

FIGURA 1. Hoja e inflorescencia de Galphimia glauca. Foto: Salvador Cañigueral.

Potencial antialérgico y ansiolítico de la *Galphimia glauca*

José Mª Prieto Cristina Monturiol

UCL School of Pharmacy Londres Reino Unido

Dirección de contacto

José Mª Prieto UCL School of Pharmacy 29-39 Brunswick Square W1CN 1AX Londres, Reino Unido i.prieto@ucl.ac.uk

Resumen

Las hojas de Galphimia glauca Cav., un arbusto nativo de Centroamérica, proveen efectos duales antialérgicos y sedantes/ansiolíticos por vía oral. El polifenol ácido tetragaloilquínico es su principio activo antiasmático y antialérgico. Su mecanismo de acción está ligado al antagonismo específico sobre los efectos del leucotrieno D4 y actúa a dosis de 5 mg/kg en modelos in vivo.

La actividad ansiolítica reside en su contenido en *nor*-secotriterpenos llamados galfiminas. Las galfiminas A y B son los principios activos con mayor actividad ansiolítica en modelos conductuales in vivo. Estos metabolitos pasan la barrera hematoencefálica y actúan en modelos in vivo a dosis de 15 mg/kg.

Estudios clínicos han demostrado una eficacia equiparable al lorazepam en el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada según dos ensayos clínicos a corto y largo plazo. Los tratamientos fueron bien tolerados y no indujo ningún efecto adverso serio.

Dichos antecedentes podrían justificar el desarrollo de fitofármacos a partir de fracciones polares a partir de las hojas de G. glauca, estandarizadas en ácido tetragaloilquínico, como agente preventivo de alergias y asma. Por otro lado las fracciones apolares, estandarizadas según el contenido en galfiminas A y B, podrían ser de utilidad en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Palabras clave

Galphimia glauca, antiasmático, antialérgico, ansiolítico, ácido tetragaloilquínico, galfimina B.

Potencial antialérgico e ansiolítico de Galphimia glauca

Resumo

As folhas de Galphimia glauca Cav., um arbusto originário da América Central, apresentam uma dupla actividade, com efeitos antialérgicos e sedativos / ansiolíticos quando administradas por via oral. O polifenol ácido tetragaloilquinico é o princípio activo com accão antiasmática e antialérgica. O seu mecanismo de ação está relacionado com o antagonismo específico sobre os efeitos do Leucotrieno D4 (LTD4), agindo em doses de 5 mg/kg em modelos murinos in vivo.

A atividade ansiolítica deve-se à presença de *nor*-secotriterpenos chamados galfiminas. As galfiminas A e B são as mais ativas em modelos comportamentais in vivo. Estes compostos atravessam a barreira hemato-encefálica e são ativos em modelos murinos in vivo em doses de 15 mg/kg.

Estudos clínicos demonstraram uma eficácia semelhante ao lorazepam no tratamento da perturbação da ansiedade generalizada, tanto a curto como a longo prazo. Os tratamentos foram bem tolerados e não provocaram efeitos secundários graves.

Estas características podem justificar, por um lado, o desenvolvimento de medicamentos à base de plantas com base em frações polares extraídas a partir das folhas de G. glauca, padronizadas em ácido tetragaloilquinico, para prevenção de problemas de alergias e asma. Por outro lado, as frações apolares, padronizadas relativamente ao conteúdo de galfiminas A e B, poderiam ser de utilidade no tratamento da perturbação da ansiedade generalizada.

Palavras chave

Galphimia glauca, actividades anti-asmática, anti-alérgica, ansiolítica, ácido tetragaloilquinico, galfimina B.

