

Tese de Doutorado

**ANÁLISE DE FUTURO DOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS DE
BASE BIOLÓGICA: UMA ABORDAGEM
SEMIQUANTITATIVA PARA O MAPEAMENTO
TECNOLÓGICO**

Aluna: Melissa Braga

Linha de pesquisa: Processos Químicos e Biológicos

Orientador: João Ricardo Moreira de Almeida

ANÁLISE DE FUTURO DOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS DE BASE BIOLÓGICA: UMA ABORDAGEM SEMIQUANTITATIVA PARA O MAPEAMENTO TECNOLÓGICO

Melissa Braga

Tese de Doutorado

RESUMO

Demandas ambientais e econômicas crescentes impulsionam a produção de produtos químicos a partir de matérias-primas renováveis por bioconversão, em substituição aos de origem fóssil por rota química. Inúmeras são as iniciativas para associar a sustentabilidade às demandas de mercado e a identificação das tecnologias mais promissoras não é uma tarefa simples, em razão da quantidade e pluralidade de dados e opiniões acerca das soluções apresentados. Diante desse contexto tecnológico e usando os ácidos carboxílicos como objeto de estudo, esta tese apresenta um método prospectivo semi-quantitativo, para a identificação e hierarquização de tecnologias emergentes, nos horizontes de curto, médio e longo prazos, por meio da combinação de dados e informações provenientes da *web*, patentes e publicações científicas, respectivamente. O método em questão compreende três Etapas. A primeira Etapa consiste na busca e recuperação de documentos de patentes e publicações científicas e uso desse acervo para identificar os ácidos de maior interesse nos domínios tecnológico e científico, por meio da determinação da taxa de citação dos ácidos no período. Na segunda Etapa, as Classificações Internacionais de Patentes e palavras-chave contidas nas publicações recuperadas na primeira Etapa, são tratadas matematicamente a fim de se identificar tendências tecnológicas e científicas por meio de Sinais fortes/fracos e emergentes/estáveis/declinantes. Na terceira e última Etapa, é realizado o monitoramento tecnológico na *web*, em documentos de patentes e publicações científicas, acerca da bioconversão de matérias-primas renováveis até os ácidos carboxílicos selecionados. Os principais atores envolvidos nesses processos são hierarquizados por pontuação atribuída a critérios relacionados às respectivas famílias de patentes ou publicações científicas. Por fim, a consolidação e comunicação dos resultados obtidos nas três Etapas são feitas em um Mapa de Rotas Tecnológicas, cujo formato permite integrar graficamente os componentes de mercado, de produto e tecnológicos no escopo temporal definido. Os resultados demonstraram que a produção de ácidos carboxílicos a partir de fontes renováveis de matéria-prima é um campo tecnológico bastante dinâmico, em consequência do intenso fluxo de atores, e frágil, diante da concorrência com os petroquímicos. Nesse cenário, os ácidos com processos de bioconversão industriais, como o láctico, o succínico e o cítrico concentram a maior parte dos esforços, beneficiados pelo histórico bem sucedido nesses processos, somadas às perspectivas de ascensão de novos mercado, a exemplo do poli(ácido láctico) para o ácido láctico. Esses ácidos também deverão ser responsáveis pelo maior número de transformações tecnológicas a curto, médio e longo prazos. Em compensação, a bioconversão não deverá contribuir significativamente para a transposição da barreira petroquímica dos ácidos cujas bases históricas estão na indústria do petróleo, a exemplo dos ácidos acrílico e adípico. Entre os ácidos considerados novos nesse contexto, por possuírem um mercado menos desenvolvido que os demais, os hidroxiácidos, como o 3-hidroxi propiônico, 3-hidroxi butírico e 3-hidroxi valérico são considerados mais promissores em razão da conexão deles com o mercado de polímeros, especialmente os polímeros biodegradáveis e biocompatíveis.

PALAVRAS-CHAVE: ácidos carboxílicos, mapas de rotas tecnológicas, bioconversão, patentometria, bibliometria, sinais

FUTURE ANALYSIS OF BIO-BASED CARBOXYLIC ACIDS: A SEMI-QUANTITATIVE APPROACH TO TECHNOLOGICAL ROADMAPPING

Melissa Braga

Doctoral thesis

ABSTRACT

Growing environmental and economic interests drive the production of chemical products from renewable raw materials by bioconversion, to replace the conventional petrochemicals produced by chemical route. Several attempts have been made to match sustainability practices with market demands and identifying the core technologies is not a simple task, due to the large amount and plurality of data and opinions on most relevant solutions to achieve that. Given this technological context and using carboxylic acids as an object of study, this work presents a semi-quantitative foresight method for the identification and ranking emerging technologies, in the short, medium, and long-term horizons, through the combination of data and information from the web, patents and scientific publications, respectively. This method comprises three steps. The first step deals on searching and retrieving patent and scientific publications to identify the acids of greatest interest in the technological and scientific domains, by acids citation rate of in the period. In the second step, the International Patent Classifications and keywords from the publications retrieved in first step, are mathematically treated in order to determine strong/weak and emerging/stable/declining Signals. In the last step, technological monitoring is carried out on the web, in patent families, and in scientific publications, regarding on the bioconversion processes of renewable raw materials to selected carboxylic acids. The main players involved in these processes are ranked according to scores attributed their respective families of patents or scientific publications. Finally, the consolidation and communication of the results obtained in these three-stage method resulted in a Technology Roadmap, which allows graphical integration of the market, product and technological components within the defined temporal scope. The results show that the production of carboxylic acids from renewable raw material sources is a very dynamic technological field as a result of the intense flow of actors, and susceptible to changes according to crude oil price volatility. In this scenario, acids with industrial bioconversion processes, such as lactic, succinic and citric concentrate most of the efforts, due to the successful history of these processes, added to the prospects of rising new markets, such as poly(lactic acid) for lactic acid. These acids are also expected to be responsible for the greater amount of technological change on bioconversion in the short, medium and long term. On the other hand, bioconversion should not significantly contribute to the crossing of the petrochemical barrier of those acids whose historical bases are established the oil-based industry, such as acrylic and adipic acids. Among the acids considered new in this context, due to an underdeveloped market, hydroxy acids such as 3-hydroxypropionic, 3-hydroxybutyric and 3-hydroxyvaleric are considered more promising due to their connection with the polymer market, especially biodegradable and biocompatible polymers.

KEYWORDS: carboxylic acids, technology roadmap, bioconversion, bibliometrics, patentometrics, signals

PUBLICAÇÕES

Parte dos resultados apresentados nessa tese foram publicados nos seguintes trabalhos:

I. Artigos em periódico indexado

- 1) **BRAGA, M.**; FERREIRA, P. M.; ALMEIDA, J. R. M. Screening method to prioritize relevant bio-based acids and their biochemical processes using recent patent information. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, v. 15, n. 1, p. 231–249, set. 2020.
- 2) **BRAGA, M.**; OLIVEIRA, C.R.; ALMEIDA, J.R.; Technological advances in hydroxy acids: the use of bibliometry and patent analysis for diagnosis on expansion, consolidation, and decline of topics in scientific and applied research; Em preparação para submissão à revista *Scientometrics*.

II. Documentos técnicos

1. **BRAGA, M.**, FERREIRA, P. M., LOPES, C. L., BELÉM, D. L., ALMEIDA, J. R. M. Estudo bibliométrico e análise de patentes acerca da produção de ácidos carboxílicos e álcoois a partir de açúcares, Série Documentos Parte 1: ácidos carboxílicos. Brasília: Embrapa, 2021; v. 36; p.1-66.
2. **BRAGA, M.**; FERREIRA, P. M.; OLIVEIRA, C. R.; ALMEIDA, J. R. M. Estudo bibliométrico e análise de patentes acerca da produção de ácidos carboxílicos e álcoois a partir de açúcares. Série Documentos Parte 2: álcoois. Brasília: Embrapa, 2021. v. 37; p.1-61.

III. Artigos completo em anais de Congresso

1. ANJOS, S. S. N.; GONÇALVES, V. C. C. P. H.; **BRAGA, M.**; DAMASO, M. C. T. Análise patentométrica e bibliométrica de microrganismos- chave para produção de ácidos carboxílicos de relevância estratégica. (S. Mendonça, T. F. C. Salum, Eds.) VI Encontro de Pesquisa e Inovação da Embrapa Agroenergia. Anais...Brasília: Embrapa, 2020. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/enpi/anais-todos>>.
2. BELÉM, D.; **BRAGA, M.**; ALMEIDA, J. R.M. Análise evolutiva dos ácidos carboxílicos de base biológica na indústria internacional. (S. Mendonça, T. F. C. Salum, Eds.) VI

Encontro de Pesquisa e Inovação da Embrapa Agroenergia. Anais...Brasília: Embrapa, 2020. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/enpi/anais-todos>>.

A autora da tese contribuiu para as seguintes publicações que não compõem parte dessa tese.

I. Artigos em periódico indexado

1. SANTOS, A. C.; ANJOS, S.S.N.; **BRAGA, M.**; SOARES, I.P. Aplicação industrial de óleos vegetais em biocombustível: um estudo prospectivo e análise de sinais para apontar tendências de mercado. Cadernos de Ciência & Tecnologia. Submetido para avaliação da revista.

II. Documentos técnicos

1. **BRAGA, M.**; DAMASO, M. C. T.; SANTOS, A. C. A experiência da Embrapa Agroenergia com Métodos Prospectivos para Inteligência Estratégica de 2018 a 2020: estudo de caso da Plataforma Industrial de Açúcares C5 e C6. Brasília: Embrapa, 2021. p.1-34
2. **BRAGA, M.**; LOPES, C. L.; FERREIRA, T. M. M.; SOUZA-JÚNIOR, M. T. Estudo patentométrico, bibliométrico e detecção de tecnologias emergentes de PD&I em tolerância à salinidade em plantas. Brasília: Embrapa, 2021. v. 34. p. 1-61.
3. SANTOS, A. C.; FERREIRA, P. M.; LOPES, C. L.; **BRAGA, M.**; VIANA, N. M. Estudo prospectivo de óleos vegetais. Brasília: Embrapa, no prelo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição em termos de funções orgânicas dos produtos químicos identificados nos estudos de órgãos ou instituições relacionados ao tema de bioeconomia no período de 2004 a 2020. Fonte:(BRAGA et al., 2021).	20
Figura 2: Representação das principais reações associadas aos ácidos carboxílicos, representado genericamente no centro. Fonte: Elaboração própria, a partir de SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2014.	21
Figura 3: “Foresight Diamond” proposto por Popper (2008). Fonte: versão em português, tradução própria, a partir de (POPPER, 2008). Reproduzida com a autorização da Edward Elgar Publishing.	24
Figura 4:Exemplos de camadas e de linhas do tempo para a arquitetura de um Mapa de Rotas Tecnológicas. Fonte: adaptado de (OLIVEIRA et al., 2012).	29
Figura 5: Representação das Etapas do trabalho prospectivo. Fonte: Elaboração própria.	33
Figura 6: Representação esquemática da evolução das Palavras-chave CIP de 4 dígitos, por taxas de crescimento (Td) e frequência média – Gráfico de Sinais. Os algarismos romanos delimitam as seguintes zonas: I) sinais fracos, emergentes; II) sinais fortes, emergentes; III) irrelevante, ruídos; IV) sinais fortes, estáveis; V) sinais fracos, declinantes; VI) sinais fortes, declinantes. Fonte: elaboração própria.	38
Figura 7: Rota de produção de ácidos carboxílicos de cadeia curta, partindo da glicose. As setas vermelhas indicam rotas químicas e as pretas as bioquímicas de obtenção dos ácidos. Fonte: : Versão em português, tradução própria, a partir de Braga et. al (2020).	48
Figura 8: Número total (N_p) e taxa de crescimento (T_p) de famílias de patente entre anos de 2008 a 2017, em escala logarítmica. As cores verde, vermelha e azul correspondem aos ácidos pertencentes aos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Fonte: Elaboração própria, a partir de dados da base da base DII.	51
Figura 9: Número total (N_c) e taxa de crescimento (T_c) de publicações científicas entre anos de 2008 a 2017, em escala logarítmica. As cores verde, vermelha e azul correspondem aos ácidos pertencentes aos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Fonte: Elaboração própria, a partir de dados da base WoS.	52
Figura 10: Razão do total de famílias de patentes e publicações científicas (N_p/N_c) e das taxas de crescimento (T_p/T_c) entre os anos de 2008 a 2017, em escala logarítmica. As cores verde, vermelha e azul corresponde aos ácidos pertencentes aos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Fonte: Elaboração própria.	54
Figura 11: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a CURTO PRAZO.	82
Figura 12: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a MÉDIO PRAZO.	82
Figura 13: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a LONGO PRAZO.	87
Figura 14: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 2, a CURTO PRAZO.	91

Figura 15: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 2, a MÉDIO PRAZO.....	93
Figura 16: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 2, a LONGO PRAZO.	95
Figura 17: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 3, a CURTO PRAZO.	97
Figura 18: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 3, a MÉDIO PRAZO.....	99
Figura 19: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 3, a LONGO PRAZO.	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Ácidos carboxílicos de cadeia curta e agrupamento de acordo com o processo de manufatura e posicionamento de mercado.....	49
---	--------------------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,4-BDO: butano-1,4-diol

2,5-FDCA: ácido furano-2,5-dicarboxílico

3-HB: ácido 3-hidroxiбутírico

4-HB: ácido 4-hidroxiбутírico

3-HP: ácido 3- hidroxipropiônico

3-HV: ácido 3-hidroxi-valérico

AIDS: *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

ASTM: *American Society for Testing and Materials*

ATRP: *Atom Transfer Radical Polymerization*

CGEE: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos

CIP: Classificação Internacional de Patentes

CNI: Confederação Nacional da Indústria

CRISPR: *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

DoV: grau de visibilidade

DHPMs: *3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-one*

DII: *Derwent Innovation Index*

DNA: ácido desoxirribonucleico (do inglês *deoxyribonucleic acid*)

FT: frequência total de ocorrência de palavras-chave ou classificações internacionais de patente.

GRAS: *Generally Recognized As Safe*

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*

HMF: hidroximetilfufural

IC: idade da citação

IUPAC: *International Union of Pure and Applied Chemistry*

LAB: *Lactic Acid Bacteria*

MOF: *Metal Organic Frameworks*

N: número total de publicações científicas ou patentes

N_c: número total de publicações científicas

Nct: número de citações

N_P: número total de publicações patentárias

P: somatória de patentes que compõem uma determinada família de patentes

P_c: patentes concedidas

P&D: Pesquisa e Desenvolvimento

PBAT: poli-butileno-*co*-adipato-*co*-tereftalato

PBS: poli(butileno-*co*-succinato)

PCT: *Patent Cooperation Treaty*

PE: polietileno

PEF: poli(etileno-furanoato)

PET: poli(etileno-tereftalato)

P3HB: poli(3-hidroxi-*butirato*)

p(3HB-*co*-4HB): poli(3-hidroxi-*butirato-co*-4-hidroxi-*butirato*)

P4HB: poli(4-hidroxi-*butirato*)

PHBV: poli(3-hidroxi-*butirato-co*-3-hidroxi-*valerato*)

PLA: poli(ácido láctico)

PU: poliuretano

PVC: poli(cloreto de vinila) ou policloroeteno

SP: pontuação do(s) documento(s) de patente(s) associada(s) a um determinado ator

SC: pontuação da(s) publicação(ões) associada(s) a um determinado ator

T/ano: toneladas por ano

T_P: taxa de crescimento de depósitos de patente

T_C: taxa de crescimento de depósitos de patente

T_d: taxa de crescimento de DoV

TRAP: *Tartrate-Resistant Acid Phosphatase*

tw: constante que determina impacto do tempo em palavras-chave e CIP

\bar{x} : média das frequências médias das CIP ou Palavras-chave ou frequência de corte no Gráfico de Sinais

WIPO: *World Intellectual Property Organization*

WoS: *Web of Science*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. <i>Apresentação do Trabalho</i>	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1. <i>Produtos de Base Biológica</i>	17
2.2. <i>Ácidos Carboxílicos como Produtos de Base Biológica</i>	20
2.3. <i>Estudos Orientados para Futuro como Estratégia Competitiva</i>	22
2.3.1. <i>Dados de Fontes Secundárias como Portadores de Informação de Futuro</i>	25
2.3.2. <i>Mapas de Rotas Tecnológicas</i>	28
3. OBJETIVOS	31
3.1. <i>Objetivo Geral</i>	31
3.2. <i>Objetivos Específicos (OE)</i>	31
4. ESTRATÉGIA DE AÇÃO	32
5. MATERIAIS E MÉTODOS	34
5.1. <i>Etapa 1: Identificação dos Ácidos de Base Biológica de maior Relevância Científica e Tecnológica</i>	34
5.1.1. <i>Identificação dos Ácidos Carboxílicos de Base Biológica</i>	34
5.1.2. <i>Hierarquização dos Ácidos por Relevância Científica e Tecnológica</i>	35
5.2. <i>Etapa 2: Análise de Tendências por meio de Sinais</i>	36
5.3. <i>Etapa 3: Monitoramento Tecnológico dos Processos de Bioconversão</i>	39
5.3.1. <i>Iniciativas de escala (Semi-)Industriais</i>	39
5.3.2. <i>Pesquisas Aplicadas</i>	40
5.3.3. <i>Pesquisas Científicas</i>	40
5.3.4. <i>Perspectivas dos Processos de Bioconversão por Mapeamento Exploratório</i>	41
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
6.1. <i>Etapa 1: Ácidos Carboxílicos de maior Relevância Científica e Tecnológica</i>	47
6.1.1. <i>Os Ácidos Carboxílicos de Base Biológica</i>	47
6.1.2. <i>Relevância Científica e Tecnológica dos Ácidos Carboxílicos</i>	50
6.1.3. <i>Considerações Parciais – Etapa 1</i>	54

6.2. Etapa 2: Análise de Tendências por Sinais.....	56
6.2.1.Grupo 1	57
6.2.2.Grupo 2	64
6.2.3.Grupo 3	66
6.2.4.Considerações Parciais - Etapa 2.....	71
6.3. Etapa 3: Mapeamento Tecnológico dos Processos de Bioconversão em Diferentes Estágios de Desenvolvimento.....	76
6.3.1.Grupo 1	77
6.3.2.Grupo 2	95
6.3.3.Grupo 3	102
6.3.4.Considerações Parciais – Etapa 3.....	109
7. CONCLUSÕES GERAIS.....	114
7.1. Sobre o método.....	114
7.2. Sobre os ácidos	114
7.3. Sobre as limitações da pesquisa	115
7.4. Sobre a continuidade da pesquisa	116
8. REFERÊNCIAS.....	117
ANEXOS	134
ANEXO A - ANÁLISE DE TENDÊNCIA POR SINAIS.....	134
A.1: Grupo 1.....	134
A.2: Grupo 2.....	185
A.3: Grupo 3.....	203
ANEXO B - MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DOS PROCESSOS DE BIOCONVERSÃO	
240	
B.1: Iniciativas de Escalas (Semi-)Industriais.....	240
B.1.1: Grupo 1.....	240
B.1.2: Grupo 2.....	253
B.1.3: Grupo 3.....	258
B.2: Pesquisa Aplicada	260
B.2.1: Grupo 1.....	260
B.2.2: Grupo 2.....	283
B.2.3: Grupo 3.....	284

<i>B.3: Pesquisa Científica</i>	287
B.3.1: Grupo 1.....	287
B.3.2: Grupo 2.....	302
B.3.3: Grupo 3.....	303

APÊNDICE	306
-----------------------	------------

1. INTRODUÇÃO

1.1. Apresentação do Trabalho

Nos últimos anos, passos significativos foram dados rumo à bioeconomia ou economia de base biológica. Os tratados internacionais para a redução da emissão de carbono, a busca pela autossuficiência energética, a crescente demanda por alimentos e a limitação de recursos não renováveis têm impulsionado o desenvolvimento de alternativas de processos e produtos sustentáveis, renováveis e limpos, pautados na inovação e no conhecimento biotecnológico e químico (EWING, 2015; GERMAN FEDERAL GOVERNMENT, 2012; OECD, 2014, 2018; ROESLER, 2017; TAYLOR et al., 2015).

Um fluxo de inovações em curso lança as bases de uma indústria integrada no emprego da biomassa para a produção dos conhecidos biocombustíveis e para a introdução de novos produtos químicos, com boas perspectivas em oferecer rotas para a substituição de matérias-primas fósseis (COUTINHO; BOMTEMPO, 2011). A viabilização dessa indústria requer a eficiente integração e a ampla escala da produção de combustíveis, energia e produtos químicos, em um conceito análogo ao utilizado pelas refinarias de petróleo, porém partindo de biomassas como matéria-prima - a biorrefinaria (CLÉMENT-LAROSIÈRE et al., 2015).

Neste cenário, o Brasil encontra-se, por um lado, em situação vantajosa em razão da disponibilidade de terra, água e luz e da posição de liderança na produção de vários produtos agrícolas. Além disso, o País é pioneiro na criação de uma indústria de biocombustíveis sustentáveis, tornando-se referência mundial na produção de etanol a partir de cana-de-açúcar e no aproveitamento de resíduos dessa cadeia para geração de energia (NATTRASS et al., 2016). Por outro lado, o Brasil depende muito de conhecimentos e tecnologias importados, colocando o País em uma situação desfavorável na fabricação de produtos de maior valor agregado oriundos da biomassa lignocelulósica.

Paralelamente, o desenvolvimento de uma economia em que a biomassa substitui fontes tradicionais de matérias-primas, principalmente fósseis, aumentará de forma gradual em tamanho e complexidade. A fim de evitar a ascensão e a queda de produtos de base biológica, é necessário o mapeamento das variáveis desse sistema, iniciando pela caracterização, disponibilidade e valorização da matéria-prima lignocelulósica local e global, por meio da identificação dos possíveis produtos passíveis de serem obtidos a partir dela (DE JONG et al., 2012).

A transformação da biomassa pode resultar numa grande quantidade de produtos capazes de substituir os oriundos do petróleo ou mesmo novos produtos. No entanto, barreiras técnicas e econômicas devem ser superadas antes dessas oportunidades serem exploradas industrialmente. De fato, o baixo custo é um pré-requisito essencial para que os produtos de

base biológica sejam utilizados como materiais de partida na indústria química (ALMEIDA; FAVARO; QUIRINO, 2012). Nesse contexto, vários esforços em pesquisa e desenvolvimento têm sido envidados no desenvolvimento de novos processos, os quais culminarão em novos compostos químicos de base biológica a serem fornecidos a preços competitivos e com aumento significativo do potencial de mercado (VAZ-JR., 2018).

Dentre os diferentes possíveis produtos de base biológica, os ácidos carboxílicos estão entre as classes de compostos mais promissoras em razão do amplo uso como intermediários na indústria química e farmacêutica, bem como no uso direto deles na indústria de alimentos (BAUMANN; WESTERMANN, 2016). Muitos são intermediários ou produtos finais de processos microbianos ou enzimáticos, como os ácidos cítrico, láctico, acético. Na outra ponta, estão os clássicos petroquímicos, como os ácidos acrílico, adípico, metacrílico. Entre esses dois extremos existem as novas propostas de base biológica, com potencial de substituir intermediários petroquímicos gerando produtos com as mesmas ou diferentes funcionalidades, dentre os quais destacam-se os ácidos furano-2,5-dicarboxílico e 3-hidroxi propiônico.

Diante da inegável importância técnica e econômica dos ácidos carboxílicos de cadeia curta nessa nova conformação da indústria em desenvolvimento, existe uma quantidade expressiva e diversificada de informação disponível na literatura científica. Essas informações, entretanto, estão sujeitas a mudanças rápidas, encontram-se pulverizadas e refletem na maioria das vezes o que é realizado isoladamente na academia ou sob o ponto de vista de instituições regionais, como a União Europeia, Departamento de Energia dos Estados Unidos e outros. As empresas que investem massivamente no desenvolvimento desses produtos e processos, por sua vez, não disponibilizam os resultados dos trabalhos de pesquisa em curso. A abundância de informações por um lado e a escassez de outro são fatores complicadores no levantamento e organização de informações estratégicas sobre tecnologias, produtos e mercados mais promissores, em um dado horizonte de tempo, para a tomada de decisão sobre o desenvolvimento de novos produtos.

Diversos exercícios de prospecção tecnológica relacionados ao futuro de biorrefinarias têm sido usados para orientar a reflexão e a definição de estratégias tecnológicas nas instituições de ciência e tecnologia (BAIN & COMPANY, 2014; DE JONG et al., 2012; EUROPEAN COMMISSION, 2016). Esses exercícios propõem um cenário, tanto para a velocidade e o grau da mudança em potencial, quanto para os riscos de um dado setor, mercado emergente ou domínio projetado da tecnologia (CALOF; RICHARDS; SMITH, 2015).

Os estudos de futuro sistematizados têm se tornado referência para a formulação de projetos e políticas organizacionais que visem mudanças de médio e longo prazos e o apoio à tomada de decisão (THIESEN, 2008 apud BASSI et al., 2015). Nesse sentido, constituem

ferramenta essencial de planejamento estratégico, pois fundamentam escolhas e tomadas de decisão diante da estruturação de futuros possíveis projetados com base em fatos presentes, no âmbito político, econômico, socioeconômico, tecnológico, ambiental e legal (TEIXEIRA, 2013).

Buscando entender e antecipar o percurso do desenvolvimento de processos de produção de ácidos carboxílicos a partir da biomassa, definiu-se como objeto deste trabalho o mapeamento das rotas tecnológicas de produção desses ácidos por bioconversão. Para tanto, o presente trabalho propõe inicialmente o desenvolvimento de um novo método quantitativo para de seleção e hierarquização dos ácidos. Em seguida, identificação de sinais fortes e fracos na literatura sobre o tema; e finalmente, amparado em critérios de avaliação e valoração de publicações científicas e documentos de patentes, a construção de um Mapa de Rotas Tecnológicas elaborado com base na metodologia desenvolvida e análise de dados obtidos. Além do impacto metodológico desse trabalho, os resultados gerados descreverão os futuros possíveis acerca de novos mercados e da bioconversão de ácidos carboxílicos de base biológica. O método gerado nesse trabalho poderá ser aplicado de forma semiautomática para avaliação de cenários tecnológicos para outros produtos, sejam eles de base biológica ou não, e os resultados gerados apoiarão à gestão na tomada de decisão sobre onde investir recursos em pesquisa e desenvolvimento.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Produtos de Base Biológica

Diante da demanda crescente e o decorrente avanço da bioeconomia, ou seja, uma economia pautada na exploração sustentável dos recursos biológicos renováveis da terra e do mar para produzir alimentos, materiais e energia (EUROPEAN COMMISSION, [s.d.]), é recorrente a expressão do termo “produtos de base biológica”, como indicação da origem renovável desses produtos, em substituição de produtos de fontes não renováveis, como os petroquímicos.

No esforço por padronizar as qualidades distintivas de produtos de base biológica, o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos os define como “produtos comerciais ou industriais compostos no todo ou em parte significativa, de produtos biológicos ou materiais agrícolas domésticos renováveis ou materiais florestais” (USDA, 2006). Na mesma linha, a Comissão Europeia define produtos de base biológica como “todos os produtos total ou parcialmente derivados de materiais de origem biológica, excluindo materiais incorporados em formações geológicas e/ou fossilizados” (EUROPEAN COMMISSION, 2016). A referência atual no âmbito internacional é a norma ASTM D6866, que estabelece o método para determinar o teor de carbono de base biológica, baseado no percentual de carbono proveniente de planta na fração orgânica do produto (ASTM D6866-18, 2018).

Neste trabalho, o termo “produtos de base biológica” refere-se àqueles derivados diretos e exclusivos da biomassa lignocelulósica, dispensando, portanto, a avaliação mais apurada apresentada pela ASTM. Tratam-se, portanto de produtos 100% de base biológica. A principal razão para essa delimitação é que se pretende avaliar o potencial do uso dessa matéria-prima no desenvolvimento de processos produtivos de ácidos carboxílicos, de modo a explorar em plenitude a grande disponibilidade desses recursos no território brasileiro.

A biomassa lignocelulósica é o material orgânico renovável mais abundante no planeta, distribuída e disponível globalmente (BHUTTO et al., 2017). Em relação às matérias-primas renováveis convencionais, como amido, glicose e óleos, acumula a vantagem de não competir com alimentos. Embora a literatura científica aponte cerca de 200 produtos oriundos da lignocelulose (ISIKGOR; BECER, 2015), esse número está em crescimento constante como resultado da evolução da química e biologia de sistemas. A viabilidade dos processos de conversão da biomassa lignocelulósica em produtos de interesse, entretanto, depende do preço da biomassa e do grau de modificações químicas que deverá passar até chegar ao produto-alvo (GALLO; TRAPP, 2017).

A identificação dos produtos-alvo, para os quais recursos e esforços em pesquisa devem ser direcionados, transcendeu as fronteiras das Universidades e centros de pesquisas, passando a ser pauta de discussões governamentais, dada a importância do assunto para a sustentabilidade e autossuficiência de insumos das nações. Nesse sentido, várias instituições buscam identificar os produtos mais promissores para o direcionamento de esforços e recursos em pesquisa e desenvolvimento, conforme as particularidades ou demandas regionais e disponibilidade ou características de recursos naturais disponíveis. O resultado disso são estudos de análise de futuro que, quando publicamente divulgados, são grandes influenciadores não apenas na região de origem, mas no âmbito global, seja pelas informações neles contida, seja pelo método empregado.

Entre esses estudos, destaca-se o pioneirismo do relatório de 2004 do Departamento de Energia dos Estados Unidos (DOE/USA), intitulado *“Top value added chemicals from biomass”*, sobre a análise do potencial de produtos de base biológica (WERPY; PETERSEN, 2004). A partir de uma lista de mais de 300 produtos químicos passíveis de serem produzidos a partir de açúcares e gás de síntese, por meio de conversões biológicas ou químicas, os autores deste trabalho elegeram doze compostos químicos de maior potencial, valendo-se de dados químicos, de mercado, de propriedades físico-químicas e da experiência industrial da equipe envolvida. Essa escolha foi especialmente norteada pela versatilidade desses produtos em serem convertidos em uma série de outras moléculas ou materiais de base biológica de grande interesse mercadológico. Ao revistar a lista do DOE/USA em 2010, Bozell e Petersen (2010) elencaram os critérios para identificar novas oportunidades:

- a) O produto ou a tecnologia tem recebido atenção significativa na literatura, em pesquisa de alto nível.
- b) A tecnologia aplicável a vários outros produtos, de forma análoga à indústria petroquímica, em que as tecnologias mais valiosas são aquelas que podem ser adaptadas à produção de diversas estruturas químicas distintas.
- c) A tecnologia produz substitutos diretos para os petroquímicos existentes (*“drop-in”*), dispensando adequação de instalações e processos pré-existentes.
- d) A tecnologia é aplicável a produtos de alto volume, demonstrando utilidade dentro dos principais segmentos industriais.
- e) O produto exibe um forte potencial como plataforma, oferecendo assim flexibilidade e amplitude importantes no contexto econômico.
- f) O aumento de escala do produto ou tecnologia para piloto, demonstração ou industrial está em andamento.

- g) O produto de base biológica é um produto comercial existente, preparado em níveis intermediários ou de commodities, e pesquisa com vistas a melhorias do processo atual ou para novos usos para os bioquímicos existentes amplia sua utilidade.
- h) O produto pode servir como um bloco de construção primário (“*building block*”) a exemplo dos petroquímicos: olefinas, benzeno-tolueno-xileno, metano, CO, que são precursores de uma série de outros produtos de grande importância econômica.
- i) A produção comercial do produto a partir de carbono renovável está bem estabelecida, dado o reconhecimento pela indústria do processo atual.

Desde então, surgiram outras análises sob o contexto de renováveis, realizadas por outras instituições, que produziram novos estudos apontando outros ou os mesmos produtos como sendo de maior ou menor potencial econômico para serem produzidos a partir de biomassa lignocelulósica (BAIN & COMPANY, 2014; BIDDY; SCARLATA; KINCHIN, 2016; BRIDGWATER; CHINTHAPALLI; SMITH, 2010; CONWAY, 2008; DE JONG, E.; STICHNOTHE, H.; BELL, 2020; DE JONG et al., 2020; ELVERS et al., 2016; LBNET, 2017; NATTRASS et al., 2016; PATEL et al., 2006). Embora a época da pesquisa e aspectos regionais influenciem na análise por essas instituições, o potencial econômico do produto é o fator preponderante. Os ácidos carboxílicos são substâncias que se destacam nessas análises, em razão do interesse econômico e a importância na indústria: os ácidos carboxílicos. Tal afirmação pode ser demonstrada agrupando os produtos apontados como os mais promissores nesses estudos por função orgânica, conforme mostra a Figura 1, na qual se constata que 38% são ácidos carboxílicos.

Esse interesse é justificado pelo alto valor de mercado desses ácidos. Análises de mercado indicam um montante que pode atingir US\$ 26,7 bilhões em 2031, representando uma taxa de crescimento anual de 6% em relação aos valores atuais, somente para ácidos “voláteis” como acético, propiônico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico e caproico; para uso em alimentos e bebidas, ração animal, aromas e fragrâncias, ciências de materiais, ciências da vida e lubrificantes (TRANSPARENCY MARKET RESEARCH’S, 2021). Esse valor pode ser significativamente maior se somados as projeções de mercado dos ácidos acrílico, adípico, fórmico entre outros.

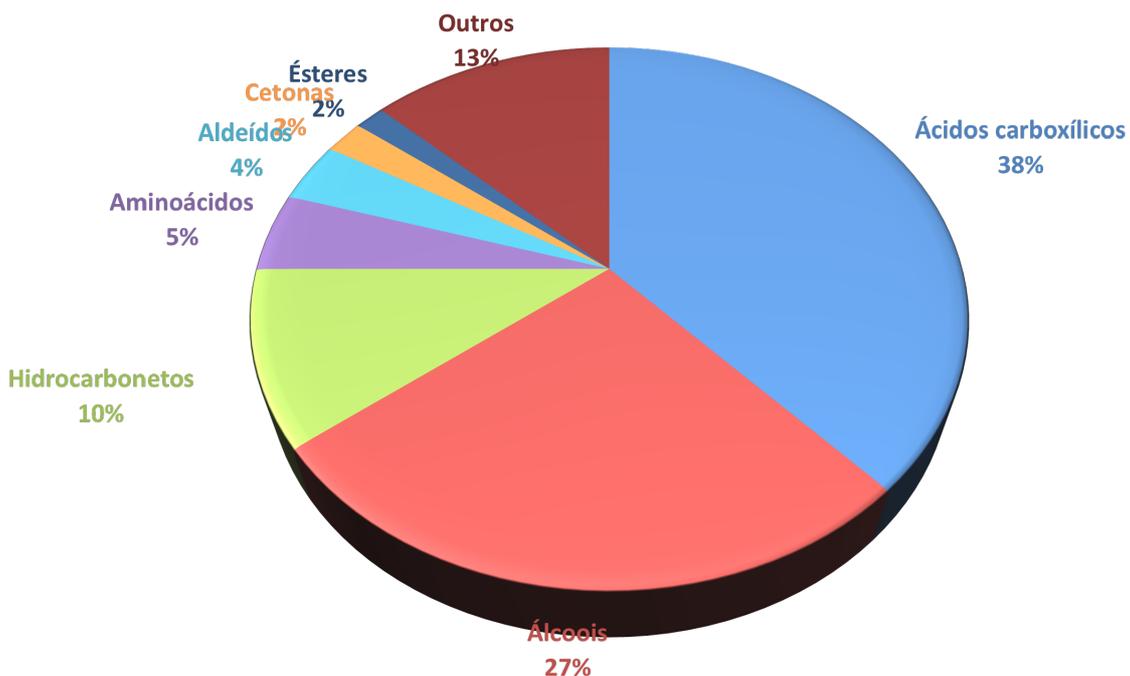


Figura 1: Distribuição em termos de funções orgânicas dos produtos químicos identificados nos estudos de órgãos ou instituições relacionados ao tema de bioeconomia no período de 2004 a 2020. Fonte:(BRAGA et al., 2021).

Precisa definir melhor como a figura foi construída

2.2. Ácidos Carboxílicos como Produtos de Base Biológica

Ácidos carboxílicos são compostos orgânicos cujas estruturas contêm uma ou mais carboxilas. São os ácidos orgânicos mais conhecidos. Tratam-se de substâncias polares, que formam ligações de hidrogênio entre si e com as moléculas de água. Como resultado, possuem elevado ponto de ebulição e alta solubilidade em água. Apesar disso, os compostos com cadeias carbônicas de 1 a 7 carbonos também são chamados de ácidos graxos voláteis, devido à alta pressão de vapor, comparados aos ácidos de cadeias carbônicas maiores (MURALI; SRINIVAS; AHRING, 2017).

Além do uso direto, no segmento de alimentos, bebidas e cosmético, a transformação química por meio da combinação com outros compostos, expande as possibilidades de usos desses compostos, como intermediários ou plataforma de uma miríade de outros produtos químicos.

A reatividade dessas moléculas reside principalmente na carboxila terminal passível de sofrer reações como redução, aminação e esterificação, como ilustrado na Figura 2. A reatividade, entretanto, depende do tamanho da cadeia carbônica, do número de carboxilas, da presença de insaturações, de outras funções orgânicas na cadeia carbônica e até mesmo de

outros componentes (contaminantes) da matéria-prima de origem que irá compor o meio reacional.

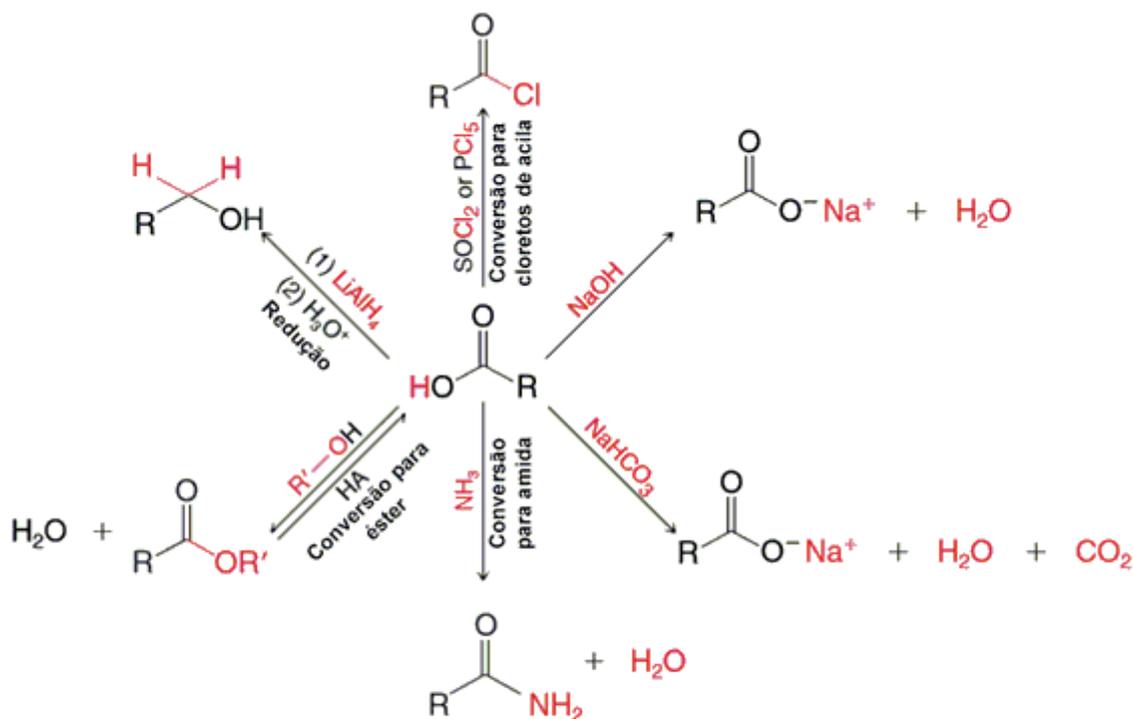


Figura 2: Representação das principais reações associadas aos ácidos carboxílicos, representado genericamente no centro. Fonte: Elaboração própria, a partir de SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2014.

Os métodos de produção comercial dos ácidos variam entre processos de bioconversão e químicos, a depender do ácido e mercado consumidor. Certos ácidos carboxílicos como o acético e propiônico que foram produzidos, principalmente, por fermentação até meados do século XX, perderam a conexão com a bioconversão com o advento dos petroquímicos, geralmente mais eficientes e menos onerosos e, atualmente, apenas uma pequena fração é produzida por biossíntese (CONWAY, 2008).

Para outros ácidos, a conexão com a base biológica e a bioconversão mantém-se até a atualidade, pela grande disponibilidade e baixo preço da matéria-prima, pelo fato desse mercado arcar com os custos mais elevados de produção, ou até por não haver rota química de base petroquímica viável economicamente para a produção em larga escala do produto, a exemplo do ácido cítrico, e outros produtos enantiomericamente puros (DEMAIN; MARTENS, 2017).

Na busca por processos sustentáveis, de menor demanda energética e menos agressivos ao meio ambiente, os processos de bioconversão, definidos pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC - do inglês *International Union of Pure and Applied Chemistry*) como qualquer conversão química de substâncias mediada por organismos vivos ou preparações enzimáticas deles derivadas (IUPAC, 2019), voltam a ser alvo de pesquisas como rota alternativa de obtenção dos tradicionais produtos petroquímicos. Soma-se a esse fator, a rápida evolução da biotecnologia, que amplia as possibilidades de novos produtos oriundos da fermentação ou que possibilita a reexaminar processos de bioconversão abandonados em busca da viabilidade econômica de produtos com interesse comercial (DE JONG et al., 2020).

Como resultado, muitos autores revisitam essas rotas, sob um novo enfoque, o da sustentabilidade ambiental (ALONSO; RENDUELES; DÍAZ, 2015; ATASOY et al., 2018; BAUMANN; WESTERMANN, 2016; BECKER et al., 2015; LÓPEZ-GARZÓN; STRAATHOF, 2014; MURALI; SRINIVAS; AHRING, 2017; SAUER et al., 2008; SONG et al., 2016; STRAZZERA et al., 2018; WANG et al., 2016). Nesses trabalhos, somam-se aos ácidos tradicionalmente produzidos por bioconversão, como o acético e cítrico, um grande rol de ácidos passíveis de serem obtidos de biomassa por esses processos. Muitos deles são desconhecidos ou pouco explorados, mas com boas perspectivas de substituição de petroquímicos ou de se tornarem novos produtos com características diferenciadas.

Deste modo, a depender do grau e tipo de transformação à qual a biomassa de partida é submetida, uma pluralidade de produtos químicos, entre eles os ácidos carboxílicos, podem ser obtidos. Embora essa diversidade de processos e produtos agregue possibilidades e valor à biomassa, destacadamente a residual, traz um dilema para os gestores e tomadores de decisão, que precisam decidir em qual produto investirão recursos.

2.3. Estudos Orientados para Futuro como Estratégia Competitiva

O debate sobre um futuro sustentável desperta o interesse nos contornos e nas condições de desenvolvimentos tecnológicos que possam garantir o uso duradouro dos recursos terrestres. Se por um lado estão por vir tecnologias fruto da fusão de conhecimentos novos e pré-existentes, com base essencialmente científica, por outro, o sucesso dessas tecnologias transcende o aspecto científico, envolvendo questões sociais, econômicas, políticas, entre outros fatores impactantes na difusão e adoção da tecnologia (VAN LEEUWEN et al., 2013). A análise dessa trajetória é, portanto, um processo multidisciplinar e complexo, especialmente quando combinada com as incertezas do futuro.

O sucesso ou fracasso de um negócio ou linha de pesquisa é diretamente impactado pela capacidade da gestão em antever ou reagir rapidamente diante das mudanças que estão por vir, alocando esforços e recursos no sentido considerado mais promissor. Contudo, o futuro é um objeto mental, abstrato, inexistente e ideal e, portanto, a única atividade que faz sentido sobre ele é pensar a respeito do que está por vir, na forma de um exercício intelectual, filosófico e, principalmente, sistemático (KARLSEN; KARLSEN, 2013).

Os estudos orientados para o futuro podem ter várias denominações, especialmente no idioma inglês, a saber, *“future studies”*, *“futurology”*, *“futuristic”*, *“foresight”* (SARDAR, 2010). Não há consenso sobre o termo mais adequado, pois a escolha é altamente influenciada pelo objetivo do estudo, por questões históricas, regionais ou, no caso de tradução, o termo que mais se adequa à ideia que está tentando expressar (MILES, 2010). Recentemente, o termo foi traduzido para o português como *“prospectiva”*, em trabalho realizado pela Editora Focruz (MILES; SARITAS; SOLOKOV, 2021). Em termos gerais, referem-se a processos ou programas de estudo sistemático, participativo e de inteligência orientado para o futuro e para a construção de visão a médio a longo prazos. O objetivo comum é amparar as decisões atuais e mobilizar ações conjuntas antecipatórias e preparatórias (EUROPEAN FORESIGHT PLATFORM, 2010).

Geralmente, os estudos de futuro compreendem a integração de métodos que podem ser classificados da seguinte forma (POPPER, 2008):

- Quanto ao tipo de técnica:
 - Qualitativo: fornece significado e percepções relacionados a eventos, baseando-se na subjetividade ou na criatividade ou no conhecimento tácito;
 - Quantitativo: mede variáveis e aplica análise estatística, podendo gerar dados ou indicadores;
 - Semiquantitativo ou semiquantitativo: mescla técnicas quantitativas e qualitativas ao empregar princípios matemáticos para quantificar a subjetividade.
- Quanto à fonte de conhecimento:
 - Criatividade: relacionado ao pensamento imaginativo e inventivo dos especialistas envolvidos nas atividades;
 - Expertise: baseia-se nas habilidades e nos conhecimentos de indivíduos em uma dada área da ciência;
 - Interação: especialistas são reunidos e desafiados a articularem entre si;

- Evidência: explicação ou previsão (“forecast”) um fenômeno particular, amparado em análise documental confiável.

Popper (2008) reuniu 33 métodos de prospectiva em uma moldura (“Foresigh Diamond”), reproduzida na Figura 3, na qual os métodos são posicionados de acordo com as classificações expostas acima. Embora sejam uma lista bastante extensa, trata-se de uma listagem não exaustiva, dado o contínuo desenvolvimento de novas técnicas ou adaptação de antigas.

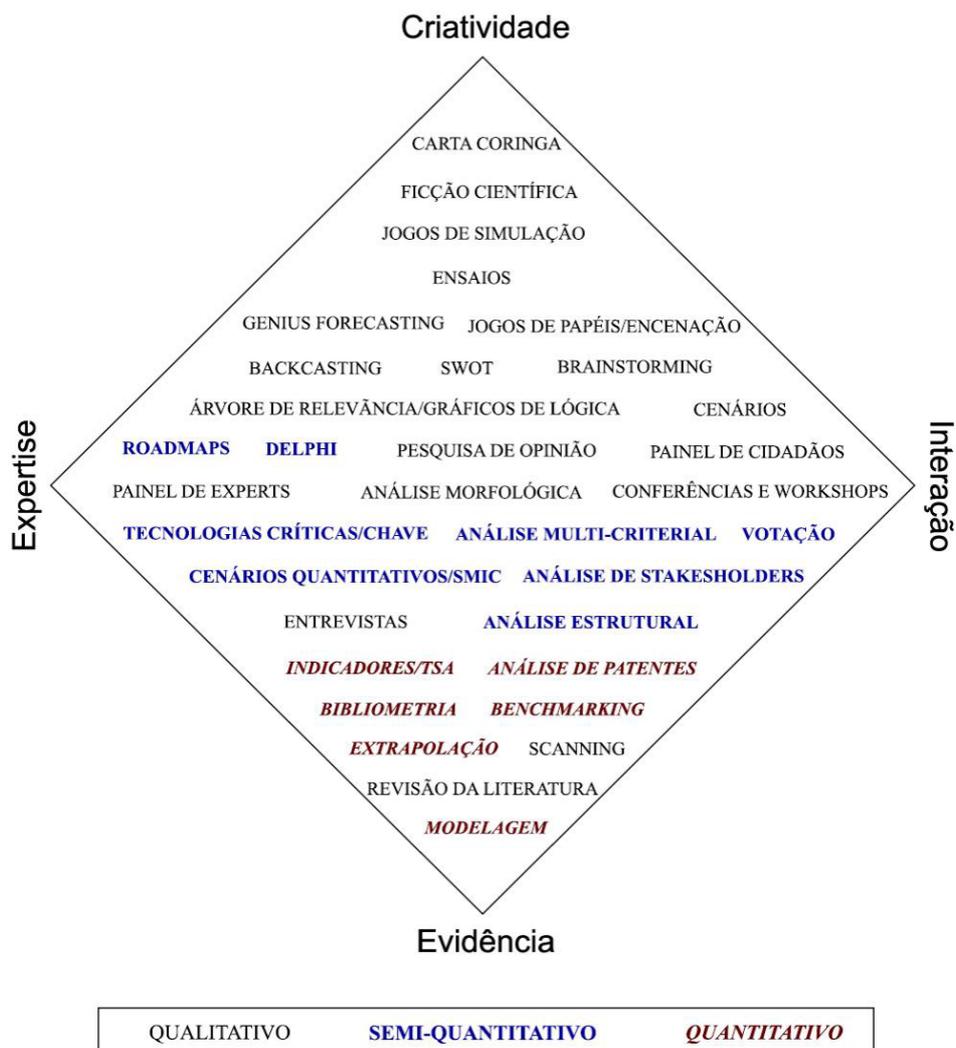


Figura 3: “Foresight Diamond” proposto por Popper (2008). Fonte: versão em português, tradução própria, a partir de (POPPER, 2008). Reproduzida com a autorização da Edward Elgar Publishing.

Recomenda-se que um estudo para compor um futuro ou combinação de possíveis futuros combine diferentes técnicas a serem escolhidas dependendo do contexto, área

tecnológica, disponibilidade de recursos humanos e financeiros e da pergunta que o estudo pretende responder (POPPER, 2008). Além da integração de fontes de conhecimento, é recomendável integração de técnicas qualitativas e quantitativas que transitem por diferentes fontes de conhecimento (KARLSEN; KARLSEN, 2013), assim o diagrama de Popper é um dispositivo útil de escolha e combinação de técnicas que aproximem-se dos diferentes vértices.

2.3.1. Dados de Fontes Secundárias como Portadores de Informação de Futuro

Definidos os objetivos do estudo de futuro, é prática comum no início dos trabalhos a busca, coleta e análise de dados do tema de interesse, o que geralmente ocorre via fontes secundárias, como livros, *websites*, artigos científicos, relatórios. A análise dessa informação por um especialista no assunto consiste na técnica de revisão de literatura, a qual no ano de 2007 era a técnica mais empregada em prospectiva, presente em 52% dos 785 estudos analisados na ocasião (POPPER, 2008).

A revisão de literatura é um procedimento rotineiro no mundo acadêmico e no mundo corporativo como fonte de dados externos na busca de ideias promissoras para investimento em ciência básica, pesquisa aplicada ou exploração econômica de tecnologias existentes. Segundo pesquisa realizada pela *Boston Consulting Group* sobre as práticas mais comuns de empresas inovadoras no ano de 2016, 81% das empresas consideradas muito inovadoras se valem de pesquisas na literatura científica como parte dos seus esforços de inovação (RINGEL; TAYLOR; ZABLIT, 2017).

Nesse mesmo estudo, também é evidente a importância de dados de patentes para a inovação no ambiente corporativo, sendo prática de 83% das empresas altamente inovadoras. Embora seja uma fonte de informação científica, a análise de documentos de patentes não está englobada na revisão da literatura científica e constitui outra técnica para análise de futuro, a análise patentária ou patentometria. Isso se deve às particularidades dessa fonte de informação, a saber (CHANCHETTI et al., 2016):

- A patente é essencialmente um documento legal, com estrutura pré-estabelecida, elaborada para i) atender os requisitos específicos do sistema de proteção de cada país ou bloco econômico, ii) demarcar os limites de proteção, a fim de impossibilitar o acesso de terceiros não autorizados à invenção e iii) ser meio para divulgar e promover a tecnologia para eventual licenciamento.
- A estrutura legal, a cultura de proteção patentária e os procedimentos de avaliação, concessão e arquivamento variam entre os diferentes países ou blocos econômicos.

- A invenção descrita no pedido pode ser um meio estratégico para reserva de mercado e bloqueio comercial, entre outros usos. Especialmente na pesquisa acadêmica, o pedido de patente pode ser apenas uma maneira de transformar os resultados da pesquisa em um resultado tangível.
- As patentes não cobrem todas as invenções feitas no ambiente acadêmico ou corporativo. As tecnologias desenvolvidas em empresas podem ser mantidas como segredos industriais, por exemplo.
- Após o depósito, os documentos de patente permanecem confidenciais por 18 meses. Além disso, em se tratando de patentes vindas do exterior, há atraso na indexação em bases de dados, o que dificulta a identificação do documento em bases públicas.
- A propensão a patentear varia entre diferentes áreas do conhecimento ou por restrições do sistema de patentes local. No Brasil, por exemplo, a proteção de programas de computador e de cultivares acontece por um sistema diferente ao patentário.

Essas especificidades dos documentos de patentes não impedem, entretanto, que o conteúdo desses documentos de patente seja empregado como fonte de informação tecnológica em um estudo prospectivo e sejam empregadas por empresas como fonte de informação estratégica, complementar à análise de literatura científica. As principais razões para tanto são (BREGONJE, 2005; MEYER, 2000):

- As patentes são a principal fonte de detalhamento técnico dos desenvolvimentos realizados em empresas, cuja taxa de publicação dos resultados de pesquisas em revistas científicas é insignificante.
- Tradicionalmente, as publicações científicas divulgam resultados da pesquisa e ciência pura, enquanto as patentes materializam os resultados na forma de um produto tecnológico.
- Diante da obrigatoriedade da patente ser depositada antes de qualquer tipo de publicação, a tecnologia objeto da patente pode não ser encontrada em outra forma de publicação até que o pedido de proteção seja efetivado.

Assim, tanto as fontes bibliográficas quanto as patentárias possuem pontos em comum e complementares. Em comum têm a disponibilidade gratuitas em base de dados e públicas que permitem fazer buscas por temas, por intervalos de tempo, por tipo de publicações, territórios etc.

Os dados encontrados em campos estruturados e não estruturados nessas bases de dados permitem avaliar os desenvolvimentos em um campo de conhecimento e, por meio da identificação de "padrões", podem indicar tendências de evolução de áreas tecnológicas. Muitas são as maneiras de combinar os dados científicos e de patentes para compreender um tópico de interesse e rastrear atividades de P&D.

De fato, uma grande variedade de abordagens tem sido utilizada para este fim, geralmente fazendo uso de ferramentas computacionais, como *softwares* estatísticos ou de mineração de texto, para permitir o processamento de grandes volumes de dados, reduzindo assim a necessidade ler os documentos individualmente (LOVERIDGE; CAGNIN, 2016; MÜHLROTH; GROTTKE, 2018). Além do monitoramento temporal, por depositante ou autores, países ou regiões, amplamente divulgado por Porter (PORTER, 1999; WATTS; PORTER, 1997), novos métodos envolvendo *big data* e análises avançadas têm sido usadas para apoiar negócios e inovação.

Essas análises buscam identificar interdependências nas trajetórias tecnológicas com base nos campos estruturados e não estruturados das publicações (CURCI; OSPINA, 2016; ENA et al., 2016; WU et al., 2011). Alguns exemplos dessas possibilidades são: i) a proposição de modelos preditivos de transferência de tecnologia por meio de análise de patentes (CHOI et al., 2015); ii) identificação de oportunidades de produto para criar novos segmentos de mercado (SEO et al., 2016); iii) detecção de sinais fracos para o prazo de oportunidades de negócios de longo prazo (YOON, 2012); e iv) determinação do ciclo de vida da tecnologia (GAO et al., 2013).

A diferença inerente entre publicação científica e patentes pode ser explorada como complementaridade para obter sinais e tendências em diferentes estágios de maturidade tecnológica. Embora publicações científicas e patentes descrevam resultados de P&D, elas possuem princípios e objetivos diferentes (VALENTINUZZI, 2017). As primeiras, representadas em sua maioria por artigos científicos, revelam estudos acerca da estrutura e do comportamento do mundo físico e natural, enquanto as patentes visam a aplicação desse conhecimento científico para fins práticos, na forma de produtos ou processos cujas forças motrizes são a esperança de recompensa monetária. **Partindo desse pressuposto, as patentes relatam desenvolvimentos tecnológicos mais avançados que as publicações científicas e representam diferentes fontes de dados para avaliação do ciclo de vida (LEZAMA-NICOLÁS et al., 2018; MARTINO, 2003; WATTS; PORTER, 1997).**

Respeitadas as particularidades de cada fonte de informação, é conveniente explorá-las completamente para antever tendências e realizações em um futuro próximo. No entanto, o número de artigos científicos e patentes está crescendo exponencialmente a cada dia, e encontrar e segregar informações confiáveis e relevantes não é uma tarefa fácil. Portanto, a automação dessa análise, mantendo a qualidade de análise e reduzindo o viés humano nos

estágios iniciais do processo prospectivo, apoiará especialistas de forma mais eficaz em estágios posteriores de decisão estratégica e implementação (MÜHLROTH; GROTTKE, 2018).

2.3.2. Mapas de Rotas Tecnológicas

De acordo com Phall e colaboradores (2007), o Mapa de Rotas Tecnológicas (do inglês, *technology roadmap*) é uma representação gráfica que permite a visualização da descrição dos marcos do ambiente e de mercado, respaldando o planejamento de desenvolvimento de produtos e processos, além de elencar as capacidades tecnológicas e recursos necessários dentro de um determinado horizonte de planejamento. Na Figura 4 são apresentados exemplos de camadas e de linhas do tempo que podem ser adotadas para formar a arquitetura do Mapa. A integração entre essas camadas de perspectivas comerciais e técnicas constitui o que é chamada de arquitetura do Mapa e é essa propriedade que o distingue de outras ferramentas prospectivas. A forma do Mapa, entretanto, pode variar dependendo do público-alvo, do propósito e do estilo da equipe condutora do processo de prospecção.

O Mapa de Rotas Tecnológicas é uma das ferramentas de estudos de futuro mais populares no ambiente empresarial e vem sendo empregada há décadas nesses ambientes, sendo a Motorola, nos anos 1970, a pioneira no mapeamento (OLIVEIRA et al., 2012). Além disso, por se tratar de uma ferramenta capaz de representar várias perspectivas de caminhos estratégicos, os Mapas de Rotas Tecnológicas têm ido além da temática de produtos ou tecnologias no ambiente industrial, alcançando as áreas de pesquisas científicas em instituições de ciência e tecnologia, ou sendo empregado como ferramenta de prospecção para políticas governamentais (CLEAN ENERGY COUNCIL, 2008; GERMAN FEDERAL GOVERNMENT, 2012; IEA, 2017; PETTY, 2006; SCOTTISH INDUSTRIAL BIOTECHNOLOGY DEVELOPMENT GROUP AND SCOTTISH ENTERPRISE, 2015; UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS AMHERST, 2007).

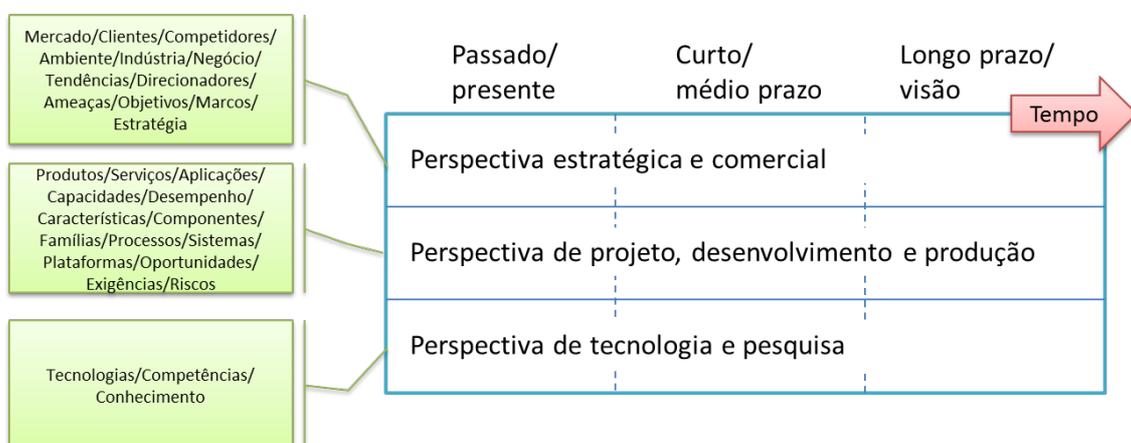


Figura 4: Exemplos de camadas e de linhas do tempo para a arquitetura de um Mapa de Rotas Tecnológicas. Fonte: adaptado de (OLIVEIRA et al., 2012).

No Brasil, os Mapas de Rotas Tecnológicas têm sido empregados em estudos relacionados ao contexto de produtos e processos renováveis. A Braskem realizou em 2009 um processo de reflexão relativo ao tema, envolvendo não só os departamentos internos da empresa, mas também Universidades e outras instituições de pesquisa. O processo compreendeu a elaboração de estudos, a realização de reuniões conjuntas e outras atividades interativas envolvendo as partes interessadas (*stakeholders*). Um dos resultados foi a elaboração de um Mapa de Rotas Tecnológicas em matérias-primas renováveis (COUTINHO; BOMTEMPO, 2011). Na época, o projeto mostrou-se inovador em razão da interação da empresa com a Universidade para a utilização do método.

Destaca-se também os trabalhos executados no âmbito empresarial e de ensino como do Núcleo de Estudos Industriais e Tecnológicos na Escola de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, particularmente na método proposto acerca da utilização de dados secundários obtidos em artigos e patentes (BORSCHIVER; SILVA, 2016) e a utilização deles no contexto de renováveis, acerca da lignina (SANTOS, 2011) e do ácido levulínico (COELHO; BORSCHIVER, 2016). Além desse, sobressaem-se os trabalhos de mapeamentos tecnológicos publicados pelo Centro de Gestão e Estudos Estratégicos - CGTEE- e a Confederação Nacional da Indústria - CNI (CGEE, 2010; CNI; AMCHAM; U.S. CHAMBER OF COMMERCE, 2016; DUTTA et al., 2020) acerca de temas relevantes para o País e, por fim o trabalho em condução pela Embrapa Agroenergia que se vale desse recurso como estratégia de planejamento de pesquisa, por meio da condução de workshops com a equipe de pesquisa para definição de metas atividades de pesquisa em um dado campo de interesse (BRAGA; DAMASO; SANTOS, 2021).

Este trabalho baseia-se na hipótese que possíveis futuros acerca de tecnologias (produtos e processos) podem ser delineados empregando dados provenientes de publicações científicas e de documentos de patentes. Contudo, em meio à profusão de publicações nessas fontes na atualidade, é necessário um tratamento matemático e analítico desses dados para seleção e hierarquização das tecnologias mais promissoras. A fim de verificar essa hipótese, um método semiquantitativo de três etapas que culminará em um Mapa de Rotas Tecnológicas será empregado. Espera-se, com isso apresentar uma contribuição para a prospectiva, especialmente no processamento e análise de grande número de dados, para apoio à tomada de decisão tanto na academia quanto na indústria. O enfoque nos ácidos carboxílicos se justifica por conjugar a originalidade do tema, a alta complexidade em razão do grande número de produtos (ácidos) e de publicações associadas, e a grande relevância científica, tecnológica e mercadológica do assunto.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Estabelecer um método de seleção e hierarquização de tecnologias para mapear o direcionamento tecnológico da produção de ácidos carboxílicos por bioconversão.

3.2. Objetivos Específicos (OE)

OE1: Identificar e agrupar os ácidos carboxílicos de base biológica de acordo com similaridade dos processos produtivos e aspectos de mercado.

OE 2: Estabelecer método de seleção e priorização de ácidos carboxílicos de base biológica.

OE 3: Indicar eventos ou mudanças tecnológicas potenciais no futuro dos ácidos de base biológica priorizados, com base em método de Sinais.

OE 4: Construir Mapas de Rotas Tecnológicas sobre a produção de ácidos carboxílicos por bioconversão.

OE 5: Propor um cenário para os ácidos carboxílicos, em termos de mercado, atores (*players*) que operam nessas cadeias produtivas e tecnologias associadas.

4. ESTRATÉGIA DE AÇÃO

Este trabalho trata exclusivamente como objeto de estudo os ácidos carboxílicos de cadeia curta contendo entre 1 e 6 átomos de carbonos, passíveis de serem obtidos a partir de rota fermentativa ou enzimática. Estão excluídos os ácidos que excedam o número de carbonos ou com outros elementos químicos na cadeia carbônica, além de carbono, oxigênio e hidrogênio.

grupos funcionais

Isso posto, o método projetado para o mapeamento tecnológico e a consequente organização deste trabalho, resumidas na Figura 5, compreende 3 etapas:

- ETAPA 1 – Identificação dos Ácidos de Base Biológica de maior Relevância Científica e Tecnológica: os ácidos passíveis de serem obtidos de biomassa serão agrupados por similaridade em termos de processos de manufatura, maturidade tecnológica do produto de base biológica e *status* comercial. Em seguida, os números de publicações científicas e famílias de patentes relacionadas a esses ácidos serão empregados para medir o interesse em pesquisa e desenvolvimento dos ácidos identificados. Aqueles com tendências ascendentes seguirão para a Etapa 2.
- ETAPA 2 – Análise de Tendências por meio de Sinais: os dados coletados na Etapa 1 passarão por tratamento matemático a fim de identificar Sinais Fortes/Fracos e Emergentes/Estáveis/Declinantes, empregando as Classificações Internacionais de Patente e palavras-chaves, contidas nos documentos de patentes e publicações científicas, respectivamente.
- ETAPA 3 – Monitoramento Tecnológico dos Processos de Bioconversão: serão realizadas buscas e análises na *Web*, bases de publicações científicas e de patentes. Nos dois últimos casos, um método de pontuação será estabelecido para selecionar as iniciativas mais relevantes. Esta etapa se encerrará com a integração na forma gráfica dos dados e informações captados nas Etapas anteriores, resultando em Mapas de Rotas Tecnológicas.

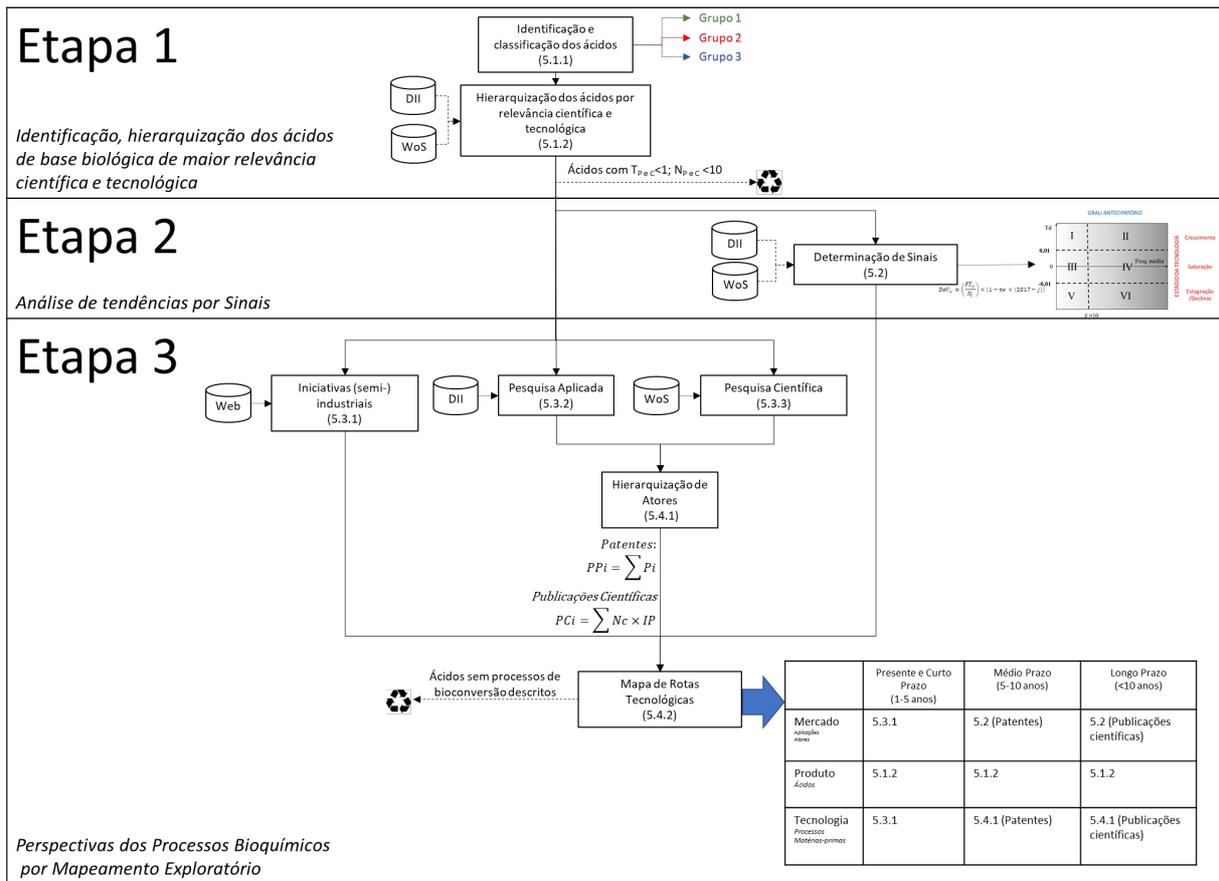


Figura 5: Representação das Etapas do trabalho prospectivo. Fonte: Elaboração própria.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Etapa 1: Identificação dos Ácidos de Base Biológica de maior Relevância Científica e Tecnológica

5.1.1. Identificação dos Ácidos Carboxílicos de Base Biológica

Foram identificados na literatura científica não patentária ácidos carboxílicos de cadeia curta (C1 – C6), passíveis de serem obtidos a partir da conversão de glicose e xilose e os respectivos processos de obtenção. Nesse levantamento, foram empregadas: i) bases de dados, tais como *Web of Science*, *Google Scholar* e *Science Direct*; ii) relatórios não indexados no campo de bioeconomia, emitidos por instituições de destaque, como Joint Research Centre – European Commission, U.S. Department of Energy, Centro de Gestão e Estudos Estratégicos – CGEE; iii) livros e iv) sítios de internet associados a biotecnologia e química, tais como *do National Center for Biotechnology Information* e *Chemical & Engineering News*.

A fim de recuperar maior número possível de ácidos e informações associadas, não foi imposta restrição de tempo. Os ácidos identificados foram divididos em três grupos, a depender da fonte tradicional da matéria-prima, similaridade química em relação aos petroquímicos e tamanho do mercado:

- Grupo 1 é formado por ácidos de base biológica que possuem ao menos uma rota sendo usado em escala (semi-)industrial.
- Grupo 2 é composto por ácidos essencialmente de base petroquímica. O produto de base biológica possui mesma composição química que o petroquímico e, por essa razão, pode integrar diretamente a cadeia produtiva subsequente e, portanto, é comumente chamado de “*drop-in*”.
- Grupo 3 compreende produtos de base biológica com ao menos uma das seguintes características: i) potenciais substitutos funcionais de petroquímicos, porém com composição química distinta; ii) novos produtos que possuem aplicações diferenciadas em relação aos pré-existentes ou iii) empregados em poucos ou pequenos segmentos de mercado, apresentando assim baixos volumes. Independentemente de onde se enquadram nesses subgrupos, há um ponto em comum: até o momento são pouco explorados comercialmente por questões técnicas ou econômicas e são potenciais possíveis blocos-construtores ou intermediários de outros produtos com grande interesse econômico.

Ao longo deste trabalho, a divisão em Grupos será mantida, a fim de melhor identificar ácidos similares.

5.1.2. Hierarquização dos Ácidos por Relevância Científica e Tecnológica

Os ácidos identificados foram submetidos a análises bibliométricas e patentométricas, com o objetivo de hierarquizá-los quanto a relevância científica e tecnológica, respectivamente.

Para tanto, foram realizadas buscas em outubro de 2019, nas bases de dados *Web of Science - WoS* (publicações científicas, não-patentárias) e *Derwent Innovation Index - DII* (documentos de patentes), ambas da *Clarivate Analytics*, disponíveis via Portal Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Optou-se por investigar um período recente de publicações iniciando-se em janeiro de 2008 até dezembro de 2017, totalizando 10 anos. A interrupção da contagem em 2017 ocorreu para minimizar erros de análise advindos da defasagem ou atraso de indexação da publicação na base de dados e, principalmente, considerando do sigilo de 18 meses do pedido de patente.

A escolha da base WoS se deu em virtude de sua multidisciplinariedade e abrangência, além da atualização e inserção diárias de conteúdo. A base DII, por sua vez, reúne informações de patentes indexadas de mais de 50 órgãos emissores de patentes além de agrupar os documentos pertencentes à mesma família, evitando assim a duplicação de dados. Além disso, títulos e resumos de documentos de patentes são reescritos pela equipe editorial da DII para destacar o conteúdo e a novidade da invenção, bem como para corrigir erros nos dados bibliográficos. Isso fornece resultados mais abrangentes e condizentes com o conteúdo ao conduzir a análise de mineração de texto.

De modo a recuperar o maior número de documentos possíveis associados aos ácidos, foram empregados sinônimos desses produtos nas buscas. Os sinônimos empregados foram identificados na base PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) e conectados entre si pelo operador booleano “OR”, inseridos no campo “Tópico” das bases de dados WoS e DII para estender ao máximo a busca por publicações científicas e documentos de patentes, publicadas entre os anos de 2008 a 2017, relacionado ao ácido em questão.

As taxas de crescimento de ocorrência nesse intervalo temporal foram calculadas pelo coeficiente angular, calculado pela regressão linear da série temporal. Os ácidos com taxas de crescimento negativas em um dos tipos de publicações foram desconsiderados, enquanto que os demais seguiram para as etapas subsequentes.

5.2. Etapa 2: Análise de Tendências por meio de Sinais

As palavras-chave e Classificações Internacionais de Patentes (CIP) são elementos que capturam a essência de publicações científicas e documentos de patentes, respectivamente. A análise da evolução dessas duas fontes de informação são, portanto, recurso para monitoramento tecnológico (CHANCHETTI et al., 2016; CHOI et al., 2015; LUAN; LIU; WANG, 2013). Assim, empregou-se desse recurso para avaliar a evolução dos temas ou áreas tecnológicas acerca dos ácidos carboxílicos selecionados na Etapa 1.

As palavras-chave dos autores (“Authors Keywords”) combinadas aos termos mais recorrentes identificados pela base WoS (“Keywords Plus”) foram empregadas a fim de recuperar os termos mais recorrentes para descrever o conteúdo das publicações científicas. A evolução desses dois grupos de palavras-chave, denominado ao longo deste trabalho como Palavras-chave, foi empregada para avaliar a evolução dos conteúdos por elas representados, nos artigos publicados entre 2008 e 2017.

De forma análoga, as CIP até subclasses (“CIP de 4 dígitos”) foram escolhidas para caracterizar informações tecnológicas contidas nos documentos de patente. Analogamente ao feito com as Palavras-chave, foi quantificada a evolução das CIP de 4 dígitos. Ao contrário das Palavras-chave, entretanto, o número de CIP até subclasses disponíveis na versão 2008.01, estava restrito a 639 (WIPO, 2017), enquanto que as Palavras-chave podem ter um número ilimitado de possibilidades.

As evoluções anuais das Palavras-chave e das CIP de 4 dígitos foram obtidas para cada ácido na forma de matrizes fornecidas pelo *software VantagePoint V.8 (Search Technology)*. Essa matriz representa a evolução linear da frequência de ocorrência da Palavra-chave ou CIP no período, porém não leva em conta a representatividade desses números no número total de publicações no período e considera que as publicações mais antigas têm a mesma importância que as mais recentes, o que pode levar a erros de análise e interpretação da série histórica em um trabalho prospectivo. Assim, para minimizar esses fatores na interpretação de evolução das Palavras-chave e CIP de 4 dígitos, esses dados brutos foram tratados matematicamente para se obter o grau de visibilidade (DoV) das Palavra-chave ou CIP de 4 dígitos (i) no ano (j) (YOON, 2012):

$$DoV_{ij} = \left(\frac{FT_{ij}}{N_j} \right) \times \left\{ 1 - tw \times (2017 - j) \right\} \quad (\text{Equação 1})$$

em que FT_{ij} é a frequência total de ocorrência de uma palavra-chave ou CIP de 4 dígitos “i” no ano “j”, N_j é o número total de publicações científicas ou patentes no ano “j”, “2017” é o último período da análise e “tw” é uma constante que determina o impacto do tempo.

À medida que “tw” aumenta, o ambiente em torno de uma determinada área tecnológica muda rapidamente, quando “tw” se aproxima de 0, o ambiente apresenta mudanças insignificantes. Neste trabalho, tw foi definido como 0,05. Isso significa que, o desconto na relação FT/N é de 5%, o que é uma taxa de desconto bastante severa. Essa escolha é fundamentada tomando por base a evolução recente da área abordada neste trabalho: a biotecnologia.

Segundo a Organização Mundial de Propriedade Intelectual (*World Intellectual Property Organization – WIPO*), a biotecnologia está entre os principais campos tecnológicos objeto de pedido de patente via Tratado de Cooperação em Patentes (*Patent Cooperation Treaty – PCT*), acumulando um aumento global de 17,5% entre os anos de 1978 e 2018 (WIPO, 2019a). Apenas entre os anos de 2018 e 2019, foi constatado o aumento de 11,4% (WIPO, 2020), demonstrando se tratar de uma área bastante dinâmica nos tempos modernos, comparável à tecnologia computacional (*hardware e software*), que geralmente acumula crescimento de dois dígitos e é reconhecidamente considerada uma área tecnológica de grande renovação tecnológica.

A identificação de Sinais (fracos/fortes e emergentes/declínio/estáveis) no período de 2008 a 2017 foi feita em um gráfico de dispersão das 30 Palavras-chave e CIP de 4 dígitos mais recorrentes, em que a ordenada compreende as taxas de crescimento de DoV, chamada de “Td”, e a abscissa, as médias aritméticas dessas Palavras-chave ou CIP de 4 dígitos. O gráfico resultante foi dividido em zonas delimitadas por três linhas pontilhadas, conforme ilustrado na Figura 6. A linha de corte vertical, paralela à ordenada Td, representa a média das médias de frequências das Palavras-chave ou de CIP de 4 dígitos e será chamada de \bar{x} . As outras linhas foram posicionadas horizontalmente em $Td = +0,01$ e $Td = -0,01$.

As 30 Palavras-chave e CIP de 4 dígitos mais recorrentes foram distribuídas em seis zonas de acordo com a evolução delas na década. As Palavras-chave e o CIP posicionadas à direita e à esquerda da média das médias das citações são considerados sinais fortes e fracos, respectivamente. Horizontalmente, as Palavras-chave ou CIP com as variações positivas mais significativas ($Td \geq +0,01$) são consideradas Emergentes ou Crescentes; o oposto ($Td \leq -0,01$), Declinantes; e, entre essas duas linhas, Estáveis. Palavras-chave e CIP de 4 dígitos nas Zonas I, II, IV, V e VI foram considerados na avaliação de tendências tecnológicas. A Zona III foi desconsiderada por combinar baixas frequência \bar{x} e baixas taxas de crescimento.

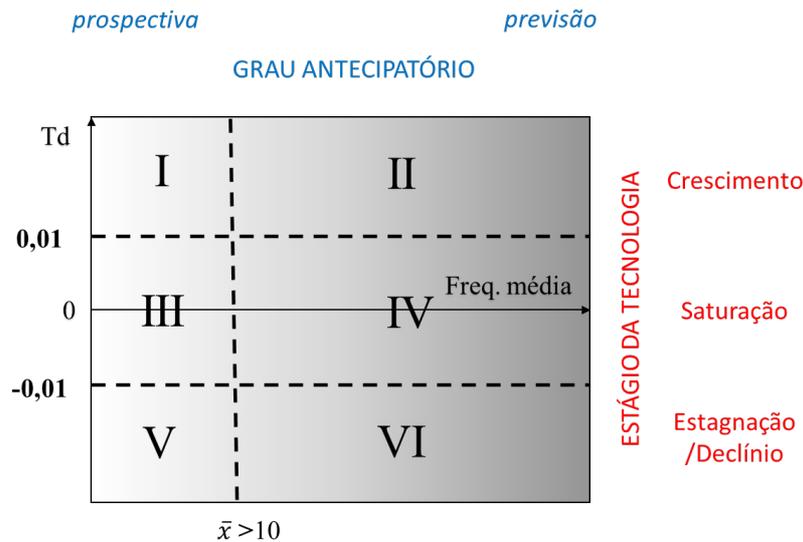


Figura 6: Representação esquemática da evolução das Palavras-chave CIP de 4 dígitos, por taxas de crescimento (Td) e frequência média – Gráfico de Sinais. Os algarismos romanos delimitam as seguintes zonas: I) sinais fracos, emergentes; II) sinais fortes, emergentes; III) irrelevante, ruídos; IV) sinais fortes, estáveis; V) sinais fracos, declinantes; VI) sinais fortes, declinantes. Fonte: elaboração própria.

Uma vez pronto, o gráfico permitirá inferir sobre tendências acerca de tecnologias associadas ao ácido, baseado no Estágio e do Grau Antecipatório. Quanto mais próximo da origem na ordenada, menores as possibilidades de concretização de um evento e maior característica prospectiva (“*foresight*”) dele e, ao passo que se distancia da origem, as frequências médias maiores, aumentam as possibilidades desse tema ou área tecnológica, representados por Palavra-chave ou CIP, respectivamente, seja uma realidade no futuro, acentuando a característica de previsão (“*forecast*”) da técnica.

Na apresentação dos resultados, por meio do gráfico de Sinais representado, serão apresentadas apenas as Zonas ou limites povoados por CIP de 4 dígitos ou Palavras-chave. As demais Zonas, vazias, serão omitidas do gráfico de Sinais.

