

Desenvolvimento de fitoterápicos a partir das folhas da noqueira-da-índia (*Aleurites moluccanus*): relato de experiência de parceria entre uma Universidade Comunitária e indústrias farmacêuticas nacionais

Development of herbal medicines from the leaves of the walnut tree (*Aleurites moluccanus*): report experience of Community University and national pharmaceutical company

DOI 10.17648/2446-4775.2020.935

Bresolin, Tania Mari Bellé^{1*}; Silva, Ruth Meri Lucinda da¹; Meyre-Silva, Christiane²; Quintão, Nara Lins Meira¹; Cechinel Filho, Valdir³.

¹Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, Escola de Ciências da Saúde-CCS, Faculdade de Farmácia. Rua Uruguai, 458, Centro, CEP 88302-901, Itajaí, SC, Brasil.

²Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima, Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.

³Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas - NIQFAR - CCS. Rua Uruguai, 458, Centro, CEP 88302-901, Itajaí, SC, Brasil.

*Correspondência: tbresolin@univali.br.

Resumo

Este trabalho, de parcerias entre uma Universidade Comunitária e empresas farmacêuticas nacionais relata o desenvolvimento de novos e efetivos fitoterápicos obtidos a partir das folhas de *Aleurites moluccanus* (Euphorbiaceae), uma espécie exótica, proveniente da Ásia, adaptada no Brasil. Este projeto, embora ainda não tenha alcançado o estágio final de estudos clínicos e registro junto à ANVISA, representa uma experiência relevante a ser analisada à luz das dificuldades e superações no decorrer das etapas que compõem a cadeia de estabelecimento de um novo medicamento fitoterápico no Brasil. Com aprovação nas etapas de estudos não clínicos e na etapa clínica-fase I foram desenvolvidos, em escala piloto, comprimidos a base do extrato seco padronizado de *A. moluccanus*. Além disso, foram estabelecidas formulações como creme tópico e suspensão oral. A superação dos desafios para padronização do extrato em escala industrial, sob boas práticas de fabricação (BPF) e os aspectos de estabilidade das formulações, assim como a continuidade dos estudos, depende do cenário e consequente direcionamento do mercado. Este relato proporcionou uma visão sobre os percalços e as superações vivenciadas por pesquisadores de uma Universidade Comunitária brasileira, com foco na pesquisa e desenvolvimento de novo, efetivo e seguro fitoterápico analgésico e anti-inflamatório.

Palavras-chave: *Aleurites moluccanus*. Fitoterápicos. Universidade Comunitária. Inovação terapêutica. Analgesia. Inflamação.

Abstract

This work, of partnerships between a Community University and national pharmaceutical companies reports the development of new and effective phytotherapies obtained from the leaves of *Aleurites moluccanus* (Euphorbiaceae), an exotic species, from Asia, adapted in Brazil. The project, although it has not yet reached the final stage of clinical studies and registration with ANVISA, represents a relevant experience to be analyzed in light of the difficulties and overcomes during the stages that make up the chain of establishment of a new herbal medicine in Brazil. Tablets were developed based on the standardized dry extract of *A. moluccanus*, on pilot scale, with approval in the stages of non-clinical studies and in the clinical stage-phase I. In addition, formulations such as topical cream and oral suspension were established. The overcoming of challenges related to the standardization of the extract on an industrial scale, under good manufacturing practices (GMP) and the stability aspects of the formulations, the continuity of studies depends on the scenario and consequent market direction. Therefore, this report provides an insight into the setbacks and overcoming experienced by researchers from Brazilian Community University with a focus on research and development of new, effective and safe analgesic and anti-inflammatory herbal medicine.

Keywords: *Aleurites moluccanus*. Herbal medicine. Community University. Therapeutical innovation. Analgesy. Inflammation.