La planta y sus usos tradicionales

La galfimia, calderona amarilla o árnica roja (Galphimia glauca Cav., Malpigiáceas) es un arbusto perenne y robusto, de entre 1 y 2 m de altura, cuyo tronco está característicamente cubierto de fibras rojizas. Es originaria de América Central. La parte medicinal son sus hojas, delgadas y coriáceas, de color entre gris azulado y verde, elípticas, ovales, planas y redondeadas en la base. Las hojas son alternas y están dispuestas en ramas delgadas. Las flores son amarillas, manchadas de rojo, de unos 2 cm y tienen dos brácteas, un cáliz de 5 sépalos y una corola de 5 pétalos y 10 anteras (alternando largas y cortas) y 3 estilos. Forman largas panículas terminales que florecen no

Antiallergic and anxiolytic potential of *Galphi*mia glauca

Abstract

Leaves of Galphimia glauca Cav., a Centroamerican medicinal shrub, are endowed with dual antialergic and anxiolytic effects when administered orally. The polyphenol tetragalloylquinic acid is the antiasthmatic and antiallergic active principle. Its mechanism of action is related to the specific antagonism upon the LTD4 receptors, acting at doses of 5 mg/mL in murine in vivo models.

The anxyolitic activity is due to the presence of the norsecotriterpenes 'galphimines'. Galphimines A and B are the most active in conductual models in vivo. This metabolites are able to cross the blood-brain barrier land are active in murine in vivo models at doses of 15 mg/kg.

Clinical studies demostrated a similar efficacy to lorazepam in the treatment of generalised anxiety disorder both at short and long term. The treatment is well tolerated and no safety concerns were raised.

These antecedents may justify on the one hand the development of phytopharmaceutical preparations based on polar fractions from the leaves of *G. glauca*, standarized in tetragallovlguinic acid, as a preventative agent of alergies and asthma. On the other hand, apolar fractions, enriched and standarized in Galphimines A and B, could be made into medicines for the treatment of generalised anxiety disorder

Kev words

Galphimia glauca, anti-asthmatic, anti-allergic, anti-anxiety, tetragaloilquinic acid, galphimine B.

simultáneamente, dependiendo de la climatología (1, 2). El género Galphimia Cav. comprende 26 especies, la mayoría presentes en México. Debido a la similitud de sus caracteres botánicos, resulta muy difícil su identificación. Como resultado, en Centroamérica muchas son erróneamente asignadas como Galphimia glauca o Galphimia gracilis mientras que en Sudamérica suelen confundirse con Galphimia brasiliensis (1). A lo largo de la historia esta especie ha recibido diversos nombres científicos (sinónimos de nomenclatura) entre los que destacan Thryallis glauca Kuntze y Malpighia glauca (Cav.) Pers. (o Poir) (3).

La fitoquímica de esta especie ha sido bien estudiada y se han descrito la presencia de ácido gentísico (4), ácido

galico, galato de metilo, ácido tetragaloilquínico (5,6), ácido elágico, hiperósido, isoquercitrina, galatos de glucósidos de quercetina, glucósidos de kenferol y glicósido galato de kenferol (5), así como norfriedelanos: galfiminas A-L (7-9).

Un estudio reciente del DNA y la guímica de siete poblaciones de G. glauca concluyó que en realidad se correspondían a tres especies distintas, cuvo contenido en galphiminas variaba considerablemente (10).

Su nombre común en nahuatl es "telpinoxochilt", mientras que en castellano se le ha venido llamando indistintamente calderona amarilla, árnica roja, árnica de raíz, buenas noches, flor de estrella, hierba del cuervo, ojo de gallina, y yerba del desprecio (2, 9).

En Latinoamérica se usa popularmente como antiinflamatorio, antialérgico y ansiolítico. En México es particularmente popular para el tratamiento de la ulcera gástrica, traumatismos, heridas y cicatrices, inflamaciones renales o uterinas, reumatismos, alergias trastornos del sueño y ansiedad.

En Europa, según Neszmelyi et al. (5) es poco frecuente el uso de preparados fitoterápicos de hoja de galfimia, sin embargo tradicionalmente se han empleado preparaciones homeopáticas (Galphimia D4-D6: a concentraciones 1:10-2 - 10⁻³), para el tratamiento de la polinosis (11-15).

