

# Revista de Fitoterapia

REVISTA DE FITOTERAPIA · Volumen 6, Supl. 1 · Diciembre 2006

## Primer Congreso Iberoamericano de Fitoterapia



LIBRO DE RESÚMENES

### SUMARIO

Presentación	3
Lista de contribuciones	5
Conferencias plenarias largas	15
Conferencias plenarias cortas	71
Comunicaciones orales	81
Carteles	89
Índice de especies botánicas	127
Índice de autores	131

ÓRGANO OFICIAL



SEFIT

SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE FITOTERAPIA



FIGURA 1. Cultivo de *Cordia verbenacea*. Foto: Aché.

## PL06 Investigación y desarrollo de una crema antiinflamatoria a base de extracto de *Cordia verbenacea* (ACH 02, Acheflan®)

José Roberto Lazzarini Neves

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos (São Pulo, Brasil)

### Resumen

*Cordia verbenacea* (Boraginaceae) es una planta nativa de las costas brasileñas que se usa en medicina popular para el tratamiento de artritis, heridas y contusiones. Inicialmente el flavonoide artemetina se consideró responsable de su acción antiinflamatoria, sin embargo hemos demostrado que el  $\alpha$ -humuleno y, en menor medida, el *trans*-cariofileno, componentes presentes en el aceite esencial de la hoja son los ingredientes activos, habiéndolos patentado internacionalmente. Los mecanismos de acción son: inhibición TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , reducción de la expresión de COX2 e iNOS y la reducción de PGE-2.

En los estudios clínicos, fase I, con 168 sujetos, no se observaron efectos adversos en las áreas de aplicación, siendo por tanto un producto seguro para aplicación tópica. Los resultados de los estudios clínicos en fase II y III, en los que participaron 468 sujetos, demuestran que la aplicación de Acheflan, dos veces al día, es efectiva en el tratamiento de tendinitis crónicas, dolor facial, traumatismos musculares y heridas. Su tolerabilidad se consideró óptima en la mayoría de los casos y presentó una eficacia similar o ligeramente superior a la del diclofenacodietilamonio.

**Palabras clave:** *Cordia verbenacea*,  $\alpha$ -humuleno, *trans*-cariofileno, antiinflamatorio,

### Abstract

*Cordia verbenacea* (Boraginaceae) is a native plant of the Brazilian coasts, used in folk medicine to treat arthritis, wounds and contusions. Initially, artemetin (flavonoid) was considered responsible for the antiinflammatory action; however, we have shown that  $\alpha$ -humulene and, in a lower level, *trans*-caryophyllene, components found in the essential oil of the leaves, are the active ingredients and were internationally patented. The mechanisms of action are the inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ , reduction of COX2 expression and iNOS expression and reduction of PGE-2.

In the phase I clinical trials, with 168 subjects, no adverse effects were observed in areas where the product was applied, thus considered safe for topical use. Through the results of the phases II and III clinical trials, with 468 subjects, we concluded that Acheflan is effective in the treatment of chronic tendonitis, myofascial pain, muscular traumas and injuries when applied in the area of the lesion tid. Acheflan tolerability was considered optimum in most cases and, when compared with diclofenac diethylammonium, presented a similar efficacy (disposed to be higher).

**Key words:** *Cordia verbenacea*,  $\alpha$ -humulene, *trans*-caryophyllene, anti-inflammatory.

## La planta

*Cordia verbenacea* es una planta perenne de la familia de las Boragináceas. Crece en las costas brasileñas y llega a alcanzar 2,5 m de altura. Es un arbusto ramoso y flexible, con hojas aromáticas de aspecto típicamente verrucoso. Sus flores son blancas y los frutos adquieren color rojo cuando están maduros.

La *Cordia verbenacea* recibe los siguientes nombres populares: *baleeira herb*, *cordia*, *black-sage*, *mahot noir*, *wild-sage*, *orégano-cimarrón*, *saleclina*, *baleira-cambará*, *camaradenha*, *caramenha*, *caramoneira do brejo*, *baleira branca*, *catinga preta*, *maria-preta*, *catinga de barão* y *maria milagrosa*.

Popularmente se usa como antiulceroso, antiinflamatorio, antirreumático, analgésico y tonificante.

## Estructura química de algunos compuestos aislados del aceite esencial de hoja de *Cordia verbenacea*

En 2001 se demostró que el  $\alpha$ -humuleno y el *trans*-cariofileno son los constituyentes activos de *Cordia verbenacea* (FIGURA 2). El extracto se estandariza a un contenido del 2,3 al 2,9% de  $\alpha$ -humuleno.

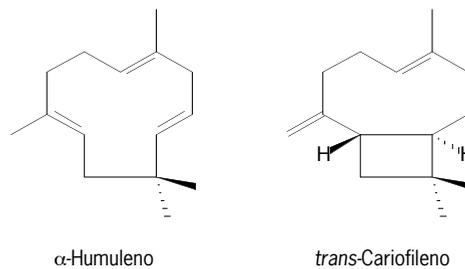


FIGURA 2. Estructuras químicas del  $\alpha$ -humuleno y el *trans*-cariofileno.

