, Modelo 7140, Italia). Las determinaciones se realizaron antes y una, tres, cinco y siete horas después de la inyección subplantar de carragenina. Los procedimientos aplicados en estos experimentos fueron aprobados por la Comisión de Bioterio de la Facultad de Farmacia de la UCV.

Los resultados de la actividad antiinflamatoria fueron expresados como la media, más o menos, el error estándar de la media (Media  $\pm$  EEM) del volumen desplazado y como porcentaje de inhibición del edema, calculado mediante la fórmula  $(1-V_t/V_c) \times 100$ , donde  $V_t$  y  $V_c$  son el volumen medio de la pata de los animales tratados y control, respectivamente. La diferencia entre los grupos experimentales fueron analizadas utilizando la prueba *t* de Student no-pareada y el análisis de varianza de una vía (One way ANOVA). Los valores  $p < 0,05$  se tomaron como indicativos de significado estadístico.

#### AISLAMIENTO DE COMPUESTOS QUÍMICOS

El extracto de cloroformo (70 g) se fraccionó mediante cromatografía de columna de fase normal sobre sílica gel (400 g), utilizando mezclas de solventes de polaridad creciente: hexano/cloroformo (25:75), cloroformo (100), cloroformo/acetato de etilo (95:5), 90:10, 50:50, acetato de etilo (100), acetato de etilo/metanol (50:50), metanol (100). Se recolectaron 74 fracciones de aproximadamente 100 mL c/u. Todas las fracciones se evaluaron por cromatografía de capa fina y las que resultaron similares se reunieron, obteniéndose en total 14 fracciones: I (1-6), II (8-12), III (13-18), IV (19-23), V (24-27), VI (28-32), VII (33-37), VIII (38-42), IX (43-49), X (49-54), XI (55-57), XII (58-65), XIII (68-71), XIV (72-74). De la fracción VI (1 g) obtenida del extracto de cloroformo, se aislaron 3 mg de estigmasterol (S1), el cual fue purificado por cristalización, 23 mg de ácido kaurénico (S2) y 25 mg de *trans*-fitol (S3), los cuales fueron purificados por cromatografía en columna fase normal (50 g de sílica gel). A partir de la fracción IX (1 g) obtenida del extracto de cloroformo se aislaron 60 mg de ácido palmítico (S4) y 3 mg del etil-éster del ácido palmítico (S5), que fueron purificados por cromatografía en columna fase normal (50 g sílica gel) y por cromatografía en capa fina preparativa.

#### DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS AISLADOS

*Estigmasterol* (S1) (Estigmasta-5,22-dien-3-betaol, (24S)-5,22-estigmastadien-3-beta-ol): sólido blanco. MS: m/z (intensidad relativa (%)): 413 (100), 395(20), 380(25), 370(30), 352(30), 300(30), 273(30), 271(60), 255(45), 230(15), 200(20), 173(23), 133(37), 81(40). RMN  $^1H$ :  $\delta$  (ppm) (270 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,50 (m, H-3); 5,33 (m, H-6); 0,68 (s; H-18); 0,99-1,01 (H-19, H-21); 5,14 (dd, H-22,  $J_{22/23} = 15,1$  Hz;  $J_{22/20} = 8,4$  Hz); 5,00 (dd, H-23,  $J_{23/22} = 15,1$  Hz,  $J_{22/20} = 8,4$  Hz); 0,76-0,84; H-26, H-27, H29). RMN C

$^{13}$ :  $\delta$  (ppm) (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 37,2(C1); 31,6(C2); 71,8(C3); 42,2(C4); 140,7(C5); 121,7(C6); 31,8(C7); 31,8(C8); 50,1(C9); 36,4(C10); 21,2(C11); 39,6(C12); 42,1(C13); 56,8(C14); 24,3(C15); 28,9(C16); 55,9(C17); 12,2(C18); 19,3(C19); 40,4(C20); 21,0(C21); 138,3(C22); 129,2(C23); 51,2(C24); 31,8(C25); 18,9(C26), 21,0(C27); 25,3(C28); 12,0(C29).