Introdução

O uso terapêutico de espécies vegetais tem passado por momentos de extrema relevância, desde o sofisticado e sistemático uso de fitomedicamentos na Mesopotâmia, há mais de 2600 a.C, a fundamental importância na criação de grandes laboratórios farmacêuticos, como o Laboratório Merck em Darmstadt (Alemanha), que começou a extrair morfina e outros alcaloides em 1826, passando por fases marcadas por estagnação, devido ao surgimento das técnicas de *high-throughput screening* (HTS) entre os anos de 1990-2000. Porém, em função do baixo número de novas moléculas resultantes desta última estratégia, o interesse na descoberta de medicamentos baseados em produtos naturais, apesar de sua alta complexidade, a qual exige ampla abordagem de pesquisa interdisciplinar, vem sendo aos poucos revitalizado^[1].

Entre as dificuldades relacionadas à produção de fitomedicamentos ou fármacos baseados em plantas medicinais, vários autores pontuam especialmente a acessibilidade ao material vegetal, considerando que a sua origem nem sempre se baseia em cultivo padronizado, mas advém de colheita silvestre, em *habitat* naturais ecologicamente e edaficamente diversos, levando ao risco da colheita extrativista e insustentável^[2]. Outro aspecto importante diz respeito à repartição de benefícios, bem como questões de patenteabilidade. Neste contexto, a Convenção das Nações Unidas sobre Diversidade Biológica (CBD), embora tenha estabelecido uma base para os países regularem e definirem aspectos relacionados à bioprospecção, por outro lado deixou muitas questões em aberto, particularmente na questão do acesso e repartição de benefício, causando insegurança jurídica e dificultando investimentos^[3]. Com o protocolo de Nagoya, houve maior vinculação jurídica e maior clareza com relação às questões mencionadas na CBD^[4]. No Brasil, em 2015, entrou em vigor a Lei da Biodiversidade, Lei nº 13.123/2015, vislumbrando aumentar a confiança do

setor produtivo na exploração da biodiversidade. Destaca-se que, no Brasil o registro de fitoterápicos baseia-se em uma rígida norma sanitária, a RDC nº 26/2014^[5], a qual apresenta nível de exigências semelhante ao dos medicamentos sintéticos, relativo à qualidade de produtos, o que muitas vezes leva à descontinuidade no investimento para produtos oriundos de plantas.

Associado à questões pontuadas, soma-se ainda questões voltadas à qualidade e composição dos insumos vegetais, a qual depende de vários fatores que influenciam na produção dos princípios ativos, incluindo a época de colheita, composição do solo, altitude, condições climáticas, de processamento e de armazenamento, entre outros. Além disso, durante as etapas de processamento do material vegetal e obtenção dos derivados vegetais e fitoterápicos, pode ocorrer degradação de compostos com comprometimento da eficácia e segurança^[6].

A *Aleurites moluccanus* (L.) Willd., Euphorbiaceae (**FIGURA 1a**), conhecida popularmente como “noqueira-do-iguape” ou “noqueira-da-Índia”, é uma árvore oriunda da Ásia, introduzida no Brasil por colonizadores portugueses, com desenvolvimento espontâneo especialmente no Sul e Sudeste, onde predominou-se a extração do óleo das amêndoas utilizado para a fabricação de vernizes, sabão, velas, combustíveis e lubrificantes, e taninos usados em curtumes^[7,8]. É uma árvore de porte médio e grande coroa de propagação, que pode atingir 20 m de altura, de 9 a 11 m de diâmetro, de casca marrom acinzentada, folhas de formas bem distintas, flor monoica de coloração branca levemente esverdeada, fruto verde a marrom podendo conter de 2 a 3 sementes em seu interior^[9]. O uso medicinal dos diferentes órgãos vegetativos desta espécie é relacionado principalmente ao efeito anti-inflamatório, além de ser utilizada também no tratamento de gonorréia, dor de cabeça, asma, conjuntivite, úlceras, antitumoral, cicatrização de feridas e erupções na pele e como desintoxicante alimentar. No entanto, por apresentar toxicidade e, devido ao uso indevido para emagrecimento, a utilização da noz (**FIGURA 1b**) foi recentemente proibida pela ANVISA^[10].

FIGURA 1: *Aleurites moluccanus* (a), detalhe dos frutos (b).

a



b



Material e Método

O presente artigo foi construído a partir de revisões bibliográficas, vivências e pesquisa científica, realizada pelos autores nos últimos 24 anos.

