

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
COORDENAÇÃO DOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE DITERPENOS DO TIPO  
LABDANO E SEUS DERIVADOS COMO AGENTES  
ANTICÂNCER**

**Aluno: Wellyson Cavalcante de Oliveira**

**Orientador: Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari**

**JOÃO PESSOA  
Dezembro/2020.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
COORDENAÇÃO DOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE DITERPENOS DO TIPO  
LABDANO E SEUS DERIVADOS COMO AGENTES  
ANTICÂNCER**

**Wellyson Cavalcante de Oliveira**

**Orientador: Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari**

Monografia apresentada à COORDENAÇÃO DOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharelado em Química.

**JOÃO PESSOA  
Dezembro/2020.**

O48p Oliveira, Wellyson Cavalcante de.

Prospecção tecnológica de diterpenos do tipo labdano e seus derivados como agentes anticâncer / Wellyson Cavalcante de Oliveira. - João Pessoa, 2020.

58 f. : il.

Orientação: Jailton de Souza Ferrari.

Monografia (Graduação/Bacharelado em Química) - UFPB/CCEN.

1. Labdanos. 2. Prospecção tecnológica. 3. Plantas medicinais. 4. Anticâncer. I. Ferrari, Jailton de Souza. II. Título.

UFPB/CCEN

CDU 547.9(043.2)

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
COORDENAÇÃO DOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

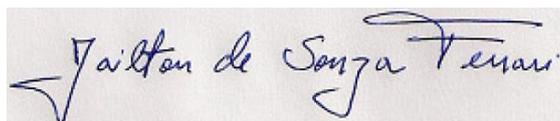
**Wellyson Cavalcante de Oliveira**

**Orientador: Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari**

Monografia apresentada a COORDENAÇÃO DOS CURSOS DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA, como requisito à obtenção do grau de bacharelado em Química.

Data da defesa: 14/12/2020

**BANCA EXAMINADORA:**



---

**Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari**  
**Departamento de Química – UFPB (Orientador)**



---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Bruna Braga Dantas**  
**Unidade Acadêmica de Saúde – UFCG (Avaliador 1)**



---

**Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior**  
**Departamento de Química – UFPB (Avaliador 2)**

*Ainda que eu tenha o dom de profecia e saiba todos os mistérios e todo o conhecimento, e tenha uma fé capaz de mover montanhas, mas não tiver amor, nada serei. **1 Coríntios 13:2***

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado força em vários momentos difíceis durante a minha jornada de estudos durante o curso, que me guiou nas minhas viagens de ida para a universidade e retorno para casa. Cheguei a esse momento tão especial graças a sua força.

Aos meus familiares que sempre estiveram comigo ajudando em tudo que eu precisava e no eles podiam me ajudar financeiramente, emocionalmente e com palavras de conforto nos momentos de aflição. Especialmente aos meus pais e ao meu irmão Luiz Wallamy Cavalcante de Oliveira, que sempre me aconselhou e ajudou a resolver os meus problemas mais complicados.

Aos colegas da universidade que dedicavam juntamente comigo horas e horas de estudo, tirando dúvidas em debates acerca do assunto em questão e sempre me dando força que mais uma batalha iria vencer.

Ao meu orientador o professor Jailton de Souza Ferrari por ter me apoiado e por total dedicação na orientação deste trabalho de conclusão de curso, sempre atencioso e bastante compreensivo me incentivando e acompanhando a realização deste trabalho.

A todos aqueles que de certa forma contribuíram para a minha formação, e realização deste trabalho de conclusão de curso.

## RESUMO

No mundo moderno, estudos relacionados à produção de fármacos têm sido bastante relacionados à investigação de plantas medicinais em função das diversas substâncias de interesse farmacológico nelas encontradas como, por exemplo, os terpenoides que são uma das classes de produtos naturais mais difundidas. Os terpenoides são constituídos de diferentes subclasses como os monoterpenos, os diterpenos, os triterpenos e os tetraterpenos. Os diterpenos constituem-se em uma classe de terpenos com vinte átomos de carbonos e diferentes arranjos dos esqueletos hidrocarbônicos. Dentre as diversas classes de diterpenos existentes, o presente trabalho deteve-se a averiguar apenas o potencial tecnológico de diterpenos do tipo labdanos e seus derivados como agentes anticâncer a partir de um levantamento dos registros de depósitos de patentes no período de 2010 até 2020. A prospecção tecnológica foi realizada nas bases (INPI, EPO e WIPO). Nessas bases tecnológicas de informações foram encontrados 50 pedidos de depósitos de patentes relacionadas ao assunto em análise, desses totais de pedidos o maior número foi depositado na base europeia. O baixo índice de depósitos de patentes relacionadas ao aproveitamento tecnológico/farmacológico de diterpenos do tipo labdanos e seus derivados às terapias anticâncer é bastante contrastante com o volume de informações científicas relacionadas ao tema, o que pode sugerir que há um campo ainda a ser explorado na conversão do conhecimento científico em conhecimento tecnológico para esta classe de substâncias.

Palavras chave: labdanos; prospecção tecnológica; plantas medicinais; anticâncer.

## **ABSTRACT**

In the modern world, studies related to the production of drugs have been closely related to the investigation of medicinal plants due to the various substances of pharmacological interest found in them, such as, for example, terpenoids, which are one of the most widespread classes of natural products. Terpenoids are made up of different subclasses such as, for example, monoterpenes, diterpenes, triterpenes and tetraterpenes. Diterpenes are a class of terpenes with twenty carbon atoms that have different arrangements of hydrocarbon skeletons. Among the various classes of existing diterpenes, the present work has only investigated the technological potential of labdanes diterpenes and their derivatives as anticancer agents based on a survey of patent filings in the period from 2010 to 2020. Technological prospecting was performed at the bases (INPI, EPO and WIPO). In these technological information bases, the results show few patents related to the subject under analysis, including in the Brazilian database, no results were listed in the research for the investigated period. The low rate of patent filings related to the technological / pharmacological use of labdane-type diterpenes and their derivatives to anticancer therapies is quite contrasting with the volume of scientific information related to the topic, which may suggest that there is still a field to be explored in the conversion of scientific knowledge into technological knowledge for this class of substances.

**Keywords:** labdanes; technological prospecting; medicinal plants; anticancer.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Representação estrutural do Isopreno .....	12
<b>Figura 2.</b>	Representação dos compostos monoterpene e sesquiterpeno .....	12
<b>Figura 3.</b>	Estrutura de um típico diterpeno labdênico .....	18
<b>Figura 4.</b>	Estrutura do ácido labd-8(20)-en-15-óico .....	19
<b>Figura 5.</b>	Estrutura do derivado de um ácido labdênico .....	19
<b>Figura 6.</b>	Análise da distribuição anual de depósitos de patentes no banco europeu (EPO) .....	23
<b>Figura 7.</b>	Patentes depositadas por país no banco europeu (EPO) .....	24
<b>Figura 8.</b>	Patentes por código de classificação internacional na base de dados europeia (EPO) .....	25
<b>Figura 9.</b>	Análise da distribuição anual de depósitos de patentes no banco de dados mundial (WIPO) .....	26
<b>Figura 10.</b>	Patentes depositadas por país no banco mundial (WIPO) .....	27
<b>Figura 11.</b>	Patentes por código de classificação internacional na base de dados mundial (WIPO) .....	28

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1</b>	Pesquisa por palavras-chave .....	22
-----------------	-----------------------------------	----

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	11
1.1.	Objetivos .....	14
1.1.1.	Objetivo geral .....	14
1.1.2.	Objetivos específicos .....	14
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	15
2.1	Incidência e mortalidade ocasionadas pelo câncer .....	15
2.2	A importância dos produtos naturais para produção de fármacos atrelados a terapia anticâncer .....	16
2.3	A química de produtos naturais no Brasil .....	17
2.4	Diterpenos Labdânicos .....	18
2.5	Prospecção tecnológica .....	20
3.	METODOLOGIA .....	21
3.1.	Caracterização do campo de estudo .....	21
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	22
4.1.	Prospecção tecnológica .....	22
4.2.	Base europeia (EPO) .....	22
4.2.1.	Análise da distribuição anual de depósitos de patentes no banco europeu (EPO) .....	22
4.2.1.2.	Estudo de investigação de patentes depositadas por país no banco de dados europeu (EPO) .....	24
4.2.1.3.	Patentes por código de classificação internacional no banco de dados europeu (EPO) .....	25

4.2.2.	Base mundial (WIPO)	.....	26
4.2.2.1.	Análise da distribuição anual de depósitos de patentes no banco europeu (EPO)	.....	26
4.2.2. 2.	Estudo de investigação de patentes depositadas por país no banco de dados mundial (WIPO)	.....	27
4.2.2.3.	Patentes por código de classificação internacional no banco de dados mundial (WIPO)	.....	28
5.	CONCLUSÕES	.....	29
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	.....	30
	APÊNDICE A: Tabela com código e abstract (EPO – ESPACENET)	.....	34
	APÊNDICE B: Tabela com código e abstract (PATENTSCOPE - WIPO)	.....	57

## 1. INTRODUÇÃO

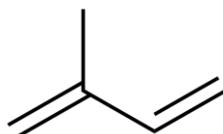
A utilização de produtos naturais, particularmente da flora, para fins medicinais tem sido presente na evolução histórica e cultural de diversos povos. Indícios do uso de plantas medicinais e tóxicas foram encontrados nas civilizações mais antigas, sendo considerada uma das práticas mais remotas utilizadas pelo homem para cura, prevenção e tratamento de doenças. Há indícios, por exemplo, a partir de registros arqueológicos de sepulturas humanas de 60.000 anos a.C, na região hoje conhecida como Iraque, que apontam a importância cultural do uso de plantas na medicina desde aquela época (ALLEN, 2012). O estudo da química dos produtos naturais (QPN) é uma das subáreas mais antigas da química orgânica, parte de seus conhecimentos formais são reconhecidos desde a época da alquimia (TORSSELL, 1983; HENDRICKSON, 1965). O amadurecimento dessa ciência vem se consolidando ao longo dos anos com o aprimoramento das técnicas de extração, separação e de análise o que tem permitido estudos mais detalhados de produtos naturais, mesmo para aqueles disponíveis apenas em diminutas quantidades.

Segundo Walker (2013), no Brasil, a utilização de espécies vegetais bioativas é anterior ao Período Colonial, um marco importante no registro das espécies medicinais brasileiras é a chegada dos jesuítas ao país. Nos dias de hoje, apesar do Brasil ser detentor de uma das maiores biodiversidade do mundo e, em especial, com cerca de 55 mil espécies de plantas catalogadas, nos últimos 20 anos, o número de informações sobre plantas medicinais tem crescido apenas 8% por ano (FONSECA, 2012).

Nas plantas medicinais são encontrados componentes químicos, também conhecidos como princípios ativos que podem atuar no organismo humano promovendo ação terapêutica. Dentre os princípios ativos produzidos por elas, pode-se destacar, por exemplo, os óleos essenciais. Os óleos essenciais são compostos fragantes, voláteis e que podem ser extraídos de raízes, caules, folhas, flores ou de todas as partes de plantas conhecidas como aromáticas (SCOTT, 2005).

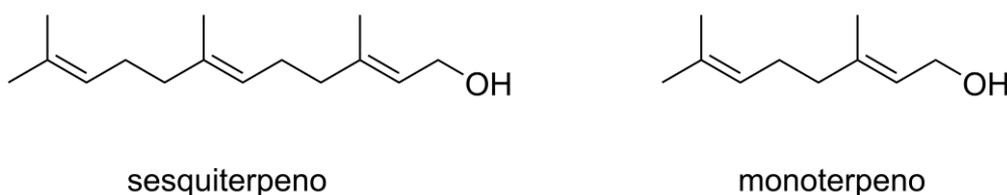
A grande maioria dos óleos essenciais é constituída de derivados de terpenoides ou de fenilpropanoides, sendo que os primeiros normalmente são preponderantes. Os terpenoides são derivados de unidades do isopreno que são basicamente estruturados como “blocos de construção” biosintética com cinco carbonos – unidades de isopreno ( $C_5H_8$ ). Os fenilpropanoides, por seu turno, formam-se a partir do ácido chiquímico, que constitui as unidades básicas dos ácidos cinâmico e p-cumárico. (GONÇALVES et al., 2003; CASTRO et

al., 2004A; CASTRO et al., 2010; LOAYZA et al., 1995). Quimicamente, os terpenos podem ser definidos como “alcenos naturais”, isto é, apresentam uma dupla ligação carbono-carbono sendo caracterizado como um hidrocarboneto insaturado (MC MURRY, 2011) (**Figura 1**). Por outro lado, se um dado terpeno contém oxigênio, é possível empregar-se a denominação terpenoide, podendo, nestas circunstâncias, apresentar diferentes funções químicas oxigenadas.



