



FIGURA 1. *Cordia verbenacea*.
Foto: S. Cañigueral.

Emerson F. Queiroz
Renato do Rego de Araujo Faro
Carlos Alberto Melo

Aché Laboratórios Farmacêuticos,
Research and Development Department
Rod. Presidente Dutra Km 222,2
07034 904, Guarulhos, SP-Brasil
qfemerson@ache.com.br

PL04

A biodiversidade brasileira como fonte de novas drogas: passado, presente e futuro

Resumo

Há séculos as plantas das florestas tropicais são fonte de medicamentos para os povos que vivem nos trópicos. Um grande número de agentes terapêuticos modernos utilizados nos dias de hoje derivam de espécies das florestas tropicais. Durante muitos anos a biodiversidade brasileira foi utilizada como fonte de princípios ativos para a indústria farmacêutica. A combinação da medicina tradicional e biodiversidade colocam o Brasil em uma posição privilegiada nos programas de pesquisa e desenvolvimento. Recentemente o governo Brasileiro criou uma série de organizações e leis que protegem e estimulam a exploração racional da biodiversidade. Neste contexto, o Aché laboratórios lançou um programa de pesquisa e desenvolvimento aliando a farmacologia e métodos modernos de triagem química aplicados à descoberta de novos princípios ativos. O desenvolvimento do antiinflamatório tópico Acheflan[®] a partir da *Cordia verbenacea* DC. (Boraginaceae), planta utilizada na medicina tradicional como antiinflamatório, é um excelente exemplo desta história de sucesso.

Palavras-chave

Biodiversidade brasileira, *Cordia verbenacea*.

La biodiversidad brasileña como fuente de nuevos fármacos: pasado, presente y futuro

Resumen

Desde siglos, las plantas de los bosques tropicales brasileños han sido fuente de medicamentos para los pueblos que viven en los trópicos. Un gran número de agentes terapéuticos modernos utilizados actualmente derivan de especies del bosque tropical. Durante muchos años, la biodiversidad brasileña ha sido utilizada como fuente de principios activos para la industria farmacéutica. La combinación de la medicina tradicional y la biodiversidad, colocan al Brasil en una posición privilegiada en los programas de investigación y desarrollo. Recientemente el gobierno brasileño creó una serie de organizaciones y leyes que protegen y estimulan la exploración racional de la biodiversidad. En este contexto, Aché laboratorios lanzó un programa de investigación y desarrollo aliando la farmacología y los métodos modernos de selección química aplicados al descubrimiento de nuevos principios activos. El desarrollo del antiinflamatorio tópico Acheflan® a partir de *Cordia verbenacea* DC. (Boraginaceae), planta utilizada en la medicina tradicional como antiinflamatorio, es un excelente ejemplo de esta exitosa historia.

Palabras clave

Biodiversidad brasileña, *Cordia verbenacea*.

Introdução

De acordo com Myers *et al.* ⁽¹⁾, aproximadamente 70% das espécies estão distribuídas em apenas 11 países: Austrália, Brasil, China, Colômbia, Equador, Índia, Indonésia, Madagascar, México, Peru e Zaire. Acredita-se que as florestas tropicais contenham mais da metade das espécies da terra. A floresta Amazônica não é o único lugar com grande biodiversidade na América do sul. O Brasil possui dois ecossistemas considerados "hotspots" de biodiversidade: a floresta Atlântica e o cerrado localizado no centro do Brasil. Os chamados "hotspots" são definidos como áreas contendo cerca de 0,5% das 300.000 plantas endêmicas conhecidas ⁽¹⁾. O Brasil é um país com área colossal possuindo diversos tipos de solo e uma grande variedade de climas fornecendo condições únicas de pressão seletiva às adaptações da vida. Neste ambiente de intensa competição as plantas vivendo sob stress desenvolvem mecanismos químicos únicos de adaptação. Entre os mecanismos

Brazilian biodiversity as a source of new drugs: paste, present and future

Abstract

Plant species from tropical forest have served as a source of medicines for people from the tropics for centuries. A large number of modern therapeutic agents presently in use have been derived from tropical forest species. For many years Brazilian biodiversity has been the source of active molecules used by pharmaceutical companies. The combination of a rich traditional medicine and rich biodiversity places Brazil in a privileged position for drug discovery programs. Moreover, the Brazilian government has created a series of organizations and laws to protect and stimulate the local exploitation of biodiversity. In this context, Aché laboratories have launched a drug discovery research program using pharmacology and modern chemical and pharmacological screening in order to discover new active molecules. The development of Acheflan® from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae), used in folk medicine for the treatment of several inflammatory processes is an excellent example of this successful history.