Para dar subsídio à análise e interpretação desses dados, foram criados mapas de correlação das CIP de 4 dígitos ou das Palavras-chave, no *software VantagePoint*, com o intuito de identificar se, como e com quais frequências elas ocorrem entre si e com as demais Palavras-chaves ou CIP de 4 dígitos. Nesses mapas de correlação, cada ponto (ou nó) representa uma CIP ou uma Palavra-chave relevante. A proximidade e os vínculos entre elas denotam a intensidade do relacionamento (alta ou baixa correlação) com base nas demais CIP e Palavras-chave associada ao ácido. Embora o número de termos no campo de exibição (vistos como nós no mapa) seja limitado, o número de termos no campo de comparação é, portanto, muito grande, resultado de análises bidimensionais, que estruturam o conjunto de dados. Os temas *outliers*, sem correlação nenhuma, por sua vez, são pesquisas novas ou marginais, cuja

proximidade dos demais está diretamente relacionada com o grau de tangenciamento com outro campo de pesquisa.

O posicionamento nas Zonas no gráfico de sinais e o mapa de correlação serão empregados complementarmente para a análise de tendências. As CIP até subgrupo (“CIP de 8 dígitos”) mais representativas serão empregadas, associadas às respectivas frequências médias no período, para especificar o tema revelado pela CIP de 4 dígitos e aprofundar assim a análise, quando necessário.

Em suma, nesta Etapa, são identificados os Sinais e a correlação entre eles, a fim de traçar o direcionamento tecnológico dos ácidos selecionados, especialmente no que tange aos mercados-alvo e aplicações responsáveis pelo aumento do interesse científico e tecnológico demonstrado na Etapa 1. A sinergia resultante da conjugação das duas ferramentas é um avanço nos domínios estabelecidos por Yoon (2012), uma vez que na ocasião da proposição da Equação 1, a avaliação dos resultados mostrava-se pouco aprofundada, por falta de conexão entre os termos entre si e com as demais da amostragem.

5.3. Etapa 3: Monitoramento Tecnológico dos Processos de Bioconversão

5.3.1. Iniciativas de escala (Semi-)Industriais

A busca preliminar por iniciativas ou projetos acerca da produção em escala de demonstração ou industrial acerca dos ácidos escolhidos foi feita inicialmente em fontes secundárias e, posteriormente, a apuração da informação recuperada foi feita no sítio eletrônico da referida instituição (fonte primária). Nos casos em que a informação não pode ser encontrada diretamente na fonte primária, buscou-se a confirmação em uma segunda fonte secundária de igual ou maior credibilidade que a primeira, fonte da informação original.

As fontes secundárias especializadas em dados de mercado, disponíveis online, empregadas neste trabalho foram:

- a) Revistas eletrônicas especializadas em renováveis: *Chemical and Engineering News*, *Biofuels Digest*, *Biomass Magazine*, *Chemical Engineering Magazine*, *Bioplastics Magazine*, *CHEManager*.
- b) Blogs: *Green Chemicals Blog*
- c) Relatórios de organizações internacionais vinculadas ou não a órgãos governamentais: *US Department of Energy*, *European Commission’s GROWTH Programme*, *United States*

Department of Agriculture Office, Bioref-Integ, IEA Bioenergy, Bain & Company and Gas Energy, E4tech, RE-CORD, Agra CEAS Consulting and European Commission's Joint Research Centre-IPTS, National Renewable Energy Laboratory.

- d) Sites de comércio eletrônico de produtos: *Alibaba, The Chemical Book*
- e) Empresas de consultoria de mercado: *Marketsand markets, Mordor Intelligence, Statista*

5.3.2. Pesquisas Aplicadas

A fonte bibliográfica para a identificação das pesquisas aplicadas, aqui compreendidas por pesquisas que visam a industrialização e comercialização, foram documentos de patentes referente a depósitos efetuados no período de 2008 e 2017, relacionados ao tema de bioconversão de matérias-primas renováveis a ácidos carboxílicos.

Para tanto, associou-se à estratégia de busca descrita no item 5 a CIP C12P que representa “processos de fermentação ou processos que utilizem enzimas para sintetizar uma composição ou composto químico desejado ou para separar isômeros ópticos de uma mistura racêmica” (WIPO, 2019b). No campo de busca da base, o elemento de truncagem “*” (asterisco) foi incorporado, com o intuito de estender a busca até subgrupo, mantendo o escopo escolhido.

Todos os resumos dos documentos recuperados foram lidos e examinados para excluir os dissociados do tema de bioconversão. Foram consideradas instituições com atividade consistente no tema aquelas com quatro ou mais pedidos de patentes depositados no período.

5.3.3. Pesquisas Científicas

A fonte bibliográfica para a identificação das pesquisas científicas, aqui compreendidas por pesquisas que visam ampliar o conhecimento basilar científico e tecnológico acerca de um determinado tema, desenvolvidas até o estágio da prova de conceito, foram publicações científicas realizadas no período de 2008 e 2017, relacionadas ao tema de bioconversão de matérias-primas renováveis a ácidos carboxílicos.

Para tanto, associou-se à estratégia de busca descrita no item 5 as palavras-chave derivadas dos seguintes prefixos: *enzym* OR ferment* OR yeast* OR fung* OR bacteri* OR microorganism\$*. O elemento de truncagem asterisco empregado estende a busca para toda e

qualquer derivação dessa palavra a partir da posição em que se encontra. O elemento de truncagem cifrão corresponde a um ou zero caractere onde está posicionado.

Analogamente ao feito em patentes, todos os resumos dos documentos recuperados foram lidos e examinados para excluir os dissociados do tema de bioconversão. Foram consideradas instituições com atividade consistente no tema aquelas com quatro ou mais pedidos de patentes depositados no período.

5.3.4.Perspectivas dos Processos de Bioconversão por Mapeamento Exploratório

Os Mapas de Rotas Tecnológicas dos processos fermentativos e enzimáticos foi construído a partir da integração das informações coletadas e analisadas nas Etapas anteriores. A organização dessas informações foi feita de forma matricial, fazendo uso de representações gráficas, cores, informações quantitativas e qualitativas, seguindo o modelo de Oliveira et al. para *Technology Roadmapping* (OLIVEIRA et al., 2012). A separação dos ácidos em Grupos 1, 2 e 3, a depender da fonte tradicional da matéria-prima, similaridade química em relação aos petroquímicos, tamanho do mercado, foi mantida de modo a agrupar similares e facilitar a análise da evolução entre ácidos com características similares.

5.3.4.1.Arquitetura do Mapa

Três camadas principais foram empregadas: Mercados, Produtos e Tecnologias. Compõem a camada de Mercado as subcamadas de Aplicações e Atores que operam nessas cadeias produtivas; a de Produtos, os ácidos dos Grupos 1, 2 e 3; e a de Tecnologia, as subcamadas de Processos e Matérias-primas. As informações foram inseridas em formas geométricas, agregando dados e informações relacionadas e a integração entre as camadas foi feita por meio de cores ou setas. A descrição detalhada dessa composição é feita a seguir, por camada.

- Camada de Mercado

As subcamadas de Aplicações foram definidas com base nos principais utilidade ou uso dos ácidos. São elas: solventes; polímeros; tintas e revestimentos; cosméticos e higiene pessoal; medicamentos; alimentos, bebidas e rações; adesivos e outros.

A subcamada dos Atores (ou *players*) contemplou as instituições mais atuantes no contexto dos ácidos carboxílicos de base biológica no período da análise. A representação

dessas instituições, sejam elas da iniciativa privada ou pública, foi feita por meio das respectivas logomarcas, quando disponível. A essas instituições, foram associadas informações acerca de matéria-prima renovável, processo e, se aplicável, escala de produção (demonstrativa ou industrial).

- Camada de Produto

Composta exclusivamente por ácidos dos Grupos 1, 2 e 3. Para agrupar os ácidos similares e permitir a comparação da evolução entre eles, foram construídos 3 Mapas distintos, para cada período temporal.

- Camada de Tecnologia

Duas são as subcamadas principais relativas à Tecnologia: Matérias-primas e Processos. A subcamada de Matéria-prima relaciona os principais insumos agrícolas associados à pesquisa ou produção dos ácidos, classificando-as como “comestíveis” e “não-comestíveis” a fim de separar e identificar as iniciativas envolvendo matérias-primas concorrentes com os alimentos. A composição química do componente principal da transformação foi indicada também nessa subcamada, haja vista que a biomassa pode ter vários componentes principais.

Embora os Processos de transformação da biomassa sejam essencialmente o bioquímico (ou bioconversão), foram incluídas subcamadas de processos químicos e físicos, pois algumas das rotas são híbridas, combinando outros recursos que vão além das enzimas ou microrganismos. Foram desconsiderados os processos relacionados ao pré-tratamento da biomassa, tais com moagem, hidrólise de polissacarídeos.

5.3.4.2. Análise temporal

As colunas da estrutura matricial do Mapa de Rotas Tecnológicas correspondem ao escopo temporal de Presente/Curto, Médio e Longo prazos, referente ao momento atual até 5 anos, de 5 a 10 anos e acima de 10 anos, respectivamente.

Notícias recuperadas em sítios de divulgação da empresa foram empregadas para o preenchimento das informações de Presente-Curto prazo, documentos de patente para Médio prazo e publicações científicas para Longo prazo.

- Presente-Curto prazo: Notícias da *Web*

O setor produtivo vale-se com certa frequência da mídia eletrônica para promover o progresso de suas atividades industriais, sejam acordos de parceria ou comerciais (*joint ventures*), aquisições, aumento de escala, inauguração de novas plantas industriais e novas

frentes de pesquisa. Embora o grau de detalhamento técnico seja pequeno, trata-se de uma fonte de informação relevante em um contexto tecnológico acerca de um determinado tema. Essas movimentações revelam o aumento de interesse segundo o planejamento estratégico da empresa, motivada por um mercado promissor a ser explorado.

As notícias de *Web*, relacionada a processos produtivos de ácidos carboxílicos de base biológica, recuperadas em fontes de informação confiáveis ou disponibilizadas pela própria instituição, foram empregadas para o preenchimento da subcamada de Atores, escopo temporal de Presente a Curto prazo. Quando pertinente, um breve retrospecto ao passado recente será feito para a melhor delineamento do cenário atual.

- Médio prazo: Documentos de patente

Informações identificadas nos documentos de patentes recuperados na base de dados DII foram utilizadas para o preenchimento das camadas relativas a Médio prazo. Adotou-se essa fonte de informação como representante de uma perspectiva entre 5 a 10 anos com base em duas premissas:

- a) A tecnologia revelada em documentos de patentes geralmente é associada a estágio de demonstração em ambiente relevante (LEZAMA-NICOLÁS et al., 2018; WATTS; PORTER, 1997). Por essa lógica, esses produtos e processos objeto de proteção, sucedem e decorrem das atividades de pesquisa, incluindo os estudos investigativos e laboratoriais, porém antecedem a produção em ambiente operacional ou industrial, com fins comerciais.
- b) A busca por ácidos carboxílicos renováveis favoreceu o estabelecimento de parcerias e a criação de linhas de negócio no final da década dos anos 2000, porém, na década seguinte, houve grande êxodo de pequenas, médias e grandes do negócio (BELÉM; BRAGA; ALMEIDA, 2020). Independentemente das razões que motivaram essas movimentações, este fato indica se tratar de um campo tecnológico bastante ágil, no qual importantes movimentações acontecem em intervalos que raramente ultrapassam 10 anos. Assim, foi proposto o intervalo de 5 a 10 anos para a implementação das tecnologias descritas nos documentos de patentes. Esse limite pode ser o limite inferior para indústrias que contêm o ácido em seu portfólio de produto, ou o limite superior no caso das Universidades, por dependerem da transferência e da adesão por outros Atores.

Os documentos de patente proveram as informações para a subcamada de Aplicações, por meio do método de Sinais (item 5.2) e os Atores com quatro ou mais famílias de patentes associadas ao processo de bioconversão, depositadas entre os anos de 2008 e 2017. Neste

aspecto os Atores e as respectivas tecnologias foram avaliados empregando os seguintes critérios:

- a) Alcance territorial: indicador do interesse global na tecnologia e melhores expectativas do depositante/requerente de sucesso comercial ou reserva de mercados nesses locais. Indicador quantificado pela somatória do número documentos associados a diferentes países ou territórios, chamados de membros da família de patente (P). A identificação desses depósitos em diferentes territórios foi feita pelas duas primeiras letras do código alfanumérico do (pedido de) patente que designam os países ou territórios onde o pedido foi depositado ou concedido.
- c) Atendimento aos requisitos legais: indicador de atendimento dos requisitos de proteção - novidade, atividade inventiva e aplicação industrial. Indicador quantificado pelo número de patentes concedidas (Pc). A identificação das patentes concedidas foi feita por meio do *kind code* observando o significado deles em cada país ou território.

Assim, os Atores foram hierarquizados por meio da soma dos pedidos de patentes em diferentes territórios. Nos casos em que os pedidos foram concedidos, atribuiu-se o peso 2, de modo a valorizar as tecnologias que atenderam os requisitos de patenteabilidade onde foram depositadas. Assim, para cada ator (i) foi calculado uma pontuação dos documentos de patente (SP) da seguinte forma:

Pode discutir a pouca representatividade de instituições brasileiras pq demora concessão.

$$SP_i = \sum P \quad . \text{ Se } P=P_c, \text{ então } P=2 \quad (\text{Equação 2})$$

- Longo prazo: Publicações Científicas

De forma análoga à feita aos documentos de patente, os temas identificados como Sinais Emergentes em Palavras-chave e instituições associadas a 4 ou mais publicações científicas, foram empregados para o preenchimento do Mapa a longo prazo. Adotou-se essa fonte de informação como representante de uma perspectiva acima de 10 anos com base em três premissas:

- a) Os Atores constituem predominantemente instituições de pesquisa, que para ampliar escala dependem de um parceiro ou cliente, com interesse e capacidade para promover a industrialização.
- b) A pesquisa científica descrita nessas publicações encontra-se predominantemente em escala de bancada ou de laboratório e tendem a ser mais exploratórias ou disruptivas; razões pelas quais podem apontar as tendências de um futuro mais distante;

não falar de ambientes acadêmicos. Provavelmente, citar que instituições que publicam, podem ter menor foco tecnológico.

- c) Em ambientes acadêmicos, a liberdade científica tende a predominar e trilhar caminhos próprios, com menor influência das demandas imediatas de mercado ou estratégias corporativas.

Analogamente ao descrito para os documentos de patente, as publicações científicas proveram informações para a subcamada de Aplicações por método de Sinais (item 5.2) e os Atores com quatro ou mais publicações científicas associadas ao processo de bioconversão, publicadas entre os anos de 2008 e 2017. Neste aspecto os Atores e as respectivas tecnologias foram avaliados empregando os seguintes critérios:

- a) Interesse por terceiros: indicador do quanto a tecnologia é base ou referência para outras publicações subsequentes, quantificado pelo número de citações efetuadas até a data da busca, outubro de 2019 (Nct).
- b) Contemporaneidade do interesse: indicador expresso em anos, medido pela idade da citação (IC).

Assim, os Atores, representados por instituições a que estão vinculados, foram hierarquizados por meio da pontuação de publicações científicas (SC), calculada por meio do produto do número de citações (Nc) e da idade da citação (IC):

$$SC_i = \sum N_{ct} \times IC \quad (\text{Equação 3})$$

5.3.4.3. Aspectos Gráficos do Mapa de Rotas Tecnológicas

Além da divisão em camadas de mercado, produto e tecnologia e respectivas subcamadas, alguns recursos gráficos foram empregados para promover a fácil identificação pelo leitor dos atores, processos e matérias-primas. São eles:

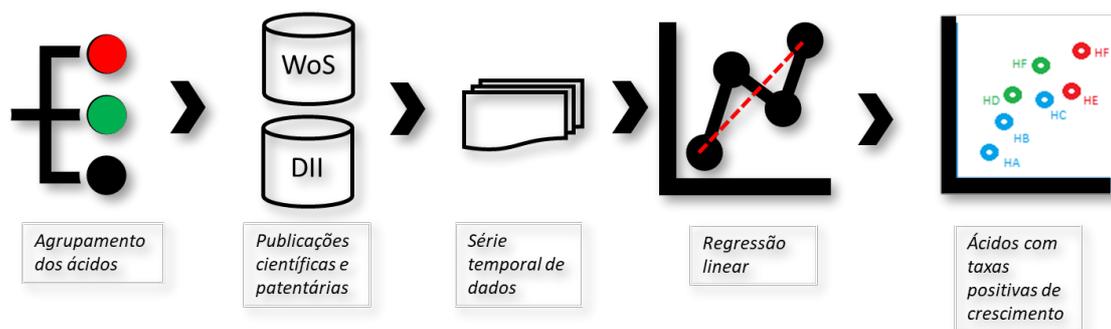
- Cores distintas para cada um dos ácidos da camada de “Produto” foram usadas para a vinculação dos ácidos com as demais camadas.
- Retângulos foram usados para agrupar os dados e informações acerca de Atores e Aplicações, respectivamente. Neste caso, além das cores, o preenchimento desses retângulos foi empregado como um recurso para destacar conteúdos eminentes, identificados pelo método de Sinais ou por iniciativas comprovadas em fontes primárias, especificamente, websites das empresas.
- Setas vincularam as subcamadas “Matérias-primas” e “Processos” aos “Produtos”.
- Logomarcas, quando disponíveis, foram usadas para identificar os Atores.

- Pontuações dos documentos de patente (SP) e publicações científicas (SC) foram usadas para hierarquizar os Atores, de modo que aqueles com maiores pontuações ocupassem as primeiras posições no retângulo associado. Os valores obtidos foram apresentados entre parênteses, ao lado da logomarca do Ator.
- Ícones, representando genericamente as matérias-primas e processos, foram identificados nas respectivas subcamadas e posicionados à direita da logomarca na subcamada “Atores”. Casos em que a matéria-prima não foi identificada pela fonte consultada, o símbolo foi omitido. Exclusivamente, na escala de presente-curto prazo, ícones representando as escalas industrial () e demonstrativa () foram empregados.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Etapa 1: Ácidos Carboxílicos de maior Relevância Científica e Tecnológica

Resumo Gráfico



6.1.1. Os Ácidos Carboxílicos de Base Biológica

Com o intuito de identificar os ácidos carboxílicos potencialmente produzidos por bioconversão, publicações científicas (artigos, livros, anais de conferências), notícias e relatórios públicos de instituições afeitas ao tema foram recuperados e avaliados. A Figura 7 apresenta um panorama das rotas de produção de sessenta e oito ácidos de cadeia curta compostos exclusivamente por átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio passíveis de serem produzidos a partir da glicose, de acordo com as referências bibliográficas consultadas.

A maioria dos ácidos carboxílicos identificados podem ser produzidos por bioconversão. De fato, processos enzimáticos ou fermentativos fornecem meios para obter pelo menos 85% dos ácidos identificados, ou geram intermediários para 100% deles. No entanto, o grau de maturidade tecnológica dos produtos representados na Figura 7 varia. Assim, os 68 ácidos foram agrupados, na Tabela 1, a depender da fonte tradicional da matéria-prima, similaridade química em relação aos petroquímicos e tamanho do mercado.

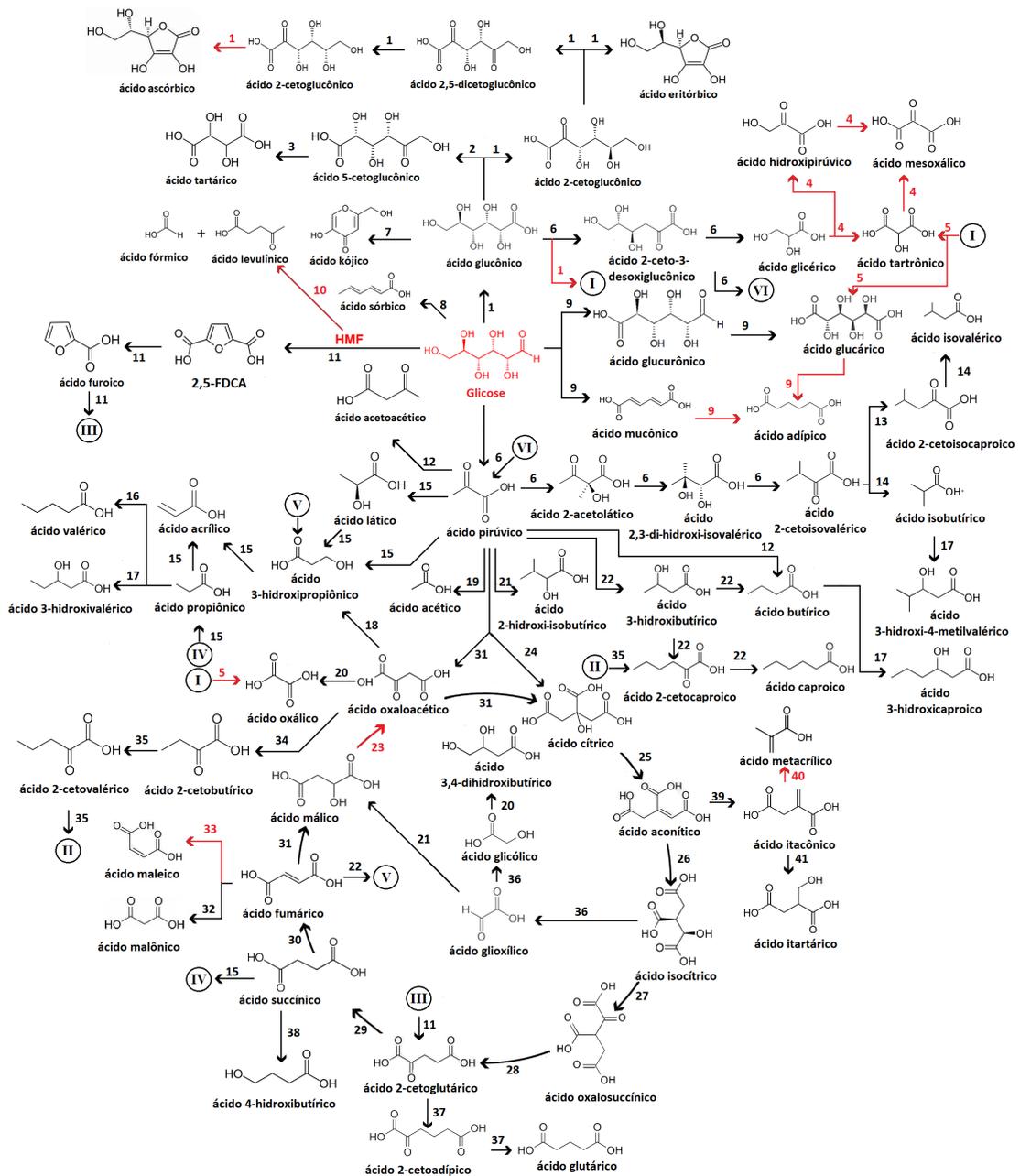


Figura 7: Rota de produção de ácidos carboxílicos de cadeia curta, partindo da glicose. As setas vermelhas indicam rotas químicas e as pretas as bioquímicas de obtenção dos ácidos. Fonte: : Versão em português, tradução própria, a partir de Braga et. al (2020).

O Grupo 1 contém ácidos produzidos comercialmente, em grande ou pequena escala, a partir de matéria-prima renovável. Embora viáveis sob o aspecto técnico, muitas dessas rotas de síntese compreendendo principalmente bioconversão, perderam espaço no século passado para matérias-primas petroquímicas e processos químicos, em razão dos menores custos de

produção e maiores rendimentos desta rota. Exceções permaneceram para alguns segmentos, notadamente o alimentício e farmacêutico, em razão do mercado consumidor ou por necessidade de pureza enantiomérica. No Grupo 1, os ácidos cítrico e lático se destacam por sua base biológica, pelos maiores volumes provenientes de processos fermentativos e alta relevância na indústria. Para os demais, existem indícios da retomada da bioconversão, a exemplo do ácido succínico, um produto petroquímico convencional, derivado da hidrogenação do anidrido maleico (MAZIÈRE et al., 2017), que está sendo produzido industrialmente a partir de fontes renováveis de matéria-prima e por bioconversão. Este e outros casos serão aprofundados na Etapa 3 deste trabalho (item 6.3.1).

O Grupo 2, comumente chamados de *drop-in*¹, estão em um estágio inicial de maturidade tecnológica. No momento, as rotas híbridas, combinando rotas bioquímicas e químicas para a obtenção do produto final, têm sido o caminho preeminente para garantir a viabilidade da produção dos ácidos como o adípico e o acrílico de base biológica, os quais apresentam os maiores volumes de produção e consumo deste grupo (EMR, 2021; REPORTS AND DATA, 2020; THE CHEMICAL COMPANY, 2020).

Ácidos que não se enquadram nos Grupos 1 e 2 foram agrupados no Grupo 3. Caracterizam-se predominantemente como intermediários de processos bioquímicos, ou compostos quimicamente semelhantes aos dos Grupos 1 ou 2, ou novos produtos, cujas funcionalidades não foram plenamente exploradas. Neste último caso, destaca-se o ácido furano-2,5-dicarboxílico (2,5-FDCA) pela perspectiva de utilização como monômero na produção de polímeros como o poli(etileno-furanoato) - PEF, em substituição ao poli(etileno-tereftalato) de - PET (SAJID; ZHAO; LIU, 2018); 3- hidroxipropiônico como um potencial precursor do ácido acrílico para a obtenção de poliácrlatos (JUNG et al., 2014); e o ácido levulínico como precursor de ésteres monoméricos para uso como por exemplo como combustíveis, ou de poliamida (HARTWEG; REMZI BECER, 2018; RACKEMANN; DOHERTY, 2011).

Tabela 1: Grupos dos ácidos carboxílicos de cadeia curta de acordo com o processo de manufatura e posicionamento de mercado.

Grupo 1	acético, ascórbico, butírico, caproico, cítrico, fumárico, glicólico, glucárico, glucurônico, glucônico, isobutírico, isovalérico, itacônico, lático, málico, oxálico, propiônico, succínico, tartárico, valérico
Grupo 2	acrílico, adípico, fórmico, glutárico, maleico, malônico, metacrílico, sórbico

¹ O termo *drop-in* será usado para produtos químicos derivados de biomassa de composição química idêntica aos derivados de origem não-renovável (petroquímica).

Grupo 3	acetocético, acetolático(2-), aconítico, cetoadípico(2-), cetobutírico(2-), ceto-3-desoxi-glucônico(2-), cetocaproico(2-), cetoglucônico(2-), cetoglucônico(5-), cetogulônico(2-), cetoglutárico(2-), cetoisocaproico(2-), cetoisovalérico(2-), cetovalérico(2-), di-hidroxi-isovalérico(2,3-), di-hidroxi-butírico(3,4-), di-cetoglucônico(2,5-), eritóbico, FDCA(2,5-), furoico(2-), glicérico, glioxílico, hidroxibutírico(3-), hidroxibutírico(4-), hidroxicaproico (3-), hidroxí-isobutírico(2-), hidroxí-4-metilcaproico(3-), hidroxipirúvico, hidroxipropiônico(3-), hidroxivalérico(3-), isocítrico, itatartárico, kójico, levulínico, mesoxálico, mucônico, oxaloacético, oxalosuccínico, pirúvico, tartrônico
----------------	---

6.1.2.Relevância Científica e Tecnológica dos Ácidos Carboxílicos

Uma das formas de medir o valor ou o potencial de um determinado produto ou processo em um dado escopo temporal é por meio da alocação de esforços e recursos em pesquisa e desenvolvimento, no âmbito científico ou tecnológico com vistas à industrialização. Assim, para os 68 ácidos identificados anteriormente, o número de publicações científicas (N_c) e famílias de patente (N_p) e as respectivas taxas de crescimento (T_c e T_p) foram usados como indicativo de relevância no período entre 2008 a 2017. A Figura 8 e a Figura 9 trazem o resultado quantitativo dessa análise, exclusivamente para ácidos cujas taxas de crescimento superiores a 1 (T_p e $T_c > 1$) e com número de publicações superior a 10 (N_p e $N_c > 10$). Os ácidos excluídos por essas razões foram: 2-cetoadípico, 2-cetobutírico, 2-cetocaproico, 2-cetoglucônico, 5-cetoglucônico, 2-cetogulônico, 2-cetoglutárico-semialdeído, 3-cetoglutárico, 2-ceto-3-deoxi-glucônico, 2-ceto-4,5-di-hidroxivalérico, 2-cetoisocaproico, 2-cetoisovalérico, 2-cetovalérico, 3-cetovalérico, 2-cetosuccínico, 2,5-dicetoglucônico, 2,3-di-hidroxi-butírico, 3,4-di-hidroxi-butírico, 2-hidroxí-isobutírico, 2,3-di-hidroxí-isovalérico, 4,5-di-hidroxí-2-oxovalérico, eritóbico, 3-hidroxicaproico, 3-hidroxipirúvico, 2-hidroxivalérico, 4-hidroxivalérico, itatartárico, malônico, mesoxálico, oxaloacético, oxalosuccínico e tartrônico.

Os Grupos 1 e 2 sobressaem-se tanto em termos de taxa de crescimento (T_p T_c) quanto em número de publicações associadas no período (N_c N_p) frente ao Grupos 3, especialmente em patentes, o que significa que muitos pedidos foram depositados na década empregando ácidos cujos mercados são bem estabelecidos e de alto volume, a exemplo dos ácidos acético, cítrico, acrílico e metacrílico. O perfil de uma linha imaginária, resultante da união de pontos da Figura 8, indica linearidade e proporcionalidade entre o crescimento e a somatória dos documentos. Trata-se um perfil que está longe de ser saturado, fato inesperado para produtos que estão há séculos sendo usados na indústria. Em outras palavras, isso significa que esses produtos e processos associados têm sido atualizados, indicando a expansão de mercados pré-existentes ou o surgimento de novos.

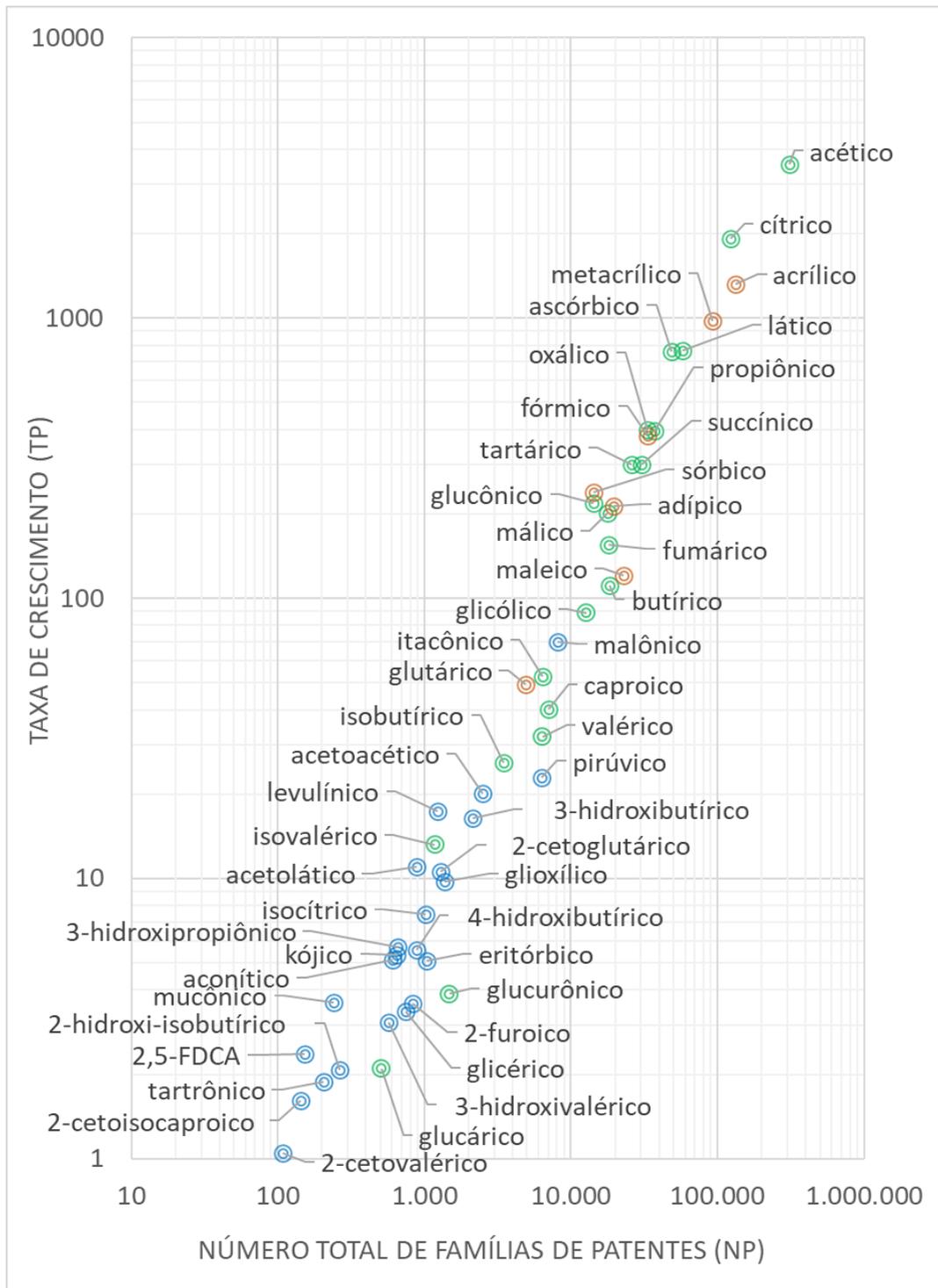


Figura 8: Número total (N_P) e taxa de crescimento (T_P) de famílias de patente entre anos de 2008 a 2017, em escala logarítmica. As cores verde, vermelha e azul correspondem aos ácidos pertencentes aos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Fonte: Elaboração própria, a partir de dados da base da base DII.

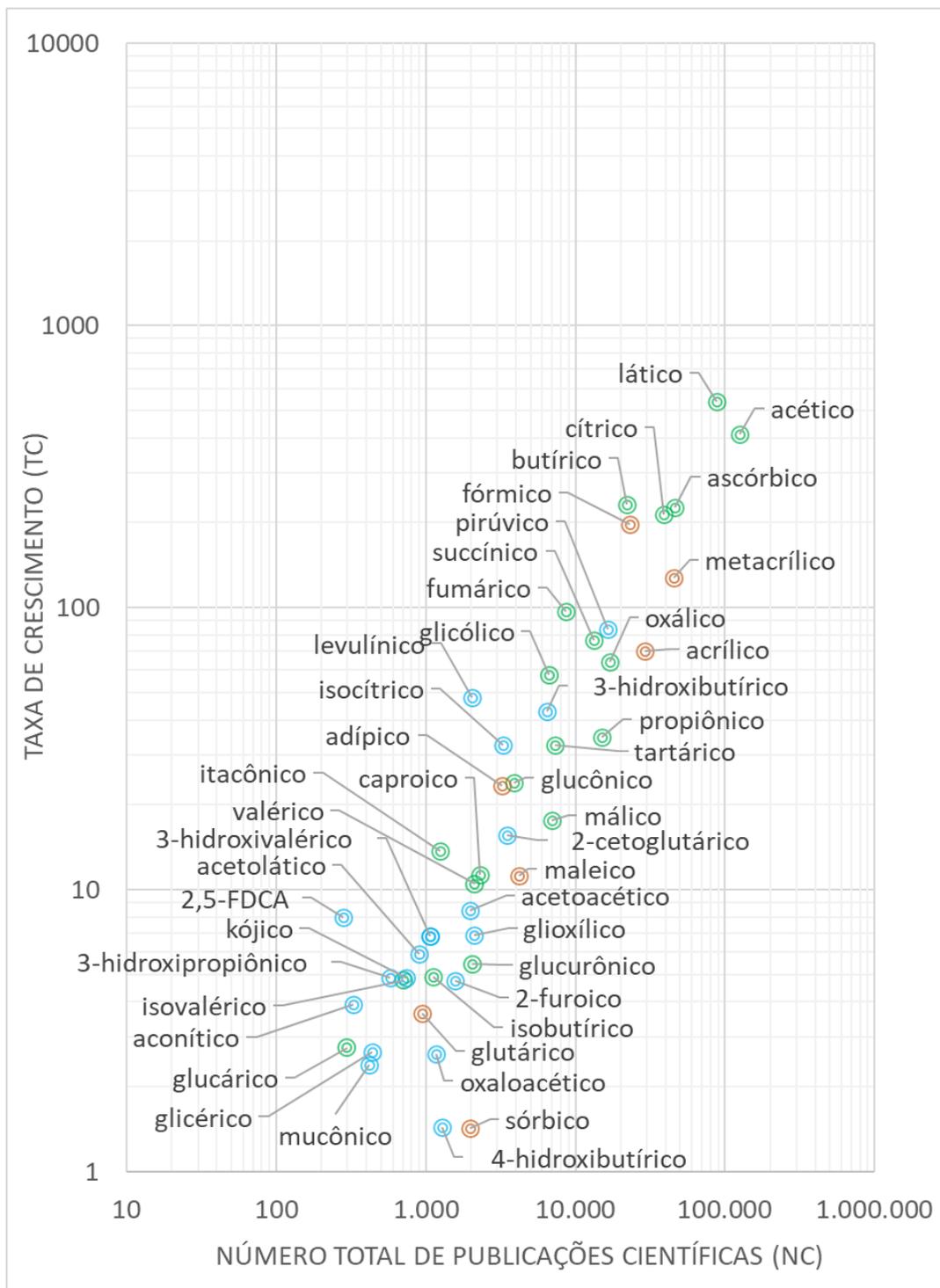


Figura 9: Número total (N_c) e taxa de crescimento (T_c) de publicações científicas entre anos de 2008 a 2017, em escala logarítmica. As cores verde, vermelha e azul correspondem aos ácidos pertencentes aos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Fonte: Elaboração própria, a partir de dados da base WoS.

Em publicações científicas, nota-se uma distorção da linearidade resultante da proporcionalidade entre a taxa de crescimento e o número de publicações (Figura 9). Além disso, algumas inversões importantes na ordem identificada em patentes. O ácido láctico, por exemplo, tem menor número de publicações científicas do que o ácido acético, mas a taxa de crescimento do primeiro é maior do que a do último. Além disso, o número de famílias de patentes de ácido láctico é de cerca de 60.000 contra 90.000 publicações científicas. Esses fatos demonstram que existe um interesse crescente na geração de conhecimento científico sobre o ácido láctico ou seus derivados. Por outro lado, cita-se o exemplo do ácido sórbico, cuja aplicação é evidente e crescente nas patentes, mas desperta pouco interesse na pesquisa científica.

O fato das posições se alternarem nas duas figuras ressalta o perfil e as movimentações no âmbito científico e tecnológico de cada ácido carboxílico no período em análise. Para evidenciar essas movimentações, foi construída uma representação gráfica das razões das taxas de crescimento (T_P/T_C) e do número total de publicações (N_P/N_C) no intervalo de 10 anos (Figura 10). Nessa Figura, o quadrante superior direito (Q3) compreende ácidos que acumulam maior taxa de crescimento e famílias de patentes totais e, portanto, relacionam-se a tecnologias de aplicação comercial (voltadas para negócios, ou “business driven”). O quadrante inferior esquerdo (Q1) mostra os ácidos associados a temáticas predominantemente científicas ou investigativas. O quadrante superior esquerdo (Q2) compreende os ácidos que acumulam a maior taxa de crescimento de patentes e maior número de publicações científicas. Ácidos posicionados no quadrante inferior direito (Q4), apresentam maior contagem de patentes, porém com maior taxa de crescimento em publicações científicas. Quanto mais afastado da coordenada central ($x = 1, y = 1$), mais pronunciadas são essas características e mais lenta se torna uma eventual mudança no perfil.

Esta divisão em quadrantes resulta num mapa de distribuição de ácidos de acordo com a respectiva atividade científica e tecnológica entre 2008 e 2017. A distribuição resultante é a seguinte:

- Q3 acumula a maioria dos ácidos do Grupo 1 e 2, indicados como relevantes em aspectos comerciais. Nesse quadrante, também é observada uma alta densidade de ácidos alquil-monocarboxílicos de cadeia linear, como por exemplo os ácidos fórmico, acético, propiônico, valérico e caproico.
- Q1 concentra ácidos do Grupo 3, entre eles 2,5-FDCA e ácido levulínico, os quais estão na lista de produtos promissores, mas dependem da comprovação de seu desempenho como um “bloco construtor”.

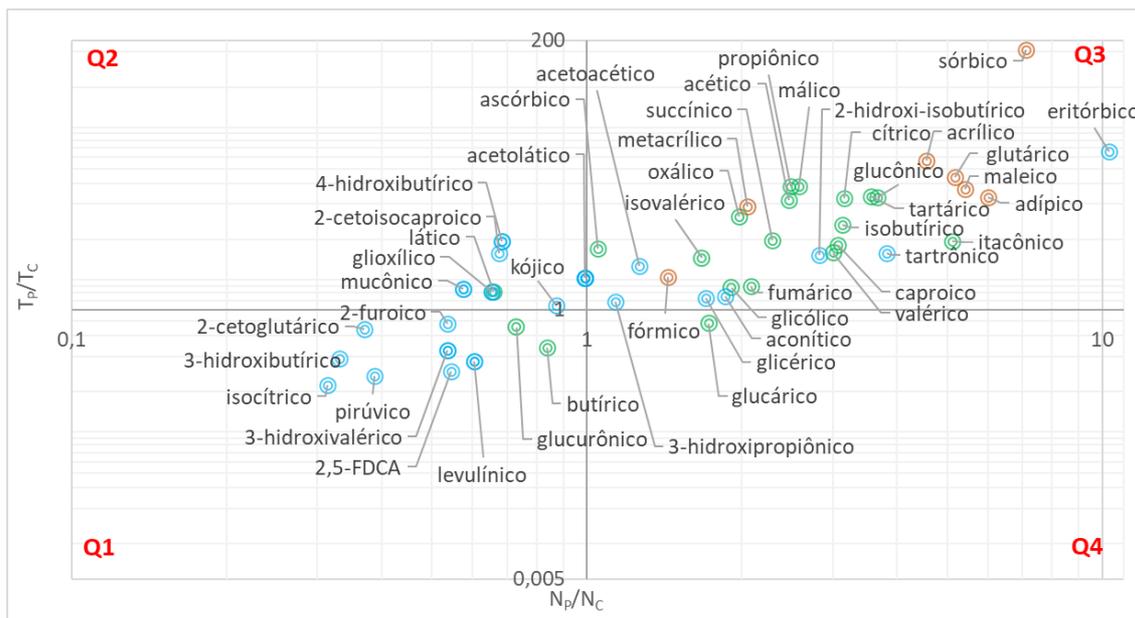


Figura 10: Razão do total de famílias de patentes e publicações científicas (N_P/N_C) e das taxas de crescimento (T_P/T_C) entre os anos de 2008 a 2017, em escala logarítmica. As cores verde, vermelha e azul corresponde aos ácidos pertencentes aos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente. Fonte: Elaboração própria.

- O perfil migratório de ácidos em Q2 e Q4 sugere mudanças na direção em P&D. Q2 indica que a pesquisa científica está sendo convertida em pesquisa aplicada e Q4 o inverso.

Completada a Etapa 1 de seleção e avaliação dos ácidos segundo as taxas de crescimento em publicações, dos 69 ácidos iniciais, 24 foram excluídos devido ao T_P ou $T_C < 1$ ou N_P e $N_C < 10$) e os remanescentes seguiram para a Etapa 2.

6.1.3. Considerações Parciais – Etapa 1

A análise quantitativa é um recurso amplamente explorado em vários domínios da ciência e tecnologia para acompanhar a evolução de determinados temas de interesse (CIARLI; COAD; RAFOLS, 2016), também é um dos critérios postulados por Bozell e Petersen (2010) para identificar as oportunidades em produtos de base biológica. Nesta Etapa, demonstrou ser uma ferramenta importante para identificar e classificar, diante de um grande número e variedade de ácidos de base biológica encontrados na literatura, aqueles que se destacam nos campos científicos e tecnológicos.

As publicações científicas e documentos de patentes como representantes mais confiáveis e publicamente disponíveis desse contexto, possibilitou a hierarquização e seleção dos ácidos mais relevantes, em função do número de ocorrência e da taxa de crescimento no período compreendido entre 2008 a 2017. Como resultado, a partir de 68 ácidos, 44 foram qualificados como relevantes em razão das taxas positivas. Nos demais, as taxas de crescimento negativas ou iguais a zero, são reflexo do desinteresse do mercado ou saturação da pesquisa e desenvolvimento no período.

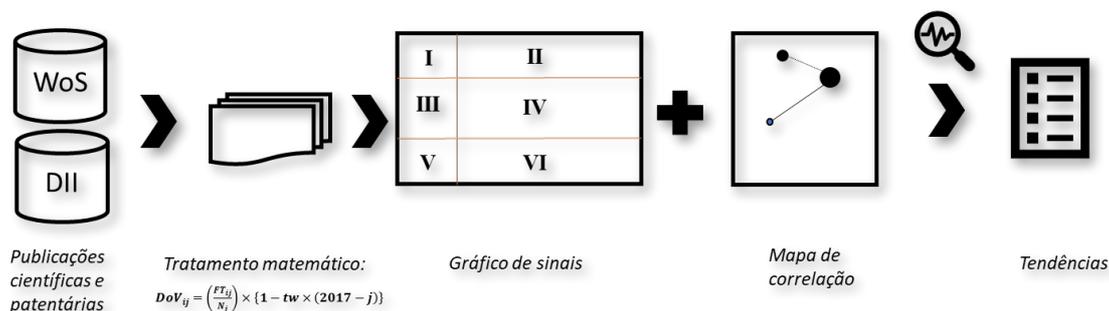
Os ácidos do Grupo 1 e 2, em conjunto, possuem maior taxa de crescimento e número de documentos. Trata-se de uma evidência não somente da concentração de esforços em pesquisa e desenvolvimento, mas também da renovação científica e tecnológica acerca desses ácidos, fato este poderá ter impacto positivo nos mercados pré-existentes ou na criação de novas oportunidades para esses produtos.

Diante dos desafios globais relacionados à disponibilidade de matérias-primas e insumos, o resultado desta Etapa reforça a necessidade do desenvolvimento de fontes renováveis, alternativas ou de menor custo, assim como processos menos demandantes de energia para suprir essa demanda emergente. Se por um lado coloca os ácidos do Grupo 1 em situação vantajosa, por possuírem processos renováveis estabelecidos e comerciais, cria um alerta para o Grupo 2, cuja produção de base biológica está em estágio mais incipiente.

Entre os ácidos identificados como relevantes nesta Etapa estão os ácidos apontados por diversos grupos de pesquisa como produtos de base biológica de alto valor agregado (BIDDY; SCARLATA; KINCHIN, 2016; BRIDGWATER; CHINTHAPALLI; SMITH, 2010; CONWAY, 2008; DE JONG, E.; STICHNOTHE, H.; BELL, 2020; DE JONG et al., 2020; LBNET, 2017; MÁ S et al., 2014; NATTRASS et al., 2016; PATEL et al., 2006; TAYLOR et al., 2015). Embora aqueles estudos levassem em consideração outros fatores além dos aqui abordados, como os aspectos regionais, sociais, econômicos, legais e ambientais, a análise aqui apresentada reflete a atividade em andamento na academia e na indústria, diante de todo esse contexto. Ademais, este método avança nesse sentido por estabelecer uma ordem de interesse científico e tecnológico não claramente evidenciada por aqueles estudos.

6.2. Etapa 2: Análise de Tendências por Sinais

Resumo Gráfico



A Etapa 1 deste trabalho demonstrou que a grande potencialidade dos ácidos carboxílicos está sendo explorada em trabalhos científicos e tecnológicos, por meio da associação ou incorporação desses produtos em tecnologias em desenvolvimento na academia e na indústria.

Nesta Etapa, as áreas tecnológicas ou temas associados a esses desenvolvimentos será revelada para cada um dos 44 ácidos triados na Etapa 1, por meio de um método inédito baseado nas 30 principais Classificações Internacionais de Patente até subclasse – CIP de 4 dígitos – e Palavras-chave associadas. Mais especificamente, para os 44 ácidos foi determinada a taxa de crescimento de DoV (Equação 1), a frequência média de ocorrência e o resultado dessa análise foi colocado em um gráfico dividido em Zonas (Figura 6, Gráfico de Sinais). A depender da posição nesse Gráfico, foram qualificadas como I) Sinais fracos, emergentes; II) Sinais fortes, emergentes; III) irrelevante, ruídos; IV) Sinais fortes, estáveis; V) Sinais fracos, declinantes; VI) Sinais fortes, declinantes. Esses Sinais e a correlação entre eles no mapa de correlação permitiram delinear o contexto atual e inferir tendências científicas e tecnológicas acerca dos ácidos analisados.

A apresentação dados coletados (30 principais CIPs e palavras-chaves) e a análise dos resultados para cada ácido foram realizadas conforme descrito acima e são descritos detalhadamente no Anexo A deste trabalho. A seguir, serão apresentadas somente as conclusões e perspectivas derivadas dessa análise, para os ácidos que apresentam Sinais relevantes no período. Posteriormente, na Etapa 3, esses resultados serão dispostos graficamente no Mapas de Rotas Tecnológicas, na camada de Aplicações.

6.2.1.Grupo 1

Os ácidos do Grupo 1 com taxa positiva de crescimento em famílias de patentes e publicações científicas são: acético, ascórbico, butírico, caproico, cítrico, fumárico, glicólico, glucárico, glucurônico, glucônico, isobutírico, isovalérico, itacônico, lático, málico, oxálico, propiônico, succínico, tartárico e valérico. A seguir, as tendências referentes às áreas tecnológicas e os temas de pesquisa que são as bases desse crescimento serão apresentadas para cada um desses ácidos.

6.2.1.1.Ácido Acético

O uso do ácido acético como precursor de fármaco ou componente na indústria de medicamentos é um tema importante pelo número de patentes depositadas no período e assim deverá permanecer, sem mudanças significativas, como consequência da presença Sinais Fortes Estáveis. Além disso, esses Sinais revelam que os **copolímeros de poliacetato de vinila** com características diferenciadas são os derivados do ácido acético mais promissores em termos de crescimento, especialmente para a indústria de recobrimentos.

Sob o aspecto científico, além da presença exclusiva de Sinais Fortes Estáveis, não é evidente uma concentração de esforços em temáticas específicas, resultado alta pulverização dos temas e baixa correlação entre eles. Assim, não é possível inferir tendências, apenas descrever a pesquisa científica conduzida na década de estudo, relacionada a processos fermentativos, nanopartículas de óxido metálico, fase móvel para cromatografia ou derivados (em geral) do ácido.

6.2.1.2.Ácido Ascórbico

O uso tradicional do ácido como agente antioxidante na indústria alimentícia e de ração deverá se expandir, resultado dos Sinais Fortes Emergentes associados. Em contrapartida, a aplicação nas áreas médica e cosmética caminha para a saturação tecnológica.

Apesar disso, a pesquisa científica indica que as potencialidades antioxidantes do ácido é um Sinal Forte Emergente e ainda não foram exauridas no campo farmacêutico, especialmente no que tange à possível sinergia do ácido com fármacos para o tratamento do câncer. Se constatados os efeitos terapêuticos sinérgicos positivos, essas novas descobertas podem significar um papel importante a ser desempenhado pelo ácido na indústria farmacêutica, com potencial de reverter a atual conjuntura observada em patentes.

6.2.1.3.Ácido Butírico

Não há indícios de mudanças no perfil científico e tecnológico (ou industrial) do ácido butírico e derivados, reflexo da presença exclusiva de Sinais Fortes Estáveis tanto em

publicações científicas quanto em patentes. Entre esses perfis, destacam-se pela frequência média no período, a atuação do ácido na indústria farmacêutica, como coformador² ou na forma de acetato-butirato de celulose, um excipiente empregado na liberação controlada de fármacos. Embora todos sejam Sinais Fortes Estáveis, em conjunto demonstram indícios de saturação na indústria farmacêutica. Na área polimérica, embora o polímero acetato-butirato de celulose e os ésteres monoméricos do ácido tenham um papel relevante em composições de tintas e recobrimentos à base de poliuretano, o efeito técnico da proteção raramente está embasado nesses compostos, mas em outros componentes, desvinculados do ácido ou seus derivados, que conferem propriedades diferenciadas ao recobrimento.

Os processos fermentativos para a agregação de valor para biomassas residuais é o tema mais próximo ao ácido butírico na pesquisa científica, porém, além de constituir um Sinal Forte Estável isolado dos demais, denota evidente interesse em outros produtos desse processo: o butanol e hidrogênio.

6.2.1.4.Ácido Caproico

As perspectivas a médio prazo para o ácido caproico, tomando por base a análise das famílias de patente associadas, refletem um fortalecimento na área de fertilizantes, especialmente em razão do fitormônio hexanoato de 2-dietil-aminoetila. As outras CIP relevantes, contudo, não sugerem grandes mudanças a médio prazo, sob o aspecto tecnológico, por constituírem Sinais Fortes Estáveis. Entre estes Sinais, a destaca-se a atuação dos derivados do ácido (geralmente na forma de éster) como precursor de fármacos, solventes ou elementos adjuvantes em composições farmacêuticas e cosméticas.

Estudos sobre o uso do caproato de hidroxiprogesterona avançam no âmbito científico, sugerindo efeitos positivos desse hormônio na prevenção do nascimento prematuro de crianças. Embora tenha baixa frequência média (*ca.* 27), integra outros Sinais Fortes Estáveis, e essa coesão pode ser responsável pelo fortalecimento do tema no futuro.

6.2.1.5.Ácido Cítrico

Não são constatadas áreas tecnológicas ou temáticas Emergentes ou Declinantes associadas ao ácido cítrico. Há indícios do fortalecimento da posição do ácido na indústria alimentícia como acidulante e o enfraquecimento na indústria de fármacos, porém ambos os casos sem tendências pronunciadas, por se tratarem de Sinais Fortes Estáveis.

² As propriedades físico-químicas de medicamentos podem ser alteradas por meio da combinação do fármaco com outras moléculas ou íons. A depender da substância associada e do tipo de associação dela com o fármaco, novos arranjos moleculares na forma de solvatos, hidratos, sais ou cocrystal são formados. Esse recurso é amplamente explorado para ajustes na taxa de dissolução, biodisponibilidade ou biocompatibilidade de medicamentos. Nesse aspecto, os ácidos carboxílicos podem atuar dissociados, na forma de sais (carboxilatos); cocrystal, se cristalizados conjuntamente com o fármaco; ou como parte da molécula (*moiety*), por meio da ligação covalente com o insumo farmacêutico ativo.

As pesquisas científicas relacionadas ao ácido não convergem para um tema ou temáticas claramente identificadas pelos Sinais Fortes Estáveis. O uso do ácido como agente estabilizante de nanopartículas (eg. nanopartículas de ouro) com propriedades elétricas, ópticas e de superfície diferenciadas, são Sinais pouco coesos (correlação < 25%), porém demonstram coerência e podem representar um novo segmento que pode se fortalecer para o ácido cítrico.

6.2.1.6.Ácido Fumárico

O uso do ácido fumárico na indústria farmacêutica se intensificará como componente de preparações médicas odontológicas e higiênicas, a exemplo do lubrificante estearil fumarato de sódio. Como coformador de fármacos, não deverá passar por inovações tecnológicas significativas, por se tratar de um Sinal Forte Estável. Nesta mesma situação está o uso do ácido como monômero de poliésteres, cuja situação é agravada por menores frequências médias e Td.

As investigações acerca do efeito terapêutico do fumarato tenofovir diisoproxila constituem um Sinal Forte Emergente em pesquisa científica e agrega em si a maioria das Palavras-chave relevantes. A conjugação desses dois fatores demonstra não apenas a importância crescente, mas a consistência do tema, e poderá impactar não apenas a indústria farmacêutica, mas, principalmente, o tratamento da AIDS.

6.2.1.7.Ácido Glicólico

As propriedades físico-químicas dos poliésteres derivados do ácido glicólico, especialmente no que tange a biodegradabilidade e biocompatibilidade, irá expandir o uso do polímero no campo médico, como veículo para administração controlada de fármacos. Essa aplicação deverá também impulsionar a indústria de materiais, caracterizados por sua função no corpo humano, como próteses ou *stents*, contendo substâncias ativas.

Esse campo irá progredir, resultante dos esforços de pesquisa acerca das ciências terapêuticas e diagnósticas e teranósticas de polímeros como o poli(lactato-co-glicolato). Além disso, a relação estrutura-funcionalidade desses polímeros, tende a se aperfeiçoar, especialmente na forma nanométrica, como dispositivos de transporte de fármacos, veículos de uma ampla gama de drogas, peptídeos ou proteínas, e as novas técnicas de design e funcionalização com blocos de construção “inteligentes” sensíveis a estímulos.

6.2.1.8.Ácido Glucárico

A análise acerca do ácido glucárico resultou em poucos Sinais, que remetem à continuidade do uso do ácido como componente de preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas e um acentuado declínio do uso do ácido como agente

terapêutico, associado a outros fármacos. As baixas frequências médias associadas às demais CIP limitaram a inferência sobre tendências acerca do ácido. Parte disso é em razão do baixo

Este ácido também tem provocado pouco interesse na academia. Os poucos trabalhos, pulverizados em temas diversos impossibilita de análise de tendências acerca do composto.

6.2.1.9.Ácido Glucônico

Não há Sinais Emergentes ou Declinantes relacionados ao ácido glucônico. Dentro da Zona de Sinais Fortes Emergentes, as famílias de patente indicam uma tendência de crescimento no uso do ácido e derivados como ingredientes da formação do cimento tipo Portland. Enquanto as famílias de patente indicam que seu uso nas ciências médicas (CIP A61), altamente amparado pelo gluconato de clorexidina, tende a declinar, estudos correlatos no campo acadêmico com agente bactericida é o Sinal Forte Estável que mais cresce no período, agregando a si a maioria dos outros Sinais Estáveis.

6.2.1.10.Ácido Glucurônico

Impulsionado pelo interesse no ácido hialurônico, o ácido glucurônico, como um monômero desse polímero, terá indiretamente seu uso ampliado para as áreas tecnológicas associadas às ciências médica, em preparações associada a um fármaco.

As pesquisas científicas revelam que o potencial dos polissacarídeos de origem vegetal ou microbiana está longe de se esgotar, e novos extratos naturais, cuja composição tem o ácido glucurônico como unidade monomérica, resultarão dessas pesquisas. Assim esse tema, classificado como um Sinal Forte Emergente, ganhará forças na busca por extratos com propriedades antioxidantes.

6.2.1.11.Ácido Isobutírico

A área de concentração do ácido isobutírico na última década foi a indústria farmacêutica, que aplicou predominantemente como coformador de fármacos. As baixas taxas de crescimento associadas a esses Sinais Fortes Estáveis, entretanto, não dão indícios de que haverá uma ampliação desses usos ou da consolidação de novas tecnologias envolvendo os ácidos. Esse cenário pouco promissor em termos tecnológicos é agravado pela pulverização de esforços na academia, um indício de que não há perspectivas no campo da ciência básica de mudanças nesse cenário a longo prazo.

6.2.1.12.Ácido Isovalérico

O uso do ácido isovalérico, de seus sais ou ésteres se intensificará na indústria de alimentos como componentes de aromas sintéticos. O fato deste uso não agregar em si outras áreas tecnológicas relevantes, demonstra se tratar de uma área de baixa complexidade, visto

que o ácido e seus ésteres já são empregados com essa função no ramo de alimentos. Trata-se, portanto, de um reposicionamento do ácido isovalérico ou derivados por meio da agregação de novos elementos, para um mercado ou aplicação em que já é explorado.

6.2.1.13.Ácido Itacônico

O Sinal Forte Emergente associado às famílias de patentes demonstra que o ácido itacônico irá se consolidar em (co)polímeros destinados às indústrias de adesivos e de revestimento. Essa evolução do ácido deverá acontecer especialmente em polímeros, na forma de hidrogéis, nos quais o ácido atua como monômero ou agente reticulante sensível ao valor de pH. Apesar de possuírem frequências médias cerca de 20 vezes menores que a mesma temática em patentes, o tema polimérico constitui um Sinal Forte em publicações científicas, correlacionado em cerca de 25% com outros aspectos associadas ao tema. Isso pode indicar a formação de uma base em formação em nível científico acerca desses polímeros, de suas funcionalidades, de suas características físico químicas. O resultado desses trabalhos podem ser os responsáveis pelo estabelecimento de novas aplicações industriais do ácido no futuro.

6.2.1.14.Ácido Láctico

Na atividade industrial, as bactérias ácido-láticas (do inglês, *Lactic Acid Bacteria* – LAB) serão o produto tecnológico mais relevante relacionado ao ácido láctico, especialmente na indústria de alimentos funcionais, de rações e de vinhos, conforme revelado pelos Sinais Fortes Emergentes em patentes. Os Sinais Fortes Estáveis indicam que o ácido deverá permanecer como componente de preparações, especialmente médicas, seja na forma de sais, ésteres, sem novidades em relação às aplicações atuais.

A diversidade de interesses na pesquisa científica revela apenas Sinais Fortes Estáveis, resultado da alta pulverização de temas associados ao ácido. O tema tecnológico de maior destaque pelas maiores frequências médias associadas e também pelo agrupamento de Palavras-chave relevantes está alinhado com as tendências patentárias e explora o potencial das LAB, especialmente a do gênero *Lactobacillus*, em alimentos funcionais. Também como Sinal Forte Estável estão os polímeros relacionado ao ácido, especialmente agregado a outros hidroxíácidos, como o 3-hidroxicinâmico e 3-hidroxiisovalérico.

6.2.1.15.Ácido Málico

O Sinal Forte Emergente em patentes demonstra o fortalecimento do ácido málico na indústria de alimentos e bebidas, como aditivo de características não tóxicas em alimentos industrializados, com o intuito de reduzir a adição de agentes aromatizantes artificiais. Na indústria de medicamentos, entretanto, é esperada variações irrelevantes no uso do ácido

associado a fármacos, especialmente na medida que outros ácidos podem desempenhar a mesmo papel.

Há evidente associação do ácido com processos bioquímicos, porém associado ao papel importante que desempenha no ciclo de Krebs e, principalmente como substrato para outros produtos de maior interesse. Esse cenário difuso não revela um direcionamento importante em termos tecnológico em relação ao ácido ou seus derivados.

6.2.1.16.Ácido Oxálico

O uso do ácido oxálico na indústria não tende a apresentar grandes mudanças a médio prazo, considerando a presença exclusiva de Sinais Fortes Estáveis no período. Entre esses Sinais, destaca-se a importância do ácido como agente complexante de metais, especialmente no uso em baterias, especificamente de lítio, cuja taxa de crescimento aproxima esta área tecnológica de ser um Sinal Forte Emergente.

No campo da pesquisa científica, o uso da capacidade complexante do ácido para o desenvolvimento de estruturas tridimensionais híbridas, combinando componentes inorgânicos e orgânicos, com propriedades magnéticas, elétricas, luminescentes ou catalíticas, é a temática com características mais tecnológicas associadas ao ácido. No entanto, constitui um Sinal Forte Estável, cuja taxa de crescimento próxima a zero afasta o crescimento significativo do tema a longo prazo.

6.2.1.17.Ácido Propiônico

Parte do acervo de famílias de patente recuperados na busca revelou compostos químicos, cuja conexão com o ácido se restringe ao nome, constituindo, portanto, em ruído (informação indesejada). Excluídas as áreas tecnológicas associadas a esses compostos, conclui-se que os únicos Sinais associados ao ácido e derivados são Fortes e Estáveis e se restringem a papéis secundários em composições biocombustíveis ou perfumes, na forma de éster.

Sob o aspecto científico, constata-se a importância do ácido como *moiety* da fluticasona é determinante para definição das características do fármaco para o tratamento de doenças respiratórias; e, no âmbito de alimentação animal, embora o ácido seja um componente importante no processo de glicogênese, os esforços em pesquisa referem-se aos ajustes na dieta de ruminantes para a obtenção do ácido *in vivo*, e não à suplementação do ácido no alimento dos ruminantes. Ambas as temáticas são Sinais Fortes Estáveis, cujas taxas de crescimento estão muito próximas de zero, acentuando assim a pouca propensão à poucas mudanças.

6.2.1.18.Ácido Succínico

A renovação tecnológica do ácido succínico no âmbito científico e tecnológico não deverá passar por mudanças significativas, em decorrência do perfil de evolução associados às Palavras-chave e CIP relevantes, resultando exclusivamente em Sinais Fortes Estáveis. Na indústria farmacêutica deverá permanecer como contra-íon, coformador ou parte da molécula (*moiety*). Na área de polímeros, o poli(butileno-co-succinato), biodegradável e proveniente de fontes 100% renováveis, é destaque nos Sinais Fortes Estáveis em razão às maiores taxas de crescimento no período.

No campo científico, embora a investigação acerca desses polímeros e suas propriedades constituam temas relevantes, não demonstram mudanças significativas em razão da estabilidade do tema no período. Mesma condição estão os bioprocessos tecnológicos, no que diz respeito exploração da bioconversão da biomassa no ácido ou em outros produtos de interesse comercial.

6.2.1.19.Ácido Tartárico

O cenário futuro sob o aspecto tecnológico para o ácido tartárico não é, de fato, promissor. A área de ciência médica, atualmente a responsável pelo maior número de patentes vinculadas ao ácido, demonstra acentuado declínio, indicando o desuso do ácido como componente do fármaco ou do medicamento.

Embora incipiente e pouco expressiva em termos de taxa de crescimento e frequência média, a melhor perspectiva associada ao ácido, tanto no campo tecnológico quanto no científico, reside na sua capacidade como quelante, para a formação de complexos cristalinos com metais.

6.2.1.20.Ácido Valérico

O perfil patentário do ácido valérico indica baixa especificidade do uso deste composto na área tecnológica farmacêutica, diante da extensa lista de outros ácidos que podem atuar como coformador para os novos insumos ativos que estão sendo objeto de patente. Essa baixa especificidade diminui o valor do ácido enquanto insumo para a indústria química, dada a possibilidade da substituição não influenciar tanto o efeito técnico resultante das preparações das quais participa.

A distribuição dos temas em publicações científicas demonstra pulverização de temas, associada com baixas contagens, limitando assim a inferência de tendências por meio da análise quantitativa.

6.2.2. Grupo 2

Os ácidos (met)acrílico, adípico, fórmico, glutárico, maleico e sórbico são os ácidos do Grupo 2 com taxa positiva de crescimento em publicações científicas e em famílias de patentes. A seguir, serão elucidados as áreas tecnológicas e os temas de pesquisa que são as bases dessas taxas e frequências médias observadas na Etapa 1.

6.2.2.1. Ácido (Met)Acrílico

A indústria de polímeros de acrílico continuará em razão das novas funcionalidades de recobrimentos com características ópticas, térmicas e elétricas diferenciadas, incorporadas de elementos inorgânicos à matriz polimérica. Essa afirmação é decorrente da análise dos Sinais Fortes Emergentes mais expressivos do conjunto de ácidos analisados, por combinarem não só elevadas taxas de crescimento, mas também as maiores frequências médias identificadas neste trabalho.

A temática polimérica também abrange as Palavras-chave relevante recuperadas nas publicações científicas do período. Os ensaios científicos indicam novos desenvolvimentos desses polímeros, destacadamente por meio do uso da nanotecnologia, seja como forma final desses polímeros na forma de nanopartículas, seja para funcionalizá-los por meio da introdução de componentes inorgânicos nanométricos à matriz polimérica.

6.2.2.2. Ácido Adípico

Os Sinais Fortes Emergentes demonstram um fortalecimento do mercado do ácido adípico no sentido do desenvolvimento de polímeros biodegradáveis ou ambientalmente amigáveis. Em patentes, os polímeros à base de butano-1,4-diol, combinados ou não com outros monômeros, são produtos que sustentam esse mercado em ascensão. Para superar as limitações físico-químicas do polímero original, especialmente em recobrimentos e adesivos, silicatos têm sido a alternativa mais recorrente. Além desses polímeros os poliuretanos se fortalecerão no formato à base de água, com o intuito de minimizar os riscos de toxicidade para o usuário e o meio ambiente.

Os trabalhos de cunho científico revelam a concentração na temática polimérica e alinhado aos propósitos industriais discutidos no parágrafo anterior. Os Sinais Fortes Emergentes demonstram que as bases científicas estão sendo constituídas acerca desses copolímeros ou blendas poliméricas ambientalmente amigáveis, com vistas a superar algumas fragilidades desses polímeros no que concerne às propriedades mecânicas.

6.2.2.3.Ácido Fórmico

As taxas de crescimento das áreas tecnológicas associadas ao ácido fórmico são modestas e resultando apenas Sinais Fortes Estáveis. Por essa razão, não são esperadas mudanças significativas no perfil tecnológico do ácido no uso em preparações médicas, para ajuste nas propriedades físico-químicas do fármaco; como agente para reativação da fase sólida de catalisadores; e como agente de expansão em espumas de poliuretano.

O uso do ácido como um componente de células de combustível é o tema de cunho tecnológico mais pronunciado na pesquisa científica em andamento. Embora seja um Sinal Forte Estável, integra os demais Sinais, revelando assim uma pesquisa consistente acerca do tema. Entre os produtos em desenvolvimento estão as nanopartículas metálicas, apontadas como alternativas para superar as questões de baixa seletividade dos catalisadores atualmente empregados com essa finalidade.

6.2.2.4.Ácido Glutárico

O uso do ácido glutárico na indústria de polímeros, especialmente poliuretano poliésteres, não deverá passar por alterações significativas na indústria, por ser tratar de Sinais Fortes Estáveis. A mesma tendência se aplica para a indústria de medicamentos, em que o ácido atua como precursor, coformador do fármaco ou elemento inerte (excipiente) na composição do medicamento.

A alta pulverização de temas resulta em baixas frequências (>10) das Palavras-chave, não permitindo inferir tendências do ácido no âmbito científico.

6.2.2.5.Ácido Maleico

O uso de ésteres de ácido maleico crescerá em importância como componente plastificante, compatibilizante ou estabilizante em polímeros do tipo policloroeteno (PVC) e polietileno (PE). Esses aditivos isoladamente, entretanto, não constituem o elemento principal do documento de patente, cujo efeito técnico está fundamentado no conjunto de elementos dos quais o aditivo faz parte e o efeito no material resultante. No campo farmacêutico, que atualmente é o responsável pelo maior número de patentes depositadas acerca do ácido, não deverá passar por mudanças significativas.

Os esforços científicos, no nível de ciência básica, demonstram um cenário que não há de se renovar em razão de poucas publicações, pois temas estão dissociados entre si. A longo prazo, isso pode representar a estagnação de derivados do ácido e de suas aplicações.

6.2.2.6.Ácido Sórbico

A importância do ácido sórbico na indústria de alimentos passará por um aumento significativo, por meio da incorporação do ácido como agente conservante ou agente microbiano. Embora o efeito técnico não esteja fundamentado especificamente neste aspecto, visto que essa funcionalidade do ácido já é conhecida, o uso em novas composições alimentícias, médicas ou mesmo em composições fungicidas indica a importância dele em todo o contexto tecnológico em questão.

O agrupamento dos Sinais Fortes Estáveis representados pelas Palavras-chave pode, entretanto, fornecer as bases para a expansão sob o aspecto tecnológico por meio da utilização do ácido (combinado ou não com outros agentes, como o ácido benzoico ou a nizina) em filmes para a preservação de alimentos. Nestas situações, o ácido ou seus sais podem ser adicionados diretamente ao alimento em proteções chamadas de embalagens inteligentes, como é o caso de alimentos não processados industrialmente.

6.2.3.Grupo 3

Os ácidos acetoacético, acetolático, aconítico, 2-cetoglutárico, 2-cetoisocaproico, 2,5-FDCA, 2-furoico, glicérico, glioxílico, 3-hidroxi-butírico, 4-hidroxi-butírico, 2-hidroxi-isobutírico, 3-hidroxi-propionico, 3-hidroxi-valérico, isocítrico, kójico, levulínico, mucônico e pirúvico são os ácidos do Grupo 3 com taxa positiva de crescimento em publicações científicas e família de patentes, na Etapa 1. A seguir, serão elucidados as áreas tecnológicas e os temas de pesquisa que são as bases dessa constatação.

6.2.3.1.Ácido Acetoacético

A característica exclusiva de intermediário de processos microbianos não tende a alterar as aplicações do ácido acetoacético no futuro. A principal razão para isso é a instabilidade da molécula do ácido, decompondo-se em dióxido de carbono e acetona em condições ambientes. Por essa razão, há uma desconexão dos resultados em publicações científicas e documentos de patente recuperados com o ácido, estando estes estudos e tecnologias orientados predominantemente para os ésteres alquílicos, como acetoacetato de metila e etila.

6.2.3.2.Ácido Acetolático

O ácido acetolático é um intermediário relevante em processos bioquímicos, especialmente na relação entre plantas e herbicidas. Esses processos continuarão a ser objeto de desenvolvimentos tecnológicos e científicos. A manipulação desses processos bioquímicos

microbianos para a obtenção de produtos químicos de interesse econômico, destacadamente os álcoois, embora relevante, não tem indícios de crescimento. Assim sendo, não há indícios de que o ácido se transforme em um intermediário relevante, capaz de ser empregado na indústria como insumo de outros produtos de interesse comercial.

6.2.3.3.Ácido Aconítico

A utilização do ácido aconítico em polímeros avançará, não no formato homopolimérico, mas por meio da combinação com outros monômeros como o ácido (met)acrílico, a fim de obter polímeros hidrossolúveis ou dispersões poliméricas para o mercado de revestimentos e farmacêutico, por exemplo. O aprofundamento dessas aplicações ou suas características é prejudicado em razão da alta pulverização das áreas tecnológicas, resultando em frequências médias demasiadamente baixas (<10).

Esta característica também é constatada acerca da pesquisa científica conduzida com o ácido e, portanto, não fornece as bases consistentes para inferir tendências.

6.2.3.4.Ácido 2-cetoglutárico

Os processos de bioconversão para obtenção do ácido 2-cetoglutárico consiste em um Sinal Forte Emergente e em razão disso, em meio às áreas tecnológicas representadas pela CIP, ganharão força em processos industriais, especialmente na indústria farmacêutica como precursor de aminoácidos, suplemento dietético ou como coformador. Por outro lado, o uso do ácido em kits analíticos para determinar aminoácidos ou enzimas é um Sinal Forte Declinante, resultado do enfraquecimento do uso do ácido nesse segmento.

No nível da pesquisa científica, apesar do ácido ser um intermediário importante em processos metabólicos de organismos superiores e microrganismos, o caráter investigativo predominante das publicações recuperadas não indica se o ácido pode apresentar efeito sinérgico na cura de doenças como o câncer, ao contrário do que foi observado em preparações farmacêuticas objetos de patente.

6.2.3.5.Ácido 2-furoico

Constata-se o crescimento dos furoatos como base para a produção de fármacos. Diferentemente dos outros casos discutidos neste trabalho, nos quais o ácido tem uma função secundária no modo de atuação do medicamento, o ácido furoico é o precursor da molécula biologicamente ativa, e essa área tecnológica corresponde a um Sinal Forte Emergente. Este fato agrega valor ao ácido, visto que sua substituição não é trivial.

A pesquisa científica intensifica os estudos acerca do furoato de fluticasona, um dos principais produtos derivados do ácido no contexto industrial, revelado pela análise de

patentes. Nas publicações científicas são revelados novos ensaios (pré-)clínicos nos quais esse fármaco é combinado ou não com outros insumos ativos, para o tratamento de doenças respiratórias. A depender desses ensaios, a indústria e o mercado do ácido podem ser impactados, por meio do aumento ou redução do consumo do fármaco.

6.2.3.6.Ácido Glicérico

A indústria farmacêutica será a responsável pelo aumento de tecnologias relacionadas ao ácido glicérico, seja como coformador ou na forma de ésteres que conferem característica diferenciada à formulação resultante. Apesar disso, a baixa especificidade e a ausência de características diferenciadas do ácido em relação aos demais componentes da preparação médica, não posicionam o ácido glicérico como um derivado único nesse segmento.

Apesar da alta pulverização de temas revelados em publicações científicas, nota-se a importância da superação do desafio relacionado à oxidação seletiva do glicerol até o ácido glicérico para a agregação de valor ao glicerol, como coproduto da indústria de biodiesel.

6.2.3.7.Ácido Glioxílico

A característica quelante do ácido glioxílico se fortalecerá na indústria, especialmente como agente complexante de metais de transição para o preparo de catalisadores. A substituição do formaldeído em preparações para tratamento capilar, embora menos significativa em número de frequência média, é exemplo de outro uso do ácido que tende a se fortalecer nos próximos anos. O uso no campo farmacêutico como coformador apresentam-se por definição, estável, porém as taxas de crescimento positivas e próximas da emergência podem mudar esse perfil em um futuro próximo. O ácido, *per se*, é um Sinal Forte Emergente em consequência de ser parte fundamental nos processos e produtos nos quais participa.

Em contrapartida, os trabalhos no âmbito científico trazem o ácido como o intermediário de processos de bioconversão, não como o fim ou propósito desses processos. Não há, portanto, nenhuma expectativa sobre a evolução dos processos industriais ou tecnológicos acerca da produção do ácido ou seus produtos diretos.

6.2.3.8.Ácido 3-hidroxibutírico (3-HB)

O interesse da indústria acerca de plásticos renováveis à base do ácido 3-hidroxibutírico aumentará, especialmente em copolímeros ou blendas com outros polímeros igualmente renováveis cujas características biodegradáveis se aliam às propriedades mecânicas desejáveis. Apesar disso, nota-se que muitos processos remetem à produção direta do polímero por bioconversão, dispensando assim a policondensação do ácido 3-HB associado ou não a outros monômeros.

A grande concentração das pesquisas científicas acerca das múltiplas combinações possíveis de monômeros e cargas, e o efeito dessas combinações nas propriedades mecânicas desses polímeros, tende a impactar positivamente o desenvolvimento desses materiais. O mesmo vale para as novas estratégias de aprimoramento dos processos de bioconversão por meio da engenharia metabólica, incluindo a manipulação do genoma da célula hospedeira, aumento resistência a inibidores de fermentação, a expressão de gene recombinante e a engenharia de proteína de enzimas biossintéticas de PHA, a fim de se obter biofábricas economicamente e tecnicamente viáveis desses polímeros.

6.2.3.9.Ácido 4-hidroxibutírico (4-HB)

O crescimento associado ao ácido 4-hidroxibutírico se sustenta por seus copolímeros. Contudo, é remota a possibilidade do uso do ácido como precursor do polímero em razão de atuar como uma droga de uso controlado para o sistema neurológico. Portanto, os processos microbianos tendem a ser a forma mais segura para se obter o polímero do ácido 4-HB. Como medicamento, o composto tem um uso bastante restrito e limitado.

6.2.3.10.Ácido 3-hidroxipropiônico (3-HP)

Os processos industriais relacionados ao ácido 3-hidroxipropiônico reforçam a tendência de um processo híbrido da obtenção do ácido acrílico de base biológica, pela desidratação do hidroxiácido obtido por bioconversão. Para a bioconversão de matérias-primas renováveis no ácido 3-HP, um Sinal Fraco Emergente revela a importância de microrganismos dos gêneros *Escherichia*, *Klebsiella* e de fungos modificados geneticamente.

O glicerol, como subproduto da produção do biodiesel, tende a ser uma fonte de carbono importante para a obtenção do 3-HP por rota microbiana segundo os trabalhos científicos recuperados e analisados. Apesar disso, nesses trabalhos, embora o ácido seja apresentado como um dos produtos da conversão microbiana, é evidente o interesse em aumentar as proporções de outro produto resultante dessas biossínteses, o 1,3-propanodiol.

6.2.3.11.Ácido 3-hidrovalérico (3-HV)

O copolímero obtido por meio da combinação dos ácidos 3-HB e 3-HV se fortalecerá na área de polímeros funcionalizados direcionados à indústria médica, especialmente na fabricação de *stents* para introdução no corpo humano, graças à característica de biocompatibilidade e biodegradabilidade. Este perfil é muito semelhante ao de outros hidroxiácidos, capazes de compor produtos com características semelhantes, como o ácido láctico.

A alta concentração em pesquisa acerca desses polímeros, exatamente para o mesmo propósito, demonstra novas funcionalidades estão sendo desenvolvidas, não apenas em termo

da combinação dos monômeros (3-HB e 3-HV), mas também na combinação com outros polímeros, como o caso do PLA e da celulose; ou na incorporação de elementos inorgânicos para se conquistar as propriedades desejáveis, não alcançadas pelo polímero isoladamente.

6.2.3.12.Ácido Isocítrico

Embora o ácido isocítrico seja um intermediário importante nos processos metabólicos, sua atuação industrial se restringe componente de *kits* analíticos, associado à enzima isocitrato desidrogenase. Este uso agrava a situação do ácido, pois esses kits constituem Sinais Fortes Declinantes e, portanto, estão entrando em desuso não apenas para o ácido isocítrico. No campo científico, o contexto é o mesmo já que não há indícios de agregação ao ácido isocítrico de características tecnológicas, como componente ou intermediário relevante na indústria, para o atendimento de um mercado pré-existente ou em desenvolvimento.

6.2.3.13.Ácido Kójico

Novos desenvolvimentos na indústria cosmética serão responsáveis por uma crescente evolução do ácido kójico. As tecnologias resultantes investem na combinação do ácido kójico com outros compostos, especialmente extratos naturais como óleos, compostos fenólicos, para a produção de preparações cosméticas para clareamento da pele. Em compensação, o uso na área médica deixa de ser relevante, seguindo em sentido oposto à área cosmética, possivelmente em razão da toxicidade do ácido para finalidades curativas.

O meio científico faz uso do ácido predominantemente como parâmetro de comparação para novos insumos ativos, os naturais com capacidade antioxidante. A modificação da estrutura do ácido para a formação de dímeros e ésteres, ou a ligação química do ácido com polímeros como a quitosana, parece ser uma frente que tende a emergir, porém até o momento se mostra incipiente e, segundo os parâmetros, estável.

6.2.3.14.Ácido Levulínico

Entre os ácidos analisados, o ácido levulínico é o ácido com esforços mais evidentes para a produção de biocombustíveis e solventes a partir de fontes renováveis. A julgar pela concentração de esforços tanto na indústria quanto na academia, a catálise química deverá ser a responsável por essa transformação, uma vez superados os desafios da seletividade no processo de hidrogenação.

