

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIVIRAL *in vitro* DE CUATRO EXTRACTOS DE LAS ESPECIES *Caryodendron orinocense* Y *Phyllanthus niruri* DE LA FAMILIA *Euphorbiaceae* CONTRA LOS VIRUS HERPES BOVINO TIPO 1 y HERPES SIMPLEX TIPO 2

EVALUATION OF THE *in vitro* ANTIVIRAL ACTIVITY OF FOUR EXTRACTS FROM THE SPECIES *Caryodendron orinocense* AND *Phyllanthus niruri* FROM *Euphorbiaceae* FAMILY AGAINST HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE 2 AND BOVINE HERPES VIRUS TYPE 1

David ARBOLEDA C.¹, Ana L. CAÑAS O.¹, Albeiro LÓPEZ H.² y Jorge E. FORERO^{3*}

Recibido: Octubre 10 de 2006 Aceptado: Abril 17 de 2007

RESUMEN

Los virus causan enfermedades humanas y animales de gran importancia epidemiológica y económica, para la mayoría de las cuales no existen tratamientos satisfactorios, o con las terapias se generan cepas resistentes. Extractos de plantas pertenecientes a la familia *Euphorbiaceae* han mostrado actividad contra virus de la familia *Herpesviridae*. Utilizando la técnica de tinción en placa con cristal violeta, se evaluó la citotoxicidad y la actividad antiviral de los extractos en hexano, en acetato de etilo, en metanol y en agua de las especies *Caryodendron orinocense* y *Phyllanthus niruri* contra los virus del Herpes Simplex tipo 2 (HSV-2) y del Herpes Bovino tipo 1 (HVB-1). Además, se realizó un estudio fitoquímico preliminar de las dos especies. En general, los extractos de las especies estudiadas muestran citotoxicidad a concentraciones mayores de 250 µg/mL. El extracto en acetato de etilo de la especie *Caryodendron orinocense* fue el que registró el mayor factor de reducción viral para HSV-2 y HVB-1, el cual fue de 10² a una concentración de 125 µg/ml y de 10⁴ a 62.5 µg/ml respectivamente. Las especies estudiadas muestran una composición química determinada principalmente por aminoácidos, compuestos fenólicos, taninos y triterpenoides, metabolitos que podrían estar involucrados en su actividad antiviral.

Palabras clave: *Caryodendron orinocense*, *Phyllanthus niruri*, virus herpes simplex tipo 2, herpes virus bovino tipo 1, estudio fitoquímico.

ABSTRACT

Viruses cause human and animal diseases of both epidemiological and economic importance and for many of them there are no satisfactory treatments or resistant strains are generated during drug therapy. Extracts from the *Euphorbiaceae* family plants have shown activity against viruses belonging to the *Herpesviridae* family. Both the toxicity and the antiviral activity of hexanic, ethyl acetate, methanolic and aqueous extracts from the *Euphorbiaceae* species *Caryodendron orinocense* and *Phyllanthus niruri* against Herpes Simplex Virus type 2 and Herpes Bovine Virus type 1, were evaluated using the crystal violet plaque staining technique. Furthermore, a preliminary phytochemical study of both species is presented. In general, extracts from the studied species showed toxic concentrations higher than 250 µg/ml. The ethyl acetate extract from

1 Departamento de Farmacia, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia. A.A. 1226. Medellín, Colombia.

2 Grupo BIOGEM, Facultad de Ciencia Agropecuarias, Universidad Nacional de Colombia sede Medellín. A.A. 568. Medellín, Colombia.

3 Grupo de Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. A.A. 1226. Medellín, Colombia.

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: jforeroduarte@gmail.com

Caryodendron orinocense showed the greatest viral reduction factor for both HSV-2 and HVB-1, namely, 10^2 at a concentration of $125 \mu\text{g/ml}$ and 10^4 a $62.5 \mu\text{g/ml}$, respectively. The studied species showed a chemical composition determined primarily by aminoacids, phenolic compounds, tanins and triterpenes, metabolites that could be involved in their antiviral activity.

Keywords: *Caryodendron orinocense*, *Phyllanthus niruri*, herpes simplex virus type 2, herpes bovine virus type 1, phytochemical study.