Resultados e Discussão

Motivado pelos relatos de uso popular, na forma de chá e unguentos das folhas da noqueira da Índia, Carlos Picoli, o dono de uma fazenda de 105 hectares, com cerca de 6.000 indivíduos de *A. moluccanus*, localizada no município de Tijucas (SC), após várias tentativas de parcerias para estudos da planta, procurou pesquisadores da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) em 1993. Na ocasião o Prof. Dr. Valdir Cechinel Filho desenvolvia seu projeto de doutorado e era docente do recém-criado curso de Farmácia, na Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI). Os estudos científicos com esta planta iniciaram em 1995, sob sua orientação, com alunos de iniciação científica da UNIVALI, e resultaram na publicação dos primeiros artigos científicos envolvendo informações sobre a composição fitoquímica e os efeitos farmacológicos nos modelos pré-clínicos disponíveis^[11-14].

A primeira parceria *Universidade x Empresa* iniciou em 1997, quando o Prof. Valdir Cechinel Filho teve sua proposta aprovada pela empresa Eurofarma (São Paulo, SP) para aprofundamento dos estudos fitoquímicos e biológicos da planta, fazendo parte dos 10 projetos aprovados, entre 16 propostas recebidas pela empresa. Os recursos foram utilizados para equipar laboratórios de pesquisa do recém-criado Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR) na UNIVALI, em parceria com a UFSC. Em 2002, houve novo aporte de recursos, por meio do edital CNPq (Fundo Verde-Amarelo), ainda em parceria com a UFSC quando foram adquiridos equipamentos de maior porte para a UNIVALI, implementando técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para aprofundar os estudos fitoquímicos e prosseguir com estudos farmacológicos^[15,16].

Em 2005, o projeto alcançou maior maturidade com a aprovação do edital MCT/FINEP/Ação Transversal – Cooperação ICTs-Empresas em conjunto com o Laboratório Farmacêutico Eurofarma e a inclusão de uma equipe interdisciplinar, envolvendo, além da área fitoquímica e farmacológica, as áreas de tecnologia farmacêutica e desenvolvimento analítico, na UNIVALI. Nesta etapa foram contemplados os estudos agrônomo-botânicos, em parceria com a empresa Centroflora (Botucatu, SP).

Um dos grandes entraves no decorrer do desenvolvimento de um fitoterápico reside na transposição dos achados fitoquímicos com padronização do extrato bioativo para a escala industrial. Os solventes utilizados no fracionamento e seleção dos metabolitos vegetais nos estudos fitoquímicos da matéria-prima vegetal não podem ser utilizados na produção do derivado vegetal em escala ampliada, por se tratarem de solventes orgânicos tóxicos e poluentes. Porém, a elucidação da composição é uma importante etapa inicial, visando estabelecer marcadores (ativo ou analítico)^[5], os quais viabilizam o monitoramento das especificações nas etapas industriais.

Dada a dificuldade de obter o marcador ativo selecionado nas condições da escala laboratorial, a empresa Lychnoflora (Ribeirão Preto, SP) foi contratada, pela Empresa Eurofarma, para a obtenção em maior escala das SQRs swertisina e swertisina 2"-O-ramnosil. Também foi desenvolvido um extrato seco padronizado, a validação da metodologia analítica quali e quantitativa por CLAE e aprofundados os estudos farmacológicos na Univali.