**Figura 1-** Representação estrutural do Isopreno

Os monoterpenos e sesquiterpenos, (**Figura 2**) com estruturas terpênicas de menor massa molecular, apresentam volatilidade acentuada. Essa última característica, por sua vez, apresenta grande importância para o aroma dos produtos naturais (MENDES-PINTO, 2009). Segundo a literatura os compostos terpênicos mais frequentes nos óleos voláteis são os monoterpenos (90% dos óleos) pelo fato de apresentar várias propriedades principalmente características organolépticas, seguido dos sesquiterpenos.



**Figura 2-** Representação dos compostos monoterpeno e sesquiterpeno.

Uma outra classe importante de compostos do tipo terpenóides são os diterpenos labdânicos. Eles compreendem uma das maiores classes de diterpenos e as suas sínteses têm sido de grande interesse em função de diversas bioatividades observadas a partir de algumas substâncias deste tipo, como, por exemplo, ação antimicrobiana, ação antifúngica e atividade anticâncer. Nas últimas décadas alguns derivados desta classe de substâncias têm sido preparados a partir de semi-sínteses, como, por exemplo, o trabalho realizado por Rodrigues-

Filho et al. (2002) empregando hidroxilações do ácido cupressico, mediadas por biocatálise, para investigação de atividade antimicrobiana nos derivados obtidos.

Dentro desta perspectiva de investigação, um número de pesquisas visando aproveitar ainda mais o potencial de produtos naturais vem aparecendo, especialmente devido aos avanços da biologia molecular, uso de novas técnicas de identificação, extração e purificação de compostos. Estudos relatam que cerca de 77,8% dos agentes anticancerígenos testados e aprovados nas últimas décadas foram derivados de produtos naturais (NOGUEIRA et al., 2010).

A importância da inovação e da descoberta de novas moléculas protótipos de fármacos na terapia de câncer é alinhada com o crescente número de novos casos de câncer tanto no cenário mundial quanto nacional. Segundo Simone (2001) a cerca de vinte anos atrás já eram notificados 1,2 milhões de novos casos de câncer invasivo nos Estados Unidos por ano. Enquanto no Brasil, a doença àquela mesma época já representava a segunda causa de morte em adultos (CÂNCER, 2004). Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, para o ano de 2020, estimam-se 625 mil casos novos de câncer no Brasil, sendo esperados 309.750 em homens e 316.280 em mulheres. (INCA, 2019).

A importância do desenvolvimento e/ou descoberta de novas moléculas bioativas baseadas em produtos naturais, em especial do tipo diterpeno labdânico, para tratamento do câncer dá significado a uma proposta de prospecção tecnológica para esta classe de substâncias químicas na literatura que é aqui descrita neste trabalho.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1. OBJETIVO GERAL**

Realizar uma análise prospectiva de patentes sobre diterpenos do tipo labdanos e seus derivados como agentes anticâncer no intervalo temporal entre 2010 e 2020.

### **1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar a importância dos produtos naturais como fonte de investigação para a produção de fármacos;
- Investigar a aplicabilidade da prospecção tecnológica como ferramenta de inovação no âmbito das pesquisas;
- Verificar quais bases de dados de prospecção de patentes existe mais trabalhos relacionados ao uso de diterpenos labdanos e seus derivados;

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 Aspectos epidemiológicos sobre o câncer**

Entre os diversos tipos de doenças, o câncer tem sido considerado como o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura na maioria dos países, o que representa elevada mortalidade em pessoas antes mesmos de atingirem os 70 anos de idade. A mais recente estimativa mundial, publicada em ano 2018, aponta que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos e 9,6 milhões de óbitos ocasionados pelo câncer. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte, pelo envelhecimento, atrelado também pelo crescimento populacional, como pela mudança na distribuição nos hábitos e atitudes associados à urbanização, entre os hábitos e atitudes podemos destacar sedentarismo, alimentação inadequada, exposição ao sol de forma inapropriada, entre outros fatores (BRAY et al., 2018).

Uma das recorrentes preocupações é o número de novos casos que vem surgindo ao longo dos anos e, como consequência disso, o número de óbitos que vem aumentando. Por isso, os órgãos de controle e vigilância a doenças não transmissíveis em alguns países como, por exemplo, nos Estados Unidos têm direcionado investimentos em pesquisas, inovações e prospecções tecnológicas relacionadas a prevenção e tratamento de diversos tipos de câncer. O enfoque da prospecção tecnológica por meio de patentes está voltado sobretudo para busca de anterioridade e monitoramento (BRAY et al., 2018).

Dados recentes têm revelado que os dois tipos de câncer mais incidentes no mundo são o de pulmão e o de mama, com cerca de 2,1 milhões de notificações, seguido pelo câncer de cólon/reto e próstata com 1,8 milhões e 1,3 milhões de notificações, respectivamente. No que tange ao sexo masculino, os tipos de câncer mais recorrentes são o de pulmão e o de próstata, seguidos pelo de cólon e reto, estômago e fígado. Já para o sexo feminino, os tipos mais recorrentes é o de mama, seguidos dos cânceres de cólon e reto, pulmão e colo do útero (BRAY et al., 2018; INCA, 2019).

No Brasil, os tipos de cânceres mais recorrentes para os homens, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, é o câncer de próstata (29,2%) das notificações, seguido dos cânceres de cólon e reto (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%). Por outro lado, para as mulheres os tipos de câncer mais comuns, excluindo-se o câncer de pele

não melanoma, é o câncer de mama (29,7%), seguido dos cânceres de cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,5%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%) (INCA, 2019).

## **2.2 A importância dos produtos naturais para produção de fármacos atrelados a terapia anticâncer**

Os produtos naturais representam uma inestimável fonte de substâncias químicas tendo um importante papel no tratamento do câncer. Devido à importância da natureza como fonte de novos candidatos a fármacos no tratamento contra o câncer. Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde a antiguidade. A busca por alívio e cura de doenças pela ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais. Segundo Brody (2000), os produtos naturais foram os principais componentes das farmacopéias por milhares de anos, sendo usados até fins do século XIX na forma de chás, infusões, e outras formulações farmacêuticas.

A importância dos produtos naturais hoje na sociedade moderna é indiscutível. Os produtos naturais representam uma das principais fontes de moléculas protótipo de fármacos, tendo vantagens tanto na geração de medicamentos com menos efeitos colaterais como também na possibilidade do uso dos mesmo em sua forma natural. Newman e Cragg (2016), em uma de suas revisões periódicas da literatura de produtos naturais, têm indicado que a maioria dos medicamentos atualmente utilizados são oriundos de produtos naturais ou de seus derivados.

Aliado a estes aspectos, é também notório que o isolamento de produtos naturais em forma pura, no final do século XIX, contribuiu de forma decisiva para a criação das indústrias farmacêuticas, sobretudo na Europa Ocidental (BRODY, 2000). A partir deste período os produtos naturais se consolidaram como a principal fonte de insumos para a preparação de medicamentos, como também pelos seus usos como corantes.

Digno de nota ainda é a importância que a fitoterapia tem desenvolvido, frequentemente, na terapia de prevenção e cuidados com o câncer e no entendimento dos mecanismos de interação entre fitocompostos e células neoplásicas (NEWMAN; CRAGG, 2016). Para Newman, Cragg e Snader (2003), entre os anos de 1940 e 2002, aproximadamente 40% das novas drogas anticancerígenas desenvolvidas possuíam alguma relação com moléculas de produtos naturais. Deste total, cerca de 8% correspondem a compostos desenvolvidos a partir de modificações realizadas em produtos extraídos de vegetais, o que destaca a importância do estudo relacionado a química de produtos naturais.

Levantamento bibliográfico realizado no início do século por Mukherjee et al. (2001) indicou que o Instituto Nacional do Câncer (NCI) dos Estados Unidos registrou a avaliação de atividade anticâncer a partir de diversos compostos e extratos de origem natural. A busca por agentes terapêuticos anticancerígenos derivados de moléculas/compostos de origem natural vem sendo uma tarefa promissora em que muitos laboratórios de todo o mundo, tanto público quanto privados, encontram-se empenhados em realizar. Entre as inúmeras moléculas estudadas, pode-se destacar, a título de exemplo, o flavopiridol que é capaz de inibir o crescimento de linhagens tumorais malignas de mama, pulmão e fígado (SHOEB, 2006).

### **2.3 A química de produtos naturais no Brasil**

A Química de Produtos Naturais (QPN) é, dentro da Química brasileira, uma das áreas mais antigas e com um grande corpo de pesquisadores consolidados (PINTO et al., 2002). O Brasil ocupa quase metade da América do Sul e é o país com uma das maiores biodiversidade do mundo. A importância deste campo de estudos na ciência nacional certamente pode estar correlacionada ao extenso manancial químico disponível na biodiversidade presente no território brasileiro, contando desde um imenso ecossistema oceânico do seu próprio litoral (“amazônia azul”) até a expressiva quantidade de ecossistemas terrestres onde inclui-se, particularmente, grandes extensões de florestas tropicais (Mata Atlântica) e mesmo da maior floresta equatorial mundial – a Amazônia.

No contexto histórico dos produtos naturais, comenta-se que os primeiros médicos portugueses vindos para o Brasil, perante a escassez, na colônia, de remédios dispostos na Europa, muito cedo foram obrigados a perceber a importância dos remédios utilizados pelos indígenas. As pessoas que transitavam sempre se abasteciam dos remédios indígenas antes de excursionarem por regiões pouco conhecidas. A história do Brasil está intimamente ligada ao comércio de produtos naturais, os quais determinaram as várias disputas de posse da nova terra e, por fim, a colonização portuguesa. (VEIGA, 2002; PINTO et al., 2002).

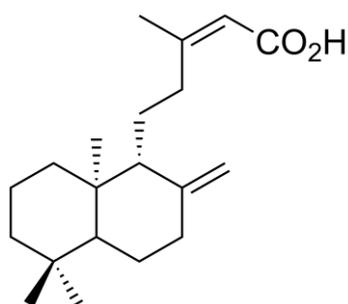
Mediante esse contexto, fora os medicamentos utilizados para o tratamento médico, o corante de cor vermelha extraído do pau-brasil era um dos produtos de exportação da colônia muito utilizado para tingimento de roupas e como tinta de escrever. Esse corante já era conhecido e utilizado nas Índias Orientais desde a Idade Média, isso foi um dos motivos para colonização do Brasil pelos portugueses. (VEIGA, 2006; PINTO et al., 2002).

Além disso, vale ainda ressaltar que somente corantes naturais eram disponíveis até o final do século XIX, tornando estes insumos químicos valiosos e de enorme interesse dos colonizadores nos primórdios do Brasil (PINTO, 1995). Conseqüentemente, além do pau-brasil, que foi extraído de forma predatória no Brasil colonial até quase sua extinção, muitos outros produtos despertaram interesse por parte dos europeus que aportaram na terra recém-descoberta. Entre os compostos isolados de plantas, a pereirina foi um dos primeiros alcalóides extraído das cascas do pau-pereira, senão o primeiro, a ser isolado puro no Brasil (CARRARA, 1996). Data-se por volta de 1874 os primeiros estudos sobre a Química de Produtos Naturais (QPN) no Brasil. O Instituto de Química Agrícola (IQA) é considerado o berço da QPN brasileira, entretanto a evolução científica da QPN no Brasil teve seu marco histórico na fitoquímica clássica, que ao longo dos anos sofreram algumas modificações com a inclusão dos estudos relacionados a parte biológica (PINTO, 1995).

## 2.4 Diterpenos Labdânicos

Os terpenos podem ser classificados com base no número e na organização estrutural de carbonos formados pelo arranjo linear de isoprenos seguidos pela ciclização e rearranjos do esqueleto de carbono (ZWENGER; BASU, 2008). Os compostos classificados como terpenos colaboram, como a maior e mais diversificada classe de produtos naturais (CROTEAU et al., 2000).