*Ácido kaurénico* (S2) (Ácido (-)-kaur-16-en-19-oico, ácido *ent*-kaur-16-en-19-oico): sólido blanco. MS: m/z (intensidad relativa (%)): 302(65), 287(48), 259(38), 257(33), 241(65), 213(48), 187(48), 159(38), 131(100), 105 (60), 91(83). RMN  $^1H$ :  $\delta$  (ppm) (270 MHz,  $CDCl_3$ ): 0,93(s, 3H-20a); 1,22(s, 3H-18b); 1,57(bs, 2H-11); 2,03(bs, 2H-15); 2,61(bs, 1H-13a); 4,77(bs; 1H-17a); 4,72(bs; 1H-17b). RMN  $^{13}C$ :  $\delta$  (ppm) (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 40,7(C1); 19,1(C2); 37,8(C3); 44,2(C4); 57,0(C5); 22,0(C6); 33,1(C7); 43,7(C8); 55,1(C9); 39,7(C10); 18,4(C11); 41,3(C12); 43,9(C13); 39,7(C14); 49,0(C15); 155,9(C16); 103,7(C17); 29,0(C18); 184,5(C19); 15,6(C20).

*Trans*-fitol (S3) (2*E*, 7*R*, 11*R*)-3, 7, 11, 15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol): líquido aceitoso ligeramente amarillo. MS: m/z (intensidad relativa (%)): 296(1), 278(1), 263(1), 249(1), 236(1), 222(1), 210(1), 196(1), 179(1), 165(1), 151(1), 137(2), 123 (22), 111 (6), 95 (13), 81 (24), 71 (100), 57 (27), 43 (28). RMN  $^1H$ :  $\delta$  (ppm) (270 MHz,  $CDCl_3$ ): 4,14(d, 1H-1,  $J = 6,05$  Hz); 5,38(t, 1H-2,  $J = 6,05$  y 1,24 Hz); 1,96(t, 2H-4); 1,50(m, 1H-7); 1,64(s, 3H-17); 0,85(d, 6H-16 y 20); 0,84(d, 3H-18); 0,83(d, 3H-19). RMN  $^{13}C$ :  $\delta$  (ppm) (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 59,4(C1); 123,1(C2); 140,3(C3); 39,9(C4); 25,2(C5); 36,7(C6); 32,7(C7); 37,4(C8); 24,5(C9); 37,3(C10); 32,8(C11); 37,4(C12); 24,8(C13); 39,4(C14); 28,0(C15); 22,7(C16); 16,2(C17); 19,8(C18); 19,8(C19); 22,6(C20).

*Ácido palmítico* (S4) (Ácido hexadecanoico): sólido blanco. MS: m/z (intensidad relativa (%)): 356(100), 239 (6), 227 (14), 213 (38), 199 (20), 185 (11), 171 (37), 157 (38), 143 (22), 129 (58), 115 (21), 101 (10), 87 (42) 73 (56), 60 (42). RMN  $^1H$ :  $\delta$  (ppm) (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 0,86 (t; 3H-16); 1,23-1,28 (bs; 24H-4 al15); 1,61 (m; 2H-3); 2,32 (t; 2H-2); 10,96 (bs; 1H-COOH). RMN  $^{13}C$ :  $\delta$  (ppm) (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 180,53 (C-1); 34,12 (C-2); 24,66 (C-3); 29,05 (C-4); 29,23 (C-5); 29,42 (C-6); 29,58 (C-7); 29,69 (C-8); 29,69 (C-9); 29,69 (C-10); 29,69 (C-11); 29,66 (C-12); 29,36 (C-13); 31,92 (C-14); 22,68 (C-15); 14,09 (C-16).

*Éster del ácido palmítico* (S5) (Hexadecanoato de etilo): sólido blanco. MS: m/z (intensidad relativa (%)): 284(100), 278(12), 241(7), 213(4), 185(6), 157(14), 143(8), 129(6), 115(12), 101(50), 88(100), 70(16), 55(16), 43(25).