Evidencia científica de las propiedades antialérgicas

El grupo del profesor Wagner identificó en un trabajo el polifenol ácido tetragaloilquínico (FIGURA 2) como el principio activo "antiasmático" del extracto de G. glauca. Dicho compuesto consiguió reducir hasta un 80% la broncoconstricción en ratas a una dosis oral de 5 mg/kg. Los mismos autores descubrieron que el tratamiento continuo de los animales con una cierta fracción (GG II, 3 días, 3 x 2 mg/ kg) que contenía "todos los compuestos activos" era capaz de reducir en más del 70% la hiperreactividad bronquial inducida por alérgenos y PAF (5).

Campos et al. testaron la fracción etilacetato del extracto alcohólico de la planta "desgrasada" y solo fue capaz de inhibir la broncoconstricción inducida por ovoalbúmina y LTD, en cobayas, siendo inactiva frente la contracción inducida por LTC₄, histamina, carbacol y KCI (16).

Esto apunta a un mecanismo de acción muy específico y permite reinterpretar la actividad del extracto sobre la broncoconstricción inducida por PAF descrita por Neszmélyi et al. (5) en términos de antagonismo de los receptores LTD₄, con una potencia similar a los antagonistas com-

FIGURA 2. Ácido tetragaloilquínico.

petitivos del receptor LTD, comercialmente disponibles, como el SK&F 104353.

No obstante, Campos et al. apuntan que el extracto crudo es superior en efectividad antiasmática que su equivalente en ácido tetragaloilquínico y por tanto sugieren que otros compuestos participan tambien en dicha actividad (16).

No existe información directa sobre la actividad de los extractos a nivel celular. Sin embargo, se sabe que algunos de los compuestos descritos en la fracción activa están dotados de actividad antialérgica, como por ejemplo la quercetina, que estabiliza las membranas de los mastocitos previniendo la liberación de IL-6 mediada por IL-1 (17). El ácido gálico inhibe la liberación de histamina y la producción de citocinas proinflamatorias en los mastocitos (18). El galato de metilo suprime la producción de IgE y citocinas Th2 en ratón (19). Por otro lado, la actividad antinflamatoria de todos estos metabolitos es bien conocida y podría jugar un papel importante en la inflamación crónica del tracto respiratorio en pacientes asmáticos.

Evidencia científica de las propiedades ansiolíticas y sedantes

La infusión de parte aérea de G. glauca ha sido ampliamente usada en la medicina tradicional mejicana para tratar la hiperexcitabilidad nerviosa (20). En 1993, un estudio dirigido por Tortoriello y Ortega permitió aislar el compuesto activo, que se corresponde con el nor-secotriterpeno llamado galfimina B, el cual mantiene la actividad sedante del extracto pero no la anticonvulsivante (21). También se

aisló el derivado no acetilado, galfimina A, que aunque de menor actividad, esta presente en mayor cantidad en los extractos. Junto a éstas, la galfimina E fue aislada pero se mostro inactiva.

La galfimina B (FIGURA 3) inhibe selectivamente las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral en rata, por un mecanismo independiente de la transmisión GABAérgica (22, 23) e interacciona con el sistema serotoninérgico del hipocampo dorsal (24).

Después de la identificación de la galfimina B, otros compuestos con estructura química similar han sido aislados del extracto metanólico de *G. glauca* ^(7,9) y testados sobre el modelo del íleo de cobaya observándose un efecto espasmolítico significativo. Un estudio sobre la relación estructura-actividad de estas galfiminas y sus derivados semisintéticos ⁽⁸⁾ permitió demostrar que el principal factor responsable de la actividad espasmolítica de los compuestos estudiados residía en la presencia de grupos hidroxilos libres en C-4, C-6 y C-7, así como en el enlace doble en el anillo E.

