

# Prospecção Tecnológica de Diterpenos do Tipo Labdano e seus Derivados como Agentes Anticâncer

## *Technologic Prospection of Labdane-Type Diterpenes and their Derivatives as Anticancer Agents*

Jailton de Souza-Ferrari<sup>1</sup>

Wellyson Cavalcante de Oliveira<sup>1</sup>

Bruna Braga Dantas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, Brasil

### Resumo

Diterpenos labdanos são produtos naturais amplamente descritos na literatura científica com potencial farmacológico de interesse biomédico, como atividade anticâncer. Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo examinar a atividade inovativa de diterpenos labdanos como agentes anticâncer. Para isso, realizou-se um levantamento dos pedidos de depósito de patentes nas bases de dados INPI, EPO, WIPO, Derwent Innovations Index e Lens Patents empregando as palavras-chave “*labdane and cancer*”. Os resultados revelaram 28 documentos considerados elegíveis, distribuídos entre distintas plataformas patentárias internacionais com os registros majoritariamente realizados pela China (36%), considerando o período de 1984 a 2021. Essas patentes, segundo a CIP, estão concentradas na categoria A61 (65,06%) e C07 (34,26%). Assim, pode-se inferir que existe pouca atividade inovativa para o uso de labdanos como agentes anticâncer globalmente, nenhuma atividade registrada no Brasil e uma classificação patentária majoritária para aplicações biológicas e químicas, o que sugere uma janela de oportunidade nesse campo de inovação.

Palavras-chave: Labdanos. Patentes. Anticâncer.

### Abstract

Labdanes diterpenes are important natural products and express several pharmacological activities of interest, such as anticancer activity. In this sense, this work examined the innovation potential of labdane-type diterpenes as anticancer agents. For this purpose, a patent search was performed in the databases INPI, EPO, WIPO, *Derwent Innovations Index*, and *Lens Patents* using “*labdane and cancer*” as keywords. The results revealed 28 documents considered eligible, distributed among different international patent platforms, with registrations mainly carried out by China (36%), considering the period from 1984 to 2021. These patents are concentrated in A61 (65.06%) and C07 (34.26%) type categories, according to CIP classification. Thus, it can be inferred that there is little innovative activity for use of labdanes as anticancer agents globally, no activity registered in Brazil, and a majority patent classification for biological and chemical applications, which suggests a window of opportunity in this field of innovation.

Keywords: Labdanes. Patents. Anticancer.

Área Tecnológica: Prospecção. Pesquisa. Inovação.



# 1 Introdução

Desde os seus primórdios, a humanidade interage com o meio ambiente aproveitando os recursos naturais para as mais diversas finalidades. Entre esses recursos, o uso cada vez mais sofisticado da biodiversidade e dos seus insumos químicos e derivados para aplicações terapêuticas constituiu-se como um dos principais marcos da evolução da ciência e da medicina ao longo dos séculos (BARREIRO, 2019).

As plantas medicinais, dotadas de diversas substâncias orgânicas, representam uma das principais fontes para extração de metabólitos de interesse farmacológico e/ou medicinal. Essas substâncias podem ser usadas tanto na mesma forma química que são isoladas da natureza ou como derivados químicos cuidadosamente planejados e preparados a partir dos produtos naturais com intuito de otimizar e/ou investigar às suas atividades biológicas de interesse, tal como, por exemplo, a atividade anticâncer (NEWMAN; CRAGG; SNADER, 2003; NEWMAN; CRAGG, 2016). Dada a importância de produtos naturais no planejamento, no desenvolvimento e na inovação de novos fármacos para aplicações no tratamento de cânceres já se estimava, desde o início do século XXI, que os quimioterápicos derivados de produtos naturais já ocupassem um mercado de mais de 3 bilhões de dólares (BRANDÃO *et al.*, 2010). Sendo assim, chegando-se quase ao fim do primeiro quarto do século XXI, a importância econômica do valor agregado em inovação científica-tecnológica aportada nos quimioterápicos pode ser inferida a partir das estimativas de gastos da ordem de 120 a 150 dólares por hora, dependendo do país considerado, para os ciclos de tratamentos com esses medicamentos (SOHI *et al.*, 2021). Fato esse que certamente encoraja e favorece a pesquisa, o desenvolvimento e a inovação de novas substâncias para inserção nesse mercado promissor.

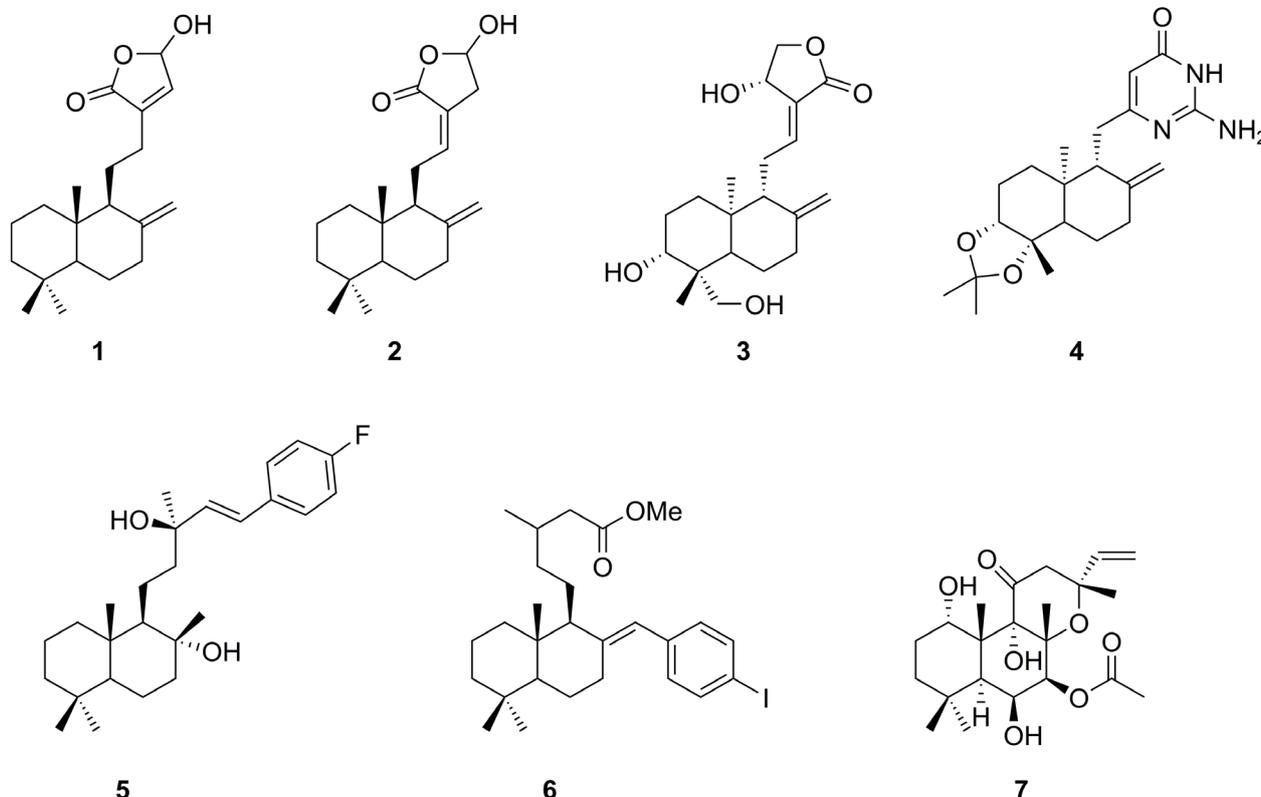
No Brasil, a utilização de espécies vegetais bioativas é anterior ao período colonial, mas um marco importante no registro das espécies medicinais brasileiras foi a chegada dos jesuítas ao país (WALKER, 2013). O Brasil é reconhecido como uma nação que possui uma das maiores diversidades genéticas de vegetais do mundo, com cerca de 55 mil espécies de plantas catalogadas e, apesar disso, tem sido estimado que menos de 8% de toda flora nacional tenha sido adequadamente estudada explorando o potencial farmacológico dos seus produtos naturais (NODARI; GUERRA, 2000). Os produtos naturais de origem vegetal no Brasil e no mundo têm uma importância crucial na descoberta e no processo de desenvolvimento de novos agentes antiproliferativos para composição e ampliação do arcabouço quimioterápico disponível ao combate e tratamento do câncer (NEWMAN, 2016; CRAGG; NEWMAN, 2018).

