

Química y Farmacología de *Annona muricata* Linn. ("Graviola")

Olga Lock y Rosario Rojas

Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Católica del Perú, Lima 32, Perú

SINONIMIAS

A. cearensis Barb
A. macrocarpa Werckle
A. bonplandiana Humboldt, Bonpland and Kunth
Guanabanus muricatus (L.) Gómez

Annona muricata L. (Annonaceae) es un pequeño árbol, nativo de América tropical, cuyo fruto comestible es usado comercialmente para la producción de jugo, helados, mermeladas y caramelos¹.

Aunque los primeros estudios químicos, en los años 70 y 80, condujeron al aislamiento de alcaloides isoquinolínicos en diversos órganos de la planta, las posteriores investigaciones, principalmente en semillas y hojas, han conducido al aislamiento de acetogeninas, las cuales poseen actividades biológicas como ser citotóxicas, antitumorales, antiparasíticas y pesticidas. A la fecha se conocen más de 50 acetogeninas de *A. muricata*, habiendo sido reportada la primera en 1982².

Estas acetogeninas se caracterizan por poseer una larga cadena alifática con uno o dos anillos de tetrahydrofurano, THF, el(los) que algunas veces es(son) reemplazado(s) por anillos de epóxido o dobles enlaces, y con un anillo de γ -lactona insaturado metilsustituído como grupo terminal².

Se conocen alrededor de 250 especies de *Annona* de las cuales 17 se desarrollan en el Perú incluida la *A. muricata*. El fruto de ésta se encuentra representada con frecuencia en la cerámica precolombina de la costa peruana³.

En los últimos años el uso y comercialización de *A. muricata* ha despertado gran interés por los diversos efectos terapéuticos atribuidos, por lo que la presente publicación

pretende resumir los trabajos de investigación reportados a la fecha sobre la química y farmacología de esta especie.

Nombres comunes

Guabábana, guanábano, huanábano, graviola, chirimoya brasilera, masasamba, corosol, cachimán, huana-huana, sir sak, sour sop^{3,4}.

Usos

Las hojas secadas al sol, en infusión, se utilizan como sedante, para las diarreas crónicas, disentería e hipertensión, así como para dolencias renales y de la bilis; igualmente los frutos se utilizan para las dolencias renales, además de su uso en la alimentación como ya se indicó.

Las semillas se usan como insecticidas e ictiotóxicas; y como antihelmínticas cuando son tostadas y molidas.

La raíz es usada por sus propiedades antiparasíticas y pesticidas^{4,5}.