Key words

Brazilian biodiversity, *Cordia verbenacea*.

de defesa química, podemos citar entre outras a síntese de moléculas antivirais, antifúngicas e inseticidas. A extraordinária diversidade química encontrada em espécies tropicais transforma as florestas em reservatórios potenciais de novos princípios ativos.

A exploração da biodiversidade durante os últimos séculos

A biodiversidade brasileira vem sendo explorada há séculos, primeiramente como fonte de commodities, como por exemplo: o Pau-Brazil (*Caesalpinia echinata* Lam., Leguminosae), utilizado no século XVI pelos colonizadores portugueses para extração de corantes, e *Hevea brasiliensis* Müll. Arg., Euphorbiaceae, utilizada como principal fonte da borracha nos séculos XVIII e XIX ^(2,3). Atualmente o óleo essencial de Pau-rosa (*Aniba rosaeodora* var *amazonica* Ducke syn *Aniba Duckei* Kostermans, Lauraceae) é utilizado na indústria de essências sendo o principal ingrediente do perfume Channel N°5 ⁽⁴⁾.

A biodiversidade brasileira também tem sido fonte de novas drogas. Uma das principais moléculas utilizadas para o tratamento do glaucoma, a pilocarpina, é extraída das folhas de diversas espécies do gênero *Pilocarpus*, principalmente *Pilocarpus jaborandi* Holmes (Rutaceae). A partir da *Chondrodendron tomentosum* Ruiz et Pav. (Menispermaceae), planta utilizada pelos índios de diversas tribos da bacia Amazônica para preparação de um poderoso veneno de flecha ("curare"), foi descoberta a D-tubocurarina⁽⁵⁾. A D-tubocurarina é um antagonista específico do receptor

nicotínico, utilizado para paralisar os músculos de pacientes sob anestesia. Atualmente, a D-tubocurarina tem sido substituída por outros relaxantes musculares (FIGURA 2). A maioria dos novos compostos como Atracurium® foram inspirados na estrutura do composto isolado das plantas utilizadas há séculos pelos índios da Amazônia⁽⁶⁾. O alcalóide com propriedades eméticas chamado emetina foi isolado a partir das raízes de *Psychotria ipecacuanha* (Brot. Stokes) ou *Cephaelis ipecacuanha*, Rubiaceae. Emetina é utilizada para induzir o vômito e tem diversas aplicações terapêuti-