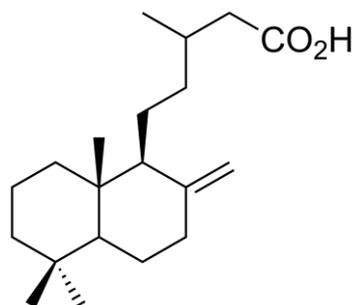
O termo terpeno refere-se a uma molécula de hidrocarboneto, enquanto terpenoide refere-se a um terpeno que tenha sido modificado, pela adição de átomos diferentes, sendo o oxigênio o tipo mais frequentemente encontrado nessas modificações. Os diterpenos labdânicos possuem 20 átomos de carbono e apresentam formação de quatro unidades isopropênicas (**Figura 3**).



**Figura 3** – Estrutura de um típico diterpeno labdênico

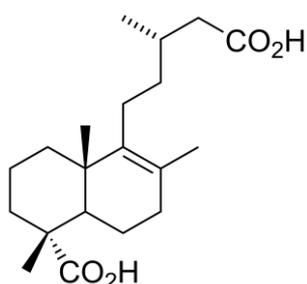
Os diterpenos labdânicos compreendem uma das maiores classes de diterpenos e as suas sínteses têm sido alvo de interesse, devido as bioatividades que muitos deles apresentam. Atividades biológicas do tipo antibacteriana, antimalárica, antineoplásica, a título de exemplos, têm sido bem relatadas para membros desta família de diterpenos (MESA-ARANGO et al., 2009; BAKKALI et al., 2008).

No Brasil a pesquisa de produtos naturais para fins medicinais tem sido uma vertente de interesse (FERREIRA, 2012). No que tange aos diterpenos labdânicos, pode-se destacar a extração e purificação do ácido labd-8(20)-en-15-óico (**Figura 4**) em vários gramas partir do caule do arbusto *Moldenhawera Nutans*, uma espécie endêmica do nordeste brasileiro, tanto para estudos biológicos como sintéticos (RODRIGUES-FILHO et al., 2002; DAVID et al., 2007).



**Figura 4** – Estrutura do ácido labd-8(20)-en-15-óico

Schmeda-Hirschmann et al. (2005) em seus estudos hemissintéticos e farmacológicos sobre diterpenos labdânicos e derivados (**Figura 5**) comprovaram que algumas dessas substâncias podem apresentar eficientes atividades gastroprotetoras.



**Figura 5**- Estrutura de um dos derivados do ácido labdênico

O ácido labd-8(20)-en-15-óico (**Figura 4**) é um típico diterpeno labdânico e estudos farmacológicos têm registrado promissoras atividades citotóxicas e antiproliferativas para alguns diterpenos do tipo lábdano estruturalmente relacionados a ele (CAVALLARO et al., 2017; LUO et al., 2015), incluindo-se exemplos que têm em suas estruturas porções aromáticas, tanto de origem natural (NANDURI et al., 2004) quanto preparados por semi-sínteses (REHMAN et al., 2015).

Apesar de diterpenos labdânicos já terem sido isolados a partir de diversas espécies vegetais no Brasil, não há ainda, até onde se sabe, uma molécula protótipo desta classe de substâncias que esteja em estágio avançado (clínico e/ou pré-clínico) de desenvolvimento de fármaco(s) anticâncer. Este último aspecto nos motivou particularmente no desenvolvimento deste trabalho de prospecção tecnológica.

## 2.5 Prospecção tecnológica

Quando se fala de prospecção tecnológica está se referindo como sendo um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros, ou seja, de perspectivas capazes de influenciar de forma significativa diversas áreas do conhecimento.

Paranaguá e Reis (2009) esclarecem que a inovação tecnológica se trata de processos decorrentes de um conjunto de atividades que levam a introduzir pela primeira vez no mercado uma ideia em forma de processos novos ou melhorados. Por sua vez as patentes são ferramentas de suma importância utilizadas para proteger invenções e garantir o desenvolvimento tecnológico.

Segundo Santos et al (2004), as metodologias de prospecção são ferramentas que buscam entender as forças que orientam o futuro, transformando-as em conhecimento auxiliando a construção de estratégias e identificação de novos meios e oportunidades futuras para ajudar a tomada de novas atitudes. Kupfer e Tigre (2004) abordam em seus estudos que avanços tecnológicos futuros dependem de modo complexo e imprevisível de decisões alocativas tomadas no presente.

Quintella (2011) descreve que estudos de prospecção realizados por meio de patentes, sejam as depositadas ou as concedidas, possibilitam identificar se uma determinada tecnologia está panteada, quais as possibilidades de melhorias, quais as empresas ou países estão interessados e quais são os concorrentes, entre outros fatores. Em outras palavras, o estudo da

prospecção necessita identificar e reconhecer as inovações, pois por meio das inovações é possível reconhecer o que já tem para possíveis mudanças de comportamento no mercado.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Caracterização do campo de estudo**

A prospecção científica foi desenvolvida nos bancos de dados eletrônicos, para a busca de dados sobre depósitos de patentes, durante o mês de outubro de 2020, acerca de publicações sobre o ácido labdênico e seus derivados como agentes anticâncer no período temporal de 2010 a 2020.

O estudo foi realizado com base nos pedidos de patente depositados na base de dados europeia *European Patent Office (EPO)*, na *World Intellectual Property Organization (WIPO)* e no banco de dados brasileiro Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), contando com patentes depositadas e concedidas em diversos países, incluindo o Brasil.

Foram utilizados como descritores os termos “*labdane and cancer*”, ou “ácido labdênico, labdano e câncer”. Os termos em inglês foram utilizados para as buscas internacionais, enquanto os termos em português para as buscas em base nacional, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no título e/ou resumo.

Para a realização das buscas de patentes, as mesmas foram investigadas por meio de consulta nas bases de dados citadas, levando em consideração distribuição de patentes por país, ano de depósito e Classificação Internacional de Patente (CIP) que é um instrumento para ordenar os documentos de patente com o objetivo de facilitar o acesso e as informações tecnológicas/estado da técnica em diversas áreas, estando estas estruturadas hierarquicamente em seção, classe, subclasse, grupo e subgrupo (GUIA IPC, 2019; FREITAS et al., 2019).

Esse estudo de investigação levou em consideração os resultados de depósitos de patentes de 2010 a 2020, em decorrência da complexidade do assunto, pois se trata de um campo de pesquisa promissor a Química de Produtos Naturais (QPN) atrelada a estudos de atividades anticâncer.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Prospecção tecnológica

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados tecnológicas (INPI, EPO e WIPO) utilizando as palavras-chave “*labdane and cancer*” nessa busca nenhum resultado foi encontrado no banco de dados do Brasil de depósito de patentes na base do INPI (no campo resumo e com palavras-chave em português), compreendido entre 2010 e 2020. Na base europeia (EPO - ESPACENET) foram encontradas 46 patentes (no campo título e resumo), já para a base mundial (PATENTSCOPE - WIPO) foram encontradas 04 patentes, que foram depositadas uma no ano de 2014, duas em 2015 e uma em 2016. Ao todo foram encontradas 50 patentes nos três bancos de dados investigados selecionadas na busca em outubro de 2020, conforme é mostrado na **Tabela 1**.

**Tabela 1 - Pesquisa por palavras-chave**

<b>Palavras-chave</b>	<b>INPI</b>	<b>EPO</b>	<b>WIPO</b>
labdano e câncer	<b>0</b>	-	-
labdane and cancer	-	<b>46</b>	<b>4</b>

Fonte: Autoria própria (2020)

### 4.2. Base europeia (EPO)

#### 4.2.1. Análise da distribuição anual de depósitos de patentes no banco europeu (EPO)

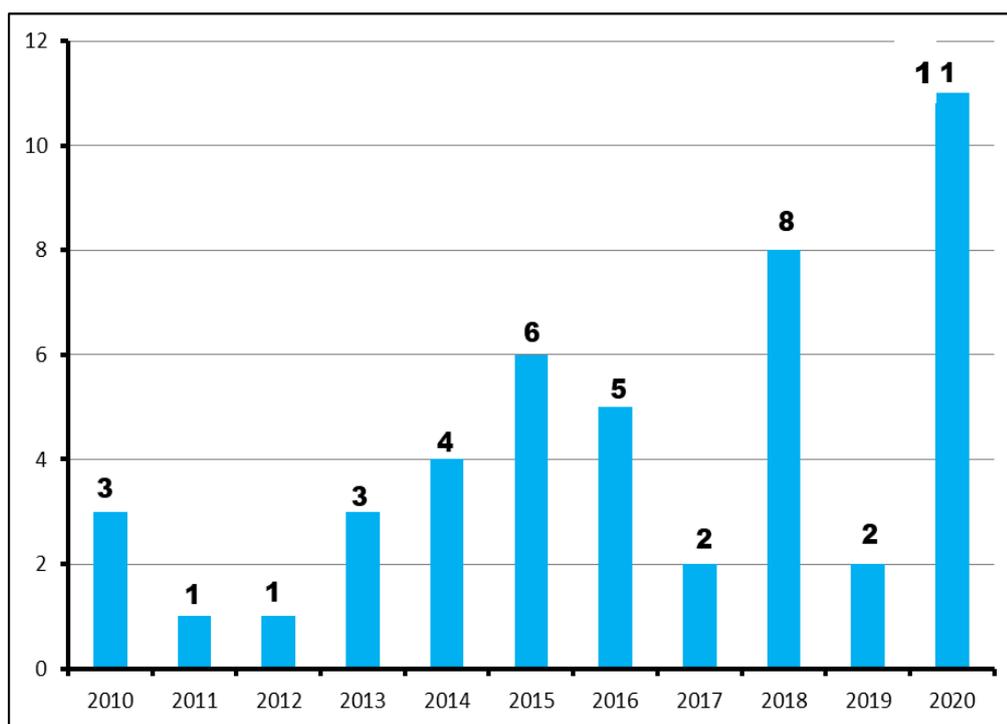
O intuito da pesquisa no banco de dados europeu foi a investigação da distribuição anual de depósitos de patentes no período de 2010 a 2020. A partir da análise dos 46 depósitos de pedidos de patentes com as palavras-chave “*labdane and cancer*”, constatou-se que no ano de 2010 três patentes foram depositadas no banco de dados EPO. Nos anos de 2011 e 2012 o número de depósitos manteve-se constante com apenas um depósito em cada ano.

No ano de 2013 o número de depósitos foi semelhante ao ocorrido em 2010, com três depósitos. Em 2014 ocorreu um aumento no depósito de patentes, tendo sido constatado 4

depósitos. O ano de 2015, por sua vez, o número de depósitos subiu em relação ao ano anterior e foram verificadas seis patentes depositadas. Na sequência, em 2016, houve um discreto decréscimo no número de depósitos de patentes, 5 registros ao todo. Os anos de 2017 e de 2019, por seus turnos, apresentaram um decréscimo considerável, tendo sido verificadas apenas dois depósitos de patentes nesses anos.

Por outro lado, os anos de 2018 e de 2020 expressaram um significativo número de depósitos de patente comparativamente aos anos anteriores. Tendo sido verificadas 8 registros de depósitos para o ano de 2018 e onze registros de depósitos para o ano de 2020, conforme mostrado a **Figura 6**. Com base nesse último dado referente ao ano de 2020, apesar de ter sido um ano conturbado, nota-se que foi um dado relevante, para o campo de pesquisa no depósito de patentes.

**Figura 6 - Análise da distribuição anual de depósitos de patentes no banco europeu (EPO).**



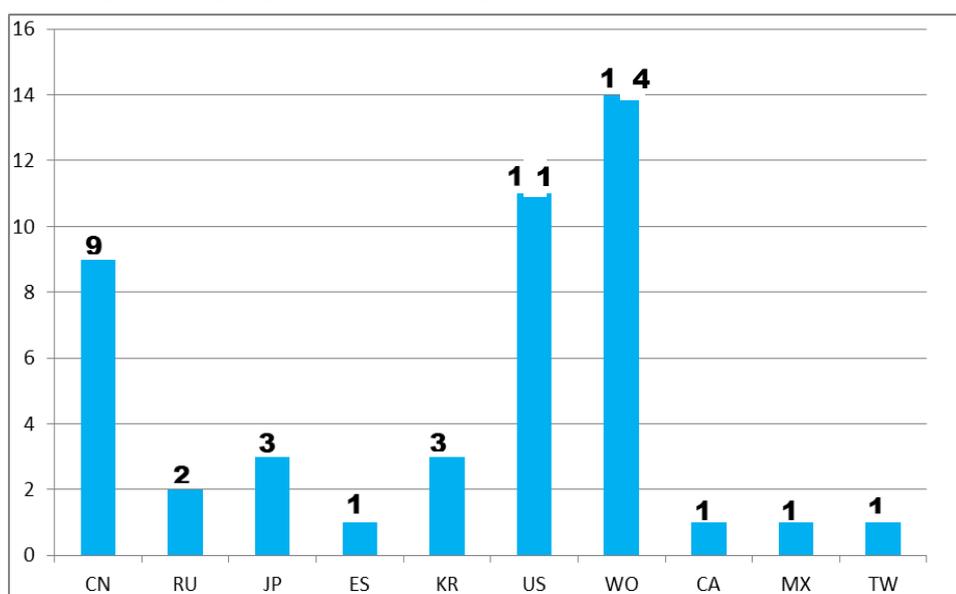
Fonte: Autoria própria (2020)

#### 4.2.1.2. Estudo de investigação de patentes depositadas por país no banco de dados europeu EPO

Com base nos estudos dos depósitos de patentes foi possível ainda observar a frequência de depósitos por país de origem, conforme ilustrado na **Figura 7**. Neste estudo dos 46 registros de patentes depositadas verificadas, observou-se que os países (e/ou organização internacional) os quais os depósitos estão relacionados estão associadas a: China (CN); Federação Russa (RU); Japão (JP); Espanha (ES); República da Coreia (KR); Estados Unidos da América (US); Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WO); Canadá (CA); México (MX); Taiwan (TW).