O último aporte de recurso, em parceria com a Eurofarma, ocorreu em 2008 com o Edital CT-Biotecnologia/CT-Saúde/MCT/CNPq/Ms/SCTIE/DECIT-BIOINOVA n° 20/2007. Nesta etapa foram realizados os estudos de prospecção e sustentabilidade agrônômica, *scale-up* do processo de coleta e extração (coleta de 6.340 kg de folhas secas, a partir de 20 árvores), produção de lotes piloto (3 x 5 kg), estudo reprodutibilidade industrial (3 lotes de 100 kg), estabelecimento das especificações e estudos de estabilidade nos lotes industriais, com a Centroflora^[17,18]. Na UNIVALI foram exploradas as provas de conceito, com a avaliação da atividade anti-inflamatória (8 modelos), atividade analgésica em modelos agudos e crônicos (6 modelos) e elucidação do mecanismo de ação analgésico e anti-inflamatório^[19-21], investigação da ação anti-inflamatória tópica^[22]. Recentemente foi evidenciado o efeito do extrato em modelo experimental de artrite reumatoide^[23]. Também foram realizados, pela Empresa Eurofarma, os estudos de farmacocinética com o marcador selecionado, sendo terceirizados os estudos toxicológicos não-clínicos em duas espécies animais (ratos e mini-pigs), pelas empresas: Tecam (Campinas, SP) e Ciallyx (São Paulo, SP). Além disso, foi finalizada a Fase Clínica I com os comprimidos de *A. moluccanus*, pela empresa Synchrophar (Campinas, SP). Embora o protocolo para realização da fase clínica II tenha sido aprovado pela ANVISA em 2013, a Empresa Eurofarma interrompeu a condução dos estudos em 2015, frente às novas prioridades de investimentos da empresa.

O processo extrativo foi aprimorado com ajustes no líquido extrator e no método e tempo de extração. Os ajustes foram necessários para permitir a ampliação de escala, principalmente devido ao aspecto resinoso do extrato. Os estudos de melhoramento do extrato foram biomonitorados pela avaliação da atividade antinociceptiva *in vivo*, assim como, pela quantificação dos marcadores químicos por CLAE. O extrato seco foi desenvolvido em escala laboratorial, sendo avaliados diferentes adjuvantes de secagem e condições experimentais de secagem. A tecnologia de obtenção do extrato seco foi transferida para a empresa Centroflora (Botucatu-SP) por meio de contrato para produção de extrato seco nas escalas piloto (3 lotes de 5 kg) e industrial (3 lotes de 100 kg). A ampliação de escala de produção do extrato foi acompanhada pelos pesquisadores da Universidade com o biomonitoramento da atividade farmacológica e teor de marcadores. A transferência de tecnologia e ampliação de escala de produção obteve sucesso, mostrando a importância do modelo de parceria adotado no projeto Universidade-Empresa de insumos vegetais-Laboratório Farmacêutico no desenvolvimento de insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAVs), por se tratarem de produtos de alta complexidade e difícil acompanhamento somente por análises químicas quali e quantitativas.

Os estudos farmacotécnicos foram realizados na UNIVALI com acompanhamento ativo do setor de desenvolvimento da Eurofarma, inicialmente com o estudo de formas farmacêuticas para via oral. Foram desenvolvidas cápsulas e comprimidos contendo 250 e 500 mg do extrato seco padronizado e, optou-se pela forma de comprimidos. A formulação foi reproduzida na empresa, com transposição para escala piloto. Foi adicionado o processo de revestimento nos comprimidos. Os comprimidos foram aprovados em estudo de estabilidade acelerada. As metodologias de controle de qualidade e estudo de dissolução foram desenvolvidas na Universidade, sempre em parceria com a Empresa.

Prospectando o uso do produto por pacientes pediátricos e com dificuldades de deglutição, para via oral também foi desenvolvido um produto líquido na forma de suspensão contendo 50 mg/mL do extrato padronizado^[24]. Além da via oral, a aplicação tópica do extrato foi estudada por avaliação do efeito antinociceptivo e anti-inflamatório e o desenvolvimento de um produto semissólido. O desenvolvimento da formulação do tipo creme contendo o extrato seco padronizado foi acompanhado por biomonitoramento e análises de controle de qualidade, sendo a metodologia analítica adaptada e validada^[25]. Posteriormente,

a incorporação do extrato em sistemas do tipo nanoemulsões demonstrou a potencialização da atividade anti-inflamatória tópica do extrato, ou seja, houve decréscimo da concentração necessária do extrato para o efeito farmacológico^[26].