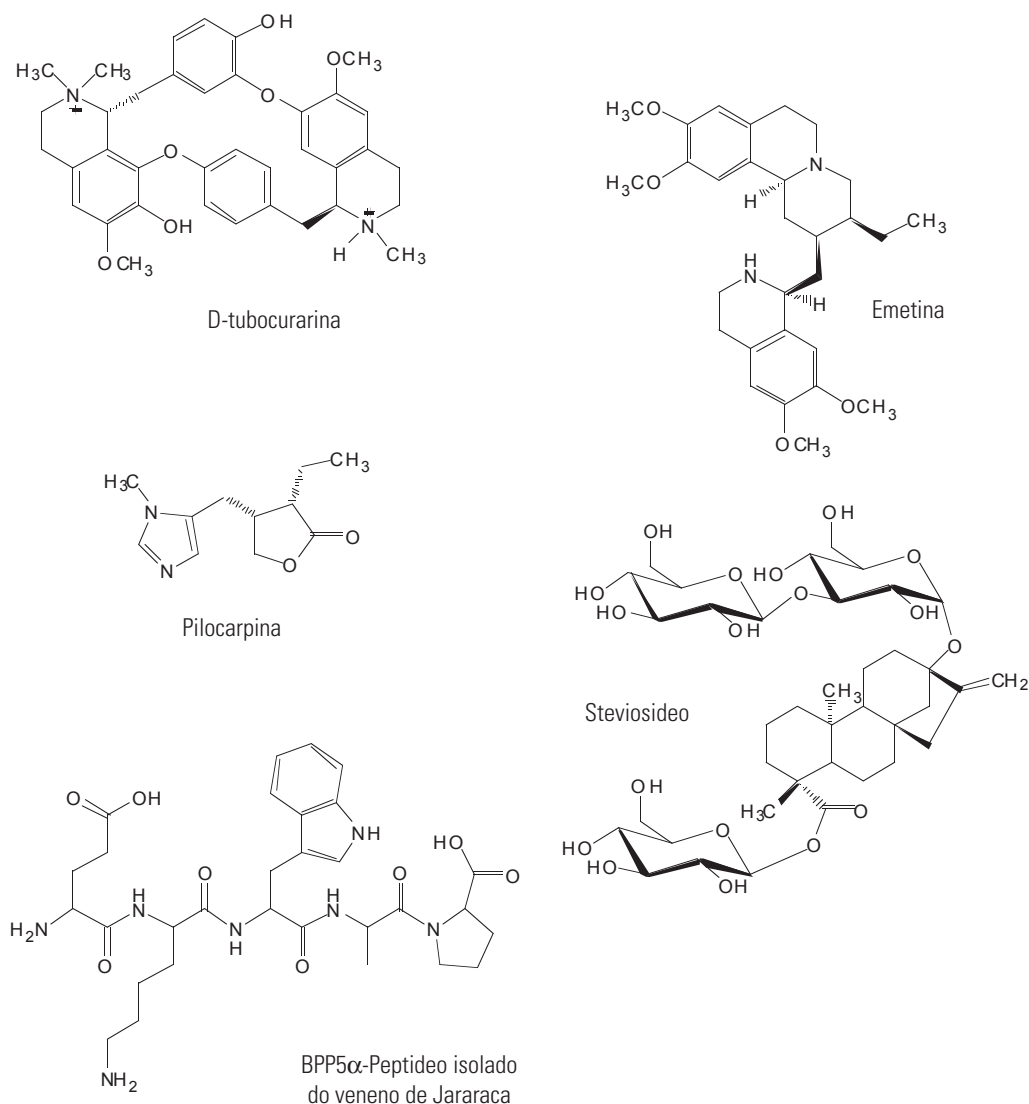


FIGURA 2. Exemplos de moléculas isoladas a partir de plantas da biodiversidade brasileira.

cas^(7,8) (FIGURA 1). Durante séculos os índios Guaranis, do Paraguai e sul do Brasil, utilizaram uma planta chamada estevia, principalmente *Stevia rebaudiana* Bertoni da família Asteraceae para adoçar a sua bebida tradicional a base de Mate (*Ilex paraguariensis* A. St. Hil Aquifoliaceae). A partir desta planta foi isolado o steviosídeo, adoçante não calórico de grande valor comercial^(9,10) (FIGURA 2). No veneno de uma serpente brasileira chamada *Bothrops jararaca*, foi descoberta uma nova classe de compostos para o tratamento da hipertensão, os inibidores da enzima convertora da angiotensina. A descoberta realizada pelo Professor Sérgio Henrique Ferreira deu origem ao planejamento e síntese de dois fármacos: captopril[®] e enalapril[®]⁽¹¹⁾.

Apesar da convenção sobre a biodiversidade realizada no Rio de Janeiro em 1992, a biodiversidade Brasileira continua sendo alvo de interesse por parte de companhias estrangeiras. Um grande número de patentes continua sendo depositado na Europa, EUA e Japão. Podemos citar, por exemplo, as moléculas isoladas a partir da copaíba (*Copaifera officinalis* L., Fabaceae), Andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae), *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb) Norton, além dos peptídeos isolados da pele de algumas espécies de rãs do gênero *Phyllomedusa*⁽¹²⁻¹⁵⁾.

A estratégia do Aché laboratórios para explorar a biodiversidade

O Aché laboratórios, uma das maiores indústrias farmacêuticas da América do Sul, criou um departamento de pesquisa para o desenvolvimento de novos medicamentos. O programa de fitoterápicos tem como base a triagem farmacológica e métodos modernos de análise química⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Aché possui contratos de colaboração com universidades e institutos de pesquisa no Brasil e na Europa para o desenvolvimento de novas drogas. Em 2005, após vários anos de pesquisa, a empresa lançou o seu primeiro produto: um anti-inflamatório tópico denominado Acheflan[®]. A descoberta foi feita a partir da "erva baleeira" (*Cordia verbenacea* DC., Boraginaceae). O isolamento bio-guiado a partir do óleo essencial levou à identificação de dois compostos ativos responsáveis pela atividade anti-inflamatória, o alfa-humuleno e o *trans*-cariofileno⁽¹⁸⁾. Os mecanismos de ação dos compostos foram determinados por métodos *in vivo* sendo caracterizada a inibição de citocinas inflamatórias como o TNF- α e interleucina- β , redução da expressão de COX-2, iNOS e PGE-2^(19,20). Após 4 anos no mercado o produto tem uma excelente aceitação da classe médica sendo o líder de prescrição neste segmento. O Acheflan[®] representa um

marco para indústria farmacêutica brasileira por ser o primeiro produto inovador totalmente desenvolvido no país.

