

SUMARIO

Editorial	3
La sumidad florida del espio blanco en terapéutica cardiovascular Ernesto Dalli Peydró	5
Interés terapéutico de los fitoestrógenos en ginecología: una revisión de las evidencias Estanislao Beltrán Montalbán	23
El uso del sen durante el embarazo y la lactancia Miguel A. Morales Jorge Díaz Claudia Barrientos Luis I. Bachiller Héctor Figueroa	41
Legislación en Iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales medicinales Mildred García-González Salvador Cañigual Mahabir Gubta	53
Comunicaciones breves	65
Ministerio de Sanidad y Consumo: lista de plantas tóxicas	69
Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos tradicionales a base de plantas	79
Hemeroteca Ester Risco Rodríguez	87
Biblioteca	95
Reseña de congresos	97
Congresos, reuniones, actividades	99
Sociedad Española de Fitoterapia	103
Instrucciones para los autores	105
Librería de Fitoterapia	109



Hemeroteca

Ester Risco Rodríguez

Clinica

Tratamiento de alteraciones del sueño y ansiedad con un extracto de kava kava

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, ha mostrado la eficacia de un extracto de Kava kava (WS® 1490) en el tratamiento de pacientes con alteraciones del sueño asociadas a estados de ansiedad y tensión de origen no psicótico, durante 4 semanas. El ensayo se realizó con un total de 61 pacientes. Se observó una mejora significativa de la calidad y del efecto recuperador del sueño. Además, se produjo un aumento de los períodos de sueño profundo y, sin embargo, no se produjeron alteraciones de las fases REM del sueño. El extracto fue bien tolerado, y tras el tratamiento no se observaron síntomas de síndrome de abstinencia⁽¹⁾. En otro estudio, el mismo extracto de kava kava, produjo una mejora significativa en pacientes con ansiedad neurótica. Se comprobó también que el extracto no altera la función hepática⁽²⁾.

Recientemente, se ha asociado la ingesta de suplementos de kava kava con la aparición de hepatotoxicidad aguda. Por este motivo, se ha

estudiado, *in vitro*, el efecto del principal alcaloide (pipermetistina) y las kavalactonas (7,8-dihidrometisticina) en células humanas de hepatoma. La pipermetistina, en contraste con las kavalactonas, disminuye los niveles de ATP celular y el potencial de membrana mitocondrial, e induce la apoptosis. Estos resultados sugieren que la pipermetistina, y no las kavalactonas, podría ser el componente responsable de las reacciones infrecuentes pero severas de hepatotoxicidad producidas por el kava. El mecanismo de acción se relacionaría con la interrupción de la función mitocondrial, causando la muerte celular⁽³⁾.

Eficacia del harpagofito en el tratamiento de la artrosis de cadera y de rodilla

Un ensayo clínico con 75 pacientes mostró el efecto beneficioso de un extracto acuoso de la raíz de harpagofito (*Harpagophytum procumbens*), en el tratamiento de la artrosis de cadera y de rodilla. El objetivo de este estudio, multicéntrico y no controlado, era establecer la eficacia y la evaluación de la seguridad a largo plazo de este extracto en el tratamiento de la artrosis. Para las medidas del dolor, rigidez y funciones físicas se utilizó el índice de osteoartritis WOMAC. Se esta-

bleció una duración de 12 semanas y se administró una dosificación correspondiente a 50 mg de harpagósido diario. Los pacientes (24 hombres y 51 mujeres) experimentaron una considerable mejoría en el dolor y en los síntomas de la osteoartritis, así como una mejora de la rigidez y de la funciones físicas ⁽⁴⁾.