Quanto à proteção intelectual, foi depositada patente junto ao INPI em outubro de 2007, bem como foi depositado o PCT em 2008 (PCT - BR2008/000319) com extensão para a Comunidade Europeia, EUA e Canadá. Também foram depositadas patentes internacionais na Venezuela, Argentina, Chile, Colômbia e México. Porém, devido ao elevado custo de manutenção das taxas, a UNIVALI desistiu de manter os pedidos de patente, mantendo somente a patente concedida no México e aguardando o resultado da exigência do INPI, respondida no final de 2018. Cabe ressaltar que várias reivindicações não foram aceitas, tais como o fato de que a obtenção de extratos convencionais não é considerada como inventiva, além disso, desde o depósito da patente no INPI houve mudança na legislação, motivando exigência com indeferimento de várias reivindicações constantes na versão original da patente^[27].

Recentemente, em 2019, iniciou-se um convênio entre a UNIVALI e outro Laboratório Farmacêutico nacional para a continuidade do projeto. Tendo em vista o interesse da empresa, novos experimentos farmacológicos estão em curso com perspectiva de protocolar a fase clínica II junto à ANVISA.

A experiência adquirida no desenvolvimento deste fitoterápico e as parcerias abraçadas neste projeto revelam como principais desafios no percurso do desenvolvimento de um produto de origem natural o estabelecimento de especificações de qualidade para os extratos vegetais e fitoterápicos, tendo em vista a indisponibilidade comercial de SQRs, especificamente do material vegetal em questão, a dificuldade na definição da atividade biológica dos marcadores ativos e o estabelecimento de métodos analíticos confiáveis, seletivos e mais abrangentes possíveis, visando quantificar um maior número de substâncias, tendo em vista a sinergia comumente observada nos IFAVs. Soma-se ainda a sensível questão da estabilidade dos IFAVs e a necessidade de métodos analíticos indicativos de estabilidade para monitorar os estudos de estabilidade acelerado e de longa duração dos fitoterápicos.

Neste projeto foi possível vivenciar desde o estabelecimento dos marcadores ativos, o seu desenvolvimento e obtenção a partir da própria planta, o desenvolvimento de métodos analíticos racionais, baseados em um dos marcadores mais estável, disponível comercialmente, bem como a validação analítica de métodos seletivos e confiáveis. Ao longo do desenvolvimento do projeto várias adaptações foram sendo necessárias, de modo a cumprir os requisitos regulatórios, como as recentes legislações relativas à validação analítica^[28].

Cabe ressaltar que, mesmo diante dos promissores resultados obtidos com o extrato em modelos animais, se fazem necessárias provas de conceito e reprodução de resultados em laboratórios distintos da origem para comprovar e adequar o projeto à legislação vigente. Ainda assim, perspectivas para novos usos terapêuticos do extrato estão sendo investigadas graças à parceria recente com outro laboratório nacional. Os resultados promissores obtidos permitiram várias conquistas que demonstraram inequivocamente o sucesso da parceria, como o 1º Lugar no Prêmio Caspar Stemmer de Inovação-FAPESC-SC, Protagonista de Inovação, 2012 e Finalista do Prêmio Santander, Guia do Estudante – Parceria com o Setor Privado, 2013.

Conclusão

Para uma Universidade Comunitária, que depende basicamente de recursos de mensalidades e captados via órgãos de fomento para sustentar atividades de pesquisa e desenvolvimento, a participação neste promissor projeto em parceria com indústrias farmacêuticas foi muito relevante e vantajosa^[29], destacando-se: i) melhoria da infraestrutura para melhorar a qualidade de ensino, pesquisa e extensão, por meio da aquisição de equipamentos de ponta e construção de novos laboratórios, ii) contribuição expressiva na formação de recursos humanos especializados por meio de bolsas aos alunos de graduação e pós-graduação, iii) aumento considerável da produção científica, por meio de publicação em periódicos de impacto, participação em eventos científicos, etc., iv) premiação pelos resultados alcançados, dando maior visibilidade institucional.