Conclusão

Os produtos naturais são uma fonte extraordinária de moléculas ativas com alto potencial terapêutico^(21,22). Durante séculos a biodiversidade brasileira foi fonte de inúmeros produtos comerciais explorados principalmente por companhias estrangeiras. Recentemente, com o desenvolvimento do Acheflan[®] pelo Aché laboratórios, ficou comprovado que a biodiversidade pode trazer benefícios concretos para os países em desenvolvimento. A chegada do Acheflan[®] causou uma mudança considerável no cenário da indústria farmacêutica brasileira. As companhias passaram a investir no desenvolvimento dos seus próprios produtos. De uma forma concreta, as florestas tropicais se transformam em fonte de benefícios para sociedade ficando claro que a proteção da biodiversidade e o desenvolvimento sustentável podem assegurar um futuro competitivo aos países em desenvolvimento no atual mercado globalizado.

Referências bibliográficas

1. Myers N, Mittermeyer RA, Mittermeyer CG, Fonseca GAB, Kent J. Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature* 2000; 403: 853-858.
2. Bueno E. Pau Brasil. São Paulo: Ed. Axis Mundi; 2002.
3. Hurley PE. History of Natural Rubber. *J Macromol Sci* 1981; 15: 1279-1287.
4. Gottlieb OR, Fineberg M, Guimarães ML, Magalhães MT, Maravalhas N. Notes on Brazilian Rosewood. *Perfumery and Essential Oil Record* 1964; 55: 253-257.
5. Gill R. Provided source of Chondrodendron tomentosum for intoxistim (Squibb). In *White water and black magic*. New York; 1940.
6. Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: Discovery and development. *J R Soc Med* 2002; 95: 363-367.
7. Knight R. The chemotherapy of amoebiasis. *J Antimicrob Chemother* 1980; 6: 577-593.
8. Chintana T, Sucharit P, Mahakittikun V, Siripanth C, Suphadtanaphongs W. In vitro studies on the sensitivity of local Entamoeba histolytica to anti-amoebic drugs. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1986; 17: 591-594.
9. Hawke J. The Bittersweet Story of the Stevia Herb. *Nexus magazine* 2003; 10 (2).
10. Geuns JM. Stevioside. *Phytochemistry* 2003; 64: 913-21.
11. Atkinson AB, Robertson JIS. Captopril in the treatment of hypertension and cardiac failure. *Lancet* 1979 2: 836-839.

12. Basile AC, Sertié JA, Freitas PC, Zanini AC. Anti-inflammatory activity of oleoresin from Brazilian *Copaifera*. *J Ethnopharmacol* 1988; 22: 101-109.
13. Penido C, Conte FP, Chagas MS, Rodrigues CA, Pereira JF, Henriques MG. Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on zymosan-induced arthritis in mice. *Inflam Res* 2006; 55: 457-464.
14. Callaway JC. Various alkaloid profiles in decoctions of *Banisteriopsis caapi*. *J Psych Drugs* 2005; 37: 151-155.
15. Daly JW, Caceres J, Moni RW, Gusovsky F, Moos M Jr, Seamon KB, et al. Frog Secretions and Hunting Magic in the Upper Amazon: Identification of a Peptide that Interacts with an Adenosine Receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 10960-10963.
16. Queiroz EF, Marston A, Hostettmann K. In *Ethnopharmacology*. Edited by: Elaine Elisabetsky and Nina L. Etkin. Contemporary methodological approaches in the search for new lead compounds from higher plants. In *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*, Developed under the Auspices of the UNESCO, Oxford, UK: Eolss Publishers; 2005.
17. Wolfender JL, Queiroz EF, Hostettmann K. The importance of hyphenated techniques in drug discovery of new lead compounds from nature. *Expert Opin Drug Discov* 2006; 1: 237-260.
18. Passos GF, Fernandes ES, da Cunha FM, Ferreira J, Pianowski LF, Campos MM, Calixto JB. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. *J Ethnopharmacol* 2007; 110: 323-333.
19. Fernandes ES, Passos GF, Medeiros R, da Cunha FM, Ferreira J, Campos MM, et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. *Eur J Pharmacol* 2007; 569: 228-236.
20. Medeiros R, Passos GF, Vitor CE, Koeppe J, Mazzuco TL, Pianowski LF, et al. Effect of two active compounds obtained from the essential oil of *Cordia verbenacea* on the acute inflammatory responses elicited by LPS in the rat paw. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 618-627.
21. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as a source of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod* 2007; 70: 461-477.
22. Koehn FE, Carter GT. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Reviews* 2005; 4: 206-220.