Pela análise da Figura 7, verifica-se que os maiores índices de depósitos de patentes ocorreram em: Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WO) com 14 depósitos, seguido dos Estados Unidos da América (US) com 11 depósitos e a China (CN) com 9 depósitos, utilizando-se como palavras-chave “labdane and cancer” no campo de busca. Com base nos dados encontrados, nota-se que os Estados Unidos da América e a Organização Mundial da Propriedade Intelectual têm um interesse maior em pesquisas relacionadas aos derivados do ácido labdânico e seus derivados como agentes anticâncer.

**Figura 7 - Patentes depositadas por país no banco europeu (EPO).**

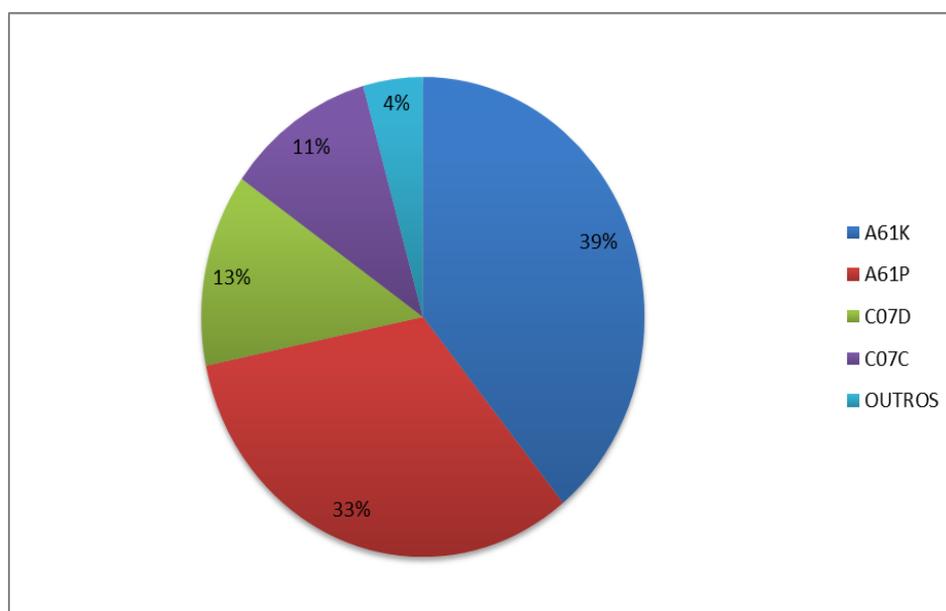


Fonte: Autoria própria (2020)

### 4.2.1.3. Patentes por código de classificação internacional no banco de dados europeu EPO

Por meio dos resultados obtidos no presente trabalho percebeu-se que dos 46 registros de depósitos de patentes na base europeia EPO, a classificação internacional mais abundante nessa prospecção foi à subseção A61 e principalmente na subclasse A61K, seguido da A61P, conforme ilustra a **Figura 8**. Por sua vez é perceptível que os estudos estão mais relacionados para as finalidades médicas ou de compostos químicos.

**Figura 8 - Patentes por código de classificação internacional na base de dados europeia EPO.**



Fonte: Autoria própria (2020)

Com base na classificação internacional de patentes (CIP) o código A61K é referente a preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas. O código A61P, por seu turno, refere-se à atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais. Do ponto de vista de natureza química o código C07C está relacionado a compostos acíclicos ou carbocíclicos, ao passo que o código C07D está relacionado a compostos heterocíclicos (GUIA IPC, 2019).

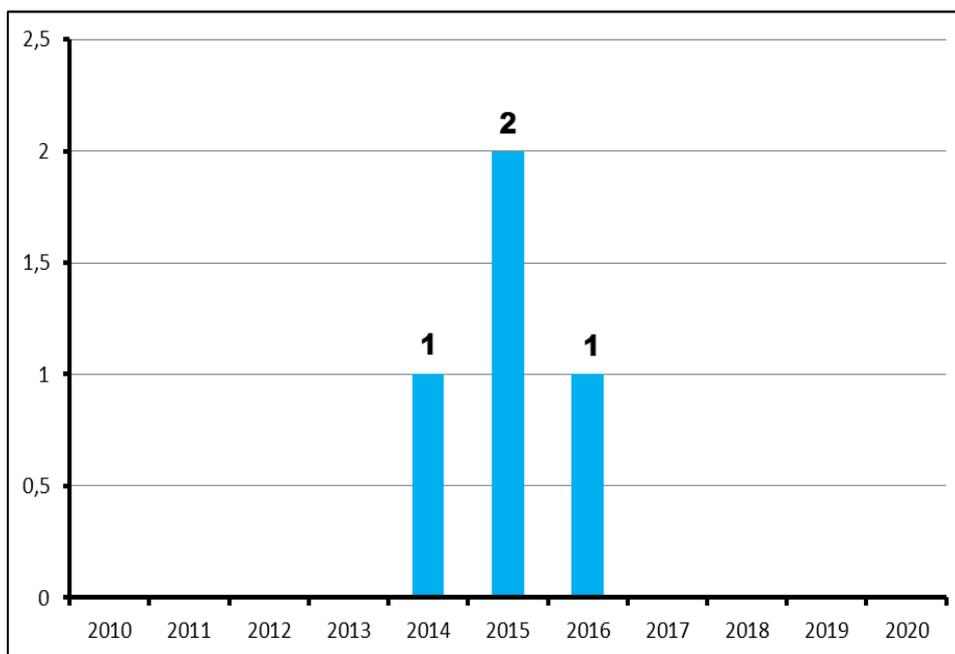
Além disso, também é digno de nota que nesta investigação notou-se a presença de outros códigos (A61Q, C07H, A23L, A01N, C07J, C12Q, A01G, A01H, C07K, G01N, C12N, C12P) com menor número de abrangência, conforme indicado na figura 8 com o tópico no gráfico descrito pelo termo “outros”.

## 4.2.2. Base mundial (WIPO)

### 4.2.2.1. Análise da distribuição anual de depósitos de patentes no banco mundial (WIPO)

Com base nas informações coletadas no banco de dados mundial *World International Property Organization (WIPO)*, notou-se uma brecha no tocante ao pedido de depósitos de patentes entre os anos de 2010 a 2013 e de 2017 a 2020. Por outro lado, entre os anos 2014 e 2016 manteve constante o número de depósitos. Enquanto que no ano de 2015 observou-se um leve incremento no número de depósitos, naquele ano foram efetuados dois registros depósitos no banco mundial, conforme é mostrado na **Figura 9**.

**Figura 9 - Análise da distribuição anual de depósitos de patentes no banco de dados mundial (WIPO).**

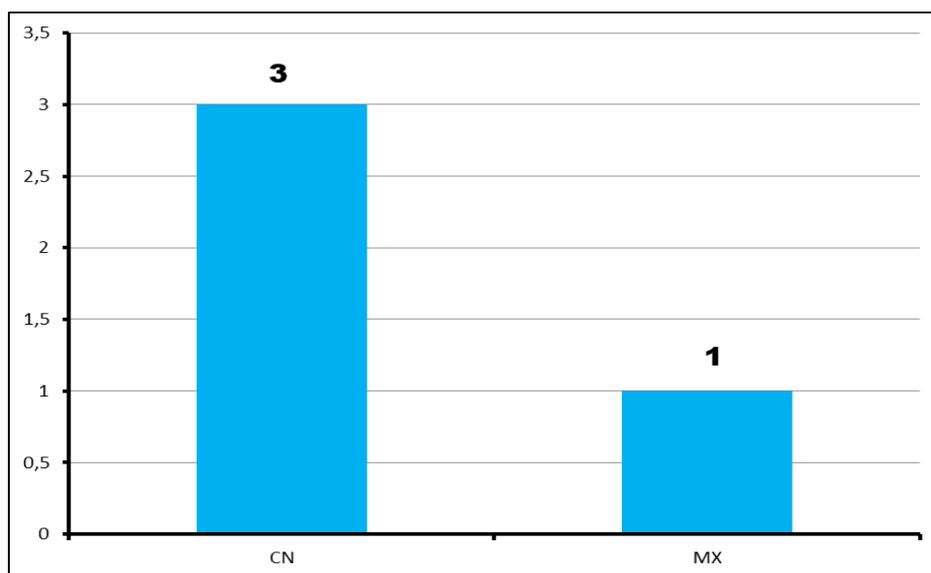


Fonte: Autoria própria (2020)

#### 4.2.2.2. Estudo de investigação de patentes depositadas por país no banco de dados mundial (WIPO)

No que diz respeito a análise de depósito por país no banco de dados mundial WIPO, percebe-se que o Canadá (CN) foi o país com o maior número de patentes depositadas ao longo do intervalo investigado (2010 – 2020). Foram encontrados três registros de patentes depositadas por este país (**Figura 10**). Um outro registro de depósito de patente da temática investigada foi também encontrado na WIPO a partir do México. Por fim, considerando os dados investigados na WIPO, nota-se que ao longo do período verificado (2010-2020) o número de depósitos de patentes envolvendo o assunto tem sido pouco explorado. Interessantemente, o número de publicações científicas relacionadas ao isolamento, caracterização, investigação de atividades biológicas, síntese e/ou hemisíntese de labdenos e derivados ao longo deste mesmo período é bastante significativa (HANSON, 2013, 2017, 2019). Essa aparente disparidade entre volume de informações científicas geradas e o registro de depósito de patentes pode significar uma janela de oportunidade para futuras explorações do potencial inovador dos conhecimentos científicos formados a partir da pesquisa básica no campo de diterpenos labdênicos biologicamente ativos.

**Figura 10 - Patentes depositadas por país no banco mundial (WIPO).**

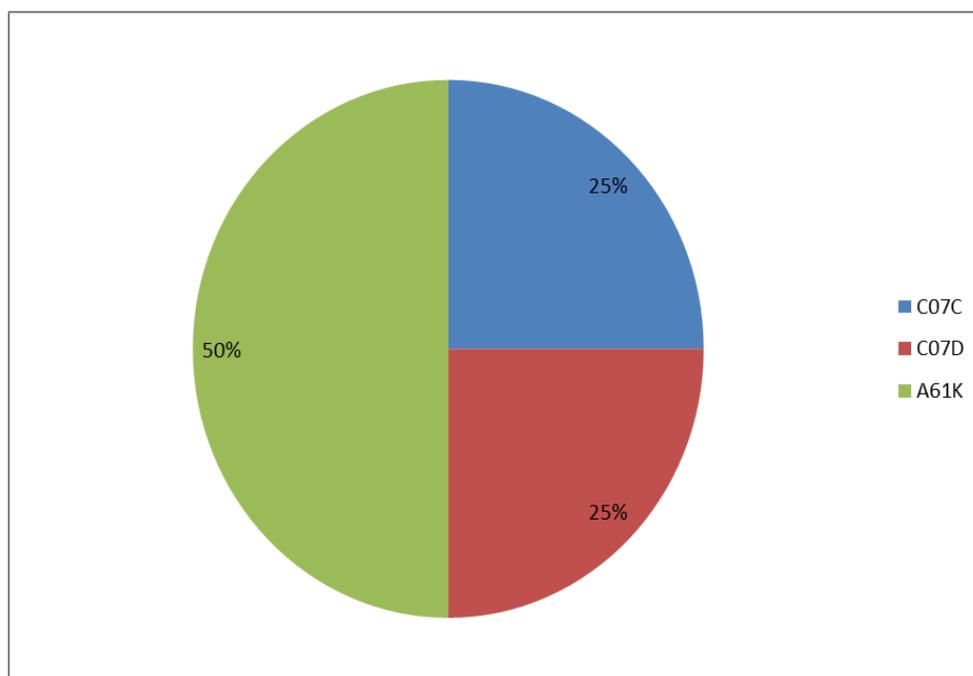


Fonte: Autoria própria (2020)

### 4.2.2.3. Patentes por código de classificação internacional no banco de dados mundial WIPO

Por meio dos resultados obtidos neste trabalho de prospecção tecnológica, percebeu-se que dos 4 registros de depósitos de patentes na base de dados mundial WIPO a classificação internacional mais abundante foi à subseção A61 e principalmente na subclasse A61K com o maior índice percentual. As subclasses C07C e C07D também foram verificadas e ambas apresentaram os mesmos valores percentuais, conforme ilustrado na **Figura 11**.