Efecto de las isoflavonas en la pérdida ósea y en las hiperlipidemias

Las isoflavonas, derivadas del trébol rojo (*Trifolium pratense*), mostraron un efecto potencialmente preventivo de la pérdida ósea en un estudio con mujeres, de edades comprendidas entre 49 y 65 años. La dosificación diaria consistía en 26 mg de biochanina A, 16 mg de formononetina, 1 mg de genisteína y 0,5 mg de daidzeína (Promensil[®]). Los efectos fueron significativos en la región lumbar y se atribuyen principalmente a la daidzeína ⁽⁵⁾. Además, en otro estudio, con 46 hombres y con 34 mujeres postmenopáusicas, se ha observado que el tratamiento con una muestra de isoflavonas derivadas del trébol rojo rica en biochanina (la isoflavona precursora de la genisteína), y no una muestra rica en formononetina, disminuye las LDL en hombres y no en mujeres. Por consiguiente, la respuesta hipolipidéica parece estar ligada al sexo. Estos resultados estarían relacionados con el fracaso observado en estudios anteriores, que se habían realizado fundamentalmente con mujeres ⁽⁶⁾.

Tratamiento alternativo para los sofocos asociados a la menopausia

La combinación de *Angelica sinensis* y *Matricaria chamomilla* (Climex[®]) ha resultado ser efectiva en la reducción del número y la intensidad de los sofocos asociados a la menopausia, en un estudio realizado con 55 mujeres postmenopáusicas que habían rechazado la terapia hormonal. También se produjo una mejora de las alteraciones del sueño y de la fatiga. Los efectos fueron observados durante el primer mes de tratamiento ⁽⁷⁾.

Eficacia de la alcachofa en el tratamiento de la dispepsia

El extracto de alcachofa (HeparSL[®]) ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la dispepsia. Este efecto ha sido observado con 247 pacientes con dispepsia funcional, de entre 18 y 75 años, en un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego,

frente a placebo, de 6 semanas de duración. Además de una mejora de la enfermedad, se produjo un aumento de la calidad de vida. El mecanismo de acción aún no ha sido elucidado ⁽⁸⁾.

Interacción de hipérico con los anticonceptivos orales, teofilina y omeprazol

Un estudio de la Universidad de Indiana recomienda la utilización de un método anticonceptivo de barrera durante el consumo del hipérico. En esta publicación se expone ampliamente la interacción de hipérico con los anticonceptivos orales, en un estudio realizado con 12 mujeres y donde se observa un aumento en la incidencia del adelanto de las hemorragias. El hipérico incrementa la actividad del citocromo P450 (CYP) 3A, efecto que produce el aumento del metabolismo de los anticonceptivos orales ⁽⁹⁾. En otro estudio de 14 días de duración, el tratamiento con hipérico disminuyó sustancialmente la concentración plasmática de omeprazol. El omeprazol se metaboliza mediante CYP3A4 y CYP2C19, por tanto una terapia conjunta con ambos tratamientos necesitará del ajuste de la dosis de omeprazol ⁽¹⁰⁾. Otra de las posibles interacciones del hipérico podría afectar a la farmacocinética de la teofilina. Sin embargo, un estudio de 15 días de duración concluye que no se producen cambios en la farmacocinética de la teofilina en plasma, aunque se observa una tendencia al incremento de la ratio de ácido 1-metilurico/cantidad total excretada en orina. La metabolización de la teofilina se produce principalmente mediante CYP1A2 y en parte por CYP2E1 y CYP3A4 ⁽¹¹⁾. Adicionalmente, se ha publicado una revisión de los ensayos clínicos sobre la actividad antidepressiva de los extractos de hipérico ⁽¹²⁾.

Farmacología/Mecanismos de acción

Últimos estudios con cimicífuga

La acteína, aislada del rizoma de la cimicífuga (*Cimicífuga racemosa*), ha resultado presentar una potente actividad inhibidora de la replicación del HIV en linfocitos humanos. Otras saponinas de esta droga también han resultado ser activas ⁽¹³⁾. Además, se conocen nuevos datos que justifican la utilización del rizoma como alternativa a la terapia estrogénica. Un estudio *in vitro* muestra la actividad de los extractos isopropanólico y etanólico

del rizoma de cimicifuga sobre células humanas de adenocarcinoma de mama. Estos extractos no presentan actividad proliferativa e inducen la apoptosis (muerte celular programada) tanto en las células estrógeno receptor positivas (MCF-7) como en las estrógeno receptor negativas (MDA-MB231). La actividad apoptótica está mediada por la activación de caspasas ⁽¹⁴⁾.