INTRODUCCIÓN

Muchos virus que causan enfermedades humanas y animales de importancia epidemiológica y económica, no cuentan aun con tratamientos satisfactorios de efectos adversos mínimos y con un costo accesible a la población más vulnerable. Además de la generación de cepas virales resistentes a los medicamentos, las terapias son tan limitadas, que a menudo la única opción es el tratamiento sintomático.

Dada la gran biodiversidad vegetal del país, es un deber para los investigadores locales caracterizar sus recursos naturales en la búsqueda de nuevos medicamentos con capacidad antiviral promisoria. Una estrategia útil para la selección de plantas con posible actividad antiviral es emplear criterios etnobotánicos y quimio-taxonómicos, los cuales, acompañados de técnicas rápidas y económicas de evaluación *in vitro*, aumentan la posibilidad de encontrar moléculas activas contra algunas infecciones virales (1, 2, 3, 4). En este sentido, especies de plantas de la familia *Euphorbiaceae* han mostrado poseer un gran potencial como fuente de moléculas bioactivas interesantes. Varios estudios han proporcionado información sobre el potencial antiviral de extractos de plantas de esta familia, especialmente contra virus de la familia *Herpesviridae* (2, 4, 15).

Phyllanthus niruri (Chanca piedra), una especie de la familia *Euphorbiaceae*, presenta actividad hepatoprotectora (5), antiviral, hipoglicemiante y evita la formación de cálculos (6, 7, 8), entre otras, todas ellas atribuidas a principios biológicamente activos como lignanos, glucósidos, flavonoides, alcaloides, elagitaninos y fenilpropanoles, localizados en hojas, tallos y raíces de la planta (9). *Caryodendron orinocense* (Inchi) es otra especie de la familia *Euphorbiaceae*, autóctona de la Orinoquía y Amazonía Suramericana, sobre la que no se han reportado estudios de actividad antiviral, siendo hasta el momento considerada promisorio sólo para la industria de grasas y aceites comestibles (10).

Por otro lado, el Herpes Simplex Virus (HSV) causa una de las infecciones virales más comunes en humanos, que acarrea una serie de enfermedades que van desde leves hasta severas y que, en ciertos casos, comprometen la vida. Actualmente, aproximadamente 60 millones de personas en el mundo (1 de cada 5 adultos) están infectadas con HSV (11). El aciclovir es un medicamento efectivo contra HSV. Sin embargo, existen reportes que indican que algunas fallas terapéuticas, en la mayoría de los casos entre los pacientes inmunocomprometidos, se deben a cepas resistentes (12, 13) y a la propiedad de latencia de la infección de éste virus (14). Además, el número creciente de individuos inmunocomprometidos, particularmente los pacientes con SIDA y los trasplantados, han creado la necesidad de mejorar y desarrollar agentes antivirales eficaces para tratar infecciones causadas por herpesvirus (15).

Otro agente infeccioso de la misma familia, importante para el sector ganadero, el Herpes Virus Bovino Tipo 1 (HVB-1), ha sido asociado con diferentes presentaciones clínicas. De ellas, la principal es el síndrome respiratorio conocido como Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (RIB), el cual también está asociado con abortos luego de seis meses de gestación y con infecciones del tracto genital en vacas y toros, llamadas respectivamente Vulvovaginitis Pustular Infecciosa (VPI) y Balanopostitis Pustular Infecciosa (BPI) (16). La infección por HVB-1 es relevante por las grandes pérdidas económicas que ocasiona a la ganadería, debido a la disminución en la producción, ya sea en ganado de carne o de leche, y a las bajas tasas de fertilidad por los altos índices de aborto (16).