O câncer tem se estabelecido como uma das principais doenças que acometem a espécie humana, pois as expectativas de morbimortalidade para as próximas décadas já suplantam, até mesmo, as doenças de natureza cardiovasculares (LIMA *et al.*, 2021; FEITOZA; TERRA; GRASSELLI, 2021). Os dados mais atuais indicam que cerca de 79% dos agentes anticâncer disponíveis no mercado têm origem em produtos naturais ou são inspirados nesses produtos, o que impulsiona o desenvolvimento de novas drogas a partir de suas estruturas biologicamente privilegiadas (CRAGG; NEWMAN, 2018). Apesar disso, em função [i] do crescente aumento da incidência de cânceres na população; [ii] do desenvolvimento de resistência de alguns tipos neoplasias malignas a múltiplas drogas; bem como [iii] dos efeitos colaterais severos observados no quadro de saúde de pacientes em tratamentos com drogas convencionais, tem sido

ainda necessário um esforço contínuo na descoberta e no desenvolvimento de novas opções terapêuticas ou de quimioterápicos (DEMAIN; VAISHNAV, 2011).

Diterpenos labdanos são uma importante classe de produtos naturais que têm sido intensivamente estudados quanto ao seu potencial farmacológico como agentes anticâncer. Exemplos notáveis dessa classe de produtos naturais envolvendo estudos de atividade citotóxica/antiproliferativa, ilustrados na Figura 1, incluem as coranarinas do tipo C (**1**) e D (**2**) (SURESH *et al.*, 2010) e mais amplamente o andrografolídeo (**3**) e seus derivados (SHARMA *et al.*, 2017). No contexto internacional, a flora brasileira tem sido uma fonte notável de diversos diterpenos dessa natureza como *Renealmia exaltata* (“pacová-catinga”) (SEKIGUCHI *et al.*, 2001), *Hedychium coronarium* (ENDRINGER *et al.*, 2014), *Stemodia foliosa* (“meladinha”) (SILVA *et al.*, 2008), *Dodonaea viscosa* (“vassoura vermelha”) (OLIVEIRA *et al.*, 2012), *Conchocarpus cyrtanthus* (“orelha de cabra”) (OLIVEIRA *et al.*, 2016) e *Leptohyptis macrostachys* (“alfavaca-brava”) (CAVALCANTI *et al.*, 2021) para circunscrever apenas alguns poucos exemplos. A ampla disponibilidade biológica de espécies vegetais com registros de diterpenos labdanos aliada à grande biodiversidade ainda não explorada em diversos biomas do Brasil, pode oferecer uma oportunidade inovativa importante no desenvolvimento de agentes anticâncer usando essas substâncias como arcabouços moleculares.

**Figura 1** – Exemplos selecionados de promissores diterpenos labdanos e derivados semisintéticos do tipo labdano no desenvolvimento de substâncias com atividade anticâncer: **(1)** Coranarina do tipo C, **(2)** Coranarina D, **(3)** Andrografolídeo, **(4)** Aryl-derivado semisintético andrografolídeo, **(5)** Aril-derivado do sclareol, **(6)** Aril-derivado do ácido labdenoico e **(7)** Forskolina



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2022)

O andrografolídeo (**3**), em especial, é um caso representativo dessa classe de substâncias e dos desafios que a pesquisa por novos agentes anticâncer tem enfrentado no equacionamento do binômio: atividade biológica e biodisponibilidade. Esse diterpeno labdano exibe importantes atividades citotóxicas frente a várias linhagens de células cancerígenas que têm sido atribuídas às suas propriedades antiproliferativa e antioxidante, como também à sua atividade pro-apoptótica (SATYANARAYANA *et al.*, 2004; HARJOTARUNO *et al.*, 2007). Mas, apesar disso, a limitada solubilidade do andrografolídeo em água tem impedido o seu desenvolvimento farmacológico adicional. Essa limitação, por outro lado, tem estimulado a semisíntese e a investigação de novos derivados do andrografolídeo que consigam concatenar a manutenção das propriedades farmacológicas de interesse com a solubilidade adequada para estudos de formulação farmacêutica. Em linha com essa abordagem, pode-se destacar tanto o desenvolvimento de uma série de epóxi-derivados esterificados no C-14 do andrografolídeo (PREET *et al.*, 2014), apresentando exemplos com atividade pronunciada frente ao câncer de rim (linhagem HEK-293) e ao câncer de mama (linhagem MCF-7); como também, exemplos de derivados do tipo ésteres do 14-dehidroxi-11,12,-didehidroandrografolídeo com atividade anticâncer destacada frente às linhagens tumorais A549, DU145, KB e KB-Vin (WEI, 2013).