Descripción

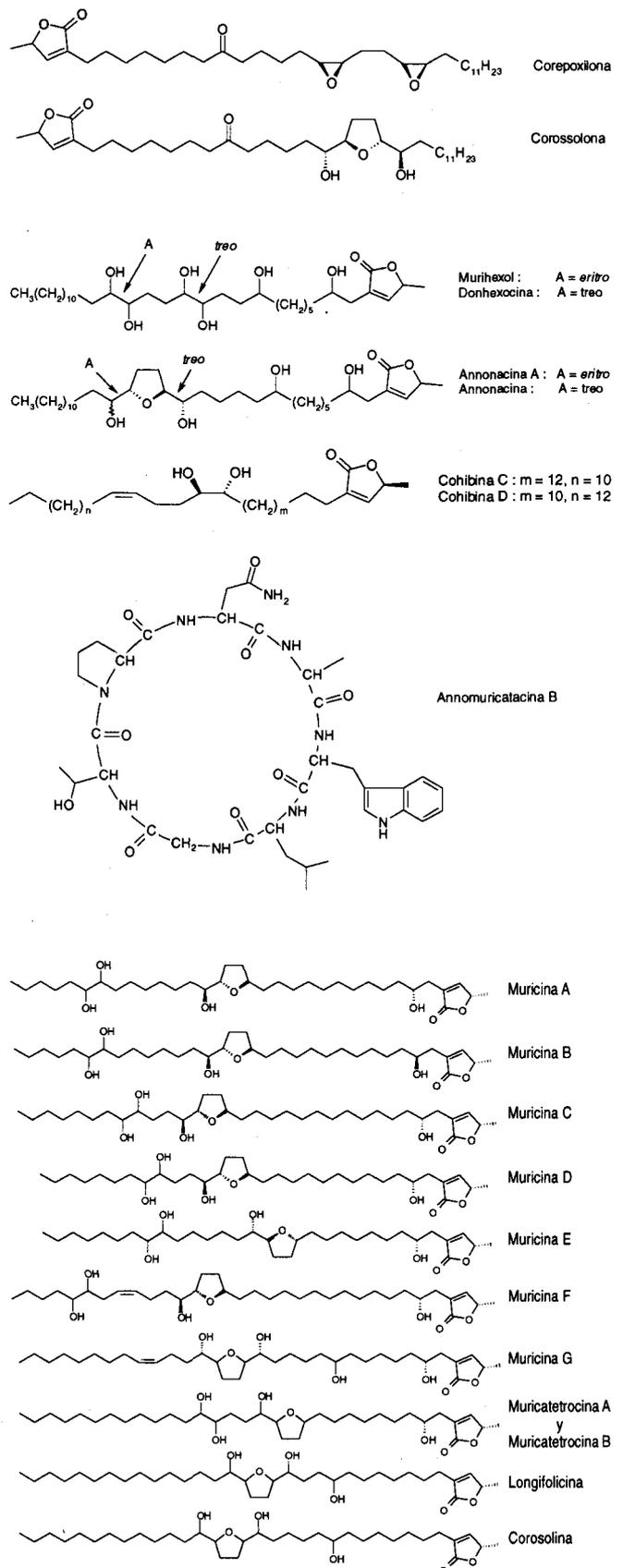
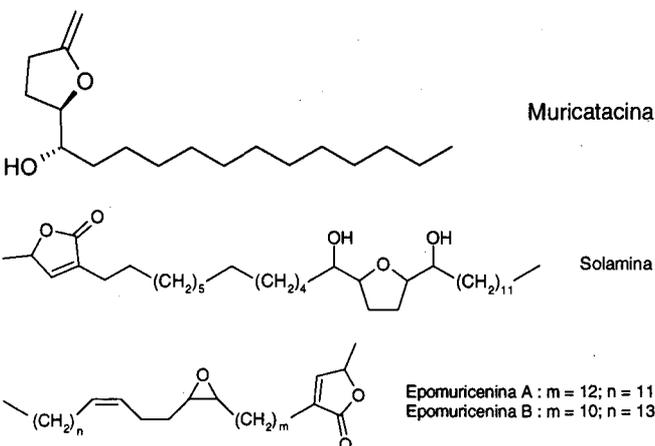
Árbol de 3-10 m de altura, de hojas simples alternas y sin estípulas, su fruto es ovoide, elipsoide o un poco acorazonado de 15 – 20 cm de largo y 9 – 12 cm de ancho, con piel oscura; la pulpa es blanca y jugosa con numerosas semillas oblongo-elípticas de color negro lustroso o castaño. Se encuentra en países de la región andina y en América Central, se distribuye en la Amazonía y zonas tropicales. Se cultiva en la costa del país (0 – 500 m), habiendo también sido introducida a muchos otros países^{4,6}.