6.2.3.15.Ácido Pirúvico

Não há surpresas acerca de tecnologias relacionadas ao ácido pirúvico e este ácido se mantém como um intermediário importante na síntese microbiana para a produção de outros produtos químicos como álcoois e ácidos carboxílicos.

A pesquisa científica emergente não tende a mudar esse cenário. Ao contrário, a produção tecnológica de produtos químicos por meio do ácido é retratada de forma isolada por meio da modificação de bactérias, sem sinergia com outros temas representados pelas Palavras-chave relevantes.

6.2.4.Considerações Parciais - Etapa 2

Guardadas as especificidades dos 44 ácidos, discutidas oportunamente durante a apresentação dos resultados, contata-se que a ciência médica ou de higiene e compostos macromoleculares são as áreas tecnológicas em patentes e os temas em publicações científicas mais recorrentes no período e, portanto, são os principais responsáveis pela renovação tecnológica da maioria dos ácidos analisados.

O campo médico ou de higiene detém 16,3% e 25,6% do número de Sinais Emergentes em patentes e publicações científicas, respectivamente. Em relação a todos os Sinais relevantes, esses percentuais são de 24,5% e 21,2%.

Entre as funções dos ácidos nessas composições, é recorrente a atuação como coformadores para ajuste das propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas do insumo farmacêutico ativo (fármaco). Embora sejam raros os casos nos quais os ácidos carboxílicos analisados neste trabalho possuam atividade biológica, as características polar e ionizável da molécula do ácido respondem por interações relevantes com o meio fisiológico, especialmente em termos de solubilidade e na associação com o alvo farmacológico (LAMBERTH; DINGES, 2016). Na forma de contra-íon carboxilato associado ao fármaco, o ácido carboxílico tende a aumentar a solubilidade em água do produto resultante, comparativamente à molécula neutra, geralmente hidrofóbica, do fármaco. Não dissociado, como componente da estrutura cristalina com o fármaco, o ácido pode igualmente aumentar a solubilidade do cristal, devido à dissociação parcial em valor de pH fisiológico. Ligado covalentemente à molécula do fármaco, na forma de éster (*moiety*), o ácido pode estabelecer forças intermoleculares com o sítio receptor de uma proteína ou enzima, aumentando assim a afinidade de ligação e especificidade à interação fármaco-alvo. A título de exemplo deste último caso, cita-se o efeito da substituição do *moiety* furoato pelo propionato no fármaco fluticasona, que alguns

especialistas afirmam resultar em medicamentos distintos, com propriedades diferentes para o tratamento de doenças respiratórias (BIGGADIKE, 2011).

Naturalmente, o tamanho da cadeia carbônica, isomeria e tipo e quantidade de funções orgânicas no ácido carboxílico também exercem grande influência nas propriedades físico-químicas, no arranjo cristalino das moléculas ou íons e, conseqüentemente, no efeito do produto final no meio fisiológico. Contudo, a pesquisa e desenvolvimento acerca desses arranjos e dos efeitos resultantes dessa interação do fármaco com o ácido ainda são embrionárias, e a evolução dessa ciência impactará na regulamentação e, principalmente, na proteção por patentes para medicamentos novos e antigos, graças a novos polimorfismos e efeitos decorrentes desses novos arranjos ou combinações cristalinas (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009).

De fato, a expectativa de proteção de patentes para novos produtos desempenha um papel particularmente importante na P&D farmacêutica. A patente visa garantir a propriedade do conhecimento de moléculas terapeuticamente interessantes, seguras e eficazes em seres humanos, cujos investimentos financeiros em pesquisa e desenvolvimento são os maiores da indústria no geral (SCHERER, 2010). Uma vez que esse conhecimento é produzido sem proteção de patente, ele pode se tornar acessível a imitadores, graças à engenharia de processo (reversa) que revela a composição do fármaco ou medicamento, minando ou arruinando assim as expectativas do desenvolvedor original de pioneirismo ou exclusividade acerca da tecnologia.

Sob o contexto de renováveis, estudos recentes revelam que novos empreendimentos em produtos de base biológica estão se concentrando em áreas estabelecidas, de alto lucro e baixo volume, como a indústria farmacêutica (DE JONG et al., 2020). Isso é o reflexo de uma mudança em andamento, cada vez maior, em direção aos produtos avançados da química fina para os biofarmacêuticos. Ingredientes farmacêuticos ativos de alta potência são os segmentos de crescimento mais rápido nesse segmento, especialmente em terapias contra o câncer impulsionando novos desenvolvimentos. A previsão é que nos próximos anos, o segmento verá um grande número de participantes em fármacos de alto desempenho (RAJAGOPAL, 2014).

Assim, as tendências constatadas nesta Etapa em termos das ciências médicas ou higiênicas estão alinhadas não apenas às particularidades dessa indústria, mas também em relação aos desenvolvimentos de novos produtos sob as bases da sustentabilidade. Os resultados aqui apresentados avançam no sentido de indicar os ácidos que vão se fortalecer nesse mercado e aqueles cujas posições irão enfraquecer. Entre os primeiros destacam-se os ácidos fumárico, glicólico, glucurônico, 2-furoico, glicérico; e os segundos, os ácidos glucárico, tartárico e 3-HV.

Os compostos macromoleculares constituem outra área ou tema de destaque neste trabalho. Detém 26,7% e 30,2% dos Sinais Emergentes em patentes e publicações científicas, respectivamente, e em relação a todos os Sinais relevantes, esse percentual é de 23,7% e 21,0%.

Nesses grupos, as aplicações desses polímeros variam desde embalagens para alimentos, até próteses ou *stents* para uso no corpo humano. O envolvimento evidente da academia para muitos deles expande as perspectivas futuras de ampliar as funcionalidades desses polímeros, por meio da combinação com outros monômeros, outras cadeias poliméricas ou componentes inorgânicos.

As propostas identificadas nesta etapa são três: polímeros biodegradáveis, substituição parcial de monômeros de origem petroquímica pelos de base biológica em polímeros (biodegradáveis ou não) e hidrogéis ou dispersões poliméricas de base aquosa em substituição às de solventes orgânicos. De modo geral, essas iniciativas são um direcionamento evidente no sentido de atender a demandas acerca da forma que polímeros e produtos derivados do plástico são desenhados, produzidos, usados e reciclados. Trata-se de uma resposta às demandas para o desenvolvimento econômico sustentável e incentivos no âmbito internacional para a produção de polímeros com menor impacto ao meio ambiente, seja por meio da biodegradabilidade, menor emissão de gases de efeito estufa no processo produtivo ou menos dependentes de fontes não renováveis de monômeros e solventes orgânicos (OECD, 2014; SPIERLING et al., 2018).

Acerca de polímeros biodegradáveis, o método de Sinais revela que as iniciativas mais proeminentes em termos de taxa de crescimento são as relacionadas ao PBAT (ácido adípico) e aos polialcanoatos, especialmente, P3HB e PHBV.

Exceto pelo ácido láctico, o PBAT é o polímero sintético biodegradável de maior produção comercial em atividade (RAMESHKUMAR et al., 2020), porém ainda altamente dependente de fontes petroquímicas, em razão da origem dos monômeros de partida. Neste trabalho destacou-se por ser um Sinal Forte Emergente para o ácido adípico em documentos de patentes e publicações científicas, demonstrando assim um evidente interesse tanto na indústria quanto na academia acerca do polímero. Apesar da proximidade química, o PBS não demonstra Sinais igualmente pronunciados, ainda que possua um número igual ou superior de atores envolvidos na cadeia produtiva e de ser o polímero mais próximo de se tornar de base-biológica em razão da evolução do ácido succínico nesse sentido (RAMESHKUMAR et al., 2020; SANZ MIRABAL; SCHOLZ; CARUS, 2013) Ambos se destinam predominantemente ao mercado de embalagens, caracterizado pelos altos volumes e baixo preço (NOBILE et al., 2018).

Igualmente revelados por Sinais Fortes Emergentes estão os poli-hidroxicanoatos (PHA) P3HB, PHBV, p(3HB-co-4HB). Ao contrário dos poliésteres PBAT e PBS, os PHA destinam-se especialmente para os mercados de maior valor agregado, como o médico, especificamente para a administração controlada de fármacos e a produção de materiais para implantes como *stents* ou próteses, graças às características de biodegradabilidade e biocompatibilidade. A síntese desses polímeros acontece tanto por rota química, por (auto)condensação dos hidroxiácidos na presença de catalisadores químicos (orgânicos ou metálicos); quanto por bioconversão (enzimas), dispensando a etapa química de polimerização (GABIRONDO et al., 2020). Se a primeira rota favorece o controle da massa molar polimérica e a produção dos monômeros hidroxiácidos, a segunda têm as vantagens de condições mais brandas de processamento e dispensa a etapa química de polimerização dos hidroxiácidos (BEREZINA; MARTELLI, 2014).

A avaliação do acervo patentário para identificar tendências de futuro para os polímeros biodegradáveis no período compreendido entre 1999 e 2013 foi o recurso empregado por Elvers e colaboradores (2016). Embora o escopo de pesquisa naquele estudo tenha sido especificamente relacionado a polímeros, ao contrário deste estudo cujo enfoque é o ácido, apresenta alguns pontos em comum e divergentes com este trabalho. Assim como aqui verificado, o PLA demonstrava na ocasião indícios de ter atingido a maturidade e os demais PHA estavam em crescimento. Por outro lado, o PBAT demonstrava indícios de ter atingido a maturidade e o PBS, de um futuro incerto.

Segundo Berezina e Martelli (2014), a dificuldade de produzir biomateriais 100% biológicos com características desejáveis e custo viáveis leva à propostas de substituição parcial de monômeros petroquímicos, pelo os de base biológica. São exemplos deste trabalho o uso do ácido itacônico, em substituição parcial de polímeros de (met)acrilatos; o 2,5-FDCA em substituição ao ácido tereftálico; ou até combinação, por meio de blends de PHA com PE, PU ou PVC corroboram a tendência e expansão do uso de polímeros biodegradáveis e/ou de fontes renováveis.

Esse meio termo entre sustentabilidade e interesse comercial também é identificado no desenvolvimento de composições menos agressivas ao meio ambiente, com as dispersões poliméricas aquosas para o mercado de tintas, revestimentos e adesivos. Geralmente designadas nos títulos dos documentos de patente como “ambientalmente amigável”, é um recurso para conferir menor agressividade não só ao meio ambiente, mas também para o usuário, constituem Sinais Fortes Estáveis ou Emergentes dos ácidos adípico e acrílico em razão da interface desses ácidos com o PU e poliacrilatos, principais componentes dessas formulações.

Os processos metabólicos com fins industriais ou comerciais, que compreendem as bases deste trabalho, correspondem a Sinais Fortes Emergentes dos ácidos 2-cetoglutárico, 3-HP e pirúvico, todos do Grupo 3. *Per se*, esses ácidos não têm grande interesse comercial e a produção anual é desconhecida, mas não deve superar 1.000 T/ano. O interesse neles consiste na possibilidade de produção de outros produtos cujo mercado é estabelecido, como o de aminoácidos ou fármacos (2-cetoglutárico ou pirúvico) ou de ácido acrílico (3-HP). Embora a importância dos dois primeiros ácidos seja indiscutível na química fina, apenas o ácido 3-HP apresenta a possibilidade de servir como precursor para produtos de maiores volumes anuais e maiores valores de mercado, como o ácido acrílico. Por essa razão, recorrentemente é apontado em muitos estudos recentes como um dos produtos de base biológica mais relevantes do passado recente e da atualidade (BAIN & COMPANY, 2014; BOZELL; PETERSEN, 2010; CONWAY, 2008; DE JONG et al., 2012, 2020; PATEL et al., 2006; WERP; PETERSEN, 2004).

No geral, os resultados desta Etapa demonstram um cenário altamente promissor para os ácidos em geral, pois a maioria dos Sinais identificados são Estáveis ou Emergentes, indicando que as pesquisas aplicadas e científicas acerca dos ácidos e seus derivados estão distantes da saturação tecnológica.

O método de Sinais desenvolvido e aplicado nesta Etapa faz uso de informações públicas, oriundas de fontes primárias de pesquisa e desenvolvimento, para avaliar tendências tecnológicas. Além de dispensar a análise individual das publicações, o método permite extrair, de forma sistemática e meticulosa, detalhes tecnológicos a partir das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave que vão além dos métodos atualmente descritos na literatura científica acerca de análise quantitativas (CIARLI; COAD; RAFOLS, 2016; GOKHBERG et al., 2013; MÜHLROTH; GROTTKE, 2018; POPPER, 2008; VAN RAAN, 2004). Os seguintes recursos foram combinados para garantir a confiabilidade da análise desses aspectos:

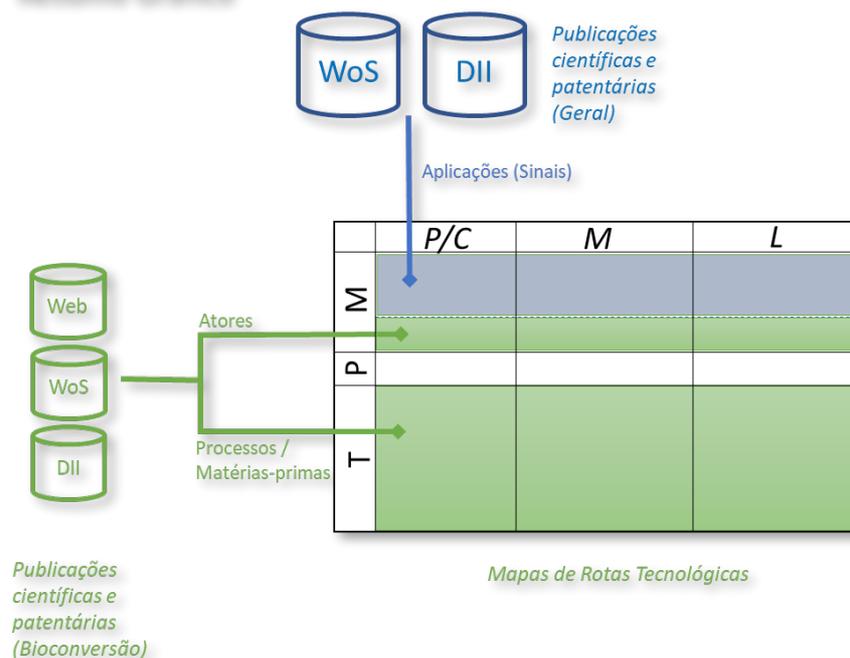
- a. utilização das 30 CIP de 4 dígitos e Palavras-chave mais recorrentes no período;
- b. uso da taxa de crescimento da razão dessas duas variáveis em relação ao número total de publicações (Td), em substituição da taxa de crescimento simples;
- c. valorização da informação recente, por meio da aplicação do fator de correção (“tw”);
- d. disposição dos resultados em Zonas que identificam os Sinais quanto à sua evolução (Emergentes/Declinantes/Estáveis) e à sua intensidade (Forte/Fraco);
- e. análise da correlação das CIP e Palavras-chave relevantes entre si e com as demais, a fim de identificar as CIP ou Palavras-chave que concentram áreas tecnológicas ou temas relevantes;

- f. descarte de frequências médias de ocorrência de CIP ou Palavras-chave abaixo 10, para evitar a inferência de fatos ou tendências que não fossem sustentadas quantitativamente.

Por fim, esta análise partiu da premissa que os dados e informações de origem patentária e científica são complementares e subsequentes. A razão para isso é que a primeira é a única fonte de informações técnicas detalhadas acerca da pesquisa com fins industriais e é, portanto, natural que tenha cunho acentuadamente aplicado e finalístico, enquanto que a segunda reflete a ciência em se nível mais fundamental, investigativo. A evolução da segunda irá repercutir na primeira, pois não há tecnologia sem as bases da ciência.

6.3. Etapa 3: Mapeamento Tecnológico dos Processos de Bioconversão em Diferentes Estágios de Desenvolvimento

Resumo Gráfico



Na Etapa 2, foram identificados e discutidos os temas e áreas tecnológicas, associados às pesquisas científica e aplicada, que embasam o crescimento das publicações científicas e famílias de patentes para os ácidos identificados na Etapa 1. Nesta Etapa 3, sob o enfoque da bioconversão de matérias-primas renováveis a ácidos carboxílicos, busca-se identificar:

- Matérias-primas mais promissoras e a respectiva fonte renovável;
- Atores que participam de forma mais ativa, seja na fabricação ou pesquisa;

- Estratégias desses Atores, em termos de matérias-primas e de processos;
- Ácidos de maior interesse no âmbito geral, industrial e acadêmico;
- Ácidos escolhidos ou priorizados pelos Atores.

Com esse propósito, foram usadas como recurso as notícias da *web*, os documentos de patente e as publicações científicas para identificar as iniciativas nos estágios (semi-)industriais, de pesquisa aplicada e de pesquisa científica, respectivamente. Esse conjunto de dados e informações são apresentados no Anexo B deste trabalho. A seguir, serão apresentadas somente os destaques e perspectivas derivadas dessa análise, por Grupo e por período temporal.

Por fim, esses resultados serão conjugados com as informações de tendências gerais procedentes da Etapa 2 para elaboração de um Mapa de Rotas Tecnológicas. Comporá o momento presente e o horizonte de curto prazo as informações mineradas na *web*; o de médio prazo, as informações de patentes; e o de longo prazo, as informações de publicações científicas. Com resultado, serão apresentados nove Mapas, referentes aos três Grupos de ácidos e aos três períodos de tempo estabelecidos (presente/curto, médio e longo prazos)

Embora existam muitos trabalhos sobre a temática de mapeamento de rotas tecnológicas de produtos químicos, constituindo uma prática rotineira no campo acadêmico e empresarial, a identificação, triagem, hierarquização e combinação desses dados e informações de forma semiautomática, para a grande quantidade de ácidos carboxílicos em questão não tem precedentes e constitui, portanto, um método novo que pode ser útil tanto nas etapas pré-prospectiva ou prospectiva, quanto no monitoramento sistemático de um campo tecnológico de interesse.

6.3.1.Grupo 1

O Mapa do momento presente a curto prazo é o mais povoado dos três Grupos de ácidos descritos neste trabalho, resultado do maior número de atividade industrial e iniciativas nesse intervalo de tempo. Essa condição tende a se acentuar com o desenvolvimento de novas ferramentas biotecnológicas e com o fortalecimento dos princípios e bases da bioeconomia devido ao estabelecimento de processos de bioconversão para os ácidos dos Grupos 2 e 3.

6.3.1.1.Presente – Curto prazo

As Matérias-primas renováveis empregadas na atualidade como substratos na fermentação industrial até os ácidos do Grupo 1 constituem essencialmente glicose ou amido, provenientes das biomassas de menor custo e mais disponíveis regionalmente (Figura 11). São

exemplos dessas biomassas, a beterraba sacarina (“*sugar beet*”), cana-de-açúcar, sorgo, mandioca, arroz e, principalmente, o milho. As matérias-primas residuais de constituição lignocelulósica são predominantemente palha/sabugo de milho, gramíneas, bagaço de cana de açúcar ou outros resíduos abundantes regionalmente. Nestes casos, o processo produtivo encontra-se em escala demonstrativa ou semi-industrial, associado a dois tipos de empresas: aquelas cujas bases se estabelecem em produtos sustentáveis ou petroquímicas, cujo intuito é substituir, ainda que parcialmente, o produto de origem fóssil para agregar a este características sustentáveis (e.g. Wacker Chemie AG).

As bases dos Processos produtivos representados na Figura 11 são bioquímicas, embora possam integrar complementarmente processos físicos ou químicos, a depender do ácido ou do Ator-fabricante. As principais características dos processos atuais e as expectativas a curto prazo, por Produto, são:

- Ácido acético: a produção por bioconversão que atualmente responde por 10% da quantidade anualmente produzida e acontece de forma fragmentada, não deverá passar por grandes mudanças em termos volumétricos, por não ser competitiva com o produto petroquímico. As iniciativas mais recorrentes que propõem transpor essa barreira envolvem fermentação de produtos lignocelulósicos e dióxido de carbono e são lideradas por empresas de desenvolvimento de soluções tecnológicas: Afyren, Sekab, Lanzatech, Zea2.
- Ácidos ascórbico e cítrico: produção por processos consolidados, fragmentada em vários fabricantes, a maioria no território chinês. Não deverá passar por alterações nesse perfil, exceto expansão das capacidades produtivas, em razão ao aumento do consumo.
- Ácidos butírico, caproico, isobutírico, isovalérico, propiônico e valérico: monoácidos carboxílicos chamados coletivamente ácidos graxos de cadeia curta (do inglês “*short chain fatty acids*”), encontram-se em escala semi-industrial, em empresas desenvolvedoras de soluções em biotecnologia que dependem de investimento para expandirem o negócio ou da transferência de tecnologia para outras empresas capazes de evoluir na escala produtiva. As empresas em questão são Afyren, ChainCraft, Lanzatech (*venture capital* da BASF), Metabolic Explorer e Zea2.
- Ácidos fumárico e málico: é desconhecida a quantidade desses ácidos produzida e consumida atualmente a partir de fontes renováveis de matéria-prima, porém a julgar pelo grande número de empresas petroquímicas que contêm esses ácidos no catálogo de produtos comerciais, a produção de base petroquímica predomina. Consequentemente, a produção por bioconversão a partir de biomassa é pequena,

concentrada em empresas de biotecnologia Anhui Sealong Biotechnology, CMBEC e Tate&Lyle. O aumento da demanda por produtos alimentícios pode impactar positivamente o consumo desses produtos e, proporcionalmente, a produção por bioconversão.

- **Ácido glicólico:** o produto de base biológica, obtido por bioconversão enfrenta a concorrência com produto petroquímico, embora a maior parte seja destinada a mercados capazes de absorver custos mais elevados de produção, como o cosmético e polímeros especiais, como os polialcanoatos. Três iniciativas em bioconversão destacam-se neste monitoramento, pela proposta de base renovável para atender mercados de maiores volumes: CrossChem, Lygos e Metabolic Explorer.
- **Ácido láctico:** o ácido láctico enantiomericamente puro, D(+) ou L(-) é um dos casos mais representativos da importância industrial da bioconversão, cujas características principais são as seguintes: i) os maiores produtores são de origem europeia e norte americana e as maiores plantas ainda estão situadas nessas regiões; ii) a maioria dos microrganismos são proprietários ou constituem segredo de negócio; e iii) a maior parte da produção é destinada para a produção de polímeros, o PLA ou derivados dele. Embora o polímero não seja um produto novo, o número de parcerias estabelecidas recentemente e a expansão de capacidade produtiva de plantas, indicam o fortalecimento do ácido láctico para esse mercado em até 5 anos.
- **Ácido succínico:** apontado como o caso mais eminente por muitos especialistas (BAIN & COMPANY, 2014; BOZELL; PETERSEN, 2010; CONWAY, 2008; DE JONG et al., 2012; LBNET, 2017; PATEL et al., 2006; WERP; PETERSEN, 2004), por ser um precursor em potencial para outros produtos economicamente interessantes, como o 1,4-BDO, foi responsável por várias iniciativas relevantes na década de 2000 e de 2010, com o surgimento de *startups*, estabelecimento de *joint ventures* e adesão de multinacionais petroquímicas a esse novo negócio. Contudo, a queda no preço do petróleo tornou o processo economicamente inviável, levando à bancarrota, venda e êxodo de muitos desses atores. Atualmente a produção industrial acontece apenas nas instalações da LCY, Roquette Frères e Succinity, sem expectativa de mudança desse cenário a curto prazo.
- **Ácido tartárico:** o principal concorrente do ácido obtido por bioconversão é o produto da extração do mosto. Entre os ácidos do Grupo 1, é o que está menos associado a novos projetos e iniciativas que indiquem o surgimento novas plantas produtivas ou expansão de capacidade produtiva. A produção por bioconversão concentra-se em território chinês, em plantas que não excedem 20.000 T/ano, a exemplo da CMBEC,

Hangzhou Bioking Biochemical Engineering, Hangzhou Regin Biotechnology, Yantai Taroke Bioengineering.

As Aplicações dos ácidos pertencentes ao Grupo 1 estão distribuídas por variados mercados, como mostra a Figura 11. A maior parte, em volume, dos ácidos de base biológica é consumida pela indústria alimentícia, na forma ácida ou sal, como agente acidulante ou tamponante. A indústria cosmética também concentra número semelhante de aplicações ao da indústria alimentícia, porém em volumes significativamente menores que a primeira.

6.3.1.2.Médio Prazo

A Figura 12 demonstra a diversificação dos insumos agroindustriais propostos como Matérias-primas para a produção dos ácidos, na perspectiva de médio prazo. São exemplos desses insumos, os óxidos de carbono (monóxido e dióxido), as pentoses (xilose e arabinose), o glicerol, entre outros resíduos agroindustriais (biomassa lignocelulósica, restos de alimentos, microrganismos reaproveitados de outros processos). Essa diversificação pode ser interpretada como uma evidência não somente da valorização de resíduos agroindustriais, mas também da busca pela redução de custo operacional. Os casos em que essa diversificação é mais pronunciada são os ácidos láctico e o succínico.

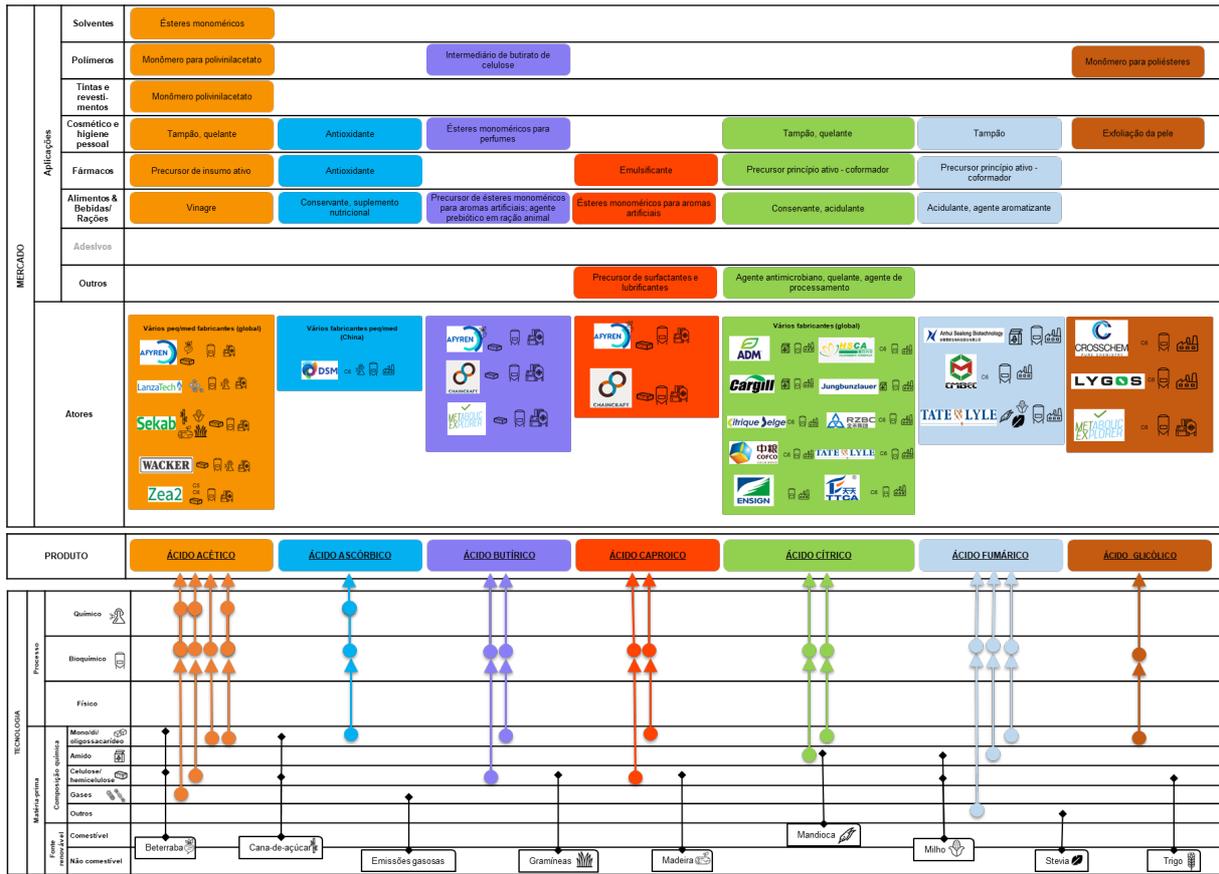


Figura 11: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a CURTO PRAZO.

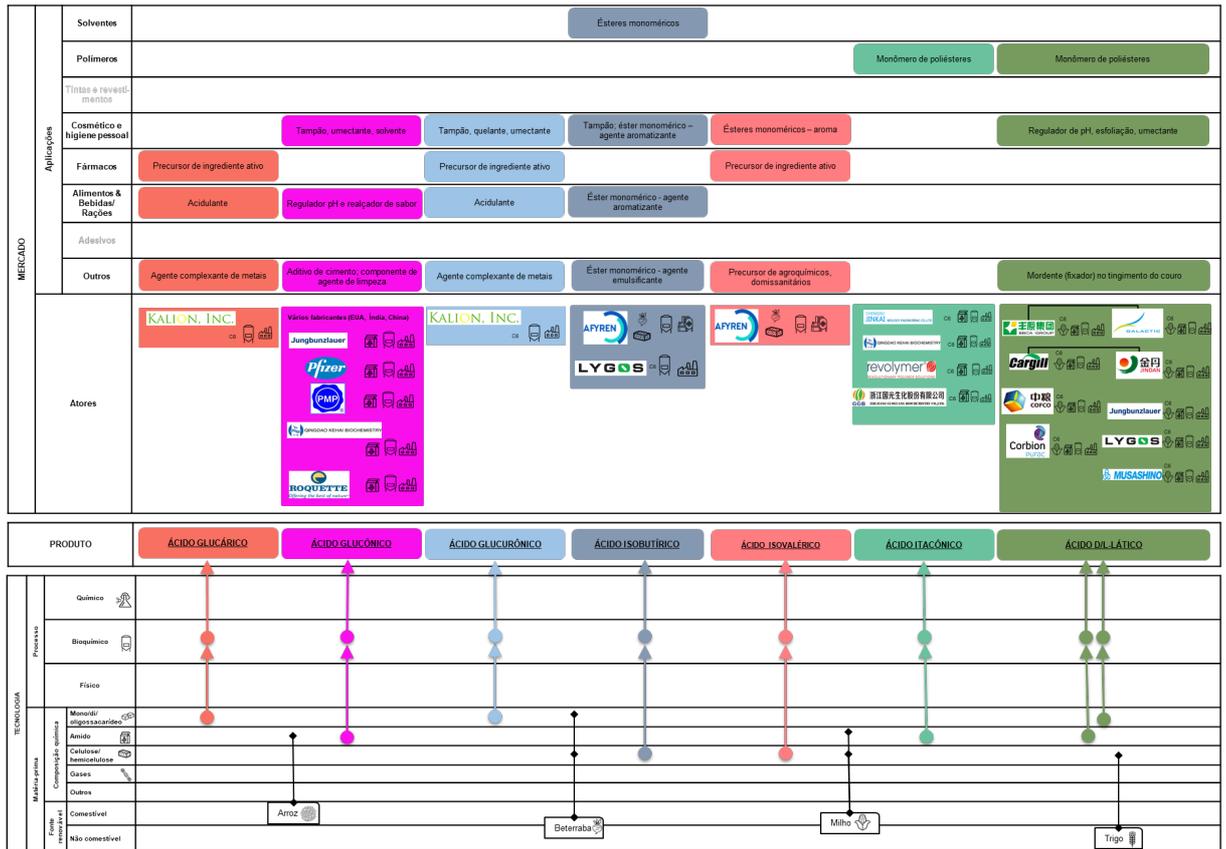


Figura 11 (cont.): Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a CURTO PRAZO.

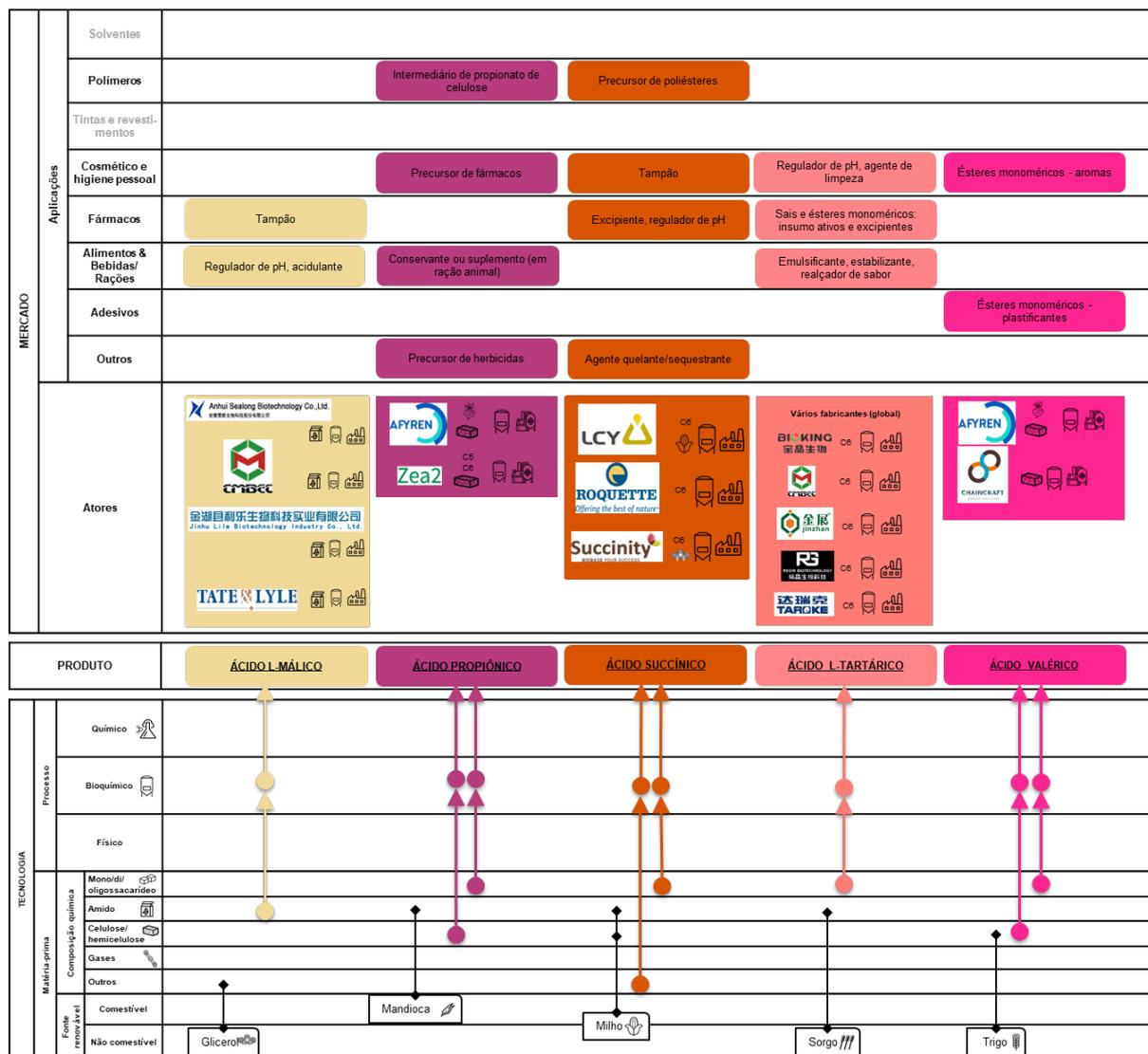


Figura 11 (cont.): Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a CURTO PRAZO.

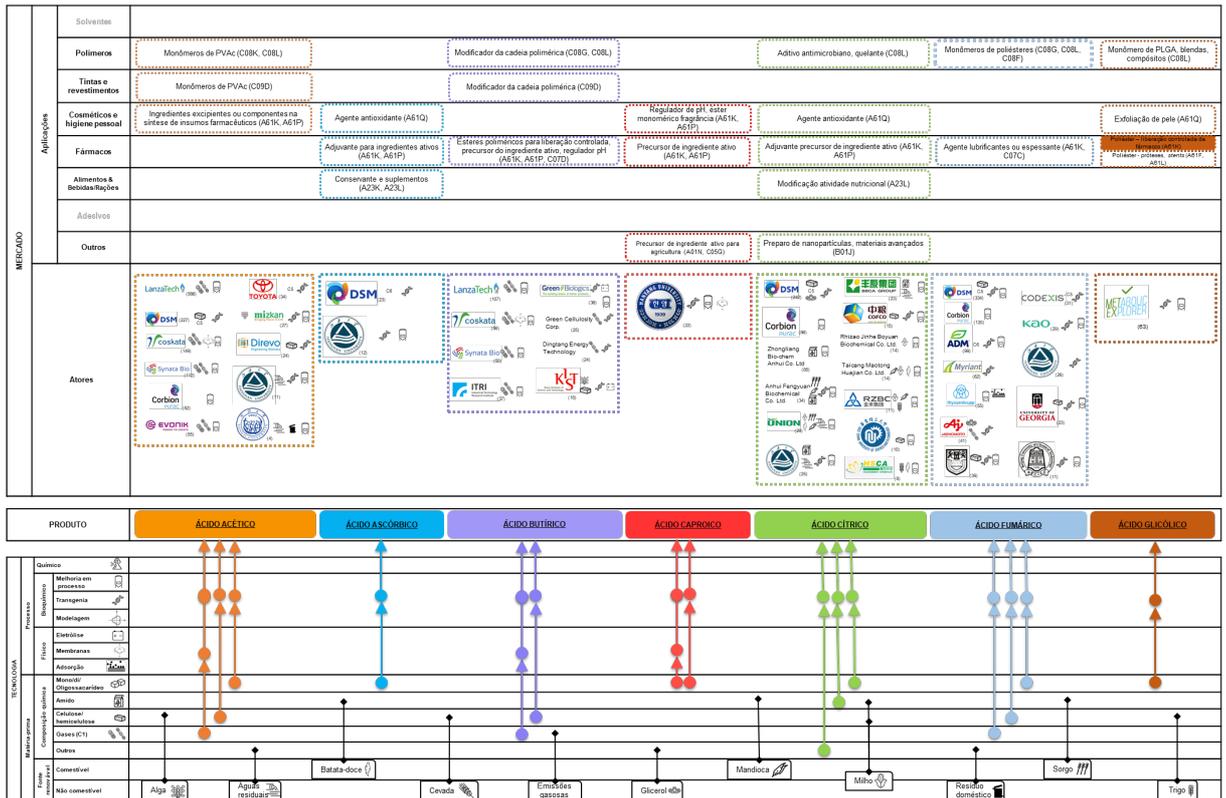


Figura 12: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a MÉDIO PRAZO.

MERCADO	Aplicações	Solventes						
		Polímeros					Monômero de poliésteres (C08F, C08G, C08J, C08L)	
		Tintas e revestimentos					Monômero de poliésteres (C09D)	
		Cosméticos e higiene pessoal		Agente esfoliante (A61Q)	Componente do ácido hialurônico (A61K)		Monômero de poliésteres-géis (A61K)	
		Fármacos	Precursor de ingrediente ativo (A61P, C07C)	Precursor de ingrediente ativo, bactericida (A61P, A61K)	Precursor de ingrediente ativo (A61P)	Precursor de ingrediente ativo (A61P, C07C)	Precursor de ingrediente ativo (A61K)	
		Alimentos & Bebidas/Rações		Agente complexante para metais (A23)	Aditivo-alimentos funcionais (A23L)		Ésteres monoméricos - aroma (A23L)	
		Adesivos						Monômero de poliésteres (C08F)
		Outros	Agente quelante ou formador de géis (A61K)	Aditivo para cimentos (C04B) ou detergentes (C11D)				Adjuvante em fertilizantes (C05G), cimento (C04B) e composição de surfactantes (C09K)
Atores								

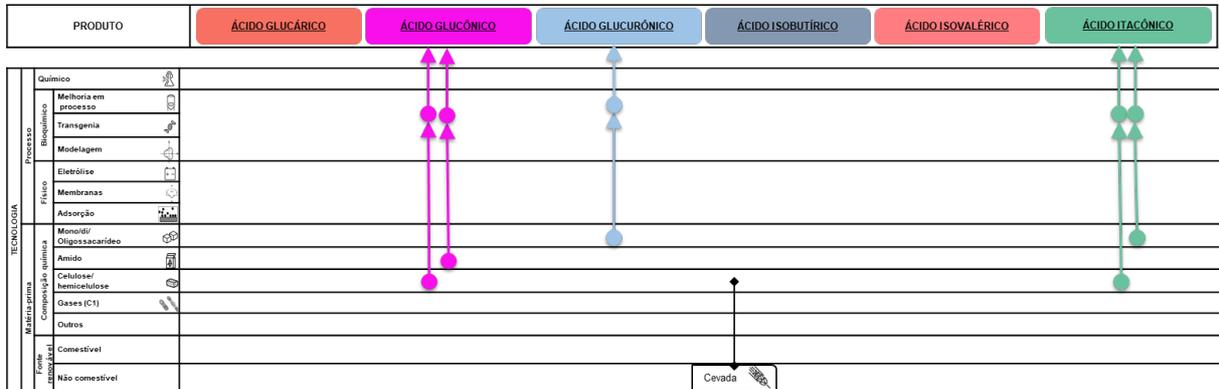


Figura 12 (cont.): Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a MÉDIO PRAZO.

Mantidos os Processos bioquímicos como as bases das transformações dos substratos até o ácido, os documentos de patentes recuperados revelam a integração dos processos físicos, especialmente na separação do ácido no meio (*downstream*), após a bioconversão. Para tanto, membranas especiais e sólidos adsorventes são os recursos mais empregados com essa finalidade.

Poucos são os casos de Atores que exercem atividade produtiva, identificados no Mapa de presente a curto prazo (Figura 11), encontrados no Mapa de médio prazo (Figura 12). A Lanzatech para o ácido ascórbico; a DSM para o ascórbico; a COFCO para o cítrico; e a Corbion, Jindan e Cargill para o lático são esses casos. A condução de pesquisa aplicada resultante em (pedidos de) patente desses fabricantes pode significar otimizações em processos produtivos pré-existentes e fortalecimento das posições desses Atores nesse segmento. Para os demais Atores, os que não exercem atividade produtiva em andamento, a presença no Mapa pode significar uma diversificação em seu portfólio de produtos.

Entre todos os Atores da Figura 12, a DSM é a instituição mais atuante e com o portfólio de patentes mais relevante em termos de pontuação de patentes (SP). Desenvolve pesquisa aplicada acerca dos ácidos acético, ascórbico, cítrico, fumárico, itacônico, lático, málico e, destacadamente, o succínico e os altos valores de SP colocam-na em posição de destaque em todos os campos relacionados a esses ácidos na Figura 12. Guardadas as particularidades de cada (pedido de) patente, a estratégia da empresa está no uso de organismos geneticamente modificados capazes de metabolizar resíduos lignocelulósicos, especialmente pentoses provenientes desses materiais, em uma ampla diversidade de produtos, entre os quais os ácidos apresentados acima.

No Mapa da Figura 12, além das empresas/indústrias, os Atores constituem Universidades e centros de pesquisa e desenvolvimento, com quatro ou mais patentes depositadas acerca da bioconversão. Embora estas instituições não exerçam atividade produtiva, realizam pesquisa aplicada relevante nessa área tecnológica e suas patentes podem ser licenciadas e exploradas economicamente por outras empresas do ramo. Por esta razão foram incluídas no Mapa. Contudo, apesar de possuírem número de famílias de patentes próximos ou superior ao de muitas empresas, essas famílias geralmente possuem menor abrangência territorial, resultando em menores SP e a consequente perda de posições para instituições cuja extensão territorial é mais pronunciada.

Isso posto, entre as Universidades, destaca-se pela atuação e pelo portfólio de patentes mais relevante em termos de SP, a Jiangnan University, com pesquisas aplicadas relacionadas aos ácidos acético, ascórbico, cítrico, fumárico, glucurônico, lático, málico, propiônico e succínico. A transgenia e a diversificação de matérias-primas constituem as bases de pesquisa realizada pela Universidade.

Considerando as bases fornecidas pelos documentos de patente, em termos de Matérias-primas, Processos e Atores, as seguintes perspectivas são traçadas, a médio prazo, por Produto:

- **Ácido láctico:** o ácido mais relevante sob o aspecto industrial, por acumular o maior número de Atores, SP, variedade de processos e de matérias-primas associadas. A julgar pelo efeito técnico descritos nos documentos de patente analisados, novas tecnologias em surgimento estarão fundamentadas em transgenia de cepas bacterianas ou fúngicas, em processos físicos para promover eficiência da fermentação (e.g. eletroquímica) ou na separação do produto do meio fermentativo por meio de membranas. A grande variedade fontes de substratos para a fermentação deverá determinar a funcionalidade dos microrganismos geneticamente modificados, de modo a torná-los aptos a metabolizar esses insumos. As Universidades, representando cerca de 50% dos Atores associados a este ácido, remete a uma base científica em formação em face da grande demanda tecnológica. O interesse no PLA é justifica a presença de grandes consumidores finais do polímero entre os depositantes, a exemplo da Samsung Electronics, Toyota e Hyundai.
- **Ácido succínico:** as estratégias pautadas na modificação genética de microrganismos (especialmente *E. coli*) e ajustes em processos deverão promover a melhoria em índices ou coeficientes técnicos associados à produção do ácido. Esses processos propostos, aplicáveis a outros diácidos de quatro carbonos pertencentes ao Ciclo de Krebs, também deverão favorecer outros diácidos como o málico e fumárico. Matérias-primas menor custo que a glicose, como o dióxido de carbono, o glicerol, a xilose e os materiais lignocelulósicos deverão ser exploradas a médio-prazo.
- **Ácidos fumárico e málico:** a transgenia poderá prover soluções tecnológicas para reverter a médio prazo o cenário pouco otimista observado a curto prazo para esses ácidos. Instituições desenvolvedoras de soluções tecnológicas, como Universidades, indústria de equipamentos e fabricantes de enzimas, poderão ser as responsáveis por esses processos.
- **Ácidos acético, butírico, propiônico:** uso de monóxido de carbono e dióxido de carbono como substrato para a fermentação tende a ser solução mais viável para a produção desses ácidos. Lanzatech, Evonik, ITRI, Green Cellulosity e adquirentes da Coskata e Sinata Bio são as instituições de destaque com essas estratégias para esses ácidos.
- **Ácido cítrico:** diversificação nas matérias-primas, variando desde novas fontes de amido – matéria-prima atualmente empregada para a produção comercial - até águas

residuais da indústria. As bases do processo industrial, com *A. niger* não-geneticamente modificado, deverá se manter.

- Ácidos ascórbico, caproico, glicólico, glucônico, glucurônico, tartárico: pesquisa aplicada pouco expressiva em número de Atores e na pontuação associada. Exceto pela transgenia, não são verificadas outras tendências ou particularidades associadas à bioconversão.
- Ácidos glucárico, isobutírico, isovalérico, valérico: a ausência de instituições com 4 ou mais (pedidos de) patentes, indica a médio prazo o atingimento do estágio de maturidade, retração ou estagnação de tecnologias associadas à bioconversão de matérias-primas renováveis até esses ácidos.

Em termos das tendências para as Aplicações, o método de Sinais desenvolvido neste trabalho proveu as projeções para os próximos 5 a 10 anos por meio da análise dos documentos de patente referentes a cada ácido. Os resultados, apresentados no Anexo A e discutidos no item 6.2.1, foram então consolidados na Figura 12. São poucas as alterações no perfil de Aplicação dos ácidos, comparativamente ao momento presente a curto-prazo apresentadas na Figura 11. Os casos de maior destaque e as respectivas tendências a médio prazo são:

- Ácido itacônico: expansão dos domínios tecnológicos, com Sinais Fortes Emergentes relacionados aos mercados de tintas e revestimentos (C09D), cosméticos (A61K), adesivos (C09F), fertilizantes (C05G) e surfactantes (C09K);
- Ácido isovalérico: na forma de éster monomérico, como aromatizante de alimentos, devido ao Sinal Forte Emergente A23L;
- Ácido glicólico: crescimento importante como monômero de composições poliméricas para administração controlada de fármacos, devido ao Sinal Forte Emergente A61K;
- Ácido glucurônico: ganha importância em decorrência do aumento do consumo ácido hialurônico em preparações farmacêuticas e médicas devido ao Sinais Fortes Emergentes A61K e A61P;
- Ácido propiônico: redução das áreas tecnológicas em relação ao apresentado na Figura 11, com Sinal Forte Emergente relacionado apenas a ésteres de polioliol (C07C).

6.3.1.3.Longo Prazo

Entre os aspectos de destaque na camada de Tecnologia, projetados para o horizonte de longo prazo (Figura 13), está uma acentuação da característica identificada anteriormente para a médio prazo (Figura 12): a diversificação das Matérias-primas para a produção dos ácidos. A correlação entre o insumo agrícola empregado como fonte do substrato para o processo fermentativo, a localização da instituição e as características regionais indicam não apenas a tendência de valorização dos insumos locais e de redução dos custos operacionais dos processos, mas também a busca por autossuficiência de matérias-primas. Os exemplos mais evidentes dessa regionalização das matérias-primas são a palma de óleo na Malásia; a uva na Grécia; as algas em Singapura, Japão, Coreia, Índia; o arroz no Japão, China; a tâmara na Arábia Saudita entre outros casos. Além disso, resíduos de alimentos ou águas residuais de processos agroindustriais são empregados não apenas como fonte de carboidratos para o processo fermentativo, mas como fonte de nitrogênio tem sido estratégias recorrentes dessas instituições.

A grande diversidade de matérias-primas observada impacta nos Processos identificados. Assim, para promover a transformação desses insumos até o ácido de interesse, são propostos ajustes no meio fermentativo em termos de micronutrientes, condições de temperatura e valores de pH, combinações de cepas de diferentes gêneros, consumo de dois substratos distintos simultaneamente, processos de sacarificação e fermentação simultâneos e o pré-tratamento da biomassa para torná-la apta ao processo fermentativo.

A subcamada de Atores do Mapa da Figura 13 é constituída predominantemente por Universidades e centros de pesquisa, em razão de serem essas as instituições que mais publicam os resultados de suas pesquisas em bioconversão por meio de publicações científicas. A liberdade científica dessas instituições permite ir além das demandas imediatas de mercado e propor temas mais disruptivos. Acrescenta-se o fato de as publicações científicas serem um meio democrático e sem custo (ao contrário da patente, que tem custos de depósito, manutenção, taxas, anuidades), que tendem a revelar estratégias e interesses regionais em virtude de não estender seus domínios a outros países ou regiões. As considerações feitas anteriormente para estas instituições, no que diz respeito à atividade produtiva também são válidas neste caso, ademais, deve-se considerar que os produtos e processos descritos nas publicações científicas encontram-se em um estágio de maturidade que antecede o patenteamento e são de cunho mais exploratório.

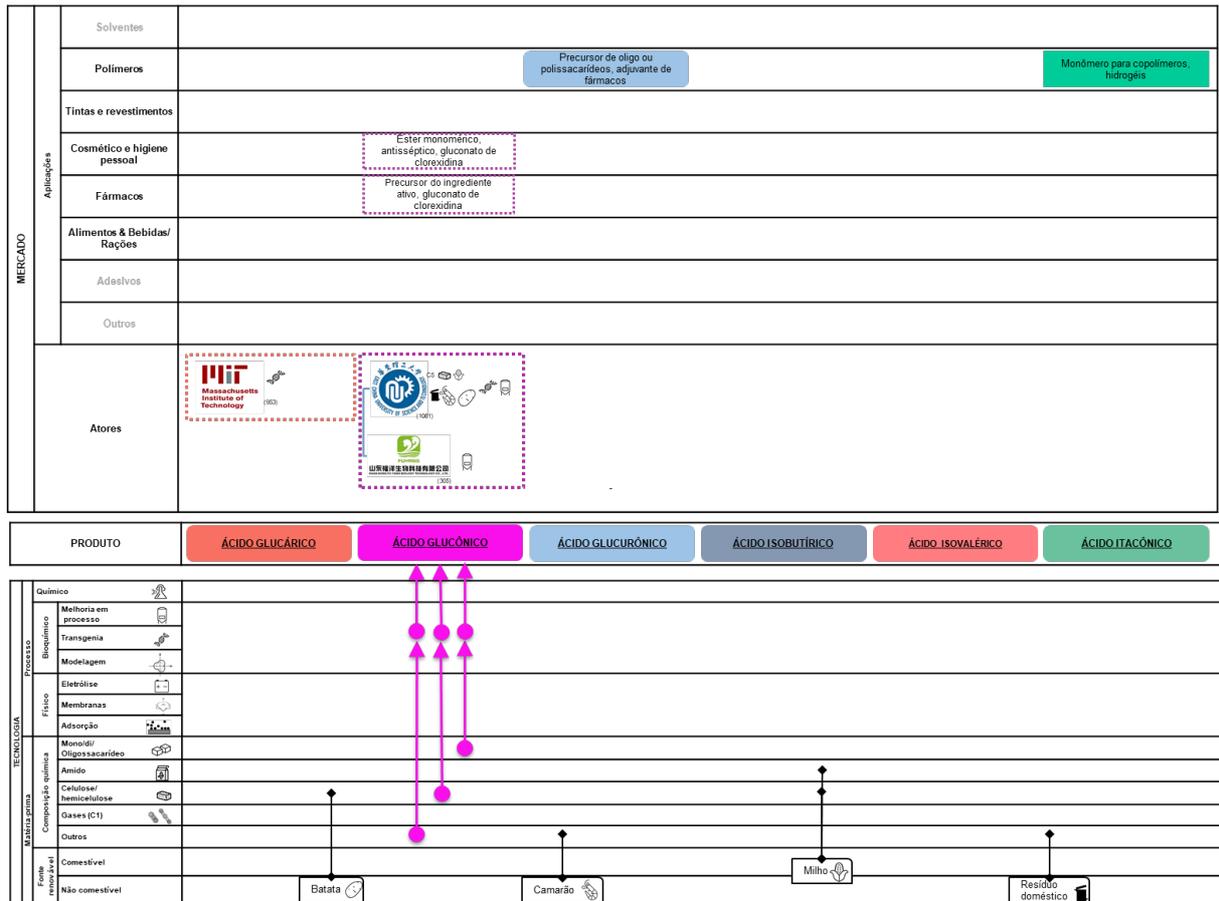


Figura 13 (cont.): Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a LONGO PRAZO.

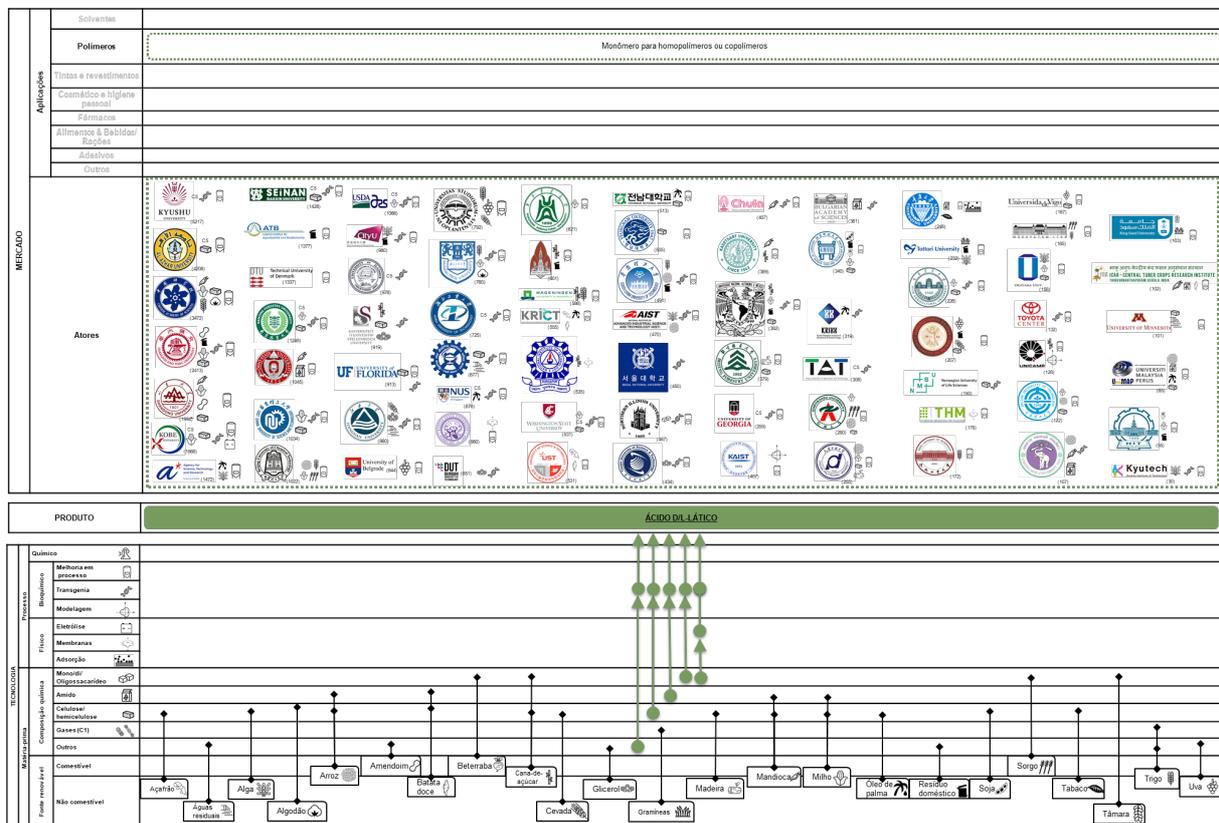


Figura 13 (cont.): Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a LONGO PRAZO.

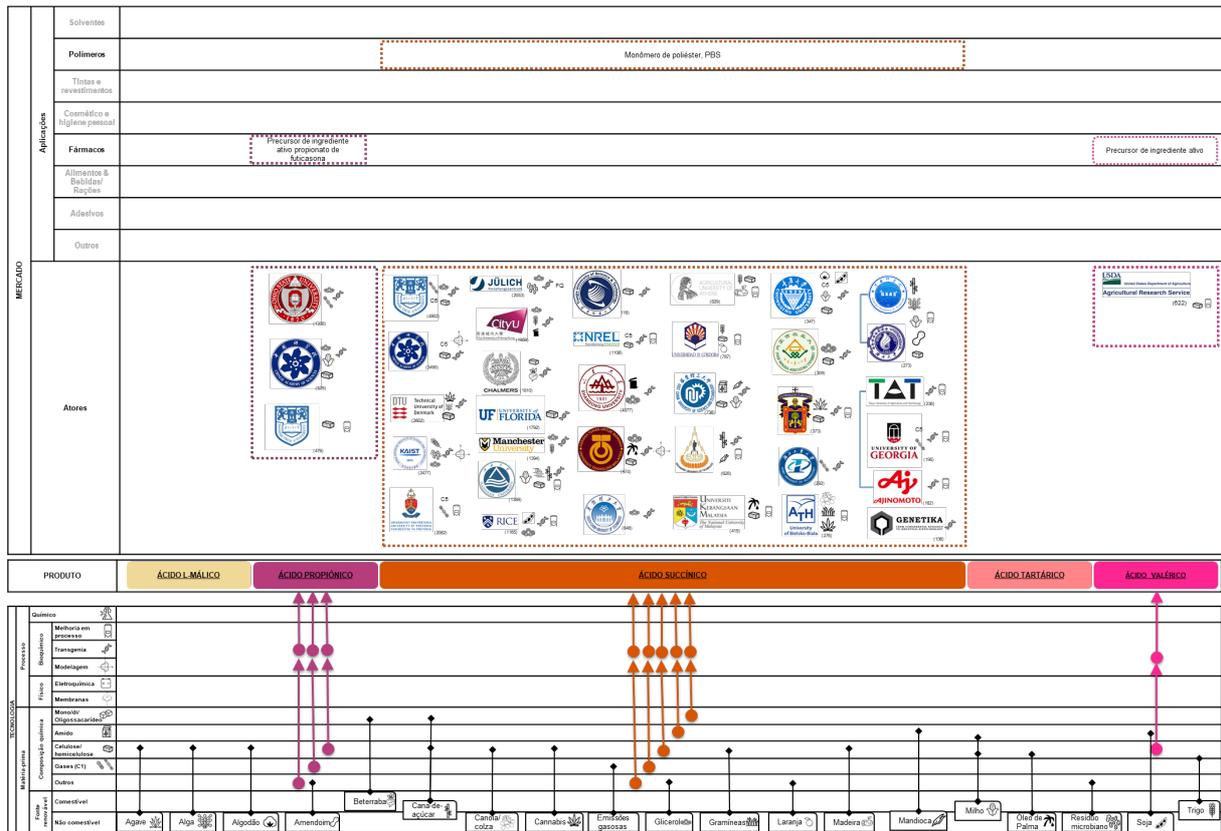


Figura 13 (cont.): Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 1, a LONGO PRAZO.

Embora essas Universidades e centros de pesquisa estejam situados em vários países, nota-se a predominância de instituições de origem chinesa, sul-coreana, japonesa e estadunidense entre as mais atuantes e com maior número de publicações e citações, refletindo assim na maior pontuação de suas publicações científicas (SC).

As instituições chinesas mais atuantes são: Jiangnan University por suas pesquisas com os ácidos acético, cítrico, láctico e succínico; a Chinese Academy of Science, com os ácidos cítrico, láctico, propiônico e succínico; e a Nanjing Technology University, com os ácidos fumárico, láctico, propiônico e succínico. Apenas duas empresas, por meio de seus respectivos centros de pesquisa, constam no Mapa da Figura 13: a Toyota, no ácido láctico, e a Ajinomoto, no ácido succínico. O Brasil tem apenas um representante, a Universidade Estadual de Campinas, em razão da atuação da Universidade acerca do ácido láctico.

Considerando as bases fornecidas pelas publicações científicas, em termos de Matérias-primas, Processos e Atores, as seguintes perspectivas são traçadas, a longo prazo, por Produto:

- Ácidos láctico e succínico: o maior número de atores, publicações e SC colocam esses ácidos em condição privilegiada e de destaque em relação aos demais ácidos carboxílicos. As pesquisas no âmbito científico proverão não só as bases para a evolução tecnológica em bioconversão, mas também soluções técnicas para a viabilidade econômica a expansão da produção desses ácidos, por meio da valorização de matérias-primas locais, especialmente resíduos, como insumos da fermentação.
- Ácidos butírico, cítrico, caproico e propiônico: indicam a transição dos carboidratos geralmente empregados como substrato de menor custo, desde o glicerol proveniente do biodiesel até resíduos (doméstico e águas industriais). A modificação genética de microrganismos deverá ser o recurso para promover o uso desses insumos durante a fermentação.
- Ácidos acético, fumárico, glucônico e valérico: poucas publicações, menores valores de SC em relação aos ácidos descritos acima, não indicam se tratar de propostas relevantes de bioconversão, nem permitem inferir tendências usando essas propostas recuperadas.
- Ácidos ascórbico, glicólico, glucurônico, isobutírico, isovalérico, itacônico, málico e tartárico: a ausência de instituições com 4 ou mais publicações científicas indica o atingimento do estágio de maturidade, retração ou estagnação de tecnologias

associadas à bioconversão de matérias-primas renováveis até esses ácidos, a longo prazo.

As tendências para as Aplicações, projetadas para o horizonte de >10 anos, reveladas pelo método de Sinais, apresentadas no Anexo A e discutidas no item 6.2.1, estão consolidadas na Figura 13. Em relação aos Mapas de curto e médio prazos (Figura 11 e Figura 12, respectivamente), o Mapa de longo prazo Figura 13 demonstra a diminuição de Sinais relevantes, não como sinal de retração de mercados ou aplicações, mas ausência desenvolvimentos significativos sob o aspecto quantitativo acerca daqueles temas. Isso posto, casos de maior destaque e as respectivas tendências a médio longo prazo são:

- Ácidos acético e cítrico: Sinais Fortes Estáveis como agentes estabilizantes de nanopartículas metálicas para aplicações em nanocompósitos, óptica etc.
- Ácidos ascórbico, caproico, fumárico, glucônico, propiônico, valérico: Sinais Fortes como adjuvantes ou co-formadores de fármacos, como o caproato de hidroxiprogesterona, gluconato de clorexidina, propionato de fluticasona. O uso do ácido fumárico como precursor do fumarato de tenofovir desopoxila e do ácido ascórbico e a sinergia para o tratamento do câncer deverão prover resultados importantes para esses dois ácidos, por constituírem Sinais Fortes Emergentes.
- Ácidos glicólico, glucônico, itacônico, láctico e succínico: Sinais Fortes campo de polímeros biodegradáveis e biocompatíveis. As composições poliméricas de ácido itacônico em substituição parcial do ácido acrílico, o uso do ácido glicólico para administração controlada de fármacos e próteses, o uso ácido glucônico como monômero do ácido hialurônico constituem a propostas mais promissoras referente à inserção desse ácido no mercado de polímeros, por constituírem Sinais Fortes Emergentes.

6.3.2. Grupo 2

Os ácidos do Grupo 2 não têm processos de base biológica e bioconversão estabelecidos industrialmente. 100% desses ácidos são de origem petroquímica, obtidos por rotas químicas. Embora tenham altos volumes de consumo e, portanto, o interesse no desenvolvimento de uma rota renovável de obtenção é alto, a dificuldade técnica de obtenção do ácido em coeficientes técnicos (rendimento, produtividade e concentração) competitivos com o processo químico ainda é uma grande barreira a ser transposta. Como discutido a seguir, as propostas mais promissoras nesse sentido envolvem processos com mais de uma etapa, combinando processos químicos e bioquímicos.

6.3.2.1. Curto prazo

Não existem iniciativas em escala (semi-)industriais acerca da bioconversão de matérias-primas renováveis até os ácidos deste Grupo. Como consequência, a camada de Tecnologia e a Subcamada de Atores no Mapa da Figura 14 estão vazias. Considerando os Grupos de ácido proposto neste trabalho, essa constatação é lógica, já que caso houvesse processos de bioconversão estabelecidos, esses ácidos estariam posicionados no Grupo 1. Nesse sentido, cita-se o caso dos ácidos succínico, propiônico, butírico, valérico, caproico, isobutírico, isovalérico, cuja produção comercial acontece quase exclusivamente por rota química de base petroquímica, mas que possuem iniciativas já em escala (semi-)industrial por bioconversão e, portanto, essas iniciativas foram devidamente apresentadas no Mapa de presente-curto prazo do Grupo 1 (Figura 11).

Apesar disso, o monitoramento tecnológico relatado no Anexo B.1.2 revela uma movimentação importante no passado recente para o ácido acrílico e adípico. Por se tratar dos ácidos de maior valor econômico deste grupo e de grande importância para a sociedade moderna, atraiu muitos interessados, incluindo os grandes fabricantes como a BASF e Dow que se associaram a empresas de biotecnologia como Cargill, Novozymes, porém muitos foram os desistentes, especialmente para o ácido adípico. Para o ácido acrílico, a chance da bioconversão prosperar encontra-se em dois ácidos obtidos por fermentação: o lático e o 3-hidroxipropiônico, alfa e beta-hidroxiácidos, respectivamente, que por meio da eliminação da hidroxila, por processo químico, podem se transformar em ácido acrílico.

Para os demais, fórmico, maleico e metacrílicos, além de não possuírem iniciativas industriais acerca de bioconversão, não foram identificadas movimentações tecnológicas relevantes no presente ou perspectivas de curto prazo que devam modificar a situação desses ácidos.

A subcamada de Aplicações dos ácidos do Grupo 2 são predominantemente intermediários da indústria química, sendo o uso como monômeros para polímeros o mercado que consome a maior parte da produção global, para uso em têxteis, lentes, plásticos, resinas, tintas e revestimentos, adesivos etc. (Figura 14). Por se tratarem de mercados bem estabelecidos, não são esperadas mudanças significativas no horizonte de 5 anos.

MERCADO Aplicações	Solventes	Éster etílico				
	Polímeros para plásticos e resinas	Monômero para poliacrilatos	Monômero para Nylon, poliuretano		Monômero para polimetilmetacrilato	
	Tintas e revestimento	Monômero para poliacrilatos			Monômero para polimetilmetacrilato	
	Cosméticos e higiene pessoal				Monômero para polimetilmetacrilato - espessantes	
	Fármacos			Precursor de ingredientes ativos	Precursor de ingredientes ativos	
	Alimentos & Bebidas / Rações		Acidulante	Conservante de alimentos	Precursor do ácido fumárico	
	Adesivos	Monômero para poliacrilatos	Monômero para poliuretano			
	Surfactantes	Sal polimérico de sódio - dispersantes				
	Têxtil	Monômero para poliacrilatos	Monômero para Nylon			
	Outros			Sais e ésteres: aditivos na indústria química		
	Atores					
PRODUTO	ÁCIDO ACRÍLICO	ÁCIDO ADÍPICO	ÁCIDO FÓRMICO	ÁCIDO MALEICO	ÁCIDO METACRÍLICO	
TECNOLOGIA	Químico					
		Processo	Meioria em processo			
			Transgenia			
	Modelagem					
	Físico	Eletroíse				
		Membranas				
	Matéria-prima	Mono/di/ oligossacarídeo				
		Amido				
		Celulose/ hemicelulose				
		Gases (C1)				
		Outros				
	Fonte alimentar	Comestível				
		Não comestível				

Figura 14: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 2, a CURTO PRAZO.

6.3.2.2.Médio prazo

A camada de Tecnologia de médio prazo para os ácidos do Grupo 2 na Figura 15 não demonstra grande diversidade de Matérias-primas e de Processos associados à bioconversão. Apenas 5 instituições com 4 ou mais (pedidos de) patente foram associadas aos ácidos 5 ácidos, sendo a maioria desenvolvedoras de soluções tecnológicas em biotecnologia (enzimas, processos) alinhado à química de renováveis. Em comum têm o desenvolvimento de microrganismos geneticamente modificados, capazes de converter monossacarídeos ou resíduos lignocelulósicos até o ácido de interesse.

A DSM novamente é a empresa mais atuante e de maior SP acerca dos ácidos do Grupo 2, atuando em pesquisas sobre os ácidos acrílico e maleico. A análise dos documentos de patente pertencentes ao portfólio desta empresa, revela processos de agregação de valor a pentoses, oriundas da biomassa lignocelulósica, conforme discutido e apresentado anteriormente para os ácidos do Grupo 1. A estratégia da empresa Codexis é a mesma, observada a menor pontuação e a atuação pontual no ácido acrílico. A Verdezyne, por sua vez, não apresenta perspectivas de evolução no momento, em decorrência do encerramento das atividades em 2018 e da ausência de interessados nos ativos de propriedade intelectual da empresa. Foi mantida no Mapa em razão ao seu relevante portfólio de patentes. Resta assim, a Genomatica e o interesse desta empresa na produção da poliamida renovável, da qual o ácido adípico faz parte.

Esse cenário pouco otimista é agravado se comparado aos valores de SP do portfólio de patente dessas empresas com as do Grupo 1, o baixo número de Atores, indicando pouco interesse tanto da indústria quanto de instituições de pesquisa e desenvolvimento, especialmente Universidades.

Em contrapartida, o desenvolvimento de tecnologias resultantes em novas Aplicações ou na manutenção de pré-existentes favorece o mercado dos ácidos do Grupo 2, no horizonte de 5 a 10 anos (Figura 15). Essas tendências, reveladas pelo método de Sinais, apresentadas no Anexo A e discutidas no item 6.2.2, indicam a renovação tecnológica de mercados em que esses ácidos estão consolidados, destacadamente fármacos, tintas e revestimentos e, principalmente, polímeros, que por sua vez, são responsáveis pelos Sinais Fortes Emergentes associados aos seguintes ácidos:

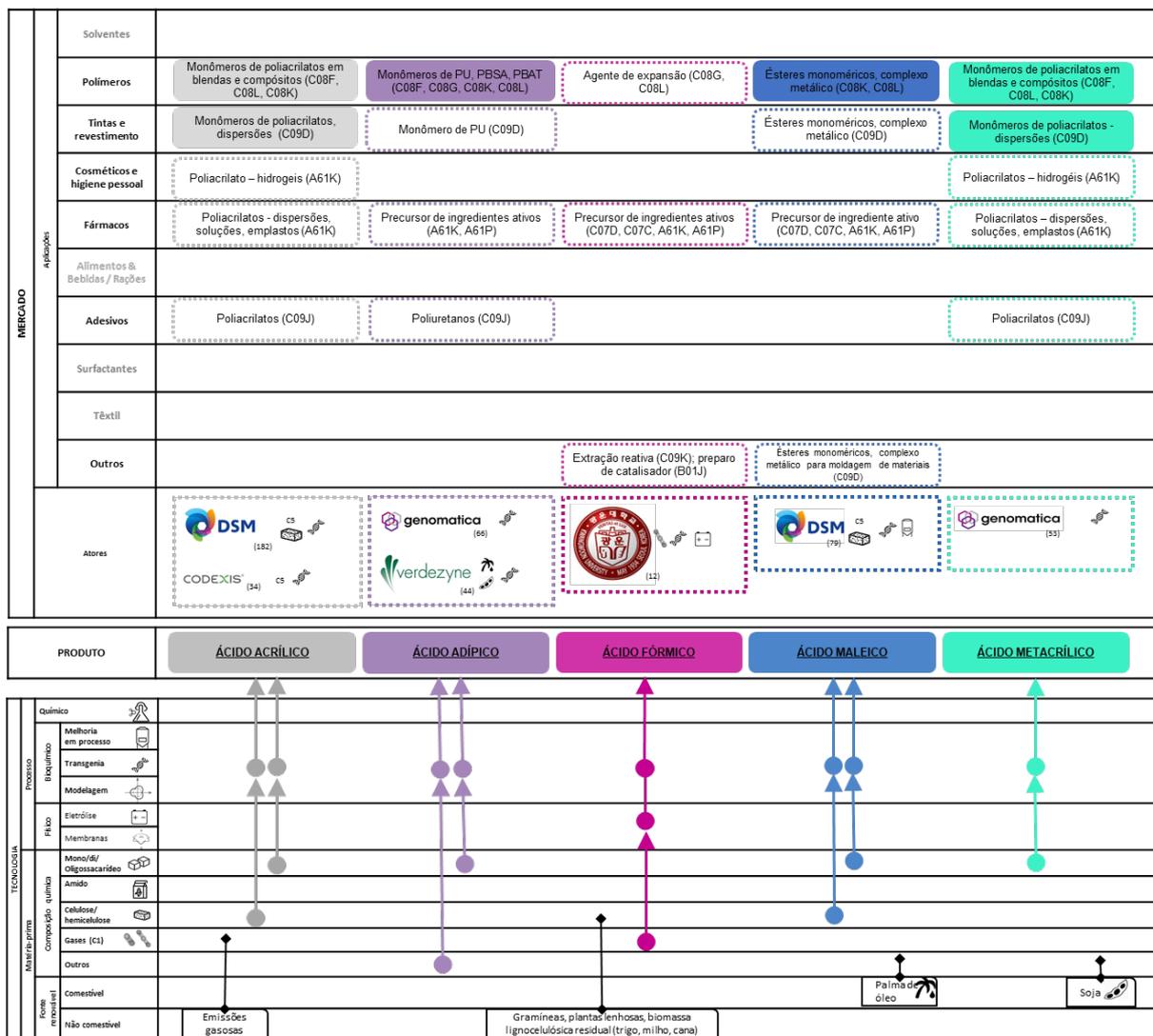


Figura 15: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 2, a MÉDIO PRAZO.

- Ácidos acrílico e metacrílico: como monômero de polímeros, associados a blendas e compósitos, para uso diverso, mas especialmente para tintas e revestimentos;
- Ácido adípico: como monômero para polímeros com características biodegradáveis, como PBAT e PU;
- Ácido maleico: como éster monomérico, complexado com metais para promover a inserção do metal na matriz polimérica.

6.3.2.3. Longo Prazo

Nenhum dos ácidos do Grupo 2 apresentou iniciativas consistentes, ou seja, instituições, com quatro ou mais publicações, relacionadas à pesquisa científica da produção do ácido a partir de matéria-prima renovável e bioconversão. Desta forma, a camada de Tecnologia e a subcamada de Atores do Mapa da Figura 16 encontram-se vazias.

As tendências para as novas Aplicações reveladas pelo método de Sinais (Anexo A e item 6.2.2) também demonstram baixa renovação tecnológica no horizonte de >10 anos (Figura 16). Apesar do crescimento de publicações científicas identificado na Etapa 1 (item 6.1.2) demonstrar crescimento pronunciado acerca de pesquisa científica relacionada aos ácidos do Grupo 1, a diversificação de temas resultou em poucos Sinais, resultando assim na diminuição das Aplicações constatadas anteriormente para os horizontes de curto e médio prazos (Figura 15 e Figura 16, respectivamente). Os quatro Sinais Fortes apresentados na Figura 16, revelam desenvolvimento relevante nos seguintes ácidos:

- Ácidos acrílico, adípico e metacrílico: polímeros, pautado em princípios de composições poliméricas menos agressivas ao meio ambiente, na forma de hidrogéis para os ácidos acrílico e adípico (Sinais Fortes Estáveis) ou polímeros biodegradáveis, a exemplo do PBAT associado ao ácido adípico (Sinal Forte Emergente).
- Ácido fórmico: como um dos componentes em baterias ou células de energia (Sinal Forte Estável).
- Ácido maleico: como coformador de fármacos, em especial o fármaco maleato de timolol (Sinal Forte Estável).

MERCADO	Aplicações	Solventes				
		Polímeros para plásticos e resinas	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 2px;">Monômero para poliacrilatos - dispersões, hidrogéis</div> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 2px;">Monômero para PBAT</div> <div style="border: 1px dashed gray; padding: 2px;">Monômero para poliacrilatos - dispersões, hidrogéis</div> </div>			
		Tintas e revestimento				
		Cosméticos e higiene pessoal				
		Fármacos	<div style="border: 1px dashed gray; padding: 2px;">Precursor de ingrediente ativo - maleato de timolol</div>			
		Alimentos & Bebidas / Rações				
		Adesivos				
		Surfactantes				
		Têxtil				
		Outros	<div style="border: 1px dashed gray; padding: 2px;">Energia - produção de baterias</div>			
Atores						
PRODUTO		ÁCIDO ACRÍLICO	ÁCIDO ADÍPICO	ÁCIDO FÓRMICO	ÁCIDO MALEICO	ÁCIDO METACRÍLICO
TECNOLOGIA	Matéria-prima	Composição química	Químico			
			Processo	Requerido	<ul style="list-style-type: none"> Melhoria em processo Transgenia Modelagem 	
				Eixo	Eletroise <td>Membranas </td>	Membranas
					Mono/di/ oligossacarídeo	
			Forma molecular	Comestível		
				Não comestível		
				Outros		
			Amido			
			Celulose/hemicelulose			
			Gases (C1)			

Figura 16: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 2, a LONGO PRAZO.

6.3.3. Grupo 3

Ao passo que nos Grupos 1 e 2 abordou-se produtos de mercados estabelecidos e bem definidos, neste Grupo serão abordados os ácidos cujos mercados são pouco desenvolvidos ou pequenos, não ultrapassando algumas poucas centenas de toneladas por ano. Se por um lado essa transição de *commodities* para a química de especialidades ou química fina agrega valor ao preço do produto, pequenos volumes tendem a fragmentar o mercado em pequenos fabricantes, em negócios do tipo “*taylor-made*”, produzidos em plantas multipropósito, sob encomenda, o que dificulta a identificação dos fabricantes, das capacidades produtivas e das rotas de produção.

6.3.3.1. Presente a Curto prazo

Não existem iniciativas em escala (semi-)industriais acerca da bioconversão de matérias-primas renováveis até os ácidos deste Grupo, em grande escala. Foram identificados fabricantes de pequenas quantidades, para a química fina ou ensaios laboratoriais. Contudo essa proposta está distante do propósito deste trabalho, cujo intuito é identificar iniciativas para o atendimento de demandas volumétricas maiores, acima de milhares de toneladas por ano, capazes de substituir direta ou indiretamente o mercado atualmente ocupado pelos produtos petroquímicos. Assim, esses fabricantes serão desconsiderados. Como consequência, a camada de Tecnologia e a Subcamada de Atores no Mapa da Figura 17 estão vazias.

Dada a grande especificidade desses produtos e o uso como componente na formulação de químicas de especialidades, naturalmente, as Aplicações associadas a esses ácidos são menos evidentes ou mais escassas, se comparado aos demais ácidos dos Grupos 1 e 2. Naturalmente, a camada de Mercado do Mapa da Figura 17 contém poucas aplicações, concentradas em medicamentos ou alimentos funcionais. As quantidades mássicas produzidas anualmente raramente estão disponíveis, e os poucos registros encontrados sugerem que os volumes produzidos anualmente não superam poucas toneladas por ano (BRAGA; FERREIRA; ALMEIDA, 2020).

MERCADO		PRODUTO						
Autosséps	Solventes							
	Polímeros	Monômero - poliéster						
	Tintas e revestimento							
	Cosmético e higiene pessoal							
	Fármacos e Dispositivos Médicos				Precursor de insumo farmacêutico ativo			
	Alimentos/Rações	Suplemento					Suplementos	
	Outros							
Ativos								
		ÁCIDO 2-CETOGLUTÁRICO	2,3-FDCA	ÁCIDO GLICÉRICO	ÁCIDO 3-HB	ÁCIDO 4-HB	ÁCIDO 3-HP	ÁCIDO PIRÚVICO
TECNOLOGIA	Químico	Melhoria em processo						
		Transgenia						
		Modelagem						
	Físico	Eletoquímica						
		Membranas						
		Monofil e Oligossacarídeos						
	Compostos de Polímeros	Amido						
		Celulose/ hemicelulose						
		Gases (C1)						
	Ferro	Outros						
		Comestível						
		Não comestível						

Figura 17: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 3, a CURTO PRAZO..

6.3.3.2.Médio prazo

Glicose, xilose, glicerol e insumos lignocelulósicos consistem as Matérias-primas propostas como substratos dos processos fermentativos para a obtenção dos ácidos do Grupo 3, na projeção a médio prazo (5 a 10 anos), conforme mostra a Figura 18.