Referências

1. Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. **Biotechnol. Advances**. 2015; 33(8): 1582–1614. ISSN 0734-9750. [[CrossRef](#)].
2. Cordell GA. Sustainable medicines and global health care. **PI Med**. 2011; 77(5): 1129-1138. ISSN 1439-0221. [[CrossRef](#)].
3. Cragg GM, Katz F, Newman DJ, Rosenthal J. The impact of the United Nations Convention on Biological Diversity on natural products research. **Nat Prod Rep**. 2012; 29(12): 1407–1423. ISSN 1460-4752. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
4. Burton G, Evans-Illidge EA. Emerging R and D law: the Nagoya Protocol and its implications for researchers. **ACS Chem Biol**. 2014; 9(3): 588–591. ISSN 1554-8937. [[CrossRef](#)].
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC nº 26**, de 13 de maio de 2014, D.O.U. 14/05/14. [[Link](#)].
6. Bucar F, Wube A, Schmid M. Natural product isolation - how to get from biological material to pure compounds. **Nat Prod Rep**. 2013; 30(4): 525–545. ISSN 1460-4752. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
7. Dall'orto FAC, Garlipp RCD, Brauner JL, Miranda MT. Concentrações de alguns macro e micronutrientes em essências florestais do parque da escola superior de agricultura Luiz de Queiroz. **Anais da E. S. A de Luiz de Queiroz**, 1976, p. 233-242.
8. Lorenzi H. **Árvores exóticas no Brasil: madeireiras, ornamentais e aromáticas**. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2003. 368 p. ISBN: 8586714194.
9. Krisnawati H, Kallio MH, Kanninen M. ***Aleurites moluccana* (L.) Willd.: ecology, silviculture and productivity**. Center for International Forestry Research - CIFOR, Bogor, Indonesia. 2011. ISBN: 978-602-8693-40-0. [[CrossRef](#)].
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução **RE nº 322**, de 6 de fevereiro de 2017. D.O.U. 07/02/2017. [[Link](#)].
11. Meyre-Silva C, Mora TC, Santos ARS, Dal Magro J, Yunes RA, Delle-Monache F et al. A triterpene and a flavonoid C-glycoside from *Aleurites moluccana* L. (Willd.) (Euphorbiaceae). **Lat Am J Pharm**. 1997, 16: 169-172. ISSN 0326-2383.