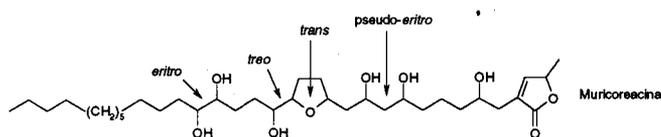
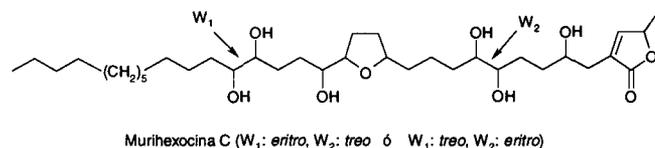
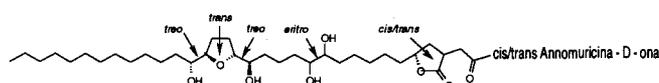
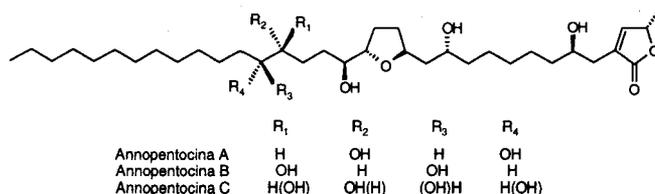
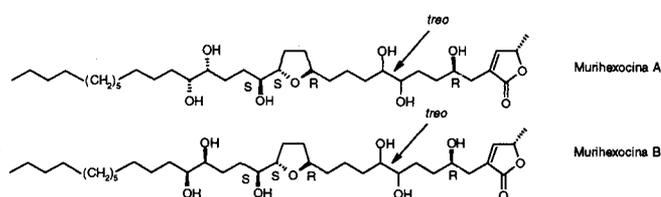
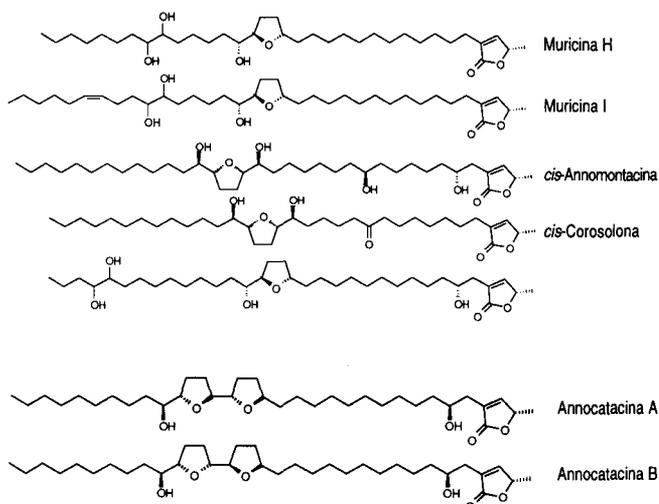
Constituyentes químicos

En los frutos se han determinado alcaloides como anonaina, asimilobina, y nor-nuciferina⁷; alquenoles como el hex-trans-2-en-1-ol, así como vitamina C, azúcares, y los minerales potasio, sodio, magnesio, fósforo y hierro⁵.

Del aroma de los frutos se ha detectado compuestos alquilbencénicos, entre ellos: 2-fenil-7,9-dimetildecano ó 2-fenil(*p*-metil)-7-metildecano, ó 2-fenil(*p*-metil)-5,7-dimetilnonano ó 2-fenil(*p*-metil)-8-metildecano ó 2,4,6-trimetilnonano⁵.

En las semillas se han aislado diversas nuevas acetogeninas como muricatacina⁸; solamina, una nueva acetogenina- γ -lactona mono-THF con únicamente dos grupos hidroxilo, uno a cada lado de las 2 posiciones a del anillo THF⁹; epomuricenas A y B, acetogeninas conteniendo un epóxido y un doble enlace en la cadena alifática en vez del THF¹⁰; corepoxilona, otra acetogenina con dos epóxidos y un grupo carbonilo, el cual es considerado precursor de corosolona, una acetogenina mono-THF presente únicamente en esta planta¹¹; murihexol, una acetogenina lineal con 6 grupos OH, pero carente de THF epóxido y doble enlace¹²; cohibinas C y D, dos acetogeninas que contienen un doble enlace aislado y un diol vecinal en vez del anillo de THF y del epóxido¹³; anomuricatinas A y B, nuevos ciclopéptidos^{14,15}; así como las acetogeninas-THF gigantetrocinas A y B, anonacina-10-ona, muricatetracinas A y B, anonacina A, y goniotalamicina^{16,17}, y las conocidas acetogeninas lineal donhexocina y anonacina¹². Igualmente las nuevas acetogeninas, muricinas A-H, annocatalina y las annocatacinas A y B, así como las conocidas muricatetrocina A y B, longifolicina, corosolina, corosolona, anonacina, anonacinona, anomontacina, murisolina y xilomaticina¹⁸⁻²⁰.