**EQUIPOS**

Punto de fusión: Fisher-Jhons (los valores son reportados sin corregir). Espectrometría de masa: Cromatógrafo de gases acoplado a masas GC/EM, Varian Saturno 2000. Espectroscopia: RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C: JOEL-Eclipse, 270 MHz y Bruker, 500 MHz. Los espectros fueron realizados en CDCl<sub>3</sub>.

**Resultados**

La inyección subplantar de la carragenina desarrolló un edema significativo en la pata de la rata en el grupo control. La Tabla I, en la que se muestran los resultados como volumen desplazado, y la Figura 1, en la que se expresan los resultados como porcentaje de inhibición de la inflamación, indican que la administración por vía oral, una hora antes de la inyección de la carragenina, causó una inhibición significativa del edema (p<0,01). El efecto inhibitorio máximo del extracto se registró a las 3h (36,42%) y 5h (37,41%) después de la inyección de la carragenina. Estos valores fueron comparables con los de las drogas antiinflamatorias no esteroideas de referencia: la fenilbutazona (FBZ) y el celecoxib (CLX)

Del extracto de cloroformo se aisló y caracterizó, en base a los datos obtenidos de RMN-<sup>1</sup>H y -<sup>13</sup>C, DEPT, COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H, HETCOR <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C y por comparación con los reportados en la literatura y bases de datos, los compuestos químicos: estigmasterol (Viqar y col., 1992; Gómez y col., 1999; Forgo y Köver, 2004); ácido kaurénico (Thorleif y Supa, 1971; Enriquez y col., 1997; Nguyen y col., 1992), transfitol (Sims, 1976; Pröbstle, 1994; Furumoto y col., 2002; Spectral Database for Organic Compounds, SDBC); ácido palmítico (Bengsch y col., 1986; Spectral Database SDBC; ACD Lab; Lipid library) y etil-éster del ácido palmítico (Spectral Database SDBC; Lipid library) (Figura 2). A excepción del estigmasterol, ninguno de los compuestos había sido previamente aislado de las hojas de *Synedrella nodiflora*.

**Discusión**

La evidencia muestra que la especie *Synedrella nodiflora* se ha empleado en la medicina tradicional, en especial las hojas se han utilizado como cataplasma para el reumatismo doloroso. Sin embargo, hasta el presente no se ha establecido su posible

Tabla I  
**Volumen Desplazado (mL)**

	1h	3h	5h	7h
Control (1)	ND	1,57 ± 0,08	1,6 ± 0,11	1,41 ± 0,08
FBZ	ND	0,85 ± 0,07 *	0,96 ± 0,07 *	0,83 ± 0,07 *
DHCB	ND	1,08 ± 0,14 *	1,16 ± 0,17 *	1,03 ± 0,15 *
Control (2)	0,63 ± 0,07	1,10 ± 0,05	1,28 ± 0,09	ND
CLX	0,30 ± 0,05 *	0,72 ± 0,05 *	0,91 ± 0,06 *	ND

Actividad antiinflamatoria, expresada como volumen desplazado en el pletismómetro digital, del extracto de cloroformo (DBHC) comparado con fenilbutazona (FBZ) con respecto al control (1), y con celecoxib (CLX) con respecto al control (2). \*p<0,01. ND: No Determinado.

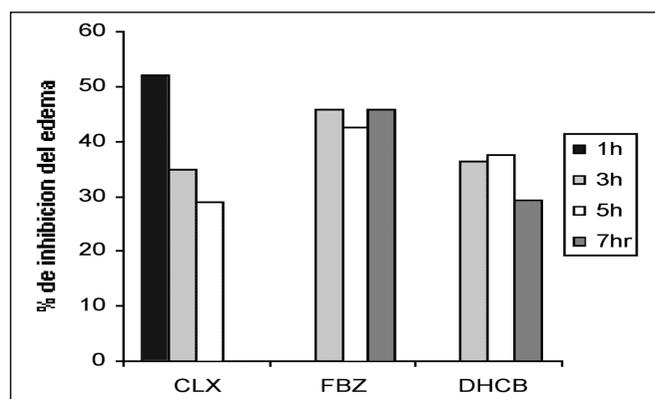


Figura 1. Actividad antiinflamatoria del extracto de cloroformo (DBHC) comparado con celecoxib (CLX) y fenilbutazona (FBZ).