El objetivo del presente trabajo de investigación fue llevar a cabo una evaluación preliminar de la actividad antiviral y la citotoxicidad de cuatro extractos diferentes de las especies *Caryodendron orinocense* y *Phyllanthus niruri* contra los virus Herpes Simplex tipo 2 y Herpes Bovino tipo 1, relacionando los resultados obtenidos con su composición química.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

Las especies *Caryodendron orinocense* y *Phyllanthus niruri* fueron identificadas mediante la asesoría de un botánico experto. Se colectaron en el mes de febrero de 2005, en predios de la Universidad de Antioquia, en el municipio de Medellín-Antioquia, a una altitud media de 1538 m.s.n.m., y se depositaron especímenes testigos en el herbario de la misma universidad bajo los números HUA 94316 y HUA 48134 respectivamente. Las hojas de *Caryodendron orinocense* y la parte aérea de *Phyllanthus niruri* se recolectaron manualmente, luego se lavaron y secaron en estufa de aire a 45°C durante 24 horas. Posteriormente, el material vegetal se pulverizó en un molino de cuchillas utilizando tamiz número 80. Se percolaron secuencialmente 100 g del material seco y pulverizado con 1000 ml de los siguientes solventes: hexano, acetato de etilo, metanol y agua. Los extractos de hexano, acetato de etilo y metanol fueron cuidadosamente evaporados a sequedad en un rotavapor bajo presión reducida a 45°C. El extracto acuoso se liofilizó. Todos se almacenaron en frascos de vidrio ámbar a -20°C hasta su utilización.

Cultivos de células y virus

La línea celular proveniente de riñón de hamster clon 21 (BHK clon 21) fue obtenida del repositorio de células del grupo de Inmunovirología-Biogénesis de la Universidad de Antioquia. El cultivo celular se mantuvo a una temperatura de 37°C y 5% CO₂ en Medio Esencial Mínimo (MEM), suplementado con 10% de suero fetal bovino (SFB), 1% penicilina/estrep-tomicina, 1% aminoácidos esenciales, 1% vitaminas, 1% L-glutamina, 0.5% NaHCO₃. Los virus HSV-2 y HBV-1 se obtuvieron del repositorio de virus del grupo de Inmunovirología-Biogénesis. Se prepararon los stocks virales replicando los virus en células BHK y titulándolos por el método de la Dosis Infecciosa Cultivo Celular 50% (DICC₅₀), definiendo 1 DICC₅₀ como la máxima dilución viral que causa un efecto en el 50% de las células infectadas.

Ensayos de citotoxicidad y actividad antiviral

Técnica de tinción con cristal violeta: En platos de 96 pozos se sembraron 25.000 células BHK por pozo, resuspendidas en 100 µL de medio MEM al 10% de

SFB, y se incubaron a 37°C en atmósfera húmeda al 5% de CO₂; 24h después se adicionaron a los pozos destinados para la actividad antiviral 100 µl de una dilución viral en MEM al 5% de SFB conteniendo el equivalente a 10 Dosis Infecciosas 50% (10 DICC₅₀). Una hora postinfección se adicionaron a los pozos para actividad antiviral y citotoxicidad 100 µl de las diluciones cada extracto, preparadas en una solución de DMSO: metanol (90:10) y 10mg de Tween 20, por triplicado, teniendo en cada uno de estos pozos una concentración final de cada extracto equivalentes a 500, 250, 125, 62.5, 31.25 y 15.625 µg/ml. Se incubaron los platos a 37°C en atmósfera con 5% de CO₂ y, después de 48h para HSV-2 y 72h para HBV-1, se inactivó el virus con solución de formol al 10% en solución buffer fosfato (PBS) y se tiñeron las monocapas de células con una solución de cristal violeta, PBS y etanol. Se utilizaron como controles 4 diluciones logarítmicas (10; 1; 0,1 y 0,01 DICC₅₀), control de células sin tratamiento, de células tratadas con el disolvente de los extractos y no infectadas, y control de células tratadas con el disolvente de los extractos e infectadas con 10 DICC₅₀. Para cada uno de estos controles se utilizaron 3 pozos del plato de 96 pozos.