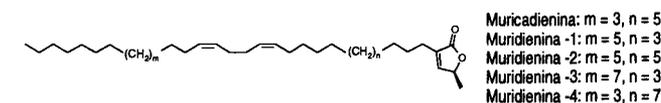
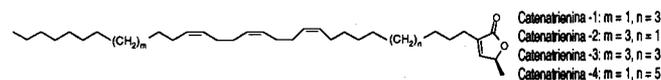
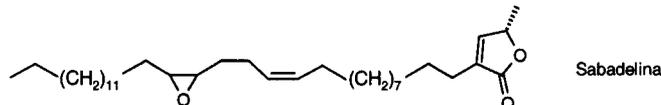
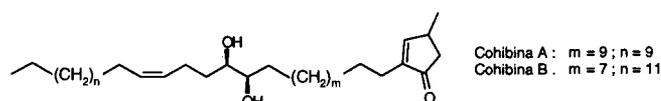
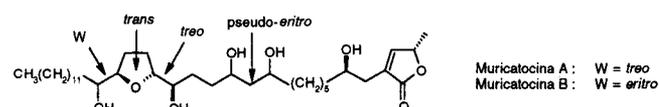
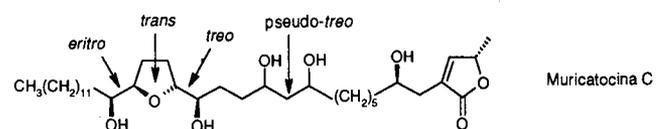
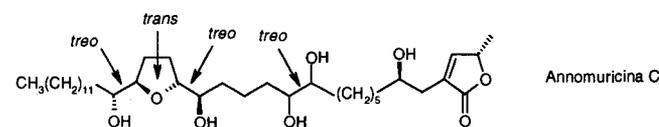
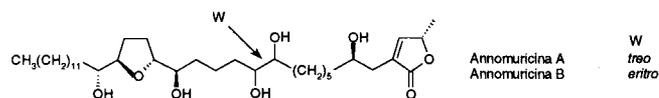


En las semillas se ha determinado también un aceite fijo (alrededor de 24%) constituido por 70% de ácidos grasos insaturados y 30% de los saturados, así como los esteroides β -sitosterol, campesterol y estigmasterol; también se ha determinado tetra y pentasacáridos⁵.

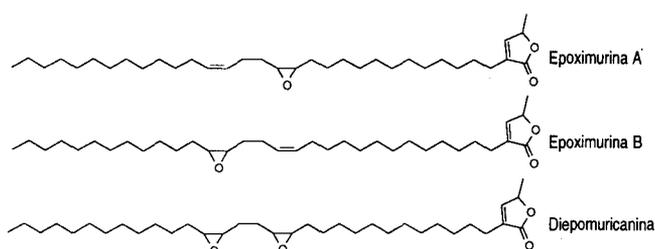
En las hojas se han encontrado las nuevas acetogeninas annomuricinas A, B y C^{1,21}; muricatocinas A, B y C^{21,22}; annomutacina y una mezcla de (2,4-trans) y (2,4-cis)-10R-annonacina A²³; murihexocinas A y B²⁴; annopentacinas A, B y C, y cis- y trans-annomuricina-D-ona²⁵; muricoreacina y murihexocina C²; así como las conocidas gigantetrocina A, annonacina-10-ona, muricatetrocinas A y B, annonacina, goniotalamicina¹, annonacina A, (2,4-cis) y (2,4-trans)-isoannanocina²² y el N-p-coumariltiramina²³.

Las hojas también contienen β -sitosterol y taninos⁵.

En la raíz se han encontrado las nuevas acetogeninas cohobinas A y B²⁶, montecristina²⁷, sabadalina²⁸, muridieninas -1 y -2^{29,30}; así como las conocidas annonacina, epomuriceninas A y B, catenatrieninas -1, -2 y -3, muridieninas -3 y -4 y muricadienina²⁶⁻³⁰.



De la corteza del tronco se aislaron las nuevas acetogeninas carentes de anillos de THF que son las llamadas epoximurinas A y B, junto con las ya conocidas diepomuricanina y solamina³¹.



En los diversos órganos de la planta se han aislado alcaloides isoquinolínicos como anomuricina, anomonicina, anomurina, anonaina, anoniina, asimilobina, atherospermina, atherosperminina, (+)-cocclaurina, (+)-coreximina, (+)-reticulina; y otros como muricina y muricinina³².

Actividades Biológicas

a) Actividad antimicrobiana

El extracto en acetona de hojas y tallos provenientes de Cuba posee actividad antibacteriana *in vitro*, usando el test de difusión en agar (concentración no especificada). El extracto posee actividad contra las bacterias *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella B*, *S. newport*, *S. typhosa*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus* y *S. albus*, pero es inactivo frente a la *Sarcinia lutea*³³. Sin embargo, el extracto en acetato de etilo de las hojas y semillas provenientes de Trinidad y Tobago no posee actividad *in vitro* (a una concentración de 1 mg/mL) contra las bacterias *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*³⁴.