El efecto ansiolítico de 3 galfiminas (A, B y E) y algunos de sus derivados semisintéticos fue evaluado en un modelo del laberinto elevado en cruz (LEC). La administración intraperitoneal de 15 mg/kg de galfiminas B y A (1 h antes del test) causó efecto ansiolítico en los animales, incrementando significativamente el tiempo de permanencia y el número de entradas en el brazo abierto del LEC (25). El mismo grupo concluyó que el extracto metanólico (estandarizado en 8,3 mg/g de galfimina B) administrado en tres tomas (24, 18 y 1 h antes del test) a distintas dosis (125, 250, 500, 1.000 y 2.000 mg/kg p. o.) producía efecto ansiolítico en ratones basándose en el LEC y en el test de luz-oscuridad. No obstante, no se observó efecto en la prueba de natación forzada, indicadora de la actividad antidepresiva (25).

Un reciente estudio ha confirmado mediante estudios metabolómico-farmacológicos que la actividad a nivel del SNC esta fuertemente correlacionada con la presencia de galfiminas (10).

En un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con lorazepam, se evidenció la eficacia ansiolítica y la seguridad terapéutica a corto plazo (durante 4 semanas) de un medicamento tradicional elaborado a partir del extracto seco de *G. glauca* (estandarizado en 0,348 mg de galfimina B) en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG). En dicho estudio, *G. glauca* demostró un efecto ansiolítico similar al del lorazepam desde la primera semana;

FIGURA 3. Galfimina B.

incluso una vez concluidas las 4 semanas de tratamiento los niveles de efectividad ansiolítica eran equiparables. Además, no se observaron efectos adversos significativos en el grupo tratado con G. glauca, mientras que el 21,33% de los sujetos tratados con lorazepam reportaron excesiva sedación (26). Siguiendo en esta línea, el mismo grupo desarrolló otro ensayo clínico (doble-ciego, aleatorizado, controlado con lorazepam) para probar la eficacia, seguridad y tolerancia del preparado a base de G. glauca durante 15 semanas. Se administró a 191 pacientes con TAG, todos con 20 o más puntos en la escala de ansiedad de Hamilton (HAMA-A), un extracto seco de G. glauca (estandarizado en 0,175 mg de galfimina B), en forma de cápsulas, dos veces al día, durante 12 semanas más 3 semanas de retirada, seguido de tratamiento control (lorazepam 0,5 mg con la misma presentación y posología). El resultado fue una reducción significativa de la escala HAMA-A para el tratamiento con G. glauca respecto a lorazepam a lo largo del trascurso del estudio. El análisis de la tolerancia no demostró diferencias significativas entre ambos tratamientos (27).

Se conocen datos del perfil farmacocinético de la galfimina A, que tras administración oral en ratones de una dosis de 200 mg/Kg es rápidamente absorbida y aparece en el plasma tras solo 5 minutos, tras lo cual la concentración decae lentamente y aun es detectable tras 24 h ajustándose a un modelo monocompartimental. Su presencia en tejido cerebral fue corroborada, alcanzándose 2,74 µg/mL en 81,6 minutos (28).

En una reciente revisión sobre la evidencia científica del uso de plantas medicinales para el tratamiento de la ansiedad, galfimia se situó favorablemente en el grupo de aquellas que cuentan con mayor soporte tanto preclínico como clínico, aunque los autores recomiendan más estu-

dios clínicos, con mayor participación. Comparativamente. galfimia se puede equiparar en este sentido a otras plantas medicinales ansiolíticas como la rodiola y la manzanilla, e incluso superior a la valeriana, la cual se viene usando popularmente para este trastorno sin contar con evidencia clara de su efectividad como ansiolítico (29).