Ademais, observa-se ainda na Figura 1 aril-derivados semisintéticos destacados em estudos de atividade anticâncer tanto a partir do próprio andrografolídeo como o derivado (**4**) (NANDURI *et al.*, 2004), quanto de outros diterpenos labdanos como o derivado do sclareol (**5**) (BHAT *et al.*, 2015) e o derivado do ácido labdenoico (**6**) (SOUZA-FERRARI *et al.*, 2021), um labdano extraído em grande quantidade de uma espécie da flora brasileira, *Moldenhawera nutans* (DAVID *et al.*, 2007). Esses compostos têm se apresentado como moléculas protótipos (*leads*) para estudos e desenvolvimento de potenciais agentes direcionados ao tratamento de cânceres de pulmão, de próstata (para o caso do derivado **5**) e de leucemia (para o caso do derivado **6**).

Por fim, dos exemplos documentados na Figura 1, a forskolina (**7**) tem alcançado os resultados mais avançados e promissores para uma alternativa de uso medicinal no futuro (SAPIO *et al.*, 2017). A forskolina tem sido obtida, principalmente, a partir das raízes da planta indiana *Coleus forskohlii*, uma espécie usada milenarmente na medicina tradicional hinduísta para o tratamento de diversas desordens de saúde, como hipertensão, eczema, insuficiência cardíaca, asma e, até mesmo, na prevenção de metástases de alguns cânceres (KAVITHA *et al.*, 2010; MURUGESAN *et al.*, 2012). As suas propriedades anticâncer e antiproliferativa, por seu turno, têm sido relacionadas, com base em estudos *in vitro* com linhagens de células de cânceres humanos (de pele, de pulmão, de mama, de estômago e de ossos), principalmente, à sua capacidade de modulação da atividade enzimática da adenilato ciclase, provocando a elevação dos níveis de cAMP que é um importante sinalizador/mediador molecular de processos intra e extracelulares e desempenha um papel crucial na biologia dos cânceres (SAPIO *et al.*, 2017). No entanto, apesar de todos os avanços alcançados no entendimento do seu mecanismo de ação, como também de sua presença no mercado global como um agente nutracêutico em dietas, a forskolina ainda carece de exaustivos estudos clínicos até posicionar-se como um efetivo e seguro agente anticâncer.

Ademais, vale ainda ressaltar, que apesar das bem documentadas atividades anticâncer via estudos *in vitro* a partir de diversos diterpenos labdanos de fontes naturais e/ou de seus derivados semisintetizados, há ainda, contrariamente, um número muito restrito de exemplos de estudos *in vivo* sobre as ações anticâncer dessa classe de substâncias, nos quais se incluem

o andrografolídeo (**3**) e alguns derivados semisintéticos da hispanolona (CAVALLARO *et al.*, 2017). Fato esse que tem limitado, naturalmente, a evolução do processo de desenvolvimento de novos agentes anticâncer a partir dessa classe de substâncias.

Com base na importância da pesquisa de alternativas terapêuticas de combate ao câncer e nas asserções supracitadas sobre a relevância e potencial farmacológico dos labdanos para esse fim, pode-se presumir a importância da transposição e/ou inovação tecnológica para o desenvolvimento de novos fármacos anticâncer tecnologicamente baseados em labdanos, seus derivados químicos ou mesmo em substâncias estruturalmente relacionadas a eles, por exemplo, os seus híbridos moleculares. Em linha com essa perspectiva, o presente estudo propõe realizar uma análise prospectiva de pedidos de patentes sobre diterpenos do tipo labdano e/ou de seus derivados como agentes anticâncer, considerando o panorama nacional e internacional até julho de 2022.

## 2 Metodologia

O estudo de prospecção tecnológica foi realizado com busca de documentos patentários (pedidos de patentes e patentes concedidas) nas seguintes bases de dados: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) no Brasil, da Espacenet desenvolvida pelo Escritório Europeu de Patentes (European Patent Office – EPO), da World Intellectual Property Organization (WIPO, Patentscope), como também das plataformas internacionais de pesquisa de patentes Derwent Innovations Index (CLARIVATE, 2022) e Lens Patents (PENFOLD, 2020).

Para isso, foram utilizados, como descritores, palavras-chaves e/ou termos “*labdane and cancer*” (para as buscas em bases ou plataformas internacionais) e “*labdano e câncer*” (para o banco de dados nacional) nos campos de busca avançada (“*Advanced Search*”), sendo considerados válidos os registros tecnológicos que apresentassem esses termos no título e/ou no resumo. O operador booleano do tipo “*and*” permitiu uma recuperação mais qualificada e assertiva das informações registradas nos bancos de dados e plataformas utilizadas, tendo em vista o uso de algoritmos booleanos de busca por eles empregados (SOBRAL *et al.*, 2018).

Para a identificação e confirmação dos documentos de patentes estabeleceram-se como critérios de inclusão: documentos patentários (pedidos de patentes e patentes concedidas) registrados até julho de 2022, depositados por autores de diversos países e disponibilizados em língua portuguesa ou inglesa. Foram excluídos da amostra: documentos que não estivessem disponíveis integralmente nas bases/plataformas de dados e para os documentos encontrados repetidamente em duas ou mais fontes consultadas, apenas um registro foi considerado.

Por fim, foi realizada a leitura dos resumos dos registros patentários encontrados e, nas situações de decisão de elegibilidade, foi também realizada a leitura completa do trabalho. Para permitir uma análise mais concisa dos dados, os registros foram tabulados utilizando-se o programa GraphPad Prism 7 (versão 7.00, 2016) a partir do qual um conjunto de planilhas e/ou gráficos foram gerados referentes: (i) ao número de patentes por fonte consultada; (ii) aos códigos de classificação internacional de patentes (CIP) (IPC – International Patent Classification); (iii) à distribuição de documentos de patentes pela nacionalidade de origem da autoridade de patente do registro (e/ou jurisdição); e (iv) à evolução anual das solicitações de patentes.

### 3 Resultados e Discussão

Na consulta às bases de dados de patentes, considerando os registros até julho de 2022, do INPI, EPO, WIPO, Derwent e Lens Patents a partir dos termos chaves “*labdane and cancer*” (ou “*labdano e câncer*” para o INPI) citados no título ou resumo, foi possível encontrar um valor absoluto de 0, 15, 8, 7 e 21 registros patentários, respectivamente (Tabela 1). Após análise de duplicidade a partir do título, resumo e numeração do documento registrado, foi possível contabilizar para as bases INPI, EPO, WIPO, Derwent e Lens Patents um valor absoluto de registros equivalente a 0, 8, 7, 5 e 8 documentos patentários, respectivamente (Tabela 1).