**Figura 11 - Patentes por código de classificação internacional na base de dados mundial WIPO.**



Fonte: Autoria própria (2020)

A destacada presença de registros de patentes relacionadas ao código A61K a partir das palavras-chave verificadas é um bom indicativo do potencial tecnológico de labdanos e derivados no desenvolvimento e inovações na terapia de cânceres.

## 5. CONCLUSÃO

A prospecção tecnológica de patentes relacionadas a diterpenos do tipo labdanos como agentes anticâncer para o período compreendido entre 2010 e 2020 mostrou que existe ainda uma escassa exploração desta classe de substâncias para desenvolvimentos e inovações na terapia anticâncer. Essas informações são bastante contrastantes com o volume de publicações científicas relacionadas a extração, isolamento, caracterização, síntese e estudos de atividades anticâncer para essa classe de substâncias relatada na literatura. Essa aparente incongruência, no entanto, pode, em princípio, denotar que há ainda um campo aberto na conversão de informações geradas a partir da pesquisa básica à potenciais aplicações/inovações tecnológicas importantes dessas substâncias. Além disso, pode-se também perceber que todos os registros de depósitos de patentes identificados foram encontrados em bases internacionais (EPO e/ou WPO) não tendo sido observado nenhuma patente com as palavras-chave empregadas no INPI. 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, um estímulo significativo para pesquisadores nacionais em converterem seus achados científicos desta classe de substâncias em informações tecnológicas de interesse farmacológico e industrial através do registro de depósito de patentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, G. M. et al. 50 Common native important plants in Florida's ethnobotanical history. **University of Florida**. Circular 1439, p. 1-21, 2012.

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils-a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: **a cancer journal for clinicians**, **Hoboken**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

BRODY, D. E.; BRODY, A. R. **As Sete Maiores Descobertas Científicas da História**, Parte 2, Cia das Letras, São Paulo, 2000.

CÂNCER no Brasil: presente e futuro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 1, 2004.

CASTRO, H. G.; FERREIRA, F. A.; SILVA, D. J. H.; MOSQUIM, P. R.; **Contribuição ao estudo das plantas medicinais: metabólitos secundários**. 2 ed. UFV: Viçosa, 2004a, 113p.

CASTRO, H. G.; PERINI, V. B. M.; SANTOS, G. R.; LEAL, T. C. A. B. Avaliação do teor e composição do óleo essencial de *Cymbopogon nardus* (L.) em diferentes épocas de colheita. **Revista Ciência Agronômica**. v. 41, n. 2, p. 308-314, 2010.

CARRARA Jr., E.; MEIRELLES, H. **A Indústria Química e o Desenvolvimento do Brasil - 1560-1889**, Metalivros: São Paulo, 1996.

CAVALLARO, V.; REZNICKOVA, E.; JORDA, R.; ALZA, N. P.; MURRAY, A. P.; KRYSTOF, V. **Biol. Pharm. Bull.** v. 40, p. 1923, 2017.

CROTEAU, R.; KUTCHAN, T. M.; LEWIS, N. G. Natural production (secondary metabolites). In: BUCHANAN, B.; GRUISSSEM, W.; JONES, R. (eds) **Biochemistry and molecular biology of plants**. American Society of Plant Physiologists, Rockville, p 1250–1318, 2000.

DAVID, J. P.; FERRARI J.; DAVID J. M.; GUIMARES A. G.; LIMA F. W. M.; SOUZA G. L. S. New triterpene and antibacterial labdenoic acid derivatives from *Moldenhawera nutans*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, p. 1585-1589, 2007.

FERREIRA, E. I. Planejamento de Fármacos na Área de Doença de Chagas: Avanços e Desafios. **Revista Virtual de Química**, v. 4(3), p. 225-246, 2012.

FONSECA, M. C. M. **Epamig pesquisa, produção de Plantas Medicinais para Aplicação no SUS**. Espaço para o produtor, Viçosa, 2012.

GONÇALVES, L. A.; BARBOSA, L. C. A.; AZEVEDO, A. A.; CASALI, V. W. D.; NASCIMENTO, E. A. Produção e composição do óleo essencial de alfavaquinha (*Ocimum*

selloi Benth.) em resposta a dois níveis de radiação solar. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 6, n. 1, p. 8-14, 2003.

GUIA IPC, 2019. Guia de classificação internacional de patentes. Disponível em: <[http://ipc.inpi.gov.br/classifications/ipc/ipcpub//media/guide/pt/guide\\_ipc.pdf](http://ipc.inpi.gov.br/classifications/ipc/ipcpub//media/guide/pt/guide_ipc.pdf)> Acesso em: 20 de outubro. 2020.

HANSON, J. R. Diterpenoids of terrestrial origin. **Natural Products Reports**. v. 30, p. 1346–1356, 2013.

HANSON, J. R. Diterpenoids of terrestrial origin. **Natural Products Reports**. v. 34, p. 1233-124, 2017.

HANSON, J. R. Diterpenoids of terrestrial origin. **Natural Products Reports**. v. 36, p. 1499-1512, 2019.

HENDRICKSON, J. B., **The Molecules of Nature**, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965, p. 1.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2020. 122 p. Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>> Acesso em: 24 out. 2020.

LESGARDS, J. F.; BALDOVINI, N.; VIDAL, N.; PIETRI, S. Anticancer activities of essential oils constituents and synergy with conventional therapies: a review. **Phytotherapy Research**, v. 28, p. 1423–1446, 2014.

LOAYZA, I.; ABUJDER, D.; ARANDAS, R.; JAKUPOVIC, J.; COLLIN, G.; DESLAURIERS, H.; JEAN, F. I. Essential oils of *Baccharis salicifolia*, *B. latifolia* and *B. dracunculifolia*. **Phytochemistry**, v. 38, n. 2, p. 381-389, 1995.

LUO, Y.; WANG, K.; ZHANG, M.-H.; ZHANG, D.-Y.; WU, Y.-C.; WU, X.-M.; HUA, W.-Y. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 25, p. 2421, 2015.

MCMURRY, J. 7<sup>o</sup> Ed. **Química Orgânica**. São Paulo: Cengage Learning, 2011. 1344 p.

MENDES-PINTO, M. M. Carotenoid breakdown products—the—norisoprenoids—in wine aroma. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. v. 483, n. 2, p. 236–245, 2009.

MESA-ARANGO, A. C. MONTIEL-RAMOS, J.; ZAPATA, B.; DURÁN, C.; BETANCUR GALVIS, L.; STASHENKO, E. Citral and carvone chemotypes from the essential oils of Colombian *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown: composition, cytotoxicity and antifungal activity. **Memória Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 6, p. 878-884, 2009.

MUKHERJEE, A. K.; BASU, S.; SARKAR, N.; GHOSH, A. C. Advances in Cancer Therapy with Plant Based Natural Products. **Current Medicinal Chemistry**, v. 8, p. 1467-1486, 2001.

NANDURI, S.; NYAVANANDI, V. K.; THUNUGUNTLA, S. S. R.; VELISOJU, M.; KASU, S.; RAJAGOPAL, S.; KUMAR, R. A.; RAJAGOPALAN, R.; IQBAL, J. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 4883, 2004.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**. 2016, v. 79, n. 3, p. 629-661.

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**, v. 66, p.1022–1037, 2003.

PARANAGUÁ, P.; REIS, R. **Patentes e criações industriais**. Rio de Janeiro: Editora FGV, 2009. 150 p. Disponível em:

<<https://bibliotecadigital.fgv.br/dspace/bitstream/handle/10438/2755/Patentes%20e%20Cria%20c3%a7%c3%b5es%20Industriais.pdf?sequence=5&isAllowed=y>> Acesso em: 14 dez. 2020.

PINTO, A. C. O Brasil dos Viajantes e dos Exploradores e a Química de Produtos Naturais Brasileira. **Química Nova**, v. 18(3), p. 608- 615, 1995.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFÂNIO, R. A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 25, p. 45-61, 2002.

QUINTELLA, C. M. et al. Prospecção tecnológica como uma ferramenta aplicada em ciências e tecnologia para se chegar à inovação. **Revista Virtual de Química**, v.3, n.5, p.406-415, dez. 2011.

REHMAN, S.-U.; LONE, S. H.; RAH, B. A.; RASOOL, R. U.; FAROOQ, S.; NAYAK, D.; CHIKAN, N. A.; CHAKRABORTY, S.; BEHL, A.; MONDHE, D. M.; GOSWAMI, A.; BHAT, K. A. **J. Med. Chem.** v. 58, p. 3432, 2015.

RODRIGUES-FILHO, E.; MAGNANI, R. F.; XIE, W.; MIROCHA, C. J.; PATHRE, S. V. J. Hydroxylation of the Labdane Diterpene Cupressic Acid by *Fusarium graminearum*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, p. 266-269, 2002.

SANTOS, M. M.; COELHO, G. M.; SANTOS, D. M.; FELLOWS, L. Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens. *Parc Estrat* 19:189,2004. [periódico na internet].

Disponível em: <<http://www.cgee.org.br/parcerias/p19.php>>. Acesso em: 25 out. 2020.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G.; RODRIGUES, J. A.; THEODULOZ, C. Gastroprotective Effect and Cytotoxicity of Labdeneamides with Amino Acids. **Planta Médica**, v. 77, p. 340-345, 2011.

SILVA JUNIOR, E. A. Preparação de aril derivados hemissintéticos do ácido labd-8(17)-en-15-óico empregando a reação de Heck/Matsuda. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba (dissertação de mestrado), 2015, 105f.

SIMONE, J. V. Oncologia: introdução. In: BENNETT, G. Tratado de medicina interna. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 1144-1148.

SHOEB, M. Anticancer agents from medicinal plants. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 1, p. 35-41, 2006.

TORSSELL, K. B. G. **Natural Products Chemistry**, John Wiley and Sons Limited, Chichester, 1983, p. xi.

VEIGA JR., V. F.; PINTO, A. C. O GÊNERO *Copaifera* L. **Química Nova**, v. p. 25, 273-276-286, 2002.

VIEGAS JR., C.; BOLZANI, V. S.; Barreiro, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, p. 326-337, 2006.

WALKER, T. D. The medicines trade in the Portuguese Atlantic World: acquisition and dissemination of healing knowledge from Brazil (c. 1580-1800). In: *Social History of Medicine* Advanced Access. Oxford: Oxford University Press, 2013.