Estudio fitoquímico

Se realizó un análisis fitoquímico preliminar para las hojas de *Caryodendron orinocense* y la parte aérea de *Phyllanthus niruri*, siguiendo las marchas aplicadas para tal efecto en el Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica de la Universidad de Antioquia y de acuerdo a lo recomendado por Sanabria (17).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efecto citotóxico sobre células BHK y actividad antiviral contra HSV-2 de los extractos de *Phyllanthus niruri* y *Caryodendron orinocense*

Algunos estudios muestran que especies relacionadas del género *Phyllanthus* poseen citotoxicidad variable, que oscila entre 150 y 660 µg/ml (2) dependiendo de la línea celular empleada. Los extractos de las especies estudiadas en nuestro trabajo presentan citotoxicidad sobre la línea celular BHK-21 en concentraciones superiores a 250 µg/ml, exceptuando el extracto hexánico, que registró citotoxicidad a concentraciones superiores a 500 µg/ml (ver tabla 1).

Tabla 1. Citotoxicidad sobre células BHK y actividad antiviral de extractos de las especies *Caryodendron orinocense* y *Phyllanthus niruri* (*Euphorbiaceae*) determinadas por la técnica de tinción con cristal violeta.

Especie	Tejido Vegetal	Solvente de extracción	CC ₁₀₀ (µg/ml) ^a	Herpes Simplex Virus tipo 2			Herpes Virus Bovino tipo 1		
				Factor de reducción viral ^b	Actividad antiviral (µg/mL) ^c	Índice de selectividad ^d	Factor de reducción viral ^b	Actividad antiviral (µg/mL) ^c	Índice de selectividad ^d
Caryodendron orinocense	Hoja	Hexano	>500	10 ¹	125	4	10 ¹	62.5	8
		Acetato de etilo	>250	10 ²	125	2	10 ⁴	62.5	4
		Metanol	>250	10 ¹	250	1	NA	NA	-
		Agua	>250	NA	NA	-	10 ²	250	1
Phyllanthus niruri	Parte aérea	Hexano	>250	10 ¹	250	1	10 ²	250	1
		Acetato de etilo	>250	10 ¹	125	2	10 ³	125	2
		Metanol	>250	10 ¹	250	1	10 ¹	250	1
		Agua	>250	NA	NA	-	10 ¹	250	1

^a dosis tóxica mínima que desprendió el 100% de la monocapa celular; ^b cociente entre el título viral en ausencia del extracto evaluado y el título viral en presencia del mismo extracto; ^c dosis máxima no tóxica que mostró el mayor factor de reducción viral; ^d cociente entre la CC₁₀₀ (a) y la actividad antiviral (c) del extracto; NA: No activo.

Los extractos hexánico, acetato de etilo y metanólico de las dos especies inhibieron levemente la replicación del HSV-2 a las concentraciones no citotóxicas. El extracto acetato de etilo de la especie *Caryodendron orinocense* mostró el mayor factor de reducción viral (ver tabla 1). Los extractos acuosos no exhibieron ningún tipo de efecto anti-HSV-2.

El mayor índice de selectividad se obtuvo para el extracto hexánico de la especie *Caryodendron orinocense* (IS=4, ver tabla 1), perfilándolo como candidato para posteriores estudios con técnicas más elaboradas, como la del MTT.

Estudios de actividad antiviral de una especie relacionada, *Phyllanthus urinaria*, contra HSV-2 muestran que extractos alcohólicos de esta planta presentan porcentajes de inhibición de la replicación viral del 90% en concentraciones no tóxicas (7). Aunque nuestros resultados indican que aparentemente la inhibición de la replicación es menor para la fracción alcohólica, es posible que en ensayos cuantitativos con sales de tetrazolium se alcancen porcentajes de inhibición similares.

Actividad antiviral contra HVB-1 de los extractos de *Phyllanthus niruri* y *Caryodendron orinocense*

El extracto en acetato de etilo de *P. niruri* presentó el factor de reducción viral más alto para HVB-1, comparado con los otros extractos de esta planta (ver tabla 1). Del Barrio y colaboradores mostraron, utilizando un método cuantitativo *in*

vitro, que el extracto acuoso de una especie relacionada, *P. orbicularis* (*Euphorbiaceae*) podía inhibir el 50% la infección de HVB-1 a una concentración de 21.27 µg/ml (2). Aunque el método empleado en este estudio no permite establecer los porcentajes de inhibición, nuestros resultados respaldan la idea de que especies relacionadas de *Phyllanthus* podrían tener un papel importante en la inhibición de la replicación del HVB-1.