Esses insumos devem compor Processos, em desenvolvimento na indústria e instituições de pesquisa, relacionados especialmente à transgenia de microrganismos e melhoria de processos. Neste Grupo, nota-se um evento não verificado anteriormente em outros Grupos: a bioconversão como Sinal Forte Emergente, nos ácidos 2-cetoglutárico, 3-hidroxi propiônico e pirúvico. Isso coloca o desenvolvimento desses bioprocessos como as áreas tecnológicas mais relevantes em relação a esses ácidos.

Os Atores são empresas e instituições de pesquisa e desenvolvimento. Exceto pela *Jiangnan University* que surge associada aos ácidos 2-cetoglutárico e pirúvico, não há instituições associada a mais de um dos ácidos neste grupo. A julgar pela quantidade e pontuação em patentes (SP) atribuída ao conjunto de Atores, o ácido 3-hidroxi propiônico é o ácido mais relevante deste grupo. Além disso, nota-se o interesse exclusivo empresarial, pois todos os Atores com quatro ou mais (pedidos de) patentes acerca da bioconversão são indústrias.

Considerando essas bases fornecidas pelos documentos de patentes, em termos de Matérias-primas, Processos e Atores, as seguintes perspectivas são traçadas, a médio prazo, por Produto:

- **Ácido 3-hidroxi propiônico:** o ácido mais relevante sob o aspecto industrial, acumula o maior número de Atores e SP. O desenvolvimento tecnológico da bioconversão de fontes renováveis derivados de resíduos lignocelulósicos, dentre eles a xilose, coloca grandes empresas, entre elas produtoras ou consumidoras do ácido acrílico petroquímico, como a DuPont, Samsung Electronics e Nippon Shokubai, a frente nessa direção.
- **Ácidos 2-cetoglutárico e pirúvico:** os esforços em bioconversão resultantes em (pedidos de) patente são evidências do progresso na bioconversão na pesquisa aplicada, mas a contribuição desses poucos Atores, com baixos valores de SP, com estratégias distintas, não permite inferir sobre tendências a médio prazo.

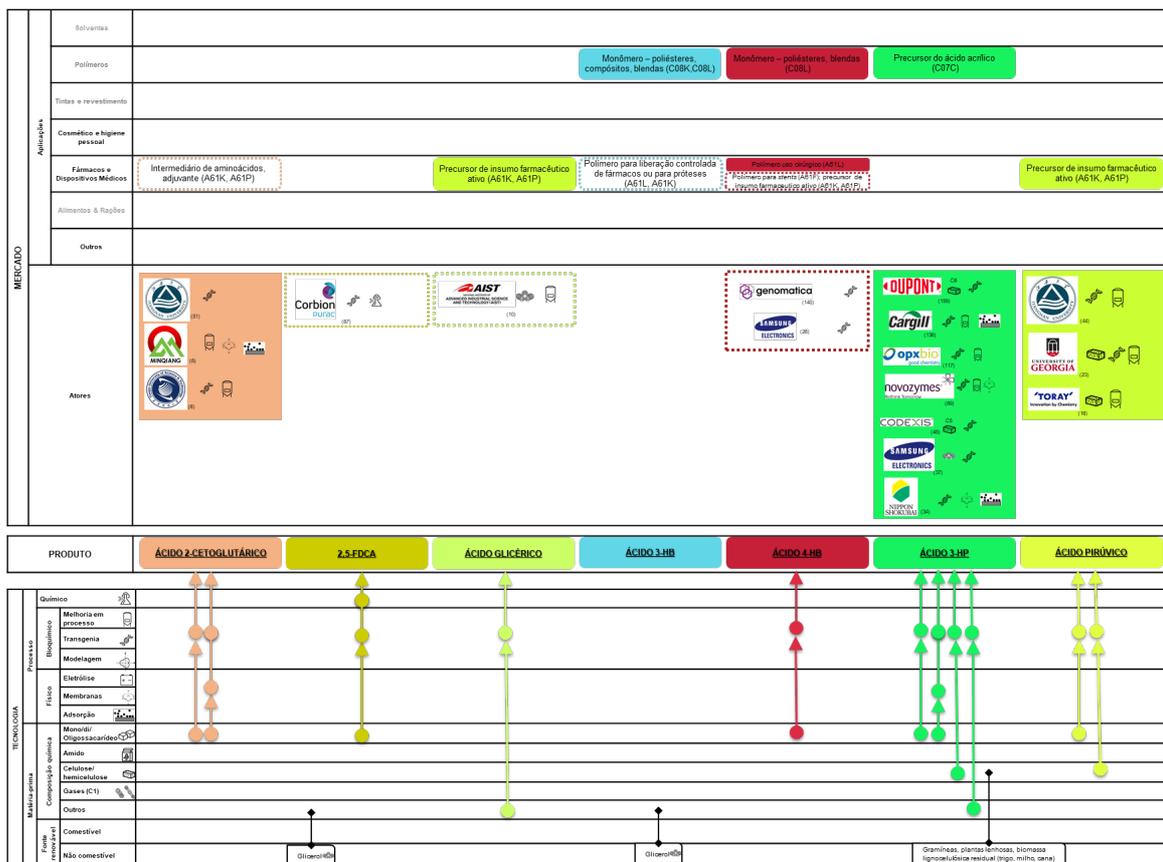


Figura 18: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 3, a MÉDIO PRAZO.

- Ácidos 2,5-FDCA, glicérico, 4-HB: iniciativas isoladas e baixa pontuação não permitem inferir tendências acerca da bioconversão desses ácidos.
- Ácido 3-HB: a ausência de instituições com 4 ou mais (pedidos de) patentes, indica a médio prazo o baixo interesse acerca de tecnologias associadas à bioconversão de matérias-primas renováveis até esse ácido.

Em termos de Aplicações (Figura 18), a presença de Sinais Fortes, revelados no Anexo A e discutidos no item 6.2.3 deste trabalho, indica um cenário favorável para a maioria dos ácidos a médio prazo, com fortalecimento ou crescimento de áreas tecnológicas associadas. Por ácido, esses Sinais revelam o seguinte:

- Ácidos 3-HB, 4-HB e 3-HP: Sinal Forte Emergente em polímeros, sendo o 3-HB e 4-HB na forma de PHA para dispositivos médicos ou preparações farmacêuticas; e o 3-HP como precursor do ácido acrílico. Nesse sentido, embora na forma polimérica os hidroxibutiratos encontrem um mercado em ascensão, a possibilidade de síntese direta, *in vivo*, dos PHAs como o PHBV, P4HB, p(3HB-co-4HB), por uma ampla gama de microrganismos, reduz a importância da produção dos monômeros para a polimerização subsequente por outros processos. Esse fato pode ser a razão pela qual embora o polímero seja um Sinal Forte, há um número insignificante de Atores associados à produção do ácido.
- Ácidos pirúvico e glicérico: Sinal Forte Emergente do ácido como precursor de fármacos.
- Ácido 2-cetoglutárico: Sinal Forte Estável como preparo de aminoácidos, com aplicações na indústria farmacêutica.

6.3.3.3. Longo prazo

Glicerol e monossacarídeos, principalmente pentoses, serão Matérias-primas que ganharão importância a longo prazo para os ácidos deste Grupo (Figura 19). As bases das publicações analisadas, para promover o consumo ou metabolização desses substratos até os ácidos de interesse, consistem na descrição dos Processos de modificação genética, especialmente de bactérias.

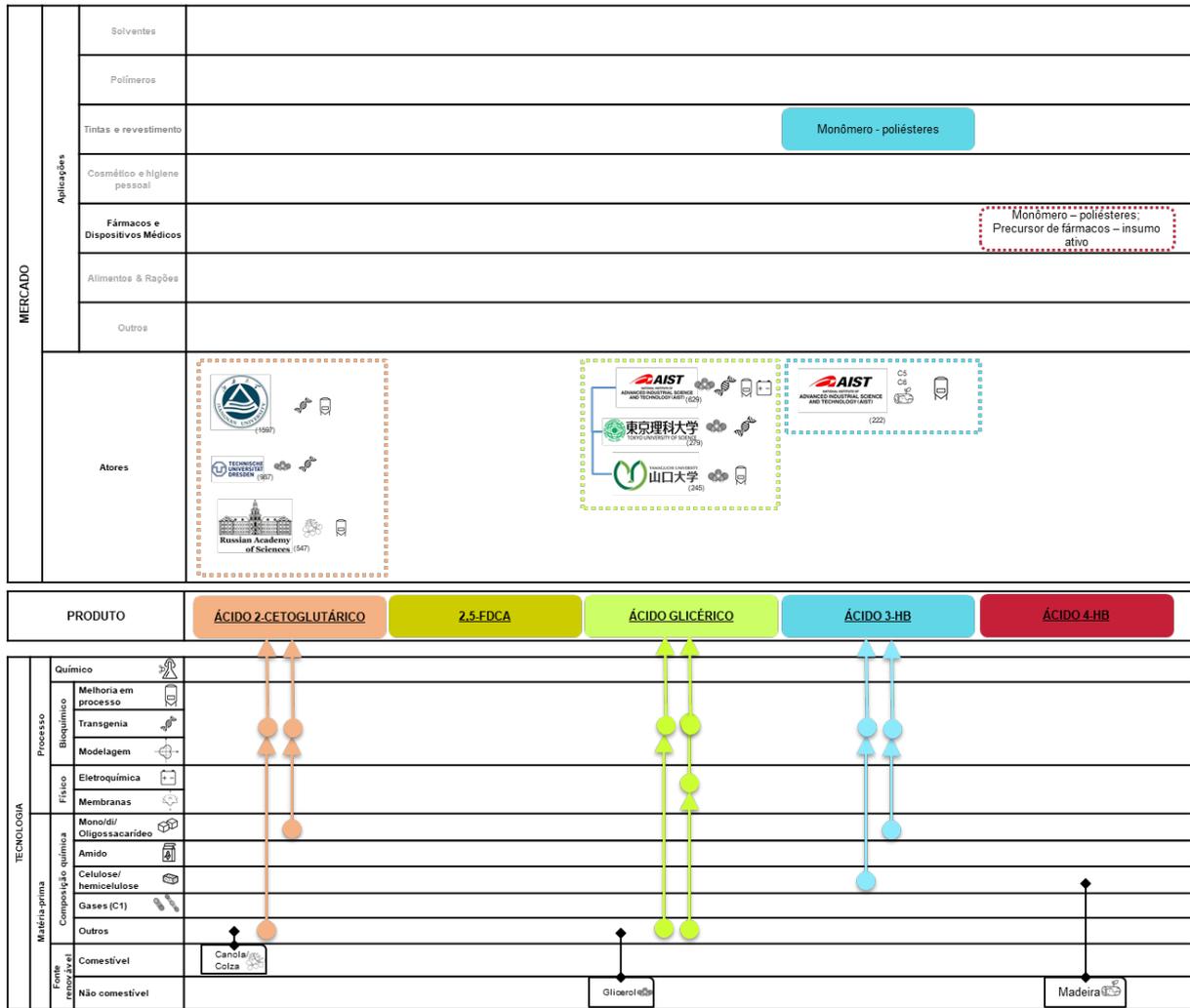


Figura 19: Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 3, a LONGO PRAZO.

MERCADO	Aplicações	Solventes	
		Polímeros	
		Tintas e revestimento	
		Cosmético e higiene pessoal	
		Fármacos e Dispositivos Médicos	
		Alimentos & Rações	
		Outros	
	Atores		

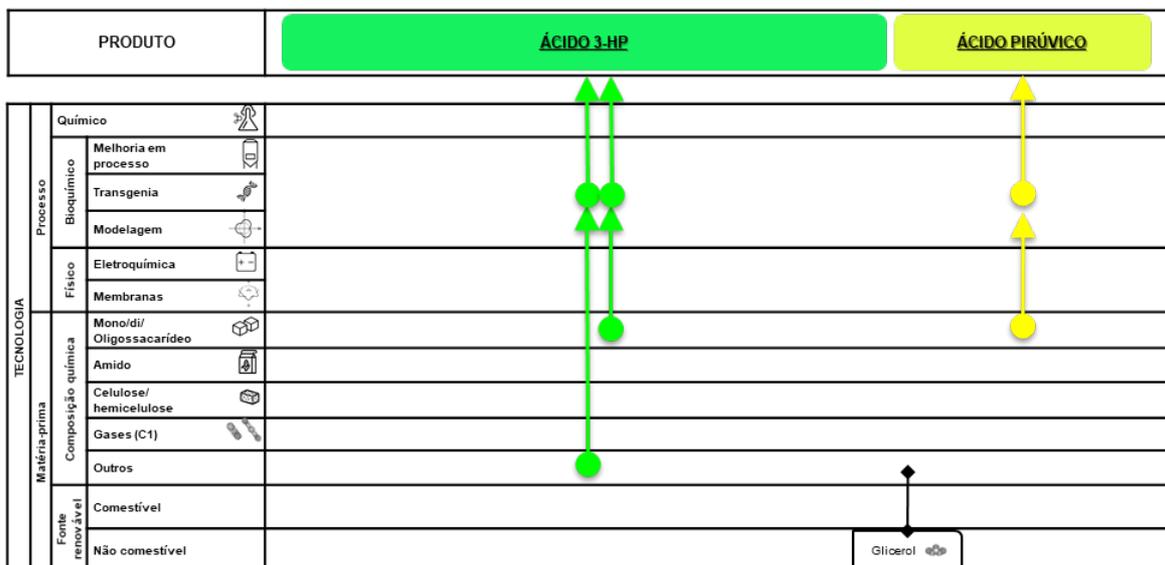


Figura 19 (cont.): Mapa de Rotas Tecnológicas dos ácidos pertencentes ao Grupo 3, a LONGO PRAZO.

Os Atores são exclusivamente Universidades e centros de pesquisa, entre os quais novamente destaca-se a atuação da *Jiangnan University* em pesquisas científicas acerca dos ácidos 2-cetoglutárico e pirúvico, e o *National Institute of Advanced Industrial Science and Technology – AIST* acerca dos ácidos glicérico e 3-HB.

O ácido 3-HP mantém a superioridade absoluta em relação aos demais ácidos, em número de Atores e respectivas SC (Figura 19), de modo semelhante ao constatado a médio prazo (Figura 18). Além serem Universidades ou centros de pesquisa, a principal semelhança entre esses Atores, é a estratégia do uso do glicerol como substrato primário ou secundário, associado ou não à glicose. Para tornar isso possível, a engenharia genética ou metabólica é usada em favor dessa transformação. Estratégia semelhante, no que diz respeito ao uso do glicerol como substrato e a modificação genética de microrganismos, é empregada pelas instituições de origem japonesa para a obtenção do ácido glicérico.

As Aplicações projetadas para longo prazo no Mapa da Figura 19, revelam apenas dois Sinais Fortes para o horizonte de longo prazo. O Sinal Forte Emergente reside no uso do ácido 3-HB como monômeros de poliéster e o Sinal Forte Estável no uso do 4-HB em polímeros para a liberação controlada de fármacos ou como precursor de fármacos. Para os demais ácidos mapeados, não há áreas relevantes, resultado da pulverização das publicações científicas em outras temáticas diversas.

6.3.4. Considerações Parciais – Etapa 3

Nesta Etapa do trabalho prospectivo, traçou-se um panorama para os ácidos carboxílicos de maior relevância científica e tecnológica, por meio da conjugação dos resultados das Etapa 1 e 2 com o monitoramento tecnológico na *web*, em publicações científicas e em documentos de patente realizado nesta Etapa. O produto desse trabalho prospectivo em três etapas deu origem a nove Mapas de Rotas Tecnológicas, que permitiram a representação visual de uma alta densidade de informações sob a perspectiva presente até acima de 10 anos.

Os Atores que exercem atividade comercial, pesquisa aplicada ou pesquisa científica foram identificados e hierarquizados por meio de suas respectivas iniciativas de aumento de escala, pesquisa aplicada e científica nos períodos 0-5, 5-10 e mais que 10 anos. Esses Atores, pertencem a diferentes ramos de atuação da área industrial ou exclusivamente de pesquisa, *startups* e multinacionais. Independentemente do porte, esses Atores podem ser divididos nas seguintes categorias:

- Fabricantes: empresas que exercem atividade de produção, por bioconversão bioquímica, dos ácidos, e buscam por melhorias em seus processos. São elas: Lanzatech (ácido acético); DSM (ácido ascórbico); Cofco, RZBC, HSCA (ácido cítrico); Corbion, Cargill e Henan Jindan (ácido láctico); e Corbion/BASF (ácido succínico).
- Ingressantes: empresas que não possuem o ácido de base biológica obtido por bioconversão em seu catálogo de produtos comerciais, mas que têm interesse direto por meio da inclusão no portfólio ou como usuárias do ácido em seus produtos de linha, geralmente materiais, como por exemplo, Toyota, Hyundai, Samsung.
- Desenvolvedoras de soluções tecnológicas em biotecnologia: instituições cujo interesse axial está no desenvolvimento de microrganismos, proteínas, enzimas ou processos associados. Podem ser divididas em duas subcategorias: empresas (indústrias, *startups*) e instituições de pesquisa e desenvolvimento (Universidades, centros de pesquisa). A primeira desenvolve atividade produtiva e comercial desses insumos, a exemplo da DSM, Codexis; a segunda depende do licenciamento da tecnologia para transferi-la ao setor produtivo, sendo as Universidades ou centros de pesquisa no geral os exemplos mais presentes.

Em termos geográficos, constata-se que no momento atual até um horizonte de 5 anos, as instituições que realizam pesquisa e desenvolvimento acerca dos ácidos de base biológica – assim como de outros produtos de base biológica - concentram-se na Europa e Estados Unidos da América, enquanto que as que efetuam a produção situam-se na Ásia (tipicamente a China). Esses é um perfil deveras consolidado e amplamente difundido, graças ao mapeamento recorrente dessas atividades nessas regiões e continentes (BIOTECHNOLOGY INNOVATION ORGANIZATION, 2016; E4TECH/UK, 2016; NATTRASS et al., 2016). Contudo, os Mapas produzidos Etapa revelam uma base tecnológica no âmbito científico e aplicado em formação Ásia, especialmente na China e Coreia do Sul, o que poderá tornar essas regiões centros de referência em desenvolvimento de tecnologia, não apenas por sua capacidade produtiva.

O contexto do passado recente para esses ácidos tem sido instável e de muito risco para os ingressantes. Se por um lado, a última década foi marcada pela entrada de grandes empresas tradicionalmente petroquímicas, criação de *startups*, estabelecimento de parcerias (*joint ventures*) e criação de empresas de capital de risco (*venture capital*), por outro lado, nos últimos anos muitos dessas grandes empresas deixaram o negócio, as *startups* foram adquiridas e não se teve notícia da evolução da pesquisa pelos adquirentes, *joint ventures* foram dissolvidas e o saldo é de poucos remanescentes (BELÉM; BRAGA; ALMEIDA, 2020). Apesar disso, muitas *startups* que encerraram suas atividades, tiveram seus ativos tangíveis e intangíveis adquiridos. São exemplos desses casos de interface com a bioconversão: a Myriant

adquirida pela GC Innovation; a Bioamber, pela LCY; a SynataBio e a Coskata pela True North Eyes.

Por meio da análise das estratégias individuais dos Atores, traçou-se as tendências acerca do desenvolvimento da bioconversão até os ácidos dos Grupos 1, 2 e 3. Essas tendências são sustentadas por quatro pilares:

- Biomassa renovável: embora a glicose, sacarose, frutose e amido ainda sejam as bases para os processos atuais, os resíduos agroindustriais deverão, a médio ou longo prazos, complementar ou substituir esses insumos tradicionais. O tipo de insumo pode variar, a depender do processo e do ácido almejado, porém os mais prováveis são pentoses (xilose, principalmente) e glicerol. O primeiro, proveniente da hemicelulose e o segundo proveniente da produção de biodiesel. A diversificação, contudo, deverá acontecer gradualmente, a médio prazo, inicialmente para os ácidos succínico e láctico e, posteriormente, a longo prazo para os demais ácidos. Os óxidos de carbono (dióxido e monóxido de carbono), por sua vez, demonstram ser mais relevantes a curto e médio prazo para ácidos de cadeia menor sem substituição na cadeia carbônica (e.g. acético, butírico).
- Engenharia genética e metabólica: modificações genéticas de fungo, leveduras e bactérias para aumento de rendimento e produtividade, tolerância ao ácido e flexibilidade de consumo ou metabolização de diferentes substratos (geralmente açúcares C5 e C6). Estratégia adotada em todos os ácidos, mais evidente a médio e longo prazos, mais acentuado para os ácidos succínico e láctico - em razão da frequência - e menos acentuado para o ácido cítrico.
- Processos fermentativos ou enzimáticos: otimização do processo fermentativo alterando parâmetros operacionais, como aeração, valor de pH; composição do meio de cultura, como misturas de substratos; design de reatores rumo ao processo contínuo, fazendo uso de membranas, leitos fixos; processos eletroquímicos para potencializar a ação dos microrganismos.
- *Downstream*: processo físicos de purificação e concentração do produto, principalmente via adsorção do produto em suportes especiais, troca de contra-íons dos carbonatos (forma de sal do ácido), processo de cristalização.

Essas abordagens demonstram o alinhamento e as respostas às demandas apontadas para remover os principais obstáculos no caminho da bioeconomia: altos custos de produção e redução da complexidade logística de matéria-prima de biomassa, tecnologias pouco eficientes, baixa competitividade de bioprodutos comparativamente aos petroquímicos e um mercado limitado e instável (GUO; SONG, 2019; SPEKREIJSE et al., 2019).

Os fatores técnicos listados acima são, de fato, determinantes para a viabilidade dos produtos de base biológica, porém o sucesso ou o fracasso dessas iniciativas dependem de inúmeros outros aspectos de cunho ambiental, político, social e econômico amplamente explorados em muitas obras científicas modernas (BIO-TIC, 2014; OECD, 2018; PANDEY et al., 2015; STAR-COLIBRI, 2011; VAZ-JR, 2017). O sucesso da bioconversão está fundamentalmente condicionado ao desenvolvimento da cadeia de valor da biomassa residual, desde a sua produção, coleta, armazenamento, distribuição, suprimento contínuo e pré-tratamento. Essas etapas são determinantes não só para a ininterruptão do processo produtivo, mas principalmente no custo do produto entregue ao consumidor final e, por conseguinte, a adesão dele ao produto de base biológica.

Sob o aspecto técnico, os ácidos de base biológica que mais se destacam sejam pela recorrência nas três fontes de informação (notícias de *web*, publicações científicas e documentos de patente) ou pela evolução nos três estágios avaliados (industrial, pesquisa aplicada, pesquisa científica) são os seguintes, por grupo:

- Grupo 1: processos de bioconversão possuem bases comerciais ou industriais estabelecidas em maior ou menor grau, conseqüentemente as iniciativas industriais são mais abundantes. Esta Etapa demonstrou que esses processos estão se renovando recentemente, por meio da pesquisa científica e aplicada, já no contexto da biotecnologia moderna. Os casos em que isso acontecerá de forma mais acelerada e efetiva são os do ácidos lático e succínico, enquanto que para o cítrico não são esperadas grandes mudanças no processo secular, além de meros ajustes no processo pré-existentes.
- Grupo 2: os ácidos de origem petroquímica têm maior demanda e uma alternativa renovável poderia ser prontamente absorvida na cadeia produtiva atual, dispensando a alteração de processos produtivos pré-existentes. Por esta mesma razão, a demanda ou interesse por esses produtos *drop-in* são os mais impactados pela variação do preço do petróleo, o que os coloca em posição frágil em relação aos demais Grupos. Diante das iniciativas pontuais e pouco expressivas (em relação a SC e SP) constatou-se nesta Etapa, que não há espaço para a bioconversão para os ácidos deste Grupo em um horizonte de 10 anos. A melhor situação é a do ácido acrílico, produzido por processo híbrido, via ácido 3-HP do Grupo 3.
- Grupo 3: a alta pulverização de Atores de pequeno porte (fabricantes e desenvolvedoras) dificultam a identificação deles neste mercado. Neste Grupo, o destaque a médio e longo prazos é o ácido 3-HP, em razão do vínculo do ácido acrílico (Grupo 2) e eminente evolução tecnológica, demonstrada pela alta incidência na pesquisa aplicada e científica.

O maior número de iniciativas concentra-se, portanto, em produtos com processos de bioconversão estabelecidos. Este fato demonstra que embora sejam muitas e diversas as propostas de projetos e iniciativas industriais associadas a renováveis, a indústria tem se mostrado cautelosa, não apenas investindo em produtos que tem mercado garantido, mas dividindo custos e responsabilidades do negócio por meio do estabelecimento de parcerias, *joint ventures* ou *venture capitals*.

Apesar dos produtos de base biológica serem considerados viáveis tanto pelo aspecto técnico quanto econômico, especialmente se integrados ao conceito de biorrefinaria (FIORENTINO; RIPA; ULGIATI, 2017; STRAATHOF; BAMPOULI, 2017), atualmente, na Europa onde há o maior interesse e mercado consumidor, os produtos químicos de base biológica restringem-se a nichos de mercado e respondem por apenas 0,3% dos produtos químicos de plataforma (*bio-based platform chemicals*), embora a projeção de crescimento anual seja 10% (SPEKREIJSE et al., 2019).

O resultado desta Etapa demonstra que a necessidade de redução da dependência de fontes fóssil vem impulsionando novas iniciativas no âmbito industrial, na produção científica e aplicada. A curto prazo, exceto para as empresas estabelecidas no ramo, isso acontece de forma cautelosa, diante da fragilidade de mercado para os produtos de base biológica frente aos petroquímicos. A médio prazo, contata-se um cenário otimista, para os Grupos 1 e 3, resultado do aumento de número de Atores Fabricantes e Ingressantes de tecnologias com aplicação industrial associadas. A longo prazo, as expectativas para os três Grupos são a diversificação e flexibilidade de matérias-primas, ampliando as possibilidades de substratos para fermentação em uma ampla variedade de culturas agrícolas e, principalmente, resíduos (agroalimentar ou resíduos urbanos, subprodutos agrícolas).

7. CONCLUSÕES GERAIS

7.1. Sobre o método

Esta tese teve como propósito desenvolver um método semi-quantitativo de mapeamento tecnológico. Para tanto, o contexto dinâmico e de *Big Data* dos ácidos carboxílicos renováveis, obtidos por bioconversão, foram usados como estudo de caso. Levando-se em consideração esses aspectos e os resultados obtidos, conclui-se que:

- A produção científica e patentária, como indicador da importância científica e tecnológica, pode ser empregada como fator para hierarquização de tecnologias (produtos ou processos);
- O método de Sinais desenvolvido permite inferir sobre tendências tecnológicas, empregando as palavras-chave de publicações científicas e as Classificações Internacionais de patentes;
- A análise quantitativa, por pontuação da produção científica e patentária, prioriza atores com atividade de pesquisa aplicada e científica mais relevantes em um dado período de tempo, contudo, a identificação das estratégias requer análise qualitativa dos dados e informações;
- Mapas de Rotas Tecnológicas inéditos podem ser construídos, integrando características essencialmente distintas como mercado e tecnologia conjugando informações provenientes do método de Sinais e da priorização dos Atores.

Por fim, da forma como apresentado, o Mapa de Rotas Tecnológicas dá suporte tanto ao especialista, quanto ao gestor, por indicar as aplicações, processos e matérias-primas mais promissores nos horizontes de curto, médio e longo prazos. Ao especialista, pode indicar oportunidades, desafios e mercados de cada um dos ácidos objeto de seu trabalho de pesquisa. Ao gestor, subsidia a tomada de decisão sobre onde investir recursos e esforços.

7.2. Sobre os ácidos

Existe um grande número de ácidos carboxílicos passíveis de serem obtidos pela conversão de matérias-primas renováveis. Este trabalho analisou uma amostragem de 68 ácidos com cadeia de até seis carbonos, considerados mais relevantes sob os aspectos técnico e comercial, segundo informações recuperadas na literatura recente.

Os Mapas de Rotas Tecnológicas elaborados por meio do método desenvolvido neste trabalho permitem as seguintes conclusões acerca desses ácidos:

- A renovação tecnológica mais eminente acontecerá para os ácidos cujos processos de bioconversão industriais estão estabelecidos (Grupo 1), em virtude do maior número e importância das iniciativas projetadas para curto, médio e longo prazos nos Mapas de Rotas Tecnológicas. Essa renovação acontecerá na diversificação de matérias-primas e na modificação genética de microrganismos, especialmente para a produção dos ácidos láctico, succínico e cítrico.
- A situação dos ácidos butírico, caproico, isobutírico, isovalérico, propiônico, succínico e valérico no Grupo 1 é instável, pois a maior parte encontra-se em escala semi-industrial e as iniciativas industriais o ácido succínico ainda são altamente impactadas pelas oscilações do preço do petróleo.
- Não há perspectivas de produção dos ácidos do Grupo 2 por bioconversão em um horizonte de aproximadamente 10 anos.
- A produção de polímeros biodegradáveis pode ser a responsável pela renovação tecnológica em termos de aplicações para alguns ácidos, como o adípico, succínico, 3-HB, 3-HV e 4-HB. No caso dos hidroxíácidos esse mercado em emergência pode ter menos impacto na produção do ácido, uma vez que a bioconversão pode levar diretamente ao polímero.

7.3. Sobre as limitações da pesquisa

Qualquer uma das inúmeras e diversas ferramentas prospectivas disponíveis para estudos de futuro possuem vantagens e desvantagens e o condutor do estudo deve, diante dos recursos (tempo, financeiro e humanos) e do escopo definido optar pela técnica mais adequada. Os métodos quantitativos *per se* são alvos de críticas, por ser pautado em evidências desconsiderar a opinião, interação e criatividade. Superada essa questão, por meio da introdução de um trabalho analítico na elaboração do Mapa de Rotas Tecnológicas, as limitações deste trabalho estão diretamente associadas com as fontes de informações empregadas:

- *Web*: não fornece detalhes do processo produtivo; pode supervalorizar as qualidades do processo; quem mais promove pode dar a falsa impressão de ter processos melhores sucedidos enquanto que empresas cujos sites estão em outra língua diferente do inglês podem passar despercebidas; informação não está estruturada, requerendo assim mineração (*time consuming*).

- Patentes: faixas de reivindicação dificultam a identificação da condição ótima ou preferencial; instituições com maior poder econômico podem estender os domínios da proteção para outros territórios
- Publicações científicas: caráter menos comercial; acentuado caráter de explicar fenômenos, sem correlação com o atendimento de determinada demanda.
- Sinais: especialmente os fracos podem ser meros ruídos que em um intervalo de tempo, por razões meramente quantitativas se tornaram significantes. Tecnologias com baixas contagens não permitem inferir sobre tendências.

Além disso, não se desconsiderar incerteza fundamental de todo e qualquer trabalho prospectivo: indisponibilidade de informações sobre o futuro. Simplesmente porque elas não existem.

7.4. Sobre a continuidade da pesquisa

O método aqui desenvolvido será empregado e otimizado em novos projetos de pesquisa no âmbito da Embrapa Agroenergia. De fato, o mapeamento tecnológico de produtos renováveis, empregando o método aqui desenvolvido, está em andamento com a temática de álcoois com até 6 carbonos na cadeia carbônica, sob o escopo do Observatório de Tendências em Biocombustíveis e Bioprodutos da Embrapa Agroenergia. Além dessa linha de condução, mas óbvia em razão de ser a reprodução do trabalho aqui desenvolvido, a temática de Sinais, associada às publicações científicas e patentes, é um campo de estudo que ainda tem muito espaço para ser explorado.

8. REFERÊNCIAS

AFYREN. **Afyren and Sudzucker reach long term deal to supply factory producing biobased organic acids.** Disponível em: <<https://afyren.com/en/sudzucker-factory-producing-biobased-organic-acids/>>. Acesso em: 3 ago. 2021.

ALMEIDA, J. R. M.; FAVARO, L. C. L.; QUIRINO, B. F. Biodiesel biorefinery: opportunities and challenges for microbial production of fuels and chemicals from glycerol waste. **Biotechnology for Biofuels**, v. 5, n. 1, p. 48–64, 2012.

ALONSO, S. L.; RENDUELES, M.; DÍAZ, M. Microbial production of specialty organic acids from renewable and waste materials. **Critical Reviews on Biotechnology**, v. 35, n. 4, p. 497–513, 2015.

ANHUI SEALONG BIOTECHNOLOGY CO. LTD. **Our new facility of fumaric acid will be ready for production soon.** Disponível em: <http://www.malicacid.cn/news_detail_en/id/31.html>. Acesso em: 14 dez. 2020.

ARAJI, N. et al. Synthesis of maleic and fumaric acids from furfural in the presence of betaine hydrochloride and hydrogen peroxide. **Green Chemistry**, v. 19, n. 1, p. 98–101, 2017.

ARESTA, M.; NOCITO, F.; DIBENEDETTO, A. What catalysis can do for boosting CO₂ utilization. In: **Advances in Catalysis**. [s.l.] Academic Press Inc., 2018. v. 62p. 49–111.

ASTM D6866-18. Standard test methods for determining the biobased content of solid, liquid, and gaseous samples using radiocarbon analysis. In: **Book of Standards**. West Conshohocken: ASTM International, 2018. v. 08.03p. 1–19.

ATASOY, M. et al. Bio-based volatile fatty acid production and recovery from waste streams: Current status and future challenges. **Bioresource Technology**, v. 268, p. 773–786, 1 nov. 2018.

BAIN & COMPANY. **Potencial de diversificação da indústria química brasileira.** Rio de Janeiro: [s.n.].

BARRETT, A. **Verdezyne is No More. Who will Buy Their Assets?** Disponível em: <<https://bioplasticsnews.com/2018/05/28/verdezyne-liquidation/>>. Acesso em: 30 ago. 2021.

BASSI, N. S. et al. O uso de estudos prospectivos na elaboração do planejamento estratégico de uma instituição científica-tecnológica brasileira. **Parcerias Estratégicas**, v. 18, n. 37, p. 173–192, 2015.

BAUMANN, I.; WESTERMANN, P. Microbial production of short chain fatty acids from lignocellulosic biomass: current processes and market. **BioMed Research International**, p. 15–31, 2016.

BECKER, J. et al. Top value platform chemicals: bio-based production of organic acids. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 36, p. 168–175, 1 dez. 2015.

BELÉM, D.; BRAGA, M.; ALMEIDA, J. R. M. **Análise evolutiva dos ácidos carboxílicos de base biológica na indústria internacional.** (S. Mendonça, T. F. C. Salum, Eds.)VI Encontro de Pesquisa e Inovação da Embrapa Agroenergia. **Anais...**Brasília: Embrapa, 2020Disponível em: <<https://www.embrapa.br/enpi/anais-todos>>. Acesso em: 18 out. 2021

BEREZINA, N.; MARTELLI, S. M. Bio-based polymers and materials. In: LIN, C.; LUQUE, R. (Eds.). **Renewable Resources for Biorefineries.** London: Royal Society of Chemistry, 2014. p. 1–28.

BHATIA, S. K.; YANG, Y. H. Microbial production of volatile fatty acids: current status and future perspectives. **Reviews in Environmental Science and Biotechnology**, v. 16, n. 2, p. 327–345, 1 jun. 2017.

BHUTTO, A. W. et al. Insight into progress in pre-treatment of lignocellulosic biomass. **Energy**, v. 122, p. 724–745, 2017.

BIDDY, M. J.; SCARLATA, C.; KINCHIN, C. **Chemicals from biomass: A market assessment of bioproducts with near-term potential**. Denver: National Renewable Energy Laboratory - USA, mar. 2016. Disponível em: <<https://www.nrel.gov/docs/fy16osti/65509.pdf>>.

BIGGADIKE, K. Fluticasone furoate/fluticasone propionate – different drugs with different properties. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 5, n. 3, p. 183–184, 2011.

BIO-TIC. **Overcoming hurdles for innovation in industrial biotechnology**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.bioeconomy-library.eu/wp-content/uploads/2019/11/BIO-TIC-Research-and-Development-Roadmap.pdf>>. Acesso em: 30 nov. 2021.

BIOAMBER INC. **BioAmber and Celexion announce exclusive licensing partnership**. Disponível em: <<https://www.prnewswire.com/news-releases/bioamber-and-celexion-announce-exclusive-licensing-partnership-117994484.html>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

BIOKING. **Bioking - About us**. Disponível em: <<http://www.biokingco.com/En/About>>. Acesso em: 12 ago. 2021.

BIOME BIOPLASTICS. **Industrial biotechnology**. Disponível em: <<https://biomebioplastics.com/industrial-biotechnology/>>. Acesso em: 20 ago. 2021.

BIOPLASTICS MAGAZINE. **BASF exits bio-acrylic acid partnership with Novozymes and Cargill**. Disponível em: <<https://www.bioplasticsmagazine.com/en/news/meldungen/20150202Cargill--Novozymes.php>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

BIOTECHNOLOGY INNOVATION ORGANIZATION. **Advancing the biobased economy**. Washington: [s.n.]. Disponível em: <https://www.bio.org/sites/default/files/BIO_Advancing_the_Biobased_Economy_2016.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2017.

BOMGARDNER, M. M. **BASF Joins Cargill And Novozymes On Process For Biobased Acrylic Acid**. Disponível em: <<https://cen.acs.org/articles/90/i35/BASF-Joins-Cargill-Novozymes-Process.html>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

BOMGARDNER, M. M. **Cargill gives biobased acrylic acid one more go**. Disponível em: <<https://cen.acs.org/business/biobased-chemicals/Cargill-gives-biobased-acrylic-acid/98/i20>>. Acesso em: 21 ago. 2021.

BONNOTTE, T. et al. Dehydration of Lactic Acid: The State of The Art. **ChemBioEng Reviews**, v. 5, n. 1, p. 34–56, fev. 2017.

BORSCHIVER, S.; SILVA, A. L. R. DA S. **Technology Roadmap: Planejamento estratégico para alinhar mercado-produto-tecnologia**. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2016.

BOUSSIE, T. R. et al. Synthesis of Adipic Acid Starting from Renewable Raw Materials. In: **Chemicals and Fuels from Bio-Based Building Blocks**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. p. 151–172.

BOZELL, J. J.; PETERSEN, G. R. Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy’s “Top 10” revisited. **Green Chemistry**, v. 12, n. 4, p. 539–554, 2010.

BRAGA, M. et al. **Estudo bibliométrico e análise de patentes acerca da produção de ácidos carboxílicos e álcoois a partir de açúcares, Parte 1: ácidos carboxílicos**. Brasília: Embrapa, 2021. v. 36

BRAGA, M.; DAMASO, M. C. T.; SANTOS, A. C. **A experiência da Embrapa Agroenergia com Métodos Prospectivos para Inteligência Estratégica de 2018 a 2020: estudo de caso da Plataforma Industrial de Açúcares C5 e C6**. Brasília: Embrapa, 2021.

BRAGA, M.; FERREIRA, P. M.; ALMEIDA, J. R. M. Screening method to prioritize relevant bio-based acids and their biochemical processes using recent patent information. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 15, n. 1, p. 231–249, set. 2020.

BREGONJE, M. Patents: A unique source for scientific technical information in chemistry related industry? **World Patent Information**, v. 27, n. 4, p. 309–315, dez. 2005.

BRIDGWATER, A. V.; CHINTHAPALLI, R.; SMITH, P. W. **Identification and market analysis of most promising added-value products to be co-produced with the fuels**. Aston: [s.n.]. Disponível em: <https://www.bioref-integ.eu/fileadmin/bioref-integ/user/documents/D2total__including_D2.1__D2.2__D2.3_.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2017.

BUSSINESS WIRE. **Myriant develops proprietary process to produce bio-acrylic acid**. Disponível em: <<https://www.businesswire.com/news/home/20120328005035/en/Myriant-Develops-Proprietary-Process-to-Produce-Bio-Acrylic-Acid>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

CAIRNS, T. C.; NAI, C.; MEYER, V. How a fungus shapes biotechnology: 100 years of *Aspergillus niger* research. **Fungal Biology and Biotechnology**, v. 5, n. 1, p. 1–14, 24 dez. 2018.

CALOF, J.; RICHARDS, G.; SMITH, J. Foresight, Competitive Intelligence and Business Analytics — Tools for Making Industrial Programmes More Efficient. **Foresight-Russia**, v. 9, n. 1, p. 68–81, 2015.

CAÑETE-RODRÍGUEZ, A. M. et al. Gluconic acid: Properties, production methods and applications—An excellent opportunity for agro-industrial by-products and waste biovalorization. **Process Biochemistry**, v. 51, n. 12, p. 1891–1903, 2016.

CAPELLI, S. et al. Bio-adipic acid production by catalysed hydrogenation of muconic acid in mild operating conditions. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 218, p. 220–229, dez. 2017.

CARGILL. **Cargill acquires OPX Biotechnologies' fermentation technology**. Disponível em: <<https://www.cargill.com/news/releases/2015/NA31794255.jsp>>. Acesso em: 21 ago. 2021.

CAVANI, F. et al. **Chemicals and Fuels from Bio-Based Building Blocks**. 1. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2016.

CCM DATA & BUSINESS INTELLIGENCE. **Weifang Ensign continues to expand citric acid capacity**. Disponível em: <<http://www.cnchemicals.com/Detail/Readonline.aspx?id=9064&type=n&cid=20879731182>>. Acesso em: 6 ago. 2021.

CCM DATA & BUSINESS INTELLIGENCE. **Production information of lactic acid in Musashino Chemical (China) Co., Ltd., 2014**. Disponível em: <http://www.cnchemicals.com/Product/ContentByte/t/160207-production_information_of_lactic_acid_in_musashino_chemical_china_co_ltd_2014.html>. Acesso em: 8 ago. 2021.

CGEE. **Química verde no Brasil: 2010-2030**. Brasília: MCT/CGEE, 2010.

CHAHAL, S. P.; STARR, J. N. Lactic Acid. In: **Ullmann's Encyclopedia of Chemical Engineering**. [s.l.] Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, 2006. p. 1–8.

CHAINCRAFT. **Chaincraft technology**. Disponível em: <<https://www.chaincraft.nl/technology/>>. Acesso em: 11 jan. 2021.

CHANCHETTI, L. F. et al. Technological forecasting of hydrogen storage materials using patent indicators. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 41, n. 41, p. 18301–18310, 2 nov. 2016.

CHANDOLIAS, K.; PARDAEV, S.; TAHERZADEH, M. J. Biohydrogen and carboxylic acids production from wheat straw hydrolysate. **Bioresource Technology**, v. 216, p. 1093–1097, 2016.

CHEMEUROPE. **Glycolic acid**. Disponível em: <https://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Glycolic_acid.html#_note-0/>. Acesso em: 19 ago. 2021.

CHEMICAL & ENGINEERING NEWS. **Renewable chemical maker Avantium tries for an encore performance**. Disponível em: <<https://cen.acs.org/business/biobased-chemicals/Renewable-chemical-maker-Avantium-tries/96/i24>>. Acesso em: 11 ago. 2021.

CHENGDU JINKAI BIOLOGY ENGINEERING CO. LTD. **Chengdu Jinkai**. Disponível em: <<http://www.jinkaibio.com/index.html>>. Acesso em: 11 ago. 2021.

CHOI, J. et al. A Predictive Model of Technology Transfer Using Patent Analysis. **Sustainability**, v. 7, n. 12, p. 16175–16195, 4 dez. 2015.

CIARLI, T.; COAD, A.; RAFOLS, I. Quantitative analysis of technology futures: A review of techniques, uses and characteristics. **Science and Public Policy**, v. 43, n. 5, p. 630–645, 2016.

CITRIQUE BELGE. **History**. Disponível em: <<https://www.citriquebelge.com/about-us/history>>. Acesso em: 6 ago. 2021.

CLEAN ENERGY COUNCIL. **Australian Bioenergy Roadmap**. Australia: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.energyfarmers.com.au/wp-content/uploads/01-Australian-Bioenergy-Roadmap.pdf>>. Acesso em: 18 out. 2021.

CLÉMENT-LAROSIÈRE, B. et al. **Biorefinery 2030 - Future prospects for the Bioeconomy**. Londres: Springer, 2015.

CMBEC. **Annual Report 2018**. Changzhou: [s.n.]. Disponível em: <http://changmaobio.todayir.com/html/investor_report.php?year=2018>. Acesso em: 18 out. 2021.

CMBEC. **Products - Food Additives**. Disponível em: <http://changmaobio.todayir.com/html/business_products.php>. Acesso em: 12 ago. 2021.

CNI; AMCHAM; U.S. CHAMBER OF COMMERCE. **Brazil and United States: A roadmap to an enhanced economic partnership**. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.brazilcouncil.org/enhanced-economic-partnership-a-roadmap/>>. Acesso em: 16 out. 2021.

COELHO, K. M.; BORSCHIVER, S. Roadmap tecnológico do ácido levulínico produzido a partir de biomassa lignocelulósica. **Cadernos de Prospecção**, v. 9, n. 4, p. 481–492, 2016.

COELHO, L. F.; BEITEL, S. M.; CONTIERO, J. Technological challenges and advances: from lactic acid to polylactate and copolymers. In: HOLBAN, A.-M.; GRUMEZESCU, A. M. (Eds.). **Materials for Biomedical Engineering**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 117–153.

COFCO. **COFCO becomes controlling shareholder of BBKA Biochemical Co., Ltd.** Disponível em: <<http://www.cofco.com/en/News/Allnews/2012/0320/46502.html>>. Acesso em: 7 ago. 2021.

CONWAY, R. **U.S. Biobased Products Market Potential and Projections Through 2025.** Washington D.C.: [s.n.]. Disponível em: <www.usda.gov/oce/reports/energy/index.htm>. Acesso em: 23 jan. 2017.

COONS, R. **Genomatica partnership spree accrues chemical industry heavyweights.** Disponível em: <https://www.genomatica.com/_uploads/pdfs/Genomatica_Partnership_Spree_Accrues_Chemical_Industry_Heavyweights.pdf>. Acesso em: 16 out. 2021.

COONS, R. **Corbion to build new PLA plant, exit FDCA.** Disponível em: <<https://biofuelsdigest.com/nuudigest/2020/03/09/corbion-to-build-new-pla-plant-exit-fdca/>>. Acesso em: 12 ago. 2021.

CORBION. **Our global presence.** Disponível em: <<https://www.corbion.com/about-corbion/our-history>>. Acesso em: 18 ago. 2021.

CORBION. **Purac Vin.** Disponível em: <https://www.corbion.com/static/downloads/datasheets/61pb/pds-purac_vin.pdf>.

CORBION. **Corbion management update** Amsterdam, 2020. Disponível em: <[https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/88e5c382-f4de-42ad-bb42-58edf2ebe046#:~:text=Corbion has decided to build,operational in the course 2023](https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/88e5c382-f4de-42ad-bb42-58edf2ebe046#:~:text=Corbion%20has%20decided%20to%20build,operational%20in%20the%20course%20of%202023)>

CORONA, A. et al. Life cycle assessment of adipic acid production from lignin. **Green Chemistry**, v. 20, n. 16, p. 3857–3866, 2018.

COUTINHO, P.; BOMTEMPO, J. V. Roadmap tecnológico em matérias-primas renováveis: Uma base para a construção de políticas e estratégias no Brasil. **Química Nova**, v. 34, n. 5, p. 910–916, 2011.

CROSSCHEM. **CrossChem Products.** Disponível em: <<https://www.crosschem.net/products/>>. Acesso em: 19 ago. 2021.

CURCI, Y.; OSPINA, C. A. M. Investigating biofuels through network analysis. **Energy Policy**, v. 97, p. 60–72, 2016.

DE JONG, E.; STICHNOTHE, H.; BELL, G. . **Bio-Based Chemicals.** 01. ed. [s.l.] IEA Bioenergy, 2020.

DE JONG, E. et al. **Bio-based Chemicals: Value added products from biorefineries** IEA Bioenergy, **Task42 Biorefinery.** Wageningen: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.ieabioenergy.com/wp-content/uploads/2013/10/Task-42-Biobased-Chemicals-value-added-products-from-biorefineries.pdf>>. Acesso em: 14 dez. 2016.

DE JONG, E. et al. **Bio-Based Chemicals: a 2020 update.** [s.l.] IEA Bioenergy, mar. 2020. Disponível em: <<https://www.ieabioenergy.com/blog/publications/new-publication-bio-based-chemicals-a-2020-update/>>. Acesso em: 18 out. 2021.

DEMAIN, A. L.; MARTENS, E. Production of valuable compounds by molds and yeasts. **Nature Publishing Group**, v. 70, n. 10, p. 347–360, 2017.

DENG, W. et al. Efficient Catalysts for the Green Synthesis of Adipic Acid from Biomass. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 60, n. 9, p. 4712–4719, 23 fev. 2020.

DOW CHEMICAL CO. **Dow, OPX Biotechnologies enter biobased acrylic acid agreement.** Disponível em: <<http://biomassmagazine.com/articles/6947/dow-opx-biotechnologies-enter-biobased-acrylic-acid-agreement>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

DSM. **DSM in Jingjiang, China.** Disponível em: <https://www.dsm.com/jiangshan/en_us/home.html>. Acesso em: 6 ago. 2021.

DUTTA, S. et al. **Supporting Brazil's Future Readiness An Innovation, Technology and Talent Readiness Roadmap.** São Paulo: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.portaldaindustria.com.br/publicacoes/2020/12/supporting-brazils-future-readiness-innovation-technology-and-talent-readiness-roadmap/>>. Acesso em: 16 out. 2021.

DWIDAR, M. et al. The future of butyric acid in industry. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p. 1–10, 2012.

E4TECH/UK. **An assessment of the potential for the establishment of lignocellulosic biorefineries in the UK Final Report.** London: [s.n.]. Disponível em: <https://www.bbnet-nibb.co.uk/wp-content/uploads/2020/06/LBNet-Feasibility-Study_Final-Report_Updated.pdf>. Acesso em: 27 nov. 2021.

ECHEMI. **Qingdao Kehai Biochemistry Co.,Ltd - Product List.** Disponível em: <<https://www.echemi.com/shop-us20180832100034565/index.html>>. Acesso em: 17 ago. 2021.

ELVERS, D. et al. Technology trends in biodegradable polymers: evidence from patent analysis. **Polymer Reviews**, v. 56, n. 4, p. 584–606, 1 out. 2016.

EMR. **Global Acrylic Acid Market: By Applications: Acrylate Esters, Super Absorbent Polymer (SAP), Others; Regional Analysis; Historical Market and Forecast (2016-2026); Market Dynamics: SWOT Analysis, Porter's Five Forces Analysis, EMR's Key Indicators for Dem.** Disponível em: <<https://www.expertmarketresearch.com/reports/acrylic-acid-market>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

ENA, O. et al. A methodology for technology trend monitoring: the case of semantic technologies. **Scientometrics**, v. 108, n. 3, p. 1013–1041, 2016.

EURODIA. **Eco and Energy Transition Industries.** Disponível em: <<https://www.eurodia.com/index.php/en/applications-2/green-chemicals>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

EUROPEAN COMMISSION. **Bio-based products.** Disponível em: <http://ec.europa.eu/growth/sectors/biotechnology/bio-based-products_en>. Acesso em: 3 abr. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. **Bioeconomy.** Disponível em: <https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/research-area/environment/bioeconomy_en>. Acesso em: 27 out. 2021.

EUROPEAN FORESIGHT PLATFORM. **What is foresight?** Disponível em: <<http://www.foresight-platform.eu/community/forlearn/>>. Acesso em: 26 out. 2019.

EWING, F. **The Biorefinery Roadmap for Scotland.** Escócia: Chemical Sciences Scotland, 2015. Disponível em: <<https://www.sdi.co.uk/media/1005/biorefinery-roadmap-for-scotland-jan-2015.pdf>>.

FERNANDÉZ, L. **Global acetic acid market volume 2015-2026.** Disponível em: <<https://www.statista.com/statistics/1245203/acetic-acid-market-volume-worldwide/>>. Acesso em: 3 ago. 2021.

FIORENTINO, G.; RIPA, M.; ULGIATI, S. Chemicals from biomass: technological versus

environmental feasibility. A review. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 11, n. 1, p. 195–214, 2017.

FOOD INGREDIENTS 1ST. **Corbion Acquires ADM's Lactic Acid Business**. Disponível em: <<https://www.foodingredientsfirst.com/news/corbion-acquires-adms-lactic-acid-business.html>>. Acesso em: 7 ago. 2021.

GABIRONDO, E. et al. Poly(hydroxy acids) derived from the self-condensation of hydroxy acids: From polymerization to end-of-life options. **Polymer Chemistry**, v. 11, n. 30, p. 4861–4874, 14 ago. 2020.

GALACTIC. **Galactic at a Glance**. [s.l.] Corporate Brochure, 2018. Disponível em: <[http://staging.lactic.com/Portals/0/Galactic Company Presentation.pdf](http://staging.lactic.com/Portals/0/Galactic%20Company%20Presentation.pdf)>. Acesso em: 18 out. 2021.

GALACTIC. **Futerra launches the first fully integrated PLA plant in China**. Disponível em: <<https://www.lactic.com/News/Corporate/tabid/426/ItemId/773/language/en-US/Default.aspx>>. Acesso em: 17 ago. 2021.

GALLO, J. M. R.; TRAPP, M. A. The Chemical Conversion of Biomass-Derived Saccharides: an Overview. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, n. 9, p. 1586–1607, 2017.

GAO, L. et al. Technology life cycle analysis method based on patent documents. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 80, n. 3, p. 398–407, mar. 2013.

GC and GCIA participated in a technology exchange program to strengthen biotechnology capabilities. Disponível em: <<https://innovation.pttgcgroup.com/en/updates/collaboration/26/gc-and-gcia-participated-in-a-technology-exchange-program-to-strengthen-biotechnology-capabilities>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

GENOMATICA. **About us - Genomatica**. Disponível em: <<https://www.genomatica.com/about/#betterproducts>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

GERMAN FEDERAL GOVERNMENT. **Biorefineries Roadmap**. Berlin: [s.n.].

GGB. **About us**. Disponível em: <http://www.ggbiochem.com/about_en.html>. Acesso em: 20 dez. 2020.

GOKHBERG, L. et al. Developing and using indicators of emerging and enabling technologies. In: GAULT, F. (Ed.). **Handbook of innovation indicators and measurement**. Cheltenham: Edward Elgar Publishing, 2013. p. 502.

GOLDBERG, I.; STEFAN ROKEM, J. Organic and fatty acid production, microbial. **Encyclopedia of Microbiology**, p. 358–382, 1 jan. 2019.

GRASELLI, R. K.; TRIFIRÒ, F. Acrolein and acrylic acid from biomass. **Rendiconti Lincei**, v. 28, n. S1, p. 59–67, 3 jul. 2017.

GUO, M.; SONG, W. **The growing U.S. bioeconomy: Drivers, development and constraints** *New Biotechnology* Elsevier B.V., 25 mar. 2019.

GUZMAN, D. DE. **US-based Itaconix commercializes itaconic acid for detergents**. Disponível em: <<https://www.icis.com/explore/resources/news/2010/09/14/9392987/us-based-itaconix-commercializes-itaconic-acid-for-detergents/>>. Acesso em: 14 dez. 2020.

GUZMAN, D. DE. **Green Chemicals: Bio-BDO commercialization to start in 2013**.

Disponível em: <<https://www.icis.com/explore/resources/news/2011/09/12/9491528/green-chemicals-bio-bdo-commercialization-to-start-in-2013/>>. Acesso em: 16 dez. 2020.

HARTWEG, M.; REMZI BECER, C. Levulinic acid as sustainable feedstock in polymer chemistry. In: **Green Polymer Chemistry: New Products, Processes, and Applications**. [s.l.] American Chemical Society, 2018. p. 331–338.

HÖFER, R. Sugar- and Starch-Based Biorefinerie. In: ASHOK PANDEY et al. (Eds.). **Industrial Biorefineries and White Biotechnology**. Amsterdam: Elsevier, 2015. p. 710.

Home page. Disponível em: <<https://jindanlactic.diytrade.com/>>. Acesso em: 16 ago. 2021.

HUANG, J. et al. Organic Chemicals from Bioprocesses in China. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**, v. 122, p. 43–71, 2010.

HUANGSHI XINGHUA BIOCHEMICAL CO.LTD. **About**. Disponível em: <http://www.xinghuabiochem.com/about_en.html>. Acesso em: 6 ago. 2021.

ICIS. **Citric Acid**. Disponível em: <<https://www.icis.com/explore/resources/news/2000/03/06/107346/citric-acid#:~:text=Included in the deal were,of 60 000 tonne%2Fyear>>. Acesso em: 17 ago. 2021.

ICIS. **Tate & Lyle firms up Brazil acid plant**. Disponível em: <<https://www.icis.com/explore/resources/news/2005/06/10/684709/tate-lyle-firms-up-brazil-acid-plant/>>. Acesso em: 17 ago. 2021.

IEA. **Technology Roadmap: Delivering Sustainable Bioenergy**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.ieabioenergy.com/blog/publications/technology-roadmap-delivering-sustainable-bioenergy/>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

ISIKGOR, F. H.; BECER, R. Lignocellulosic biomass: a sustainable platform for the production of bio-based chemicals and polymers. **Polymer Chemistry**, v. 6, n. 25, p. 4497–4559, 2015.

IUPAC. **Compendium of Chemical Terminology**. Disponível em: <<https://goldbook.iupac.org/>>.

JUNG, W. S. et al. Elevated production of 3-hydroxypropionic acid by metabolic engineering of the glycerol metabolism in *Escherichia coli*. **Metabolic Engineering**, v. 23, p. 116–122, 2014.

JUNGBUNZLAUER. **Gluconic Acid**. Disponível em: <<https://www.jungbunzlauer.com/en/products/gluconates/gluconic-acid.html>>. Acesso em: 17 ago. 2021a.

JUNGBUNZLAUER. **Jungbunzlauer looking into building a Lactic Acid plant in Canada**. Disponível em: <<https://www.jungbunzlauer.com/en/news/view/jungbunzlauer-looking-into-building-a-lactic-acid-plant-in-canada.html>>. Acesso em: 7 ago. 2021b.

KALION, I. **Science of Industrial Biological Production of Chemicals**. Disponível em: <<https://www.kalioninc.com/science>>. Acesso em: 20 ago. 2021.

KARLSEN, J. E.; KARLSEN, H. Classification of tools and approaches applicable in foresight studies. In: M. GIAOUTZI; B. SAPIO (Eds.). **Recent Developments in Foresight Methodologies**. New York: Springer Science + Business Media, 2013. p. 27–51.

KASSAIAN, J.-M. Tartaric acid. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. 7.

ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. p. 7.

KHALIL, I. et al. Muconic acid isomers as platform chemicals and monomers in the biobased economy. **Green Chemistry**, v. 22, n. 5, p. 1517–1541, 2020.

KOENIG, G. et al. Chloroacetic Acids. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim, Germany: Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, 2005. p. 5470–5487.

KOMESU, A. et al. Lactic Acid Production to Purification: A Review. **BioResources**, v. 12, n. 2, 2017.

KRUYER, N. S.; PERALTA-YAHYA, P. Metabolic engineering strategies to bio-adipic acid production. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 45, p. 136–143, 2017.

LAMBERTH, C.; DINGES, J. Different roles of carboxylic functions in pharmaceuticals and agrochemicals. In: LAMBERTH, C.; DINGES, J. (Eds.). . **Bioactive Carboxylic Compound Classes**. Weinheim: Wiley-VCH, 2016. p. 1–9.

LANE, J. **Rennovia's demise, the Triple Rule, and the pursuit of sustainable nylon in a world of low oil prices**. Disponível em: <<https://www.biofuelsdigest.com/bdigest/2018/03/09/rennovias-demise-the-rule-of-thirds-and-the-pursuit-of-sustainable-nylon-in-a-world-of-low-oil-prices/>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

LANE, J. **The Competitive Edge: Treemera GmbH**. Disponível em: <<https://www.biofuelsdigest.com/bdigest/2019/11/28/the-competitive-edge-treemera-gmbh/>>. Acesso em: 20 ago. 2021.

LANZATECH. **LanzaTech Presentation**. 2017 Disponível em: <https://www.energy.gov/sites/default/files/2017/07/f35/BETO_2017WTE-Workshop_SeanSimpson-LanzaTech.pdf>

LBNET. **UK Top Bio-based Chemicals Opportunities E4tech (UK) Ltd for LBNET**. York: [s.n.]. Disponível em: <www.e4tech.com>.

LCY GROUP. **LCY Biosciences to officially resume production of bio-based chemicals in Sarnia, Canada**. Disponível em: <https://www.lcycic.com/lcy/en/news_info.php?dtid=&nid=200>. Acesso em: 9 ago. 2021.

LEBEAU, J.; EFROMSON, J. P.; LYNCH, M. D. **A Review of the Biotechnological Production of Methacrylic Acid** *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* Frontiers Media S.A., , 20 mar. 2020.

LEZAMA-NICOLÁS, R. et al. A bibliometric method for assessing technological maturity: the case of additive manufacturing. **Scientometrics**, v. 117, n. 3, p. 1425–1452, 1 dez. 2018.

LI, S.; GAO, Z. Fumaric - Anhui Sealong. v. 2, n. 12, 2014.

LOHBECK, K. et al. Maleic and Fumaric Acids. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. 7. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2012. p. 12.

LÓPEZ-GARZÓN, C. S.; STRAATHOF, A. J. J. Recovery of carboxylic acids produced by fermentation. **Biotechnology Advances**, v. 32, n. 5, p. 873–904, 2014.

LOVERIDGE, D.; CAGNIN, C. FTA as due diligence for an era of accelerated interdiction by an algorithm-big data duo. In: DAIM, T. U. et al. (Eds.). . **Anticipating future innovation pathways through large data analysis**. Washington: Springer International Publishing, 2016. p. 3–23.

LUAN, C.; LIU, Z.; WANG, X. Divergence and convergence: technology-relatedness evolution in solar energy industry. **Scientometrics**, v. 97, n. 2, p. 461–475, 15 nov. 2013.

LYGOS. **Vertically integrated platform**. Disponível em: <<https://lygos.com/platform/>>. Acesso em: 11 ago. 2021.

MARTIN-DOMINGUEZ, V. et al. **Fumaric acid production: A biorefinery perspective** *Fermentation* MDPI AG, , 7 maio 2018.

MARTINO, J. P. A review of selected recent advances in technological forecasting. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 70, n. 8, p. 719–733, 2003.

MÁS, R. et al. **Estudo do potencial de diversificação da indústria química brasileira: relatório final**. São Paulo: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.abiquim.org.br/pdf/estudos-bndes.pdf>>. Acesso em: 14 dez. 2016.

MAZIÈRE, A. et al. A review of progress in (bio)catalytic routes from/to renewable succinic acid. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 11, n. 5, p. 908–931, 1 set. 2017.

MCCOY, M. Verdezyne Advances Biobased Adipic Acid. **Chemical and Engineering News**, 5 dez. 2011.

MCENROE, D. **Notification of GRAS Determination for L(+) Tartaric Acid Manufactured Using an Enzyme from Immobilized Rhodococcus Ruber Cells**. New York: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.naturaltartaricacid.com/wp-content/uploads/2018/10/Changmao-FDA.pdf>>.

METEX. **METabolic EXplorer presents its new development project**. Disponível em: <<https://www.metabolic-explorer.com/2017/05/12/metabolic-explorer-presents-its-new-development-project/>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

METEX. **METabolic EXplorer announces an agreement between its subsidiary METEX NØØVISTA and ALINOVA (an affiliate of the AXEREA group, France's leading grain cooperative) for the marketing of the first bio-based butyric acid on the French animal nutrition market**. Disponível em: <<https://www.metabolic-explorer.com/2020/03/02/metex-subsiary-partnership-alinova/>>. Acesso em: 12 dez. 2020.

METEX. **2020 annual results**. Disponível em: <<https://www.metabolic-explorer.com/2021/04/08/2020-annual-results/>>.

METEX. **Industrial production of glycolic acid by METEX: 3 industrial sites under review, with a final decision in late 2021 / Large French government support through its stimulus plan for strategic activities: A subsidy of nearly €10 million**. Disponível em: <<https://www.metabolic-explorer.com/2021/02/10/support-for-ag-industrialisation/>>. Acesso em: 19 ago. 2021b.

MEYER, M. Does science push technology? Patents citing scientific literature. **Research Policy**, v. 29, n. 3, p. 409–434, 2000.

MILES, I. The development of technology foresight: A review. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 77, n. 9, p. 1448–1456, nov. 2010.

MILES, I.; SARITAS, O.; SOLOKOV, A. **Prospectiva para Ciência, Tecnologia e Inovação**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2021.

MOL, A. **Ocean - Oxalic acid from CO2 using electrochemistry at demonstration scale**. Disponível em: <<https://www.avantium.com/technologies/volta/ocean-project/>>.

MÜHLROTH, C.; GROTTKE, M. A systematic literature review of mining weak signals and trends for corporate foresight. **Journal of Business Economics**, v. 88, n. 5, p. 1–45, 19 mar. 2018.

MURALI, N.; SRINIVAS, K.; AHRING, B. K. Biochemical production and separation of carboxylic acids for biorefinery applications. **Fermentation**, v. 3, n. 2, p. 1–25, 2017.

MUSASHINO. **L-Lactic Acid (50%, 88%, 90%) & D-Lactic Acid**. Disponível em: <https://www.musashino.com/english/product/name/musashino_lactate_f/>. Acesso em: 7 ago. 2021.

MUSASHINO. **About us - History**. Disponível em: <http://www.china-musashino.com/fzlc_en.html>. Acesso em: 18 ago. 2021.

NATTRASS, L. et al. **The EU bio-based industry: Results from a survey**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC100357/jrc100357.pdf>>.

NOBILE, M. R. et al. **Preparation and characterization of polybutylene succinate (PBS) and polybutylene adipate-terephthalate (PBAT) biodegradable blends**. AIP Conference Proceedings. **Anais...American Institute of Physics Inc.**, 11 jul. 2018

OECD. **Biobased Chemicals and Bioplastics: Finding the Right Policy Balance****Industrial Biotechnology**. Paris: OECD Publishing, 2014.

OECD. **Meeting policy challenges for a sustainable bioeconomy**. Paris: OECD Publishing, 2018.

OLIVEIRA, M. G. DE et al. **Roadmapping: uma abordagem estratégica para o gerenciamento da inovação em produtos, serviços e tecnologias**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

OPX BIOTECHNOLOGIES, I. **OPXBIO & Dow: Renewable Route to Acrylic Acid**, 2012. Disponível em: <<https://www.slideshare.net/opxbio/opxbio-dow-renewable-route-to-acrylic-acid>>

PANDEY, A. et al. **Industrial Biorefineries and White Biotechnology, (2015)**. 1. ed. USA-UK: Elsevier, 2015.

PAPPENBERGER, G.; HOHMANN, H.-P. Industrial production of l-ascorbic acid (Vitamin C) and d-isoascorbic acid. **Biotechnology of Food and Feed Additives**, v. 143, p. 143–188, 2013.

PATEL, M. K. et al. **Medium and Long-term Opportunities and Risks of the Biotechnological Production of Bulk Chemicals from Renewable Resources**. Utrecht: [s.n.]. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/27704442_Medium_and_Long-Term_Opportunities_and_Risks_of_the_Biotechnological_Production_of_Bulk_Chemicals_from_Renewable_Resources-The_BREW_Project>. Acesso em: 23 jan. 2017.

PATTON, D. **BASF to close down Vitamin C production**. Disponível em: <<https://www.nutraingredients.com/Article/2005/12/15/BASF-to-close-down-vitamin-C-production#>>. Acesso em: 6 ago. 2021.

Perstorp's long-term investment in industrial biotechnology. Disponível em: <https://www.perstorp.com/en/news_center/pressreleases/2008/20080623_investment>. Acesso em: 23 ago. 2021.

PERSTORP. **Partly renewable Valeric Acid**. Disponível em: <https://www.perstorp.com/en/products/valeric_acid_pro>. Acesso em: 30 nov. 2021.

PETTY, P. **Preliminary roadmap for the development of biomass in California**. Sacramento: [s.n.].

PFIZER. **Calcium gluconate**. Disponível em: <<https://www.pfizer.co.nz/calcium-gluconate>>. Acesso em: 20 dez. 2020.

PHAAL, R.; FARRUKH, C. J. P.; PROBERT, D. R. Strategic Roadmapping: A Workshop-based Approach for Identifying and Exploring Strategic Issues and Opportunities. **Engineering Management Journal**, v. 19, n. 1, p. 3–12, 20 mar. 2007.

PMP. **Products**. Disponível em: <<http://www.pmpinc.com/Products/>>. Acesso em: 19 dez. 2020.

POPPER, R. Foresight methodology. In: GEORGHIOU, L. et al. (Eds.). **The handbook of technology foresight**. Cheltenham: Edward Elgar Publishing, 2008. p. 44–88.

PORTER, A. L. Tech forecasting an empirical perspective. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 62, n. 1–2, p. 19–28, 1999.

Process for preparing fumaric acid fermentation liquid by fermentation method and for separating and extracting pure fumaric acid from fumaric acid fermentation liquid. ChinaChangmao Biochemical Engineering Co Ltd, , 28 maio 2011. Disponível em: <<https://patents.google.com/patent/CN102321683A/en>>

PUBCHEM. **Hexanoic acid**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8892>>. Acesso em: 2 out. 2018.

RACKEMANN, D. W.; DOHERTY, W. O. The conversion of lignocellulosics to levulinic acid. **Biofuels, Bioproducts and Biorefining**, v. 5, n. 2, p. 198–214, mar. 2011.

RAJ, K. et al. Biocatalytic production of adipic acid from glucose using engineered *Saccharomyces cerevisiae*. **Metabolic Engineering Communications**, v. 6, p. 28–32, 1 jun. 2018.

RAJAGOPAL, R. **Sustainable Value Creation in the Fine and Speciality Chemicals Industry**. [s.l.: s.n.].

RAMESHKUMAR, S. et al. **Bio-based and biodegradable polymers - State-of-the-art, challenges and emerging trends** *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* Elsevier B.V., , 1 fev. 2020.

RAWN, J. D.; OUELLETTE, R. J. **Organic chemistry: structure, mechanism, synthesis**. 2. ed. London: Academic Press, 2018.

REGIN BIOTECHNOLOGY. **L(+)-tartaric acid - Pharmaceutical industry raw materials**. Disponível em: <http://www.jlchem.com/pro02_en.html>. Acesso em: 12 ago. 2021.

REICHSTEIN, T.; GRUSSNER, A. Eine ergiebige synthese der l-ascorbinsäure (C-vitamin). p. 311–325, 1934.

RENEWABLE CARBON NEWS. **Corbion acquires lactic acid business from Archer Daniels Midland**. Disponível em: <<https://renewable-carbon.eu/news/corbion-acquires-lactic-acid-business-from-archer-daniels-midland/>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

REPORTS AND DATA. **Adipic Acid Market To Reach USD 8.99 Billion By 2027 | Reports And Data**. Disponível em: <<https://www.globenewswire.com/news-release/2020/01/08/1967622/0/en/Adipic-Acid-Market-To-Reach-USD-8-99-Billion-By-2027-Reports-And-Data.html>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

REUTEMANN, W.; KIECZKA, H. Formic Acid. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim: [s.n.]. p. 22.

RIEMENSCHNEIDER, W.; AKTIENGESELLSCHAFT, H. Carboxylic Acids, Aliphatic. In: KAUFFMAN, G. B. (Ed.). **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. [s.l.] Wiley, 2005. p. 1-undefined.

RIEMENSCHNEIDER, W.; TANIFUJI, M. Oxalic Acid. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. 7. ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., 2012. p. 14.

RINGEL, M.; TAYLOR, A.; ZABLIT, H. **The Most Innovative Companies 2016: Getting Past "Not Invented Here"**. Boston: [s.n.]. Disponível em: <file:///C:/Users/m357947/Downloads/BCG-The-Most-Innovative-Companies-2016-Jan-2017(3).pdf>.

ROBERT, T.; FRIEBEL, S. Itaconic acid – a versatile building block for renewable polyesters with enhanced functionality. **Green Chemistry**, v. 18, n. 10, p. 2922–2934, 2016.

ROESLER, R. Strategic Roadmap for the Brazilian Bioeconomy. n. October, 2017.

RONAS CHEMICAL. **Itaconic Acid**. Disponível em: <http://www.ronaschemical.com/itaconic-acid.asp>. Acesso em: 20 dez. 2020.

ROQUETTE. **DSM and Roquette take next step in bio-based succinic acid** Geleen, The Netherlands, 2019. Disponível em: <https://www.roquette.com/media-center/press-center/2019-02-22-dsm-and-roquette-take-next-step-in-bio-based-succinic-acid#:~:text=Effective 1 April 2019%2C the joint venture Reverdia,the plant and continue serving customers of Biosuccinium®.>. Acesso em: 9 ago. 2021

ROQUETTE. **Gluconic Acid**. Disponível em: <https://www.roquette.com/animal-nutrition-gluconic-acid>. Acesso em: 17 ago. 2021.

ROSALES-CALDERON, O.; ARANTES, V. **A review on commercial-scale high-value products that can be produced alongside cellulosic ethanol** Biotechnology for Biofuels BioMed Central Ltd., , 2019.

RUITER, T. D. E. et al. **Strategic update 2014**, 2014. Disponível em: <https://www.publicisgroupe.com/sites/default/files/investors-document/7577.pdf>

RZBC. **Company Profile**. Disponível em: <http://en.rzbc.com/comcontent_detail/i=2&comContentId=2.html>. Acesso em: 6 ago. 2021.

SAJID, M.; ZHAO, X.; LIU, D. Production of 2,5-furandicarboxylic acid (FDCA) from 5-hydroxymethylfurfural (HMF): Recent progress focusing on the chemical-catalytic routes. **Green Chemistry**, v. 20, n. 24, p. 5427–5453, 2018.

SAMEL, U.-R. et al. Propionic Acid and Derivatives. In: **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., 2014. p. 1–20.

SANTOS, M. F. R. F. **Elaboração do Technology Roadmap para Biorrefinaria de Produtos de lignina no Brasil**. [s.l.] Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.

SANZ MIRABAL, A.; SCHOLZ, L.; CARUS, M. **Market study on Bio-based Polymers in the World**. Huerth: [s.n.].

SARDAR, Z. The Namesake: Futures; futures studies; futurology; futuristic; foresight-What's in a name? **Futures**, v. 42, n. 3, p. 177–184, abr. 2010.

SAUER, M. et al. Production of L-Ascorbic Acid by Metabolically Engineered *Saccharomyces cerevisiae* and *Zygosaccharomyces bailii*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 70, n. 10, p. 6086–6091, 2004.

SAUER, M. et al. Microbial production of organic acids: expanding the markets. **Trends in Biotechnology**, v. 26, n. 2, p. 100–108, fev. 2008.

SCHERER, F. M. Pharmaceutical Innovation. In: HALL, B. H.; ROSENBERG, N. (Eds.). . **Handbook of the Economics of Innovation**. 1. ed. Amsterdam: North-Holland, 2010. v. 1p. 539–574.

SCHILLING, C. **Accelerated Development of Biobased Processes New Developments in Platform Technology** Chicago, 2015. Disponível em: <genomatica.com/_uploads/pdfs/Genomatica,BASFScienceSymposium,June2015.pdf>

SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. **Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties** **Crystal Growth and Design**, 3 jun. 2009.

SCOTTISH INDUSTRIAL BIOTECHNOLOGY DEVELOPMENT GROUP AND SCOTTISH ENTERPRISE. Industry Report Scotland's Biorefinery Roadmap and National Plan for Industrial Biotechnology Biorefinery Roadmap for Scotland. **Scottish Industrial Biotechnology Development Group and Scottish Enterprise**, v. 11, n. 2, p. 95–101, 2015.

SEO, W. et al. Product opportunity identification based on internal capabilities using text mining and association rule mining. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 105, p. 906–104, 2016.

SHI, H. et al. Production of Adipic Acid Derivatives from d-Glucaric Acid by Hydrodeoxygenation Mediated with Hydroiodic Acid. **Catalysis Letters**, v. 151, n. 2, p. 338–343, 11 fev. 2021.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. .; SNYDER, S. A. Carboxylic acids and their derivatives. In: **Solomon's organic chemistry**. 11. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, 2014. p. 805–806.

SONG, Y. et al. Biotechnological production of alpha-keto acids: Current status and perspectives. **Bioresource Technology**, v. 219, p. 716–724, 2016.

SPEKREIJSE, J. et al. **Insights into the European market for bio-based chemicals**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://ec.europa.eu/jrc>>.

SPIERLING, S. et al. **Bio-based Plastics - A Building Block for the Circular Economy?** Procedia CIRP. **Anais...** Elsevier B.V., 2018

STAR-COLIBRI. **Joint European Biorefinery Vision for 2030**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://gnip.ist.utl.pt/~gnip.daemon/images/docs/geral/Joint_vision_Biorefinery_2030.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2018.

STARY, F. **Chemistry and Biotechnology - A Productive Partnership for "Green" Chemicals**. International Press Workshop. **Anais...** 2010 Disponível em: <<https://pt.slideshare.net/Greenchemblog/09-wacker-rde>>

STRAATHOF, A. J. J.; BAMPOULI, A. Potential of commodity chemicals to become bio-based according to maximum yields and petrochemical prices. **Biofuels, Bioprod. Bioref**, 2017.

STRAZZERA, G. et al. Volatile fatty acids production from food wastes for biorefinery platforms: A review. **Journal of Environmental Management**, v. 226, p. 278–288, 15 nov. 2018.

SUGISAWA, T.; MIYAZAKI, T.; HOSHINO, T. Microbial Production of L -Ascorbic Acid from D -Sorbitol, L -Sorbitol, L -Sorbitol, L -Sorbitol, and L -Sorbitol by *Ketogulonicigenium vulgare* DSM 4025. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 69, n. 3, p. 659–662, 22 jan. 2005.

SUN, J. et al. Biosynthesis of adipic acid via microaerobic hydrogenation of cis,cis-muconic acid by oxygen-sensitive enoate reductase. **Journal of Biotechnology**, v. 280, p. 49–54, ago. 2018.

TAROKE. **About us**. Disponível em: <<http://www.taroke.com/English/About/Team/>>. Acesso em: 28 dez. 2020.

TATE&LYLE. **What we do**. Disponível em: <<https://www.tateandlyle.com/what-we-do>>. Acesso em: 11 jan. 2021.

TAYLOR, R. et al. **From the sugar platform to biofuels and biochemicals: final report for the European Commission Directorate-General Energy**. Wageningen: [s.n.]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/EC_Sugar_Platform_final_report.pdf>. Acesso em: 6 fev. 2017.

TEIXEIRA, L. P. Prospecção Tecnológica: importância, métodos e experiências da Embrapa Cerrados. **Embrapa**, 2013.

THE CHEMICAL COMPANY. **Adipic Acid**. Disponível em: <<https://thechemco.com/chemical/adipic-acid/>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

THIESEN, J. S. **Estudos prospectivos—uma metodologia estratégica para a construção de futuros possíveis**. Congresso Internacional de Administração. **Anais...**Ponta Grossa: ADMPG, 2008

TRANSPARENCY MARKET RESEARCH'S. **Carboxylic Acid Market**. Disponível em: <<https://www.transparencymarketresearch.com/carboxylic-acids-market.html>>. Acesso em: 28 ago. 2021.

TTCA CO. LTD. **TTCA Group**. Disponível em: <<https://www.ttca.com.cn/eTemplate/eHome.html>>. Acesso em: 6 ago. 2021.

UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS AMHERST. **A research roadmap for making lignocellulosic biofuels: a practical reality**. Washington D.C.: [s.n.].

USDA. **Federal Biobased Products Preferred Procurement Program (FB4P)**. Disponível em: <https://www.d.m.usda.gov/procurement/programs/biobased/awarenessbrochure_may2006.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2019.

VALENTINUZZI, M. E. **Patents and Scientific Papers: Quite Different Concepts: The Reward Is Found in Giving, Not in Keeping**IEEE PulseInstitute of Electrical and Electronics Engineers Inc., , 1 jan. 2017.

VAN LEEUWEN, E. et al. Foresights, scenario, and sustainable development: A pluriformity perspective. In: GIAOUTZI, M.; SAPIO, B. (Eds.). . **Recent Development in Foresight Methodologies**. New York: Springer Science + Business Media, 2013. p. 237–252.

VAN RAAN, A. F. J. Measuring science. In: H.F.MOED ET AL. (Ed.). . **Handbook of quantitative science and technology research**. [s.l.] Kluwer Academic Publishers, 2004. p. 19–49.

VAZ-JR., S. Biomass and the Green Chemistry Principles. In: VAZ-JR., S. (Ed.). . **Biomass and Green Chemistry: Building a Renewable Pathway**. Cham: Springer International

Publishing, 2018. p. 1–9.

VAZ-JR, S. (ED.). **Biomass and green chemistry: Building a renewable pathway**. Cham: Springer International Publishing, 2017.

VIDRA, A.; NÉMETH, Á. Bio-produced acetic acid: A review. **Periodica Polytechnica Chemical Engineering**, v. 62, n. 3, p. 245–256, 2018.

WACKER. **WACKER Presents the First Ever Renewables - Based Dispersible Polymer Powder for Construction Applications via the Mass Balance Approach** Wacker, , 2020. Disponível em: <https://www.wacker.com/cms/media/en/documents/pressrelease-pdf/pm_2020/09_wacker_vinneco_dpp_de_neu.pdf>

WAIN, J. et al. **Viability of bio-based chemicals from food waste**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://eu-refresh.org/viability-bio-based-chemicals-food-waste.html>>. Acesso em: 29 ago. 2021.

WANG, J. et al. Anaerobic fermentation for production of carboxylic acids as bulk chemicals from renewable biomass. In: HATTI-KAUL, R.; MAMO, G.; MATTIASSON, B. (Eds.). . **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**. Lund: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, 2016. p. 323–363.

WANG, P. et al. Current challenges facing one-step production of l-ascorbic acid. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 7, p. 1882–1899, nov. 2018.

WATTS, R. J.; PORTER, A. L. Innovation Forecasting. **Technological Forecasting and Social Changes**, v. 56, p. 25–47, 1997.

WERPY, T.; PETERSEN, G. **Top value added chemicals from biomass Volume I—Results of screening for potential candidates from sugars and synthesis gas energy efficiency and renewable energy**. [s.l.] NREL, 2004.