Posible eficacia preventiva y terapéutica del extracto de semilla de uva en el cáncer de próstata

Un grupo de investigación de la Universidad de Colorado ha demostrado, *in vivo*, que un extracto de semilla de uva (Traconol[®]) inhibe el crecimiento y la proliferación de células humanas de carcinoma avanzado de próstata andrógeno independiente. Estos efectos se acompañan de un aumento del índice de apoptosis y una potente inhibición de la angiogénesis del tumor. Uno de los posibles mecanismos podría estar relacionado con un incremento de los niveles del factor de crecimiento IGFBP-3. El nivel de IGFBP-3 es inversamente proporcional al riesgo de aparición de cáncer de próstata. Además, el extracto de semilla de uva disminuye la secreción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) de las células de cáncer de próstata, y éste es un efecto relacionado con la inhibición de la angiogénesis del tumor ⁽¹⁵⁾. Adicionalmente, el mismo grupo de investigación sugiere que el extracto de semilla de uva presenta una potencial actividad antiangiogénica, asociada a una acción antiproliferativa, proapoptótica e inhibidora de la secreción de metaloproteinasas (MMPs) de las células endoteliales ⁽¹⁶⁾.

Mecanismo de acción del efecto hipoglucémico del extracto de ortiga. Otras actividades farmacológicas

Estudios *in vivo* demuestran que el extracto acuoso de hoja de ortiga (*Urtica dioica* L.) produce un aumento de los niveles de insulina y una disminución de los niveles de glucosa, en ratas normales y con diabetes inducida. Mediante ensayos *in vitro*, se comprueba que este extracto provoca un aumento de la secreción de insulina por los islotes de Langerhans ⁽¹⁷⁾. En diferentes ensayos *in vitro*, el extracto de las partes aéreas de ortiga ha

mostrado una potente actividad antioxidante. El principal mecanismo de acción se atribuye a la destacada habilidad donadora de hidrógeno, quelación de metales y secuestrante de peróxido de hidrógeno, superóxido y radicales libres. Además, posee actividad antibacteriana, frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, actividad antiulcerosa y efecto analgésico ⁽¹⁸⁾.

Efectos del extracto de ginkgo en el tratamiento de la úlcera duodenal

En un modelo experimental en ratas con úlcera duodenal inducida con ácido acético, la administración intra venosa de extracto de hoja de ginkgo mejoró la cicatrización y proliferación de la mucosa mediante una acción antioxidante y citoprotectora. El extracto de ginkgo puede eliminar la inflamación producida por la úlcera duodenal, probablemente por su efecto antioxidante, suprimiendo la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, y restaurando los niveles de superóxido dismutasa que aumentan la protección frente a la peroxidación lipídica. Además, se produce un incremento en la concentración de PGE2, relacionado con la citoprotección y con la mejora de la mucosa duodenal ⁽¹⁹⁾.



Urtica dioica. Foto: Bernat Vanaclocha.



Cannabis sativa. Foto: Bernat Vanaclocha.

Implicación del Δ^9 -tetrahidrocannabinol en los distintos efectos del *Cannabis*. Tratamiento para la esclerosis múltiple

Un grupo de investigación de la Universidad de Londres ha demostrado que existen claras diferencias entre los efectos de Δ^9 -tetrahidrocannabinol puro y el extracto de *Cannabis sativa*. El estudio incide en la posibilidad de separar los efectos psicoactivos de los anticonvulsivantes, y de minimizar así los efectos secundarios y aumentar la eficacia. En un futuro, la elaboración de preparaciones conteniendo diferentes proporciones de cannabinoides podrá utilizarse en diferentes indicaciones terapéuticas ⁽²⁰⁾. Por otra parte, un ensayo clínico, de 15 semanas de duración reclutó pacientes con esclerosis múltiple que recibieron tratamiento oral de extracto de *Cannabis* o de Δ^9 -tetrahidrocannabinol. Los cannabinoides no resultaron ser efectivos, según la escala Ashworth, en el tratamiento de los espasmos asociados a la enfermedad. No obstante, los pacientes observaron una mejora en la movilidad, en la percepción de los espasmos y en el dolor ⁽²¹⁾.