El extracto hexánico de la especie *Caryodendron orinocense* registró el mayor índice de selectividad obtenido en nuestro estudio (IS=8); sin embargo, no presentó una reducción significativa en la replicación del HVB-1 (ver tabla 1). El extracto acetato de etilo de la misma especie exhibió la mayor reducción del título viral (10⁴) con uno de los mayores índices de selectividad calculados (IS=4), lo que hace de este extracto un fuerte candidato para la evaluación cuantitativa de actividad antiviral. De forma interesante, y de acuerdo a nuestro conocimiento y revisión bibliográfica, es la primera vez que se reporta actividad antiviral preliminar de esta especie contra HVB-1.

Estudio fitoquímico

El estudio fitoquímico preliminar efectuado al extracto etanólico de las dos especies de plantas estudiadas muestra que están constituidos por aminoácidos, flavonoides, leucoantocianinas, compuestos fenólicos, taninos, triterpenoides y/o esteroides y quinonas. De igual manera, lleva a presumir la

ausencia de alcaloides y compuestos cardiotónicos en ellas (ver tabla 2). Algunos estudios fitoquímicos (revisado en 20, 21) de la planta *P. niruri* han mostrado la presencia de varios alcaloides. A pesar de ello y en concordancia con nuestros resultados, autores brasileños no encontraron alcaloides en sus estudios, carencia que atribuyen a las características del suelo donde fueron colectadas (20).

Tabla 2. Análisis fitoquímico preliminar del extracto etanólico de *Caryodendron orinocense* y *Phyllanthus niruri*.

Metabolito	Presencia relativa	
	<i>Caryodendron orinocense</i>	<i>Phyllanthus niruri</i>
Aminoácidos	+++	+++
Flavonoides	++	+
Leucoantocianinas	+	+
Compuestos fenólicos	+++	++
Taninos	++	++
Triterpenoides y/o esteroides	++	++
Quinonas	+	++
Alcaloides	ND	ND
Cardiotónicos	ND	ND

Convenciones: Abundante +++, mediana cantidad ++, poca cantidad +, no detectado ND.

Varios compuestos de interés medicinal, que incluyen alcaloides, flavonoides, lignanos, fenoles y terpenos, han sido aislados de plantas del género *Phyllanthus*, y algunos de ellos interactúan con enzimas claves en el ciclo de replicación del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus de la inmunodeficiencia humana VIH (20), inhibiendo la síntesis de proteínas por mecanismos no bien determinados. Aunque la estrategia de replicación es diferente, los herpes virus, al igual que el VHB y VIH, son virus envueltos; por lo tanto, sería interesante evaluar si extractos de especies de *Phyllanthus* pueden tener un papel en la adherencia y penetración del virus a la célula.

Por su parte, un tamizaje fitoquímico preliminar de varias especies del género *Croton L.*, al que pertenece la especie *Caryodendron orinocense*, detectó triterpenos/esteroides en la totalidad de las especies analizadas. A continuación de los triterpenos/esteroides se ubicaron en orden descendente los fenoles simples, taninos-alcaloides, saponinas, aminas, proantocianidinas, flavonoides y quinonas; estos últimos compuestos son escasos en la familia *Euphorbiaceae* (22). Estos resultados son consisten-

tes con los obtenidos en el tamizaje realizado en nuestro estudio.

La metodología de evaluación preliminar usada en este estudio permite establecer de manera semicuantitativa y a bajo costo, la actividad antiviral de extractos de plantas de uso medicinal, aportando un criterio de selección racional que lleve a la identificación de compuestos candidatos para posteriores ensayos cuantitativos más elaborados.