ZWENGER, S.; BASU, C. Plant terpenoids: applications and future potentials. **Biotechnology and Molecular Biology Reviews**, v. 3, p. 1-7, 2008

**APÊNDICE A: Tabela com código e abstract (EPO – ESPACENET)**

<b>TÍTULO DA PATENTE E BASE DE DADOS EXTRAÍDA</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>CÓDIGO</b>
Application of labdane-type diterpene Leoleorin H in preparation of anti-tumor medicament Base (EPO)	The invention relates to the field of natural medicaments, and particularly relates to application of labdane-type diterpene Leoleorin H in preparation of an anti-tumor medicament. A research on the pharmacological activity of Leoleorin H shows that Leoleorin H has suppression activity to various tumors, is the best in the suppression effect on the cervical cancer, the breast cancer and leukemia cells and does not have toxicity reaction on normal cells, so that Leoleorin H can be used for preparing the anti-tumor medicament, particularly cervical cancer, breast cancer and leukemia cell resistant medicaments.	A61K31/343; A61P35/00; A61P35/02.
Labdane-type 6-hydroxynaphthoquinones, having cytotoxic activity on human tumour cells Base (EPO)	FIELD: chemistry. SUBSTANCE: invention relates to novel labdane-type 6-hydroxynaphthoquinones of formula:where R=R=H (Ia); R=Me, R=H (1b); R=H, R=COEt (Ic), which are capable of inhibiting growth of human tumour cells. The most active substance - (1S,4aS,8aR)-methyl 5-{2-[2-(6-hydroxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-8-yl)-furan-3-yl]ethyl}-1,4a,6-trimethyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (Ia) inhibits growth of tumour cells CEM-13, U-937 and MT-4 in concentrations of 3.4, 5.8	A61K31/341; A61P35/00; C07D307/40.

	and 4.3 mM, respectively. The compounds are obtained from lambertian acid contained in the sap and needles of Siberian cedar.EFFECT: improved method.1 cl, 4 ex, 1 tbl	
Involucrin expression inhibitor Base (EPO)	PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an involucrin expression inhibitor and a twisted hair improver that inhibit the expression of involucrin. SOLUTION: The involucrin expression inhibitor comprises a labdane-type diterpene compound represented by the formula (1) as an active ingredient.	A61K8/362; A61K8/49; A61Q5/04.
Anti-tumour compounds Base (EPO)	La invención proporciona una serie de compuestos con estructura de diterpenoides de tipo labdano que son capaces de provocar la activación de caspasa-8 y, por tanto, inducen la apoptosis de células tumorales. La invención se relaciona también con el uso de dicho compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas a una proliferación celular indeseada así como a métodos para inducir la apoptosis en células en cultivo y para la identificación de compuestos con actividad anti-apoptótica.	A61K31/341; A61P35/00.
Labdane-type diterpene compound and its preparation method and use Base (EPO)	The invention discloses a labdane-type diterpene compound. The labdane-type diterpene compound has a chemical structure shown in the following description. The invention relates to the field of natural drugs and concretely relates to the novel labdane-type diterpene compound in motherwort, a preparation method of the	A61P35/00; A61P35/02; C07D307/94.

	<p>compound and a medical use of the compound in preparation of antitumor drugs. An external test proves that the novel labdane-type diterpene compound has effects of resisting cervical carcinoma, leukemia and breast cancer and can be used for preparing drugs for resisting cervical carcinoma, leukemia and breast cancer.</p>	
<p>Labdane-type diterpene compound extracted and separated from fructus podophylli and preparation method and application of labdane-type diterpene compound Base (EPO)</p>	<p>The invention relates to a labdane-type diterpene compound extracted and separated from fructus podophylli and a preparation method and application of the labdane-type diterpene compound. The problems of the labdane-type diterpene compound extracted and separated from the fructus podophylli and the application in preparation of anti-liver cancer and anti-breast cancer medicines can be effectively solved. The method comprises the following steps: carrying out heating reflux extraction on the fructus podophylli with ethanol, suspending an ethanol extract in distilled water, and carrying out extraction with petroleum ether and dichloromethane in sequence; adding a dichloromethane extraction part to a silica gel column, eluting with petroleum ether-acetone, collecting 168 fractions, and merging the fractions 1-50, 51-134 and 135-168 to obtain components Fr.1 to Fr.3; processing the component Fr.3 through an ODS column chromatography, and carrying out gradient elution with methanol-water to obtain sub-components Fr.3-1, Fr.3-2 and</p>	<p>A61P35/00; C07C67/48; C07C67/56; C07C69/38; C07C69/675.</p>

	Fr.3-3; adding the sub-component Fr.3-3 to the silica gel column, eluting with the petroleum ether-acetone, and collecting 38 fractions; and carrying out silica gel thin-layer chromatography detection and respectively merging the fractions containing target products, namely sinopodophyllum hexandrum terpene A and sinopodophyllum hexandrum terpene B. The method is stable, reliable and easy to operate, and has anti-breast cancer and anti-liver cancer activity.	
Pharmaceutical composition comprising inflexinol for preventing or treating cancer Base (EPO)	A pharmaceutical composition for preventing and treating cancer containing inflexinol as an active ingredient is provided to induce apoptosis and to suppress the growth of the cancer cell. A pharmaceutical composition for preventing and treating cancer comprises inflexinol of the chemical formula I as an active ingredient. The composition is the form of a food composition for preventing cancer and improving symptom caused by the cancer. The composition comprises (a) pharmaceutically effective dose of inflexinol and (b) pharmaceutically acceptable carrier.	A61K31/215; A61P35/00
Novel labdane-type diterpenoid compound, preparation method and application thereof, pharmaceutical composition and application of	The invention discloses a novel labdane-type diterpenoid compound. The compound is reported for the first time and is a labdane-type diterpenoid compound with a novel structure. The compound can be prepared from the dry above-ground part of callicarpa nudiflora through extraction,	A61K31/336; A61P35/00; C07D301/32; C07D303/16.

<p>pharmaceutical composition Base (EPO)</p>	<p>separation and purification. In vitro tests show that the compound has a remarkable proliferation inhibition effect on human pancreatic carcinoma MiaPaCa-2 cells under an anaerobic culture condition, the inhibition effect is more remarkable with increase of the concentration of the compound and the prolonging of acting time, that is, time-dosage dependency exists within a certain concentration range, and the compound can be further developed into a drug for treating pancreatic carcinoma.</p>	
<p>New labdane diterpene glycoside compound, preparation method therefor and applications Base (EPO)</p>	<p>The invention discloses a new labdane diterpene glycoside compound, a preparation method therefor and applications, and relates to the medicine technology field. Concretely, a new labdane diterpene glycoside compound is separated from dried fruits of Rosaceae plant <i>Rubus chingii</i> Hu after certain preparation steps and is named after <i>Rubus chingii</i> A. Through detection by a plurality of means of superconducting nuclear magnetic resonance wave spectra, mass spectra and the like, the molecular formula of the <i>Rubus chingii</i> A is <math>C_{32}H_{56}O_{14}</math>, the molecular weight is 664, and the chemical structural formula is shown in the specification. The physical and chemical properties and optical activity of the <i>Rubus chingii</i> A are disclosed, in vitro activity screening is carried out through the MTT method, the results show that the <i>Rubus chingii</i> A has obvious inhibition effects on</p>	<p>A61K31/7032; A61P35/00; C07H1/08; C07H15/18.</p>

	human gastric carcinoma cells and human hepatoma carcinoma cells, can be employed as a lead compound for development of novel antitumor drugs, and can be employed as a medicine for development of treating various clinic common multiple cancers.	
Anticancer composition containing flavonoid compound from Vitex rotundifolia Base (EPO)	Indisponível na versão em inglês	A23L1/30; A61K31/12; A61K36/85; A61P35/00.
A labdane-type diterpenoids compounds derived from hedychium coronarium and a use thereof Base (EPO)	PURPOSE: A Labdane-type Diterpenoids Compound derived from Hedychium coronarium is provided to prevent the formation and activation of LPS-stimulated inflammatory cytokine, thereby treating and preventing sepsis and xpressio diseases. CONSTITUTION: A Labdane-type Diterpenoids Compound derived from Hedychium coronarium for treating and preventing sepsis and xpressio diseases contains the extract of Hedychium coronarium which suppresses the generation of LPS-stimulated Pro-inflammatory Cytokines. The LPS-stimulated inflammatory Cytokine is TNF- $\alpha$ , IL-6, or IL-12. The extract of Hedychium coronarium includes compounds as na active xpression.. The sepsis is systemic inflammatory reaction or endotoxic shock reaction.	A61K31/34; A61K36/906; A61P29/00.
Seven terpenoids from euonymus verrucosus as	The invention discloses seven xpression. from euonymus verrucosus as well as a	A61K31/047; A61K31/11;

<p>well as preparation method and application thereof</p> <p>Base (EPO)</p>	<p>preparation method and application thereof.</p> <p>The xpressi invention relates to the structures of three new labdane-type norditerpenes (1, 3, 6), three new labdane-type diterpenes (2, 4, 5), and a known labdane-type norditerpenes (7), and preparation methods and uses thereof in anti-inflammatory and neurodegenerative disease treatment drugs. The new compounds 1-6 and the known compounds 7 are shown as the following structures. The seven compounds have NO inhibition activity and can be used for development and application of anti-inflammatory and neurodegenerative disease treatment drugs.</p>	<p>A61K31/19; A61K31/336; A61K31/341; A61P25/28; A61P29/00; C07C29/76; C07C29/86; C07C35/36; C07C45/78; C07C45/79; C07C45/80; C07C47/267; C07C51/42; C07C51/47; C07C51/48; C07C57/26; C07C59/46; C07D301/32; C07D303/32; C07D307/46.</p>
<p>Immunostimulator</p> <p>Base (EPO)</p>	<p>PROBLEM TO BE SOLVED: To provide na immunostimulator useful for the prevention/treatment of a variety of diseases, on which immunopotiation through the xpression. enhancing action for a type I interferon gene or interleukin-3 gene has effect.SOLUTION: A compound is represented by the general formula (I) or general formula (II).</p>	<p>A61K31/11; A61K36/18; A61P1/16; A61P31/04; A61P31/12; A61P37/04; A61P43/00.</p>
<p>Furan labdane diterpene derivative, pharmaceutical composition thereof and application of</p>	<p>The invention provides a furan labdane diterpene derivative as shown in the formula (I) and pharmaceutical salt of the furan labdane diterpene derivative, a</p>	<p>A61K31/341; A61K31/357; A61P9/00; A61P9/10;</p>

<p>pharmaceutical composition to pharmacy Base (EPO)</p>	<p>pharmaceutical composition with the furan labdane diterpene derivative as the effective ingredient, a preparation method and application of the pharmaceutical composition to preparation of medicine for preventing and treating high blood pressure and concurrent ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases. It is proved by pharmacological activity tests that compounds 1-8 have a quite good relaxation action on blood vessels within both 30 minutes and one hour. Compared with a DMSO comparison group, the relaxation action of the compounds on KCl preshrunk blood vessels is obvious, wherein P is smaller than 0.01.</p>	<p>A61P9/12; C07D307/46; C07D493/08.</p>
<p>Use certain diterpene compounds in the treatment of androgen receptor-associated diseases Base (EPO)</p>	<p>The present invention discloses certain diterpenes that can be used to inhibit androgen receptor activity, induce apoptosis and block cell cycle progression of androgen receptor-dependent cells. Androgen receptor has been associated with various diseases such as prostate cancer, androgenic alopecia, breast cancer, acne etc. Accordingly, the present invention further discloses methods of treating androgen receptor-associated diseases by administering the disclosed diterpenes.</p>	<p>A61K31/05; A61K31/122; A61K31/19; A61K31/366; A61P17/00; A61P35/00; A61P5/26.</p>
<p>A Labdane-Type Diterpenes Compounds derived from Hedychium coronarium and a Use thereof</p>	<p>Indisponível na versão em inglês</p>	<p>A61K31/01; A61K31/045; A61K31/34; A61P29/00.</p>

Base (EPO)		
Diterpene modulator of macrophage phagosomal maturation Base (EPO)	Novel uses for diterpene modulators of macrophage phagosomal maturation are provided. The diterpene isotuberculosinol is used as an immune modulator, assay for pharmaceutical compositions and an isolated Mycobacterium tuberculosis labdane-related diterpenoid virulence factor. A method of treating Mycobacterium tuberculosis infectivity is further provided.	A61K31/045; A61K31/711; A61P37/00; C07C35/18; C07H21/04; C12Q1/18.
Triple combination for the treatment of cancer Base (EPO)	The present invention relates to a triple combination comprising a nodal/activin pathway inhibitor, a hedgehog pathway inhibitor and a chemotherapeutic agent and its use as a medicament for the treatment of cancer.	A61K31/4439; A61K31/7068; A61K45/06; A61P35/00.
Preparation of Ambrox from Labdanes of Dysoxylum hongkongense, and the Preparation of New Diterpenoids from Dysoxylum hongkongense Base (EPO)	The present invention discloses eight new diterpenoids, i.e. Dysongensins A to H, extracted from the leaves and twigs of Dysoxylum hongkongense, wherein AMBROX® which is applicable in the perfume industry is prepared from Dysongensin A via a series of chemical reactions, and the cytotoxicity of Dysongensins A to H against human cancer cell lines and their antiviral and anti-inflammatory activities are determined. Therefore, in the present invention, AMBROX® prepared from Dysongensin A is a new idea for application as an odorous compound in the perfume industry, and the novel diterpenoids can be prepared as a pharmaceutical compositions and/or a drug	C07C45/78; C07C49/743; C07D307/92.