Posible riesgo del consumo de mate

Este estudio es una revisión de las publicaciones que relacionan el consumo del mate con la apari-

ción de diversos tipos de cáncer, a pesar de que no existen datos experimentales con animales sobre la posible carcinogenicidad del mate. Según los autores, diversas evidencias en la literatura sugieren que el consumo de mate está relacionado con el desarrollo de procesos cancerígenos en la cavidad oral, faringe, laringe y esófago. Si bien el mecanismo de acción es desconocido, se han sugerido tanto mecanismos químicos como térmicos. Los autores concluyen que la información disponible sugiere que el consumo de mate es un factor de riesgo para el cáncer de las vías respiratorias y digestivas altas ⁽²²⁾.

Actividad antiinflamatoria y antioxidante del *áloe vera*

Un estudio sobre la actividad antiinflamatoria del gel de *áloe vera* justifica la aplicación terapéutica del tratamiento, mediante administración oral, en la enfermedad inflamatoria intestinal. El gel de *áloe vera* inhibe, *in vitro*, la producción de especies reactivas de oxígeno y de prostaglandina E2, y la liberación de interleukina 8 por las células intestinales CaCo2 ⁽²³⁾. Además, un estudio *in vivo* sugiere que la suplementación con *áloe vera* elimina el daño oxidativo producido por los radicales libres y el incremento del colesterol asociado con la edad ⁽²⁴⁾.

Potencial terapéutico de la hoja de ginseng americano en el tratamiento de la diabetes tipo 2

El extracto de las hojas del ginseng americano (*Panax quinquefolius*) ha presentado actividad antihiper glucemiante y termogénica *in vivo*. Además, se observa una disminución en el peso corporal atribuida al aumento del consumo energético y a la disminución del consumo de alimentos. El perfil de ginsenósidos de las hojas del ginseng americano es diferente al de la raíz o el fruto. Los seis ginsenósidos mayoritarios de las hojas son Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re y Rg1 ⁽²⁵⁾.

Profilaxis de la caries dental con té

Un estudio de la Universidad de New Jersey demuestra que mediante la ingesta oral de extractos de hoja de té (verde o negro), es posible mantener altos niveles de catequinas en la boca. La masticación de las hojas de té puede liberar de forma eficaz altas concentraciones de estos poli-



fenoles y se recomienda el desarrollo de formulaciones que permitan la liberación sostenida, a base de gomas. Esta investigación sugiere la posible utilización de té en la prevención del cáncer oral y de la caries dental⁽²⁶⁾.

Estudios epidemiológicos

Isoflavonas y riesgo de cáncer de mama

En mujeres occidentales, una elevada ingesta de fitoestrógenos (isoflavonas y lignanos) no está relacionada con el riesgo de aparición de cáncer de mama. Esta es la conclusión extraída de un estudio realizado en la ciudad de Utrecht, sobre 15.555 mujeres, de edades comprendidas entre 50 y 69 años, reclutadas entre 1993 y 1997. Las participantes fueron divididas en cuatro subgrupos diferentes según el consumo de fitoestrógenos. Sin embargo, los datos de este estudio fueron recogidos tras un consumo reciente de isoflavonas y no en personas que las consumían desde una edad temprana⁽²⁷⁾.

Formulación

Adición de extracto de regaliz en una crema de hidroquinona

Este estudio expone que la adición de extracto metanólico de la raíz de regaliz, en la formulación de sustancias susceptibles a la oxidación, produce un efecto antioxidante efectivo. De esta forma, la estabilidad física de la hidroquinona, en una crema al 2%, mejora tras la adición de extracto de raíz de regaliz al 0,5% y 1,0%⁽²⁸⁾.

Sinergismo negativo de la capacidad antioxidante debida a la interacción de fenoles

Según un estudio *in vitro*, la capacidad antioxidante de una sustancia puede verse modificada por la interacción con otros compuestos, y no siempre en un sentido positivo. La única forma de conocer las implicaciones de la adición, principalmente en alimentos, de un nuevo fenol para aumentar la capacidad antioxidante, y consecuentemente la estabilidad, es la realización de estudios experimentales del sistema considerado. Este estudio se basa en la observación de una interacción negativa de la capacidad antioxidante en una mezcla de catequina, resveratrol y quercetina⁽²⁹⁾.