12. Meyre-Silva C, Mora TC, Biavatti MW, Santos ARS, Dal Magro J, Yunes RA et al. Preliminary phytochemical and pharmacological studies of *Aleurites moluccana* leaves L. (Willd.). **Phytomedicine** 1998a, 5(2): 109-113. ISSN 0944-7113. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
13. Meyre-Silva C, Mora TC, Delle-Monache F, Dal Magro J, Santos ARS, Yunes RA et al. Investigação fitoquímica e análise farmacológica das folhas e cascas de *Aleurites moluccana* L. (Willd.). **Alicance**. 1998b; 2: 71-76. ISSN 1983-716X.
14. Meyre-Silva C, Santos ARS, Cechinel Filho V, Mora TC, Dal Magro J. Atividade antinociceptiva do extrato hidroalcoólico e de compostos isolados da *Aleurites moluccana* (L.). **Alicance**. 1998c; 2: 46-52. ISSN 1983-716X.
15. Meyre-Silva C, Yunes RA, Santos ARS, Dal Magro J, Delle-Monache F, Cechinel Filho V. Isolation of C-glycoside flavonoid with antinociceptive action from *Aleurites moluccana* leaves. **PI Med**. 1999, 65(3): 293-294. ISSN 1439-0221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
16. Pedrosa RC, Meyre-Silva C, Cechinel Filho V, Benassi JC, Oliveira LFS, Zancanaro V et al. Hypolipidaemic activity of methanol extract of *Aleurites moluccana*. **Phytother Res**. 2002; 16(8): 1-4. ISSN 1099-1573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
17. Matos DCS, Meyre-Silva C, Lucinda-Silva RM, Cechinel-Filho V, Bresolin TMB. Assay of total flavonoids in dried extract of *Aleurites moluccana*. **Lat Am J Pharm**. 2011; 30(2): 213-219. ISSN 0326-2383.
18. Cesca TG, Block LC, Machado MS, Witkowski C, Meyre-Silva C, Souza MM et al. Validation of Stability Indicating HPLC method for the major flavonoids in the of spray dryer leaf extract of *Aleurites moluccana* L. Willd. **Curr Pharm Anal**. 2012a; 8(4): 349-359. ISSN 1875-676X. [[CrossRef](#)].
19. Quintão NLM, Silva CM, Silva G, Antonniali CS, Rocha LW, Silva RML et al. *Aleurites moluccana* L. Willd leaves: mechanical antinociceptive properties of a standardized dried extract and its chemical markers. **Evid Based Complement Altern Med**. 2011; 2011: 1-10. (print); 1741-4288 (web). ISSN 1741-427X. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
20. Quintão NLM, Antonniali CS, da Silva GF, Rocha LW, de Souza MM, Malheiros A et al. *Aleurites moluccana* and its main active ingredient, the flavonoid 2-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice. **Pharmacol Biochem Behav**. 2012; 102(2): 302-311. ISSN 0091-3057. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
21. Quintão NLM, Rocha LW, da Silva GF, Reichert S, Claudino VD, Lucinda-Silva RM et al. Contribution of α,β -Amyrenone to the Anti-Inflammatory and Antihypersensitivity Effects of *Aleurites moluccana* (L.) Willd. **BioMed Res Int**. 2014; 2014: 1-11. ISSN 2314-6141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
22. Hoepers S, Tolentino SHGM, Quintão NLM, Santin JR, Cechinel-Filho V, Lucinda-Silva RM et al. Topical anti-inflammatory activity of semisolid containing standardized *Aleurites moluccana* L. Willd (Euphorbiaceae) leaves extract. **J Ethnopharmacol**. 2015; 173: 251-255. ISSN 1872-7573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
23. Quintão NLM, Pastor MVD, Antonniali CS, Da Silva GF, Rocha LW, Berté TE et al. *Aleurites moluccanus* and its main active constituent, the flavonoid 2--O-rhamnosylswertisin, in experimental model of rheumatoid arthritis. **J Ethnopharmacol**. 2019; 235: 248-254. ISSN 1872-7573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
24. Mac Donald R, Camargo SS, Meyre-Silva C, Quintão NLM, Cechinel-Filho V, Bresolin TMB et al. Development of an oral suspension containing dry extract of *Aleurites moluccanus* with anti-inflammatory activity. **Rev Bras Farmacogn**. 2016; 26(1): 68-76. ISSN 1981-528X. [[CrossRef](#)].
25. Cesca TG, Faqueti L, Rocha LW, Meira NA, Bittencourt CMS, Souza MM et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and wound healing features in animal models treated with a semisolid herbal medicine based on *Aleurites moluccana* L. Willd. Euphorbiaceae standardized leaf extract. **J Ethnopharmacol**. 2012b; 143(1): 355-362. ISSN 1872-7573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].

26. Furaer da Rocha AC. **Desenvolvimento de nanoemulsões contendo extrato de folhas de *Aleurites moluccanus* L. Willd (Euphorbiaceae) com atividade anti-inflamatória tópica**. 168f. Itajaí; 2017. Dissertação de Mestrado [em Ciências Farmacêuticas] - Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI). Itajaí, SC; 2017. [[Link](#)].

27. Brasil. Instituto Nacional de Propriedade Industrial - INPI. **Manifestação sobre invenção, modelo de utilidade, certificado de adição de invenção em 1ª instância**. Número do Processo: PI 0804525-9. Petição 870180164578, 2018.

28. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **RDC Nº 166**, de 24 de julho de 2017. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". D.O.U. Poder Executivo, de 25/07/2017.

29. Cechinel Filho V. **Medicamentos de origem vegetal: atualidades, desafios, perspectivas**. 2ª ed. Editora UNIVALI: Itajaí-SC; 2017. 223p.

Histórico do artigo | Submissão: 17/12/2019 | **Aceite:** 24/08/2020 | **Publicação:** 18/12/2020

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesse.

Como citar este artigo: Bresolin TMB, Silva RML, Meyre-Silva C, Quintão NLM, et al. Desenvolvimento de fitoterápicos a partir das folhas da noqueira-da-índia (*Aleurites moluccanus*): relato de experiência de parceria entre uma Universidade Comunitária e indústrias farmacêuticas nacionais. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2020; 14(4): 538-546. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/935>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