**Tabela 1** – Distribuição de pedidos de patentes em cada base de dados

| BASE DE DADOS | NÚMERO DE DOCUMENTOS ENCONTRADOS | NÚMERO DE DOCUMENTOS ELEGÍVEIS |
|---------------|----------------------------------|--------------------------------|
| INPI          | --                               | --                             |
| EPO           | 15                               | 08                             |
| WIPO          | 08                               | 07                             |
| Derwent       | 07                               | 05                             |
| LENS          | 21                               | 08                             |
| <b>Total</b>  | 51                               | 28                             |

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2022)

O panorama geral do mapeamento patentário deste trabalho mostrou claramente que há uma lacuna de registros de pedidos de patentes sobre a temática “*labdano e câncer*” no INPI, o que pode estar relacionado a um baixo interesse da comunidade científica e tecnológica nacional, tanto pública como privada, na exploração inovativa e comercial dessa temática ou, ainda, em uma dificuldade estrutural de incentivo ou de estratégia na transposição tecnológica dos achados científicos nesse campo de interesse para pedidos de patentes. A última asserção, com efeito, parece ter mais conexão com a realidade, dado que o Brasil tem uma das maiores biodiversidades do planeta e uma pesquisa em Química dos Produtos Naturais bastante ativa e fortemente produtiva (VALLI *et al.*, 2018; VALLI; BOLZANI, 2019). Outros estudos de prospecção tecnológica sobre produtos de origem vegetal e/ou de outros produtos naturais bioativos também detectaram uma baixa representatividade na varredura de registros de patentes no INPI quando comparados com os dados disponíveis em plataformas internacionais e/ou transnacionais (DE SOUSA *et al.*, 2022; LIMA *et al.*, 2021).

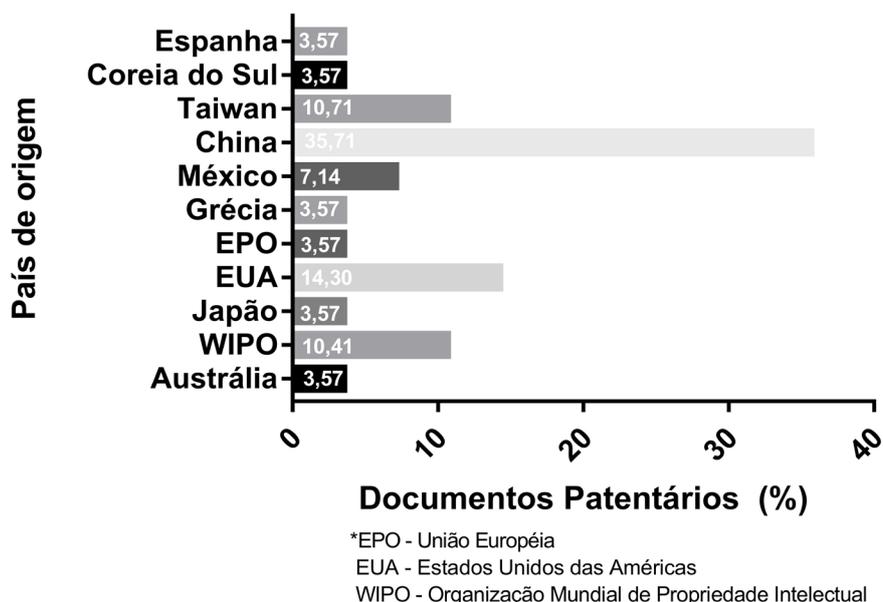
No contexto da prospecção tecnológica deste trabalho (Tabela 1), foi possível observar o maior número de registros patentários em uma plataforma tecnológica internacional – Lens Patents. Apesar de alguns dos registros achados – exatamente 13 dos 21 registros descritos – também serem duplicados em outras bases de escopo jurisdicional mais específico, a Lens Patents mostrou-se bastante abrangente para os descritores empregados nesta prospecção. Fato esse que reforça a importância do desenvolvimento e da exploração de plataformas de literatura tecnológica, a exemplo da Lens Patents, como ferramentas internacionais de busca rápida, eficiente e abrangente de informações tecnológicas certificadas.

A distribuição de documentos patentários como patentes concedidas, patentes pendentes e patentes descontinuadas a partir da pesquisa usando-se apenas “*labdane*” (apenas para título

ou resumo) como termo-chave na Lens Patents, em julho de 2022, alcançou cerca de 251 registros. Uma distribuição de registros aproximadamente 12 vezes maior do que aquela obtida para os termos-chave “*labdane and cancer*” (21 registros) na mesma plataforma. Os registros encontrados documentam usos em várias frentes de aplicação, como: uso cosmético para clareamento de pele e cabelo; ação imunomoduladora; tratamento de reações alérgicas; atividade de inibição da prolactina; ação imunoestimulante para tratamento de doenças infecciosas; tratamento de resfriados; e métodos de preparação de derivados para usos farmacêuticos. Essa diversidade de aplicações biomédicas/farmacêuticas encontradas para labdanos na literatura tecnológica, em certa extensão, atestam o potencial e o interesse de investigar-se substâncias dessa natureza para o desenvolvimento de produtos comerciais químico-farmacêuticos de alto valor tecnológico e econômico.

Da investigação dos pedidos de depósitos de patentes por país de origem nos bancos de dados consultados com os termos-chave “*labdane and cancer*” (ou “*labdano e câncer*” no INPI), observou-se que a maior percentagem de pedidos de depósitos foi da China com quase 36% (10 pedidos) do total dos registros levantados (Gráfico 1). Em seguida, os Estados Unidos da América, com um pouco mais de 14% (4 pedidos) dos registros de pedidos, foi o país que se apresentou com o segundo lugar. Os demais países e/ou confederações com registros de pedidos (Espanha, Coreia do Sul, Grécia, EPO, Japão e Austrália) apresentaram, cada um deles, menos de 4% (1 pedido) dos registros, ao passo que o México, Taiwan e a confederação WIPO (Organização Mundial de Propriedade Intelectual em português) apresentaram, respectivamente, 7,14% (2 pedidos), 10,71 (3 pedidos) e 10,41% (3 pedidos) dos registros encontrados (Gráfico 1).

**Gráfico 1** – Percentual da distribuição dos pedidos de patentes por país de origem, considerando todos os documentos elegíveis



Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2022)

A China destaca-se por pedidos de patentes relacionadas, principalmente, a processos que exploram não somente o potencial anticâncer de substâncias do tipo labdano, mas que também demonstram métodos de extração e/ou derivatização química desses produtos naturais de interesse.