Analítica

Estudio de la FDA sobre el análisis de ginsenósidos

Un estudio de la FDA, recoge los resultados obtenidos por 12 laboratorios colaboradores sobre el análisis de los ginsenósidos en la raíz desecada de *Panax ginseng* y de *Panax quinquefolius* y de dos productos comerciales. El estudio ha sido realizado mediante cromatografía líquida de los extractos metanólicos. Se detectaron, a la longitud de onda de 203 nm, los ginsenósidos Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re y Rg₁⁽³⁰⁾. Proporciona datos de repetibilidad y recuperación, e indica que el método no es aplicable para la determinación de Rg₁ y Re en productos ginseng con niveles inferiores a 300 mg/kg.

Espectrometría de masas en el análisis estructural de flavonoides

Cuyckens y Caléis exponen una revisión sobre los métodos de espectrometría de masas (MS) disponibles para la elucidación estructural de flavonoides. La MS proporciona nuevas metodologías para la caracterización de los flavonoides. Se trata de una técnica que, en combinación con otras técnicas espectroscópicas como UV y NMR, o directamente acopladas en un sistema HPLC-UV-MS-NMR, constituye una herramienta muy potente para la identificación de mezclas desconocidas de compuestos polifenólicos. En el artículo trata los métodos de preparación de la muestra y de análisis mediante HPLC-MS y MS en tándem empleados para la caracterización de aglicones flavónicos y O-, C-, O-C- y acetil-heterósidos, así como para su diferenciación⁽³¹⁾.

Método validado por HPLC para la valoración simultánea de ácido achicórico y alquilamidas en *Echinacea purpurea*

Se ha publicado el primer método para la determinación conjunta de derivados del ácido cafeico, por ejemplo el ácido achicórico, y las alquilamidas en diferentes partes de *Echinacea purpurea* y de productos derivados. Es un método de HPLC en fase reversa, robusto y con muy buena reproducibilidad, que permite tanto la determinación cualitativa como cuantitativa. El método permite diferenciar de una forma rápida *Echinacea purpurea* de *E. angustifolia* y *E. pallida*. En el artículo se muestra la validación del método y el proceso de extracción⁽³²⁾.



Detección de residuos de pesticidas de carbamato

Un grupo de investigación japonés ha publicado la optimización de un método analítico para la determinación de residuos de pesticidas de carbamato en verduras y frutos. Se trata de un método de fotoionización a presión atmosférica (APII), que representa una nueva alternativa a la técnica por LC-MS. El uso de pesticidas de carbamato está aumentando en los últimos años. Son sustancias con un amplio espectro de acción, con relativa rápida desaparición, y generalmente baja toxicidad en mamíferos. Sin embargo, debido a que son inhibidores de la acetilcolinesterasa han sido considerados como tóxicos para los humanos. Hecho que ha impulsado la introducción de regulaciones específicas en Estados Unidos, Europa y Japón. La técnica de APPI presenta una alta sensibilidad y selectividad, así como ventajas para su utilización como método de rutina en el análisis de estos pesticidas⁽³³⁾.

Cuantificación de componentes de *Uncaria tomentosa*

Este estudio propone un método de análisis mediante HPLC-ES/MS de los extractos de corteza y hojas de *Uncaria tomentosa*, válido para el control de calidad industrial. El objetivo del estudio es desarrollar y optimizar técnicas rápidas para determinar los alcaloides y los heterósidos del ácido quinóico. Por un lado, los alcaloides se analizaron mediante extracción en fase sólida empleando una resina catiónica y se separaron eficazmente por gradiente. En la corteza predominan los alcaloides pteropodina, isopteropodina e isomitrafilina, mientras que en las hojas, los alcaloides mayoritarios son mitrafilina e isomitrafilina, todos ellos alcaloides pentacíclicos. Por otro lado, los heterósidos de ácido quinóico se analizaron directamente en el extracto crudo, tanto mediante un análisis rápido por "on flow" ES/MS como mediante una técnica analítica más completa por HPLC/MS⁽³⁴⁾.