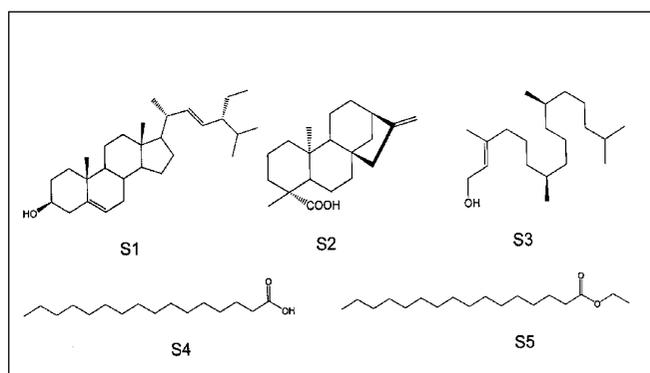


Figura 2. Compuestos químicos aislados de los extractos de cloroformo de hojas de *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn. S1: estigmasterol; S2: ácido kaurénico; S3: trans-fitol; S4: ácido palmítico y S5: etil-éster del ácido palmítico.

uso como antiinflamatorio. Por ello, en el presente estudio examinamos el efecto antiinflamatorio del extracto de cloroformo de las hojas de la especie *Synedrella nodiflora* en el edema de la pata de la rata inducido por la carragenina. Nuestros resultados muestran que la inyección subplantar de carragenina produjo edema significativo, cuya primera fase se sabe que resulta de la liberación de histamina, serotonina y kininas y cuya segunda fase se correlaciona con niveles elevados de prostaglandinas, oxígeno derivado de los radicales libres, la producción de la ciclooxigenasa inducible y la activación e infiltración local de neutrófilos. La administración oral del extracto de cloroformo de las hojas de la especie *Synedrella nodiflora* produjo una inhibición significativa del edema de la pata de la rata, que fue comparable en magnitud al producido por la fenilbutazona y el celecoxib.

El estudio fitoquímico permitió la identificación de cinco compuestos químicos (estigmasterol, ácido kaurénico, trans-fitol, ácido palmítico y etil-éster del ácido palmítico), cuya actividad antiinflamatoria ha sido evidenciada a través de estudios *in vivo* e *in vitro*. En efecto, mediante el uso del modelo del edema de la oreja del ratón inducido por TPA *in vivo* (acetato de 12-O-tetradecanoilforbol), usando aplicaciones simples (modelo agudo) y múltiples (modelo crónico) del agente a evaluar, se demostró un efecto antiinflamatorio significativo para el estigmasterol comparados con la indometacina (0,5 mg/oreja) y la dexametasona (0,05 mg/oreja) (Gómez y col., 1999). Los resultados del modelo agudo mostraron una inhibición del 59%, después de la administración tópica de una dosis de 0,5 mg/oreja. En el modelo crónico el efecto antiinflamatorio fue más moderado, la inhibición del edema fue de un 36%. Igualmente, se evaluó la actividad de la enzima mieloperoxidasa, la cual fue reducida en un 73% en el modelo agudo, mientras que en el edema crónico la inhibición de la enzima fue de un 30%. Estos resultados indicaron que el estigmasterol es más efectivo como agente antiinflamatorio tópico en procesos agudos que en crónicos y su acción está marcadamente influenciada por la inhibición de la migración de neutrófilos dentro del tejido inflamado. Estudios similares han sido reportados por Kasahara y col., 1994 y García y col., 1999.