Um primeiro exemplo dessa abordagem, entre os registros encontrados a partir da China, é o processo CN111606801 depositado em 2020, por uma universidade chinesa e que ainda se encontra em tramitação, cujo título é “*Split-ring labdane diterpenoid compound as well as separation method and application*”. Esse registro é um pedido de patente que versa sobre o processo de extração e isolamento simples e de baixo custo de novos compostos do tipo labdano a partir da espécie *Callicarpa nudiflora* que demonstraram, por sua vez, importantes atividades inibitórias frente a linhagens de células humanas de cânceres de ovário, gástrico e de fígado, o que potencializaria os seus usos como candidatos a preparações farmacêuticas e/ou agentes anticâncer. Um segundo exemplo do conjunto de pedidos de registros chineses nesse campo de inovação é o processo CN105669415 depositado em 2016 a partir de uma universidade daquele país. O registro trata-se de um pedido de patente intitulado “*Method for extracting and separating labdane diterpenes from Himalayan mayapple fruit and application thereof*”, que reivindica inovação para um processo de extração e separação em alta pureza de diterpenos labdanos dos frutos da espécie *Himalayan mayapple* para aplicação dessas substâncias na preparação de drogas para tratamento de cânceres humanos de mama e de fígado.

Os Estados Unidos da América, segundo colocado em número de pedidos de patentes nos registros pesquisados, têm, por seu turno, duas abordagens características em seus registros. Os seus pedidos, em geral, ou tratam de patentes de produtos de formulação farmacêutica para terapia ou prevenção de câncer ou tratam de patentes de processos de preparação de compostos do tipo labdano para estudos farmacológicos de tratamentos de cânceres.

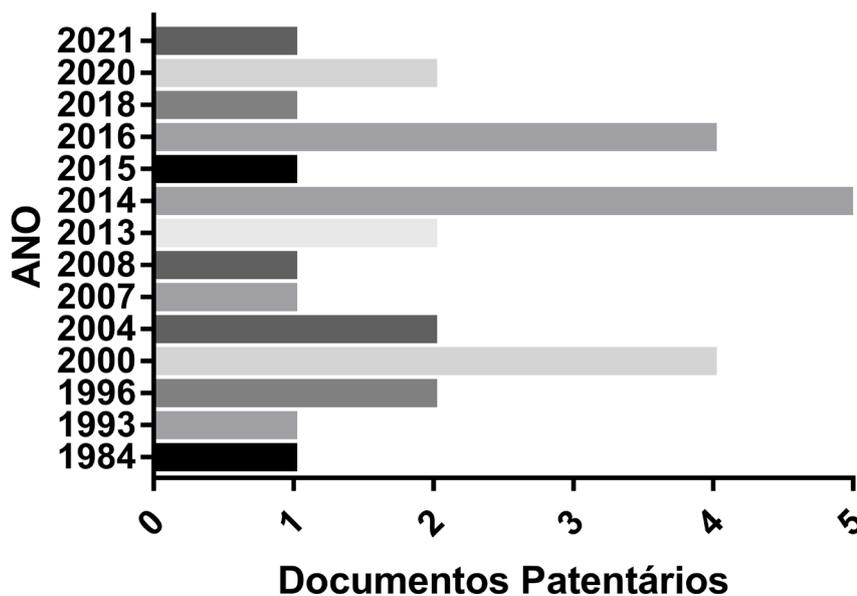
Um primeiro exemplo dessas abordagens, entre os registros encontrados a partir dos EUA, é o processo US20080226571A1, registrado em 2007 e concedido em 2008, cujo título é “*Compositions and methods to effect enhanced photoprotection Against UV A and UV B induced damage of human skin*”. A patente trata de produtos de formulação farmacêutica baseados no uso da de acetilforskolina (diterpeno labdano) como um só ativo da formulação ou em combinação com a isoforskolina (diterpenos labdano) com efeito foto-protetivo relevante para linhagens de células de queratinócitos humanos (HaCaT) frente a radiações danosas do tipo UV A e UV B. Um segundo exemplo, em linha com os pedidos registrados nos EUA, é o processo US20160046593A1, registrado em 2014 e publicado em 2016, que é intitulado como “*Preparation of Ambrox from Labdanes of Dysoxylum hongkongense, and the Preparation of New Diterpenoids from Dysoxylum hongkongense*”. O pedido de patente, resumidamente, reivindica: (i) o processo de extração e isolamento a partir da espécie *Dysoxylum hongkongense* de oito diterpenos labdanos denominados Disongensinas A-H; (ii) a inovação pelo preparo de um derivado químico da Disongensina A (diterpeno labdano) para usos, principalmente, na indústria de perfumarias; e, por fim, (iii) a determinação das propriedades anticâncer, anti-inflamatória e antiviral dos diterpenos Disongensinas A-H que consubstanciaríamos os seus usos em preparações farmacêuticas e/ou drogas pela indústria químico-farmacêutica.

O Brasil, tanto em sua própria jurisdição nacional, representada pelo INPI, quanto nas confederações de jurisdição transnacional e internacional pesquisadas, como a EPO e a WIPO, respectivamente, não possui, até o presente momento, nenhum registro de pedido de patente reivindicando o uso de labdanos para tratamento de cânceres.

Em relação à distribuição anual dos pedidos de depósitos de patentes para os termos-chave “*labdane and cancer*” nas plataformas internacionais (ou “*labdano e câncer*” no INPI), observou-se que o primeiro registro de pedido de patentes data de 1984 e há uma descontinuidade até o

ano 1993, quando há o registro de um novo pedido (Gráfico 2). Os anos de 1996, 2004, 2013 e 2020 registraram, cada um deles, a solicitação de dois pedidos de patentes, caracterizando uma discreta atividade na literatura tecnológica de propostas de labdanos para tratamentos de cânceres. Fato semelhante também transcorreu nos anos 2007, 2008, 2015, 2018 e 2021 com o registro de apenas um pedido de patente em cada um desses anos. Os anos 2000 (com quatro pedidos de patentes), 2014 (com cinco pedidos de patentes) e 2016 (com quatro pedidos de patentes), por outro lado, foram aqueles que concentraram o maior número de registros de produção bibliográfica tecnológica vinculada à exploração, por diferentes meios, de diterpenos labdanos para usos em terapias de cânceres (Gráfico 2). Esses pedidos se caracterizaram, de modo geral, tanto pelo desenvolvimento de processos eficientes de extração, isolamento e purificação de diterpenos labdanos já com reconhecidas propriedades anticâncer a partir de diferentes fontes naturais; como também a partir de sucessivas transformações químicas que mediaram a formação de novos derivados químicos semissintéticos de diterpenos labdanos com atividades farmacológicas de interesse para o preparo de formulações farmacêuticas para o combate de diversos tipos de cânceres.