WINDHOLZ, M. **The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicas**. 9th. ed. [s.l.] Rahway (New Jersey), 1976.

WIPO. **International Patent Classification (IPC) - IT support area - Edition 20170101**. Disponível em: <<https://www.wipo.int/classifications/ipc/en/ITsupport/Version20170101/transformations/stats.html>>. Acesso em: 18 out. 2021.

WIPO. **Patent Cooperation Treaty yearly review 2019**. Geneva: World Intellectual Property Organization, 2019a.

WIPO. **Classificação Internacional de Patente - Versão 2019.1**. Disponível em: <<http://ipc.inpi.gov.br/ipcpub/>>. Acesso em: 17 out. 2019b.

WIPO. **Patent Cooperation Treaty Yearly Review 2020 The International Patent System**. Geneva: [s.n.].

WOC NEWS. **BioAmber licenses technology to CELEXION for biobased adipic acid**. Disponível em: <<https://www.worldofchemicals.com/media/bioamber-licenses-technology-to-celexion-for-biobased-adipic-acid/289.html>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

WOJCIESZAK, R. et al. Recent developments in maleic acid synthesis from bio-based chemicals. **Sustainable Chemical Processes**, v. 3, n. 1, 30 jun. 2015.

WU, F. S. et al. A systematic approach for integrated trend analysis-The case of etching. **Technological Forecasting and Social Change**, 2011.

YAN, W. et al. Recent Progress in Adipic Acid Synthesis Over Heterogeneous Catalysts. **Frontiers in Chemistry**, v. 8, 31 mar. 2020.

YIELD10 BIOSCIENCE. **Metabolix Awarded Two U.S. Patents for Technology to Produce Biobased Polymers and Industrial Chemicals**. Disponível em: <<https://ir.yield10bio.com/news-releases/news-release-details/metabolix-awarded-two-us-patents-technology-produce-biobased>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

YOON, J. Detecting weak signals for long-term business opportunities using text mining of Web news. **Expert Systems with Applications**, v. 39, n. 16, p. 12543–12550, 2012.

ZACHAROF, M. P.; LOVITT, R. W. Complex effluent streams as a potential source of volatile fatty acids. **Waste and Biomass Valorization**, v. 4, n. 3, p. 557–581, set. 2013.

ZEA2. **Technology**. Disponível em: <<https://zea2llc.com/solution/technology/>>. Acesso em: 3 ago. 2021.

ANEXOS

ANEXO A - ANÁLISE DE TENDÊNCIA POR SINAIS

Este anexo contém a análise detalhada das tendências tecnológicas acerca dos ácidos selecionados na Etapa 1, pelo método de Sinais (Etapa 2). Nos gráficos de Sinais, serão apresentadas e identificadas com algarismos romanos apenas as Zonas povoadas de CIP até subclasse (CIP de 4 dígitos) ou Palavras-chave relevantes. Na apresentação e discussão dos resultados, poderão ser empregadas CIP até subgrupo (CIP de 8 dígitos) para esclarecer algum aspecto tecnológico relevante para a melhor compreensão dos resultados. Nestes casos, a CIP até subgrupo será devidamente identificada, seguida pelo respectivo número de ocorrências no período.

A.1: Grupo 1

A.1.1: Ácido Acético

Todas 30 CIP de 4 dígitos relevantes constituem Sinais Fortes Estáveis (Figura A 1). Apesar de isso indicar um alto grau de pulverização de áreas tecnológicas, a Figura A 2 referente às CIP mostra dois agrupamentos congruentes. O primeiro, relaciona-se às ciências médicas (CIP A61), mais especificamente preparações para finalidades médicas, odontológicas e farmacêuticas não específicas (CIP A61K-000/00, 7.155) e à atividade terapêutica de compostos químicos associados a essas preparações, a exemplo dos agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 14.032). Esses insumos farmacêuticos ativos consistem em compostos heterocíclicos, representados genericamente pela CIP C07D-000/00 (4.850), e *per se* têm baixa correlação com o ácido objeto desta análise. A leitura do título e resumo das famílias de patentes revela que a interface acontece predominantemente por meio de ésteres monoméricos do ácido acético (CIP C07C), tais como acetatos etila, butila, glicerila, os quais atuam como solventes ou intermediários na síntese desses insumos ativos, razão pela qual estão diretamente ligados à CIP C07D.

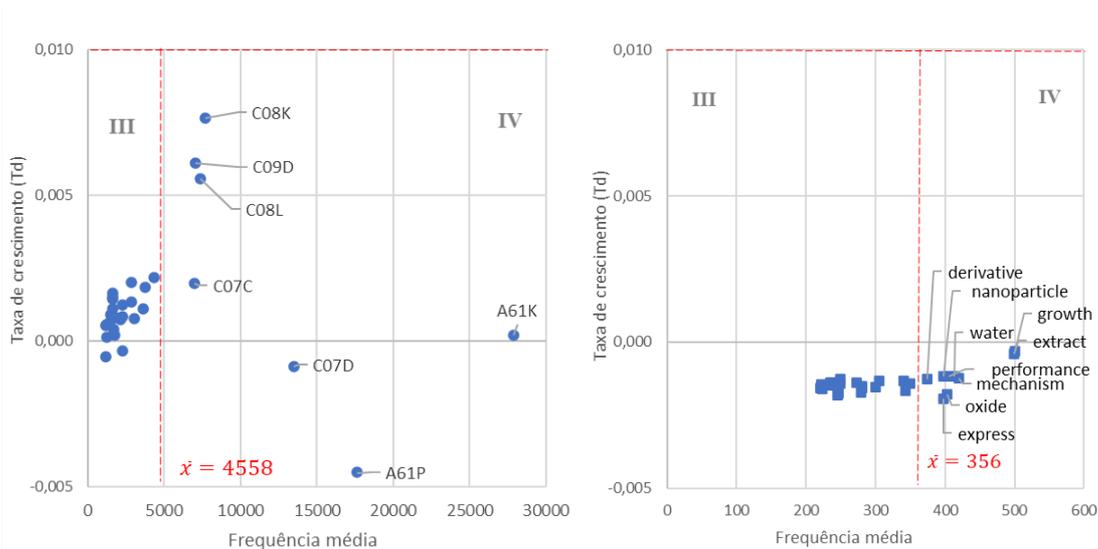


Figura A 1: Gráfico de sinais do ácido acético, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

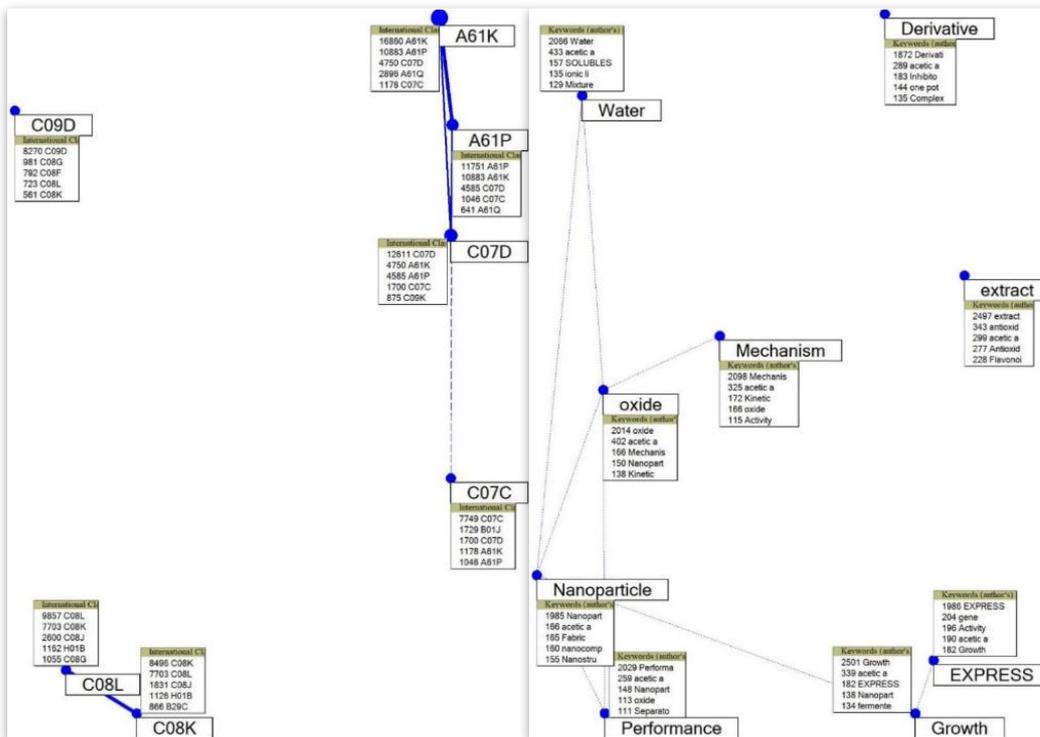


Figura A 2: Mapa de correlação cruzada das CIP (esquerda) e Palavras-chave (direita) Relevantes, associadas ao ácido acético. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; o tamanho do ponto reflete a frequência média de ocorrência; a proximidade dos pontos e a espessura da linha indicam o grau de correlação; e os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais frequentemente associadas. Os dados referem-se ao período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017, em razão de uma limitação do VantagePoint no processamento do número total de dados recuperados.

O outro agrupamento da Figura A 2, menos significativo sob o aspecto de frequência média, porém com maiores taxas de crescimento que o primeiro, trata de polímeros (C08). O

ácido participa desse agrupamento como monômero de etileno (CIP C08L-023/08, 6.980), a exemplo do poli(etileno-co-acetato de vinila), aos quais são agregadas características diferenciadas, tais como retardação de chama, resistência a altas temperaturas, melhoria nas capacidades mecânicas, por meio da adição de óxidos e hidróxidos metálicos (CIP C08K-003/22, 6.656).

Embora isolada na Figura A 2, a CIP C09D indica o principal mercado para onde esses polímeros estão destinados: tintas e recobrimentos. Mais uma vez, o efeito técnico do pedido da patente fundamenta-se na introdução de aditivos a essas composições poliméricas a fim de conferir a elas as propriedades desejadas (CIP C09D-007/12, 11.943).

Sob o aspecto científico, as Palavras-chave têm baixas taxas de crescimento e frequências médias. Diante da alta frequência média, este é um indicativo da grande diversidade de temas correlatos. A baixa correlação entre as Palavras-chave relevantes (Figura A 2) reforça essa constatação. Se por um lado estes fatos podem significar que o ácido acético é relevante em diversos segmentos e em temas de pesquisa variados, de outro, prejudicam a inferência dos rumos das pesquisas no âmbito da ciência básica. Apesar disso, considerando a proximidade, correlação e entre Palavras-chave relevantes e não relevantes (geral) na Figura A 2, é possível identificar as seguintes linhas de pesquisa, como sendo as mais relevantes em razão da congruência:

- Processos fermentativos: aumento, por meio da expressão (“*expression*”) de genes, da tolerância de microrganismos ao ácido acético, permitindo o crescimento (“*growth*”), deles no meio fermentativo.
- Nanopartículas de óxidos metálicos: uso dos íons carboxilatos como agentes para a introdução cátions metálicos como zinco, ouro, prata, níquel, paládio em meio aquoso (“*water*”) para a preparação de nanopartículas (“*nanoparticles*”) de óxidos (“*oxide*”) desses metais. O efeito das condições de processo nas características do produto final, a saber: estabilidade, biocompatibilidade, propriedades magnética, tamanho e geometria de partículas, definirão as propriedades e desempenho (“*performance*”) das nanopartículas resultantes. O mecanismo (“*mechanism*”) de formação desses óxidos também compõem essas publicações científicas.
- Extratos naturais: separação de componentes para fins analíticos ou para cromatografia preparativa do composto de interesse como flavonoides.
- Síntese de derivados: o ácido acético um reagente notório na síntese orgânica, assim, derivados (“*derivative*”) do tipo pirróis polifuncionalizados, *phenanthridinones*, *imidazoles*, *quinazolines* e *tetrasubstituted pyrroles* são algumas classes de compostos

obtidos por síntese do tipo “one-pot”, fazendo uso de anidrido acético, sais do ácido, ésteres de ácido ou até mesmo do ácido propriamente.

A.1.2: Ácido Ascórbico

Os usos do ácido ascórbico como suplemento vitamínico em produtos alimentícios para consumo animal (CIP A23K) ou humano (CIP A23L) constituem Sinais Fortes Emergentes em patentes (Figura A 3). Em ambos os casos, o ácido atua como um ingrediente em meio a uma composição à qual o efeito técnico novo está associado. A investigação das CIP até subgrupo mostra que essas composições são específicas para determinados animais (CIP A23K-001/18, 2.503) e, em se tratando de consumo humano, para alimentos funcionais (CIP A23L-001/30, 2.333). Esta característica de compor alimentos funcionais é a responsável pelo vínculo de 18% com área de ciências médicas (CIP A61), conforme demonstrado no mapa de correlação (Figura A 4).

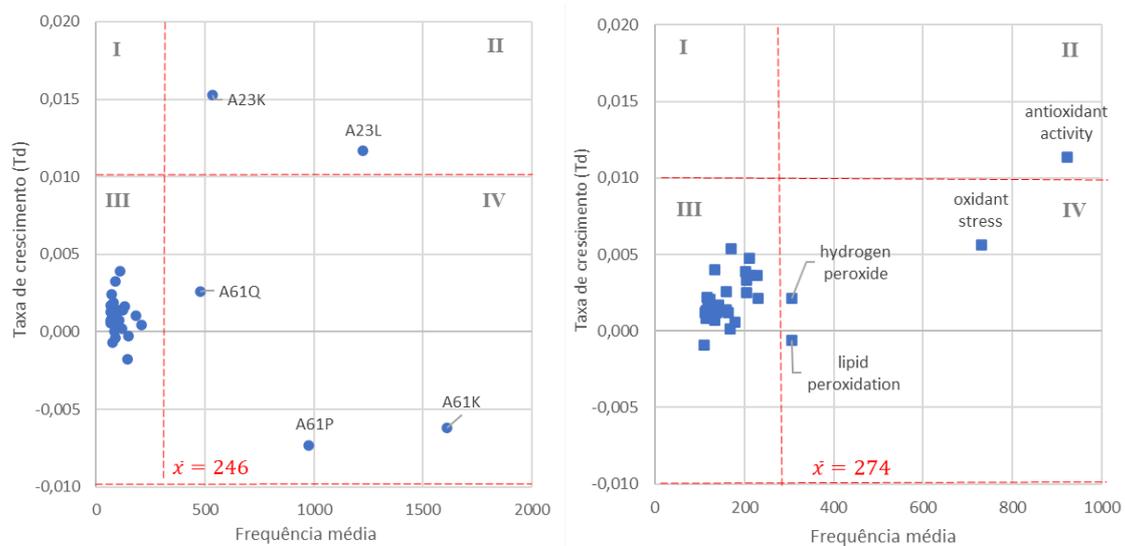


Figura A 3: Gráfico de sinais do ácido ascórbico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

As áreas tecnológicas associadas às ciências médicas, localizam-se na Zona IV, associadas, portanto, a Sinais Fortes Estáveis, e apresentam correlação de 60 a 99%, indicando se tratar de propriedades ou aplicações que guardam co-ocorrência. Em preparações médicas, odontológicas e farmacêuticas (CIP A61K), o ácido ascórbico é um dos elementos fundamentais do efeito técnico novo reivindicado, a ponto de a CIP mais recorrente até subgrupo caracterizar o ácido propriamente dito (CIP A61K-031/375, 3.078). Em contrapartida, quando se trata da atividade terapêutica de compostos químicos (CIP A61P), o ácido ascórbico é um elemento

suplementar a um insumo farmacêutico ativo. Os agentes antineoplásicos são os exemplos mais recorrentes nos documentos recuperados (CIP A61P-035/00, 1.239), nos quais é reivindicada uma ação sinérgica ou complementar do ácido junto ao referido agente. Neste agrupamento, a área tecnológica menos significativa sob o aspecto quantitativo compreende preparações para a higiene pessoal (CIP A61Q), relacionadas ao uso do ácido para tratamento de pele, como agente antioxidante (CIP A61Q-019/00, 2.580).

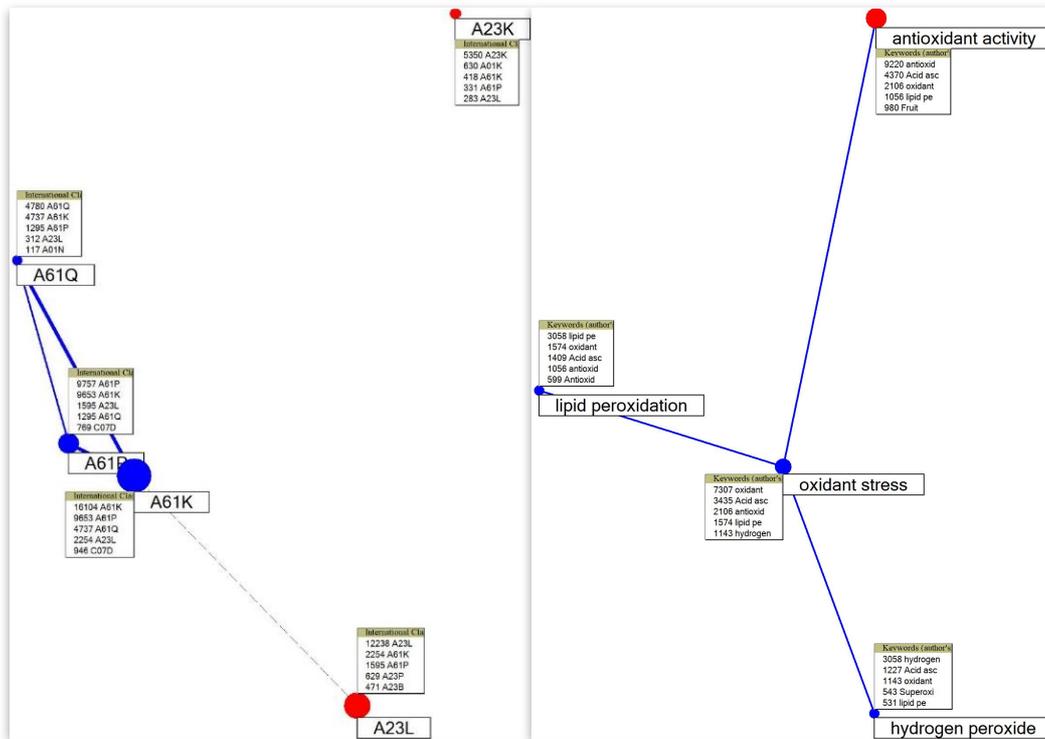


Figura A 4: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido ascórbico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, os Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

As Palavras-chave da Figura A 3, revelam que a notória atividade antioxidante (“*antioxidant activity*”) do ácido ascórbico consiste no Sinal Forte Estável das publicações científicas do período. Nessas publicações são apresentadas novas fontes naturais do ácido, estudos cinéticos de oxidação e o efeito da vitamina C no reino animal e vegetal. Esse Sinal Forte Emergente conecta-se com a temática de estresse oxidativo (“*oxidative stress*”) como elemento central na Figura A 4, com alta correlação (>50%). Esses estudos têm em comum a avaliação do efeito da suplementação da vitamina C em dietas para a prevenção de doenças causadas pelo envelhecimento. Parte desses estudos, avaliam o estresse oxidativo de células e o efeito do ácido na peroxidação lipídica (“*lipid peroxidation*”), causada pela formação de radicais livres e o efeito deste fenômeno na causa do câncer. Outra parte, trata de estudos *in*

vitro, nos quais as condições oxidantes são promovidas por agentes oxidantes como o peróxido de hidrogênio (“*hydrogen peroxide*”).

A.1.3: Ácido Butírico

O perfil patentário desse ácido é constituído apenas por Sinais Fortes Estáveis (Zona IV), conforme mostra a Figura A 5, e as CIP de 4 dígitos desta Zona possuem dois agrupamentos principais segundo o mapa de correlação (Figura A 6).

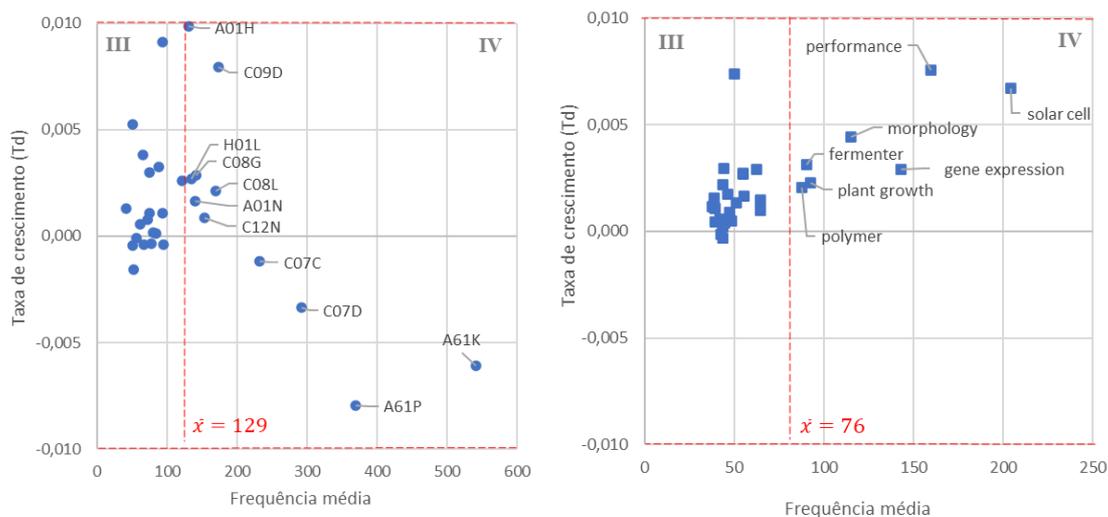


Figura A 5: Gráfico de sinais do ácido butírico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

O agrupamento com CIP de maiores frequências médias está associado às ciências médicas e apresenta ligeiro declínio no período. Nessas áreas tecnológicas, o ácido ou seus derivados diretos atuam de três formas principais: i) ligado covalentemente a um veículo (excipiente) com propriedades diferenciadas, tais como filmes poliméricos celulósicos modificados, e.g. acetato-butirato de celulose, empregados para administração controlada de medicamentos (CIP A61K-009/00, 649); ii) como coformador associado a fármacos cuja constituição química contém compostos heterocíclicos (CIP C07D-000/00, 334) para tratamento de doenças, dentre as quais destaca-se a neoplasia (CIP A61P-035/00, 1.082); ou iii) simplesmente como regulador de pH dessas preparações (não há CIP específica).

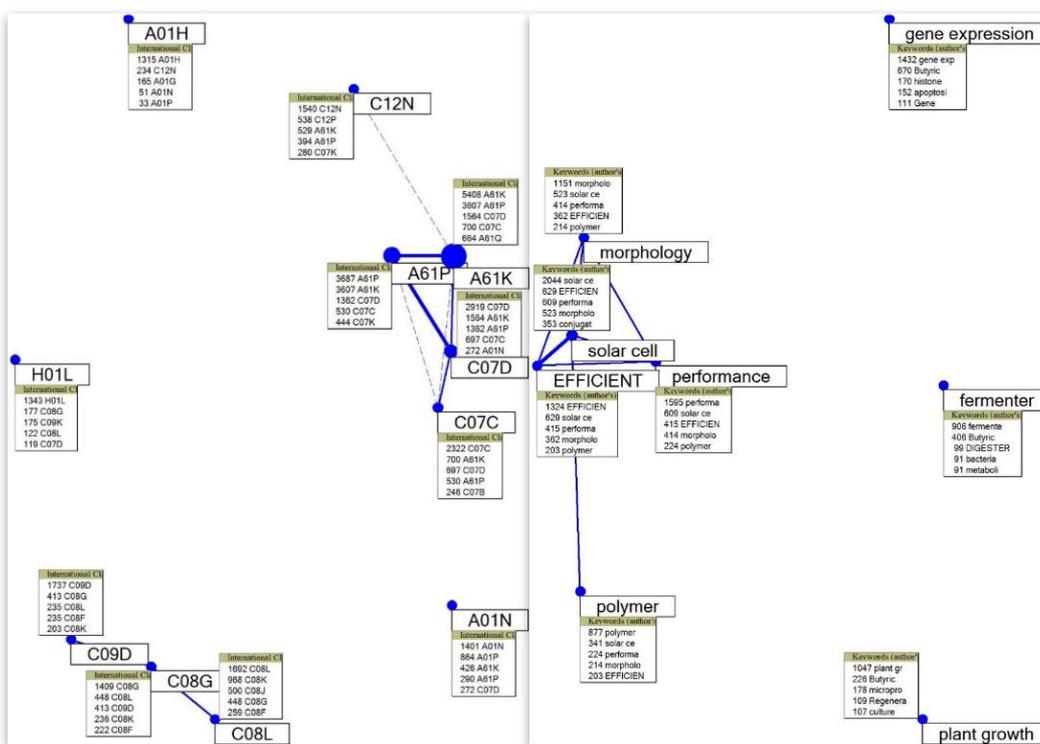


Figura A 6: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido butírico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Nesse agrupamento, estão incluídos os processos de produção de ésteres de ácido butírico (CIP C07C-067/08, 153), cujos ésteres resultantes (e.g. butirato de metila, etila, glicila e glaucocalixina) são usados como solventes, ingredientes ativos e excipientes.

Conectado a esse agrupamento, está a produção do ácido butírico por rota microbiana, sobretudo bacteriana (CIP C12N-001/20, 298) como as conduzidas pelo gênero *Clostridium* geneticamente modificadas. Dada a proximidade com a abscissa, é um indicativo que se trata de um processo de crescimento insignificante no período.

O segundo agrupamento retrata, por meio da CIP C08, o uso do ácido butírico e ésteres butiratos em polímeros à base de isocianato e poliálcool poliéter (CIP C08G-018/48, 269) e em composições de poliésteres derivados de ácidos hidroxicarboxílicos (CIP C08L-067/04, 238). Entre as blendas poliméricas que caracterizam essas composições, identifica-se novamente o protagonismo de polímeros de acetato-butilato de celulose, como proposta de uma resina de base aquosa, ambientalmente amigável, cujas características complementam o polímero de isocianato.

Cerca de 30% dos produtos poliméricos de isocianatos revelados pela CIP C08G estão direcionados a composições de revestimentos (CIP C09D). O efeito técnico reivindicado

relaciona-se predominantemente a aditivos para composições desses revestimentos (CIP C09D-007/12, 846) e geralmente compreendem uma mistura de compostos orgânicos e inorgânicos os quais, conjuntamente, conferem determinada propriedade ao recobrimento, não restrita à resistência a calor, anticorrosão ou resistência à luz ultravioleta.

Dada a maior proximidade da CIP H01L relacionada a dispositivos semicondutores e elétricos de estado sólidos ao agrupamento de polímeros, assume-se em primeira instância a relação do ácido butírico ou ésteres butíricos a essas tecnologias. No entanto, a inspeção dos resumos das publicações revela ácidos com quatro carbonos na cadeia principal, substituídos na cadeia alquílica por outras funções orgânicas. Esses compostos serão desconsiderados nesta análise em razão da obtenção deles a partir do ácido butírico não ser evidente. O exemplo disso é o *(6,6)-phenyl-C61-butyric acid methyl ester*, um receptor de elétrons em células solares, associados a dispositivos de estado sólido que captam a radiação e convertem-na em energia elétrica (H01L-051/42, 445).

O mesmo argumento será empregado para desconsiderar a CIP A01H, representando novas plantas ou processos para obtenção das mesmas, processos de reprodução de plantas por meio de técnicas de cultura de tecidos. Isso porque o termo predominantemente associado a essa CIP, o ácido indol-3-butírico, um hormônio vegetal, está quimicamente dissociado do ácido butírico.

Os trabalhos científicos desenvolvidos no período estudado contêm os temas relevantes exclusivamente da Zona IV, consistindo, portanto, somente em Sinais Fortes Estáveis, conforme apresentado e discutido a seguir.

Os processos fermentativos (*“fermenter”*) mostram baixa co-ocorrência com as demais Palavras-chave no mapa de correlação (Figura A 6), indicando assim baixa correlação com os demais temas. As publicações científicas em questão relatam a produção do ácido e/ou de biocombustíveis, como hidrogênio molecular e butanol, a partir de diferentes fontes de biomassas renováveis, sobretudo as residuais. O hidrogênio é um co-produto obtido em maior ou menor proporção com ácidos como o butírico, o acético e o láctico, por meio da fermentação bacteriana de matéria orgânica. No caso da produção microbiana do butanol, o ácido butírico serve de substrato de partida para a obtenção do álcool.

Assim como os processos fermentativos, a expressão de genes (*“gene expression”*) é um termo desvinculado dos demais. A investigação revela se tratar de trabalhos acerca de mecanismos de ação do butirato envolvendo regulação epigenética da expressão gênica por meio da inibição da enzima histona desacetilase em nível intestinal e extra-intestinal. Embora de caráter predominantemente investigativo, a compreensão desses mecanismos epigenéticos poderá levar ao estabelecimento de estratégias terapêuticas mais específicas e eficazes para a

prevenção e o tratamento de diferentes doenças, desde condições genéticas ou metabólicas até doenças degenerativas neurológicas.

Analogamente ao observado na análise de patentes, o terceiro tema isolado está associado ao ácido indol-3-butírico e ao crescimento de plantas (“*plant growth*”). Esse ácido não é um produto do ácido butírico e, portanto, foi desconsiderado nesta análise.

A mesma lógica se aplica à conjugação de polímeros (“*polymers*”) a fulerenos contendo o ácido butírico em sua constituição para a produção de células solares (“*solar cell*”), e à avaliação de desempenho (“*performance*”) dessas células.

A.1.4: Ácido Caproico

Composições agroquímicas para uso como fertilizantes, sobretudo contendo o fitormônio hexanoato de 2-dietil-aminoetila como condicionador de solo (CIP C05G-003/04, 543), é o Sinal Forte Emergente em patentes associado ao ácido caproico (Figura A 7). Nos documentos patentários analisados, novas combinações sinérgicas desse fitormônio com outros compostos de atividade biológica ou novas formas de aplicação, como a liberação controlada, são exemplos recorrentes. O fitormônio propriamente dito é caracterizado pela CIP A01N-037/12 (193), situada na Zona IV da Figura A 7. Apesar da conexão lógica entre os temas, ambas as CIP têm baixa correlação entre si e com as demais da Zona IV na Figura A 8, sugerindo que o efeito técnico novo dessas novas formulações está associado a outros compostos e não exclusivamente ao fitormônio.

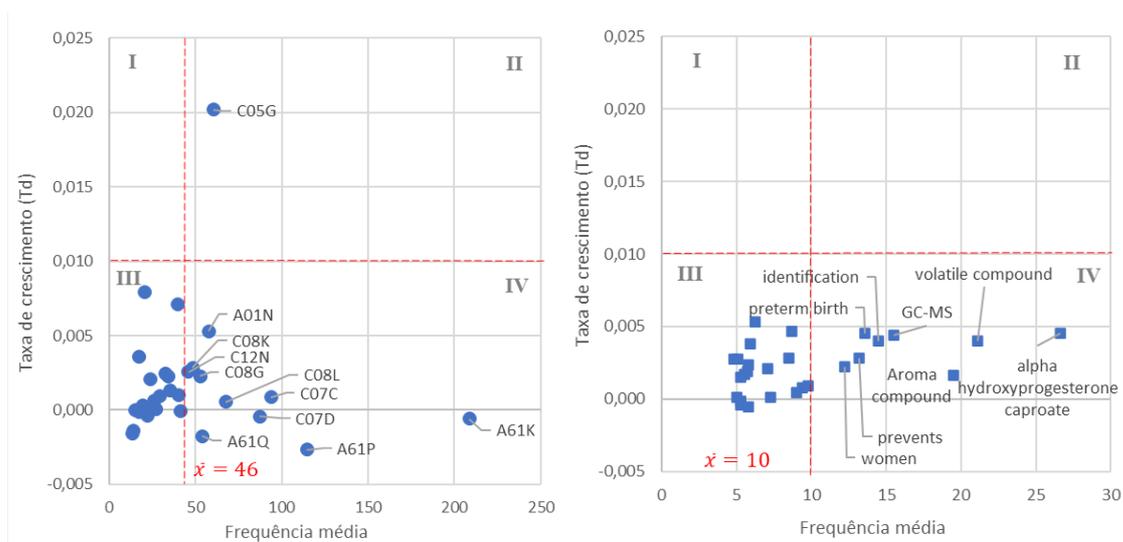


Figura A 7: Gráfico de sinais do ácido caproico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

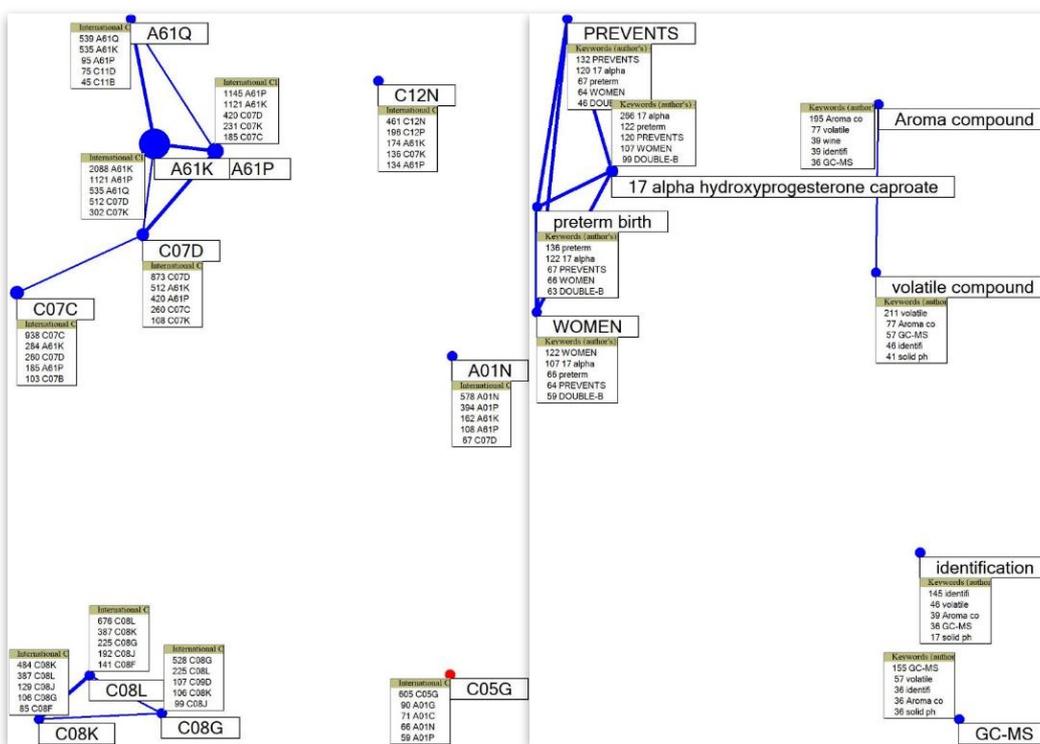


Figura A 8: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido caproico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

De forma análoga ao constatado anteriormente para outros ácidos, as CIP da Zona IV, agregam-se em dois grandes agrupamentos relacionados à ciência médica ou higiene (CIP A61) e de polímeros (CIP C08).

As preparações médicas, odontológicas e farmacêuticas são predominantemente descritas de forma generalizada até subgrupo (CIP A61K-000/00, 270), demonstrando a grande abrangência em relação às áreas tecnológicas abordadas. Nessas preparações, o ácido atua desde regulador de pH, coformador em fármacos, componente de fragrâncias (e.g. caproato de etila), até como agente precursor para os fármacos.

A atividade terapêutica dos derivados do ácido está representada pela CIP A61P nesse agrupamento. São qualificados como fármacos para fins não específicos (CIP A61P-43/00, 260), tais como: hormônios, como o caproato de hidroxiprogesterona; inibidores da enzima dipeptidil peptidase-IV para o tratamento de diabetes; hexanoato de cetearila para alívio de dor em caso de queimaduras; e sais do ácido caproico como agentes antimicrobianos (e.g. sal de cálcio ou hexanoato de florfenicol).

De forma análoga ao observado anteriormente com os ácidos acético e butírico, a CIP C07D tem maior co-ocorrência com agentes terapêuticos (CIP A61P), um indicativo de que a

composição química do fármaco contém ao menos um composto heterocíclico, e que ésteres acíclicos do ácido caproico (CIP C07C-067/08, 80) participam diretamente da obtenção desses compostos de forma direta, como precursores, ou indireta, como solvente do meio reacional.

Cosméticos representam o uso menos expressivo em termos quantitativos e o ácido caproico é apenas uma opção dentre outros ácidos carboxílicos, de cadeias mais alongadas (C5-C9), em preparações para tratamento de pele (CIP A61Q-019/00, 241). Ésteres como cetil caprilato e ésteres alquílicos com cadeias menores (caprilato de etila, butila) são exemplos mais recorrentes nessas preparações, atuando como emolientes ou como aromas.

Os processos enzimáticos, representados pela CIP C12N, constituem a área menos relevante sob o aspecto quantitativo com proximidade à área médica. Trata de métodos de modulação da expressão de genes de interesse, especialmente técnicas de DNA recombinante (CIP C12N-015/09, 92), para substituir ou manipular genes no tratamento de doenças como o câncer. Essa é a principal razão para que essa CIP esteja próxima das CIPs A61P e A61K na Figura A 8. Nesse caso, são propostas terapias em que um adenovírus modificado conduz até o núcleo das células cancerígenas um gene que impede o crescimento de tumores e os destrói. A interface com o ácido caproico acontece por meio de moléculas que se ligam ao DNA, a exemplo de *2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 6-(7-(2-(dimethylamino)ethyl)-1,3,6,8-tetraoxo-7,8-dihydrobenzo(lmn)(3,8)phenanthrolin-2(1H,3H,6H)-yl)hexanoate*, *6-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo(de)isoquinolin-2-yl)-hexanoic acid hydroxyamide*, *succinimidyl 6-(3'-(2-pyridyldithio)propionamido) hexanoate*, entre outros compostos que se ligam às enzimas. De fato, esses compostos não são derivados diretos do ácido caproico, mas foram recuperados em razão de conter em seu nome químico o ácido ou éster, em situação análoga ao ocorrido com o ácido butírico.

Os compostos macromoleculares orgânicos (CIP C08), como agrupamento, são os menos relevantes sob o aspecto quantitativo, pois acumulam baixas taxas de crescimento e frequências médias. Por exemplo, os hexanoatos (sais ou ésteres) são adicionados à matriz polimérica para conferir alguma propriedade diferenciada ao polímero resultante. São exemplos de ingredientes orgânicos adicionados em polímeros (CIP C08K-005/00, 86): os carboxilatos metálicos, como agentes introdutórios de cátions metálicos (catalisadores) no meio reacional ou agentes antimicrobianos (e.g. caproato de prata); o ácido não dissociado como terminador de cadeia; e os ésteres como agentes plastificantes (e.g. hexanoato de glicose). As matrizes poliméricas em questão são poliésteres (CIP C08L-067/00, 64) e poliéter de isocianato – poliuretanos – PU (CIP C08G-018/48, 54).

Não há Sinais Fortes associados ao aspecto científico do ácido e de seus derivados. Duas frentes bastantes distintas são observadas em publicações de trabalhos científicos na Zona IV. A primeira delas, mais relevante sob o aspecto tecnológico, trata do caproato de

hidroxiprogesterona (“alpha hydroxyprogesterone caproate”), com relatos de novas perspectivas sobre o uso desse hormônio para a prevenção (“prevents”) de nascimentos prematuros (“preterm birth”). Ensaios do tipo duplo-cego estão associados a essa linha de pesquisa em mulheres (“women”), ilustram os trabalhos em condução com esse hormônio. A correlação > 75% do agrupamento na Figura A 8 indica se tratar de um tema congruente.

A segunda linha de pesquisa trata de resultados da identificação (“identification”) da composição quali-quantitativa, por “GC-MS”, da composição de aromas (“aroma compound”) de produtos naturais, tais como vinhos, destilados alcoólicos, café, óleos e frutas, para a área alimentícia. Em termos tecnológicos, esses trabalhos científicos de caracterização, quantificação e isolamento dos componentes de produtos naturais pode prover meios para o melhoramento de qualidade de alimentos. Uma vez que caproatos metílicos e etílicos fazem parte dessa composição, iniciativas como essa no campo acadêmico podem expandir mercados existentes ou criar novos mercados para o ácido no futuro em novas fragrâncias.

A.1.5: Ácido Cítrico

O posicionamento na Zona IV da Figura A 9, qualifica as Palavras-chave e CIP como Sinais Fortes Estáveis, indicando se tratar de áreas tecnológicas associadas de perfil estável ou maduro.

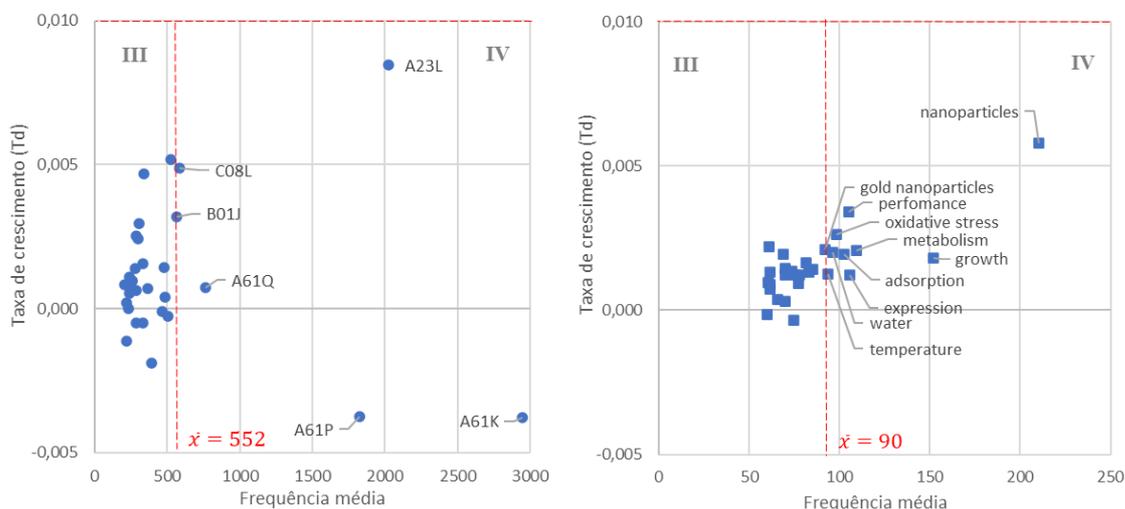


Figura A 9: Gráfico de sinais do ácido cítrico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

As preparações para finalidades médicas, odontológicas ou farmacêuticas (CIP A61K) e as atividades terapêuticas de compostos químicos ou dessas preparações (CIP A61P) acumulam

as maiores frequências médias, porém tendem ao declínio, dada as taxas de crescimento ligeiramente negativas identificadas. Intrinsecamente, o ácido não tem função terapêutica e, por essa razão, atua nessas preparações como um componente secundário para ajuste de valor de pH, agente antioxidante, estabilizante de emulsões ou coformador de ingredientes ativos. Com essas funções, o ácido encontra utilidade em diferentes formas de preparações, tais como aerossóis, *sprays*, pastilhas, pílulas, géis, soluções (CIP A61K-009/00, 3.444), combinado a fármacos derivados de algas, fungos ou plantas (CIP A61K-008/97, 2.719).

Os fármacos mais recorrentemente associados a essas preparações são agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 2.924), analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios (CIP A61P-029/00, 2383) ou agentes antibacterianos (CIP A61P-035/00, 1.977).

No ramo cosmético, além de atuar como agente inerte da formulação, pode atuar como agente antipigmentação em preparações para pele (CIP A61Q-19/00, 2.839) ou preparações para limpeza e banho (CIP A61Q-019/10, 1.626), razão esta pela qual possui 99% de correlação com a CIP A61K.

O uso do ácido cítrico em produtos alimentícios ou em bebidas não alcoólicas (CIP A23L) é área tecnológica mais proeminente e isolada das demais na Zona IV. Como agente antioxidante, mantém correlação de apenas $\leq 12\%$ com as áreas médicas, especificamente em alimentos funcionais, remetendo à modificação da qualidade nutricional dos alimentos (CIP A23L-001/29, 3.785) e de bebidas de frutas ou vegetais (CIP A23L-002/02, 2.776).

O mapa de correlação (Figura A 10) mostra que o uso do ácido cítrico em composições poliméricas (CIP C08L) constitui um elemento isolado, integrando predominantemente outras CIP da mesma Classe (CIP C08). Nesse segmento, o ácido ou seus derivados são empregados como plastificante para polímeros biodegradáveis (na forma de citrato de trietila, citrato de tributila), agente quelante ou contra-íon para a introdução de elementos metálicos à matriz polimérica, ou ainda no uso direto, na forma ácida, como agente antimicrobiano para embalagens. A análise dessa CIP C08L até subgrupo revela as composições poliméricas nas quais o ácido cítrico predominantemente atua: PVC (CIP C08L-027/06, 989), PE (CIP C08L-023/06, 749), poliésteres (CIP C08L-067/04, 619).

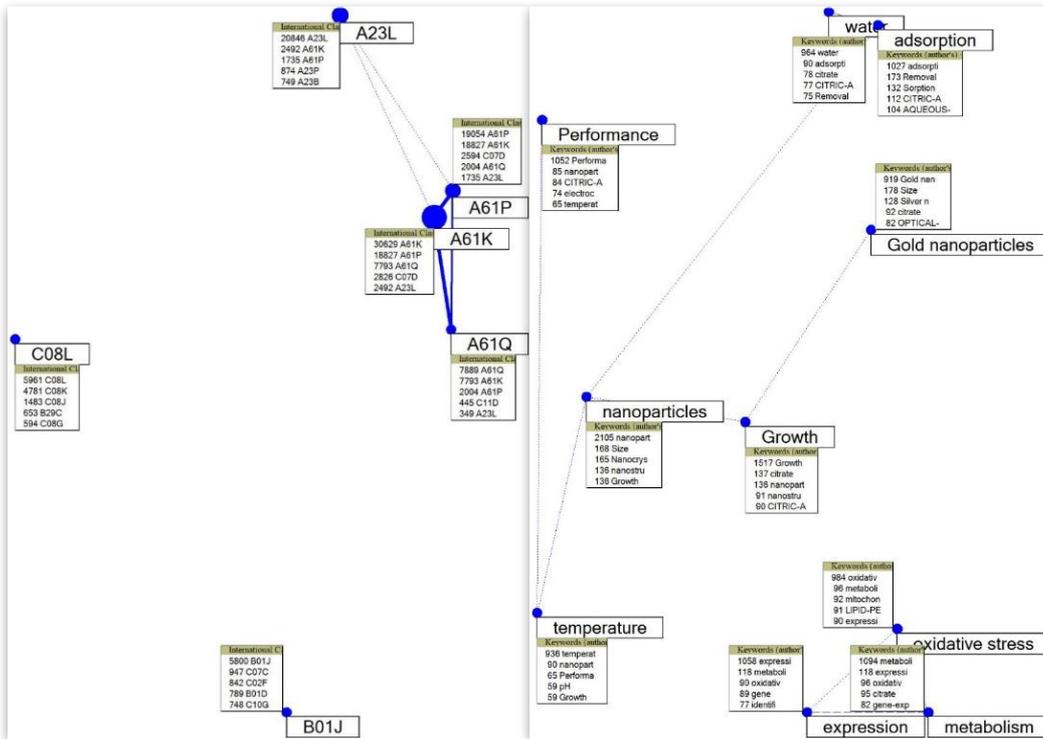


Figura A 10: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido cítrico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

A outra CIP isolada, B01J, menos relevante sob o aspecto quantitativo, versa sobre a relação do ácido cítrico com a química coloidal. Nos documentos de patente associados, identifica-se o uso do ácido no preparo de material micro ou nanoparticulado absorvente, tais como negro de fumo (CIP B01J-020/30, 818). O ácido incorporado ao produto final atua como agente complexante de metais para tratamento de água ou ar.

Em publicações científicas, a média baixa ($\bar{x} = 90$) das 30 Palavras-chave mais recorrentes indica grande extensão das áreas tecnológicas associadas ao desenvolvimento científico no âmbito da ciência básica. A alta dispersão e baixa correlação (<25%) das Palavras-chave na Figura A 10 é outro indicativo da pluralidade de temas associados ao ácido. Apesar disso, a análise conjunta da proximidade das Palavras-chave relevantes Figura A 10 e os documentos associados revelam dois segmentos principais de pesquisa: nanopartículas e processos metabólicos.

O primeiro segmento mostra correlação com a CIP B01J discutida anteriormente com o tema de patente, no que tange às nanopartículas (“nanoparticles”) e processos correlatos de formação ou crescimento (“growth”) em meio aquoso (“water”) e os efeitos da temperatura (“temperature”) nos processos de adsorção (“adsorption”). Entretanto, nota-se uma evolução

na composição e funcionalidade das nanopartículas, cuja função em documentos patentários está concentrada em material sorvente para captura de impurezas. Nas publicações científicas investigadas, nanopartículas metálicas, feitas principalmente de ouro (*“gold nanoparticles”*) ou de óxidos (*“oxide”*) metálicos, e estabilizadas por ácido cítrico, atuam como componentes de biossensores, catalisadores, dispositivos eletrônicos, tintas ou recobrimentos, cosméticos, administração de drogas, terapia do câncer e engenharia de tecidos, graças às propriedades elétricas, ópticas e de químicas de superfície.

O segmento da Figura A 10 relacionado aos processos metabólicos (*“metabolism”*) está próximo à expressão (*“expression”*) e estresse oxidativo (*“oxidative stress”*) e ao contrário do primeiro, apresentam baixa correlação com aspectos tecnológicos relacionados ao ácido propriamente. As publicações científicas relacionadas descrevem o efeito do ácido cítrico no estresse oxidativo induzido por toxinas em organismos vivos, especialmente no cérebro e no fígado de mamíferos. Outra parte dos artigos trata da expressão de genes ou enzimas em processos microbianos, e exploram o Ciclo do Ácido Cítrico (ou Ciclo de Krebs) para sintetizar produtos químicos de alto valor agregado, tais como os ácidos α -cetoglutárico, succínico, fumárico, L-málico e oxaloacetato para várias aplicações.

A.1.6: Ácido Fumárico

Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas (CIP A61K) constitui o Sinal Forte Emergente associado ao ácido fumárico e derivados (Figura A 11). Os agentes lubrificantes ou espessantes, como o estearil fumarato de sódio; tamponantes, como o fumarato de sódio; e emolientes, como o fumarato de diisostearila, são exemplos de compostos de aplicações nessa área, especialmente em preparações do tipo pílulas, pastilhas e comprimidos (CIP A61K-009/20, 1.722).

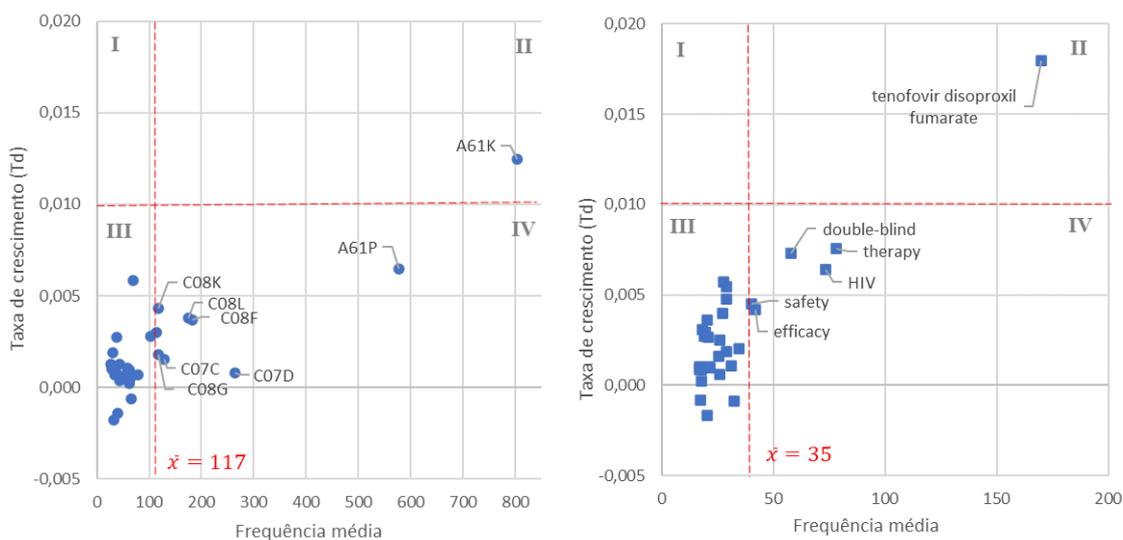


Figura A 11: Gráfico de sinais do ácido fumárico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

A associação entre as preparações médicas, odontológicas ou higiênicas (CIP A61K), as atividades terapêuticas de compostos químicos (CIP A61P) e os compostos químicos heterocíclicos (CIP C07D) e acíclicos ou carbocíclicos (CIP C07C), resultam em um agrupamento linear no mapa de correlação da Figura A 12, de forma semelhante ao dos ácidos acético e butírico. Do mesmo modo como verificado anteriormente, a neoplasia (CIP A61P-35/00, 1.254) é o alvo desses fármacos e preparações associadas; o ácido (CIP C07C-057/15, 256) participa da produção do fármaco, cuja estrutura geralmente contém um composto heterocíclico de estrutura não específica (CIP C07D-000/00, 300), atuando como coformador. Exemplos desses fármacos são o fumarato de rupatadina (anti-histâmico), o fumarato de bisprolol (hipertensão arterial), o fumarato de quetiapina (antipsicótico) e o fumarato de tenofovir disoproxila (antirretroviral).

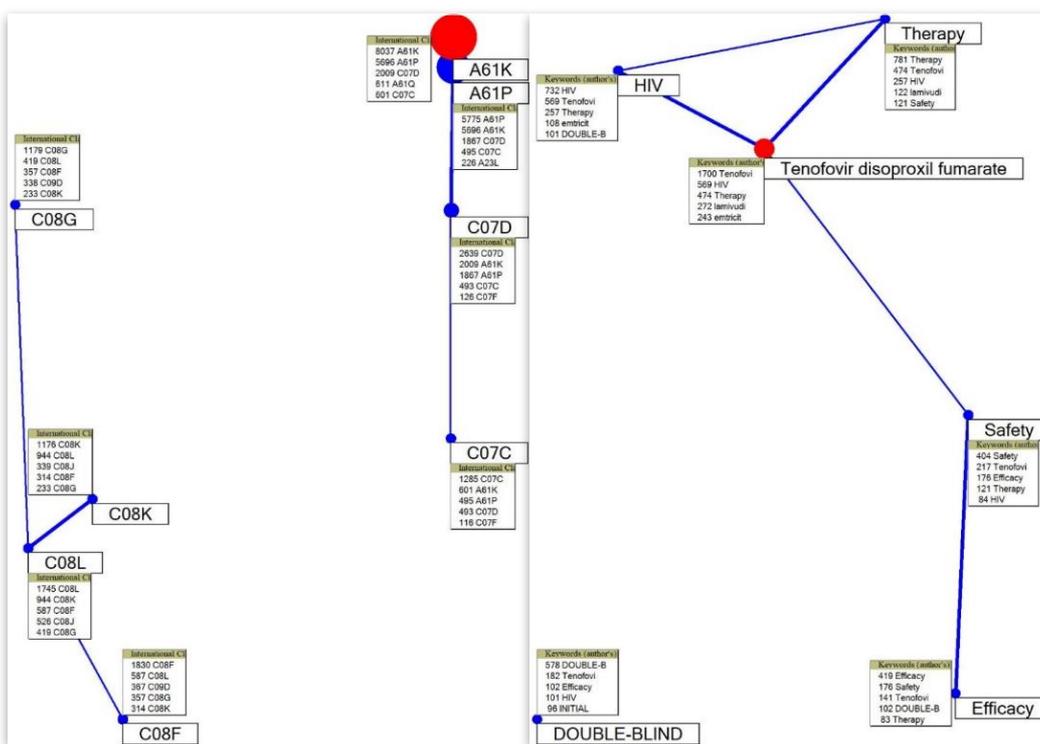


Figura A 12: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido fumárico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

O segundo agrupamento, menos relevante sob o aspecto de frequência média e Td, se relaciona a polímeros, contendo o ácido como unidade constitutiva. Os documentos de patente revelam a produção de copolímeros do ácido fumárico com outros compostos por meio de ligações C-C (CIP C08F), ligações C-O (CIP C08G) ou composições poliméricas obtidas pela mistura de polímeros de natureza distinta (CIP C08L). A análise minuciosa até subgrupo dessas CIP indica que os monômeros mais recorrentemente associados ao ácido fumárico são: o ácido (met)acrílico (C08F-220/06, 440) e compostos poli-hidroxílicos (CIP C08G-063/52, 128), a exemplo do butano-1,4-diol, bisfenol A (4,4'-dihidroxi-2,2-difenilpropano), propano-1,3-diol, hexano-1,6-diol, propano-1,2-diol. Em se tratando de composições poliméricas, destacam-se novamente os poliésteres derivados do ácido e de compostos di-hidroxilados (CIP C08L-067/02, 137), sendo os descritos acima os comonômeros mais recorrentes.

Além das características físico-químicas diferenciadas da cadeia polimérica resultante por meio dessas combinações, aspectos como biodegradabilidade, antiestaticidade, retardação de chama, resistência ao calor, entre outras propriedades são reivindicadas nesses documentos de patentes. Parte dessas características são conferidas por meio da introdução de compostos inorgânicos como polisiloxano, sílica, fibra de vidro, argila (CIP C08K-003/34, 212); óxidos e

hidróxidos de metais (CIP C08K-003/22, 199); ou outros compostos orgânicos como álcoois, polissacarídeos, resinas vinílicas (CIP C08K-005/00, 161).

A pesquisa científica, por sua vez, concentra-se em fumaratos como componente de medicamentos, especificamente o tenofovir ("*tenofovir disoproxil fumarate*"), o qual é um Sinal Forte Emergente associado ao ácido na Figura A 11 e um agrupamento que agrega cinco dos seis Sinais representados na Figura A 12. Testes e avanços relacionados ao efeito antiviral indicam consonância com as demais palavras encontradas na Zona IV: tratamento de pacientes contendo o vírus "HIV", eficácia ("*efficacy*") e segurança ("*safety*") na terapia ("*therapy*") por meio do tratamento com esse fármaco, combinado ou não com outros, como a lamivudina, e os testes do tipo duplo-cego ("*double-blind*") realizados nesses trabalhos.

A modificação genética de *E. coli* para produção por rota microbiana do ácido é o sinal menos relevante entre as 30 palavras-chave mais relevantes.

A.1.7: Ácido Glicólico

Os pedidos de patente no período revelam que o desenvolvimento tecnológico recente envolvendo o ácido glicólico está predominantemente associado ciências médicas (CIP A61), especialmente às preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas (CIP A61K), subclasse esta que acumula tanto a maior frequência média, quanto a maior taxa de crescimento e constitui o Sinal Forte Emergente para o ácido (Figura A 13).

Embora esse perfil não difira dos ácidos analisados até o momento, a análise dos títulos e resumos de documentos de patentes associados à essa subclasse remetem principalmente a compostos poliméricos biodegradáveis, poliésteres, feitos a partir de unidades monoméricas de glicolatos, usados como excipientes para preparações médicas (CIP A61K-047/34, 1.677). O mapa da Figura A 14 revela correlação de 60% desses polímeros com os agentes de atividades terapêuticas (CIP A61P) introduzidos nessas matrizes poliméricas, entre os quais estão os antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 1.158), os agentes analgésicos não-centrais, os antipiréticos ou anti-inflamatórios, e os agentes anti-inflamatórios não-esteroidais (CIP A61P-029/00, 508), entre outros medicamentos para uso em geral (CIP A61P-043/00, 508).

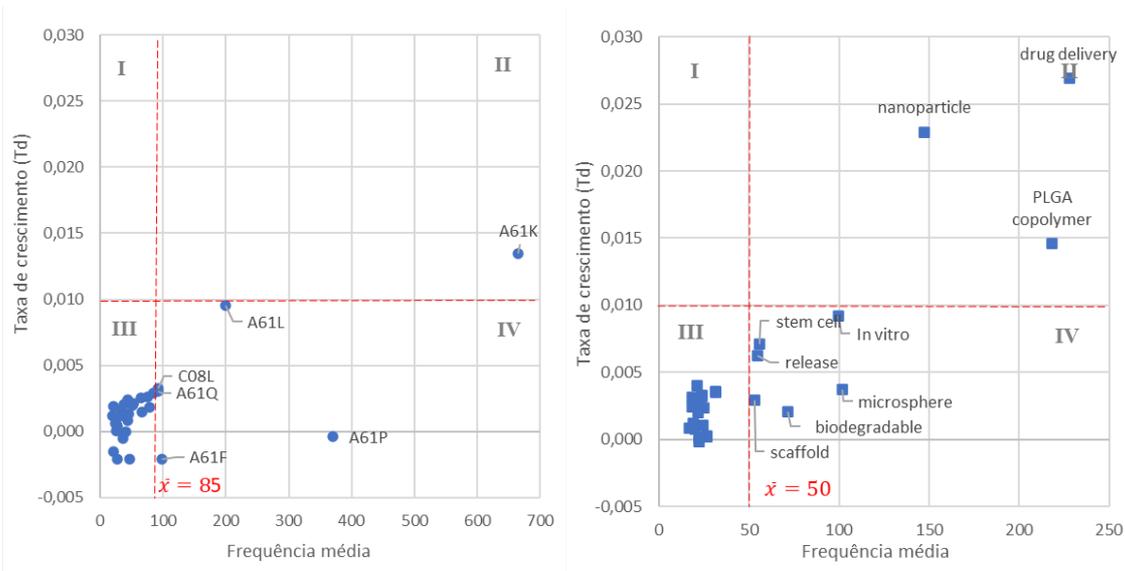


Figura A 13: Gráfico de sinais do ácido glicólico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

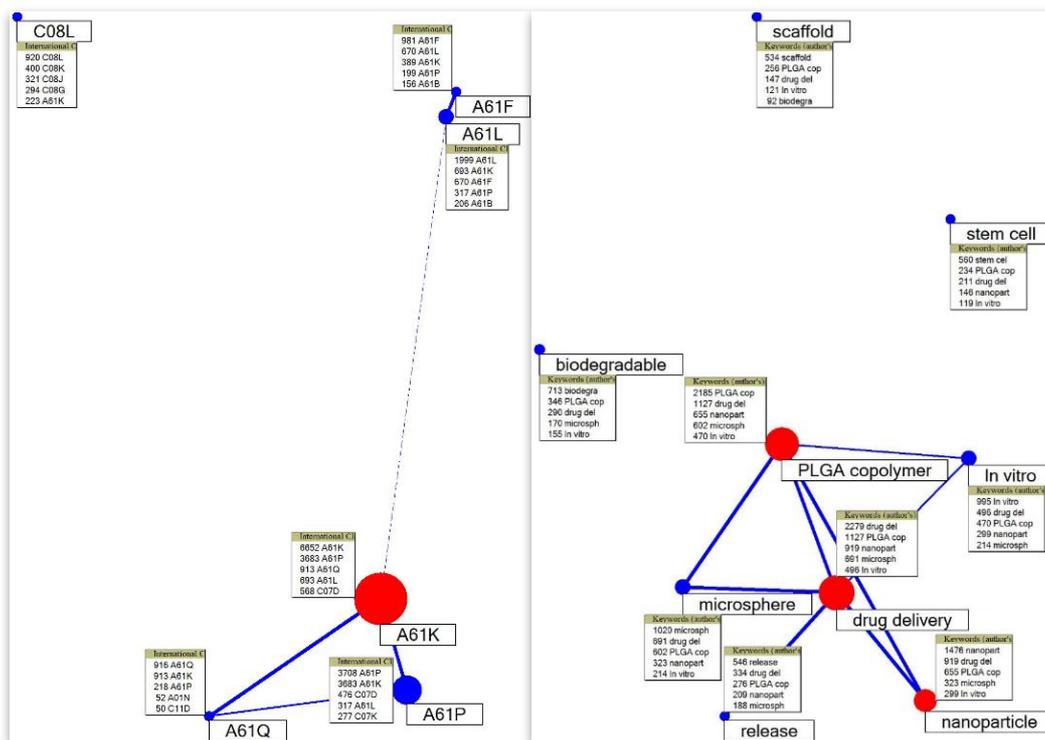


Figura A 14: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido glicólico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Em compensação, uso tradicional em preparações para tratamento de pele (A61Q-019/00, 423), pelo qual o ácido é reconhecido na indústria de cosméticos, conectado ao maior agrupamento da Figura A 14, está no limiar de tornar-se irrelevante em razão da combinação das baixas taxas de crescimento (Td) e de frequências médias no período.

Também no segmento médico, porém deslocando o enfoque do fármaco para o de materiais, citam-se como exemplos materiais biologicamente ativos, que contém em si substâncias terapêuticas (CIP A61L-027/54, 552) é a área tecnológica com maior tendência a transpor a Zona IV e se tornar um Sinal Forte Emergente. A interface com a engenharia de tecidos acontece por meio da CIP A61F, a exemplo de filtros, próteses e *stents* (CIP A61F-002/00, 204). Embora correlacionado em 68% com A61L, apresenta frequência média e taxas de crescimento menos relevantes em relação aos demais.

Sem correlação direta com os temas médicos e farmacêuticos apresentados acima, estão as composições de compostos macromoleculares (CIP C08L), representada por poliésteres derivados de ácidos hidoxicarboxílicos (CIP C08L-067/04, 303), cuja conexão direta acontece predominantemente com outras CIP poliméricas (C08), conforme apresentado na Figura A 14. Embora se trate de um Sinal pouco expressivo em relação aos demais, é um indicativo da diversificação da composição química desses polímeros por meio de blendas, compósitos etc.

A liberação controlada de fármacos ("*drug delivery*") têm a maior taxa de crescimento (Td= 0,027) dos ácidos do Grupo 1. Isto coloca a aplicação de ácido glicólico na liberação de fármacos como o Sinal Forte Emergente mais pronunciado entre os ácidos estudados. Além da liberação de fármacos, o poli(lactato-co-glicolato) - "PLGA" na forma de nanopartículas ("*nanoparticle*") são Sinais Fortes Emergentes com alta correlação. Essas três Palavras-chave têm forte conexão entre si e também com as Palavras-chave relevantes da Zona IV (Figura A 14), a saber "*in vitro*", liberação ("*release*"), polímero biodegradável ("*biodegradable polymer*"), microesfera ("*microsphere*"), e molde ("*scaffold*"). Este é um claro indicativo do crescente interesse em polímeros renováveis e biodegradáveis com propriedades diferenciadas, capazes de serem usados no corpo humano como parte dele (e.g. próteses) ou como veículo para entrega de drogas. No entanto, a palavra-chave "*in vitro*" demonstra que a maioria desses testes está em uma escala de baixa maturidade tecnológica.

A.1.8: Ácido Glucárico

As CIP A61K e A61P são os únicos Sinais associados ao ácido glucárico com frequências médias acima de 10 (Figura A 15). O primeiro é um Sinal Forte Estável e o segundo, um Sinal Forte Declinante, conectados entre si e com as CIP C07C e C07D de forma semelhante ao verificado anteriormente para outros ácidos (Figura A 16).

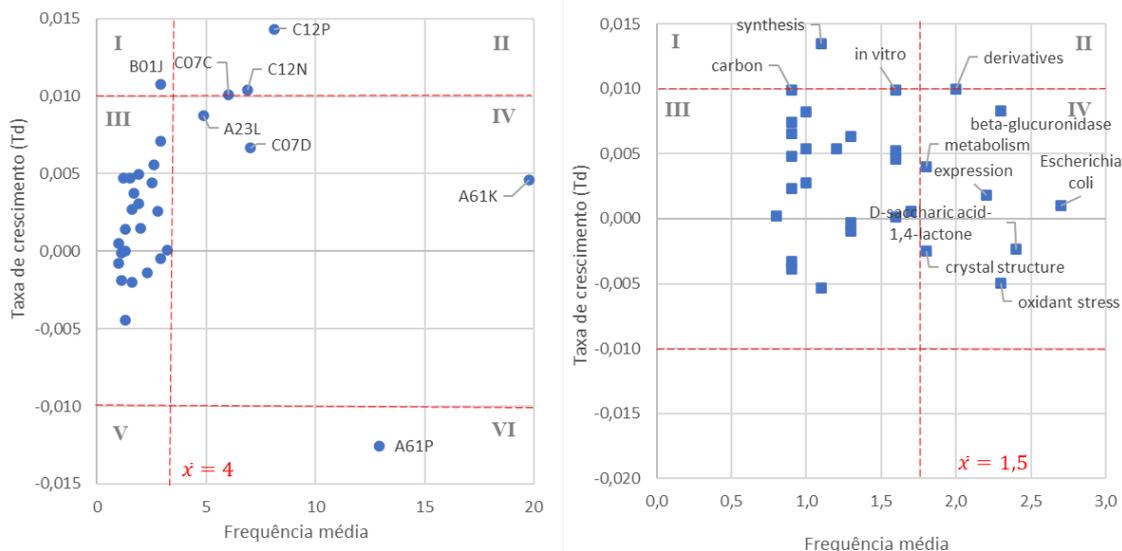


Figura A 15: Gráfico de sinais do ácido glucárico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

A análise desses sinais empregando as CIP até subgrupo revela que o uso do ácido em preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas em geral (CIP A61K-000/00, 36) predominantemente como agente quelante de metais ou como reticulante de preparações à base de hidrogéis e espumas, deverá permanecer importante e estável na indústria farmacêutica.

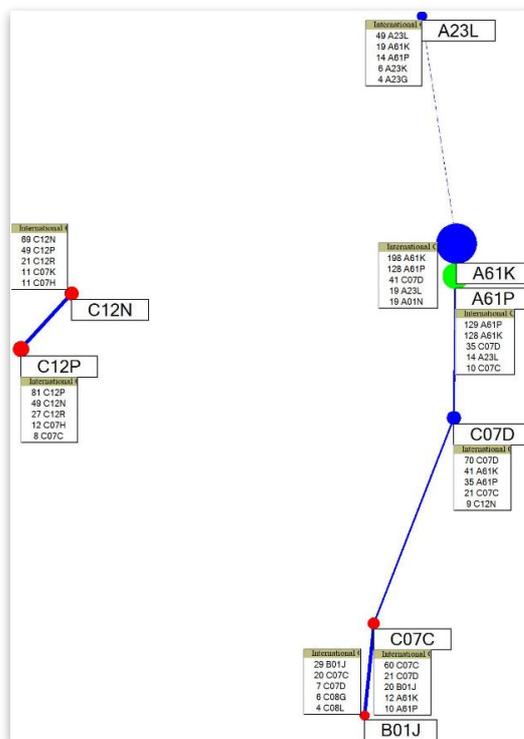


Figura A 16: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido glucárico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Em muitos desses documentos de patentes consultados, o ácido glucárico é descrito como um componente com atividade biológica, capaz de inibir a inflamação celular e induzir a apoptose. Em razão dessa propriedade, o ácido pode ser considerado um composto com atividade terapêutica (CIP A61P), sendo a associação ao tratamento de câncer (CIP A61P-035/00, 34), o uso mais recorrente no período. Este é o exemplo de uma aplicação em desuso do ácido, visto que se trata de um Sinal Forte Declinante.

As demais áreas tecnológicas associadas às CIP e temas relacionados às Palavras-chave apresentam frequências médias abaixo de 10, portanto, abaixo do limite de corte estabelecido como portadores de informações confiáveis e, portanto, serão desconsiderados nesta análise.

A.1.9: Ácido Glucônico

As CIP e Palavras-chave relevantes relacionadas ao ácido glucônico constituem, em sua totalidade, Sinais Fortes Estáveis, concentrando-se na Zona IV da Figura A 17. As áreas tecnológicas mais relevantes em termos de frequência média estão associadas às áreas médicas, principalmente às preparações farmacêuticas com formas físicas especiais (CIP A61K-009/00, 429), tais como géis, pós liofilizados, espumas. Nesses documentos, o ácido e derivados atuam como elementos tamponantes por meio da conjugação do ácido com o respectivo sal; como contraíons de cátions metálicos (Zn, Fe, Ca); e, principalmente, como agente antibacteriano na forma de gluconato de clorexidina (CIP A61P-031/04, 272).

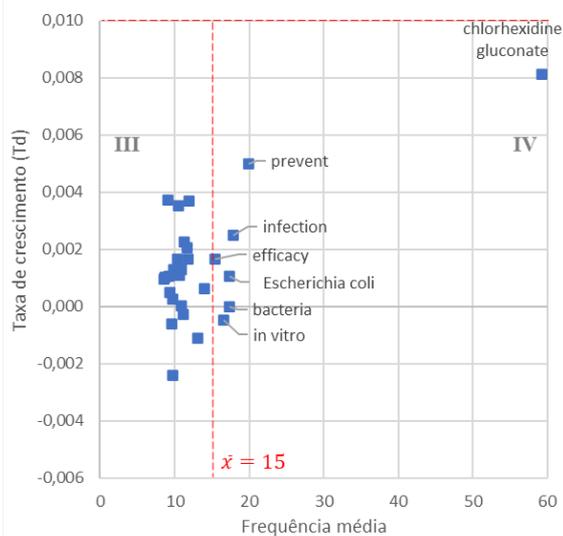
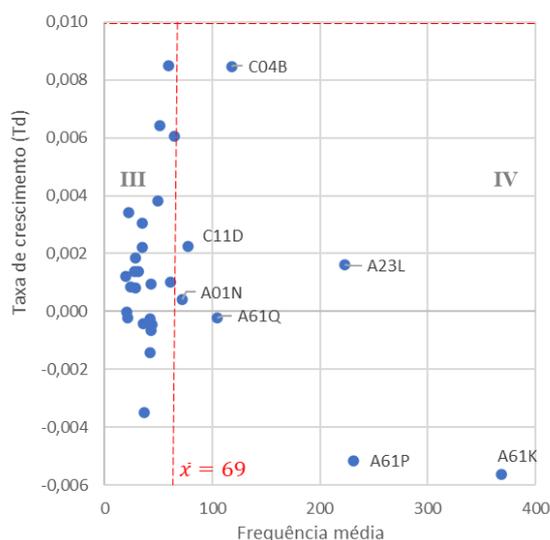


Figura A 17: Gráfico de sinais do ácido glucônico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

A característica biodegradável e biocompatível dos gluconatos estende seu uso a novas preparações para a indústria cosmética como, por exemplo, para tratamento de pele (CIP A61Q-019/00, 303). Composições antissépticas para higiene de equipamentos médicos aproxima a CIP A61K a agentes biocidas em geral (CIP A01N), especialmente por meio da combinação do gluconato de clorexidina com a guanidina (CIP A01N-047/44, 113) para fins médico-hospitalares.

A proximidade e correlação dessas áreas tecnológicas podem ser constatadas no mapa de correlação da Figura A 18. No entanto, apesar de representarem em conjunto as maiores frequências médias da Zona IV, as taxas nulas ou negativas de crescimento indicam uma perspectiva de estabilidade para essas áreas tecnológicas.

As taxas positivas da Zona IV relacionam-se a composições de cimentos Portland (CIP C04B-028/04, 208) nas quais o ácido ajuda no controle do tempo de pega do cimento, na resistência à água e às baixas temperaturas do concreto; a alimentos, na forma de complexos com metais (CIP Fe, Ca, Zn, Cu, Mg) para modificar a qualidade nutritiva (CIP A23L-001/30, 444); e a detergentes, como quelantes para antedeposição de detritos por repulsão eletrostática (CIP C11D-003/20, 347).

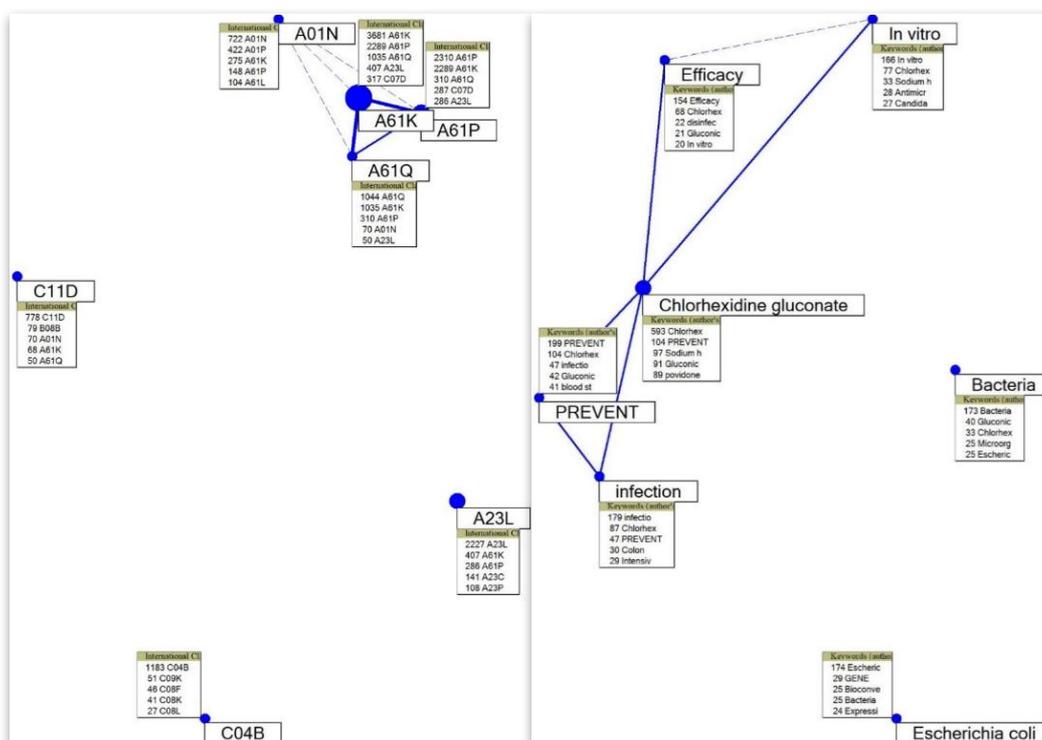


Figura A 18: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido glucônico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média;

a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

O gluconato de clorexidina ("*chlorhexidine gluconate*") foi o principal tema dos trabalhos acadêmicos relacionados ao ácido glucônico no período estudado, porém não a ponto de ser qualificado como um Sinal Forte Emergente. Assim como observado com patentes, há alta co-ocorrência desse antisséptico com Palavras-chave associadas à avaliação da eficácia ("*efficacy*") quanto a prevenção ("*prevent*") de infecções ("*infection*"). Os campos de investigação envolvendo esse composto variaram desde cuidados pessoais, destacadamente o cuidado oral, até a desinfecção de áreas hospitalares.

Embora a temática de assepsia sugira a correlação com bactérias, o mapa de correlação da Figura A 18 revela que as expressões "*bacteria*" e "*E. coli*" estão predominantemente desvinculadas do agrupamento do gluconato de clorexidina, discutido no parágrafo anterior, e desvinculadas entre si. A leitura dos títulos e resumos das publicações científicas indica que os trabalhos científicos estão relacionados à expressão de genes em "*E. coli*" para o uso do ácido ou de gluconatos como substratos na produção microbiana de etanol, ácido succínico e outros produtos de interesse econômico. Outros gêneros de bactéria como *Gluconobacter*, *Pseudomonas*, *Bacillus* ou *Rhizobateria* estão relacionados à obtenção de produtos químicos, dentre os quais se destaca o processo de oxidação seletiva de glicose para a obtenção do ácido glucônico propriamente dito.

A.1.10: Ácido Glucurônico

O uso do ácido em preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas (CIP A61K) é um dos Sinais Fortes Emergentes mais proeminentes entre os ácidos estudados, conforme mostra a Figura A 19. Entre as aplicações mais recorrentes nesse período, estão os cosméticos, empregado especialmente como monômero polimerizado conjuntamente a β -1,3-N-acetil-D-glucosamina, de modo a se obter o hetero-biopolímero ácido hialurônico (HA). Essa é a razão pela qual a CIP até subgrupo predominante está relacionada à preparação de polissacarídeos, descrita pela A61K-008/73 (109).

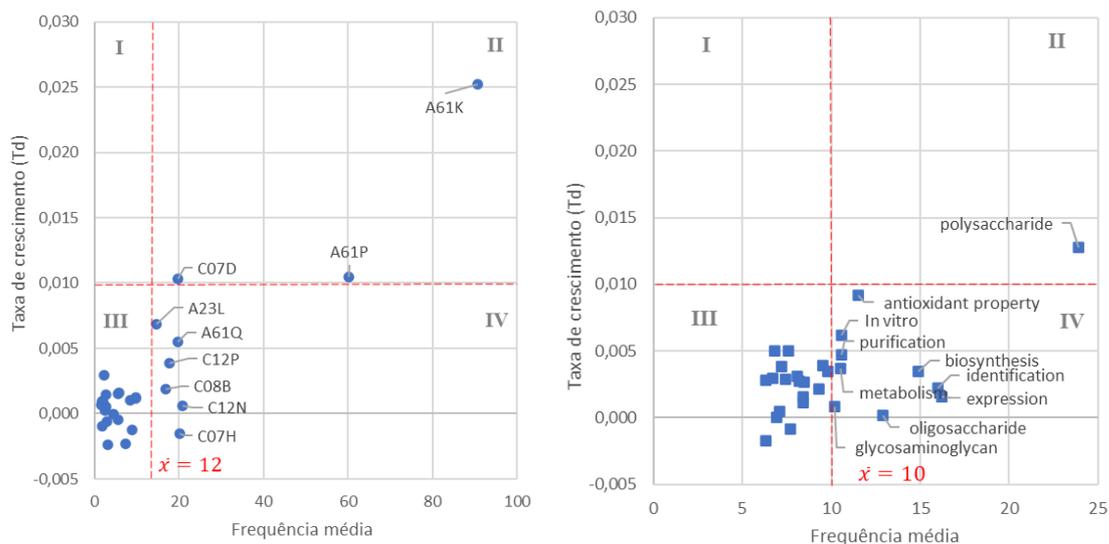


Figura A 19: Gráfico de sinais do ácido glucurônico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Considerando a atividade terapêutica específica de compostos químicos ou de preparações medicinais (CIP A61P), de forma semelhante ao verificado anteriormente, o ácido glucurônico se combina na forma de contra-íon, *moiety*³, coformador, a fim de obter melhorias na atuação do fármaco no organismo. Assim como observado anteriormente, a associação do ácido com outras substâncias acontece predominantemente com agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 167), quimicamente compostos por heterocíclicos (CIP C07D). Os derivados de 1,3,5-triazina-2,4,6-triamina, de 4-anilinoquinolina, anilinoquinolina e de biguanidas são exemplos desses compostos.