Los extractos acuoso, etanólico y en acetona de las hojas, a una concentración del 50%, no poseen actividad contra el hongo *Neurospora crassa*³⁵. La decocción de hojas procedentes de Guatemala no muestra actividad antifúngica *in vitro* contra los hongos *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *algodonosa*, *T. mentagrophytes* var. *granulare* y el *T. rubrum*³⁶.

El extracto metanólico de las hojas, raíces y corteza de tallo procedentes de Papua-New Guinea posee actividad antimicrobiana *in vitro* contra el *Staphylococcus aureus*, pero es débilmente activo contra la *Escherichia coli*. El extracto en acetato de etilo y en éter de petróleo son inactivos contra ambas bacterias³⁷.

No se ha encontrado actividad anti-*Mycobacterium tuberculosis in vitro*, usando el test de difusión en agar para el extracto etanólico de las hojas de *A. muricata*³⁸.

b) Actividad antiparasitaria e insecticida

El extracto etanólico, a una concentración de 20 mg/mL posee actividad *in vitro* contra el *Plasmodium falciparum* D-6 y el *P. falciparum* W-2. Sin embargo, a esa concentración el extracto ejerce toxicidad sobre las células de carcinoma epidermoide, indicando esto que existe citotoxicidad en lugar de una actividad antimalárica selectiva³⁹.

El extracto etanólico de las hojas procedentes de Puerto Rico tiene actividad *in vitro* contra el *Plasmodium falciparum* W-2 (IC₅₀ = 20 mg/mL), pero es inactivo contra el *P. falciparum* D-6 (IC₅₀ > 63 mg/mL)⁴⁰. Por otro lado, el extracto etanólico de las hojas provenientes de Togo poseen actividad *in vitro* contra el *Plasmodium falciparum* (IC₅₀ = 39,9 mg/mL)⁴¹.

El extracto acuoso de hojas y ramas provenientes de la India, a una concentración de 0,03 g/mL, no posee actividad larvicida contra el *Culex quinquefasciatus*⁴², mientras que el extracto etanólico de las hojas posee actividad moluscicida contra la *Biomphalaria glabrata*, el vector de la schistosomiasis. La dosis letal media (LD₅₀) fue de 8,75 ppm⁴³.

El extracto etanólico de hojas, raíces y semillas, a una concentración del 5%, posee una débil actividad *in vitro* contra el insecto *Macrosiphoniella sanborni*⁴⁴.

El extracto etanólico de corteza procedente de México posee actividad moderada *in vitro* contra la *Entamoeba histolytica* (CIM = 63 mg/mL)⁴⁵. Asimismo, el extracto en acetato de etilo de pericarpos colectados en Colombia muestra actividad contra la *Leishmania braziliensis* y la *L. panamensis* (CIM = 0.1 mg/ml)⁴⁶.

c) Actividad citotóxica

Se ha evaluado la actividad citotóxica de los extractos de la *A. muricata* contra diversas líneas de celulares tumorales. El aislamiento guiado por bioensayo ha dado como resultado diversas acetogeninas con actividad antitumoral *in vitro*; por ejemplo, las acetogeninas murihexocina A²⁴ y C², annopentocina A²⁵, anomuricina y muricapentocina⁴⁷ son citotóxicas contra células de carcinoma pancreático (PACA-2), mientras que los annopentocinas B y C²⁵, anomuricina A y

B¹, annomuricina C²¹, muricatocina A y B²² y annomutacin²³ son tóxicas para las células A-549 de carcinoma pulmonar.

Se ha demostrado que las células de adenocarcinoma de colon son inhibidas por la annomuricina y muricapentocina⁴⁷, y que la murihexocina A²⁴ y muricoreacina² inhiben el crecimiento de las células de carcinoma pancreático (PC-3); además, las muricatocinas A y B²² son tóxicas para las células de carcinoma de mama (MCF-7), mientras que corossolina y annonacina⁹ lo son para las células de carcinoma epidermoide (KB).