**Gráfico 2** – Distribuição dos pedidos de patentes por ano, considerando todos os documentos elegíveis



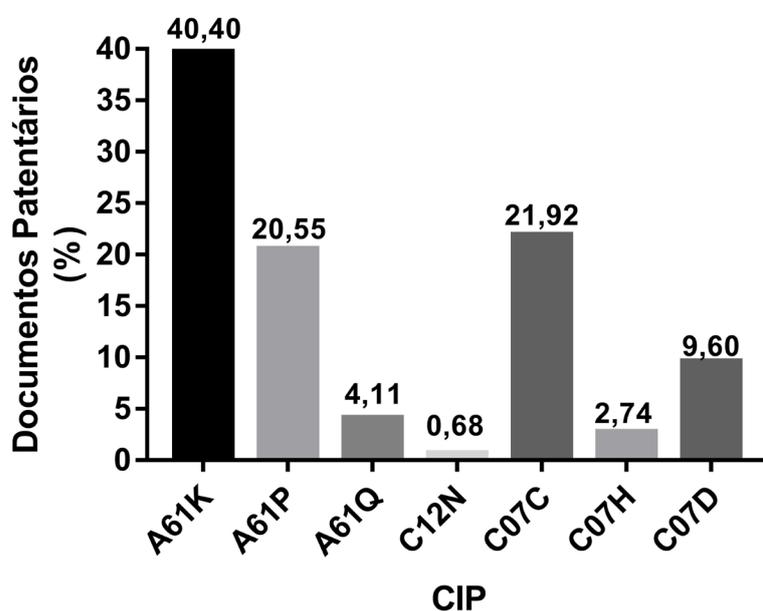
Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2022)

Diterpenos do tipo labdano começaram a ser estudados quanto às suas propriedades anticânceres, pelo menos, desde o início da década de 1990 do século passado (MALOCHETGRIVOIS *et al.*, 1992), mas de forma cadenciada e sem um volume muito expressivo de publicações científicas. No entanto, nas primeiras décadas século XXI, os labdanos, juntamente com outros tipos de diterpenos, em função da descoberta de algumas de suas propriedades anticâncer mediadas por múltiplos mecanismos celulares sinérgicos e/ou isolados como apoptose, autofagia, interrupção de ciclo celular, estresse oxidativo, efeitos sobre angiogênese, efeitos sobre a proliferação e diferenciação celular, entre outros, têm experimentado intensas investigações pré-clínicas focadas no entendimento das bases biomoleculares que respaldam as respostas promissoras dessas substâncias como alternativas futuras a terapias oncológicas (ACQUAVIVA *et al.*, 2022; ISLAM, 2017). Coincidentemente à intensificação dos estudos científicos reportando

as atividades antiproliferativas, citotóxicas e mecanismos celulares de ação anticâncer relacionados aos labdanos, também emergiram na literatura tecnológica, mesmo que de modo mais discreto, registros a partir dos anos 2000 de pedidos de patentes com menor espaço de tempo de um registro para outro (Gráfico 2). Essa coincidência de temporalidade, em particular, pode sugerir que os estudos científicos mais recentes dessas substâncias no campo de propriedades anticâncer possam ter sido, pelo menos em alguma medida, os reais indutores das inovações relatadas na literatura tecnológica mais atual relacionada a labdanos como agentes anticâncer, em franco contraste com a pouca atividade inovativa do século XX nessa temática (Gráfico 2).

Neste estudo, foi considerado ainda a Classificação Internacional de Patentes (CIP) que representa um sistema internacional de classificação de patentes que auxilia a investigação e a análise das inovações tecnológicas registradas nos pedidos de patentes. Uma análise baseada no sistema CIP dos dados obtidos neste estudo (Gráfico 3) constatou que a maior parte dos documentos patentários concentrou-se, principalmente, em duas grandes categorias: (i) A61 (65,06%), relativa a preparações para fins médicos, odontológicos e veterinários, ou sanitários, ou de higiene, ou mesmo para cosméticos; e (ii) C07 (34,26%), relativa a compostos acíclicos, carbocíclicos, heterocíclicos, açúcares, nucleotídeos, nucleosídeos e ácidos nucléicos. A categoria C12, representada na subcategoria C12N, relativa a temas como composição de microrganismos, foi também identificada nos dados levantados, mas com uma menção minoritária de apenas 0,68%.

**Gráfico 3** – Percentual da distribuição dos pedidos de patentes por área baseado na Classificação Internacional de Patentes (CIP), considerando todos os documentos elegíveis



A61k - Preparações para fins médicos, dentários ou sanitários

A61P - Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais

A61Q - Uso específico de cosméticos ou preparações similares para WC

C12N - Microorganismos ou enzimas, suas composições, propagar, preservar ou manter microorganismos, mutação ou engenharia genética, mídia cultural

C07C - Compostos acíclicos ou carbocíclicos

C07H - Açúcares e seus derivados; nucleotídeos; nucleosídeos; ácidos nucléicos

C07D - Compostos heterocíclicos

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2022)

A análise conjunta das categorias/subcategorias da CIP que estão inclusas nos documentos patentários levantados neste estudo permitiu perceber que a maior parte deles estão inseridos nas subcategorias do tipo A61K (40,40%), A61P (20,55%) e C07 (21,92%) (Gráfico 3). Fato esse que está em linha com tema de interesse e prospecção deste trabalho e que se insere, do ponto de vista da inovação tecnológica, na produção de novos compostos químicos orgânicos com atividades terapêuticas para finalidades médicas. Nesse sentido, as patentes analisadas referem-se, majoritariamente, à proposição de diferentes compostos do tipo labdanos como agentes anticânceres para potencial uso médico. Ademais, esses achados estão em linha com outros estudos de prospecção tecnológica de fitoprodutos, presentes no Brasil, que se concentram nas categorias de patentes relacionadas a aplicações médicas (CARVALHO *et al.*, 2020; PATEL *et al.*, 2018).

Do ponto de vista específico dos pedidos de depósito de patentes levantados e inclusos nas categorias/subcategorias majoritárias da CIP neste trabalho (série A61K e A61P), pode-se destacar, representativamente, os processos de patentes já concedidas com os identificadores GR1004988B e KR20190141554A. Ambos os processos tratam de formulações farmacêuticas baseadas no efeito associativo entre diterpenos do tipo labdano e outras substâncias químicas para usos em tratamentos de câncer. O depósito de origem grega, GR1004988B, registrado em 2004 e concedido em 2005, intitulado de “*Liposomal Formulation Comprising Phospholipids, Lipids and a Labdane-Type Diterpene*”, é um processo que reivindica uma proposta inovadora de composição lipossomal compreendida pela mistura de um fosfolípido, um ou mais lipídios e um diterpeno labdano para uso em composições farmacêuticas adequadas para o tratamento de alguns tipos de cânceres. Já o processo de origem sul-coreana, KR20190141554A, publicado em 2019 e concedido em 2021, registrado como “*Pharmaceutical composition for preventing and treating cancer*”, versa sobre uma composição farmacêutica capaz de inibir a proliferação ou o crescimento de células-tronco cancerosas e mesmo de aumentar a sensibilidade de pacientes a outras drogas com ação anticâncer, tendo como componentes ativos diterpenos do tipo labdano e um sal de lítio.