Normativas y recomendaciones

Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre las buenas prácticas agrícolas y de recolección de plantas medicinales

La Organización Mundial de la Salud publicó el pasado 10 de Febrero (2004), una serie de pau-

tas agrícolas y de recolección de plantas medicinales (GACP). Se trata de un paso inicial que recoge las recomendaciones propuestas por los gobiernos nacionales para conseguir una producción de alta calidad, segura, sostenible y ecológica. En el escrito se incide en que una de las principales causas de los efectos adversos está relacionada con la baja calidad de las plantas medicinales. El cultivo, recolección y clasificación correctos son algunos de los factores más importantes en la calidad y seguridad de estos productos. Se destaca, también, la necesidad de la implantación de cultivos, para prevenir la extinción de algunas especies en peligro y la destrucción de hábitats naturales. El texto completo esta disponible en www.who.int/mediacentre/notes/2004/np3/en/.

Dirección de contacto

Ester Risco Rodríguez
Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Facultat de Farmàcia – Universitat de Barcelona
Av. Diagonal, 643
08080 Barcelona
E-mail: erisco@ub.edu

Referencias bibliográficas

1. Lehl S. Clinical efficacy of kava extracts WS® 1490 in sleep disturbances associated with anxiety disorders. Results of a multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J. Affect. Disord.* 78 (2):101-110.
2. Gastpar M, Klimm HD. Treatment of anxiety, tension and restlessness states with Kava special extract WS 1490 in general practice: a randomised placebo-controlled double-blind multicenter trial. *Phytomedicine* 2003; 10 (8): 631-639.
3. Nerurkar PV, Dragull K, Tang CS. *in vitro* toxicity of kava alkaloid, pipermethystine, in HEPG2 cells as compared to kavalactones. *Toxicol Sci.* 2004; Jan 21.
4. Wegener T, Lupke NP. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytother. Res.* 2003; 17 (10): 1165-1172.
5. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 326-333.
6. Nestel P, Cehun M, Chronopoulos A, DaSilva L, Teede H, McGrath B. A biochanin-enriched isoflavone from red clover lowers LDL cholesterol in men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58 (3): 403-408.
7. Kupfersztain C, Rotem C, Fagot R, Kaplan B. The immediate effect of natural plant extract, *Angelica sinensis* and *Matricaria chamomilla* (Climex) for the treatment of hot flashes during menopause. A preliminary report. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2003; 30 (4): 203-206.



8. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grunewald E, Windeck T. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-multicentre trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18 (11-12): 1099-1105.
9. Hall SD, Wang Z, Huang SM, Hamman MA, Vasvada N, Adigun AQ, Hilligoss JK, Millar M, Gorski JC. The interaction between St. John's Wort and oral contraceptive. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74: 525-535.
10. Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, El-Aty A, Li T, Liu J, Yang TL, Wang D, Zhong ZY, Zhou HH. St. John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19- dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75: 191-197.
11. Morimoto T, Kotegawa T, Tsutsumi K, Ohtami Y, Imai H, Nakano S. Effect of St. John's Wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44: 95-101.
12. Rodríguez-Landa JF, Contreras CM. A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and side effects produced by *Hypericum perforatum* extracts. *Phytomedicine* 2003; 10 (8): 688-699.
13. Sakurai N, Wu JH, Sashida Y, Mimaki Y, Nikaido T, Koike K, Itokawa H, Lee KH. Anti-AIDS agents. Part 57; actein, an anti-HIV principle from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh), and the anti-HIV activity of related saponins. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004; 14 (5): 1329-1332.
14. Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, Reichling J, Saller R. *Cimicifuga racemosa* extract inhibits proliferation of estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004; 84: 151-160.
15. Singh R, Tyagi AK, Dhanalakshmi S, Agarwal R, Agarwal C. Grape seed extract inhibits advanced human prostate tumor growth and angiogenesis and upregulates insulin-like growth factor binding protein-3. *Int. J. Cancer* 2004; 108: 733-740.
16. Agarwal C, Singh RP, Dhanalakshmi S, Agarwal R. Anti-angiogenic efficacy of grape seed extract in endothelial cells. *Oncol. Rep.* 2004; 11 (3): 681-685.
17. Farzami B, Ahmadvand D, Vardasbi S, Majin FJ, Khaghani Sh. Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its *in vivo* effects in normal and streptozotocin diabetic rats. *J. Ethnopharmacol.* 2003 Nov; 89(1): 47-53.
18. Güllin I, Küfrevioğlu OI, Oktay M, Büyükkoruglu ME. Antioxidant, antimicrobial, antilulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J. Ethnopharmacol.* 2004; 90: 205-215.
19. Chao JCJ, Hung HC, Chen SH, Fang CL. Effects of *Ginkgo biloba* extract on cytoprotective factors in rats with duodenal ulcer. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10 (4): 560-566.
20. Wilkinson JD, Whalley BJ, Baker D, Pryce G, Constante A, Gibbons S, Williamson EM. Medicinal cannabis: is D9-tetrahydrocannabinol necessary for all its effects. *J. Pharm. Pharmacol.* 2003; 55 (12): 1687-1694.
21. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright d, Vickery J, Nunn A, Thompson A, on behalf of the UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (8): 1517-1526.
22. Hoffman HT. The beverage mate: a risk factor for cancer of the head and neck. *Head & Neck* 2003; 25: 595-601.
23. Langmead L, Makins RJ, Rampton DS. Anti-inflammatory effects of aloe vera gel in human colorectal mucosa *in vitro*. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004; 19 (5): 521-527.
24. Lim BO, Seong NS, Choue RW, Kim JD, Lee HY, Kim SY, Yu BP, Jeon TI, Park DK. Efficacy of dietary aloe vera supplementation on hepatic cholesterol and oxidative status in aged rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2003; 49 (4): 292-296.
25. Xie JT, Mehendale SR, Wang A, Han AH, Wu JA, Osinski J, Yuan CS. American ginseng leaf: ginsenoside analysis and hypoglycaemic activity. *Pharmacol. Res.* 2004; 49: 113-117.
26. Lee MJ, Lambert JD, Prabhu s, Meng X, Lu H, Maliakal P, Ho CT, Yang CS. Delivery of tea polyphenols to the oral cavity by green tea leaves and black tea extract. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2004; 13: 132-137.
27. Keinan-Boker L, van Der Schouw YT, Grobbee DE, Peeters PHM. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79: 282-288.
28. Morteza-Semnani K, Saedi M, Shahnavaz B. Comparison of antioxidant activity of extract from roots of licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) to commercial antioxidants in 2% hydroquinone cream. *J. Cosmet. Sci.* 2003; 54 (6): 551-558.
29. Pinelo M, Manzocco L, Nuñez MJ, Nicoli MC. Interaction among phenols in food fortification: negative synergism on antioxidant capacity. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52: 1177-1180.
30. Asafu-Adjaye EB, Wong SK. Determination of ginsenosides (ginseng saponins) in dry root powder from *Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*, and selected commercial products by liquid chromatography: interlaboratory study. *J. AOAC Int.* 2003; 86 (6): 1112-1123.
31. Cuyckens F, Caléis M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. *J. Mass Spectrom.* 2004; 39: 1-15.
32. Molgaard P, Johnsen S, Christensen P, Cornett C. HPLC method validated for the simultaneous analysis of cichoric acid and alkaloids in *Echinacea purpurea* plants and products. *J. Agric. Food Chem.* 2003; 51: 6922-6933.
33. Takina M, Yamaguchi K, Nakahara T. Determination of carbamate pesticide residues in vegetables and fruits by liquid chromatography – atmospheric pressure photoionization-mass spectrometry and atmospheric pressure chemical ionization – mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52: 727-735.
34. Montoro P, Carbone v, de Dios Zuniga Quiroz J, De Simone F, Pizza C. Identification and quantification of components in extracts of *Uncaria tomentosa* by HPLC-ES/MS. *Phytochem. Anal.* 2004; 15: 55-64.