Las annocatacina B²⁰, muricina D y longifolicina¹⁸ inhiben el crecimiento de las células HepG₂ (células de hepatoma humano); mientras que muricina A, B, C, D, F, longifolicina¹⁸ y annocatalina¹⁹ son tóxicas para las células Hep 2,2,15 (hepatoma celular causado por hepatitis B).

d) Otras actividades biológicas

El extracto de las hojas obtenido por decocción en agua no posee efecto inotrópico positivo en aurícula de cobayo a una dosis de 320 mL (órgano aislado). El mismo extracto en cambio posee actividad hipotensora en ratas cuando se administra por vía intravenosa a una dosis de 1 mL/animal⁴⁸.

Una decocción de las hojas provenientes de República Dominicana muestra leve actividad antihepatotóxica *in vitro* y ausencia de actividad antioxidante *in vitro* en los tests de DPPH (difenil-picril-hidrazil) y de lipoperoxidación⁴⁹.

Se ha demostrado que el extracto etanólico de hojas provenientes de Gabón, administrado a ratones por vía intraperitoneal a una dosis de 100 mg/kg, inhibe las convulsiones inducidas por pentilendetrazol. A partir de una dosis de 300 mg/kg se empiezan a observar efectos tóxicos en el ratón⁵⁰.

El extracto etéreo de las hojas provenientes de Malasia produce inflamación cuando se aplica en forma tópica sobre la oreja de ratón⁵¹.

El extracto clorofórmico de las hojas y frutos frescos provenientes de Surinam, a una concentración de 100 mg/mL, inhibe la unión de la 3H-rauwolscina a los receptores de serotonina en hipocampo de ternera⁷.

El extracto etanólico al 50%, aplicado en ratones por vía oral a una dosis de 1 g/kg no posee actividad analgésica⁵².

El extracto etanólico de semillas de Malasia muestra gran actividad en el test de *Artemia salina* (CI₅₀ = 35 ppm)⁵³.

Recientemente se están realizando estudios que demuestran que las acetogeninas aisladas de las *Annonas*, como por ejemplo la annonacina, podría estar relacionada con la enfermedad de Parkinson. Estudios en ratas han mostrado que la annonacina induce neurodegeneración de la sustancia nigra de forma muy similar a las lesiones observadas en pacientes con Parkinsonismo atípico⁵⁴.

Patentes

Existe una patente sobre la posible utilidad de las acetogeninas aisladas de la *Annona muricata* en el tratamiento del cáncer, en especial del hepatoma. En base a estudios *in vitro* se muestra que las acetogeninas: Muricina A, B, C, D, E, F y G; la corossolina, corossolona y las muricatetrocina A y B son selectivamente citotóxicas contra las líneas celulares de hepatoma Hep G2 y 2,2,15⁵⁵.

CONCLUSIONES

Muchas plantas pertenecientes a las Annonaceae han sido utilizadas en la medicina folklórica y como insecticidas. Entre sus constituyentes principales se encuentran las acetogeninas, que son usualmente compuestos derivados de ácidos grasos de 35 a 37 carbonos con un número variable de anillos de tetrahydrofurano (THF) o tetrahidropirano (THP), y un anillo lactona terminal. A la fecha se han aislado más de 300 acetogeninas de las Annonaceae, muchas de las cuales son estereoisómeros.

De las hojas, tallos y semillas de la *Annona muricata* se han aislado más de 80 acetogeninas. Estudios de aislamiento guiado por bioensayo muestran que estos compuestos son los responsables de las actividades citotóxica, antimicrobiana, antiparasitaria e insecticida atribuidas a esta especie. Las acetogeninas actúan inhibiendo la fosforilación oxidativa mitocondrial con una potencia mayor a la de la rotenona, lo cual apoya el uso de estos compuestos como insecticidas y antiparasitarios.

Estudios *in vitro* han mostrado que las acetogeninas son además selectivamente citotóxicas contra ciertas líneas

celulares tumorales, como por ejemplo el hepatoma. Sin embargo aún no se han reportado estudios en animales ni en seres humanos que demuestren la aplicación de los extractos de *A. muricata*, ni de los compuestos aislados de ella, en el tratamiento del cáncer.

Recientemente se ha reportado que la annonacina aislada de la *A. muricata* podría estar relacionada con la aparición de casos de Parkinsonismo atípico, por lo que se requieren más estudios de los posibles efectos tóxicos del uso crónico de extractos de *A. muricata* y/o de los compuestos aislados de ella.