## 4 Considerações Finais

A prospecção tecnológica dos documentos patentários relacionados a diterpenos do tipo labdanos como agentes anticâncer mostrou que há um fluxo ainda discreto de pedidos de depósitos de patentes relacionados ao tema de interesse neste estudo, sobretudo a partir do século XXI. Foram encontrados 28 documentos considerados elegíveis, distribuídos entre distintas plataformas patentárias internacionais, como EPO, WIPO, Derwent e Lens Patents.

Os registros patentários averiguados foram majoritariamente registrados pela China (36%) tendo, em seguida, participações menores dos Estados Unidos da América (14%), de Taiwan (10,71%), da WIPO (10,41%) e do México (7,14%) no período de 1984 a 2021. Sendo importante ressaltar que, em decurso temporal, o depósito de patentes não foi realizado de modo contínuo, havendo uma maior concentração dos registros patentários durante os intervalos entre 1996 e 2004 e entre 2013 e 2020.

A grande maioria dos documentos patentários encontrados na prospecção foi categorizada, segundo a CIP, para aplicações médicas, odontológicas, veterinárias, sanitárias, de higiene e para

cosméticos incluídas nas categorias A61K, A61P e A61Q. As aplicações químicas relatadas nos documentos foram associadas, por sua vez, a compostos acíclicos, carbocíclicos, heterocíclicos, açúcares, nucleotídeos, nucleosídeos e ácidos nucléicos e incluídas nas categorias C12N, C07C, C07H e C07D.

Todos os registros de depósitos de patentes identificados foram encontrados exclusivamente nas bases internacionais pesquisadas, não tendo sido observado nenhum pedido de patente com as palavras-chave empregadas na base do INPI do Brasil. Essa última observação pode ser considerada um alerta importante quanto ao subdimensionado do enorme potencial em produtos naturais que o Brasil possui e, ao mesmo tempo, pode constituir-se em um estímulo significativo para que pesquisadores nacionais se dediquem a converterem e a comunicarem previamente os achados científicos de valor inventivo dessa classe de substâncias em informações tecnológicas de interesse farmacológico, médico e industrial por meio do registro de pedidos de depósito de patentes.

## 5 Perspectivas Futuras

Em uma visão de perspectiva a partir do objeto da prospecção tecnológica deste trabalho, notou-se que há uma clara necessidade de ampliar esforços para a transposição dos achados científicos no campo de uso de diterpenos do tipo labdanos para terapias de combate ao câncer. Tendo em vista que há uma extensa documentação científica na literatura sobre estudos nesse campo de interesse, mas ainda com pouca reversibilidade desses esforços no registro de propriedade intelectual. A alta letalidade do câncer e, por consequência, os grandes custos associados às suas diferentes formas de tratamento devem ser vistos como forças motrizes importantes pelas autoridades de saúde pública e atores econômicos globais na extensão de investimentos para transposição desses achados científicos o que favoreceria, adicionalmente, a competitividade comercial, o retorno financeiro para a pesquisa básica e aplicada e o desenvolvimento e melhoramento de tecnologias para terapias anticâncer.

Os aspectos supracitados são ainda, especialmente, mais acentuados no Brasil, que, ao contrário de grandes líderes econômicos, como a China e o EUA, já detentores dos maiores percentuais de pedidos de patentes, não possui, até o presente momento, nenhum registro de propriedade intelectual concernente ao uso de diterpenos do tipo labdano como agentes anti-câncer a despeito de possuir um dos maiores mananciais químicos de produtos naturais a partir da maior biodiversidade vegetal documentada no planeta.

## Referências

ACQUAVIVA, R. *et al.* Advances on natural abietane, labdane and clerodane diterpenes as anti-cancer agents: Sources and mechanisms of action. **Molecules**, [s.l.], v. 27, n. 15, p. 4.791-4.791, 2022.

BARREIRO, E. J. What is hidden in the biodiversity? The role of natural products and medicinal chemistry in the drug discovery process. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], v. 91, n. 3, p. e20190306, 2019.

BHAT, K. A. *et al.* Design and synthesis of antitumour Heck coupled sclareol analogues: Modulation of BH3 family members by SS-12 in autophagy and apoptotic cell death. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 58, n. 8, p. 3.432-3.444, 2015.

BRANDÃO, H. N. *et al.* Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, [s.l.], v. 33, n. 6, p. 1.359-1.369, 2010.

CARVALHO, A. A. *et al.* Análise prospectiva com ênfase científica e tecnológica do gênero *Erythrina* (Fabaceae). **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 13, n. 3, p. 759-759, 2020.

CAVALCANTI, A. B. S. *et al.* A new labdane diterpene from aerial segments of *Leptohyptis macrostachys* (L' Hérít.) Harley & J.F.B Pastore. **Phytochemistry Letters**, [s.l.], v. 43, p. 117-122, 2021.

CAVALLARO, V. *et al.* Semisynthetic esters of 17-hydroxycativic acid with *in vitro* cytotoxic activity against leukemia cell lines. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, [s.l.], v. 40, n. 11, p. 1.923-1.928, 2017.

CLARIVATE. **Plataforma Web of Science**: Derwent Innovations Index. 2022. Disponível em: <https://clarivate.libguides.com/webofscienceplatform/dii>. Acesso em: 14 mar. 2022.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural products as sources of anticancer agents: Current approaches and perspectives. In: FILHO, V. C. (ed.). **Natural products as source of molecules with therapeutic potential**. Cham (Suíça): Springer, 2018. p 309-331.

DAVID, J. P. *et al.* New triterpene and antibacterial labdanoic acid derivatives from *Moldenhawera nutans*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 18, n. 8, p. 1.585-1.589, 2007.

DE SOUSA, A. K. *et al.* Sinergismo do licopeno e outras drogas contra o câncer: uma prospecção tecnológica. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 15, n. 3, p. 993-1.006, 2022.

DEMAIN, A. L.; VAISHNAV, P. Natural products for cancer chemotherapy. **Microbial Biotechnology**, [s.l.], v. 4, p. 687-699, 2011.

ENDRINGER, D. C. *et al.* Cancer chemoprevention activity of labdane diterpenes from rhizomes of *Hedychium coronarium*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 408-412, 2014.

FEITOZA, L. Q.; TERRA, F. de S.; GRASSELLI, C. da S. M. Plantas medicinais e seus compostos com potencial terapêutico no tratamento do câncer: Revisão integrativa. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 67, n. 1, p. e-031114, 2021.