	having antiviral, anti-inflammatory and/or anti-cancer activities.	
Diterpenoid compound in fir and preparation method and application thereof in pharmacy Base (EPO)	The invention belongs to the technical field of medicines, and relates to a 90% methanol extract prepared from branches and leaves of <i>Pseudotsuga sinensis</i> , labdane and abietane diterpenoid compounds separated from the methanol extract, a preparation method of the compounds and application of the compounds in pharmacy. A biological activity test shows that the compound remarkably inhibits ATP-citrate lyase (ACL); the compound can be used for preparing medicines or lead compounds of the medicines for preventing or treating ACL-mediated glycolipid metabolism disorder related diseases, such as hyperlipemia, atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus and obesity.	A61K31/047; A61K31/122; A61K31/19; A61P1/16; A61P3/06; A61P3/10; A61P35/00; A61P9/10; C07C29/76; C07C33/14; C07C45/78; C07C49/737; C07C51/42; C07C61/35.
Novel furanic labdane diterpene compounds from <i>Vitex rotundifolia</i> L. fruit process for extraction and Acyl-CoA cholesterol acyltransferase inhibitors including thereof Base (EPO)	Indisponível na versão em inglês	A61K31/341.
Therapeutic agents for the treatment of diseases associated with undesired cell proliferation Base (EPO)	The invention relates to inhibitors of the gene ion. and/or activity of LIF for the treatment of cancer. Particularly, the invention provides an in vitro method for designing a customized therapy	A61K39/395; G01N33/574; A61K31/7115; A61K31/7125; C07K16/24;

	for a patient suffering from cancer comprising (a) quantifying the gene ion. levels of LIF in said patient, and (b) comparing said gene ion. levels with control levels, wherein if the gene ion. levels of LIF in said patient are greater than the control values, then an inhibitory gene of LIF is administered to said patient.	A61K39/00.
N,N'((alkandiyl)bis[labda-7(9),13,14-triene-4-carboxamides] with antitumour activity Base (EPO)	FIELD: pharmacology. SUBSTANCE: invention relates to N,N'-(Alcandiyl)bis[labda-7(9),13,14-triene-4-carboxamides] of the formula (Ia, b), where n=2 (Ia); n=6 (Ib), which has antitumour activity.EFFECT: new compounds are obtained that have the ability to suppress the growth of human tumour cells.2 dwg, 3 tbl, 5 ex	A61K31/341; A61P35/00; C07D407/12.
Compositions for detecting circulating integrin beta-3 biomarker and methods for detecting cancers and assessing tumor presence or progression, cancer drug resistance and tumor stemness Base (EPO)	Provided are compositions and methods comprising use of beta-3 integrin for detecting circulating tumor cells (CTCs), tumor stem cells, extracellular vesicles (EVs), including exosomes and microvesicles, that are released by CTCs or cancer cells, and the tumor from which the CTCs or EVs derive, to make a patient prognosis, and to assess tumor progression, and drug resistance, e.g., for breast, colon, lung and pancreatic cancers. In alternative embodiments, a patient fluid sample, e.g., blood, is taken and used to detect cancer stem cells, EVs- and/or CTCs-comprising	A61K39/395; A61P35/00; C12Q1/68; G01N33/48; G01N33/574; G01N33/577.

	<p>beta-3 integrin and/or alphavbeta3 integrin. Provided are compositions and methods using biomarker beta-3 integrin for anti-cancer drug design; and compositions and methods that include conjugation of an imaging or therapeutic agent to an antibody targeting integrin <math>\beta</math>3 for detection and/or targeted destruction of integrin beta-3 expressing cancer stem cells and/or CTCs.</p>	
<p>Method for production of novel diterpene scaffolds Base (EPO)</p>	<p>No abstract found. Please consult other publications of this patent family in "Available in", if displayed above.</p>	<p>C07K14/415; C12N9/16; C12P17/06; C12P5/00.</p>
<p>Stabilized terpene-enriched cannabinoid extract and methods of use thereof Base (EPO)</p>	<p>No abstract found. Please consult other publications of this patent family in "Available in", if displayed above.</p>	<p>A61K31/01; A61K31/352; A61K36/185; A61K47/14; A61K9/00; A61K9/107.</p>
<p>Process for obtaining a labdane-type diterpene (<math>C_{20}H_{36}O_3</math>) from gymnosperma glutinosum and use thereof as antitumor agent. Base (EPO)</p>	<p>Cancer is the second cause of death in developed countries, epidemiological data show the beginning of this trend in developing countries; the main treatment is chemotherapy, thus being required to obtain new compounds of natural origin against cancer, which help to achieve improved treatments. Gymnosperma glutinosum is a shrub located in Guatemala, Mexico and the Southwest of the United States. The invention is related to the isolation and identification of a compound of hexane extract from Gymnosperma glutinosum and the demonstration of the cytotoxic activity</p>	<p>A61K36/13.</p>

	<p>against murine lymphomas L5178Y-R. It was shown that said antitumor activity is obtained by the structure of the ent-labdane-type diterpene of this compound, which is confirmed by infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance and mass spectrometry.</p>	
<p>Extracts of <i>Curcuma amada</i> and uses thereof Base (EPO)</p>	<p>The invention concerns carbon dioxide extracts of <i>Curcuma amada</i> (mango ginger), including supercritical carbon dioxide extracts of <i>C. amada</i>; methods for their production; compositions comprising the extracts; methods for treating or delaying the onset of conditions such as cell proliferation disorder (e.g., cancer), inflammation, infection, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, platelet hyper-aggregation, immune disorder such as autoimmune disorder, or neurodegenerative condition; and methods for inhibiting expression of Bcl-2, Bak, and p53 genes; inhibiting expression of the COX-2 and NF-<math>\kappa</math>B genes, inhibiting production of phosphorylated target of rapamycin (TOR), modulating AMP-activated protein kinase (AMPK), inhibiting protein kinase B (AKT) signaling, modulating the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway, and modulating the Ras/PI3K/PTEN/Akt/mTOR signaling pathway. Another aspect of the invention concerns a method for inhibiting contamination, comprising applying the extract or composition of the invention to a</p>	<p>A61K31/01; A61K31/015; A61K31/11; A61K36/9066; A61K45/06.</p>

	<p>surface. Another aspect of the invention concerns a method for promoting longevity of a cell in vitro or in vivo, comprising contacting a target cell in vitro or in vivo with an effective amount of the extract or composition of the invention. Another aspect of the invention concerns a method for promoting longevity of a subject, comprising administering an effective amount of the extract or composition of the invention. Another aspect of the invention concerns a method for inhibiting the metabolism of a cancer cell, comprising contacting the target cancer cell in vitro or in vivo with an effective amount of the extract or composition of the invention. Another aspect of the invention concerns a kit including the extract or composition; a container containing the extract or composition; and packaging material.</p>	
<p>Terpene enzymatic epoxidation process, epoxidized compounds and antiproliferative use Base (EPO)</p>	<p>The present invention relates to the process of enzymatic epoxidation of terpenes using lipase and hydrogen peroxide, to epoxidized compounds and to the use of the compounds as an antiproliferative agent. Enzymatic epoxidation was carried out in the presence of a commercial immobilized lipase and hydrogen peroxide, without the use of solvents (solvent free) and at low temperatures. The conversion yield was above 90%. The compounds produced exhibited antiproliferative activity.</p>	<p>A61P35/00; C07C409/14; C07C43/18; C07D301/12; C07D301/14; C07D307/02.</p>
<p>Combination therapies with</p>	<p>Described are mitochondria-targeted anti-</p>	<p>A61K38/17;</p>

<p>mitochondrial-targeted anti-tumor agents Base (EPO)</p>	<p>tumor agents, death receptor agonists, autophagy inhibitors, and NF-<math>\kappa</math>B signaling pathway inhibitors, and methods of making and using the same for the treatment of disorders associated with unwanted cell proliferation.</p>	<p>A61K39/395; A61P35/00; C07D225/06; C12N5/071.</p>
<p>Compositions and methods for treating cancer and diseases and conditions responsive to cell growth inhibition Base (EPO)</p>	<p>In alternative embodiments, the invention provides compositions and methods for overcoming or diminishing or preventing Growth Factor Inhibitor resistance in a cell, or, a method for increasing the growth-inhibiting effectiveness of a Growth Factor inhibitor on a cell, or, a method for re-sensitizing a cell to a Growth Factor Inhibitor, comprising for example, administration of a combination of a TBK1 inhibitor and an RTK inhibitor. In alternative embodiments, the cell is a tumor cell, a cancer cell or a dysfunctional cell. In alternative embodiments, the invention provides compositions and methods for determining: whether an individual or a patient would benefit from or respond to administration of a Growth Factor Inhibitor, or, which individuals or patients would benefit from a combinatorial approach comprising administration of a combination of: at least one growth factor and at least one compound, composition or formulation used to practice a method of the invention, such as an NF<math>\kappa</math>B inhibitor, such as a lenalidomide or a REVLIMID<sup>TM</sup>, or IKK inhibitor; or an inhibitor of Galectin-3.</p>	<p>A61K31/454; A61K31/4985; A61K31/517; A61K31/7068; A61K33/24; A61K38/05; A61K38/12; A61K45/06; B65D75/00; B65D75/36; G01N33/574.</p>

<p>Novel diterpene synthases and their use for production of diterpenes Base (EPO)</p>	<p>Diterpene synthases and methods of their use are described herein.</p>	<p>A61K31/015; C07C13/36; C07C13/39; C07K14/415; C12N15/70; C12N15/85; C12N9/88; C12P5/00.</p>
<p>Terpene-enriched cannabinoid composition Base (EPO)</p>	<p>Terpene-enriched cannabinoid composition. Cannabinoid compositions are described including at least one cannabinoid in a specific amount, a primary terpene in a specific amount, at least 5% by weight of a non-cannabinoid, non-terpene, carrier, optionally at least three secondary terpenes; less than 5% by weight glycol; and less than 20% by weight water, where said non-cannabinoid, non-terpene carrier comprises cellulose and the terpenes to cannabinoids weight/weight ratio in said composition is about 0.1 to about 1.0. Also described are the above compositions where said non-cannabinoid, non-terpene carrier comprise less than 5% by weight cellulose and the terpenes to cannabinoids weight/weight ratio in said compositions is about 0.05 to about 1.0, forming terpene-enriched cannabinoid compositions with enhanced therapeutic effect compared with that of a composition comprising the same cannabinoids amounts and one half the amount of said primary terpene.</p>	<p>A61K31/01; A61K31/015; A61K31/05; A61K31/352; A61P11/06; A61P21/04; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/30; A61P35/00.</p>
<p>Terpene-enriched</p>	<p>No abstract found. Please consult other</p>	<p>A61K31/015;</p>

<p>cannabinoid composition for treatment of male subjects Base (EPO)</p>	<p>publications of this patent family in "Available in", if displayed above.</p>	<p>A61K31/352; A61K47/38; A61P13/02; A61P13/08; A61P15/08; A61P15/10; A61P31/04; A61P5/26.</p>
<p>Nanomaterials with enhanced drug delivery efficiency Base (EPO)</p>	<p>Supramolecular particle compositions based on medicinal natural products (MNPs), their synthetic analogs and derivatives, and methods to prepare and use them are provided. Five classes of MNPs and their derivatives including diterpene resin acid, phytosterol, lupane-type pentacyclic triterpene, oleanane-type pentacyclic triterpene, and lanostane-type triterpene form functional nano- or micro-structures that are stable to strong acidic environment and effectively penetrate the gastrointestinal tract. Therapeutic, prophylactic, or diagnostic agents that generally have poor intestinal permeability are converted to bioavailable forms when delivered with these supramolecular particles. Among many others, small compound chemotherapeutic agents and peptide therapeutics encapsulated therein have a much greater plasma concentration following oral administration, and effectively controls and treat symptoms associated with tumors or diabetes.</p>	<p>A61K31/337; A61K35/66; A61K38/26; A61K9/14; A61K9/51.</p>
<p>Method for extracting and</p>	<p>The invention relates to a method for</p>	<p>A61P35/00;</p>