Evidencia científica de las propiedades antiinflamatorias

En un estudio bio-quiado in vivo, usando el modelo de edema en oreia de ratón inducido por TPA, se concluvo que si bien todos los tipos de extracto, desde los más polares a los menos, son iqualmente efectivos, la mayor actividad antiinflamatoria residía en la fracción rica en galfiminas A v E. que no poseen efecto ansiolítico. Los autores propusieron que la presencia de un oxigeno en posición C6 era necesaria para la acción antiedematosa. Sin embargo un estudio metabolómico-farmacológico posterior concluyó que el efecto antiinflamatorio -contrariamente al ansiolítico- no parecía depender de la presencia de galfiminas (10). La presencia de otros metabolitos secundarios como flavonoides de guercetina y kenferol (30) y beta-sitosterol (31) de reconocida actividad antiinflamatoria tópica en este modelo deberían contribuir también al efecto de los extractos.

Toxicidad preclínica

Se ensayó la toxicidad de tres extractos de G. glauca (acuoso, etanólico y metanólico), estandarizados según el contenido de tres galfiminas, pero que con toda probabilidad también contenían todos los constituyentes responsables de la actividad antiasmática, y se evaluaron sus efectos conductuales y fármaco-toxicológicos. Después de administrar el extracto a ratones durante 28 días (2,5g/Kg, p.o.), no se observó ninguna muerte y el análisis histopatológico de los distintos órganos no mostraba alteraciones; solo los parámetros de comportamiento analizados mostraron una disminución de la actividad espontánea. La administración de estos extractos durante 56 días (a la misma dosis y vía de administración) en ratones no causó ningún cambio en los parámetros bioquímicos que evalúan la función hepática. En cuanto a los efectos citotóxicos, no se observaron en líneas celulares transformadas KB, UISO y OVCAR-5; pero todos los extractos inhibieron específicamente el crecimiento de una línea celular de cáncer de colon con una ED_{so} inferior a 2 μg /mL. También se efectuó el test de genotoxicidad in vitro (250, 100 y 50 μg/mL), sin que ninguno de los tres extractos se mostrara activo (7). Nakanishi et al. incluyeron esta planta en su cribado farmacológico para



FIGURA 4. Galphimia glauca. Foto: S. Cañigueral.

efectos antimicrobianos, antitumorales y tóxicos, donde tampoco demostró ninguna actividad significativa (32).

Conclusiones

Las hojas de Galphimia glauca Cav. poseen efectos duales antialérgicos y sedantes/ansiolíticos demostrados en ensayos preclínicos in vivo y clínicos. Ya que los compuestos responsables de cada una de ellas poseen polaridades opuestas, existe la posibilidad de generar dos extractos con distinta actividad y especificidad farmacológica.

En cuanto al componente antialérgico, hay claras evidencias científicas de su valor terapéutico:

- Se han demostrado efectos inhibitorios in vivo de los extractos de G. glauca sobre varios modelos experimentales de asma que miden broncoconstricción en ratas y ratones (6, 16).
- El mecanismo de acción parece ser específico (depende del estímulo).

 El ácido tetragaloilquínico ha sido identificado como el principal responsable de esta actividad.

Por otro lado, también existen claras evidencias científicas que confirman su actividad ansiolítica:

- Se han identificado en el extracto metanólico una serie de *nor*-sesquiterpenos llamados galfiminas, entre ellos la galfimina-B, principal responsable de dicho efecto.
- La galfimina-B parece que inhibe selectivamente las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (22, 23) e interacciona con el sistema serotoninérgico del hipocampo dorsal, mediante un mecanismo GABA-independiente (24).
- La eficacia, tolerancia y seguridad del extracto metanólico de *G. glauca* han sido demostradas en modelos animales de ansiedad ⁽²⁵⁾, pero también en dos ensayos clínicos frente a lorazepam a corto y largo plazo (4 y 15 semanas respectivamente) ^(26, 27).