HARJOTARUNO, S. *et al.* Apoptosis inducing effect of andrographolide on TD-47 human breast cancer cell line. **African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 345-351, 2007.

ISLAM, M. T. Diterpenes and their derivatives as potential anticancer agents. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 31, n. 5, p. 691-712, 2017.

KAVITHA C. *et al.* *Coleus forskohlii*: A comprehensive review on morphology, phytochemistry and pharmacological aspects. **Journal of Medicinal Plants Research**, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 278-285, 2010.

LIMA, G. de A. *et al.* Prospecção Científica e Tecnológica do Gênero *Bauhinia* L. (Fabaceae). **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 14, n. 11, p. 111-124, 2021.

- MALOCHETGRIVOIS, C. *et al.* Effects invitro of 2 marine substances, chlorolissoclimide and dichlorolissoclimide, on a non-small-cell bronchopulmonary carcinoma line (NSCLC-N6). **Anti-Cancer Drug Design**, [s.l.], v. 7, p. 493-502, 1992.
- MURUGESAN, S. *et al.* Bioactivity of root hexane extract of *Coleus forskohlii* Briq. Labiatae: GC/MS/MS characterization and identification. **European Journal of Experimental Biology**, [s.l.], v. 2, n. 5, p. 1.469-1.473, 2012.
- NANDURI, S. *et al.* Novel routes for the generation of structurally diverse labdane diterpenes from andrographolide. **Tetrahedron Letters**, [s.l.], v. 45, n. 25, p. 4.883-4.886, 2004.
- NEWMAN, D. J. Natural product-derived drugs based on  $\alpha$ -Adrenergic agents and nucleosides. **Journal of Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 27, n. 8, p. 1.320-1.333, 2016.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 66, p. 1.022-1.037, 2003.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.
- NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Biodiversidade: Aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* (ed.). **Farmacognosia: Da planta ao medicamento**. Porto Alegre; Florianópolis: EdUFRGS; EdUFSC, 2000. p. 11-24.
- OLIVEIRA, S. Q. de *et al.* Isolation of three new ent-labdane diterpenes from *Dodonaea viscosa* Jacquin (*Sapindaceae*): Preliminary evaluation of antiherpes activity. **Phytochemistry Letters**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 500-505, 2012.
- OLIVEIRA, L. S. S. de *et al.* Two new labdane-type diterpenoids and others compounds from *Conchocarpus cyrtanthus* (Rutaceae). **Revista Virtual de Química**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 87-96, 2016.
- PATEL, N.F. *et al.* Prospecção tecnológica sobre atividades biológicas e processos tecnológicos do gênero *Baccharis* com base no depósito de patentes. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 11, n. 2, p. 628-628, 2018.
- PENFOLD, R. Using the Lens database for staff publications. **Journal Medical Library Association**, [s.l.], v. 108, n. 2, p. 341–344, 2020.
- PREET, R. *et al.* Synthesis and biological evaluation of andrographolide analogues as anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 85, p. 95-106, 2014.
- SAPIO, L. *et al.* The natural cAMP elevating compound forskolin in cancer therapy: Is it time? **Journal of Cellular Physiology**, [s.l.], v. 232, p. 922-927, 2017.
- SATYANARAYANA, C. *et al.* DRF 3188 a novel semi synthetic analog of andrographolide: cellular response to MCF-7 breast cancer cells. **BMC Cancer**, [s.l.], v. 4, n. 26, p. 1-8, 2004.
- SEKIGUCHI, M. *et al.* Pacovatinins A–C, New labdane diterpenoids from the seeds of *Renealmia exaltata*. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 64, n. 8, p. 1.102-1.106, 2001.
- SHARMA, V. *et al.* Anticancer potential of labdane diterpenoid lactone “andrographolide” and its derivatives: a semi-synthetic approach. **Phytochemistry Reviews**, [s.l.], v. 16, p. 513-526, 2017.

SILVA, L. L. D. da *et al.* Antibacterial activity of labdane diterpenoids from *Stemodia foliosa*. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 71, n. 7, p. 1.291-1.293, 2008.

SOBRAL, N. V. *et al.* Estratégia para a recuperação de informação científica sobre as doenças tropicais negligenciadas: análise comparativa da Scopus, PubMed e Web of Science. **Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud**, Havana, Cuba, v. 29, n. 1, p. 35-53, 2018.

SOHI, G. K. *et al.* The cost of chemotherapy administration: a systematic review and meta-analysis. **The European Journal of Health Economics**, [s.l.], v. 22, p. 605-620, 2021.

SOUZA-FERRARI, J. de *et al.* A late-stage diversification via Heck-Matsuda arylation: Straightforward synthesis and cytotoxic/antiproliferative profiling of novel aryl-labdane-type derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 52, p. 128393, 2021.

SURESH, G. *et al.* Two new cytotoxic labdane diterpenes from the rhizomes of *Hedychium coronarium*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 20, p. 7.544-7.548, 2010.

VALLI, M. *et al.* The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 763-778, 2018.

VALLI, M.; BOLZANI, V. S. Natural products: Perspectives and challenges for use of Brazilian plant species in the bioeconomy. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 3, p. e20190208, 2019.

WALKER, T. D. The medicines trade in the Portuguese Atlantic World: acquisition and dissemination of healing knowledge from Brazil (c. 1580-1800). **Social History of Medicine**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 403-431, 2013.

WEI, S. *et al.* Discovery of novel andrographolide derivatives as cytotoxic agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 23, p. 4.056-4.060, 2013.

## Sobre os Autores

### Jailton de Souza-Ferrari

E-mail: jailtonferrari@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7757-7209>

Doutor em Química Orgânica pela Universidade Federal da Bahia em 2007.

Endereço profissional: Departamento de Química, CCEN, UFPB, Cidade Universitária, s/n, Campus I, Castelo Branco, João Pessoa, PB. CEP: 58051-900.

### Wellyson Cavalcante de Oliveira

E-mail: wellysonquimica@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6239-7977>

Graduado em Química pela Universidade Federal da Paraíba em 2020.

Endereço profissional: Departamento de Química, CCEN, UFPB, Cidade Universitária, s/n, Campus I, Castelo Branco, João Pessoa, PB. CEP: 58051-900.

## **Bruna Braga Dantas**

*E-mail:* bruna.braga@professor.ufcg.edu.br

*ORCID:* <https://orcid.org/0000-0001-8807-1601>

Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal da Paraíba em 2018.

Endereço profissional: Unidade Acadêmica de Saúde, CES, UFCG, Sítio Olho D'água da Bica, Cuité, PB. CEP: 58175-000.