## Estudios preclínicos de eficacia

El aceite esencial de *Cordia verbenacea* ha demostrado actividad antiinflamatoria tópica en el modelo del edema inducido por ácido araquidónico en oreja de ratón (FIGURA 3). El  $\alpha$ -humuleno y el *trans*-cariofileno, componentes del aceite esencial, han demostrado actividad antiinflamatoria por vía oral en el modelo del edema inducido por carragenina en la pata del ratón (FIGURA 4). En este mismo modelo en rata se ha medido la influencia de dichas sustancias sobre diversas interleucinas, como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  (FIGURA 5), y se ha visto que provocan una disminución de la expresión de COX-2 (FIGURA 6) y de los niveles de PGE2 (FIGURA 7).

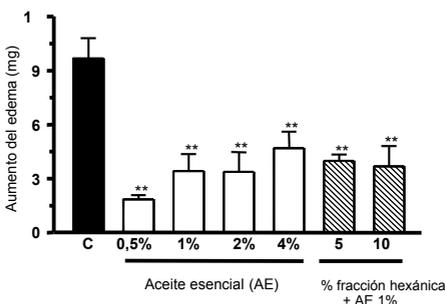


FIGURA 3. Efecto del aceite esencial de *Cordia verbenacea* solo o asociado con la fracción hexánica sobre el edema inducido por ácido araquidónico (C) en oreja de ratón.

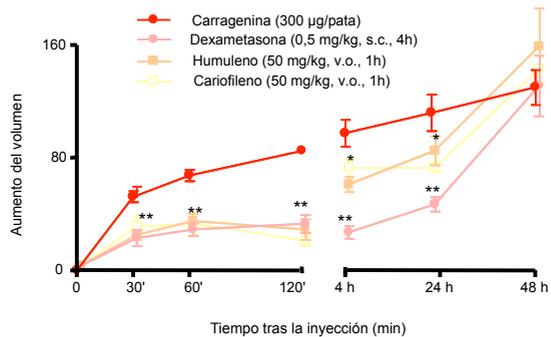


FIGURA 4. Efecto del tratamiento con  $\alpha$ -humuleno, *trans*-cariofileno o dexametasona sobre el edema inducido por carragenina en pata de ratón.

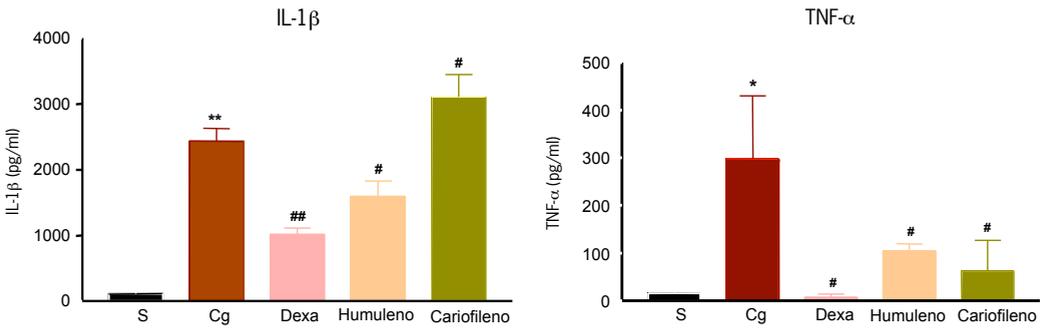


FIGURA 5. Efecto del tratamiento con  $\alpha$ -humuleno (50 mg/kg, v.o., 1 h), *trans*-cariofileno (50 mg/kg, v.o., 1 h) o dexametasona (Dexa, 0,5 mg/kg, s.c., 4 h) sobre los niveles de IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  tras la inyección intraplantar de carragenina (Cg).

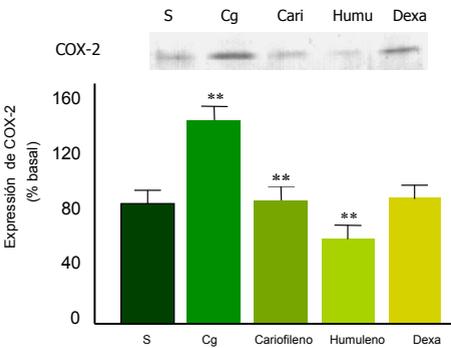


FIGURA 6. Efecto del tratamiento con  $\alpha$ -humuleno (50 mg/kg, v.o., 1 h), *trans*-cariofileno o dexametasona (Dexa, 0,5 mg/kg, s.c., 4 h) sobre la expresión de COX-2 tras la inyección intraplantar de carragenina (Cg) en rata.