REFERENCIAS

1. Wu, F.E., Gu, Z.M., Zeng, L., Zhao, G.X., Zhang, Y., Mc Laughlin, J.L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 830-836.
2. Kim, G.S., Zeng, L., Alali, F., Rogers, L.L., Wu, F.E., Sastrodihardjo, S., Mc Laughlin, J.L. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 565-571.
3. Soukup, J. Nombres Vulgares de la Flora Peruana. Ed. Salesianos, Lima. 1987. p. 60.
4. Brack, A. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. PNUD-Centro de Estudios Bartolomé de Las Casas, Cusco. 1999. pp. 38-39.
5. Correa, J., Bernal, H. (ed.). Especies Vegetales Promisorias de los Países del Convenio Andrés Bello. Tomo 1-SECAB, Bogotá. 1989. pp. 226-242.
6. Brako, L., Zarucchi, J. Catalogue of the Flowering Plants and Gymnosperms of Peru. Missouri Botanical Garden, Missouri. 1993. p.39.
7. Hasrat, J., Pieters, L., de Backer, J., Vauquelin, G., Vlietinck, A. *Phytomedicine* **1997**, *4*, 133-140.
8. Rieser, M.J., Kozłowski, J.F., Wood, K.V., Mc Laughlin, J.L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1137-1140.
9. Myint, S.H., Cortes, D., Laurens, A., Hocquemiller, R., Lebeceuf, M., Cave, A., Cotte, J., Queros, A.M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3335-3338.
10. Roblot, F., Laugel, T., Lebeceuf, M., Cave, A., Laprèvote, O. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 281-285.
11. Gromek, D., Figadere, B., Hocquemiller, R., Cave, A., Cortes, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5247-5252.
12. Yu, J.G., Gui, H.Q., Luo, X.Z., Sun, L. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1689-1692.
13. Gleye, C., Raynaud, S., Fourneau, C., Laurens, A., Laprèvote, O., Serani, L., Fournet, A., Hocquemiller, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1192-1196.
14. Li, C., Tan, N., Lu, Y., Liang, H., Mu, Q., Zheng, H., Hao, X., Zhou, J. *Acta Botanica Yunnanica* **1995**, *17*, 459.
15. Li, C.M., Tan, N.H., Zheng, H.L., Mu, Q., Hao, X.J., He, Y.N., Zou, J. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 555-556.
16. Rieser, M.J., Fang, X.P., Rupprecht, J.K., Hui, Y.H., Smith, D.L., Mc Laughlin, J.L. *Planta Medica* **1993**, *59*, 91-92.
17. Rieser, M.J., Fang, X.P., Anderson, J.E., Miesbauer, L.R., Smith, D.L., Mc Laughlin, J.L. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2433-2444.
18. Chang, F.R., Wu, Y.C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 925-931.
19. Liaw, C.C., Chang, F.R., Lin, C.Y., Chou, C.J., Chiu, H.F., Wu, M.J., Wu, Y.C. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 470-475.
20. Chang F.R., Liaw, C.C., Lin, C.Y., Chou, C.J., Chiu, H.F., Wu, Y.C. *Planta Medica* **2003**, *69*, 241-246.
21. Wu, F.E., Zeng, L., Gu, Z.M., Zhao, G.X., Zhang, Y., Schwedler, J.T., Mc Laughlin, J.L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 909-915.
22. Wu, F.E., Zeng, L., Gu, Z.M., Zhao, G.X., Zhang, Y., Schwedler, J.T., Mc Laughlin, J.L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 902-908.
23. Wu, F.E., Zhao, G.X., Zeng, L., Zhang, Y., Schwedler, J.T., Mc Laughlin, J.L. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1430-1437.
24. Zeng, L., Wu, F.E., Gu, Z.M., McLaughlin, J.L. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5291-5294.
25. Zeng, L., Wu, F.E., Oberlies, N.H., McLaughlin, J.L. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1035-1042.
26. Gleye, C., Laurens, A., Hocquemiller, R., Laprèvote, O., Serani, L., Cavé, A. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1541-1545.