Por tanto, esta especie puede ser un prometedor ingrediente activo de futuros medicamentos tradicionales a base de plantas. En ausencia de medicamentos registrados, y debido a la facilidad con que *G. glauca* se puede confundir con otras especies del genero desprovistas de galfiminas, se recomienda el uso de extractos o preparados rigurosamente estandarizados

Referencias bibliográficas

- 1. Anderson C. Revision of Galphimia (Malpighiaceae). Contr Univ Michigan Herb 2007; 25: 1-82.
- 2. Vogel A. La Enciclopedia de las Plantas. Available at: http://www.avogel.es/enciclopedia-de-plantas/galphimia-glauca.php.
- 3. Royal Botanic Gardens (Kew), Missouri Botanical Gardens. The Plant List. Available at: http://www.theplantlist.org/.
- 4. Griffiths LA. On the distribution of gentisic acid in green plants. J Exp Bot 1959; 10: 437-442.
- 5. Neszmélyi A, Kreher B, Müller A, Dorsch W, Wagner H. Tetragalloylquinic acid, the major antiasthmatic principle of Galphimia glauca. Planta Med 1993; 59:164-7.
- 6. Dorsch W, Bittinger M, Kaas A, Müller A, Kreher B, Wagner H. Antiasthmatic effects of Galphimia glauca, gallic acid, and related compounds prevent allergen- and platelet-activating factor-induced bronchial obstruction as well as bronchial hyperreactivity in guinea pigs. Int Arch Allergy Immunol 1992; 97: 1-7.
- 7. Aguilar-Santamaría L, Ramírez G, Herrera-Arellano A, Zamilpa A, Jiménez JE, Alonso-Cortés D, et al. Toxicological and cytotoxic evaluation of standardized extracts of Galphimia glauca. J Ethnopharmacol 2007; 109: 35-40.
- 8. González-Cortazar M, Tortoriello J, Alvarez L. Norsecofriedelanes as spasmolytics, advances of structure-activity relationships. Planta Med 2005; 71: 711-716.

- 9. González-Cortazar M, Herrera-Ruiz M, Zamilpa A, Jiménez-Ferrer E, Marquina S, Alvarez L, Tortoriello J. Anti-inflammatory activity and chemical profile of Galphimia glauca. Planta Med 2014: 80: 90-96.
- 10. Sharma A, Cardoso-Taketa A, Choi YH, Verpoorte R, Villarreal ML. A comparison on the metabolic profiling of the Mexican anxiolytic and sedative plant Galphimia glauca four years later. J Ethnopharmacol 2012; 141: 964–974.
- 11. Weiser M, Gegenheimer LH, Klein PA. Randomized equivalence trial comparing the efficacy and safety of Luffa comp.-Heel nasal spray with cromolyn sodium spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Forsch Komplementarmed 1999; 6: 142-148.
- 12. Wiesenauer M, Gaus W. Double-blind trial comparing the effectiveness of the homeopathic preparation Galphimia potentiation D6, Galphimia dilution 10(-6) and placebo on pollinosis. Arzneimittelforschung 1985; 35: 1745-1747.
- 13. Ludtke R, Wiesenauer M. A meta-analysis of homeopathic treatment of pollinosis with Galphimia glauca. Wien Med Wochenschr 1997; 147: 323-327.
- 14. Wiesenauer M, Ludtke R. The treatment of pollinosis with Galphimia glauca D4 a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial -. Phytomedicine 1995; 2: 3-6.
- 15. Wiesenauer M, Haussler S, Gaus W. Pollinosis therapy with Galphimia glauca. Fortschr Med 1983; 101: 811-814.
- 16. Campos MG, Toxqui E, Tortoriello J, Oropeza MV, Ponce H, Vargas MH, et al. Galphimia glauca organic fraction antagonizes LTD(4)-induced contraction in guinea pig airways. J Ethnopharmacol 2001; 74: 7-15.
- 17. Mainardi T, Kapoor S, Bielory L. Complementary and alternative medicine: herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 283–94; quiz 295-296.
- 18. Kim SH, Jun CD, Suk K, Choi BJ, Lim H, Park S, Lee SH, Shin HY, Kim DK, Shin TY.Gallic acid inhibits histamine release and proinflammatory cytokine production in mast cells. Toxicol Sci 2006; 91:123-131
- 19. Kosuge T, Shishikura H, Kitanaka S, Toyoshima, S. Effects of psidium components on cytokine productions in helper T cells and type-I allergy. Yakugaku Zasshi 2000; 120: 408-412.
- 20. Tortoriello J, Lozoya X. Effect of Galphimia glauca methanolic extract on neuropharmacological tests. Planta Med 1992; 58: 234-236.
- 21. Tortoriello J, Ortega A. Sedative effect of galphimine B, a nor-seco-triterpenoid from Galphimia glauca. Planta Med 1993; 59: 398-400.
- 22. Tortoriello J, Ortega A, Herrera-Ruiz M, Trujillo J, Reyes-Vazquez C. Galphimine-B modifies electrical activity of ventral tegmental area neurons in rats. Planta Med 1998; 64: 309-313.
- 23. Prieto-Gomez B, Tortoriello J, Vazquez-Alvarez A, Reyes-Vazquez C. Galphimine B modulates synaptic transmission on dopaminergic ventral tegmental area neurons. Planta Med 2003; 69: 38-43.
- 24. Jimenez-Ferrer E, Herrera-Ruiz M, Ramirez-Garcia R, Herrera-Arellano A, Tortoriello J. Interaction of the natural anxiolytic Galphimine-B with serotonergic drugs on dorsal hippocampus in rats. J Ethnopharmacol 2011; 137: 724-729.