AGRADECIMIENTOS

Al herbario de la Universidad de Antioquia y su taller por la identificación y guía para la recolección del material vegetal; al grupo de Ofidismo de la Sede de Investigación Universitaria por la liofilización de los extractos acuosos; al Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica de la Facultad de Química Farmacéutica por poner a nuestra disposición algunos reactivos y equipos necesarios; y al grupo de Inmunovirología-Biogénesis por el soporte económico y técnico en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Betancur-Galvis LA, Morales GE, Forero JE, Roldán J. Cytotoxic and Antiviral Activities of Colombian Medical Plant Extracts of the Euphorbia Genus. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97 (4): 541-546.
- Del Barrio Gloria, Parra F. Evaluation of the Antiviral Activity of an Aqueous Extract from *Phyllanthus orbicularis*. *J Ethnopharmacol* 2000; 72 (1, 2): 317-322.
- Cheng H, Lin T, Yang C, Wang KC, Lin CC. Mechanism of Action of the Suppression of Herpes Simplex Virus Type 2 Replication by Pterocarnin A. *Microb Infect* 2004; 6 (8): 738-744.
- Vlietinck A, Vanden B. Can Ethnopharmacology Contribute to the Development of Antiviral Drugs? *J Ethnopharmacol* 1991; 32 (1-3): 141-153.
- Harish R, Shivanandappa T. Antioxidant Activity and Hepato-protective Potential of *Phyllanthus niruri*. *Food Chem* 2005; 95 (2): 180-185
- Venkateswaran PS, Millman I, Blumberg BS. Effects of an Extract from *Phyllanthus niruri* on Hepatitis B and Woodchuck Hepatitis Virus: *in vitro* and *in vivo* Studies. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84 (1): 274-288.
- Srividya N, Periwal S. Diuretic, hypotensive and hypoglycaemic effect of *Phyllanthus amarus*. *Indian J Exp Biol* 1995; 33 (11):861-4.
- Barros ME, Schor N, Boim MA. Effects of an Aqueous Extract from *Phyllanthus niruri* on Calcium Oxalate Crystallization *in vitro*. *Urol Res* 2003, 30(6):374-9.
- Rajeshkumar NV, Joy KL, Jullan G, Ramsewak RS, Nair MG, Kuttan R. Antitumour and Anticarcinogenic Activity of *Phyllanthus amarus* Extract. *J Ethnopharmacol* 2002; 81 (1): 17-22.
- Jiménez LC, Bernal HY. El inchi *Caryodendron orinocense* Karsten (*Euphorbiaceae*). 2 ed. Bogotá: SECAB-Secretaría Ejecutiva del Convenio Andrés Bello. Disponible en: www.aidsinfonet.org, hoja número 508E. Consultado: 21 de junio de 2005.

11. Nugier F, Colin JN, Aymard M, Langlois M. Occurrence and Characterization of Acyclovir-resistant Herpes Simplex Virus Isolates: Report on a Two-year Sensitivity Screening Survey. *J Med Virol* 1992; 36 (1): 1-12.
12. Coen D. Acyclovir-resistance, Pathogenic Herpesviruses. *Trends Microbiol* 1994; 2 (12): 481-485.
13. Bean B. Antiviral Therapy: Current Concept and Practices. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5 (2): 146-182.
14. Yang CM, Cheng HY, Lin TC, Chiang LC, Lin CC. Acetone, Ethanol and Methanol Extracts of *Phyllanthus urinaria* Inhibit HSV-2 Infection in vitro. *Antivir Res* 2005; 67 (1) 24-30.
15. Zapata JC, Ossa JE, Bedoya G, Zuluaga FN. Rinotraqueitis infecciosa bovina (RIB) Caracterización Molecular de una Cepa Colombiana de Herpes Virus Bovino tipo 1. *Rev Col Cien Pec* 2002; 15 (1): 92-99.
16. Sanabria A. Análisis fitoquímico preliminar. Bogotá: Departamento de Farmacia, Universidad Nacional; 1983.
17. Naik A. Effects of Alkaloidal Extract of *Phyllanthus niruri* on HIV Replication. *Indian J Med Sci* 2003, 57 (9): 387-393.
18. Meier G, Notka F, Wagner R. Concerted Inhibitory Activities of *Phyllanthus amarus* on HIV Replication *in vitro* and *ex vivo*. *Antiviral Res* 2004; 64 (2): 93-102.
19. Calixto JB, Santos AR, Cechnel Filho V, Yunes RA. A Review of the Plants of the Genus *Phyllanthus*: their Chemistry, Pharmacology, and Therapeutic Potential. *Med Res Rev* 1998; 18(4):225-58. Review.
20. Bagalkotkar G, Sagineedu SR, Saad MS, Stanslas J. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* Linn and their Pharmacological Properties: a Review. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58(12):1559-70.
21. Payo Hill A, Dominicis ME, Mayor J, Oquendo M, Sarduy R. Tamizaje fitoquímico preliminar de especies del género *Croton* L. *Rev Cubana Farm* 2001; 35(3): 203-206.
22. Murphy M. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 (4): 564-582.