El efecto antiinflamatorio *in vivo* del ácido kaurénico fue investigado utilizando el modelo de edema de pata inducido por albúmina en la rata. Tanto la aspirina como el ácido kaurénico, en la dosis más alta, mostraron efecto antiinflamatorio significativo, comparable y mantenido durante todo el período de observación (4h) (Sosa y col., 1997). Schwaiger y

col. (2004) estudiaron *in vitro* la actividad inhibitoria del ácido kaurénico sobre la biosíntesis de leucotrienos (LTB<sub>4</sub>). El ácido kaurénico fue evaluado en tres concentraciones; 25  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 5  $\mu$ M; y como control positivo se utilizó el zileuton (10  $\mu$ M), un inhibidor específico de la enzima 5-lipooxigenasa. El ácido kaurénico exhibió una marcada actividad inhibitoria de 74% a una concentración de 25  $\mu$ M, mientras que a concentraciones menores la inhibición de la biosíntesis fue insignificante.

En los procesos inflamatorios se encuentran involucradas dos isoformas distintas de la enzima ciclooxigenasa, llamadas COX-1 y COX-2, las cuales participan en la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas. La COX-1 está encargada de la síntesis de prostaglandinas implicadas en la homeostasis general, mientras que la COX-2 inducible se encarga de la producir prostanoïdes en los lugares inflamados. La evidencia experimental *in vitro* ha demostrado que el ácido kaurénico tiene una actividad antiinflamatoria mucho mayor contra la COX-1 (IC<sub>50</sub> = 121,6  $\mu$ M) que la aspirina (IC<sub>50</sub> = 1.804  $\mu$ M) y una actividad inhibitoria relativamente significativa contra COX-2 (IC<sub>50</sub> = 127,6  $\mu$ M), comparada con la obtenida por el control positivo indometacina (IC<sub>50</sub> = 76,5  $\mu$ M) (Nguyen y col., 1992).

La actividad antiinflamatoria *in vivo* del fitol ha sido evaluada usando los modelos de inflamación de edema de la oreja de ratón inducido por el EPP (etil-fenilpropiolato) y el edema de pata inducido por la carragenina, la histamina o por el compuesto 48/80, en la rata (Pongprayoon y col., 1992; Shimizu y Tomoo, 1994). El fitol (1 mg/local; 65,3%) atenuó de manera significativa la inflamación inducida por la carragenina, siendo mucho más potente (0,5 mg/local; 74,2%) sobre el edema inducido por histamina, sugiriendo que el mecanismo de acción es debido a la inhibición de los receptores H<sub>1</sub>. También *in vitro* se evaluó la actividad inhibitoria del fitol sobre la biosíntesis de prostaglandina (Pröbstle, 1994). El fitol mostró una actividad inhibitoria significativa sobre la enzima ciclooxigenasa (CI<sub>50</sub>=55,7  $\mu$ M), mientras que la indometacina exhibió una CI<sub>50</sub> de 1,2  $\mu$ M, y la aspirina mostró sólo un 37% de inhibición a una concentración de 250  $\mu$ M.

El ácido palmítico también inhibe la actividad de las enzimas ciclooxigenasa (Zhang y col., 2003). El nivel de inhibición de la COX-1 y COX-2, a una concentración de 100  $\mu$ g/mL, fue de 39 y 45%, respectivamente. Los controles positivos vioxx® (1,67  $\mu$ g/mL), celebres™ (1,67  $\mu$ g/mL), aspirina (180  $\mu$ g/mL), naproxen (2,52  $\mu$ g/mL) e ibuprofeno (2,06  $\mu$ g/mL) mostraron un 23, 37, 46, 92 y 30% de inhibición de la

COX-1, respectivamente, y en las mismas concentraciones exhibieron un 67, 88, 24, 61 y 43% de inhibición de la COX-2, respectivamente. Estos resultados se asemejan a los previamente obtenidos por Pröbstle (1994) en un estudio *in vitro* sobre la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas. El ácido palmítico a una concentración de 200  $\mu\text{M}$  inhibió en un 77% la síntesis de prostaglandina y la  $\text{CI}_{50}$  fue de 18,5  $\mu\text{M}$ , comparado con la indometacina que a la misma dosis mostró un 100% de inhibición ( $\text{CI}_{50}=1,2 \mu\text{M}$ ), mientras que la aspirina, a una dosis de 250  $\mu\text{M}$  inhibió solamente un 39%, la síntesis de prostaglandina.