- 25. Herrera-Ruiz M, Jiménez-Ferrer JE, De Lima TC, Avilés-Montes D, Pérez-García D, González-Cortazar M, Tortoriello J. Anxiolytic and antidepressant-like activity of a standardized extract from Galphimia glauca. Phytomedicine 2006; 13: 23-28.
- 26. Herrera-Arellano A. Jiménez-Ferrer E. Zamilpa A. Morales-Valdéz M, García-Valencia CE, Tortoriello J. Efficacy and tolerability of a standardized herbal product from Galphimia glauca on generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind clinical trial controlled with lorazepam. Planta Med 2007; 73: 713-717.
- 27. Herrera-Arellano A, Jiménez-Ferrer JE, Zamilpa A, García-Alonso G. Herrera-Alvarez S. Tortoriello J. Therapeutic effectiveness of Galphimia glauca vs. lorazepam in generalized anxiety disorder. A controlled 15-week clinical trial. Planta Med 2012; 78: 1529-1535
- 28. Abarca Vargas R, Zamilpa A, Aguilar FA, Herrera-Ruiz M, Tortoriello J, Jiménez-Ferrer E. Pharmacokinetic study in mice of

- galphimine-A, an anxiolytic compound from Galphimia glauca. Molecules 2014; 19: 3120-3134.
- 29. Sarris J, McIntyre E, Camfield DA. Plant-based medicines for anxiety disorders, part 2: a review of clinical studies with supporting preclinical evidence. CNS Drugs 2013; 27: 301-19.
- 30. Gil B, Sanz MJ, Terencio MC, Ferrándiz ML, Bustos G, Payá M, et al. Effects of flavonoids on Naja naja and human recombinant synovial phospholipases A2 and inflammatory responses in mice. 1994; Life Sci 54: PL333-338.
- 31. Gómez MA, Sáenz MT, García MD, Fernández MA, Study of the topical anti-inflammatory activity of Achillea ageratum on chronic and acute inflammation models. Zeitschrift für Naturforschung C 1999: 54: 937-941.
- 32. Nakanishi K, Sasaki S, Kiang AK, Goh J, Kakisawa H, Ohashi M. et al. Phytochemical survey of Malaysian plants preliminary chemical and pharmacological screening. Chem Pharm Bull (Tokvo). 1965: 13: 882-890.