A Figura A 20 revela um grande agrupamento que agrega as CIP da Zona II e a maioria das CIP da Zona IV. Estes Sinais Fortes Estáveis remetem às preparações para tratamento de pele (CIP A61Q-019/00), como unidade monomérica do ácido hialurônico; a aditivo ou suplemento alimentar, na forma de (poli/oligo)glicosídeos, para a proteção de células epiteliais gástricas, auxiliar a flora intestinal ou inibir de acúmulo de gordura (CIP A23L-001/30, 58); à modificação química do ácido ou de seus polímeros (CIP C08B-037/00, 123) para aplicações médicas, especialmente para a formação de géis, cápsulas, surfactantes ou agentes reológicos.

³ O termo *moiety* será empregado para se referir à fração do ácido carboxílico ligada a outra molécula, por meio de uma ligação éster.

genes, destacam-se a produção dos glucuronídeos obtidos pela conjugação do ácido com outra substância, como os flavonoides, ou com metabólitos para o processo de desintoxicação do organismo.

A.1.11: Ácido Isobutírico

As CIP relevantes associadas ao ácido concentram-se na Zona IV da Figura A 21, referente a Sinais Fortes Estáveis. O mapa de correlação (Figura A 22) revela que essas CIP estão divididas em dois segmentos principais, de forma semelhante ao constatado por outros ácidos: médicos e polimérico.

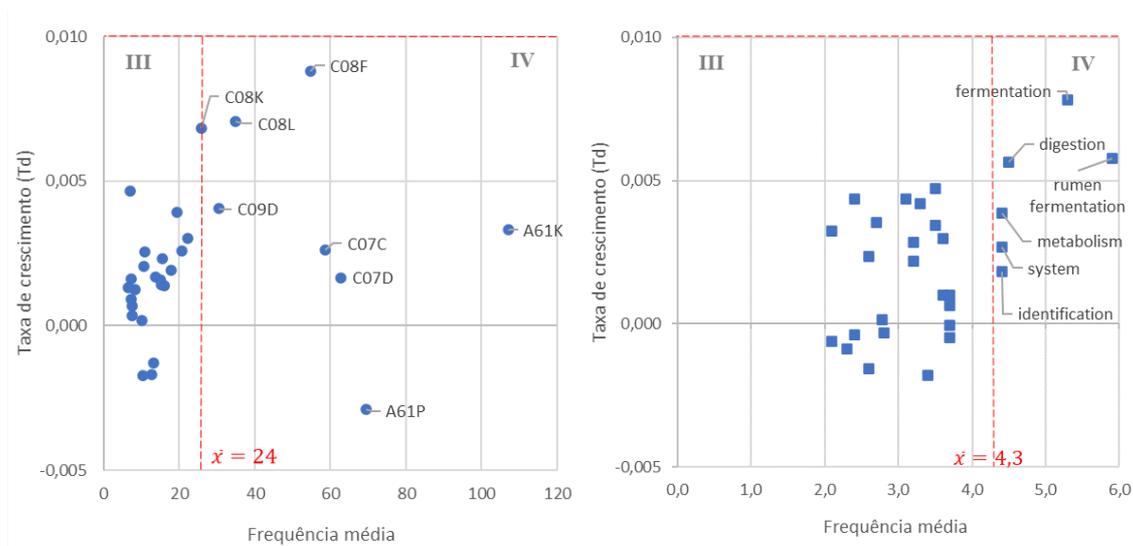


Figura A 21: Gráfico de sinais do ácido isobutírico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

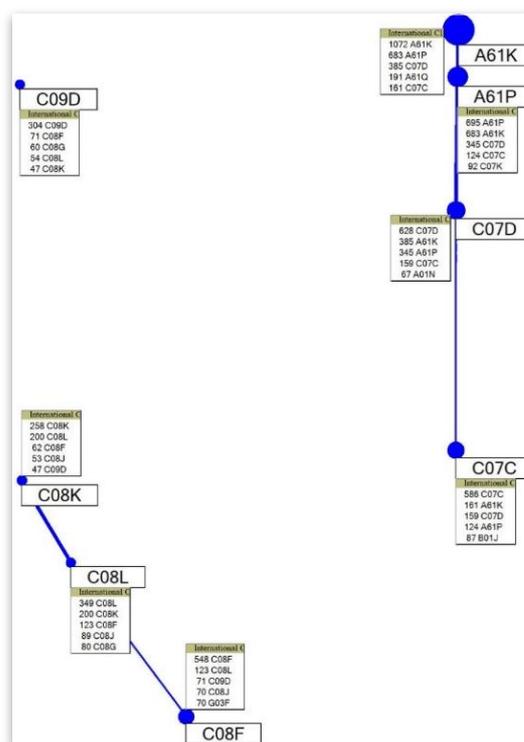


Figura A 22: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido isobutírico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

As maiores frequências médias são constatadas no segmento médico, associando preparações médicas, odontológicas ou higiênicas (CIP A61K), cuja atividade terapêutica (CIP A61P) está associada a compostos heterocíclicos (CIP C07D) de constituição química fundamentalmente dissociada do ácido isobutírico. A conexão mais evidente com o ácido está refletida na CIP C07C, associada a compostos acíclicos, nas quais ésteres monoméricos do ácido atuam como solventes ou intermediários da síntese do fármaco. Além disso, o ácido pode fazer parte do medicamento como coformador do fármaco. A título de exemplo, foram identificadas associações do ácido, dissociado ou não, à biguanida, taliodomida, peptídeo mimético de eritropoietina. Nestes casos, o ácido integra uma extensa lista de outros ácidos carboxílicos que podem desempenhar a mesma função. Os processos de obtenção desses ésteres são revelados mais especificamente a C07C-067/08 (63)

O segmento polimérico, associado às CIP C08F, C08K e C08L tem uma frequência média menor de ocorrência, porém, conjuntamente, possui a maior taxa de crescimento na Zona IV. A leitura dos títulos e resumos remete principalmente ao iniciador de polimerização “*dimethyl 2,2'-azobis(isobutyrate)*”. A estrutura do composto químico traz o grupo azo (-N=N-) ligado ao carbono 3 em relação ao grupo carboxilato e, portanto, não se trata de um derivado do ácido.

Não foi, portanto, considerado nesta análise, já que os derivados do ácido isobutírico não são os responsáveis por essa taxa de crescimento e frequência média altas.

Em publicações científicas, é o ácido do Grupo 1 que apresenta a menor média de frequências médias ($\bar{x}=4,3$). Considerando o intervalo de 10 anos, escopo desta análise, trata-se de um valor demasiadamente baixo que, embora esteja coerente com o número de publicações identificadas no período, não permite inferir, sob o aspecto quantitativo, sobre as tendências acerca de pesquisas científicas associadas ao ácido.

A.1.12: Ácido Isovalérico

O Sinal Forte Emergente associado ao ácido isovalérico relaciona-se à indústria de alimentos, mais especificamente no uso direto do ácido como agente aromatizante (CIP A23L-001/22, 25) em alimentos e bebidas. Trata-se, contudo, de uma área isolada das demais, conforme mostra a Figura A 23.

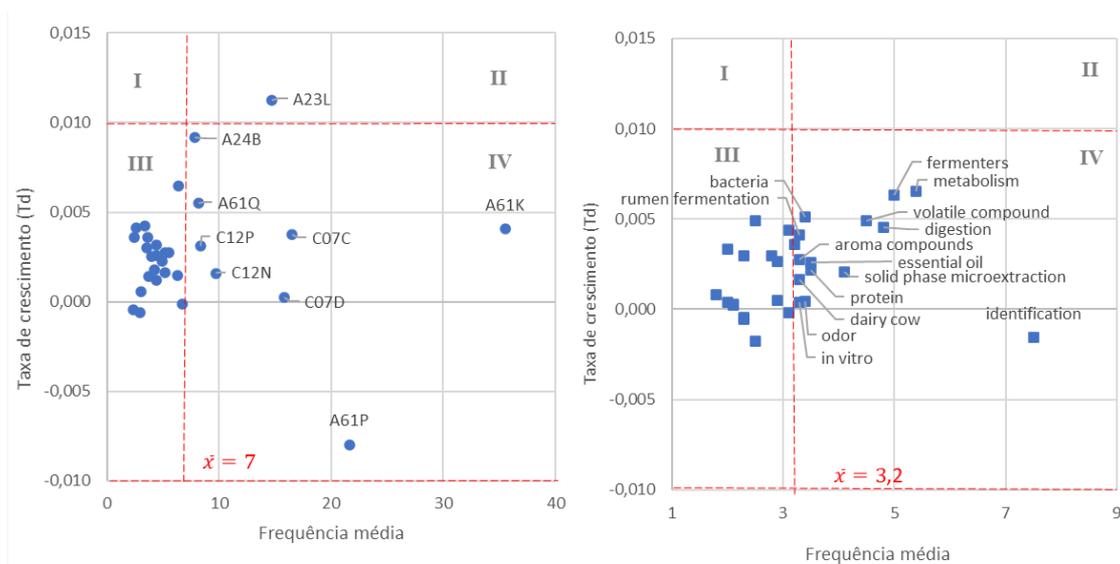


Figura A 23: Gráfico de sinais do ácido isovalérico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Em contrapartida, o agrupamento A61K, A61P, C07D e C07C detém a maior frequência média no período (Figura A 24). A análise pormenorizada desse agrupamento indica a associação do ácido com preparações medicinais (CIP A61K-031/19, 51) na forma de ésteres ou sais do ácido, em misturas de fármacos sem caracterização química (CIP A61K-045/06, 42) e, como os demais ácidos apresentados anteriormente, como componente de preparações com forma física especial (CIP A61K-009/00, 36). As atividades terapêuticas mais recorrentes são: fármacos para fins específicos (CIP A61P-043/00, 57), agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 48) e agentes analgésicos, antipiréticos ou anti-inflamatórios (CIP A61P-029/00,

36). De forma análoga à constatada anteriormente, os fármacos são geralmente compostos heterocíclicos (CIP C07D) que não possuem correlação direta com o ácido ou com seus derivados. A preparação de ésteres do ácido isovalérico (CIP C07C-067/08, 20), tais como isovalerato de etila e isovalerato de isoamila, apresenta correlação de 25% com a CIP C07D, indicando uma pequena interface entre os compostos heterocíclicos. Menos expressiva em termos quantitativos estão as preparações cosméticas (A61Q), nas quais o ácido apresenta-se como um componente, associado a um aroma, para aplicação na pele (A61Q-019/00, 25).

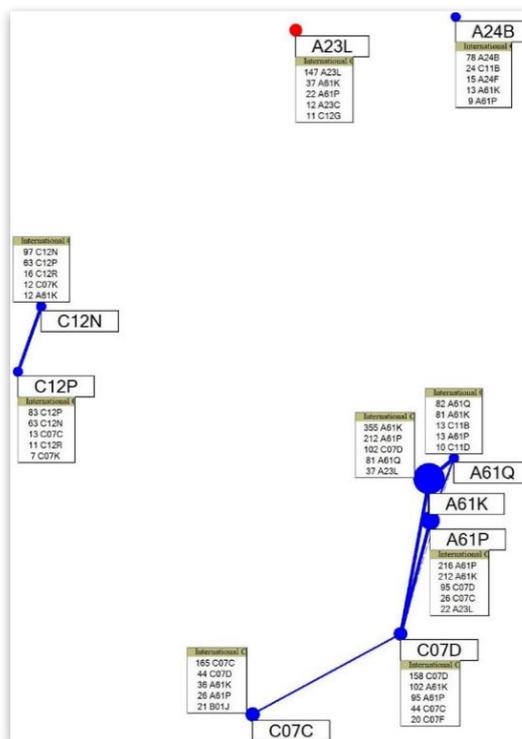


Figura A 24: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido isovalérico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Apesar de constarem na Zona IV, as aplicações para o tratamento de tabaco (CIP A24B-015/16, 27) e para o preparo de butanóis por processos microbianos (CIP C12P-007/16, 33), especialmente bacterianos (CIP C12N-001/20, 31), possuem frequência média inferior a 10, o que prejudica a inferência sobre as tendências do ácido isovalérico.

Em Palavras-chave a frequência média máxima obtida é inferior a 10 e, portanto, não serão discutidas neste trabalho.

A.1.13: Ácido Itacônico

Os Sinais referentes à proteção patentária e ao ácido itacônico estão diretamente associados a polímeros, os quais mantêm alta correlação entre si, conforme mostram as Figura A 25 e Figura A 26.

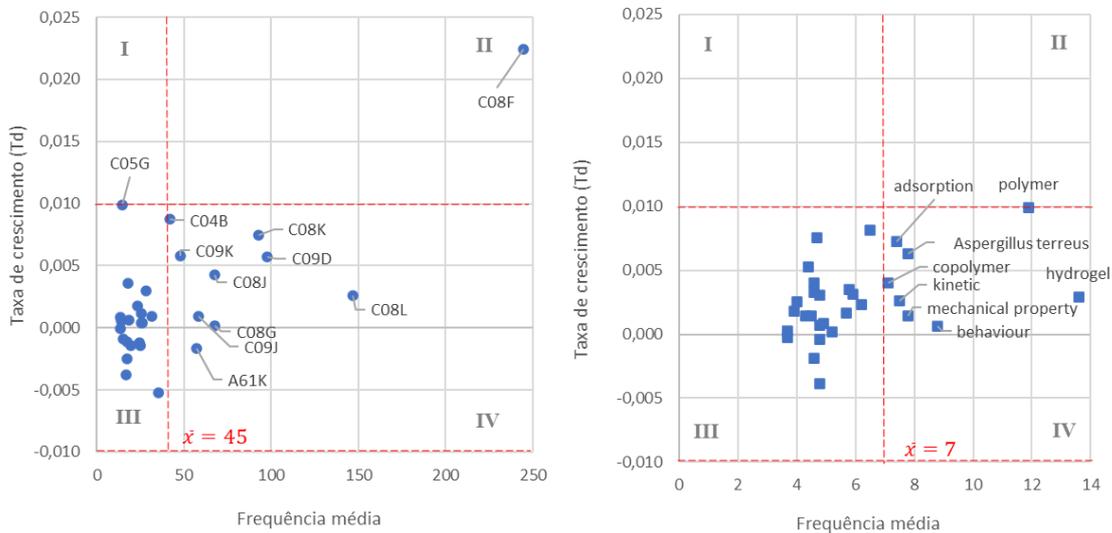


Figura A 25: Gráfico de sinais do ácido itacônico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

O Sinal Forte Emergente (Zona II, Figura A 25) mostra um crescimento consistente e elevado relacionado a compostos macromoleculares, obtidos por reações compreendendo apenas ligações insaturadas carbono-carbono (CIP C08F), principalmente (co)polímeros de ácido (met)acrílico (CIP C08F-220/06, 798), nos quais o ácido itacônico atua como unidade monomérica ou unidade reticulante de hidrogéis, empregados na descontaminação de água, liberação de medicamentos direcionada (especialmente no tratamento do câncer), revestimentos e elastômeros.

Além dessa área tecnológica, o ácido itacônico também encontra espaço em outras áreas do segmento polimérico, concentradas na Zona IV da Figura A 25 e representadas pelas CIP C08G, C08J, C08K e C08L. São exemplos mais frequentes dessas aplicações: processos de obtenção de poliésteres (CIP C08G-063/78, 52) por meio da reação do ácido itacônico com álcoois ou polióis; processos de reticulação de macromoléculas (CIP C08J-003/24, 99); (nano)compósitos com silicatos (CIP C08K-003/34, 149) ou com óxidos (CIP C08K-003/22, 144); e misturas ou composições de macromoléculas, por meio da combinação com outros homo ou copolímeros acrílicos-itacônico (CIP C08L-033/02, 144). A alta correlação (*ca.* 50%) entre essas áreas no mapa de correlação da Figura A 26 permite conceber o número de possibilidades de combinação, tendo o ácido itacônico como o elemento em comum entre elas.

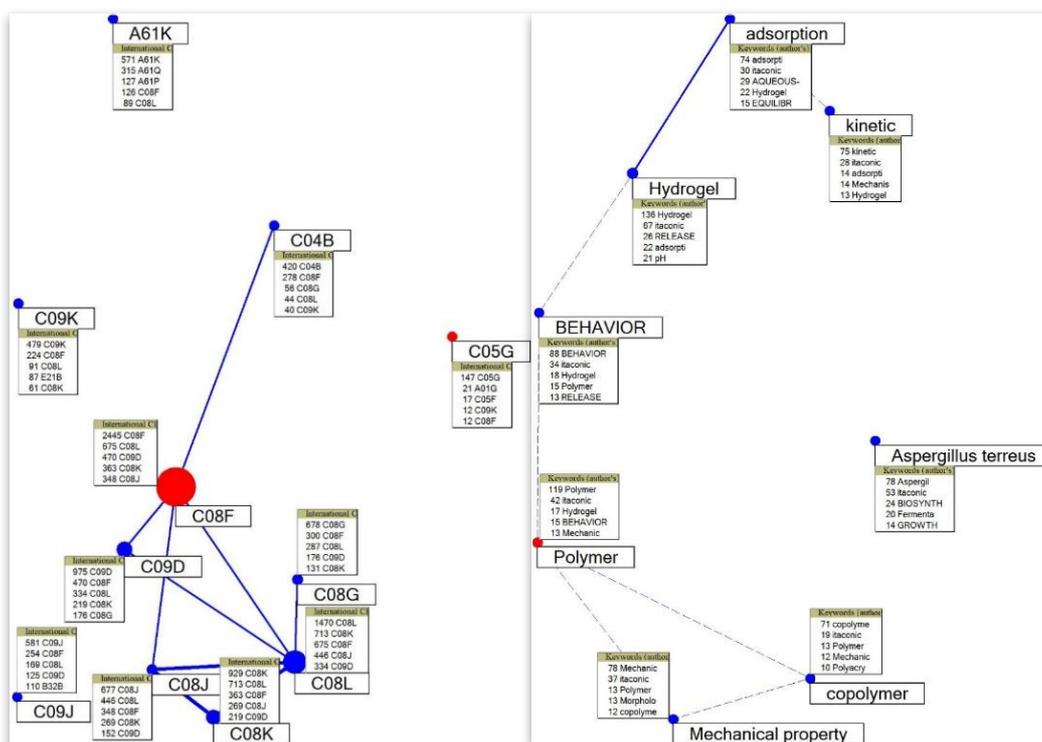


Figura A 26: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido itacônico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

As demais CIP classificadas como Sinais Fortes Estáveis - A61K, C09D, C09J, C09K e C04B – esclarecem os principais mercados para os quais esses polímeros estão direcionados. Exemplos são: agente gelificante de poliácridatos em géis de cabelo (CIP A61K-008/81); recobrimentos a base de polímeros de ácido itacônico, aos quais aditivos como metais, pigmentos, cargas, surfactantes ou polieletrólitos são adicionados (CIP C09D-007/12, 299); construção civil, como agentes plastificantes (CIP C04B-024/26, 191); adesivos à base de copolímeros de ésteres de ácido acrílico e itacônico (CIP C09J-133/08, 183); e surfactantes poliméricos para recuperação de hidrocarbonetos (CIP C09K-008/588, 70).

O Sinal Fraco Emergente (CIP C05G) revela uma área tecnológica incipiente, porém de crescimento rápido: uso do polímero como veículo para liberação controlada de composições fertilizantes, caracterizada predominantemente pela formulação diferenciada (CIP C05G-003/00, 130).

Apesar de possuir uma média de Palavras-chave relevantes muito baixa, a tendência em polímeros também é evidente. A Palavra-chave polímero (“*polymer*”) constitui um Sinal Forte Emergente, com correlação >25% (Figura A 26) com as demais da Zona IV, sugerindo se

tratar de um tema abrangente que se estende além dos temas representados pelas Palavras-chave relevantes.

Hidrogéis (“*hidrogel*”) de ácido acrílico e ácido itacônico com diferentes proporções desses monômeros são produzidos e avaliados em ensaios de adsorção (“*adsorption*”). Estudos cinéticos (“*kinetic*”) para determinar a taxa de adsorção; a constante de equilíbrio; o comportamento (“*behavior*”) do polímero frente à proporção de ácido itacônico na cadeia; o efeito da variação do valor de pH do meio ou da concentração e do tipo de sais de metal são exemplos de pesquisas mais proximamente correlacionadas, conforme mostra a Figura A 26. Outro aspecto relacionado à temática de polímero compreende a avaliação das propriedades mecânicas (“*mechanical property*”) de copolímeros (“*copolymer*”) do ácido itacônico com o ácido acrílico, propileno, acrilonitrila, n-isoproilacrilamida, entre outros monômeros.

A.1.14: Ácido Láctico

Os Sinais Fortes Emergentes (Zona II da Figura A 27) associados a esse ácido foram detectados apenas em patentes, especificamente em produtos alimentícios, bebidas (CIP A23L) e rações (CIP A23K). Exemplos mais recorrentes de subgrupo dessas CIP abordam o uso de aditivo para modificar a qualidade desses produtos para consumo humano (CIP A23L-001/30, 1.887) e animal (CIP A23K-001/16, 1.828). Ao contrário do que foi observado com o ácido cítrico, em que o composto é diretamente adicionado ao alimento para conferir alguma propriedade especial, os aditivos a que essas CIP se referem-se a bactérias ácido-láticas, as quais atuam como probióticos ou na inibição da proliferação de patógenos no organismo humano ou animal.

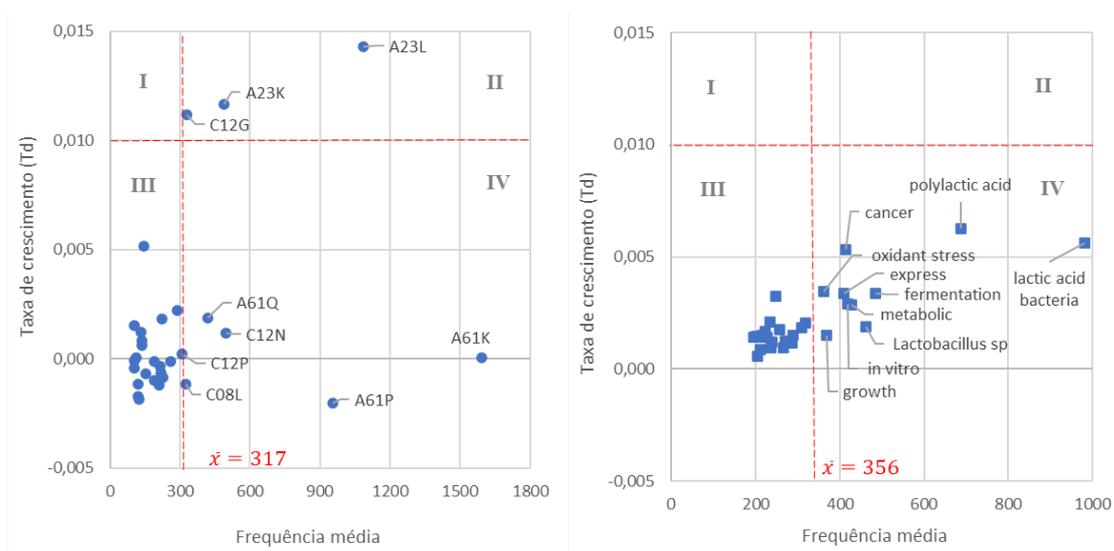


Figura A 27: Gráfico de sinais do ácido láctico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Também na Zona II, porém com menor frequência média que as demais, a CIP C12G revela a relação do ácido ou dessas bactérias em processos fermentativos de vinhos, cujas características organolépticas podem ser ajustadas a depender da concentração do ácido produzido no vinho, especialmente na preparação do tipo suave (CIP C12G-003/08, 1.665).

Na Zona IV, referente aos Sinais Fortes Estáveis, as maiores frequências médias estão associadas às ciências médicas. O ácido láctico possui uma ampla gama de utilização em preparações cujo efeito técnico está na forma de apresentação (CIP A61K-009/00, 2.021), podendo atuar na forma polimérica como suporte para armazenamento de fármacos; na forma de um sal associado a elemento metálico, como agente antimicrobiano (e.g. lactato de zinco) ou para a reposição de elementos metálicos no organismo (e.g. lactato de ferro, para tratamento de anemia); e na forma de éster, como agente emoliente a exemplo dos C12-15 alquil lactatos. Além desses usos, em que o ácido tem contribuição direta na formulação ou no efeito do composto terapêutico, outras funções indiretas foram constatadas nesses documentos: agentes tamponantes (lactato de amônio, lactato de potássio, lactato de sódio), solventes (lactato de metila, lactato de etila, lactato de butila), meio inerte (lactato de laurila), entre outros.

Embora estejam associados a compostos químicos com atividade terapêutica, como os agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 1.939), os lactatos não são precursores e tampouco se associam quimicamente ao fármaco, mas participam do processo terapêutico na forma de veículos inertes biodegradáveis, como o poli (ácido láctico) – PLA - e copolímeros, em cuja matriz polimérica o fármaco é misturado ou encapsulado para o tratamento. Guardando grande proximidade com as preparações e agentes terapêuticos, está o uso do ácido e de seus derivados em cosméticos ou preparações de higiene pessoal, especialmente para tratamento de pele (CIP A61Q-019/00, 1.794).

Na Figura A 28, a proximidade desse agrupamento das ciências médicas (CIP A61) com bactérias (CIP C12N-001/20, 2.257), especialmente do gênero *Lactobacillus*, indica a rota a partir da qual muitos desses produtos são (parcialmente) derivados.

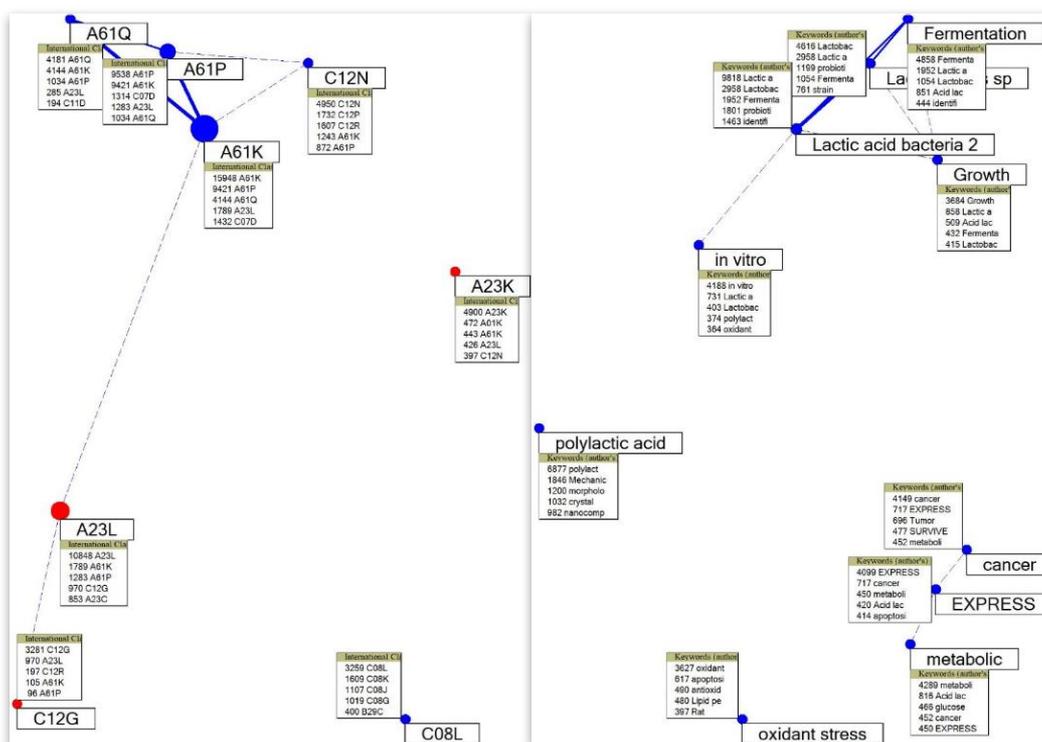


Figura A 28: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido láctico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

A pesquisa aplicada acerca do desenvolvimento de poliésteres derivados de hidroxiácidos (CIP C08L-67/04, 1.505), distante da química farmacêutica ou cosmética no mapa de correlação da Figura A 28, remete ao uso dos polímeros ou solventes à base de lactato, para finalidades bastantes distintas, a saber, adesivos, materiais, resinas, filmes, tintas.

O ácido láctico tem a maior taxa de crescimento entre os ácidos estudados em publicações científicas no período analisado. Apesar disso, não há Sinais Fortes Emergentes, pois todas as Palavras-chaves investigadas concentram-se na Zona IV, referente aos Sinais Fortes Estáveis (Figura A 27).

O mapa de correlação revela dois agrupamentos de Palavras-chave próximas entre si, dada a similaridade de temas das publicações. O primeiro deles, relacionado a bactérias ácido-láticas (LAB - "*lactic acid bacteria*") constitui o grupo de publicações científicas com maior frequência média no período. Nesse agrupamento, os processos fermentativos ("*fermentation*") associados a essas bactérias, especialmente as do gênero "*Lactobacillus sp.*", descrevem estudos das características probióticas, de propriedades de preservação de alimentos como biopreservantes e de tratamentos médicos, especificamente na obtenção de bacteriocinas, um composto antimicrobiano para controle de patógenos no organismo. O

termo “crescimento” (“growth”) refere-se tanto a estudos de proliferação da bactéria em diferentes meios quanto ao controle de outros microrganismos na presença da bactéria em ensaios “*in vitro*”.

O segundo agrupamento trata de trabalhos relacionados à investigação de processos metabólicos (“metabolic”) da secreção de lactato pelas células cancerosas (“cancer”) e de processos relacionados à metástase, os quais influenciam o estresse oxidativo (“oxidant stress”) das células.

De forma análoga ao constatado em documentos de patente, nota-se a segregação do poli (ácido láctico) (“polylactic acid”) porém, ao contrário do observado anteriormente, trata-se do tema que apresenta a maior taxa de crescimento na Zona IV. A leitura dos artigos revela os esforços no desenvolvimento de novos polímeros biodegradáveis e na avaliação das propriedades resultantes, associados ou não a copolímeros ou a outros hidroxiácidos, como 3-hidroxibutírico e 3-hidroxivalérico. As propriedades mecânicas, a morfologia e a cristalinidade desses polímeros são os tópicos mais discutidos nessas publicações.

A.1.15: Ácido Málico

Os produtos alimentícios constituem o único Sinal Forte Emergente referente à produção patentária no período (Figura A 29), indicando a renovação de tecnologias no principal ramo de utilização do ácido málico. Nessas novas tecnologias em ascensão, o ácido atua de forma conjunta com outros ingredientes para compor misturas de aditivos para alimentos (CIP A23L-001/29, 676) ou para bebidas não alcoólicas (CIP A23L-002/52, 594). O novo efeito técnico-funcional manifesta-se na palatabilidade, digestibilidade ou estabilidade, adquiridas por meio da mistura com o ácido somada às características intrínsecas do alimento ou da bebida associado(a). O mapa de correlação na Figura A 30 indica se tratar de uma área dissociada das demais CIP consideradas relevantes.

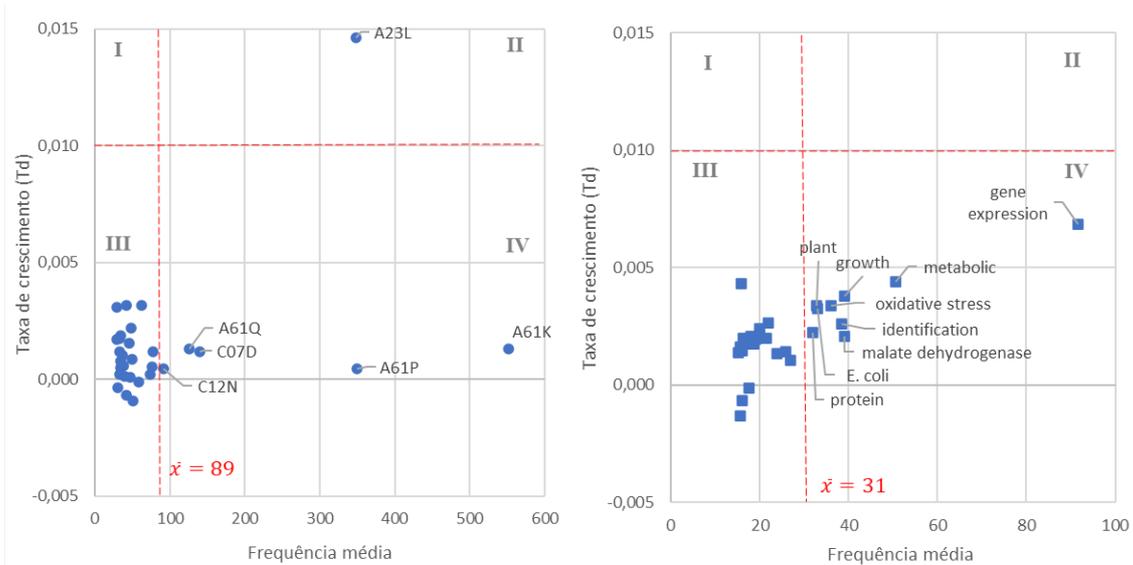


Figura A 29: Gráfico de sinais do ácido málico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

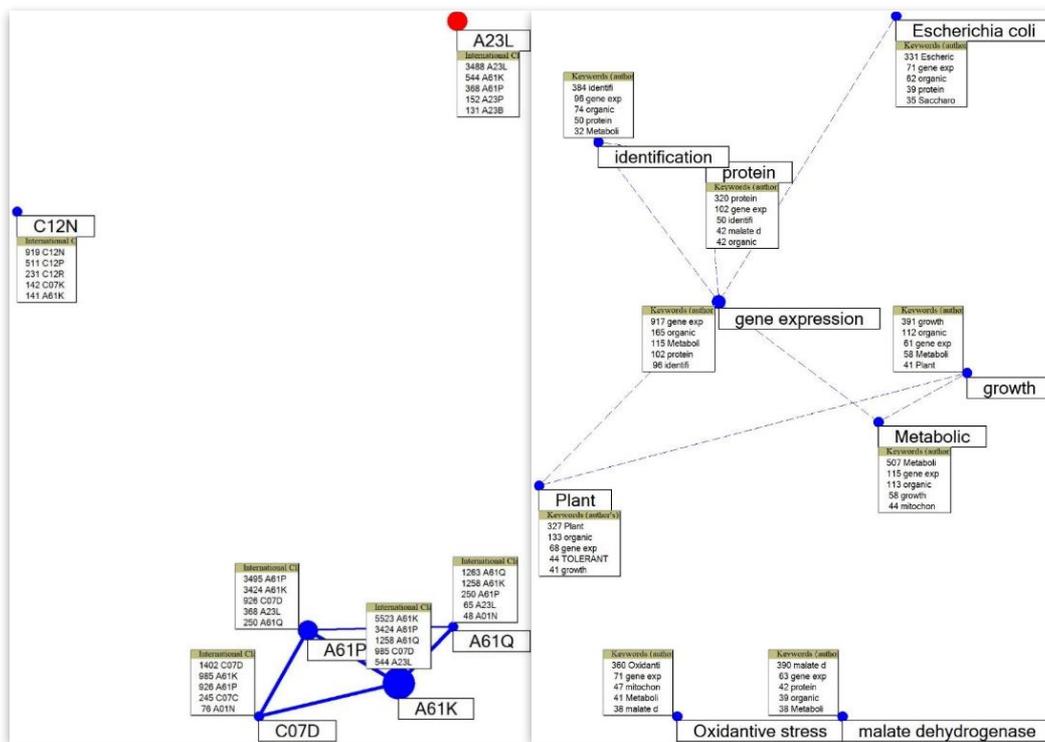


Figura A 30: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido málico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Na Zona IV, as patentes associadas às ciências médicas são as CIP relevantes de maiores frequências médias no período, porém como estão muito próximas à taxa de crescimento zero, infere-se saturação desses mercados.

A função do ácido málico assemelha-se ao descrito anteriormente para outros ácidos, atuando como insumo inerte (CIP A61K-047/12, 679) em preparações com forma física especial (CIP A61K-009/00, 611), tais como pílulas, pastilhas ou comprimidos. A conexão do ácido a agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 917), analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios (CIP A61P-029/00, 408) e outros fármacos (CIP A61P-043/00, 00, 401) acontece, portanto, por meio da formulação, podendo servir como insumo inerte ou associado ao fármaco na forma iônica ou de coformador da estrutura cristalina. São exemplos de fármacos associados ao ácido, empregados no tratamento do câncer: Nilotinib, Sunitinib, Cabozantinib. Por se tratarem de compostos heterocíclicos, justificam-se, portanto, as 844 co-ocorrências com a CIP C07D nos documentos avaliados. Dada a grande interface entre essas áreas tecnológicas, naturalmente encontram-se associadas no mapa de correlação da Figura A 30.

A área tecnológica associada às ciências médicas de menor frequência média posiciona o ácido como um ingrediente da indústria de cosmético para tratamento de pele (CIP A61Q-019/00, 479), seja na forma não dissociada para o tratamento de hiperpigmentação, ou na forma de éster, a exemplo do malato de diisoestearila como emoliente.

Os processos microbianos de obtenção do ácido málico, aqui representados pela CIP C12N, é o menos relevante comparado às demais CIP, tanto pela baixa taxa de crescimento, quanto pelas frequências médias no período. Ademais, estes processos estão dissociados das demais áreas tecnológicas, conforme mostra a Figura A 30. A leitura dos títulos e resumos dessas publicações revelam que o ácido é essencialmente um substrato - fonte de carbono - para a produção de outros produtos químicos, como outros ácidos carboxílicos e álcoois. Bactérias geneticamente modificadas dos gêneros *Burkholderia*, *Corynebacteria*, *Enterococcus* e *Escherichia* (C12N-001/20, 231) são as mais recorrentes nesses documentos de patentes.

As Palavras-chave relevantes giram em torno de processos microbianos, porém a ampla distribuição delas e a correlação próxima de 25% (Figura A 30) demonstra se tratar de temas de baixa similaridade entre as mais relevantes. Este motivo, associado à distribuição das Palavras-chave na Figura A 29, revela um cenário difuso do ácido sob o aspecto científico. Os assuntos giram em torno da expressão gênica ("*gene expression*"), especialmente em microrganismos (e.g. "*E. coli*") e plantas ("*plant*"). A identificação ("*identification*") de genes ou de rotas metabólicas ("*metabolic*"), e a expressão ou o silenciamento de proteínas ("*protein*") ou de enzimas como a malato desidrogenase ("*malate dehydrogenase*") são os temas mais recorrentes, porém de baixa vinculação entre si.

A.1.16: Ácido Oxálico

Todos os Sinais associados à proteção patentária e científica do ácido oxálico são Sinais Fortes Estáveis (Figura A 31) e eles formam entre si agrupamentos que delineiam as áreas

tecnológicas e temáticas abordadas nessas publicações (Figura A 32), conforme descrito a seguir.

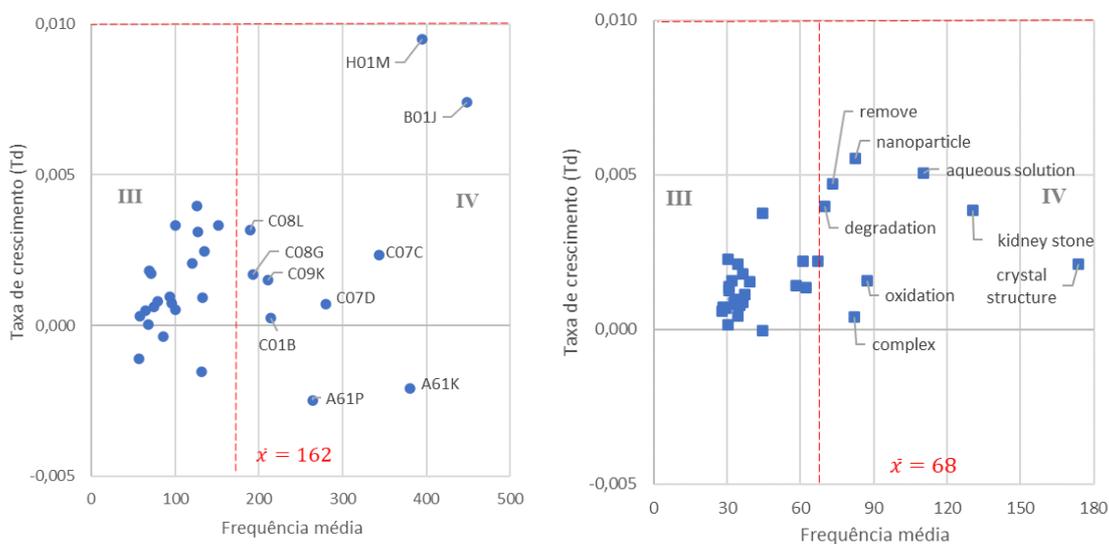


Figura A 31: Gráfico de sinais do ácido oxálico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Um grande agrupamento, com correlação $\leq 25\%$ na Figura A 32 une áreas tecnológicas essencialmente distintas, a saber, as ciências médicas (CIP A61) e elementos elétricos (CIP H01), intermediada por processos físicos ou químicos (CIP B01J) e os compostos acíclicos derivados do ácido (CIP C07C).

No que diz respeito às ciências médicas, a tríade A61P, A61K, C07D remete às funções já descritas para outros ácidos, como formas físicas especiais (CIP A61K-009/00, 338), especialmente em pílulas, pastilhas ou comprimidos (CIP A61K-009/20, 232), nas quais o ácido atua como contra-íon de cátions metálicos, regulador de pH, agente gelificante, ou ainda para conferir efeito de resfriamento fisiológico na pele e/ou em membrana mucosa. Também atua como coformador de fármacos cuja composição química contém compostos heterocíclicos (CIP C07D-000/00, 251), para o tratamento de doenças como a neoplasia (CIP A61P-035/00, 786). São exemplos dessas associações com fármacos: “tetramethyldiamino-triphenyl-carbinol anhydro-oxalate”, “carfilzomib oxalate”, “raloxifene oxalate”, “imatinib oxalate”.

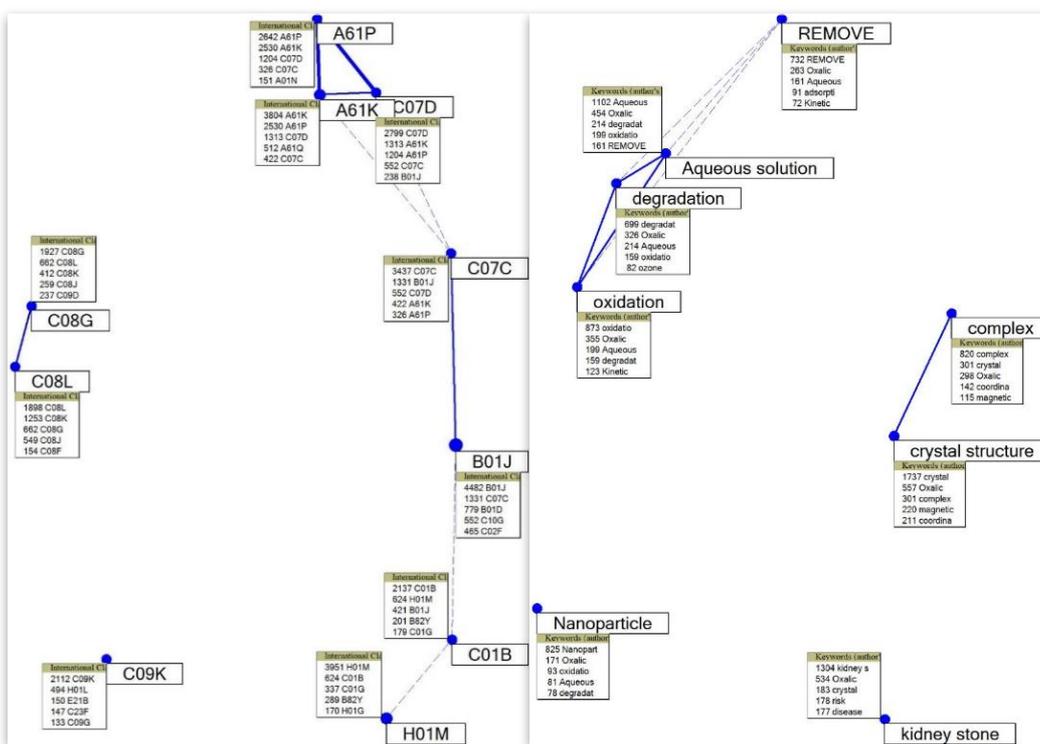


Figura A 32: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido oxálico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

De forma análoga à discutida anteriormente, a conexão dessa área tecnológica com os compostos carbocíclicos (C07C) acontece por meio da síntese desses insumos. Neste caso, contudo, a CIP até subgrupo mais recorrente remete à sais do ácido oxálico (CIP C07C-051/41, 263) associados a processos para preparo, regeneração ou reativação (CIP B01J-020/30, 437) de catalisadores metálicos a base de Zn, Mg, Mn, Fe, Ni e Co suportados em matriz sólida (CIP B01J-035/10, 411).

Também valendo-se da característica quelante do ácido, ele atua como fonte de íons em baterias (CIP H01M), especificamente cátions metálicos como o lítio (CIP H01M-004/58, 1377), combinados com fosfatos de vários metais ou metal e amônio (CIP C01B-025/45, 529) para essa mesma finalidade.

Dada a proximidade e similaridade de atuação, o uso em composições para polimento ou abrasão, na preparação de materiais antideslizantes é revelado pela CIP C09K-003/14 (289) ou em gravura à água forte, para abrillhantamento de superfície ou desincrustação (CIP C09K-013/00, 173).

O agrupamento relacionado a polímeros (CIP C08G) e composições poliméricas (CIP C08L) remete ao uso do ácido oxálico como monômero de poliésteres, associado a novos

processos de produção desses polímeros (CIP C08G-063/78, 122) e de misturas com outros poliésteres (CIP C08G-067/02, 161), tais como resinas epóxi (CIP C08L-063/00, 137) e poliamidas (CIP C08L-077/06, 114). Além do caráter hidrofílico dos polímeros resultantes, graças à composição química do ácido, as características como biodegradabilidade, ductilidade e alta resistência ao calor são propriedades reivindicadas a esses polímeros.

Sem Sinais Emergentes ou Declinantes, as Palavras-chave associadas ao ácido oxálico apresentam crescimento pouco significativo. A linha de pesquisa que agrega maior número de Palavras-chave, segundo a Figura A 31, é o tratamento do ácido oxálico como um dos poluentes orgânicos presentes em soluções aquosas (“aqueous solution”) residuais oriundas de diferentes indústrias, como a têxtil, de tratamento de metais, de plásticos, de fotografia, de refinaria, petroquímica, farmacêutica, agroquímica, de papel e celulose; e como produto da degradação (“degradation”) eletroquímica de fenóis e de outros compostos aromáticos. Para tanto, a técnica mais recorrente para remover (“remove”) o ácido é a oxidação (“oxidation”) por meio do uso de ozônio e de óxidos metálicos, como por exemplo de manganês, cromo, cério, ferro, titânio. Parte desses trabalhos descrevem a produção desses óxidos no formato de nanopartículas (“nanoparticles”).

Na mesma linha de trabalhos investigativos, nos quais o ácido oxálico é um problema a ser mitigado, está a formação de pedras nos rins (“kidney stone”), resultante da precipitação do oxalato de cálcio em razão do mal funcionamento do organismo ou de dieta alimentar desbalanceada.

Por fim, o caráter tecnológico do ânion oxalato é observado, de forma análoga à observada em patentes, como complexante de metais (“complex”), cuja organização em uma estrutura cristalina (“crystal structure”) associada ou não a outros componentes (proteínas por exemplo) tem sido investigada para a obtenção de materiais com propriedades magnéticas, antimicrobicas e de luminescência.

A.1.17: Ácido Propiônico

Os Sinais Fortes Emergentes do ácido propiônico convergem para polímeros, seja em composições poliméricas (CIP C08L) ou como ingrediente não incorporado à cadeia polimérica dessas composições (CIP C08K) (Figura A 33). Contudo, apesar dessas estruturas conterem em seu nome “ácido propiônico” ou “propionato”, a análise dos títulos e resumos dos documentos revela estruturas dissociadas do ácido propiônico em razão de substituições na cadeia alquílica por outros grupos funcionais, remetendo a outros precursores diferentes do ácido.

Exemplo desses compostos são os ésteres fenólicos (CIP C08K-005/134, 2.099) “pentaerythritol tetra-(3-(3,5-di-*t*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate” e o “triethylene glycol bis(3-*tert*-butyl-4-hydroxy-5-methylphenyl)propionate”, empregados como agentes antioxidantes de polímeros como o polietileno e o polipropileno (CIP C08L-023/06, 1.507; CIP C08L-023/12, 1.364).

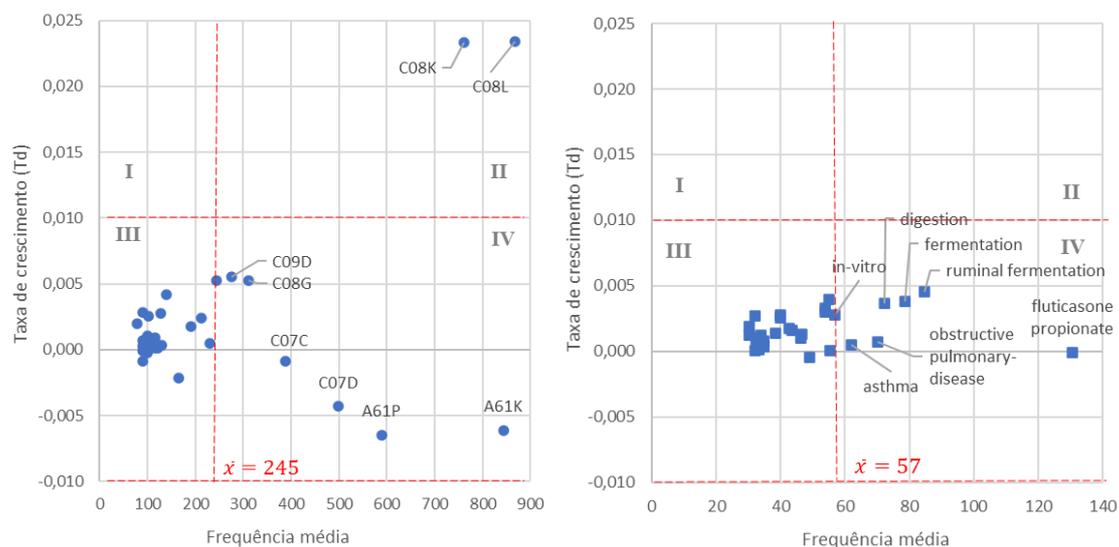


Figura A 33: Gráfico de sinais do ácido propiônico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Situação análoga é verificada em poliuretanos de baixo peso molecular (CIP C08G-018/66, 835) e poliésteres (CIP C08G-018/48, 592), para a indústria de recobrimentos (C09D-007/12, 1.167), que fazem uso do ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiônico, um extensor de cadeia empregado na síntese de macromoléculas dendrímicas, ou moléculas hiperramificadas.

Por fim, na Zona IV, investigação das CIP A61K e A61P, até subgrupo remete à preparações medicinais do tipo suspensões, gomas de mascar, *spray* nasal e cápsulas para liberação controlada (A61K-009/00, 951), associadas a agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 1.726), analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios (CIP A61P-29/00, 1.226), a exemplo do 3-2,4-dimethyl-5-Z-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-ylidene methyl-1H-pyrrole-3-yl propanoic acid (antineoplásico), o 3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-2-amino-propionic acid amide (analgésico), o 3-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-3-yl)propanoic acid (anti-inflamatório) e o 2-(4-(2-methylpropyl)phenyl)propanoic acid ou “ibuprofen” (antipirético e analgésico). Esses fármacos são igualmente dissociados de derivados do ácido propiônico.

Assim, diante da dissociação com a estrutura química do ácido propiônico e seus derivados diretos, a vinculação do ácido com os agrupamentos da Figura A 34 não fazem sentido.

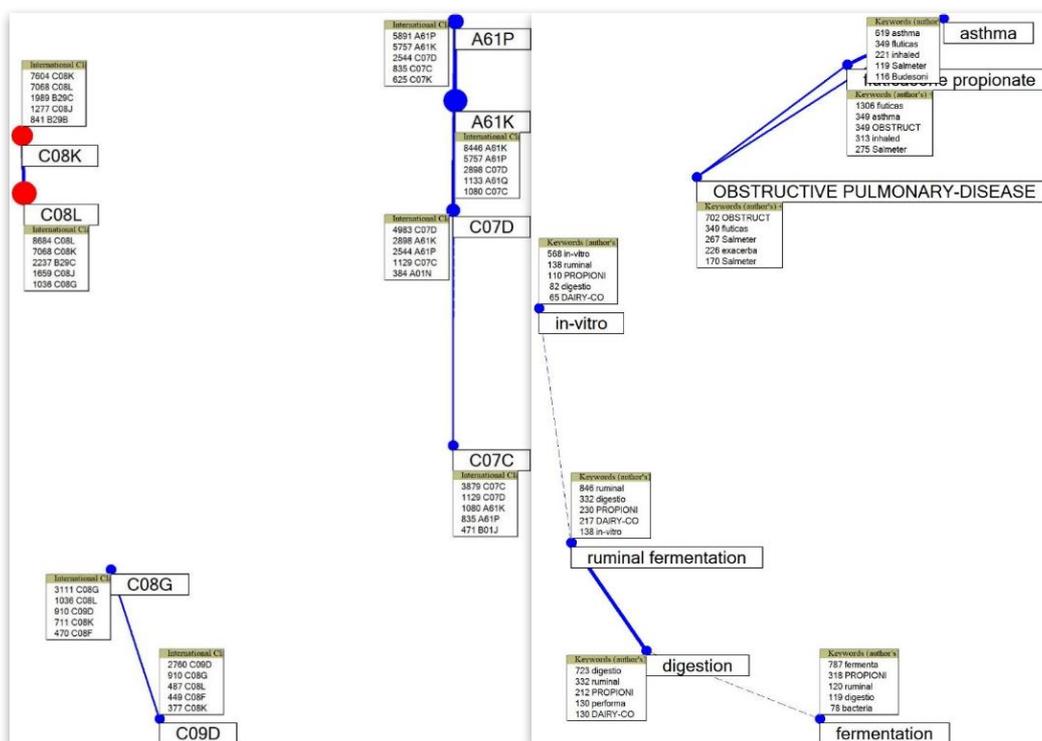


Figura A 34: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido propiônico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Nesta amostragem, restam para a análise os processos de síntese de ésteres derivados do ácido, representados pela CIP C07C, cuja CIP de 8 dígitos mais recorrente é genérica (CIP C07C-000/00, 227), condizente com a diversidade de compostos recuperados. Entre os ésteres derivados do ácido, destacam-se os obtidos por meio da reação do ácido com polióis para uso em lubrificantes, com álcoois de cadeia curta para aromas ou com sais do ácido como aditivos de alimentos e amidas.

A produção científica no período de análise revela dois agrupamentos por co-ocorrência dos Sinais Fortes Estáveis (Figura A 33). O primeiro e o mais relevante em termos de frequência média, associa estudos de eficiência (“efficiency”) do propionato de fuficasona (“fluticasone propionate”), um corticosteroide para inalação (“inhaled corticosteroid”), usado para tratamento de asma (“asthma”) ou de doença obstrutiva pulmonar (“obstructive pulmonary-disease”).

O segundo agrupamento está associado à fermentação ruminal (“*ruminal fermentation*”) na digestão (“*digestion*”) de carboidratos (amido e celulose) e à produção de ácidos graxos voláteis, principalmente acetato, butirato e propionato. Relatos acerca de suplementação ou de mudança na dieta de vacas-leiteiras e o efeito dos microrganismos ruminais na fermentação são avaliados. Alguns dos insumos avaliados na dieta de ruminantes foram: semente de linhaça, aditivo de ervas chinesas, erva-doce em pó, bolo de milho de soja, extrato de acácia rico em tanino, agave, bagaço de cana-de-açúcar com ureia e hidróxido de cálcio, bolos de sementes oleaginosas, alho e palha de trigo. Além deles, o enriquecimento com óleos essenciais, o tanino, a ureia, o óleo de coco, o óleo de canola, o ácido málico, o ácido fumárico e o ácido linoleico são exemplos de aditivos químicos avaliados, geralmente “*in-vitro*”, para medir o desempenho (“*performance*”) das bactérias do rúmen.

Menos frequentes são as avaliações quanto à suplementação com microrganismos, dentre os quais destacam-se as leveduras e bactérias para aumentar a diversidade microbiana no rúmen. Por tratarem-se de estudos que envolvem processos biológicos, naturalmente o termo “metabolismo” (“*metabolism*”) guarda alguma correlação com esse agrupamento.

A.1.18: Ácido Succínico

Todos as CIP ou Palavras-chave relevantes, associadas ao ácido succínico consistem em Sinais Fortes Estáveis. Tendo isso em consideração, duas são as áreas tecnológicas de destaque em patentes: ciências médicas (CIP A61) e polímeros (CIP C08). A primeira, devido às altas frequências médias e a segunda, devido às maiores taxas de crescimento, ambas na Zona IV na Figura A 35.

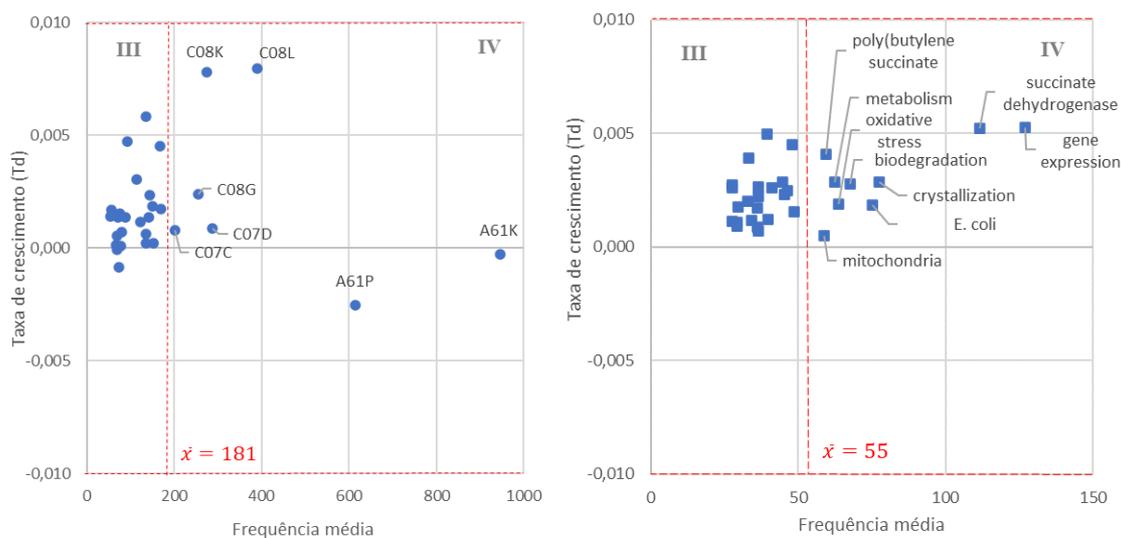


Figura A 35: Gráfico de sinais do ácido succínico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Em se tratando das ciências médicas, observa-se na Figura A 36 uma característica recorrente neste estudo: a vinculação das CIP A61K, A61P, C07D e C07C. A convergência desses temas ocorre de forma análoga ao discutido anteriormente, em que o ácido atua na forma de iônica (íon carboxilato), coformador ou *moiety* para modificar as características físico-químicas do medicamento. Exemplos desses casos aplicados ao ácido succínico são hemissuccinato de colesisterila (antineoplásico), succinato sódico de metilprednisolona (anti-inflamatório), *2-(6-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylmethyl)-4-fluorobenzonitrile succinate* (doença alvo não especificada).

Além desses casos, citam-se os ingredientes excipientes derivados do ácido succínico: acetato-succinato hidroxipropil metilcelulose, o succinato de D-alfa-tocoferol polietilenoglicol - succinato polietilenoglicol associado a Vitamina E. Esses compostos enquadram-se nas preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais (CIP A61K-009/00, 1.365), nas quais polímeros naturais ou sintéticos são modificados com o ácido succínico para induzir a molécula bioativa a se ligar ao sítio alvo no organismo. Além do polietilenoglicol, a quitosana e hipromelose são alguns desses polímeros em questão modificados geralmente por succinato e acetato e butirato.

A área tecnológica menos relevante sob aspecto quantitativo (Td e frequência média), associada ao agrupamento das ciências médicas, é a referente à preparação do ácido succínico (CIP C07C-055/10, 278) e de seus derivados ésteres (CIP C07C-067/08, 164), por rota química ou bioquímica. A co-ocorrência em 32% da CIP A61K é um indício do principal mercado para os quais o produto desse processo está destinado.

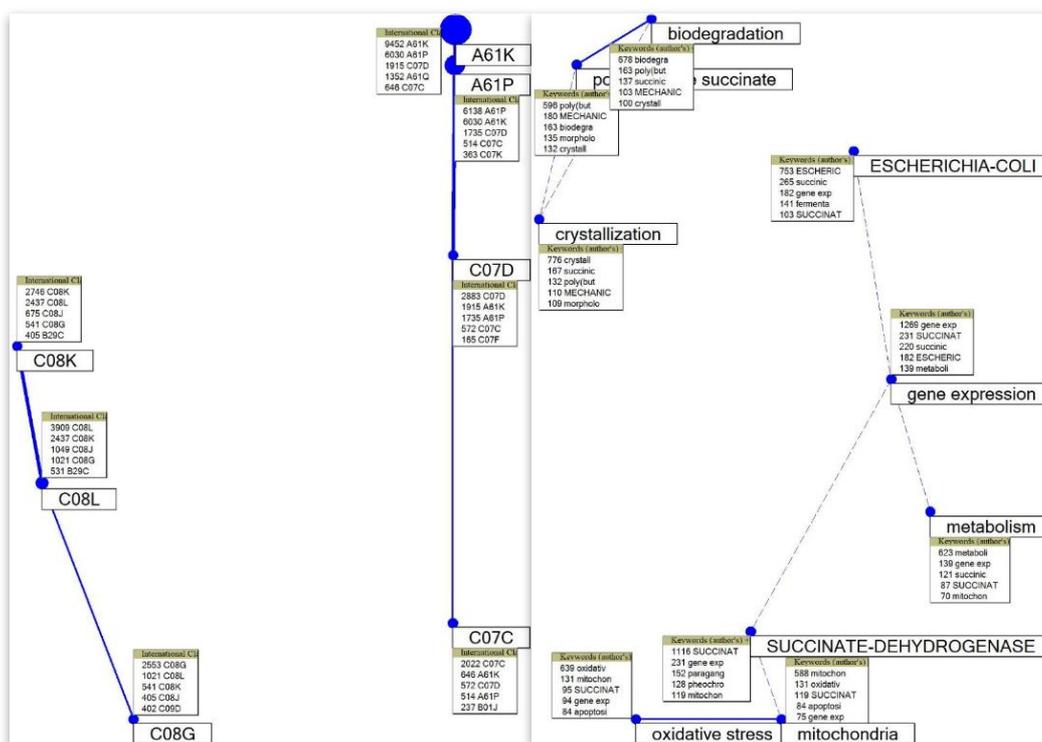


Figura A 36: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido succínico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Se por um lado as patentes relacionadas às ciências médicas apresentam as maiores frequências médias, por outro, as composições poliméricas apresentam as maiores taxas de crescimento no período. Os poliésteres polibutileno-*co*-succinato (conhecido pelo nome comercial de Bionolle®), polietileno-*co*-succinato e poli(1,2-propanodiol-*co*-succinato) são os poliésteres mais frequentemente associados a composições poliméricas (CIP C08L-067/02, 1.275) e copolímeros com hidróxiácidos (C08L-067/04, 885), no intuito de agregar propriedades físicas e mecânicas desejáveis à biodegradabilidade do produto resultante. O processo de preparação dos poliésteres succinatos são revelados pela CIP C08G, mais especificamente a C08G-068/78 (341).

Sílica, fibra de vidro, talco, mica são exemplos de compostos à base de silício empregados como cargas para reforço dessas composições poliméricas (CIP C08K-003/34, 571). Nanocompósitos baseados em hidróxidos duplo lamelar são igualmente propostos para compor a matriz polimérica e utilizados na produção de polímeros para troca iônica, adsorventes, catalisadores e suporte de catalisador, trocadores de íons, e estabilizadores de polímero, todos com características atóxicas e biocompatíveis (CIP C08K-003/22, 502).

As Palavras-chave relevantes identificadas resultam em Sinais Emergentes ou Declinantes no período de estudo e, embora não tenham altas correlações entre si (Figura A 36) identifica-se, por similaridade de temas, as vertentes de bioprocessos e de polímeros.

Na linha de processos biológicos, os fenômenos fisiológicos são associados à atividade da enzima succinato desidrogenase (“succinate dehydrogenase”) e ao desenvolvimento de feocromocitomas adrenais, paragangliomas simpáticos e parassimpáticos, carcinomas de células renais, tumores estromais gastrointestinais e, mais recentemente, tumores hipofisários. Segundo essa linha de pesquisa, a disfunção mitocondrial (“mitochondria”) devido a mutações no gene que codifica a succinato desidrogenase, causa a perda da capacidade antioxidante da cadeia respiratória e, possivelmente, um estresse oxidativo (“oxidative stress”) conhecido por desencadear prontamente a formação de tumor.

Ademais, essa temática também se relaciona aos processos microbianos via “*E. coli*”, cujo metabolismo microbiano (“metabolism”) é modificado para expressar genes (“gene expression”) que codificam a produção de produtos químicos, predominantemente o ácido succínico. Novas matérias-primas como hemicelulose, xilose, melado de cana, glicerol, talo de milho e algas; transgenia e edição gênica por CRISPR (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) são processos descritos para a obtenção de outros ácidos 1,4-dicarboxílicos pertencentes ao Ciclo de Krebs e também álcoois como 1,3-propanodiol, etanol, ácido propiônico.

Sobre a temática de polímeros, cita-se o caso do polibutileno succinato - PBS (“poly butylene succinate”), polímero biodegradável, obtido pela condensação do ácido succínico com o 1,4-butanodiol. Os trabalhos recuperados relatam esforços de pesquisa na obtenção de copolímeros/blendas com outros polímeros biodegradáveis, como o PLA, ou compósitos, e a avaliação da cinética de biodegradação (“biodegradation”) e cristalização (“crystalization”) desses polímeros.

A.1.19: Ácido Tartárico

As CIP relevantes revelam um cenário tecnológico pouco promissor para o ácido tartárico, pois a maioria possui taxas negativas de crescimento (Td), conforme mostra a Figura A 37.

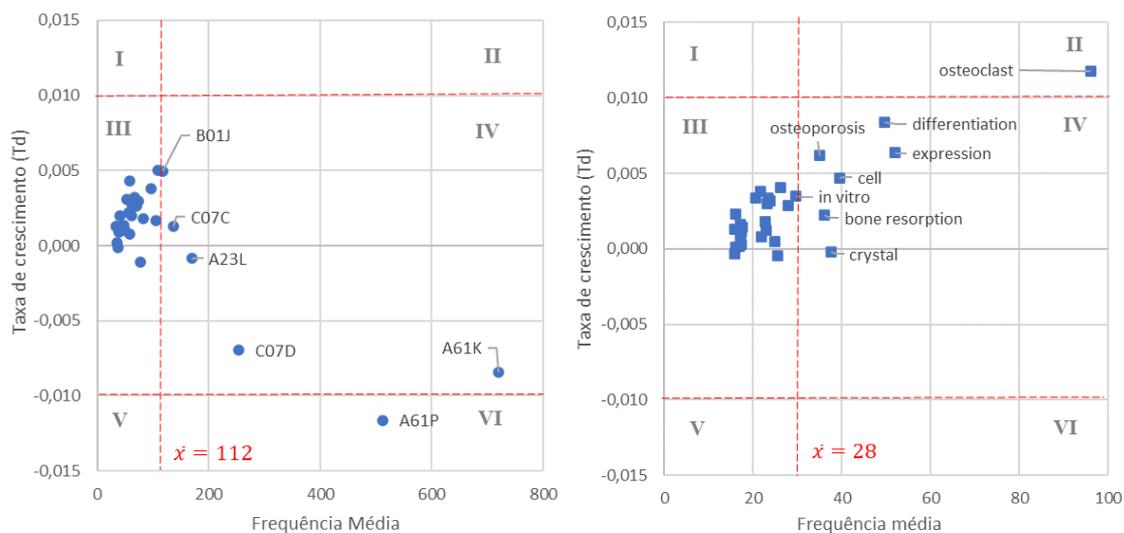


Figura A 37: Gráfico de sinais do ácido tartárico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

O agrupamento de CIP A61K, A61P, C07C e C07D (Figura A 38), que acumula em conjunto as maiores frequências médias, remete o uso do ácido em preparações médicas, de forma análoga à discutida anteriormente em outros ácidos. O ácido tartárico atua como solubilizante, desintegrante, quelante, tampão, carga, intensificador de sabor para preparações de administração via oral ou como coformador de cristais com fármaco, em composições com formas físicas diferenciadas (CIP A61K-009/00, 1.033), geralmente associados a agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 1.355) com composição química contendo heterocíclis (CIP C07D). Contudo, esse agrupamento demonstra estar em descontinuação, em razão das taxas negativas (Td) verificadas, em especial, a associação do ácido com o fármaco (CIP A61P), que consiste em um Sinal Forte Declinante.

De fato, as melhores perspectivas no quesito tecnológico para o ácido tartárico como componente tecnológico são indicadas pelas CIP B01J e C07C, em razão das taxas positivas de crescimento na Zona IV. A primeira CIP se refere a processos catalíticos nos quais o metal (Zn, Co, V) está ligado a íons tatarato, associada a processos de preparação de catalisadores imobilizados em suportes sólidos porosos como zeólitas (CIP B01J-035/10, 136) ou à regeneração dos mesmos (CIP B01J-020/30, 121). A segunda, à obtenção do ácido ou do sal tartarato (CIP C07C-059/255, 187), por processos de extração e purificação de fontes naturais, destacadamente o mosto, para a produção dos sais, complexos ou co-cristais com os elementos metálicos apresentados acima.

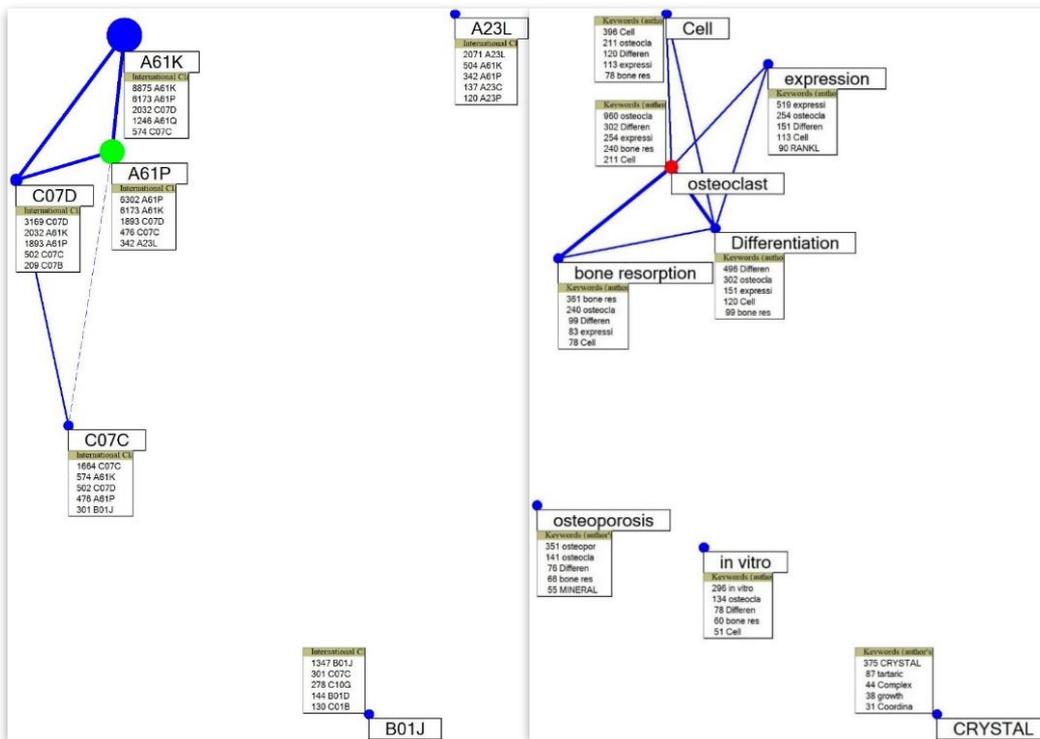


Figura A 38: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido tartárico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes; os verdes, os Sinais Declinantes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais frequentemente associadas.

Isolada na Figura A 38, porém guardando uma correlação de ca. 25% com composições farmacêuticas está o uso dos tartaratos para modificar as propriedades nutritivas dos alimentos, na forma de aditivo (CIP A23L-001/30, 318). Trata-se de uma área na qual o ácido atua como emulsificante, estabilizante, intensificador de sabor e, embora esteja qualificada como relevante segundo estes critérios, a proximidade da abscissa, reforça o caráter estável dela.

A atividade de osteoclastos (“osteoclast”) por meio da enzima fosfatase ácida resistente ao tartarato (“TRAP- Tartrate-resistant acid phosphatase”) é o Sinal Forte Emergente (Zona II) detectado em publicações científicas na Figura A 37. Estes trabalhos revelam resultados do uso da TRAP, produzida por osteoclastos como biomarcador de reabsorção óssea (“bone resorption”) como auxiliar no diagnóstico de metástases de câncer de mama e próstata, para monitorar a resposta dos tratamentos antirreabsortivos para osteoporose (“osteoporosis”) ou no diagnóstico de estágios iniciais da osteoartrite.

Essas publicações científicas também revelam os resultados de trabalhos acerca da expressão de genes (“gene expression”) que permitem ou favorecem a diferenciação (“differentiation”) e ativação de osteoclastos ou que codificam a expressão da enzima TRAP.

Embora sejam temas bastante relevantes, o ácido tartárico é apenas um elemento do processo, e não apresenta atividade terapêutica comprovada, distanciando-se do contexto deste estudo.

Excluídas essas Palavras-chave associadas aos aspectos mais investigativos, restam os estudos associados a cristais (“Crystal”) de complexos metálicos de tartaratos, os quais estão associados às ciências de materiais, à cristalografia e à física. Embora as publicações foquem em relato de síntese e caracterização dos materiais a base de complexos metálicos, presume-se que essas estruturas terão novos usos no esboço e na síntese de materiais funcionais para o campo da óptica e eletrônica. Os relatos indicam que são muitos os desafios associados à pesquisa deste campo: as geometrias de coordenação são frequentemente imprevisíveis e podem levar a dificuldades na produção de grandes cristais dessas estruturas.

A.1.20: Ácido Valérico

As áreas tecnológicas e temas associadas às CIP e Palavras-chave demonstram que as aplicações relacionadas ácido valérico não sofreram grandes variações no período analisado. Em patentes, os Sinais Fortes Estáveis revelados na Figura A 39 estão associadas a preparações medicinais (CIP A61K), caracterizadas por formas físicas especiais (CIP A61K-009/00, 325) ou contendo ingredientes ativos sem caracterização química (CIP A61K-045/06, 289). Nessas preparações, o ácido desempenha uma função similar à descrita anteriormente para outros ácidos: ajuste de valor de pH, contra-íon, coformador etc. Da mesma forma como verificado anteriormente para os ácidos que desempenham essa função secundária nos documentos de patente, há uma extensa lista de ácidos que desempenham a mesma função. Apesar disso, a posição dessa área tecnológica nos limites da Zona IV indicam uma proximidade dos Sinais Emergentes, sugerindo o aumento de importância do ácido valérico para essa finalidade (Figura A 40).

Vinculados às preparações medicinais, porém menos relevantes em termos de Td e frequência média, estão os compostos químicos com atividades terapêuticas (CIP A61P), como agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 499) e agentes analgésicos, antipiréticos ou anti-inflamatórios (CIP A61P-029/00, 332).

Compostos acíclicos derivados do ácido encontram uma ampla gama de aplicações, representada pela CIP até subgrupo mais recorrente, C07C-000/00 (79), a qual corresponde exatamente à CIP até subclasse C07C. As aplicações mais recorrentes reveladas pelos documentos analisados sob a égide dessa CIP indicam o uso do ácido como contra-íon para a introdução de cátions metálicos (geralmente metais de transição) para uma determinada matriz polimérica, ésteres para perfumes, polióis poliéster para filmes ou plastificantes e ésteres vinílicos para composição de resinas.

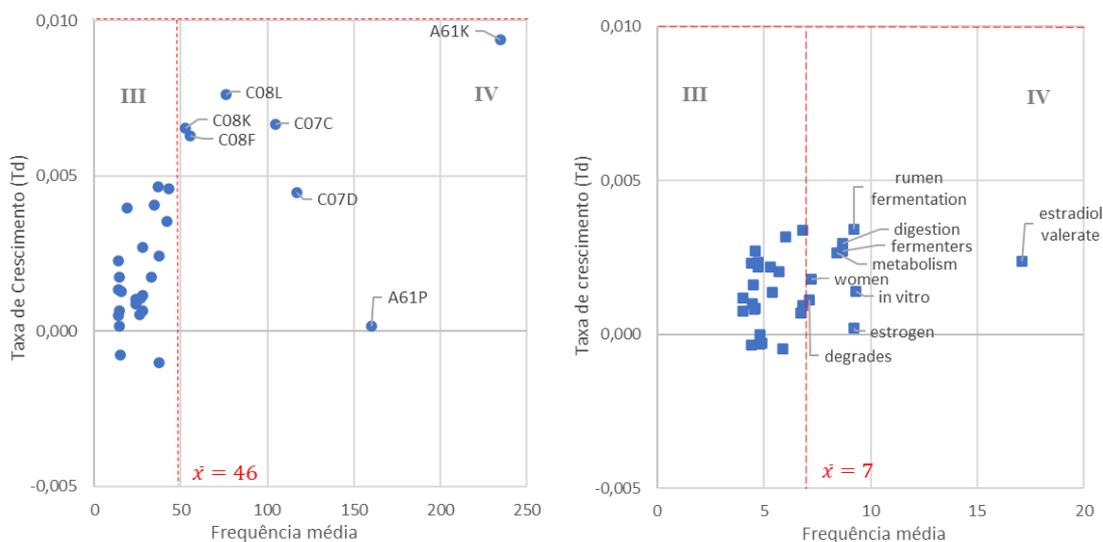


Figura A 39: Gráfico de sinais do ácido valérico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

De forma análoga ao observado anteriormente para o ácido propiônico, foi constatado ruídos na análise, ou seja, compostos distintos do ácido valérico e seus derivados, recuperados em razão de similaridade na designação. Essa situação foi verificada na CIP C07D, relacionada a compostos heterocíclicos, em que a designação “ácido valérico” ou “valerate” foi associada a compostos distintos dos que consistem no objeto deste estudo. Caso similar foi constatado na área polimérica (CIP C08) em que o agente reticulante 4,4-bis(terc-butildioxy) valerate de butila, um éster de peróxido (CIP C08K-005/14, 104) usado como reticulante em elastômeros e o copolímero poli(3-hidroxiobutirato-co-3-hidroxi-valerate), obtido na forma polimérica por rota microbiana. Por essas razões, as CIP C08L e C07D serão desconsideradas nesta análise.

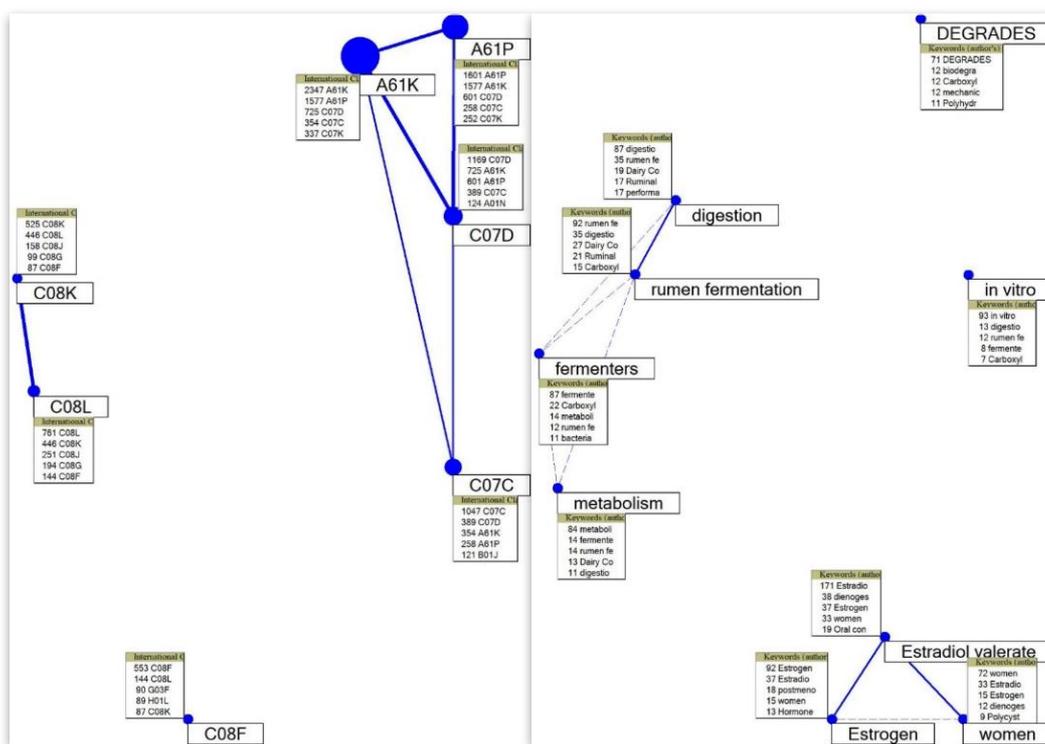


Figura A 40: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido valérico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

As Palavras-chave relevantes têm frequências médias de ocorrência demasiadamente baixa e, sob o aspecto quantitativo, este fato fragiliza a análise de tendências acerca de trabalhos científicos relevantes ou de tendências para o ácido ou derivados. Considerando o único Sinal Forte Estável com frequência média acima de 10, está o valerato de estradiol (“*estradiol valerate*”), um hormônio estrogênio (“*estrogen*”) sintético associado ao ácido, cujo efeito farmacocinético e farmacodinâmico e combinações estão sendo avaliados em mulheres (“*women*”). Como o nome sugere, contém o ácido valérico como coformador, para aumento da lipofilicidade do fármaco.