<p>separating labdane diterpenes from Himalayan mayapple fruit and application thereof Base (EPO)</p>	<p>extracting and separating labdane diterpenes from Himalayan mayapple fruit and application thereof. The method effectively solves problems of extraction of labdane diterpenes from Himalayan mayapple fruit, purity determination and application of the labdane diterpenes in preparing drugs for resisting mammary cancer and liver cancer. The method comprises the following steps: extracting Himalayan mayapple fruit with ethanol, suspending the ethanol extract in distilled water, extracting sequentially with petroleum ether and dichloromethane, passing the dichloromethane extraction part through a silica gel column, eluting with petroleum ether-acetone, collecting 215 fractions, and merging the 1st-50th fractions, 51st-134th fractions, 135th-178th fractions and 179th-215th fractions to obtain components Fr.1-Fr.4; passing the component Fr.4 through a Sephadex LH-20 column, eluting with methanol, collecting 22 fractions, and merging the 1st-4th fractions and 5th-22nd fractions to obtain sub-components Fr.4-1 and Fr.4-2; and carrying out open ODS (octadecylsilyl) column chromatography on the sub-component Fr.4-2, eluting with methanol-water, collecting 45 fractions, carrying out detection and analysis by silica gel thin-layer chromatography, and respectively merging the fractions containing labda-7, 13-diene-3, 15-diol (I) and 14,15-dinor-3beta-hydroxy-</p>	<p>C07C29/76; C07C35/36; C07C45/78; C07C49/242.</p>
---	---	---

	7-labden-13-one (II). The method is stable and reliable, is easy to operate, and can be effectively used for preparing drugs for resisting mammary cancer and liver cancer.	
Application of amomum maximum extract in preparation of alpha-glucosidase inhibitor drug Base (EPO)	The invention relates to the field of medical chemistry, in particular to application of amomum maximum extract in preparation of alpha-glucosidase inhibitor drugs. Specifically, the invention relates to application of a compound shown in a formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof in preparation of alpha-glucosidase inhibitor drugs. The compound shown in the formula I is extracted and separated from complicated chemical components of amomum maximum, and can remarkably inhibit the activity of alpha-glucosidase.	A61K31/341; A61P29/00; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P31/12; A61P31/18; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/02; C07D307/60.
5-Fluorouracil derivatives Base (EPO)	The present invention relates to 5-fluorouracil derivatives represented by formula (i), pharmaceutical compositions comprising said derivative and their use in the treatment of cancer as well as a process for preparing the 5-fluorouracil derivative represented by formula (I).	A61K31/7072; A61P35/00; C07H19/06.
Acanthospermum hispidum composition for the treatment of cancer and methods for its manufacture Base (EPO)	This invention relates to the field of cancer management, and in particular to the field of phytomedicine and nutraceutical composition for management of cancer, control of viral, bacterial and fungal infections, as well as other associated illnesses. This invention also pertains to the method of controlled, ecologically self-	A01G31/00; A01H5/00; A01K47/00; A61K36/28; A61P35/00; A61P35/04; A61P37/02.

	<p>sustainable continuous horticulture combined with aquaculture (aquaponics system), for the described herbal plants and to the method for manufacturing the end products, both methods as per applicable ISO 14698 series and ISO-14644 series standards, EU GMP annex 1 and pharmacological Good Manufacturing Practice. The present application focuses primarily on <i>Acanthospermum hispidum</i> DC and on <i>Solidago Canadensis</i> L., and on their efficacy as anticancer agents, whereby 100% aqueous extract of <i>Acanthospermum hispidum</i> DC acts as immunomodulator possibly through initial vacuolisation followed by shrinkage of the cells and ultimately necrosis of the cells, and 100% aqueous extract of <i>Solidago Canadensis</i> L. exhibits the presence of cinnamoyl quinic acid that appears to cause the DNA groove binding thus preventing the formation of clumps of proteins which can distort the B-form double helix.</p>	
<p>Terpene synthases for biofuel production and methods thereof Base (EPO)</p>	<p>The present invention relates to terpene synthases capable of degrading precursors into biofuel compounds, such as terpenoid compounds. In one instance, a transformed organism can include such terpene synthases, as well as vectors encoding such synthases. Methods of employing such synthases and organisms are also described herein.</p>	<p>C12N15/52; C12N9/88; C12P5/00.</p>
<p>Terpene-enriched</p>	<p>A therapeutic product comprising at least</p>	<p>A61K31/015</p>

<p>cannabinoid composition and method of treatment Base (EPO)</p>	<p>one cannabinoid in a specific amount, a primary terpene in a specific amount, at least 5% by weight of a non-cannabinoid, non-terpene carrier, and optionally at least three secondary terpenes,; wherein said non-cannabinoid, non-terpene carrier comprises elulose and the terpenes to cannabinoids weight/weight ratio in said product is about 0.1 to about 1.0. Also described is the above product wherein said non-cannabinoid, non-terpene carrier comprises less than 5% by weight elulose and the terpenes to cannabinoids weight/weight ratio in said compositions is about 0.05 to about 1.0, forming a terpene-enriched product with na enhanced therapeutic effect compared with that of a product comprising the same cannabinoids amounts and one half the amount of said primary terpene. Compared with that of a product comprising the same cannabinoids amounts and one half the amount of said primary terpene.</p>	<p>(US); A61K31/045 (EP,US); A61K31/05 (EP,US); A61K31/352 (EP,US); A61K36/185 (EP); A61K45/06 (EP); A61K47/10 (EP); A61K47/46 (US); A61K9/0014 (EP); A61K9/006 (EP); Y02A50/30 (EP).</p>
<p>Methods for microbial production of terpenoides Base (EPO)</p>	<p>The invention relates to recombinant expression of terpenoid synthase enzymes and geranylgeranyl diphosphate synthase (GGPPS) enzymes in cells and the production of diterpenoids.</p>	<p>C07H21/04; C12N5/00; C12N9/00; C12P21/06.</p>
<p>Isolated or synthetic cannabinoid compositions with selected terpene blend and methods of use thereof Base (EPO)</p>	<p>A therapeutic product comprising (i) at least one selected cannabinoid in a specific amount, wherein at least a fraction of said selected cannabinoid is derived from processing hemp, chemical synthesis, biological synthesis, isolation from plant</p>	<p>A61K31/01; A61K31/352; A61K36/00; A61K47/00.</p>

	<p>source and combination thereof, (ii) optionally, at least one other cannabinoid, (iii) a primary terpene in a specific amount, and (iv) optionally at least three secondary terpenes; forming a terpene-enriched cannabinoid product with an enhanced therapeutic effect compared with that of a product comprising the same cannabinoids amount and no terpene.</p>	
<p>Terpene-enriched cannabinoid compositions and uses thereof in the treatment of infectious conditions Base (EPO)</p>	<p>No abstract found. Please consult other publications of this patent family in "Available in", if displayed above.</p>	<p>A61K36/185.</p>
<p>Terpene synthases and transporters Base (EPO)</p>	<p>A plant comprising a genome having an introgression which comprises a polynucleotide sequence encoding a polypeptide having a terpene synthase activity or a transporter activity, the introgression comprising allelic variation(s) as compared to a genome of a recurrent parent of the plant, is disclosed. Organisms comprising a genome having been genetically modified to express a polypeptide having a terpene synthase activity or a transporter activity are also disclosed. Methods of modulating terpene synthesis or transport of metabolites in organisms, methods of producing plants having a terpene synthase activity of interest, having a terpene profile of interest</p>	<p>A01H6/28; C07K14/415; C12N15/82; C12N9/00; C12N9/10; C12N9/88; C12P5/00.</p>

	<p>or having a transporter activity of interest are disclosed. Methods of producing a terpene of interest are also disclosed.</p>	
<p>Terpene-enriched cannabinoid product for women health Base (EPO)</p>	<p>A product for treating conditions and/or symptoms associated with women health is described, which product comprises at least one cannabinoid in a specific amount, a primary terpene in a specific amount, at least 5% by weight of a non-cannabinoid, non-terpene, carrier, optionally at least three secondary terpenes, and optionally at least one phytoestrogen; wherein said non-cannabinoid, non-terpene carrier comprises cellulose and the terpenes to cannabinoids weight/weight ratio in said product is about 0.1 to about 1.0. Also described is the product wherein said non-cannabinoid, non-terpene carrier comprises less than 5% by weight cellulose and the terpenes to cannabinoids weight/weight ratio in said compositions is about 0.05 to about 1.0, forming a terpene-enriched product. Also described are uses of the product for treating conditions and/or symptoms associated with perimenopause, menopause, female urogenital or reproductive system infections and/or disorders, menstrual cycle, hormonal deficiency and/or hormonal imbalance.</p>	<p>A61K31/352; A61K47/38; A61K9/00; A61K9/02; A61K9/06; A61K9/20; A61K9/48; A61K9/70.</p>

**APÊNDICE B: Tabela com código e abstract (PATENTSCOPE - WIPO)**

<b>TÍTULO DA PATENTE E BASE DE DADOS EXTRAÍDA</b>	<b>ABSTRACT</b>	<b>CÓDIGO</b>
<p>Method for extracting and separating labdane diterpenes from himalayan mayapple fruit and application thereof Base (WIPO)</p>	<p>The invention relates to a method for extracting and separating labdane diterpenes from Himalayan mayapple fruit and application thereof. The method effectively solves problems of extraction of labdane diterpenes from Himalayan mayapple fruit, purity determination and application of the labdane diterpenes in preparing drugs for resisting mammary cancer and liver cancer. The method comprises the following steps: extracting Himalayan mayapple fruit with ethanol, suspending the ethanol extract in distilled water, extracting sequentially with petroleum ether and dichloromethane, passing the dichloromethane extraction part through a silica gel column, eluting with petroleum ether-acetone, collecting 215 fractions, and merging the 1st-50th fractions, 51st-134th fractions, 135th-178th fractions and 179th-215th fractions to obtain components Fr.1-Fr.4; passing the component Fr.4 through a Sephadex LH-20 column, eluting with methanol, collecting 22 fractions, and merging the 1st-4th fractions and 5th-22nd fractions to obtain sub-components Fr.4-1 and Fr.4-2; and carrying out open ODS (octadecylsilyl) column chromatography on the sub-component Fr.4-2, eluting with methanol-water, collecting 45 fractions, carrying out detection and analysis by silica gel thin-layer chromatography, and respectively merging the fractions containing labda-7, 13-diene-3, 15-diol (I) and 14,15-dinor-3beta-hydroxy-7-labden-13-one (II). The method is stable and reliable, is easy to operate, and can be effectively used for preparing drugs for resisting mammary cancer and liver cancer.</p>	<p>C07C 49/242.</p>
<p>Labdane-type diterpene compound and its preparation method and use Base (WIPO)</p>	<p>The invention discloses a labdane-type diterpene compound. The labdane-type diterpene compound has a chemical structure shown in the following description. The invention relates to the</p>	<p>C07D 307/94.</p>

	<p>field of natural drugs and concretely relates to the novel labdane-type diterpene compound in motherwort, a preparation method of the compound and a medical use of the compound in preparation of antitumor drugs. An external test proves that the novel labdane-type diterpene compound has effects of resisting cervical carcinoma, leukemia and breast cancer and can be used for preparing drugs for resisting cervical carcinoma, leukemia and breast cancer.</p>	
<p>Application of labdane-type diterpene leoleorin h in preparation of anti-tumor medicament Base (WIPO)</p>	<p>The invention relates to the field of natural medicaments, and particularly relates to application of labdane-type diterpene Leoleorin H in preparation of an anti-tumor medicament. A research on the pharmacological activity of Leoleorin H shows that Leoleorin H has suppression activity to various tumors, is the best in the suppression effect on the cervical cancer, the breast cancer and leukemia cells and does not have toxicity reaction on normal cells, so that Leoleorin H can be used for preparing the anti-tumor medicament, particularly cervical cancer, breast cancer and leukemia cell resistant medicaments.</p>	<p>A61K 31/343.</p>
<p>Proceso de obtención de un diterpeno tipo labdano (C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>) de gymnosperma glutinosum y su uso como agente antitumoral Base (WIPO)</p>	<p>Cancer is the second cause of death in developed countries, epidemiological data show the beginning of this trend in developing countries; the main treatment is chemotherapy, thus being required to obtain new compounds of natural origin against cancer, which help to achieve improved treatments. Gymnosperma glutinosum is a shrub located in Guatemala, Mexico and the Southwest of the United States. The invention is related to the isolation and identification of a compound of hexane extract from Gymnosperma glutinosum and the demonstration of the cytotoxic activity against murine lymphomas L5178Y-R. It was shown that said antitumor activity is obtained by the structure of the ent-labdane-type diterpene of this compound, which is confirmed by infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance and mass spectrometry.</p>	<p>A61K 36/13.</p>