27. Gleye, C., Laurens, A., Hocquemiller, R., Cavé, A., Laprèvote, O., Serani, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 510-513.
28. Gleye, C., Laurens, A., Laprèvote, O., Serani, L., Hocquemiller, R. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1403-1408.
29. Gleye, C., Raynaud, S., Hocquemiller, R., Laurens, A., Fourneau, C., Serani, L., Laprèvote, O., Roblot, F., Leboeuf, M., Fournet, A., Rojas de Arias, A., Figadere, B., Cavé, A. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 749-754.
30. Gleye, C., Laurens, A., Hocquemiller, R., Figadere, B., Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9301-9304.
31. Hisham, A., Sreekala, U. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6913-6920.
32. Gupta, M. (ed.) 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Convenio Andrés Bello- CYTED, Bogotá. 1995. pp. 26-28.
33. Misa, C., Hernández, N., Abraham, A. *Rev. Cub. Med. Trop.* **1979**, *31*, 29-35.
34. Chariandy, C., Seaforth, C., Phelps, R., Pollard, G., Khambay, B. *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *64*, 265-270.
35. López, A., Rojas, N., Jiménez, C. *Rev. Cub. Farm.* **1981**, *15*, 71-77.
36. Cáceres, A., López, B., Giron, M., Logemann, H. *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *31*, 263-276.
37. Khan, M., Koamine, K., Omoloso, A. *Fitoterapia* **1998**, *69*, 367-369.
38. Frame, A., Riosolivares, E., de Jesús, L., Ortíz, D., Pagan, J., Méndez, S. *P.R. Health Sci. J.* **1998**, *17*, 243-253.
39. Leaman, D., Arnason, J., Yusul, R., Sangat-Roemantyo, H., Soedjito, H., Angerhofer, C., Pezzuto, J. *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *49*, 1-16.
40. Antoun, M., Gerena, L., Milhous, W. *Int. J. Pharmacog.* **1993**, *31*, 255-258.
41. Gbeassor, M., Kedjagni, A., Koumaglo, K., de Souza, C., Agbo, K., Aklikokou, K., Amegbo, K. *Phytother. Res.* **1990**, *4*, 255-258.
42. Evans, D., Raj, R. *Indian J. Med. Res.* **1988**, *88*, 38-41.
43. dos Santos, A., Sant'Ana, A. *Phytomedicine* **2001**, *8*, 115-120.
44. Tattersfield, F., Potter, C. *Ann. Appl. Biol.* **1940**, *27*, 262-273.
45. Heinrich, M., Kuhn, M., Wright, C.W., Rimpler, H., Phillipson, J.D., Schandelmaier, A., Warhurst, D.C. *J. Ethnopharmacol.* **1992**, *36*, 81-85.
46. Jaramillo, M.C., Arango, G.J., González, M.C., Robledo, S.M., Velez, I.D. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 183-186.
47. Kim, G., Gu, Z., Zeng, L., Alali, F., Rogers, L., Wu, F., McLaughlin, J., Sastrodihardjo, S. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 432-436.
48. Carbajal, D., Casaco, A., Arruzazabala, L., González, R., Fuentes, V. *J. Ethnopharmacol.* **1991**, *33*, 21-24.
49. Joyeux, M., Mortier, F., Fleurentin, J. *Phytother. Res.* **1995**, *9*, 228-230.
50. N'Gouemo, P., Koudogbo, B., Tchivounda, H., Akono-Nguema, C., Etoua, M. *Phytother. Res.* **1997**, *11*, 243-245.
51. Ilham, M., Yaday, M., Norhanom, A.W. *Nat. Prod. Sci.* **1995**, *1*, 31-42.
52. Di Stasi, L., Costa, M., Mendacoli, L., Kirizawa, M., Gomes, C., Trolin, G. *J. Ethnopharmacol.* **1988**, *24*, 205-211.
53. MacKeen, M.M., Khan, M.N., Samadi, Z., Lajis, N.H. *Nat. Prod. Sci.* **2000**, *6*, 131-134.
54. Champy, P., Höglinger, G.U., Féger, J., Gleye, C., Hocquemiller, R., Laurens, A., Guérineau, V., Laprèvote, O., Medja, F., Lombés, A., Michel, P.P., Lannuzel, A., Hirsh, E.C., Ruberg, M. *J. Neurochem.* **2004**, *88*, 63-69.
55. Wu, Y-C. Patent Number US2003144348, 2003-07-31.