Estos hallazgos parecen indicar que los compuestos aislados de los extractos de la especie *Synedrella nodiflora* podrían ser responsables en cierto grado de la actividad antiinflamatoria observada después de la administración del extracto clorofórmico evaluado en el presente trabajo.

Nuestros hallazgos, en los que se demuestra la actividad antiinflamatoria de las hojas de *Synedrella nodiflora*, contribuyen a la validación del uso de esta planta como antiinflamatorio en la medicina tradicional.

## Agradecimientos

Al Instituto de Investigaciones Farmacéutica de la Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela (Proyecto N°: 04/2004) y al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela, por el financiamiento recibido.

## Referencias Bibliográficas

Aalbersberg W, Singh Y. 1991. Essential Oils from Two Medicinal Plants of Fiji: *Dysoxylum richii* (A. Gray) C.D.C. Fruit and *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn Leaves. *Flav and Fragran J*. 6: 125-128.

Abad A, Bermejo P, Carretero E, Martínez-Acitores C, Noguera B, Villar A. 1996. Antiinflammatory activity of some medicinal plant extracts from Venezuela. *J Ethnopharmacol* 55: 63-68.

Alonso M, Arriaga F, Borges J, Vázquez P. 1985. N-alkanes and Triterpenoids from some Salvadorian Compositae. *Fitoter*. 56(2):123-125.

Bengsch E, Perly B, Deleuze C, Valero A. 1986. A general rule for the assignment of the carbon-13 NMR peaks in fatty acid chains. *J Mag Res* 68: 1-13.

Delascio F. 1985. Algunas plantas usadas en la medicina empírica venezolana. Dirección de Investigaciones Biológicas, División de Vegetación, Jardín Botánico, INPARQUES, pp. 53.

Enríquez R, Barajas J, Ortiz B, Lough A, Reynolds W, Yu, Leon I, Gnecco, D. 1997. Comparison of crystal and solution structures and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shift for grandiflorenic acid, kaurenoic acid, and monoginoic acid. *Can J Chem*. 75: 342-347.

Forestieri A, Pizzimenti F, Monforte M, Bisignano G. 1988. Antibacterial Activity of some African Medicinal Plants. *Pharmacol., Res. Communication*, 20 (5): 33-36.

Forestieri A, Monforte M, Ragusa S, Trovato A. 1996. Antiinflammatory, analgesic and antipyretic activity in rodents of plant extracts used in African medicine. *Pharmacol Phytother Res* 10: 100-106.

Forgo P, Köver K. 2004. Gradient enhanced selective experiments in the  $^1\text{H}$  NMR chemical shift assignment of the skeleton and side-chain resonances of stigmasterol, a phytosterol derivate. *Steroids* 69:43-50.

Furumoto T, Wang R, Okazaki K, Hasan F, Ali M, Kondo A, Fukui H. 2002. Antitumor Promoters in leaves of Jute (*Corchorus capsularis* and *Corchorus olitorius*). *Food Sci Technol Res* 8 (3): 239-243.

García H. 1992. Flora Medicinal de Colombia, Tercer Mundo Editores, Tomo 3, pp. 423.

García M, Saens M, Gómez M, Fernández M. 1999. Topical antiinflammatory activity of phytosterols isolated from *Eryngium foetidum* on chronic and acute inflammation models. *Phytother Res* 13 (1):78-80.

Grenand P, Moretti C, Jacqueming H. 1987. Pharmacopées traditionnelles en Guyane. Paris. Editions ORSTOM, pp. 569.

Gómez M, Sáenz M, García M, Fernández M. 1999. Study of the topical anti-inflammatory activity of *Achillea ageratium* on chronic and acute inflammation models. *Zeitschrift für Naturforschung- Section C J Biosci* 54(11): 937-941.