A.2: Grupo 2

A.2.1: Ácido (Met)Acrílico

Os ácidos acrílico e metacrílico possuem perfis de áreas tecnológicas e padrões quantitativos próximos entre si, por esta razão serão analisados conjuntamente. Trata-se do ácido de maior valor de frequência média com Sinais Fortes Emergentes entre os três Grupos (Figura A 41). As composições para revestimentos, representadas pela CIP C09D, os compostos

macromoleculares, representados pelas CIP C08F, C08L e C08K, constituem esses Sinais. O mapa de correlação da Figura A 42 mostra o agrupamento congruente formado entre essas CIP da Zona II e áreas correlatas na Zona IV, reforçando, portanto, a importância do ácido no desenvolvimento de novos polímeros.

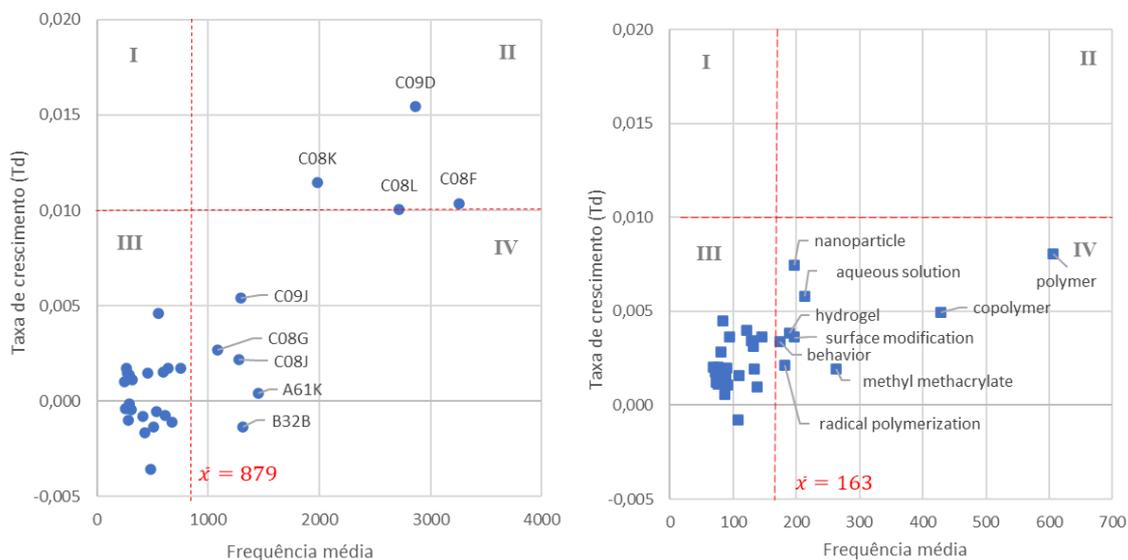


Figura A 41: Gráfico de sinais do ácido acrílico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Os copolímeros de ésteres metílicos de ácido acrílico (CIP C08F-220/18, 7.818) e os de poliacrilatos no geral (CIP C08F-220/06, 7.591) são os polímeros de maior frequência média no período. Independentemente do monômero associado ao ácido acrílico, o efeito técnico novo ampara-se predominantemente em dispersões aquosas, frequentemente associadas ao termo “ambientalmente amigável”.

As características diferenciadas dos polímeros ou copolímeros acima também podem ser obtidas por meio da introdução de componentes inorgânicos e orgânicos na matriz polimérica. Hidróxidos ou de óxidos de metais, resultando em (nano)compósitos, a base de hidróxidos de alumínio e magnésio (CIP C08K-003/22, 4.705) são exemplos desses componentes inorgânicos e copolímeros de etileno (CIP C08L-023/08, 3.292) de componentes orgânicos nessas composições poliméricas. Dentre as características mais frequentemente reivindicadas estão: barreira ao ar, retardamento de chamas, resistência a meios ácidos ou alcalinos e promoção de gelificação.

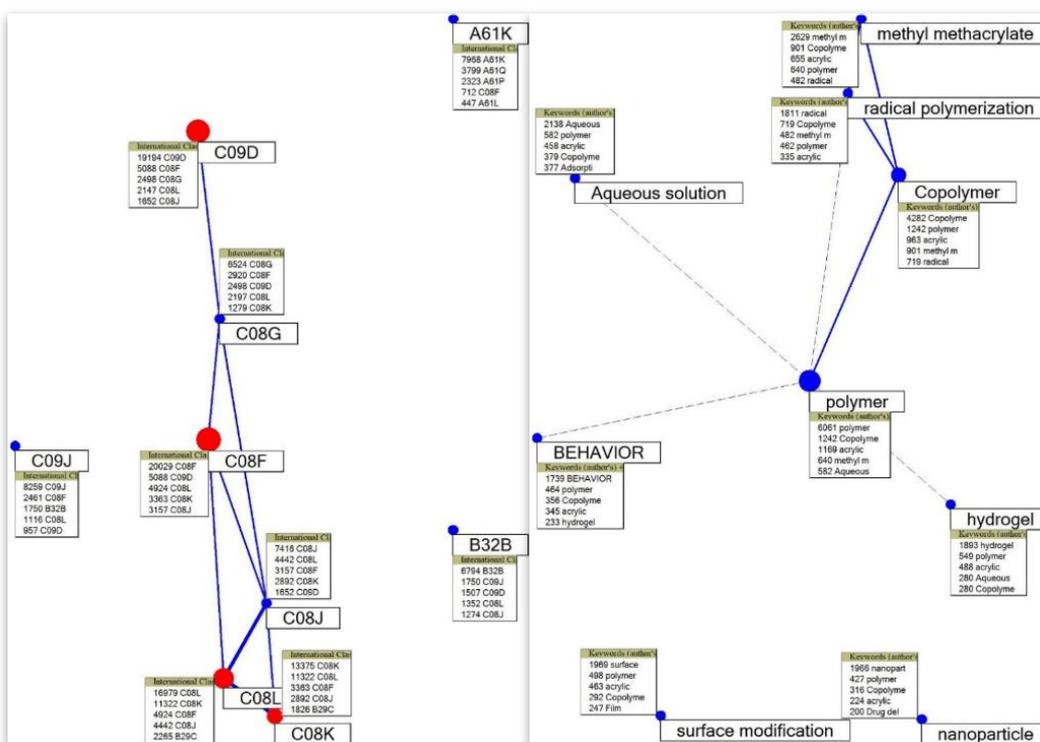


Figura A 42: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido acrílico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

A CIP C09D, referente a composições para revestimentos, qualifica o mercado para o qual esses polímeros estão sendo direcionados, mais especificamente, a CIP C09D-007/12 (13.231) revela que a característica diferencial contida nesses documentos de patentes não são a composição polimérica em si, mas sim os aditivos adicionados a esta composição.

Na Zona IV, os (co)polímeros de acrílico representados pela CIP C08F são processados para formar misturas (blendas) ou para pós-tratamento (CIP C08J), para manufatura de películas ou folhas poliméricas (CIP C08J-005/18, 2.447) ou tratamento de revestimentos (CIP C08J-007/04, 2.145). As composições com isocianatos, tais como poliuretanos para a produção das referidas misturas (CIP C08G-018/67, 1.637) remetem predominantemente às resinas fotocuráveis ou fotossensíveis.

Entre os usos dessas composições, destaca-se a impressão 3D, ou seja, a fabricação camada por camada guiada pelo *design* do computador, obtida seja por deposição de fundidos de polímero ou por reticulação de acrílicos sem a necessidade do uso de moldes. Busca-se por meio da adição de poliuretanos às resinas acrílicas a melhoria das propriedades mecânicas, da resistência química, de espumas rígidas e flexíveis para isolamento, colchões, móveis, elastômeros termoplásticos, dispositivos médicos, adesivos, revestimentos e selantes.

A fabricação de produtos poliméricos em camadas (CIP B32B), à base de resina acrílica ou contendo resina acrílica (CIP B32B-027/30, 4.152), naturalmente, tem grande proximidade com esse agrupamento de CIP poliméricas para o mercado de embalagens.

Outro Sinal Forte Estável associado aos ácidos acrílico e metacrílico é seu uso em adesivos acrílicos com aditivos orgânicos não restritos a agentes reticulantes, solventes, iniciadores de polimerização, fotoiniciador (CIP C09J-011/06, 4.817), depositados em filmes ou folhas (CIP C09J-007/02, 4.734). Entre os agentes de cura ou reticulantes, destacam-se os compostos à base de amina, a saber, aziridina, acilaziridina, poliamida-amina-epicloridrina, e, menos recorrentes, os compostos iônicos contendo cátions de amônio quaternário.

As aplicações para a área médica, embora relevante, é pouco expressiva em relação às demais descritas acima. Nesse segmento, destacam-se o uso de polímeros nas aplicações cosméticas (CIP A61K-008/81, 3.230) ou em preparações medicinais (CIP A61K-047/32, 2.203). Nessas composições, os ácidos atuam como espessantes (hidrogéis), componentes de adesivos para a pele contendo agentes umectantes ou terapêuticos (emplastos), (nano)partículas para liberação controlada de fármacos, entre outras utilidades, na forma de polímeros.

A respeito das Palavras-chave, embora as Relevantes concentrem-se na Zona IV da Figura A 41, todas possuem taxas positivas de crescimento. O elevado grau de co-ocorrência apresentado no mapa de correlação (Figura A 42), *ca.* 50%, demonstra novamente a convergência de esforços em pesquisa e desenvolvimento no tema de polímeros (“polymer”).

A análise pormenorizada dos documentos recuperados revela predominantemente novos processos para a obtenção e caracterização de novos copolímeros (“copolymer”), resultando assim em uma ampla variedade de polímeros que agregam ácido acrílico, acrilamida ou acrilato de butila com etileno, acrilonitrila, estireno, ácido lático, n-isopropilamida. **não aparece pq quase todos são radicalar. então autores não destacam. No outro sentido, o ATRP aparece pq é mais novo**

O processo de polimerização radicalar (“radical polymerization”) embora esteja próximo às Palavras-chave de maior frequência média, “*Polymer*” e “*copolymer*”, no mapa de correlação, apresenta a menor taxa de crescimento das palavras-chave relevantes. As publicações acerca desse assunto tratam especialmente da polimerização por transferência de átomo (ATRP) para síntese de polímeros com arquitetura complexa. Relatos de novos processos de iniciação de ATRP, discorrem sobre a correlação estrutura-reatividade para iniciadores e complexos de catalisador especialmente à base de cobre para a polimerização controlada eletroquimicamente em meio aquoso homogêneo e disperso. Sobre o tema, acrescenta-se a investigação de novos iniciadores, com habilidade de maior controle sobre as reações, redução de custo e, principalmente, resistência ao inibidor mais comum para esse tipo de reação: o oxigênio molecular. Iniciadores de complexos de cobre e outros metais de transição, como os

produtos à base de benzoina, peroxomonossulfato de potássio, sais de hemicianina feniltrialquilborato, tioxantonas, sais de iodônio, ferroceno, são alguns dos exemplos mais recorrentes. Embora muitos desses catalisadores, iniciadores ou meios reacionais sejam descritos no estado da arte, nota-se que o grau de complexidade para as reações de polimerização aumenta à medida que a combinação de monômeros se diversifica.

Parte relevante desses polímeros são hidrossolúveis ou hidrogéis (“hydrogel”) e, portanto, muitos relatos são apresentados sobre o comportamento (“behavior”) deles em solução aquosa (“aqueous solution”). Dentre os atributos mais almejados, estão a habilidade de absorção de metais pesados em águas contaminadas, associada às características de biodegradabilidade e biocompatibilidade. Além do controle do processo de polimerização, em termos cinéticos, do controle de massa molar, destacam-se as pesquisas acerca da síntese projetada de polímeros acrílicos com microestruturas sob medida para aplicações específicas (arquitetura molecular), com vistas à liberação controlada de fármacos, polímeros com memória, materiais com propriedades ópticas e condução elétrica.

Para esse fim, nanopartículas (“nanoparticles”) coloidais de polimetacrilatos ou inorgânicas, contendo o polímero ligado à superfície, são usadas a fim de se obter arranjos ou na condução dessas nanopartículas contendo insumos ativos até o alvo, a depender das características do polímero na superfície da interação das nanopartículas com o meio circundante.

O tratamento de superfície com vistas à modificação superficial (“surface modification”) de poliacrilatos são feitas predominantemente com a introdução de nanopartículas ou de outros polímeros como o carboximetil celulose, por meio de técnicas como: polimerização de enxerto induzida por radiação (*grafting*), micro-ondas, radiação ultravioleta, deposição do polímero/carga camada por camada, entre outros processos associados. Além da barreira a gás mencionada anteriormente, busca-se o aumento ou a redução da hidrofobicidade, da anti-incrustação, da melhoria no tingimento e do aumento na compatibilidade do polímero com sistemas biológicos. Óxidos de silício, zinco, titânio são alguns exemplos dos componentes inorgânicos dessas partículas. Fibras têxteis são os principais alvos dessas modificações.

A.2.2: Ácido Adípico

Os Sinais Fortes Emergentes associados a esse ácido em patentes tratam de polímeros (Figura A 43), atualmente o principal uso industrial do ácido. O mapa de correlação da Figura A 44 mostra que o arranjo dessas CIP acontece de forma bastante similar aos ácidos acrílico e metacrílico, apresentados acima.

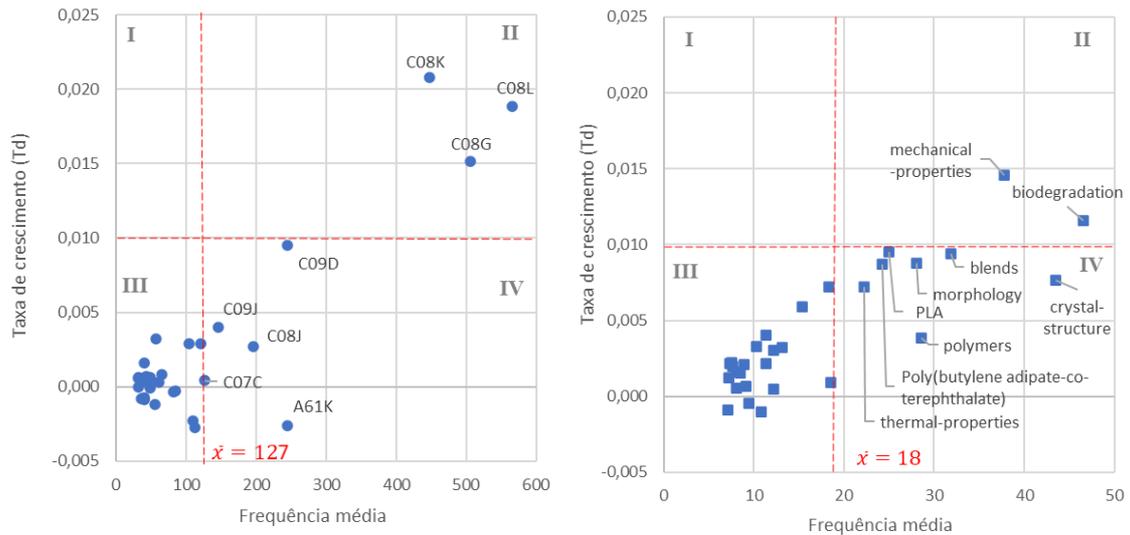


Figura A 43: Gráfico de sinais do ácido adípico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

A análise minuciosa desses Sinais, remete a poliésteres de ácido adípico (CIP C08L-067/02, 1.340), sobretudo aqueles com características biodegradáveis, como o poli(butileno-*co*-adipato-*co*-tereftalato) - PBAT, um polímero cuja proposta e constituição química é próxima ao poli(butileno-*co*-succinato) discutido anteriormente.

Neste caso, entretanto, o número frequência média são bastantes superiores ao polímero cujos monômeros são o butano-1,4-diol e o ácido succínico. As propriedades físico-químicas do material polimérico final são ajustadas não só por meio da diferente combinação e proporção entre os monômeros, mas também por meio de blendas com outros polímeros, como com os poliésteres de ácido láctico ou glicólico (CIP C08L-067/04, 799), também biodegradáveis. Em polímeros do tipo policloreto de vinila - PVC (CIP C08L-067/06, 773), os ésteres monoméricos, tais como dialquil adipato, fazem a conexão com o ácido como agentes plastificantes para a obtenção da forma flexível do PVC.

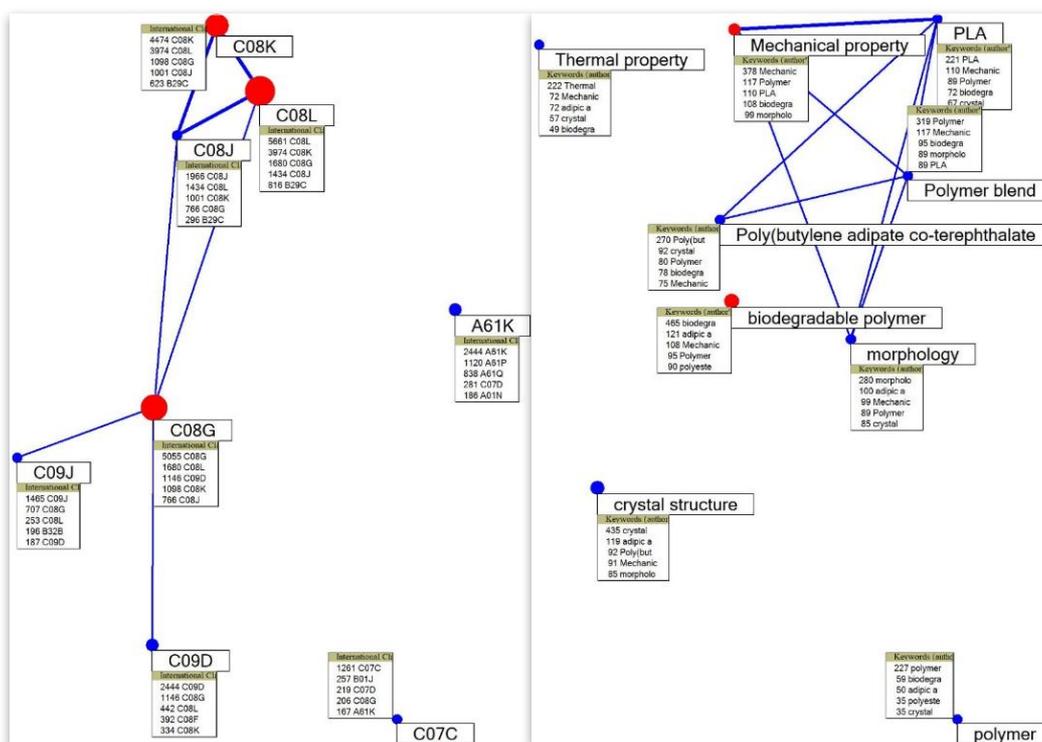


Figura A 44: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido adípico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

A adição de componentes inorgânicos, tais como hidróxidos e óxidos (CIP C08K-003/22, 1087) ou silicatos (CIP C08K-003/34, 1.023), não restritos a silicatos metálicos, nanoargila de montmorilonita, sílica, dióxido de titânio ou óxido de zinco, é um recurso empregado para ajustar as características do composto resultante, como por exemplo friabilidade, resistência a grandes amplitudes térmicas (frio e calor), barreira para luz ultravioleta, retardante da propagação de chamas, ou conferir propriedades antibacterianas ao material resultante. A correlação entre componentes inorgânicos (CIP C08K) e poliméricos (CIP C08L) é de 89%, o que significa que os novos efeitos técnicos funcionais são obtidos por meio da combinação dos elementos orgânicos poliméricos com elementos inorgânicos, geralmente na forma de (nano)partículas.

Também compõe os Sinais Fortes Emergentes a combinação de poliésteres polióis com isocianatos, resultando em poliuretanos de alto peso molecular (CIP C08G-018/00, 1.268). São exemplos desses produtos os poliuretanos à base de água, para produção de fibras, adesivos, *primers* para metais, materiais de calafetagem, tintas, antiespumantes, espessantes, pastas de pigmentos, biomateriais.

Embora os poliuretanos contidos na Zona II apresentem maior co-ocorrência com as CIP relacionadas a recobrimentos (CIP C09D) e adesivos (CIP C09J), formando uma extensão no agrupamento principal do mapa de correlação (Figura A 44), os aditivos derivados do ácido predominam nessas composições. No caso dos recobrimentos, os aditivos que contêm adipatos de alquila monoméricos, como o adipato diisopropila e o adipato de dioctila, estão associados a outros componentes, conferindo características anticorrosivas, hidrofobicidade, resistência a calor, entre outras (CIP C09D-007/12, 924), aos recobrimentos cuja base principal são polímeros acrílicos ou epóxi. No caso dos adesivos, os aditivos orgânicos não macromoleculares (CIP C09J-011/06, 514), como o adipato de hidrazina, e os poliméricos, como o poliuretanos de poliéster (CIP C09J-175/06, 404), são os exemplos mais recorrentes.

O último representante da área polimérica de maior proximidade com as CIP C08K e C08L no mapa de correlação, porém localizado na Zona IV, retrata processos de produção de misturas poliméricas ou de pós-tratamento de filmes (CIP C08J). Os processos de fabricação de películas ou folhas (CIP C08J-005/18, 486) para embalagens, como os laminados ou os filmes para embalar alimentos, cuja característica mais recorrente é, novamente, a biodegradabilidade, são os principais representantes dessa CIP. Apesar de ser um das CIP menos relevante em frequência média e em taxa de crescimento, revela o mercado para onde as CIP C08K e C08L estão sendo direcionadas.

Em preparações médicas, odontológicas e higiênicas com forma física especial (CIP A61K-009/00, 359) o ácido adípico é usado não dissociado como insumo inerte (CIP A61K-042/12, 273) e na forma de ésteres dialquílicos (CIP A61K-008/37, 274), cuja função no sistema biológico é aumentar a lipossolubilidade da composição. O gráfico de sinais da Figura A 43 mostra se tratar de uma área pouco expressiva em relação às demais e o mapa de correlação mostra que é desvinculada das demais CIP relevantes.

A CIP C07C retrata o ácido precisamente (CIP C07C-055/14, 245), bem como seus ésteres (CIP C07C-67/08, 151) e os processos associados à produção do éster por rota química (CIP C07C-069/44, 121). No entanto, é a menos relevante quantitativamente entre as CIPs relevantes.

A alta convergência das palavras-chave no mapa de correlação (Figura A 44) define e delimita o tema no qual os esforços e os desafios de pesquisa associado ao ácido adípico estão concentrados. Destacam-se, na forma de Sinais Fortes Emergentes, as propriedades mecânicas (“mechanical properties”) e a biodegradabilidade de polímeros (“biodegradation”) contendo ácido adípico.

A investigação aprofundada das publicações evidencia resultados da produção de novos polímeros (“polymers”) biodegradáveis com propriedades mecânicas (“mechanical

property”) diferenciadas. Para tanto, as blendas (“polymer blends”) de “PLA” com poli(butileno-co-adipato-co-tereftalato - PBAT (“polybutylene adipate-co-tereftalate”) são os recursos mais recorrentes, seguidos da combinação destes com outros polímeros, tais como o polibutileno succinato, o amido ou também cargas inorgânicas e plastificantes. Por meio dessas composições poliméricas, busca-se superar as fracas propriedades mecânicas oriundas da incompatibilidade entre os polímeros e a baixa estabilidade térmica (“thermal property”). Superados os desafios de compatibilização, a combinação da rigidez do PLA com a flexibilidade do PBAT pode ser uma estratégia para melhorar a fragilidade e retardar o comportamento da cristalização do PLA, permitindo assim a modulação da estrutura cristalina (“crystal structure”) do material resultante, mantendo a característica de biodegradabilidade.

A.2.3: Ácido Fórmico

Todos os Sinais identificados para o ácido fórmico são Fortes e Estáveis, tanto os provenientes de documentos de patentes, quanto o de publicações científicas (Figura A 45). Em patentes, um perfil recorrente neste trabalho, demonstra o agrupamento das CIP das áreas médicas (CIP A61) e poliméricas (CIP C08) no mapa de correlação (Figura A 46).

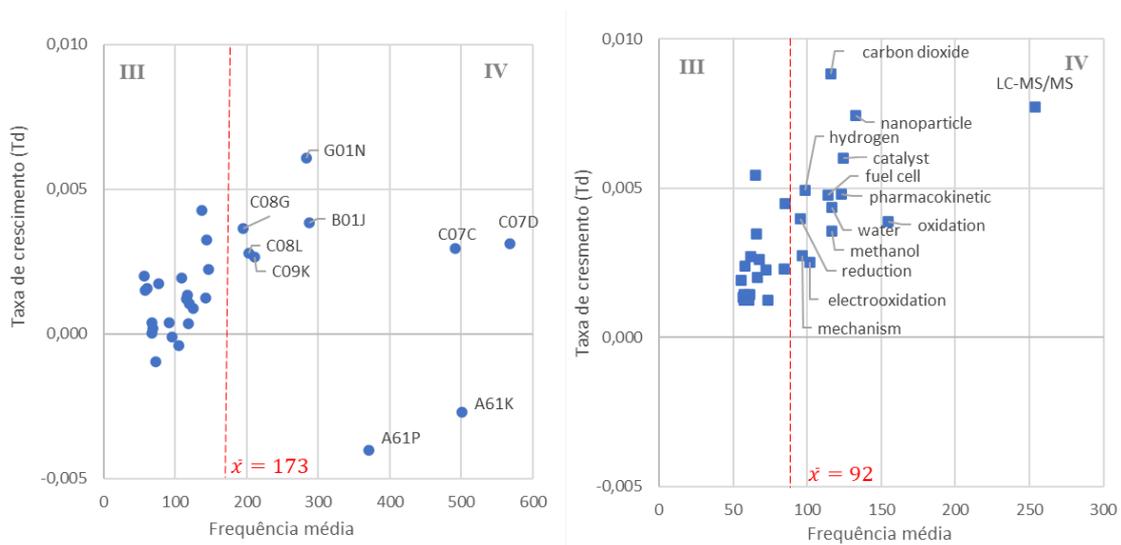


Figura A 45: Gráfico de sinais do ácido fórmico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

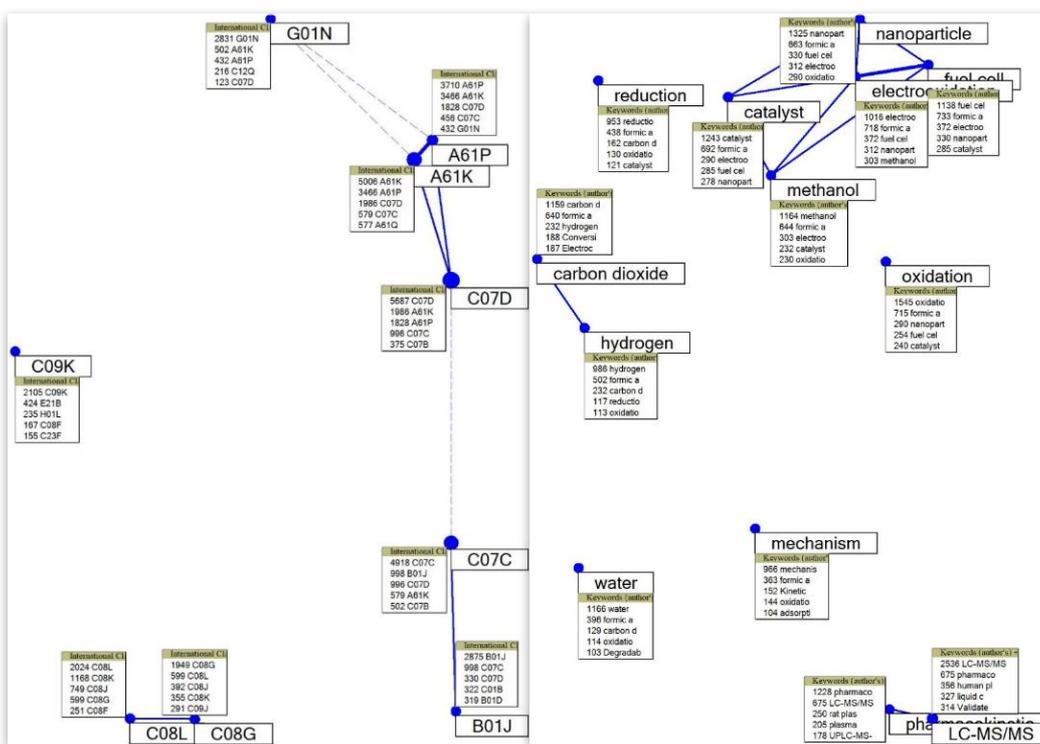


Figura A 46: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido fórmico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

O maior agrupamento, associado às ciências médicas, detém, em conjunto, as maiores frequências médias e está associado a medicamentos, fármacos e às respectivas atividades terapêuticas de compostos heterocíclicos (CIP A61K, A61P e C07D). Essas três áreas tecnológicas apresentam o ácido como coformador, solvente na forma de ésteres monoméricos (e.g. formato de metila), regulador de valor de pH, de forma análoga ao discutido anteriormente para os ácidos com o mesmo perfil.

Especificamente, o ácido está associado a formas físicas especiais - gomas de mascar, pó, gel, pílulas - (CIP A61K-009/00, 350) ou na síntese do fármaco que geralmente é um composto heterocíclico (CIP C07D) empregado para fins antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 1.066).

Guardando proximidade de aproximadamente 18% com esse grupo, estão os métodos analíticos de cromatografia de coluna (CIP G01N-030/02, 1.101) para controle de qualidade desses compostos. Nesses métodos, o ácido é um componente tamponante de fases móveis aquosas (ácido fórmico-formato de sódio ou soluções de ácido fórmico-formato de amônio), utilizado quando o valor de pH precisa ser controlado para promover a separação de compostos alvo com propriedades ácido-básicas.

O Sinal Estável Relevante representado pela CIP C07C remete principalmente processos de preparação de sais de ácido fórmico (CIP C07C-051/41, 288) aos sais provenientes desses processos (CIP C07C-053/06, 279). A correlação de ca. 20% dessa CIP tanto com o aglomerado de ciências médicas tanto com processos catalíticos demonstra que esses produtos podem ser usados tanto para um fim quanto para o outro. Em preparações médicas, atua como componente do meio ou contra-íon de fármacos, enquanto que em processos catalíticos, no preparo, reativação e regeneração da composição da fase sorvente de catalisadores heterogêneos (CIP B01J-020/30, 244).

Os compostos macromoleculares menos relevantes sob o aspecto de frequência média de ocorrências formam o terceiro agrupamento. Por si só, o ácido fórmico não age como um monômero, mas sim como um agente secundário que promove algum efeito desejado na composição polimérica resultante. Os poliuretanos (CIP C08L-075/04, 178) de poliéteres (CIP C08G-018/48, 178) são exemplos de polímeros em que o ácido é mais frequentemente usado, atuando principalmente como agente de expansão em espumas.

Por fim, o Sinal Forte Estável mais dissociado dos demais, C09K, referente a materiais no geral, relaciona-se ao uso do ácido em composições para extração mineral em perfuração de poços. Neste processo, chamado de extração reativa, o ácido é usado para separar os sólidos minerais dos minérios por meio da dissolução dos primeiros na forma de carbonato ou óxido de metal (CIP C09K-008/68, 197).

As pesquisas científicas de maior destaque no período, representadas por Palavras-chave relevantes, mostram o ácido está em um conjunto de pequenas moléculas como o metanol e etanol, capazes de gerar eletricidade. Essa afirmação está fundamentada no maior agrupamento de Sinais Fortes Estáveis apresentados na Figura A 46. Segundo essas publicações, a oxidação (“oxidation”) do ácido ou do metanol (“methanol”) ocorre por meio de um catalisador (“catalyst”), geralmente um metal nobre como platina e paládio, e o resultado é a geração de CO₂ (“carbon dioxide”). Os elétrons ganhos nessa reação são conduzidos em um circuito, gerando assim eletricidade. Nesse contexto, as nanopartículas (“nanoparticles”) referem-se à forma dos catalisadores, que são geralmente bimetálicos, sendo alguns exemplos: Pt-Ni/Al₂O₃, *Palladium Trigonal Bipyramidal/Tetrahedral Nanocrystals*, *Pt Nanoflowers-TiO₂ Nanotube Arrays*, *CdS nanorods*, *Multi-walled Carbon Nanotubes Supported Pd Nanoparticles*, *Nanostructured Pd-Pt* e *Pd-Pt-Ru Catalysts*, e *Pd₃Pb nanocrystals*.

Em outra vertente, está a produção do ácido fórmico a partir do dióxido de carbono (“carbon dioxide”) e de hidrogênio molecular (“hydrogen”), aplicação que constitui o segundo agrupamento associado às Palavras-chave relevantes. A redução (“reduction”) do gás carbônico com hidrogênio na presença de catalisadores homogêneos à base de rutênio e ródio

é descrita como uma reação mais eficiente em relação à catálise heterogênea, considerada menos eficiente e seletiva.

Os estudos de farmacocinética (“pharmokinetics”), em que a concentração dos fármacos é detectada empregando cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (“LC-MS/MS”), usando o ácido fórmico como constituinte da fase móvel para a eluição do analito, tem um cunho investigativo semelhante ao descrito anteriormente para patentes.

Os termos “água” (“water”) e “mecanismo” (“mechanism”), isolados na Figura A 46, apresentam baixa correlação dos demais e remetem ao meio onde as reações ocorrem e à forma como a reação ocorre no sítio catalítico.

A.2.4: Ácido Glutárico

O perfil dos documentos de patentes e publicações científicas acerca do ácido glutárico revela por meio das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave relevantes apenas Sinais Fortes Emergentes (Figura A 47), demonstrando, portanto, que não são previstas mudanças significativas acerca da pesquisa tecnológica e científica em andamento.

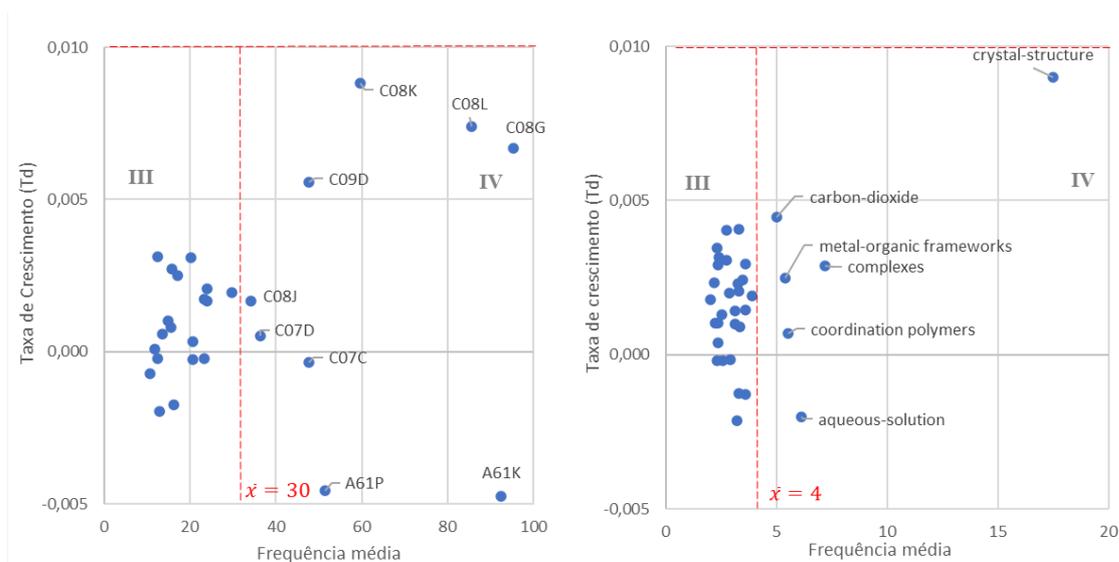


Figura A 47: Gráfico de sinais do ácido glutárico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Segundo o mapa de correlação (Figura A 48), existem dois agrupamentos de CIP, relacionados aos polímeros e às ciências médicas, perfil semelhante ao de grande parte dos ácidos aqui analisados.

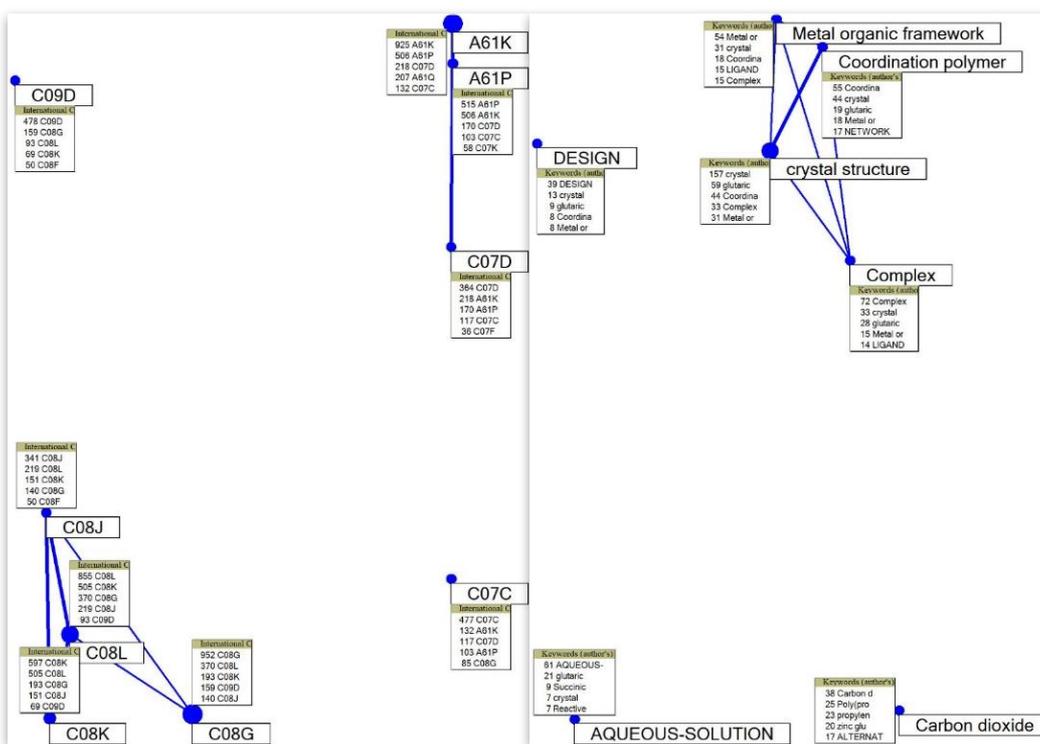


Figura A 48: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido glutárico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais frequentemente associadas.

Os produtos poliméricos em questão são poliuretanos poliéster (CIP C08G-018/42, 133), derivados da esterificação do ácido com um álcool diídrico alifático (CIP C08L-067/02, 156), como o etilenoglicol, propano-1,2-diol, propano-1,3-diol, butano-1,4-diol, pentano-1,5-diol, propano-2,2-dimetil-1,3-diol (neopentil glicol), hexano-1,6-diol, heptano-1,7-diol, octano-1,8 -diol, decano-1,10-diol, propano-2-metil-1,3-diol.

A esses polímeros são agregadas substâncias inorgânicas à base de silício (CIP C08K-003/34, 134), como zeólitas, sepiolitas e até resinas de silicone; ou óxidos - titânio, estrôncio, alumínio, zircônio e silício - (CIP C08K-003/22, 112), usados como cargas ou pigmentos para conferir propriedades desejadas à composição polimérica resultante.

As classificações C08J e C09D esclarecem as principais aplicações às quais esses polímeros ou compósitos estão associados: à manufatura de películas ou folhas (CIP C08J-005/18, 81) e recobrimentos, contendo esses ou outros aditivos (CIP C09D-007/12, 151) para conferir características de isolamento ao calor, proteção e, principalmente, de biodegradabilidade.

Também na Zona IV, porém com taxas negativas de crescimento, o segundo agrupamento do mapa de correlação representa o segmento de patentes associadas a

glutaratos, sais e ésteres, para aplicação nas ciências médicas. Estas aplicações conectam o ácido a insumos inertes, especificamente em sua forma física especial (CIP A61K-009/00, 117), como por exemplo, lipossomas, pó, espuma, gel e uso tópico.

Em termos das atividades terapêuticas de fármacos, as atividades dos agentes neoplásicos (CIP A61P 35/00, 165) são as mais recorrentes. O sal do ácido glutárico faz parte da composição como coformador no medicamento, cujo fármaco contém compostos heterocíclicos (CIP C07D). Embora o ácido propriamente dito e seu sal predominem como componentes de formulações, a preparação de ésteres por reação de ácidos carboxílicos ou anidridos simétricos com o grupo hidroxila é relevante, sendo representada pela CIP C07C-067/08 (49). São exemplos desses ésteres: glutarato de mentila (*“cooling agent”*), glutarato de glaucocalixina A (agente antineoplásico), glucarato de poliglicerina (lubrificante).

Em publicações científicas, a maioria das Palavras-chave relevantes possui frequência média abaixo do limite estabelecido ($\bar{x} = 10$), exceto o termo que remete às estruturas cristalinas (*“crystal structure”*). A análise pormenorizada das publicações remete a estruturas metálicas orgânicas (*“Metal Organic Frameworks-MOF”*) formadas por poliglutaratos que atuam como polímeros de coordenação (*“coordination polymers”*) de metais de transição, lantanídeos, metais alcalino-terrosos etc. Os polímeros em questão atuam como agentes complexantes (*“complex”*) para dar origem a uma estrutura cristalina (*“crystal structure”*) com canais ou cavidades de diferentes tamanhos e formas. Embora esses termos formem um agrupamento congruente na Figura A 48, esses Sinais relacionados à estrutura cristalina possuem baixas frequências médias (< 10) na Zona IV e, portanto, a inferência de tendências ou conclusões com base nessa pequena amostragem é prejudicada.

A.2.5: Ácido Maleico

Os Sinais Fortes Emergentes associados ao ácido maleico são as composições de compostos macromoleculares (CIP C08L) e o uso de substâncias orgânicas e inorgânicas como ingredientes dessas composições (CIP C08K) (Figura A 49). A investigação dos documentos de patentes e das CIP até subgrupo revela que a base polimérica é constituída, predominantemente, de homopolímeros ou copolímeros de cloreto de vinila (CIP C08L-027/06, 428) e copolímeros de etileno (CIP C08L-023/08, 426). No primeiro caso, o ácido se apresenta na forma de éster como plastificante (maleato de dioctila), ou de complexos metálicos como estabilizantes térmicos ou catalisadores (maleato de dibutilato estanho). No segundo caso, embora sejam descritos ésteres de ácido maleico fazendo parte da matriz poliolefínica, predominam os casos em que o ácido maleico é polimerizado com o etileno, chamado de

polietileno enxertado com anidrido maleico, empregado como agente compatibilizante de polímeros de com composições distintas.

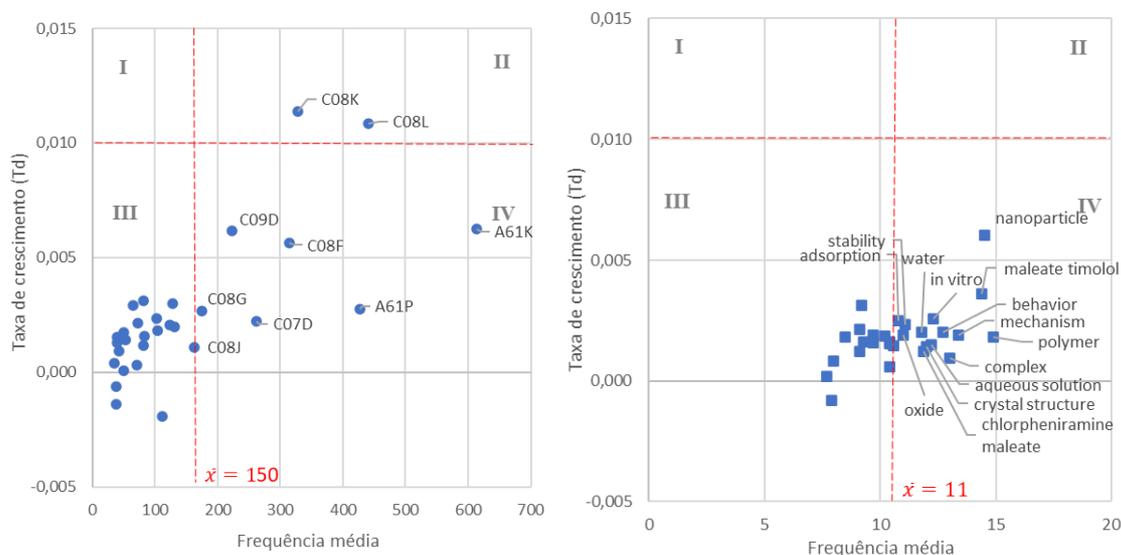


Figura A 49: Gráfico de sinais do ácido maleico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Em se tratando de ingredientes inorgânicos de composições poliméricas, os óxidos metálicos como os óxidos de zinco, de alumínio, tungstenato de zinco e liga de alumínio (CIP C08K-003/22, 793) e os compostos contendo silício, predominantemente silicatos (CIP C08K-003/34, 735), são frequentes nas matrizes poliméricas descritas no parágrafo anterior.

Na Zona IV, as demais CIP associadas a polímeros na Figura A 50 remetem aos copolímeros de ácido acrílico ou metacrílico (CIP C08F-220/06, 713) e esclarecem a principal aplicação para este e para os demais polímeros da Zona II: a manufatura de artigos ou de materiais moldados (CIP C08J-005/18, 252), especialmente de filmes e fibras.

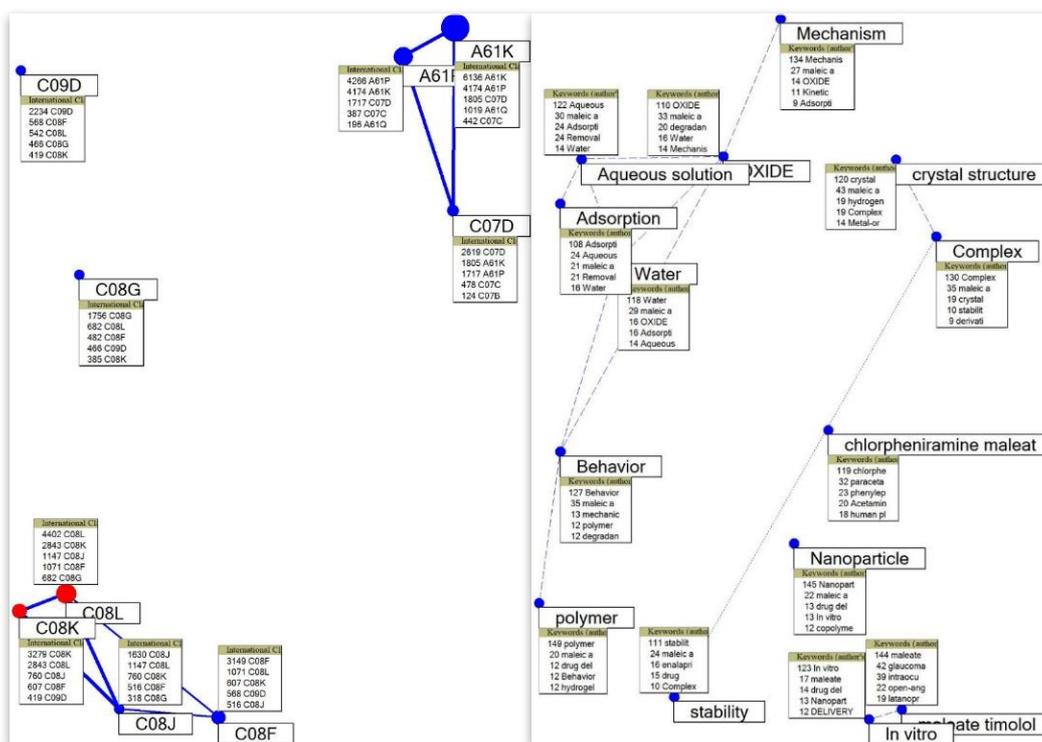


Figura A 50: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido maleico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Os alquil ésteres de ácido maleico, como o dibutilmaleato, o dioctil maleato, o maleato de octil estanho e o dietilmaleato, compõem aditivos para tintas e recobrimentos (CIP C09D-007/12, 817), porém de forma dissociada dos demais Sinais. O mesmo acontece com os polímeros de isocianatos ou isotiocianatos que contêm hidrogênio ativo de alto peso molecular, policondensados a grupos éster carboxílico ou de carbono na cadeia principal (CIP C08G-018/42, 134), aos quais são adicionados aos ésteres como agentes compatibilizantes.

As preparações medicinais representadas pela CIP A61K possuem a maior frequência média, porém as taxas de crescimento no período são baixas e, portanto, são classificadas como Sinais Fortes Estáveis. Nesses pedidos de patente, destacam-se os sais do ácido, compostos como maleato de enalapril, maleato de timolol e maleato de clorfeniramina, para os quais busca-se preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais (CIP A61K-009/00, 666). Menos relevantes sob o aspecto quantitativo, porém como sinais fortes relevantes, estão fortemente associadas às preparações da CIP A61K outros compostos heterocíclicos (CIP C07D-000/00, 254), cuja função do ácido é a mesma, porém para o tratamento específico do câncer (CIP A61P-0035/00, 1.125), por exemplo.

As pesquisas científicas mostram alinhamento com as tendências patentárias, porém sem Sinais Fortes Emergentes e com frequências médias cerca de 30 vezes inferiores às encontradas em patentes, bastantes dissociados. Os fármacos à base de maleato de timolol (“maleate timolol”), clorfeniramina (“chlorpheniramine maleate”), homo ou copolímeros de maleatos (“polymer”), polimerização em emulsão (“aqueous solution”, “water”) para o obtenção de nanopartículas (“nanoparticles”) desses polímeros; os estudos de comportamento e mecanismos de degradação de compostos orgânicos dos quais o ácido é coproduto (“behaviour”, “mechanism”); precursor de complexos orgânicos ou supramoléculas (“complex”); os estudos “in vitro” de biocompatibilidade para tratamentos avançados de doenças como o glaucoma; e a avaliação da estrutura cristalina (“crystal structure”) de polímeros com distintas combinações do ácido maleico em sua constituição, são alguns exemplos das frentes mais abordadas nessas publicações científicas. Todas, entretanto, estão pouco correlacionadas entre si (Figura A 50) e apresentam frequências médias baixas. Em outras palavras, tratam-se de temas pulverizados e de baixa recorrência e que, conjuntamente, não trazem tendências claras sobre o futuro do ácido em termos de ciência básica.

A.2.5: Ácido Sórbico

Em patentes, a CIP relacionada a alimentos (CIP A23L) é o Sinal Forte Emergente relacionado ao ácido sórbico (Figura A 51). Contudo, o ácido ou seu sal (geralmente sorbato de potássio) não é o protagonista dessa composição, participando como agente conservante ou agente antimicrobiano da composição principal, cujo efeito técnico confere a modificação da qualidade nutricional do alimento (CIP A23L-001/29, 742). A Figura A 52 mostra que essa aplicação tem baixa co-ocorrência (<10%) com as demais CIP relevantes.

Na Zona IV, encontra-se o agrupamento das ciências médicas com as maiores frequências médias. O ácido encontra aplicação como agente conservante em preparações cosméticas e higiênicas à base de óleos, gorduras ou ceras provenientes de algas, líquens, fungos ou plantas (CIP A61K-008/97, 656); em preparações medicinais líquidas como géis e colírios (CIP A61K-009/00, 611) de analgésicos, antipiréticos ou anti-inflamatórios (CIP A61P-029/00, 376) e em preparações para tratamento de pele (CIP A61Q-019/10, 594).

Menos relevante sob o aspecto quantitativo da Zona IV, está o uso do ácido em composições biocidas, para diversas finalidades, desde a preservação de alimentos *in natura*, a limpeza de ar condicionado, lenços umedecidos e desodorantes. O efeito almejado a partir da adição do ácido sórbico ou sorbato à composição é fungicida (CIP A01P-003/00, 319), e os tipos de formulações mais recorrentes são as dispersões ou os géis (CIP A01N-025/04, 233).

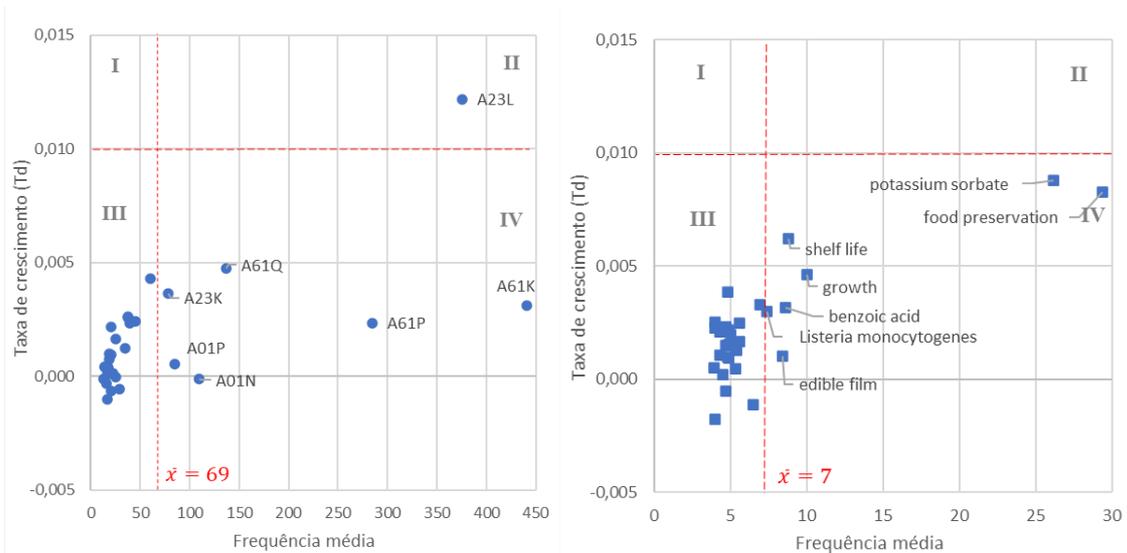


Figura A 51: Gráfico de sinais do ácido sórbico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

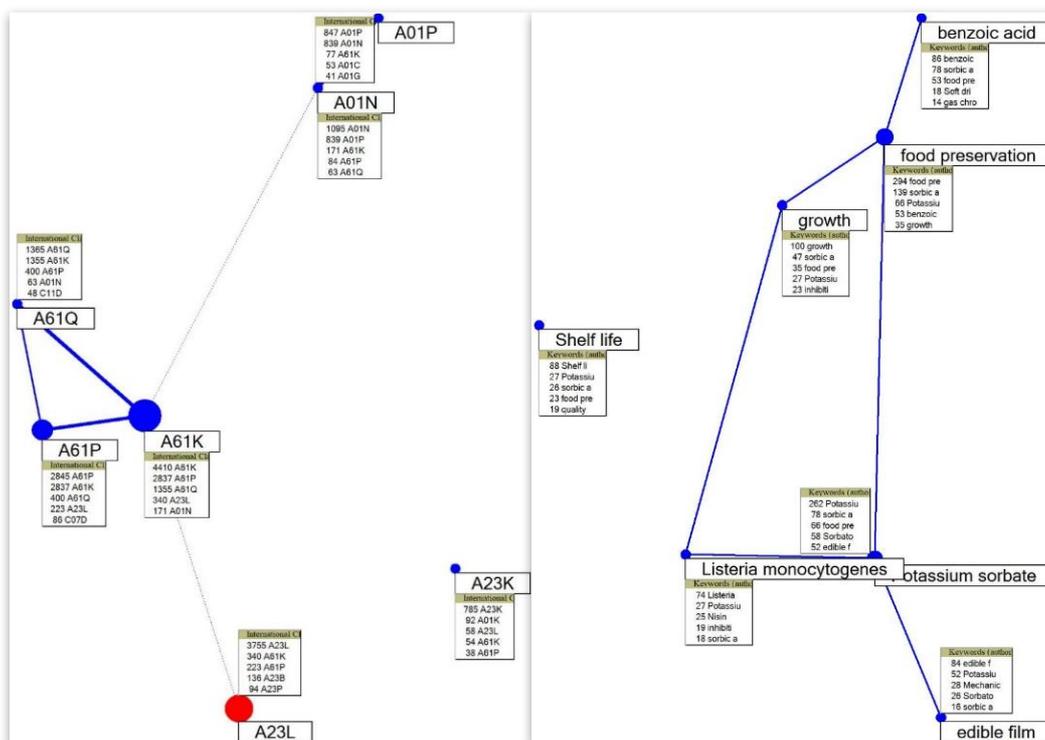


Figura A 52: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido sórbico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Por fim, a área tecnológica de menor frequência média associa o uso do ácido/sorbato em ração animal (CIP A23K), especialmente como um aditivo (CIP A23K-001/18, 359) que apresenta as mesmas finalidades descritas acima.

Assim como em patentes, nota-se a importância do ácido sórbico em alimentos em razão do agrupamento de Palavras-chave relacionados ao tema na Figura A 52. Ao contrário daquele perfil situado na Zona II e isolado das demais CIP, as Palavras-chave encontram-se agregadas na Zona IV e, por esta razão, consistem em Sinais Fortes Estáveis. Esses trabalhos tratam de estudos de controle ou inibição do desenvolvimento (“growth”) de microrganismos e da preservação de alimentos (“food preservation”) empregando o sorbato de potássio (“potassium sorbate”). O ácido benzoico (“benzoic acid”) também é um conservante usado nos trabalhos para comparação de efeito com o ácido sórbico dissociado, ou a ele adicionado, para complementação do espectro antimicrobiano dessas aplicações.

Diretamente relacionado ao sorbato de potássio, está o controle da bactéria patogênica *Listeria monocytogenes* em filmes para embalagem de alimentos frescos, especialmente os proteicos (peixe, carne), e o efeito dessas embalagens no prolongamento do tempo de prateleira (“shelf life”) desses produtos. Uma estratégia para inibir o desenvolvimento de *L. monocytogenes* e a microflora de deterioração é a utilização de revestimentos comestíveis à base de celulose, contendo, por exemplo, agentes antimicrobianos naturais e sintéticos geralmente reconhecidos como seguros (GRAS - *Generally Recognized As Safe*), aumentando assim a segurança e a qualidade do alimento.

A.3: Grupo 3

A.3.1: Ácido Acetoacético

Os documentos de patentes recuperados indicam que tanto os Sinais Fortes Emergentes quanto os Estáveis, contidos nas Zonas II e IV (Figura A 53), respectivamente, estão relacionados aos ésteres alquílicos do ácido acetoacético. Se em teoria, a maioria dos ésteres de ácidos carboxílicos são derivados do ácido correspondente, neste caso, o ácido acetoacético é um composto instável, que se decompõe facilmente em acetona e dióxido de carbono, em condições ambiente. Por este motivo, a produção de acetoacetatos não ocorre por meio do ácido, mas sim por outros meios que não serão abordados nesta análise (RAWN; OUELLETTE, 2018)⁴.

⁴ Uma rota de síntese do acetoacetato de etila é a condensação química de Claisen, na qual duas moléculas de um éster reagem na presença de uma base alcóxido para produzir um produto de condensação.

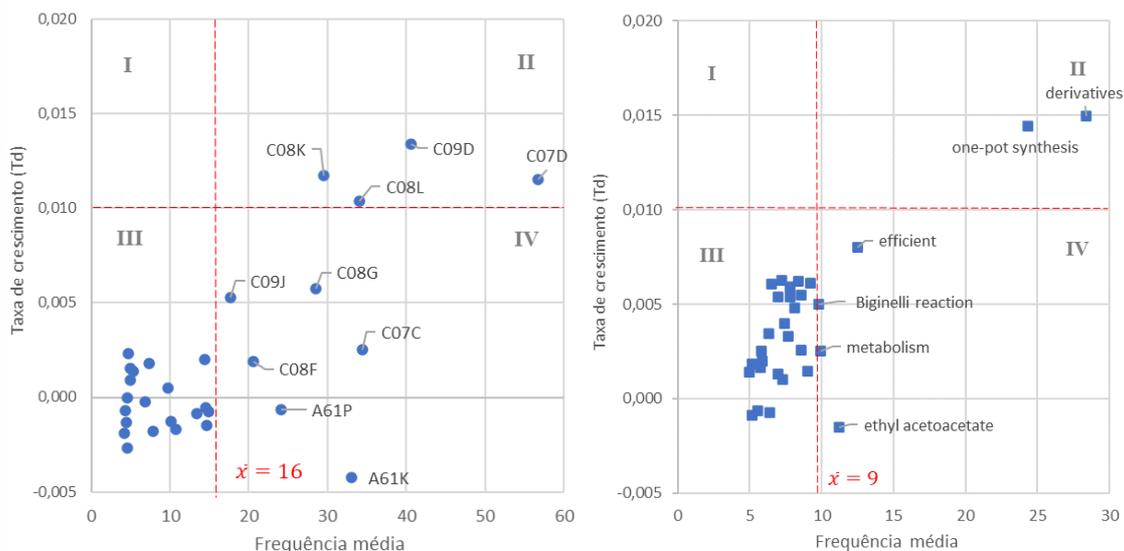


Figura A 53: Gráfico de sinais do ácido acetoacético, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Na Zona II, o uso de substâncias orgânicas/inorgânicas não macromoleculares como ingredientes de composições (CIP C08K) e as composições de compostos moleculares (CIP C08L) demonstram a importância desses ésteres na área polimérica, predominantemente como aditivos. Os acetoacetatos de etila, butila e metila são citados como componentes de retardantes de chama ou complexantes para metais. Em ambos os casos, atuam como aditivo em composições poliméricas (CIP C08K-005/00, 49), sendo que as composições de polissiloxanos (C08L-083/04, 46) são as mais recorrentes para essa aplicação. A CIP C09D, que trata de composições de revestimentos, identifica o principal destino desses monoésteres (CIP C09D-007/12, 142).

O mapa de correlação da Figura A 54 revela que conexão com a CIP C08G, referente a compostos macromoleculares, obtidos por reações que compreendem apenas ligações insaturadas carbono-carbono, e com a CIP C08F, referente a compostos macromoleculares obtidos por outras reações que não envolvem ligações insaturadas carbono-carbono, ambas localizadas na Zona IV da Figura A 53. A análise até subgrupo dessas CIP revela os polímeros aos quais os acetoacetatos estão mais relacionados, sendo eles: poliuretanos de poliéter de alto peso molecular (CIP C08G-018/48, 24) e poliacrilatos (CIP C08F-220/18, 54). O processo e o produto polimérico da reticulação desses dois polímeros formam um revestimento na presença de um catalisador básico à temperatura ambiente. O polímero uretânico, por exemplo, tem maior co-ocorrência com adesivos (CIP C09J) e, portanto, evidenciam o uso dos acetoacetatos, como aditivos orgânicos para adesivos (CIP C09J-011/06, 60).

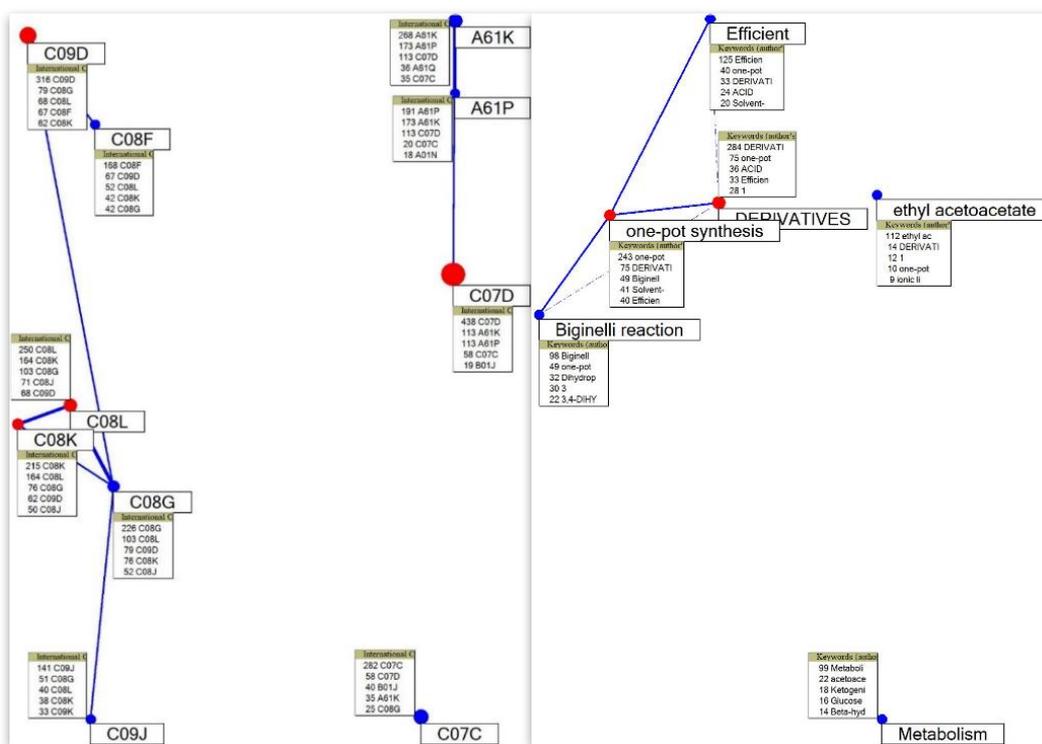


Figura A 54: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido acetoacético. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Os compostos heterocíclicos (CIP C07D), que constituem o Sinal Forte Emergente de maior frequência média no período, estão afastados do segmento de polímeros, conforme mostra o mapa de correlação (Figura A 54). Os ésteres do ácido acetoacético estão associados à atividade terapêutica de compostos químicos (CIP A61P) e preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas (CIP A61K); participam da reação como precursores de compostos heterocíclicos (C07D) com átomos de piridina hydrogenados (CIP C07D-211/90, 39). São exemplos desses compostos os derivados de primidina, biquinolina, pirodona, clevidipina, felodipina, nilvadipina, nimodipina, entre outros. As atividades terapêuticas relacionadas a esses novos compostos estão direcionadas a agentes neoplásicos (CIP A61P-35/00, 58), antiepilépticos ou anticonvulsivos (CIP A61P-025/28, 38), ou a outros fármacos em geral (CIP A61P-043/00, 35). Em termos de preparações, não predomina nenhum tipo específico ou característica diferenciada, já que a CIP até subgrupo mais recorrente equivale à classificação até subclasse (A61K-000/00, 33).

Os ésteres do ácido acetoacético são caracterizados pela CIP C07C, especificamente a C07C-069/72 (36). A leitura dos títulos e resumos permite constatar que não se trata dos processos de preparação dos ésteres metílicos, etílicos e de outros de cadeia curta, mas sim do seu uso como reagentes em sínteses para extensão do tamanho de suas cadeias,

especificamente na parte ácida do éster (CIP C07C-067/343, 19). Esses produtos e processos apresentam co-ocorrência muito pequena (39%) com as demais CIPs relevantes, indicando interface com outras áreas, diferentes das discutidas nos parágrafos anteriores.

Um grande agrupamento de Palavras-chave relevantes remete a processos sintéticos, conforme mostra a Figura A 54. Os Sinais Fortes Emergentes tratam dos esforços na preparação do tipo *one-pot* (“one-pot synthesis”) de derivados (“derivatives”) de derivados de acetoacetato de etila e metila, tais como “3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones (DHPMs)”, “1,4-dihydropyridines”, e “polyhydroquinolines derivatives”. Reações de Bignelli (“Bignelli reaction”) e outras reações multicomponentes (“multicomponent reactions”) para os processos sintéticos mais eficientes (“efficient”) foram alvo da pesquisa no período de estudo e também mantêm correlação (> 50%) com os Sinais Fortes.

Os estudos metabólicos (“metabolism”) dos quais o ácido faz parte também são relevantes, porém além de ser um Sinal Estável, estão desconectados das demais Palavras-chave, demonstrando pesquisa pontuais e menos expressivas que as demais discutidas acima.

A.3.2: Ácido Acetolático

Em patentes, duas linhas de pesquisa são identificadas entre as CIP relevantes na Figura A 55: agrícola (CIP A01) e engenharia genética ou mutação de microrganismos (CIP C12). Em ambos os casos, o ácido faz parte de um processo intracelular, sendo um intermediário de processos bioquímicos. O efeito técnico dessas patentes reside na regulação da ação da enzima acetolactato sintase (ALS) em plantas e microrganismos.

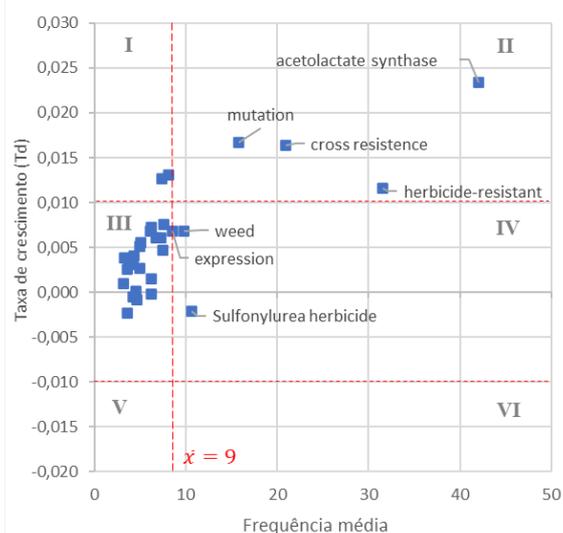
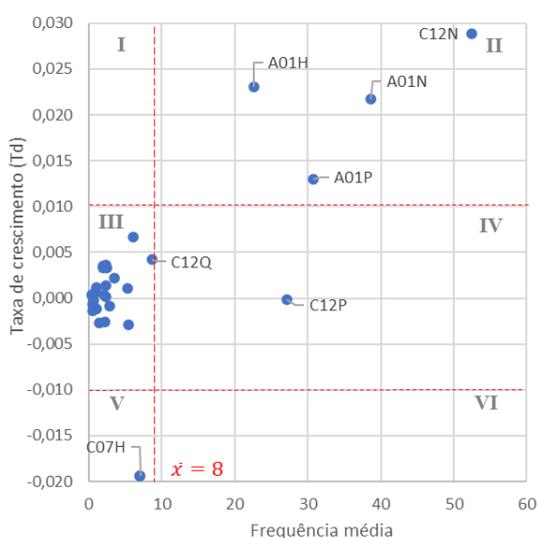


Figura A 55: Gráfico de sinais do ácido acetoláctico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

O Sinal Forte mais relevante sob aspecto quantitativo está associado à tecnologia do DNA recombinante, por meio da introdução de material genético exógeno usando vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados para células vegetais (CIP C12N-015/82, 203). Essa área vincula a si na Figura A 56 outro Sinal Forte Emergente, relacionado à modificação genética de plantas tais como angiospermas (CIP A01H-005/00, 145). A conexão com o acetolactato acontece por meio da mutação da enzima acetolactato sintase, que confere resistência a herbicidas como triazolopirimidina, pirimidiniltiobenzoato, imidazolinona e sulfonilaminocarboniltriasolinona. A soja é o exemplo de angiosperma mais recorrente nesse conjunto de documentos analisados. Esse agrupamento também tem interface com o desenvolvimento de *kits* analíticos para detectar herbicidas inibidores de acetolactato sintase em plantas (CIP C12Q-001/68, 72).

Outra vertente associa a CIP C12N aos Sinais Fortes Estáveis de processos fermentativos ou enzimáticos (CIP C12P) e ácidos nucleicos (CIP C07H) da Zona IV. Nessas publicações, o ácido é um intermediário importante da biossíntese de produtos químicos, principalmente butanóis tais como 2-butanol, 2,3-butanodiol e isobutanol de base biológica (CIP C12P-007/16, 156). Para tanto, novas células recombinantes, assim caracterizadas pela modificação de ácidos nucleicos com desoxirribosila como radical sacarídeo (CIP C07H-021/04, 57), são os meios para obtenção dos produtos desejados. Quantitativamente, a vertente com a CIP C07H pode ser qualificada com menor grau de importância em relação à CIP C12P, pois se trata de um Sinal Fraco Declinante.

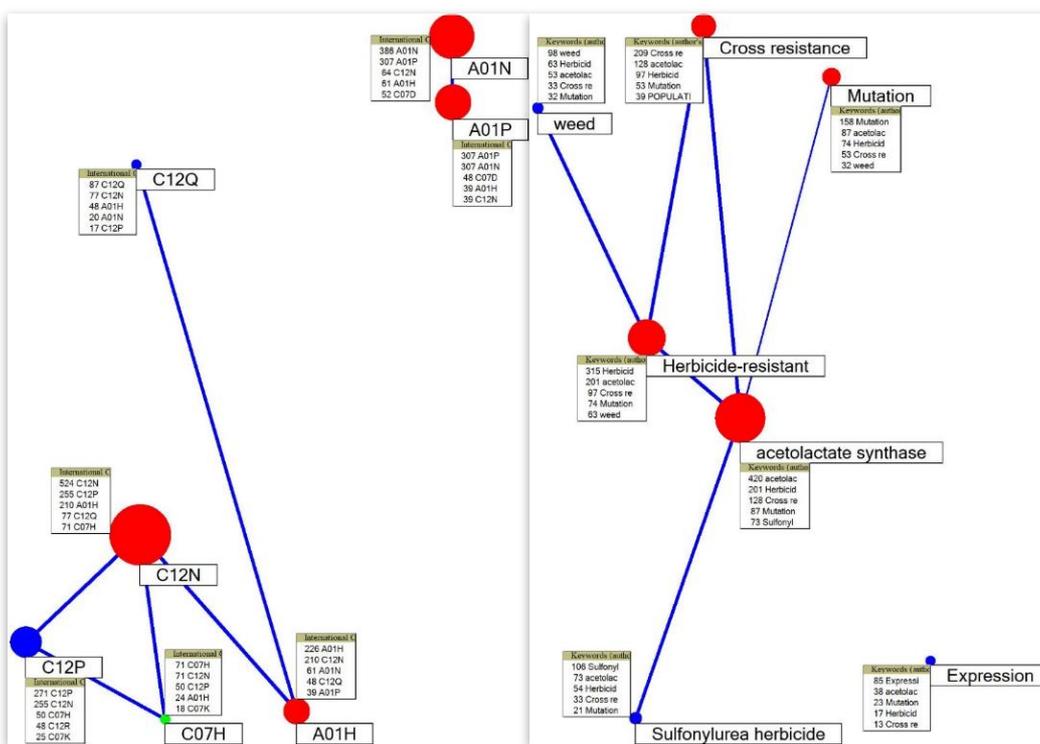


Figura A 56: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido acetolático. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes; os verdes, Sinais Declinantes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais frequentemente associadas.

Outra abordagem, também relacionada à enzima acetolactato sintase, envolve o desenvolvimento de herbicidas inibidores da enzima para controle de ervas daninhas. Os documentos patentários relacionados estão concentrados no agrupamento da atividade biocida de compostos químicos (CIP A01P) e dos compostos químicos e composições associadas ao composto biocida (CIP A01N). A CIP até subgrupo (CIP de 8 dígitos) revela se tratar de herbicidas (CIP A01P-013/00, 202) e sua constituição química, caracterizada por heterociclos com nitrogênio como heteroátomo e por anéis de 6 membros (CIP A01N-043/40, 159), a exemplo dos herbicidas à base de 1,3-diazinas citados anteriormente. Embora relevante sob aspecto quantitativo, tanto a modificação de plantas quanto o desenvolvimento de herbicidas não têm o ácido como elemento fundamental ou recurso para a obtenção do produto tecnológico. Ao contrário, o ácido acetolático integra um processo biológico ao qual deseja-se reprimir ou aumentar, a depender da abordagem.

As Palavras-chave estão alinhadas em torno da resistência ao herbicida (“herbicide resistance”) e à enzima ALS (“acetolactate synthase”), conforme mostra a Figura A 56. A inibição da enzima é alvo comum dos herbicidas e as mutações no local-alvo da ALS são os principais mecanismos de resistência a esses herbicidas. Os Sinais Fortes Emergentes relacionam-se, portanto, à inibição da enzima por meio de mutação gênica (“mutation”) para conferir

resistência cruzada (“cross resistance”) a mais de um herbicida (“herbicide resistance”). Ao contrário do que verificado em documentos de patentes, em que se busca desenvolver plantas de interesse econômico com resistência a herbicidas, nos trabalhos científicos recuperados a pauta é a identificação dos mecanismos que conferem a resistência às plantas daninhas, com o intuito de prever o perfil de resistência e auxiliar no controle.

Os Sinais Fortes Estáveis remetem a palavras correlacionadas a esse tema: ervas daninhas (“weed”), expressão (“expression”) de genes e herbicidas do tipo sulfunil uréia (“sulfonylureia herbicide”) como a família mais avaliada para controle das pragas.

A.3.3: Ácido Aconítico

As frequências médias associadas ao ácido aconítico são baixas, com apenas duas CIP acima de 10: i) compostos macromoleculares obtidos por reações compreendendo apenas ligações insaturadas carbono-carbono (CIP C08F), como Sinal Forte Emergente; e i) preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas (CIP A61K), como Sinal Forte Estável (Figura A 57).

A primeira área tecnológica reflete o uso do ácido aconítico como monômero de polímeros cuja constituição principal são (met)acrilatos (CIP C08F-220/06, 47) ou derivados poliméricos do ácido aconítico, destacando os poliésteres (CIP C08F-220/02, 26). A segunda área, tem como exemplo mais recorrente a CIP A61K-008/81 (21), que representa os copolímeros (met)acrílicos para uso em preparações cosméticas ou de preparações de higiene pessoal.

A Figura A 58 mostra que, embora menos relevante sob o aspecto quantitativo, as demais CIP da Zona IV, associadas a compostos macromoleculares orgânicos (CIP C08), formam entre si um agrupamento congruente, relacionando os copolímeros de ácido acrílico e ácido aconítico. O alto número de nós desse agrupamento, somado à correlação acima de 50% indica a alta interconexão com áreas tecnológicas próximas, porém distintas. Observadas as limitações das baixas frequências médias, essa alta congruência pode significar uma consolidação do uso do ácido em polímeros.

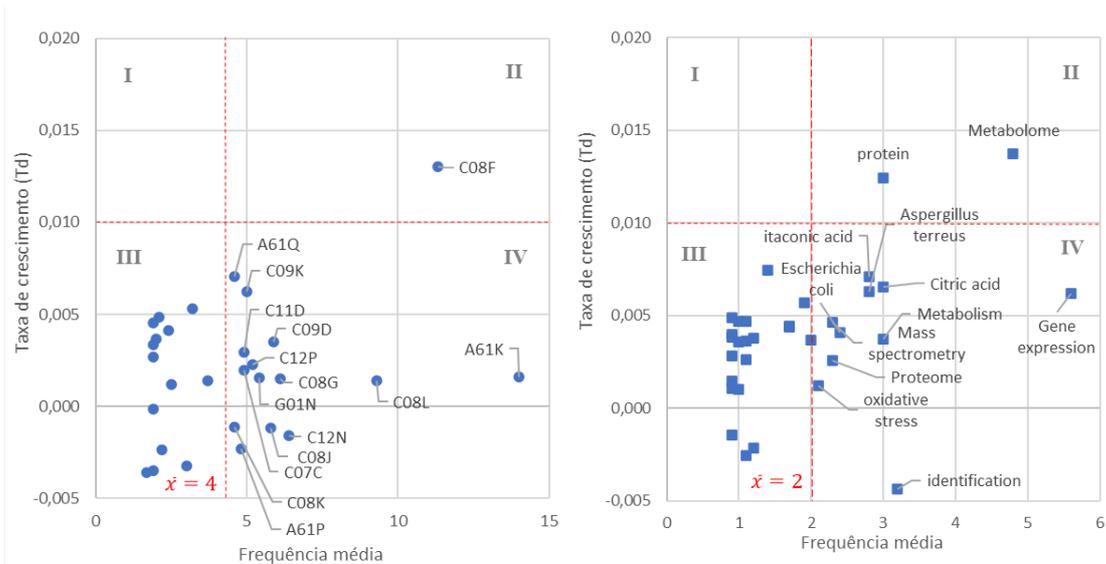


Figura A 57: Gráfico de sinais do ácido aconítico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

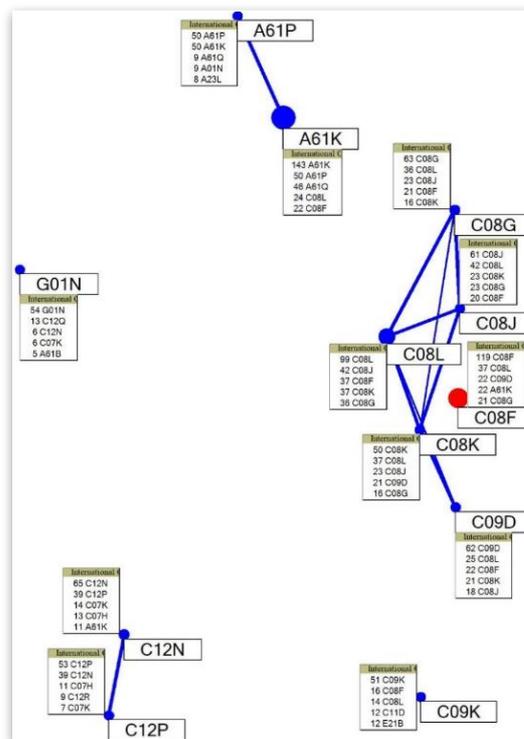


Figura A 58: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido aconítico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Para as demais CIP e Palavras-chave relevantes contidas na Zona IV da Figura A 57, as baixas frequências médias (<10) não dão credibilidade para a análise de tendências e, portanto, não serão discutidas.