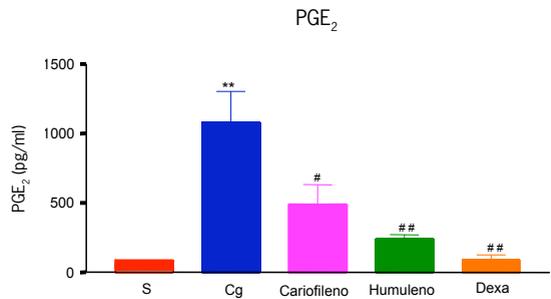


FIGURA 7. Efecto tratamiento con  $\alpha$ -humuleno, *trans*-cariofileno o dexametasona (Dexa) sobre los niveles de PGE<sub>2</sub> tras la inyección intraplantar de carragenina (Cg) en rata.

### Estudios clínicos

En los estudios clínicos en Fase I participaron 168 pacientes. No se observaron efectos adversos en el área de aplicación durante el estudio: no produjo irritación, sensibilización dérmica ni ocasionó fototoxicidad ni fotoalergia, por lo que se consideró apto para uso tópico.

En un estudio de fase II, en el que participaron 86 pacientes afectados de tendinitis crónica o de dolor miofascial, se observó una eficacia entre excelente-muy buena y buena-regular, similar o ligeramente superior a la del diclofenaco dietilamonio (FIGURA 8), siendo su tolerabilidad excelente (FIGURA 8).

En un estudio clínico de fase III, participaron 268 pacientes afectados tendinitis crónica o dolor miofascial. Se observó también una eficacia entre excelente-muy buena y buena-regular, comparable a la del diclofenaco dietilamonio (FIGURA 9).

En otro estudio, fase III, se valuó la efectividad del preparado en el tratamiento de contusiones, esguinces, traumatismos musculares y heridas recientes (de menos de 24 horas de evolución). En el mismo participaron 114 pacientes y la eficacia fue entre excelente y muy buena (FIGURA 10).

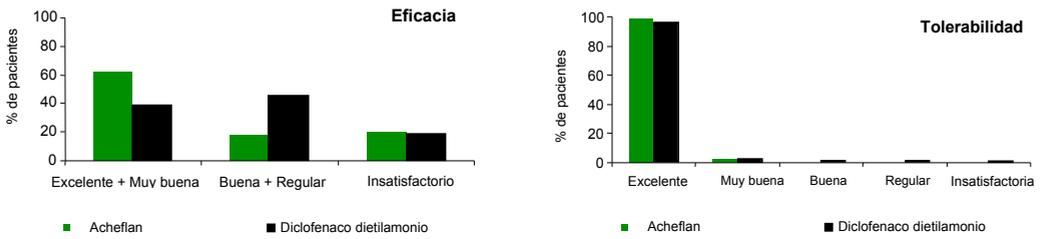


FIGURA 8. Eficacia general (Fisher exact test,  $p = 0,05$ ) y tolerabilidad (Qui-square test,  $p = 0,498$ ) en un estudio de fase II, en comparación con diclofenaco dietilamoni, en casos de tendinitis crónica y dolor miofascial.

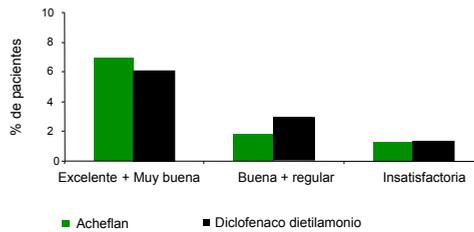


FIGURA 9. Eficacia general en un estudio de fase III, en comparación con diclofenaco dietilamoni, sobre tendinitis crónica y dolor miofascial (Qui-square test,  $p = 0,190$ ).

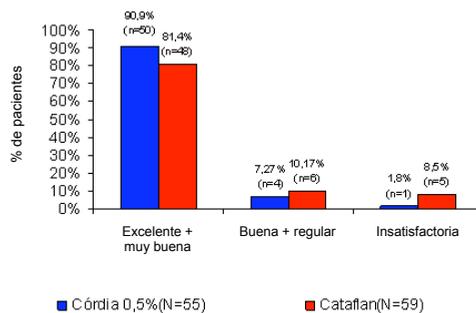


FIGURA 10. Eficacia mostrada por el producto en un estudio de fase III sobre el tratamiento de contusiones, esguinces, traumatismos musculares y heridas recientes (menos de 24 horas) ( $n = 114$  pacientes)

### Datos toxicológicos y de mutagenicidad

Los ensayos de toxicidad aguda y crónica dieron como resultado la ausencia de signos de toxicidad tanto en roedores como en no roedores.

Se evaluó la posible mutagenicidad del producto sobre las cepas TA98, TA100, TA102, TA1535 y TA1537 de *Salmonella typhimurium* (Test de Ames). El test resultó negativo en todos los casos, tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica.

### Dirección de contacto

José Roberto Lazzarini Neves  
 Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
 Rod. Presidente Dutra, Km 222,2  
 07034 904 Guarulhos (São Pulo, Brasil)  
 e-mail: jroberto.lazzarini@ache.com.br