Kasahara Y, Kumasi K, Katagiri S, Yasukawa K, Yamanouchi S, Takido M, Akihisa T, Tamura T. 1994. Carthami Flos extract and its component, stigmasterol, inhibit tumor promotion in mouse skin two-stage carcinogenesis. *Phytother Res* 8 (6): 327-331.

Mannan A, Ahmad K. 1978. Preliminary study of sex hormones of medical importance in Bangladeshi plants. *Bangladesh. Med Res Counc Bull* 4 (2): 78-85.

Martin Rathi J, Gopalakrishnan S. 2005. Insecticidal Activity of aerial parts of *Synedrella nodiflora* Gaertn (Compositae) on *Spodoptera litura* (Fab.). *J Centr Eur Agric* 6(3): 223-228.

Mizushima Y, Tsukada W, Akimoto T. 1972. A modification of rat adjuvant arthritis for testing antirheumatic drugs. *J Pharm Pharmac* 24(10): 781-785.

Morton J. 1981. Atlas of Medicinal Plants of Middle America Bahamas to Yucatan, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A., pp. 969.

Nguyen H, Xin Feng Z, Ming Zhang Z, Kun H, Hyeun W, Hyun P, Kihwan B, Pongprayoon U, Bohlin L, Baeckstrom P, Jacobsson U, Lindstrom M. 1992. Inhibition of ethyl phenylpropiolate-induced rat ear oedema by compounds isolated from *Ipomoea pes-caprae* (L.) R. Br *Phytother Res* 6(2):104-107.

Pongprayoon U, Baeckstrom P, Jacobsson U, Lindstrom M, Bohlin L. 1992. Antispasmodic activity of b-damasconone and E-phytol isolated from *Ipomoea pes-caprae*. *Plant Med* 58(1):19-21.

Pröbstle A. 1994. Phytochemische y pharmakologische Untersuchungen von *Houttuynia cordata* THUNB, einer

- entzündshemmend wirkenden Arzneipflanze in der Traditionellen Chinesischen Medizin. Dissertation zur Erlangerung des Doktorsgrades. München, Deutschland. pp. 41-42.
- Robineau M. 1995. Hacia una Farmacopea Caribeña. *Enda Caribe / U. A. G. / U. Antioquia*. Trámil 6/7. pp. 617.
- Schwaiger S, Adams M, Seger Ch, Ellmerer E, Bauer R, Stupper H. 2004. New constituents of *Leontopodium alpinum* and their in vitro leukotriene biosynthesis inhibitory activity. *Planta Med* 70: 978-985.
- Shimizu M, Tomoo T. 1994. Anti-inflammatory constituents of topically applied crude drugs. V. Constituents and anti-inflammatory effect of aoki *Aucuba japonica* Thunb. *Biological and Pharmaz Bull* 17 (5):665-667.
- Sims J, Pettus J. 1976. Isolation of free cis and trans-phytol from the red alga *Gracilaria andersoniana*. *Phytochem* 13: 1076-1077.
- Sosa M, Gutiérrez E, Suárez O, Usubillaga A. 1997. Estudio farmacológico del efecto antiinflamatorio de ácido (-)-kaur-16-en-19-oico en ratas Sprague-Dawley. *Acta Científica Venezolana* 48(1):85.
- Thorleif A, Supa Ch. 1971. Isolation of ent-kauren-19-oic acid and ent-kauren-19-ol from *Abrotanella nivigena* Muell. *Acta Chem Scand* 25(5):1925-1927.
- Viqar H, Rahman A, Asista P, Mustafa S. 1992. A sterol glycoside from marine green alga *Codium Iyengarii*. *Phytochem* 31(4):1429-1431.
- Yang P, Luo S, Li H. 1994. Studies on chemical constituents of *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn. *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* 25(6):252-255.
- Zhang Y, Mills G, Nair M. 2003. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from the fruiting body of an edible mushroom. *Agrocybe aegerita* *Phytomed* 10: 386-390.