GRUPOS DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN FACULTAD DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

NOMBRE DEL GRUPO	COORDINADOR	OBJETIVOS DEL GRUPO
INVESTIGACIONES EN SUSTANCIAS BIOACTIVAS – GISB	Gabriel Jaime Arango Acosta. Doctor en Ciencias Farmacéuticas. gjarango@quimbaya.udea.edu.co	Búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas con compuestos activos, de baja toxicidad y de menor costo con el aprovechamiento de nuestros recursos naturales.
PRODUCTOS NATURALES MARINOS	Alejandro Martínez Martínez. Doctor en Ciencias. amart@farmacia.udea.edu.co	Probar, aislar, y caracterizar las sustancias responsables de la actividad biológica de extractos de organismos marinos.
NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS	Luz Marina Carvajal de Pabón. Magíster en Ciencias Agrarias. lcarvaja@farmacia.udea.edu.co	Diseño de productos alimentarios postcosecha en frutas y hortalizas usando diferentes tecnologías, asegurando la calidad nutricional, la estabilidad en el tiempo y la aceptabilidad del consumidor.
DISEÑO Y FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS Y AFINES	Gloria Elena Tobón Zapata. Doctora en Química. getobon@farmacia.udea.edu.co	Adecuación de equipos, formulación y reformulación de productos farmacéuticos, cosméticos y afines.
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS Y AFINES	Cecilia Gallardo Cabrera. Doctora en Ciencias Químicas. cgallardo@farmacia.udea.edu.co	Investigación e implementación de los estudios de estabilidad de medicamentos y afines, de acuerdo con las características ambientales de las diferentes regiones de Colombia.
ESTUDIOS E INVESTIGACIONES BIOFARMACÉUTICAS	Gloria Holguín Martínez. Especialista en Sistemas de Calidad ISO 9000 y en Control de medicamentos. gholguin@quimbaya.udea.edu.co	Investigaciones y asesorías en biodisponibilidad, bioequivalencia y farmacocinética de los medicamentos y contribuir a garantizar la calidad y desarrollo de la industria farmacéutica nacional.
BIOCONVERSIÓN ALIMENTARIA. BIOALI	Angela María León. Magíster en Biotecnología. aleon@farmacia.udea.edu.co	Obtener hongos comestibles a partir de residuos agroindustriales por medio de procesos de Fermentación en estado sólido.
ALIMENTOS SALUDABLES. GIAS	María Orfilia Román. Magíster en Química. mroman@farmacia.udea.edu.co	Desarrollar alimentos saludables con énfasis en fibra dietaria.
BIODEGRADACIÓN Y BIOCONVERSIÓN DE POLÍMEROS BIOPOLIMER	Amanda Inés Mejía Gallón. Doctor en Ingeniería de Alimentos amejia@quimbaya.udea.edu.co	Biodegradar y/o bioconvertir residuos agroindustriales a productos de valor agregado utilizando hongos basidiomicetos de la podredumbre de la madera, para obtener biocombustibles, productos farmacéuticos, alimentos para animales, y nutrientes humanos.
LÍNEA ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS Y ALIMENTARIAS. GRUPO OFIDISMO Y ESCORPIONISMO	Silvia Luz Jiménez y Juan Carlos Alarcón. Doctor en Biotecnología. sjimenez@quimbaya.udea.edu.co; jalarcón@farmacia.udea.edu.co	Búsqueda y producción de metabolitos secundarios de interés fármaco-alimentario utilizando suspensiones celulares vegetales, micropopagaciones vegetativas, cultivos sumergidos o inmovilizados y manipulación genética de células.