A.3.4: Ácido 2-cetoglutárico

Os processos fermentativos e enzimáticos (CIP C12P), envolvendo microrganismos geneticamente modificados (CIP C12N) são os Sinais Fortes Emergentes associados ao ácido 2-cetoglutárico (Figura A 59). Alguns exemplos de bactérias modificadas pela introdução de material exógeno (CIP C12N-001/21, 136) para a produção de compostos químicos, dentre eles o ácido 2-cetoglutárico (CIP C12P-007/50, 64), são a *Escherichia coli*, a *Enterobacter asburiae*, a *Bacillus subtilis*, a *Corynebacterium glutamicum* e a *Streptomyces albulus*. A alta co-ocorrência entre as CIP C12N e C12P (>50%) indica que esses processos estão correlacionados nos documentos recuperados.

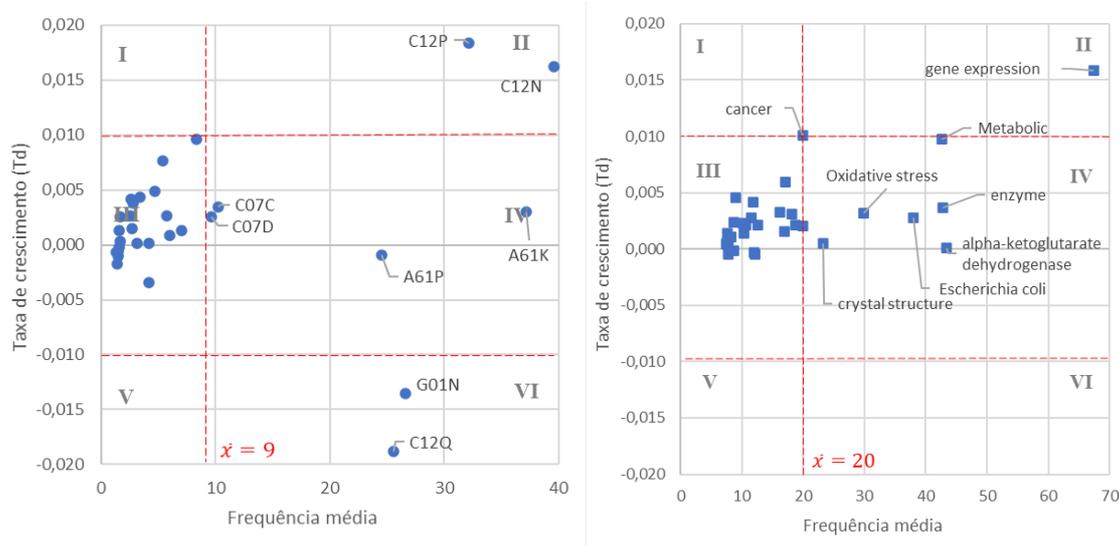


Figura A 59: Gráfico de sinais do ácido 2-cetoglutárico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Os documentos de patentes relacionados às ciências médicas (CIP A61) apresentaram altas frequências médias e correlação entre si (>50%) (Figura A 60), porém as baixas taxas de crescimento no período os classificam essas áreas como Sinais Fortes Estáveis. Nos documentos de patente há destaque para a participação do ácido na síntese de proteínas ou dos aminoácidos ácido glutâmico e glutamina e, portanto, o ácido 2-cetoglutárico apresenta funções fisiológicas em preparações médicas (CIP A61K-031/194, 63). Além disso, em preparações farmacêuticas, o composto se associa a agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 88) como adjuvante para reduzir a progressão do tumor, como suplemento dietético ou como coformador. A interface com esses fármacos, geralmente compostos heterocíclicos, acontece por meio da CIP C07D, situação análoga à discutida anteriormente para outros ácidos.

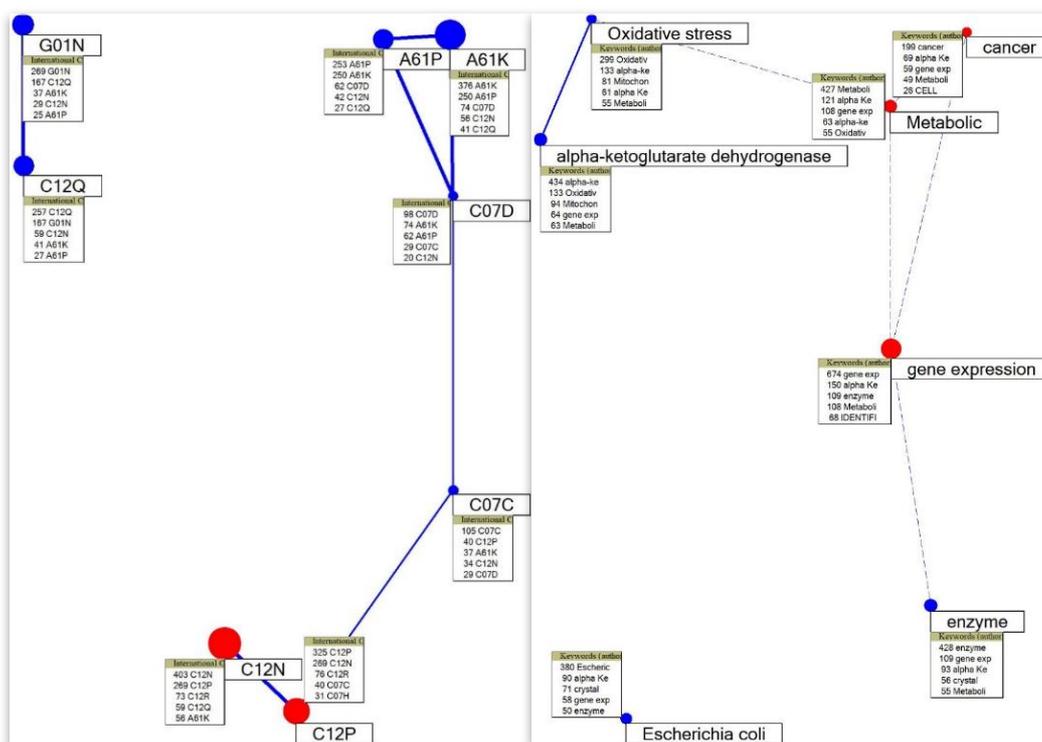


Figura A 60: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido 2-cetoglutarico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

A síntese do ácido, especificada pela CIP C07C-059/347 (27), faz a interface com os processos de bioconversão (CIP C12) e a área médica (CIP A61) reforçando, portanto, o que foi discutido no parágrafo anterior.

Constituem Sinais Fortes Declinantes, dissociados das demais áreas tecnológicas, os kits de medidas colorimétricas (CIP G01N-021/31, 96) para detecção de aminoácidos (creatinina, homocisteína, glicina), amônia e fosfato inorgânico. Estes kits empregam sais 2-cetoglutaratos, os quais passam por reações de transaminação ou dismutação; o produto da reação, combinado a outros elementos, gera sinais eletromagnéticos que permitem quantificar esses componentes em medicina clínica. Parte desses kits analíticos são constituídos por sondas enzimáticas amperométricas para amônio e aminoácido, usando enzimas glutamato desidrogenase e urease imobilizadas juntamente com eletrodos de metais para determinar aminoácidos ou enzimas (CIP C12Q-001/26, 105).

O caso do ácido 2-cetoglutarico é peculiar entre os ácidos analisados neste estudo pois, além das Palavras-chave possuírem \bar{x} superior ao do gráfico de sinais relacionado a patentes, também apresentam correlação moderada entre si (ca. 25%), como mostra a Figura A 60.

Trata-se, portanto, de uma evidência da expansão do interesse científico, no nível da ciência básica, com a particularidade de apresentar uma grande diversificação de temas.

As pesquisas sobre expressão gênica ("*gene expression*"), estudos metabólicos ("*metabolic*") e câncer ("*cancer*") configuram os Sinais Emergentes do período e guardam uma correlação de cerca de 25% entre si. Considerando estes temas, há trabalhos de avaliação do 2-cetoglutarato na função antioxidante, agindo contra o desequilíbrio oxidativo nas células, e sobre a prevenção e o tratamento de várias doenças induzidas pelo estresse oxidativo, como o câncer.

A maior proximidade espacial entre os Sinais Emergentes e os Sinais Estáveis, na Figura A 60, correlaciona o complexo enzimático α -cetoglutarato desidrogenase ("*alpha ketoglutarate dehydrogenase*") à desregulação metabólica. Nesses trabalhos, são avaliados os mecanismos e os efeitos de espécies reativas a oxigênio na inibição do complexo e as consequências desse estresse oxidativo ("*oxidative stress*") na deficiência metabólica.

A expressão gênica, por sua vez, faz interface com o tema discutido acima e também com a modificação gênica de microrganismos. Destaca-se a importância da "*E. coli*", como exemplo mais recorrente, nos processos de produção de químicos renováveis como o succinato, o 5-aminovalerato, o ácido glutárico e a (2S,3R,4S)-4-hidroxi-isoleucina, sendo o ácido 2-cetoglutarato o intermediário das sínteses na bactéria geneticamente modificada. Associado a este tema, também estão os trabalhos que investigam a relação estrutura-função das enzimas dependentes do 2-cetoglutarato.

A.3.5: Ácido Furano-2,5-dicarboxílico

Não há frequências médias significativas sob o aspecto quantitativo (> 10) de CIP e de Palavras-chave para esse ácido, conforme mostra a Figura A 61. Assim, apesar das taxas positivas de número de famílias de patentes e publicações científicas, constatadas na Etapa 1 deste trabalho, as baixas frequências médias de CIP e Palavras-chave não permitem inferir sobre o direcionamento tecnológico do ácido.

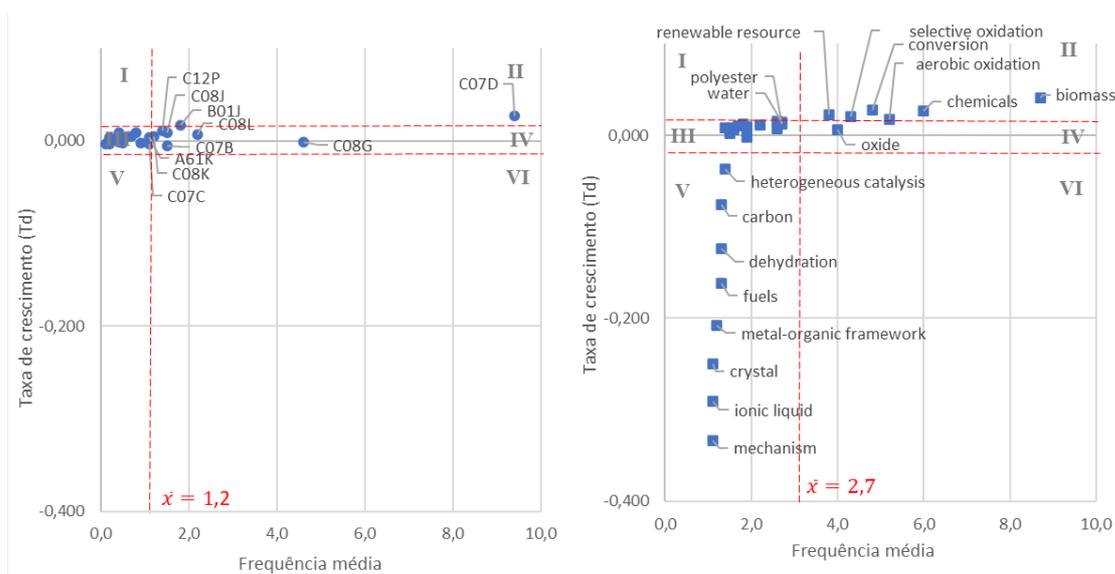


Figura A 61: Gráfico de sinais do ácido furano-2,5-dicarboxílico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

A.3.6: Ácido 2-furoico

Os depósitos de patente na década analisada indicam fortalecimento dos derivados do ácido 2-furoico, destacando-se a CIP C07D relativa a compostos heterocíclicos, classificação esta que constitui Sinal Forte Emergente (Figura A 62). Destacam-se especificamente os compostos que contêm anéis de cinco membros, tendo um átomo de oxigênio como o único heteroátomo do anel, designados pela CIP C07D-307/68 (96), a exemplo do 2,5-FDCA, obtido por meio da carboxilação do ácido furoico.

As áreas afins, reveladas pelo mapa de correlação (Figura A 63), são as preparações médicas contendo os referidos compostos, como o furoato de mometasona e o furoato de fluticasona, corticosteroides (CIP A61K-031/58, 230) que possuem o ácido 2-furoico ligado covalentemente à estrutura do esteroide. A característica anti-inflamatória desses corticosteroides e de outros compostos tais como *3-(7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-4-ylamino)-furan-2-carboxylic acid 3-chloro-benzylamide* e *4-bromo-N-(2,2,2-trichloro-1-(4-chlorophenylamino)ethyl)furan-2-carboxamide*, eleva a classificação associada aos anti-inflamatórios (CIP A61P-029/00, 162) como a mais representativa entre os compostos químicos de atividade terapêutica que apresentam características representadas pelas CIP C07D. De fato, é nesta CIP que se enquadra a maior parte dos fármacos listados acima. A forma de administração desses medicamentos é apontada pela CIP A61M, destacando-se o segmento de inaladores (CIP A61M-15/00, 41). Contudo, a baixa frequência média do período (<10) desta CIP não permite inferir com certeza as tendências desta área tecnológica. Este mesmo

fundamento é aplicado para a produção de compostos orgânicos de interesse econômico a partir de biomassa, que têm sido objeto de patente, representados pela CIP C07C.

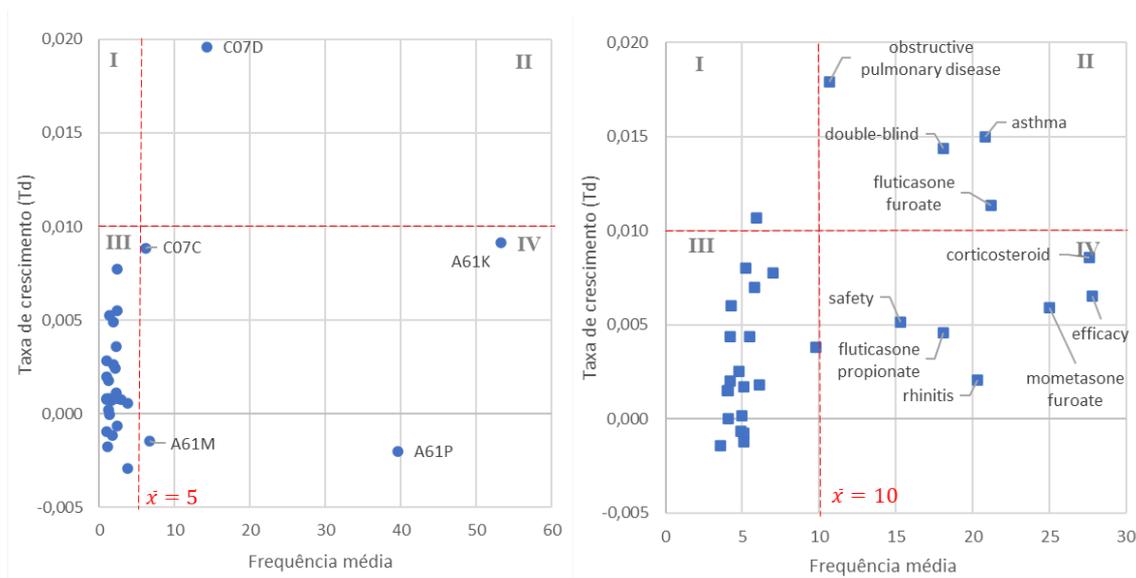


Figura A 62: Gráfico de sinais do ácido furoico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Os Sinais Fortes Emergentes em publicações científicas remetem aos estudos farmacêuticos e aos ensaios clínicos de contendo o furoato como substituinte éster. Destaca-se pela taxa de crescimento no período, a doença pulmonar obstrutiva crônica (“obstuctive pulmonary disease”), a asma (“asthma”), os ensaios duplo-cego (“double blind”) e o fármaco de maior taxa de crescimento na Figura A 63: furoato de fluticasona (“fluticasone furoate”).

Neste caso, a atividade farmacológica é avaliada em relação a outros corticoesteroides (“corticosteroid”), como o furoato de mometasona (“mometasone furoate”) e o propionato de fluticasona (“fluticasone propionate”), ambos na Zona IV da Figura A 62. Estudos prospectivos, randomizados e comparativos acerca da segurança de medicamentos (“safety”) e de sua eficácia (“efficacy”) são alguns dos exemplos relatados nesses trabalhos. A rinite (“rhinitis”) é a doença menos relevante em relação às demais citadas anteriormente.

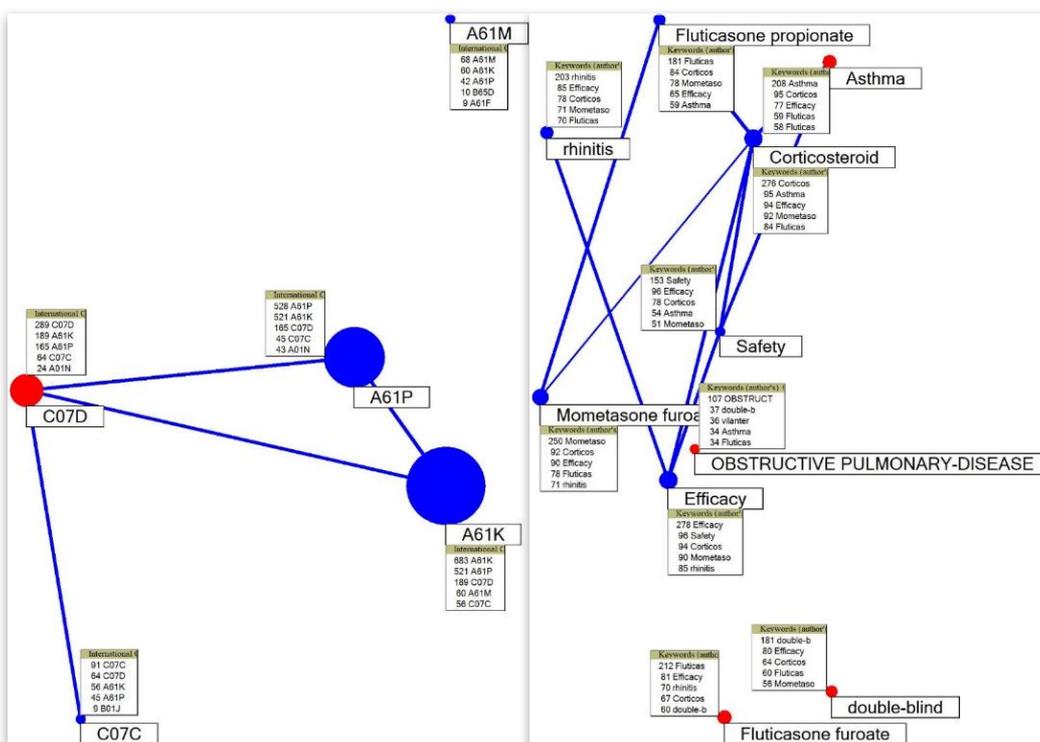


Figura A 63: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido 2-furoico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

As Palavras-chave da Zona IV detêm na Figura A 63 alta correlação entre si, e proximidade com as demais, da Zona II, demonstrando alta convergência de temas das publicações científicas analisadas.

A.3.7: Ácido Glicérico

Esse ácido contém apenas duas CIPs com frequências médias acima de 10: A61P e A61K (Figura A 64). A primeira é um Sinal Forte Emergente e a segunda, um Sinal Forte Estável. Remetem a atividades terapêuticas de compostos químicos e a preparações desses compostos, respectivamente. 100% dos pedidos associados ao fármaco (CIP A61P) estendem a reivindicação à preparação (CIP A61K), conforme indica a Figura A 65, demonstrando se tratar de uma forma física especial, especialmente adaptada para o fármaco em questão.

Apesar disso, as preparações medicinais que contêm o ácido como excipiente não evidenciam nenhum tipo de formulação específica predominante e, por essa razão, a CIP mais recorrente é a que se refere às formas físicas especiais de forma genérica (CIP A61K-009/00, 27). Embora o ácido glicérico não participe diretamente da síntese de fármacos, de forma

análoga ao constatado anteriormente para outros ácidos, o ácido está mais próximo de compostos com atividades antineoplásicas (CIP A61P-035/00, 20).

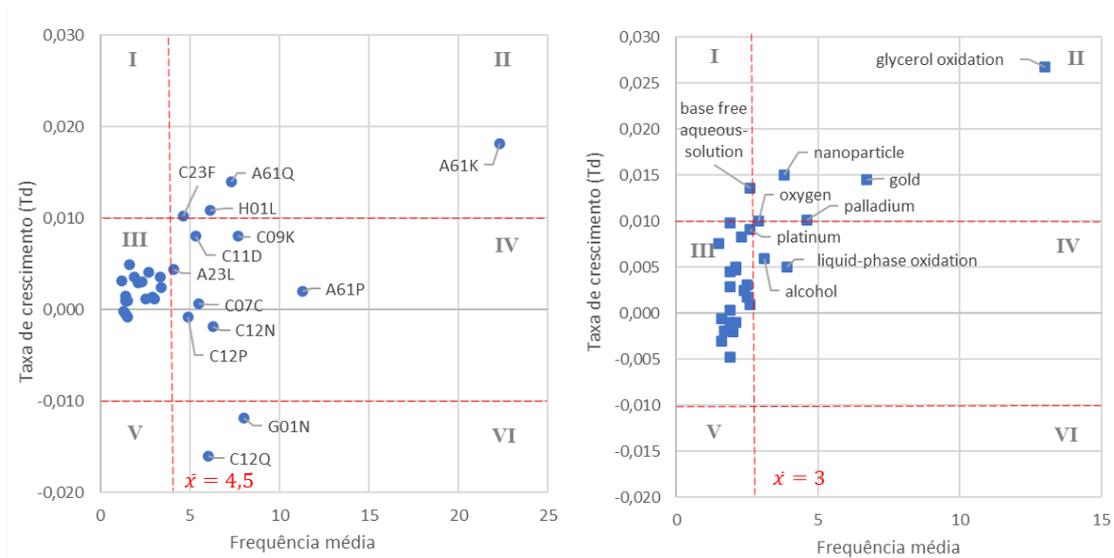


Figura A 64: Gráfico de sinais do ácido glicérico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Nesses documentos, observa-se que o ácido atua em duas frentes: agregado à molécula do fármaco como coformador, em meio a uma relação extensa de outros ácidos carboxílicos citados para essa finalidade; ou na forma de ésteres, cujo grupo proveniente do álcool, geralmente é linear e com mais de oito carbonos na cadeia carbônica, conferindo, assim, característica de tensoativo para emulsificação de formulações com as finalidades apresentada acima

Vinculadas à CIP A61K na Figura A 65, estão as aplicações cosméticas do ácido glicérico, tais como o tratamento de pele (CIP A61Q-019/00, 27), que também constitui um Sinal Forte Emergente, apesar da baixa frequência média, abaixo da frequência de corte (\bar{x}).

A oxidação seletiva do glicerol (“glycerol oxidation”) como forma de obtenção do ácido glicérico corresponde ao Sinal Forte Emergente mais pronunciado do período de análise e a única Palavra-chave com frequência média acima de 10. Apesar da baixa frequência média, esse processo integra os demais sinais da Zona II, o que demonstra não se tratar de um *outlier* e sim de um Sinal que se ampara em outros com taxas de crescimento significativamente positivas (Figura A 65). A leitura dos títulos e dos resumos revelam processos químico-oxidativos, mais especificamente o processo de oxidação na presença de oxigênio (“oxygen”) e de catalisadores mono ou bimetálicos de metais, como Au (“gold”), Pd (“palladium”) e/ou Pt

(“platinum”), suportados em nanopartículas (“nanoparticles”), nanotubos, entre outros tipos de estruturas nanométricas.

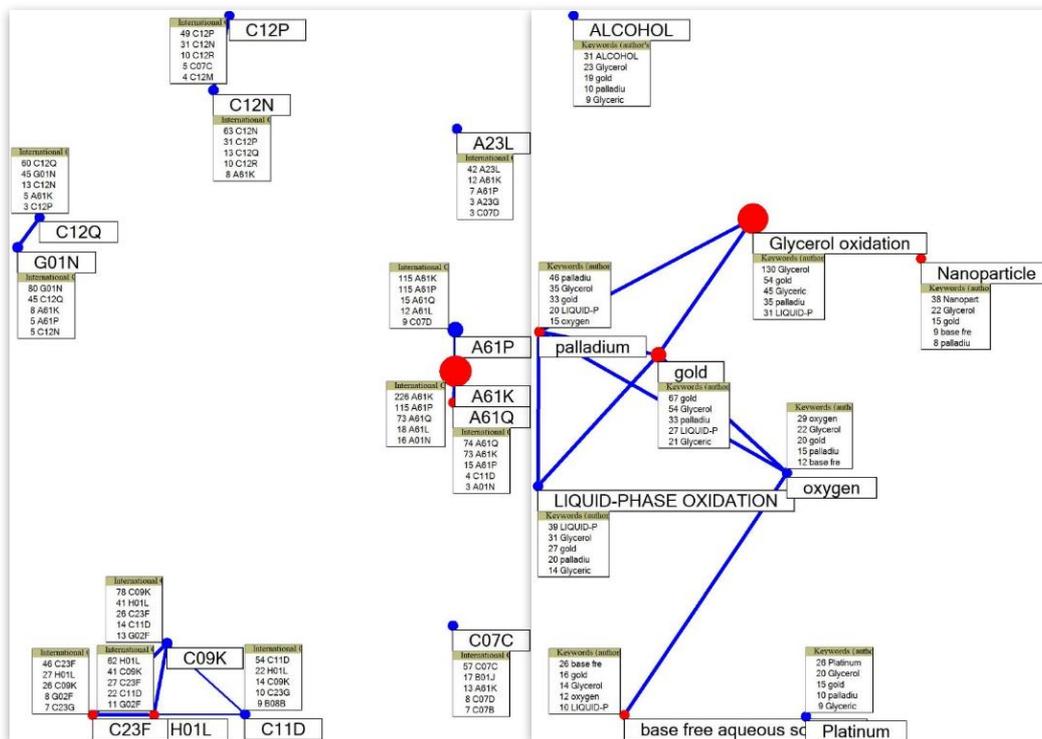


Figura A 65: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido glicérico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais frequentemente associadas.

A.3.8: Ácido Glicólico

Os Sinais Fortes Emergentes da Figura A 66 caracterizam o ácido glicólico (CIP C07C-059/147, 47); ao uso do ácido como componente de complexo de coordenação com um metal dos Grupos VIII ou VIB da tabela periódica dos elementos químicos, predominantemente cromo, molibdênio e tungstênio (CIP B01J-031/34, 17); e ao uso tratamento capilar para promover a ondulação ou o alisamento (CIP A61Q-005/04, 60), em substituição do formaldeído usado para essa finalidade. Esta última área tecnológica tem interface quase 100% com as preparações médicas, odontológicas e farmacêuticas (CIP A61K), conforme mostra a Figura A 67, demonstrando assim a alta correlação desses tratamentos cosméticos com o ramo farmacêutico.

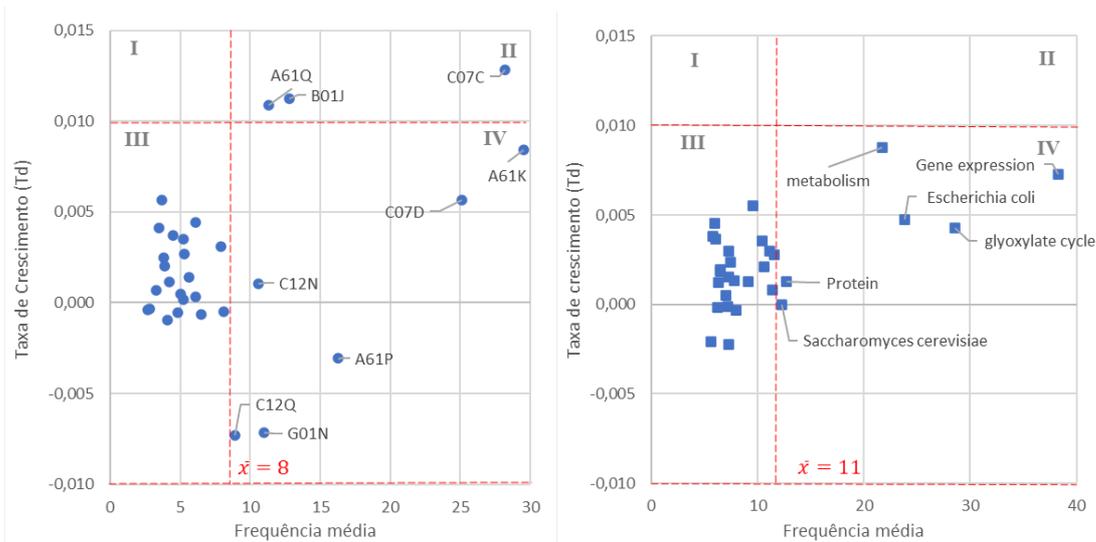


Figura A 66: Gráfico de sinais do ácido glicoxílico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

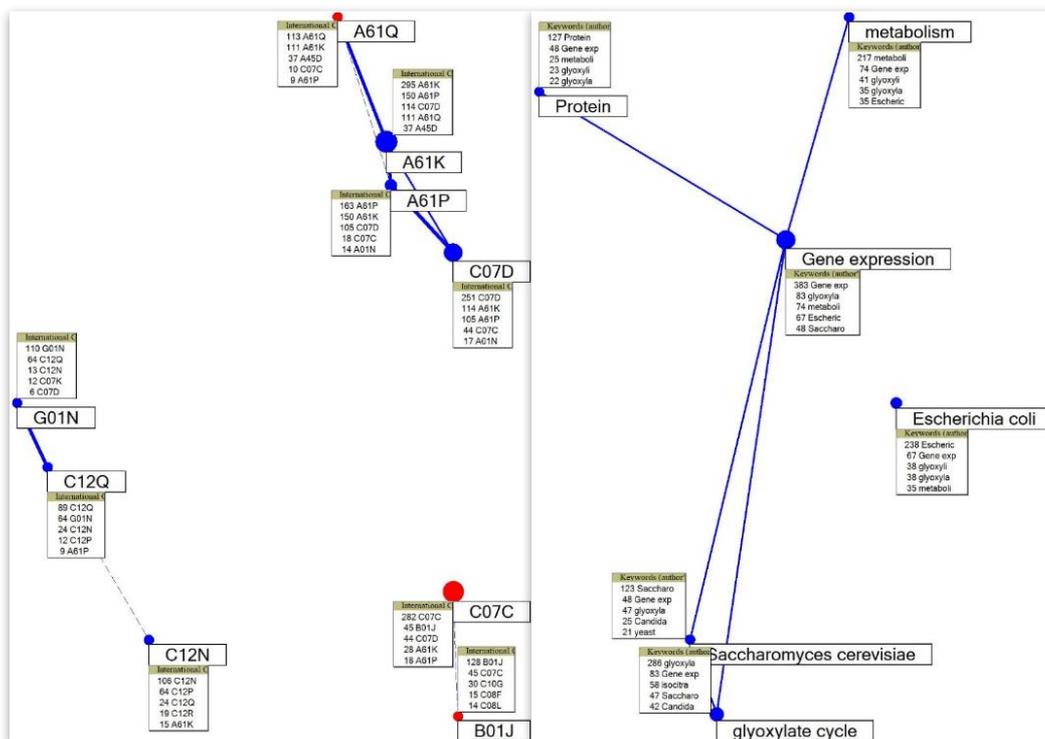


Figura A 67: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido glicoxílico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

As demais áreas tecnológicas ligadas à CIP A61K no agrupamento da Figura A 67 estão relacionadas a compostos heterocíclicos (CIP C07D) e à atividade terapêutica específica de

compostos químicos (CIP A61P). De forma semelhante ao constatado anteriormente, trata-se da relação do ácido como coformador de compostos heterocíclicos (CIP C07D) com propriedades terapêuticas, para o tratamento de doenças como a neoplasia (CIP A61P-035/00, 54).

O terceiro agrupamento se refere aos microrganismos geneticamente modificados (CIP C12N), à investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas (CIP G01N), e aos processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas (CIP C12Q). Este grupo está relacionado à análise por métodos espectroscópicos (CIP G01N-021/31, 32) envolvendo enzimas oxirredutase (CIP C12Q-001/26, 33), de metabólitos de bactérias geneticamente modificadas (CIP C12N-001/21, 44). O ácido glioxílico é um metabólito importante nesses processos e frequentemente é empregado como intermediário nesse sistema analítico, geralmente materializado na forma de *kits*. Entre todos os Sinais identificados nos documentos de patentes, este é o agrupamento menos relevante, pois apresentou taxas negativas de crescimento na Zona IV.

As publicações científicas demonstraram alta correlação com os processos microbianos, especialmente relacionados à expressão de genes (“gene expression”) exógenos em “*E. coli*” e “*S. cerevisiae*”. Os temas da expressão de genes ou proteínas, e de processos metabólicos associados ao ciclo do glioxilato (“glyoxylate cycle”) guardam correlação entre si e com o ácido glioxílico (Figura A 67). Essas pesquisas possuem aprofundado caráter investigativo, aprofundado predominantemente em processos de engenharia metabólica, proteômica, metabolômica, caracterização filogenética e fenotípica, modelagem. Esses trabalhos, embora essenciais para a identificação e manipulação de rotas metabólicas, não estão diretamente relacionados com a produção de químicos renováveis, compreendendo uma etapa que antecede os processos microbianos que porventura poderão se tornar processos comercialmente relevantes.

A.3.9: Ácido 3-hidroxibutírico (3-HB)

O Sinal Forte Emergente mais acentuado para o ácido 3-HB trata de composições de compostos macromoleculares (CIP C08L), conforme mostra a Figura A 68. Mais especificamente, referem-se a poliésteres de hidroxiácidos (CIP C08L-067/04, 421) em composições com outros polímeros, tais como borracha natural, polibutileno succinato, PLA e celulose. São exemplo das aplicações desses polímeros as resinas termoplásticas para a produção de itens moldáveis, especialmente filmes para embalagens, com propriedades ambientalmente amigáveis em razão da biodegradabilidade do material resultante.

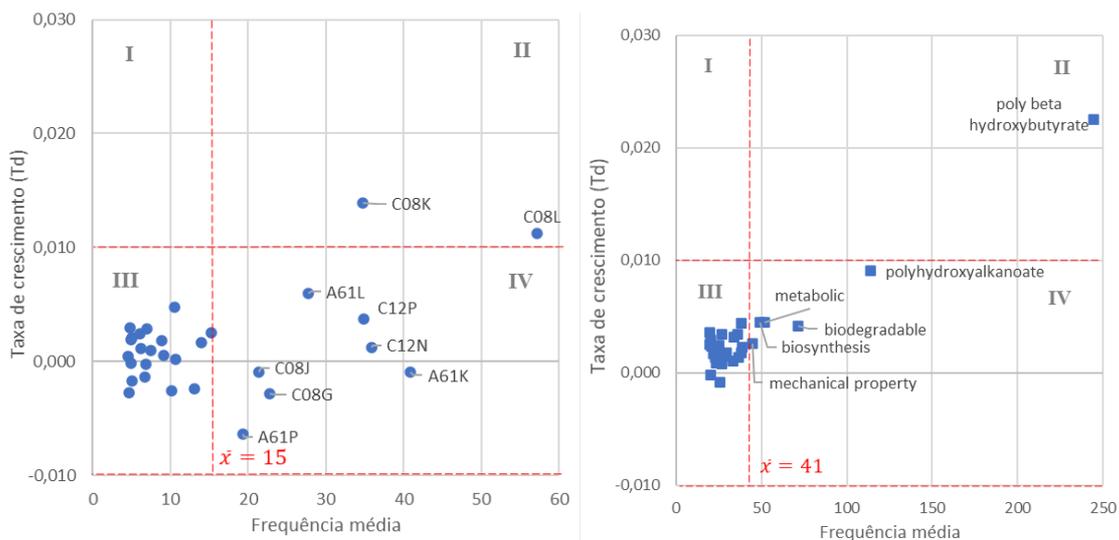


Figura A 68: Gráfico de sinais do ácido 3-hidroxibutírico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

As características mecânicas e as propriedades físico-químicas do material são ajustadas por meio da combinação com outros polímeros, ou componentes inorgânicos à base do elemento químico silício (CIP C08K-003/34, 100), como as cargas minerais como o talco, a sílica, o caulim e a argila.

Esses Sinais Fortes Emergentes têm alta correlação entre si e com outras áreas poliméricas (CIP C08) da Zona IV, referente aos Sinais Fortes Estáveis, como mostra a Figura A 69. Essas áreas reforçam a importância dos poli-hidroxibutiratos, combinados ou não com outros hidroxiácidos como monômeros, a exemplo dos ácidos 4-hidroxibutírico, 3-hidroxiacético e 3-hidroxipropiônico (CIP C08G-063/06, 79). Os processos de pós-tratamento mais comuns desses polímeros são moldagem em filmes para obtenção dos filmes citados anteriormente (C08J-005/18, 75).

Além da associação do ácido ao fármaco, por meio de interação iônica, cocristalização ou *moiety*, aqui o ácido também é empregado forma polimérica em preparações farmacêuticas, como um sistema biocompatível de administração de medicamentos para liberação controlada ou de forma mais assertiva no organismo. Essa aplicação é representada pela CIP A61K-009/00 (82), que representa a preparação de medicamentos com formas especiais. A neoplasia é, novamente, o alvo principal desses medicamentos (CIP A61P-035/00, 51). A biocompatibilidade desses poliésteres também é explorada na confecção de materiais para próteses ou para revestimento de próteses (CIP A61L-027/18, 68).

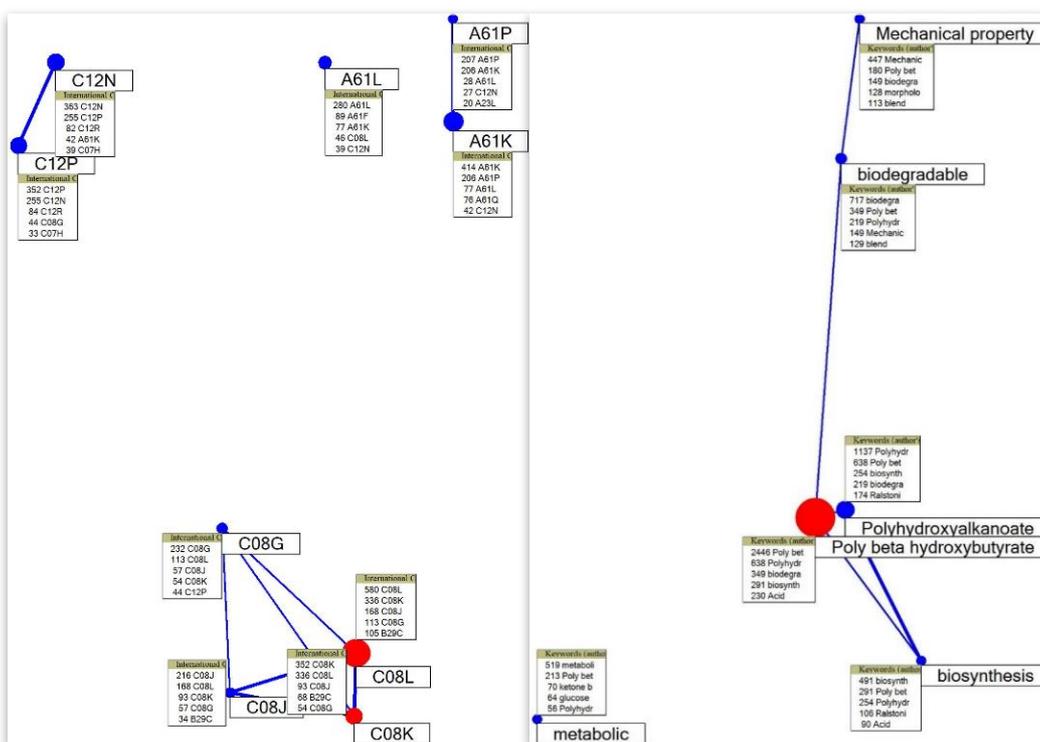


Figura A 69: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido 3-hidroxibutírico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

O segmento dos processos microbianos para a produção dos polímeros (CIP C12P-007/62, 200), principalmente, constituem o terceiro agrupamento, segundo a Figura A 69, sendo esses os processos mais recorrentes na síntese desses compostos. *Escherischia*, *Cupriavidus*, *Clostridia*, *Ralstonia*, *Rhodobacter*, *Azobacter* e *Azohydromonas* são exemplos dos gêneros de bactérias modificadas geneticamente (CIP C12N-001/21, 127) para a obtenção do ácido e, principalmente, do polímero.

Observa-se, na Figura A 68, a inversão do perfil comumente constatado neste trabalho, em que \bar{x} de CIP de 4 dígitos é maior do que a de Palavras-chave. Essa situação é resultado da pesquisa intensa no tema, relatada nas publicações científicas do período.

A análise das Palavras-chave revela que a maioria dos esforços de P&D buscam o aprimoramento de processos associados aos poli-hidroxicanoatos, a ponto de o Sinal Forte Emergente ser o homopolímero poli-beta-hidroxibutirato – P3HB (“poly beta hydroxybutyrate”). A Palavra-chave poli-hidroxicanoato – PHA (“polyhydroxycanoate”), que constitui o termo genérico para polímeros como o P3HB, copolímeros ou blendas com outros (poli)hidroxíácidos, situada na Zona IV, corrobora a importância do tema.

A Zona IV incorpora outras Palavras-chave relacionadas a essa classe de polímeros. Além da biodegradabilidade (“biodegradable”), as propriedades mecânicas (“mechanical properties”) são investigadas e relatadas para uma grande variedade de PHA resultantes das diferentes combinações de monômeros, blendas poliméricas, plastificantes, cargas para reforço e processos de preparação como eletrofiação (do inglês, *electrospun*) para a produção de moldes (do inglês, *scaffolds*).

Por se tratar de um polímero passível de obtenção por biossíntese (“biosynthesis”), novas vias metabólicas (“metabolic”) mais eficientes ou por culturas mistas de microrganismos, também constituem os Sinais Fortes Estáveis. As melhorias na produção desse metabólito, por meio de mutação e seleção de cepas, o aprimoramento do meio de cultura e do processo, e o uso da tecnologia de DNA recombinante para modificar as atividades enzimáticas em organismos hospedeiros, são recursos empregados para a melhoria desses processos biológicos, especialmente no que tange ao controle da proporção de monômeros e do tamanho de cadeia.

A.3.10: Ácido 4-hidroxi-butírico (4-HB)

O ácido 4-HB possui um perfil de CIPs relevantes bastante semelhante ao seu isômero, o ácido 3-HB, cujos resultados foram descritos no tópico anterior, porém com frequências médias menores e correlação distinta, conforme mostram as Figura A 70 e a Figura A 71.

Os Sinais Fortes Emergentes em patentes formam três agrupamentos com abordagens tecnológicas distintas, conforme ilustra a Figura A 71. O primeiro agrupamento apresenta as maiores taxas de crescimento e está associado à bioconversão (CIP C12P), mais especificamente aos processos fermentativos ou enzimáticos de preparação dos poliésteres de 4-HB (CIP C12P-007/62,78). Esses processos estão associados a bactérias modificadas por material genético exógeno (CIP C12N-001/21, 75) e os gêneros mais recorrentes são de *Escherichia*, *Bacillus*, *Corynebacterium* e *Pseudomonas*. Pertencente a esse mesmo agrupamento, o processo químico associado à produção do ácido (CIP C07C-059/01, 16) é pouco representativo na Zona IV, dada sua baixa frequência média.

Aspectos relacionados a polímeros e a composições poliméricas constam no segundo agrupamento. O Sinal Forte Emergente, caracterizado pela CIP C08L sobre composições poliméricas, descreve predominantemente a combinação de poliésteres (CIP C08L-067/04, 179), em geral dos copolímeros de 3-HB e 4-HB em blendas com PLA e poli(butileno-co-succinato). A classificação C08G identifica os poliésteres de hidroxiácidos (CIP C08G-063/06, 49). Vários são os aditivos não-macromoleculares adicionados a esses homopolímeros,

copolímeros e blends, a fim de conferir ao produto final características desejadas de cristalização, ductilidade, tenacidade etc. O pentaeritritol, um álcool polihidroxílico (CIP C08K-005/053, 30), cuja função é modificar a viscosidade da composição, tornando-a mais adequada para moldagem durante a injeção ou extrusão, é o aditivo mais recorrente nesses documentos. Dentre os principais produtos estão filmes, folhas, laminados de multicamadas para uso industrial, embalagens, folha traseira de fraldas descartáveis, entre outros (CIP C08J-005/18, 38).

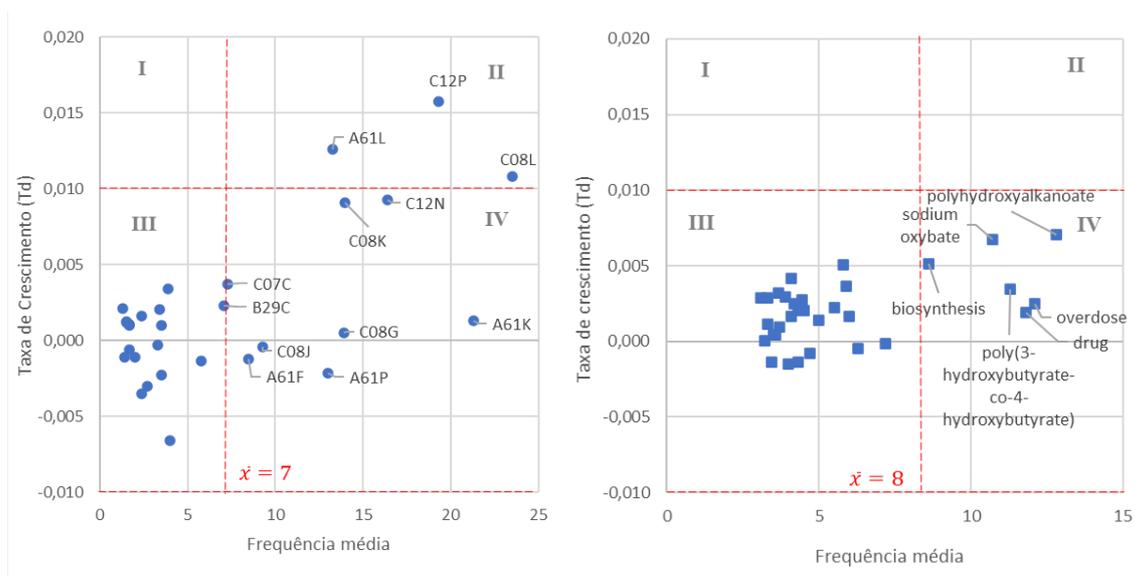


Figura A 70: Gráfico de sinais do ácido 4-hidroxibutírico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

O terceiro agrupamento, vinculado às ciências médicas, tem como principais representantes os materiais para uso cirúrgico, produzidos a partir dos polímeros apresentados acima (CIP A61L-031/10, 43). Na Zona IV, a CIP até subgrupo A61F-002/00 (38) representa os *stents*, exemplos mais recorrentes desses materiais no período analisado.

A utilização de derivados não-poliméricos do ácido 4-HB como ingredientes ativos (CIP A61K-031/19, 44) para o tratamento de doenças do sistema nervoso (CIP A61P-025/00, 44) ou de neoplasia (CIP A61P-035/00, 44), são os Sinais Fortes Estáveis do quarto agrupamento, constituído por Sinais Fortes Estáveis com taxas de crescimento próximas a zero.

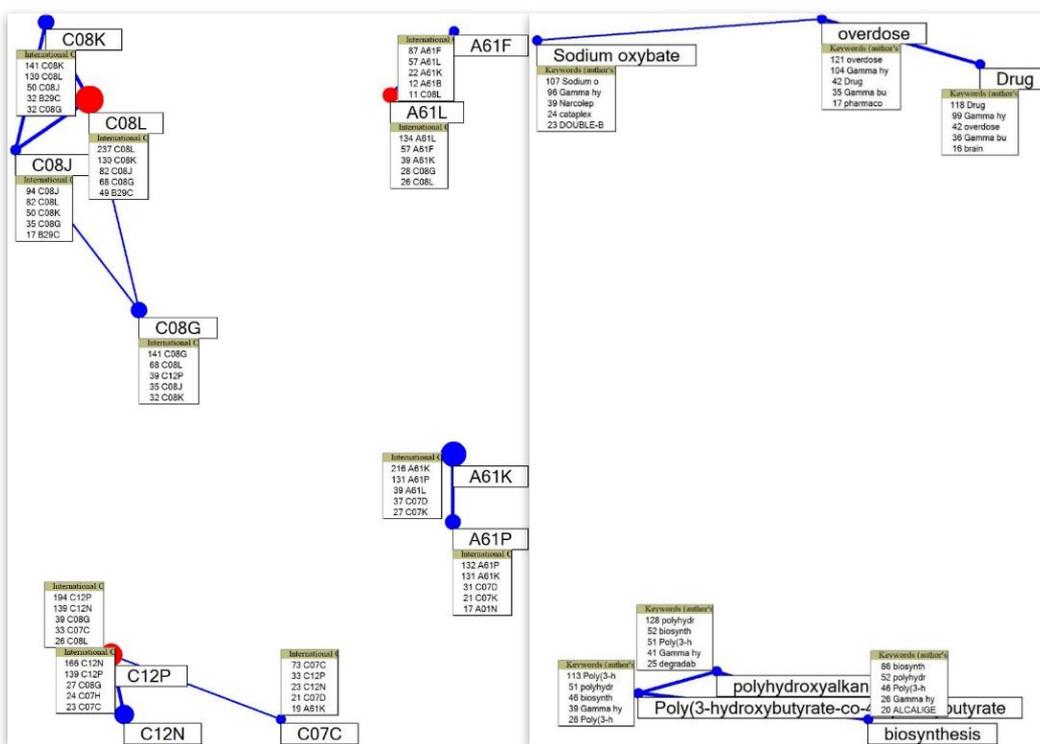


Figura A 71: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido 4-hidroxibutírico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais frequentemente associadas.

Assim como observado com o ácido 3-HB, as frequências médias das Palavras-chave relevantes são maiores que as das CIP para o ácido 4-HB. Da mesma forma, há uma clara convergência aos temas relacionados a PHA (“poly hydroxy alkanoate”), e o copolímero mais recorrente está associado ao ácido 3-HB (“poly-3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate”), ambos obtidos por biossíntese (“biosynthesis”).

A conexão desse ácido como medicamento (“drug”) para tratamento de problemas neurológicos é recorrente em publicações de ensaios clínicos, na forma de sal de sódio, chamado comumente de oxibato de sódio (“sodium oxybate”). O objetivo dos estudos recuperados foi avaliar a eficácia e a segurança do oxibato de sódio na prática clínica em pacientes com narcolepsia e cataplexia refratária a outros tratamentos. É recorrente a menção de que o 4-HB em sobredosagem (“overdose”) pode induzir ao coma ou até a morte do paciente.

A.3.11: Ácido 3-hidroxiopropiônico (3-HP)

Na Figura A 72, o Sinal Forte Emergente de maior taxa de crescimento vincula o ácido 3-hidroxiopropiônico ao ácido acrílico, especificamente a conversão do primeiro no segundo, por eliminação do grupo funcional hidroxila na forma de uma molécula de água (CIP C07C-051/377, 42). Esse fato aproxima no mapa de correlação da Figura A 73 o ácido à produção de compostos macromoleculares sintéticos sorventes (CIP B01J-020/26, 11), uma das principais aplicações do ácido acrílico.

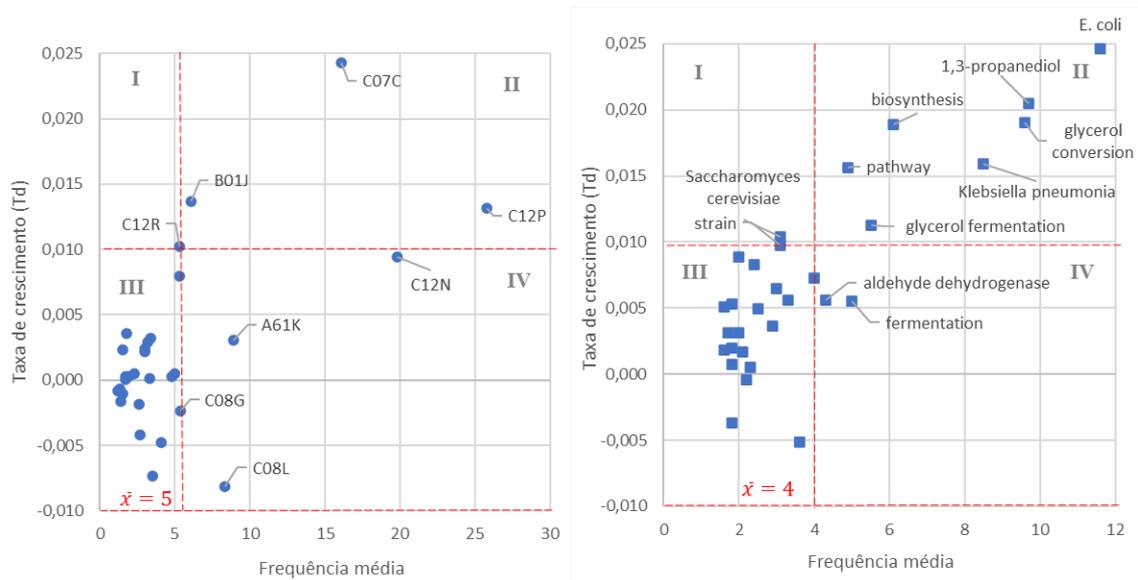


Figura A 72: Gráfico de sinais do ácido 3-hidroxiopropiônico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

Os processos de bioconversão (CIP C12) para obtenção do ácido também constituem Sinal Forte Emergente. Entre eles, destacam-se os processos fermentativos ou enzimáticos (CIP C12P-007/42, 126), realizados por microrganismos geneticamente modificados contendo material genético exógeno (CIP C12N-001/21, 93). Os gêneros mais recorrentes representados pelo Sinal Fraco Emergente CIP C12R, empregados com esse propósito, são: *Escherichia* (CIP C12R-001/19, 19), *Klebsiella* (CIP C12R-001/22, 7) e fungos no geral (CIP C12R-001/645, 7),.

Os Sinais Fortes Emergentes em publicações científicas tratam da co-produção do ácido 3-HP concomitantemente ao 1,3-propanodiol (“1,3-propanediol”) a partir da fermentação do glicerol (“glycerol fermentation”), a exemplo da modificação do fluxo metabólico (“pathway”) da bactéria “*E. coli*” ou “*Klebsiella pneumoniae*” pela introgressão de genes exógenos para promover a biossíntese (“biosynthesis”) do glicol e do ácido. Embora o ácido também seja considerado um produto da redução seletiva do glicerol, a abordagem dos artigos remete predominantemente ao 1,3-propanodiol como produto alvo da conversão.

Embora a baixa frequência média (<10) confira certo grau de incerteza acerca das tendências associadas ao ácido, as Palavras-chave relevantes estão congruentes na Figura A 73, demonstrando se tratar de um tema consistente e representado pela maioria dos Sinais Fortes Emergentes.

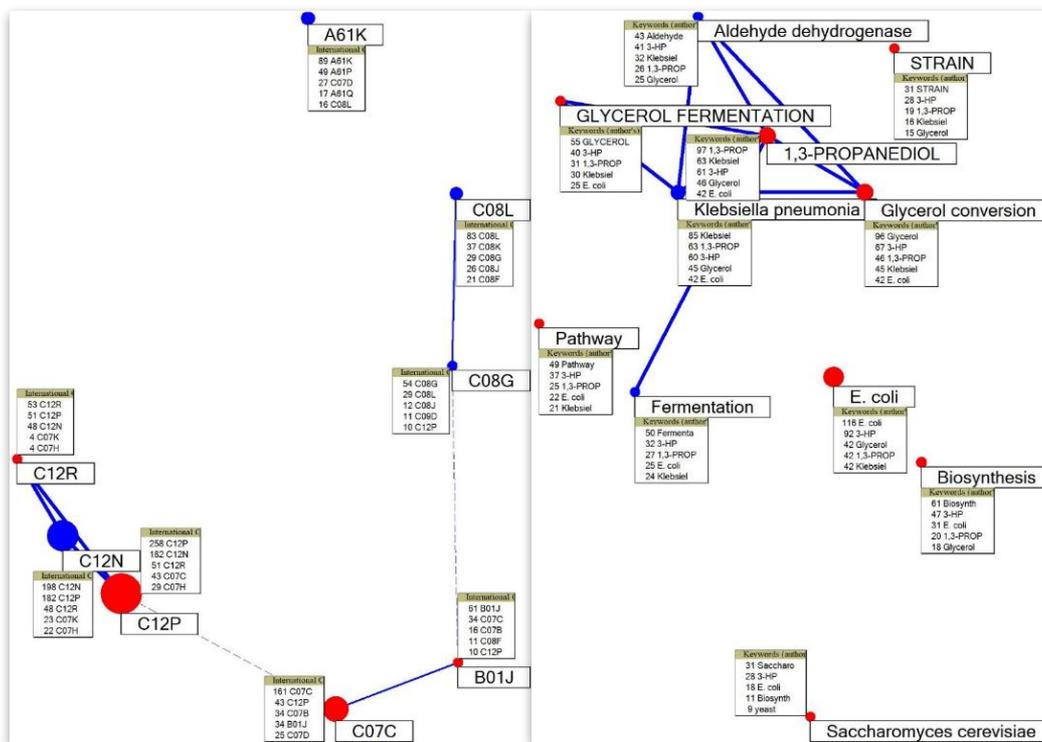


Figura A 73: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido 3-hidroxipropiônico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

A.3.12: Ácido 3-hidroxivalérico (3-HV)

As patentes relacionadas ao ácido 3-hidroxivalérico têm como Sinais Fortes Emergente os polímeros (CIP C08) (Figura A 74), cujas CIP demonstram grande correlação entre si (Figura A 75). De forma análoga a constatada para o 3-HB e 4-HB, as composições de poliésteres constituídos por unidades monoméricas desse ácido (CIP C08L-067/04, 167) são, predominantemente, os Sinais Emergentes. Compósito de polímeros de 3-HV, principalmente o poli(3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato) - PHBV, contendo substâncias inorgânicas à base de silício como elementos de reforço, tais como talco, caulim, mica, montmorilonita, mantendo a biodegradabilidade como característica principal do produto, são os exemplos mais relevantes de aditivos adicionados às matrizes poliméricas (CIP C08K-003/34, 30).

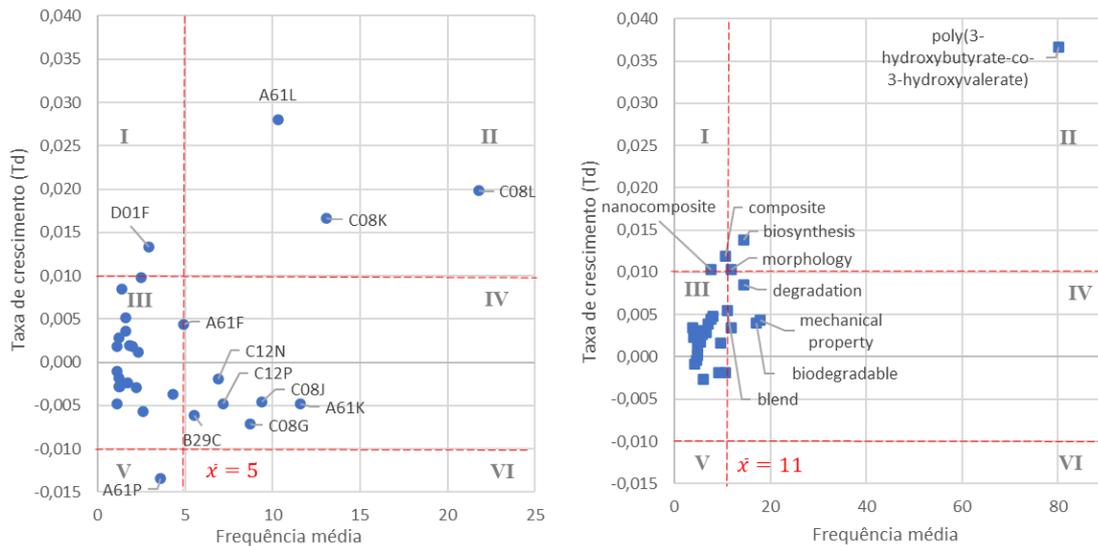


Figura A 74: Gráfico de sinais do ácido 3-hidroxiacético, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

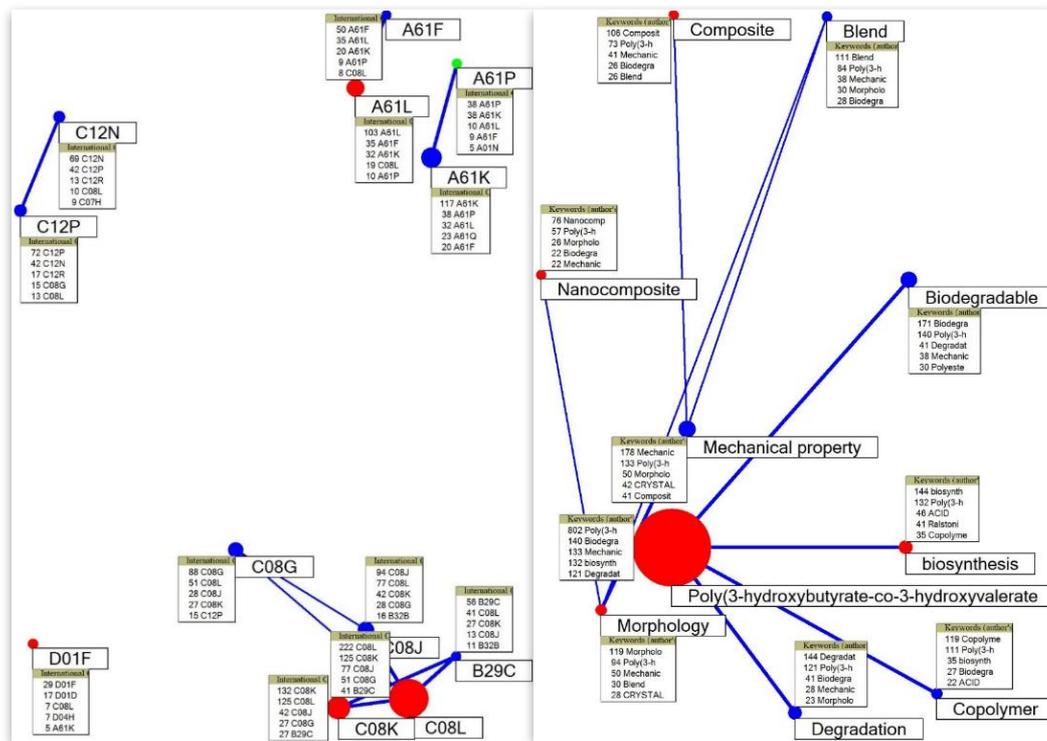


Figura A 75: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido 3-hidroxiacético. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes; os verdes, os Sinais Declinantes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

As demais CIP vinculadas na Zona IV, CIP C08J, C08G e B29C, revelam temas correlatos a essas composições poliméricas (Figura A 75). Exemplos mais recorrentes acerca dessas CIP são os processos de manufatura desses poliésteres (CIP C08G-063/06, 22) a partir

de fontes renováveis, geralmente por rota microbiana; os processos de manufatura de películas ou folhas (CIP C08J-005/18, 39); e as operações de extrusão ou moldagem (CIP B29C-047/92, 16) para obtenção de materiais como fibras e membranas, além das películas ou folhas mencionadas acima.

Vinculado ao segmento polimérico, porém direcionado à área médica, encontram-se os materiais para próteses e revestimentos de próteses. As CIP até subgrupo qualificam o material em questão: materiais macromoleculares, obtidos de modo diferente que por reações que envolvem apenas ligações carbono-carbono insaturadas, tais como poliésteres (CIP A61L-027/18, 27); integrando materiais biologicamente ativos (CIP A61L-027/54, 22) e materiais caracterizados por sua função ou por suas propriedades físicas, pelo menos parcialmente reabsorvíveis pelo corpo (CIP A61L-027/52, 22). Muitos desses materiais são filtros implantáveis nos vasos sanguíneos, próteses ou dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo (CIP A61F-002/00, 19), a exemplo dos *stents* em camadas, cuja superfície externa é composta de PHBV contendo o elemento terapêutico, que é liberado de forma controlada ou lenta à medida que o polímero se desintegra no organismo receptor.

Na Zona IV, o único Sinal com média de contagem acima de 10 refere-se às preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas (CIP A61K). A leitura dos títulos e resumos dos documentos demonstra que as reivindicações se amparam nas preparações médicas diferenciadas, à base de (co)polímero de 4-HB, com propósito de liberação controlada de fármacos, caracterizadas pela forma física especial CIP A61K-009/00 (28). Os compostos químicos com atividades terapêuticas estão contidos no Sinal Fraco Declinante, representados pela CIP A61P.

De forma análoga ao verificado para os ácidos 3-HB e 4-HB, as Palavras-chave possuem frequências médias maiores que as CIP, indicando convergência no tema em nível científico. Ademais, mantêm correlação entre si $\geq 50\%$, conforme mostra a Figura A 75.

Constituem os Sinais Fortes Emergentes em publicações científicas sobre o copolímero deste ácido com o 3-HB (“poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)”), os relatos da biossíntese (“biosynthesis”) e sobre a morfologia (“morphology”) do polímero resultante.

Os (nano)compósitos (“nanocomposites”, “composites”) do polímero com materiais inorgânicos como argilas, óxido de zinco, grafite, carbonato de cálcio; ou orgânicos como (nano)partículas de celulose, são alternativas para aumentar a barreira a gases. A compatibilização polímero-carga, a estabilidade térmica ou a retardação de chama também são

objetos desses trabalhos. Ambos os casos são considerados Sinais Fracos Emergentes, em razão das taxas de crescimento e das frequências médias.

As propriedades mais estudadas desses polímeros são a degradação (“degradation”) e as propriedades mecânicas (“mechanical properties”), que constituem Sinais Fortes Estáveis associados. As características das blendas (“blends”) com outros polímeros, especialmente biodegradáveis como o PLA e celulose, também são revelados nesses estudos.

A.3:13: Ácido Isocítrico

As preparações para finalidades médicas, odontológicas e higiênicas, as atividades terapêuticas de compostos químicos das referidas preparações e os compostos químicos propriamente ditos, consistem nos Sinais Fortes Emergentes como mostra a Figura A 76. Essas três áreas tecnológicas têm alta correlação entre si e formam um agrupamento na Figura A 77.

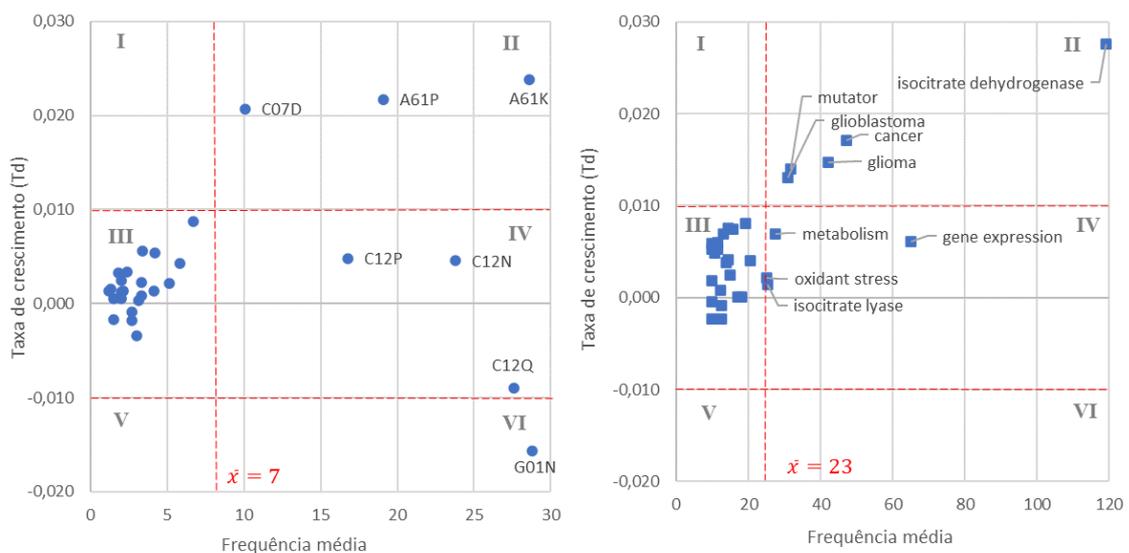


Figura A 76: Gráfico de sinais do ácido isocítrico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

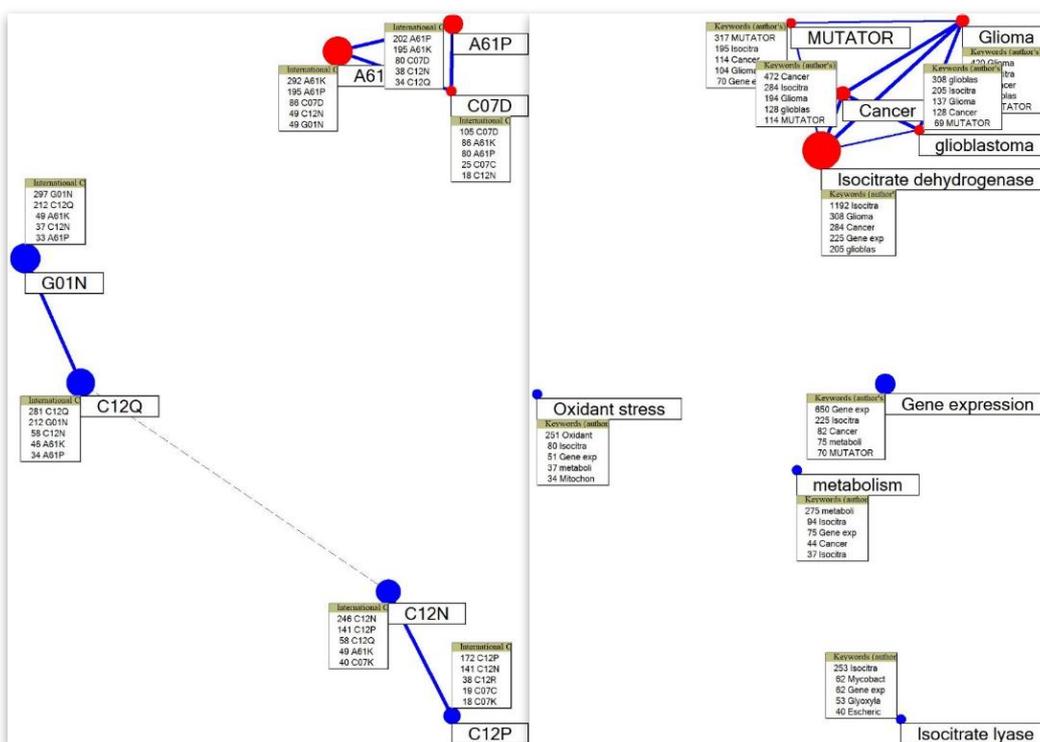


Figura A 77: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido isocítrico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais frequentemente associadas.

Trata-se de um amplo espectro de utilização do ácido em preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas, representadas pela CIP até subgrupo A61K-000/00 (60), principalmente destinadas para o tratamento de câncer (CIP A61P-035/00, 131). Entretanto, o ácido isocítrico é apenas um intermediário do processo metabólico que busca a inibição da mutação da enzima isocitrato desidrogenase, associada ao câncer do tipo glioma e leucemia mieloide aguda. A relação do ácido com os compostos heterocíclicos (CIP C07D) acontece especificamente por meio desses fármacos, cuja relação é por seu efeito na referida enzima.

A enzima também é encontrada em medições e testes analíticos (CIP C12Q-001/32, 117) para identificação do ácido isocítrico e íon amônio em alimentos, medicamentos e análises ambientais por kits de inspeção. Essas análises são realizadas, por exemplo, empregando luz ultravioleta (CIP G01N-021/33, 106). Embora o primeiro consista em Sinal Forte Estável, Td está decrescente a ponto de estar no limiar com Sinal Forte Declinante, indicando se tratar de uma tecnologia relevante, porém entrando em desuso. A CIP G01N, por sua vez, já é um Sinal Forte Declinante. A alta correlação entre os dois temas na Figura A 77, sugere se tratar de uma área tecnológica pouco relevante.

O terceiro agrupamento da Figura A 77 está associado principalmente a bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno (CIP C12N-001/21, 76) para a produção de ácidos dicarboxílicos como o ácido succínico e málico (CIP C12P-007/46, 45). Nesse contexto, a enzima isocitrato liase é ativada para promover o desvio do Ciclo de Krebs, eliminando assim etapas desnecessárias até o ácido almejado: succínico ou málico.

A maior proximidade e convergência do mapa de correlação da Figura A 77 demonstra que os Sinais Fortes Emergentes em publicações científicas têm alta co-ocorrência entre si nos documentos recuperados. A enzima isocitrato desidrogenase (“isocitrate dehydrogenase”), bem como nos termos “glioma”, “glioblastoma” e fenótipos mutador (“mutator”) são os fenômenos com maior proximidade nessas publicações investigadas. Se por um lado isso indica uma grande concentração de esforços em controlar os efeitos acima descritos para a enzima isocitrato desidrogenase, a relação com o ácido é pequena, reforçando seu caráter de intermediário e não de produto tecnológico.

Na Zona IV da Figura A 76, outros elementos são acrescentados a esse contexto, porém o cunho investigativo ou conceitual dessas publicações foge do intuito desta análise.

A.3.14: Ácido Kójico

Todos os Sinais associados ao ácido kójico são Fortes (Figura A 78). Os Emergentes indicam que este ácido tende a crescer na indústria de cosméticos, principalmente como agente ou clareamento químico da pele (CIP A61Q-019/02, 258), associado a derivados de óleos, gorduras ou ceras, derivados de plantas (CIP A61K-008/97, 176), tais como óleo de abacate, glicerol e extratos de romã, hortelã-pimenta e *Osmantus*. Embora as áreas tecnológicas associadas às ciências médicas detenham alta correlação entre si, o uso do ácido em medicamentos para tratamento dermatológico (CIP A61P-017/00, 86) é um Sinal Forte Declinante e tende a diminuir nos próximos anos. A área de alimentos (CIP A23L) é desvinculada das demais CIP relevantes (ver Figura A 79) e, embora constitua um Sinal Forte Emergente por definição, tem frequência média demasiadamente baixa (<10).

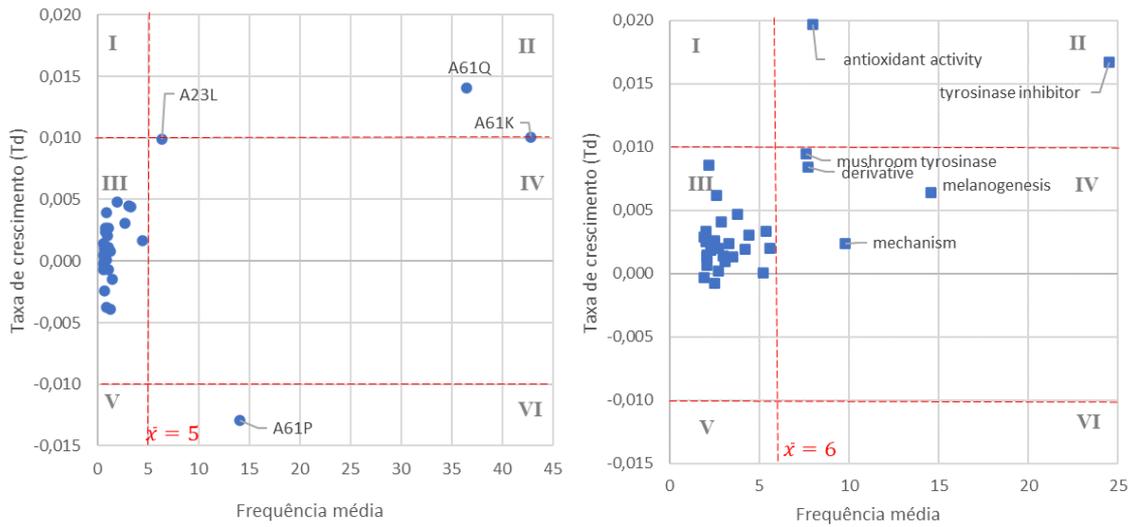


Figura A 78: Gráfico de sinais do ácido kójico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

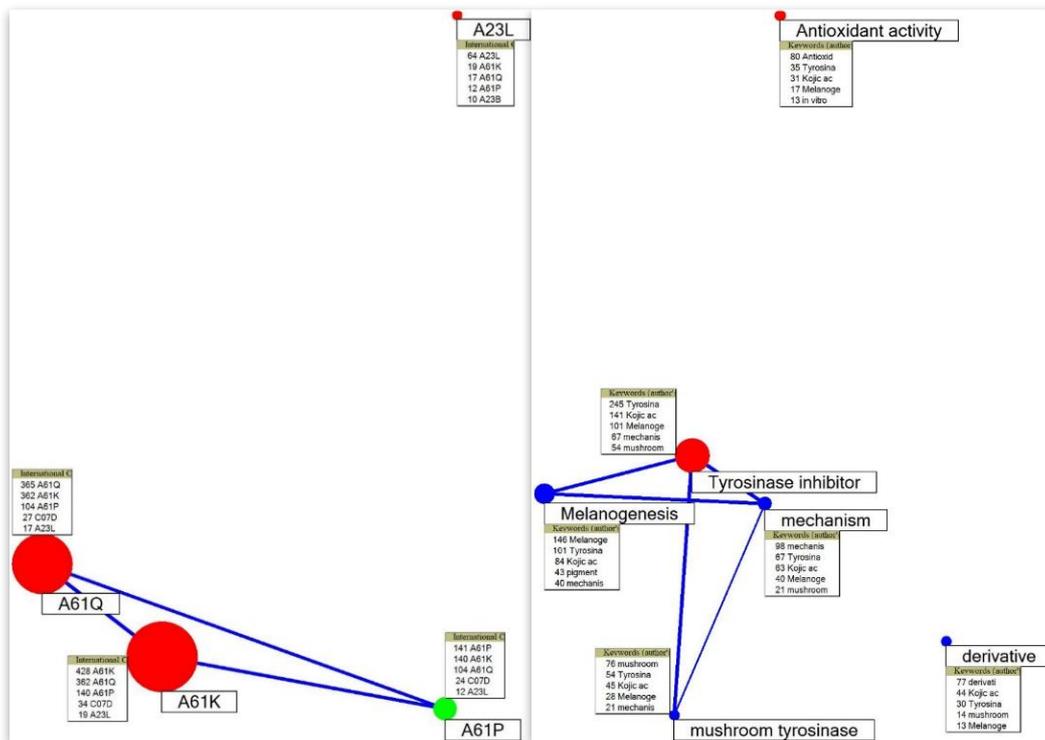


Figura A 79: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido kójico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes; os verdes, Sinais Declinantes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Em pesquisa científica, as Palavras-chave indicam dois Sinais Fortes Emergentes. O primeiro deles, de maior frequência média, está associada à inibição da enzima tirosinase (“tyrosinase inibitor”), sendo esta Palavra-chave relevante a que agrega a maioria das demais

da Zona IV (Figura A 79). Esses estudos buscam estabelecer mecanismos (“mechanism”) para inibição da melanogênese (“melanogenesis”) por meio da inibição dessa enzima. Para tanto, empregam a avaliação *in vitro* da atividade de inibição da tirosinase de cogumelo (“mushroom tyrosinase”). Apesar do ácido kójico estar inserido nessas análises, o ácido é empregado como elemento para comparação com outros insumos ativos de mesma finalidade, tais como óleos vegetais, extratos naturais (fenólicos, predominantemente), quitosana. A atividade antioxidante (“antioxidante activity”) do ácido é outro Sinal Forte Emergente da Figura A 78. Encontra-se dissociada e distante dos demais temas, portanto, assume-se tratar de um tema mais abrangente, predominantemente dissociado da questão de pigmentação.

Os trabalhos de *design* e síntese de derivados (“derivative”) referem-se a complexos, conjugados e derivados resultantes de modificação química do ácido, bem como dos efeitos como agente complexante, antioxidante e da toxicidade do composto resultante.

A.3.15: Ácido Levulínico

A proteção por patentes de processos de produção e isolamento do ácido levulínico constitui o principal representante do Sinal Forte Emergente na Figura A 80. Essa afirmação decorre das CIP até subgrupo mais recorrentes, C07C-059/185 (132) e C07C-051/00 (109), as quais correspondem respectivamente aos compostos saturados que contêm apenas um grupo carboxila e grupos cetônicos, e aos processos de preparação de ácidos carboxílicos. Estas descrições são condizentes à estrutura do ácido e ao seu processo de síntese. Embora não seja refletida por meio das CIP, a conexão com biomassas provenientes de diferentes fontes vegetais é evidente nos títulos e resumos associados.

O mapa de correlação (Figura A 81) revela que a CIP C07C tem elevada co-ocorrência com os processos químicos-catalíticos (CIP B01J) e compostos heterocíclicos (C07D), ambos Sinais Fortes Emergentes. Os exemplos mais recorrentes dessas duas últimas CIP são catalisadores metálicos (CIP B01J-023/46, 14), cujos metais - rutênio, háfnio, manganês, zircônio, além dos óxidos de cobre, zinco, alumínio, estanho, ferro - são suportados/depositados e materiais de porosidade controlada ou na forma de óxido nanométrico; e compostos heterocíclicos como a gama-valerolactona (CIP C07D-307/33, 68), reivindicada para diversos fins, entre os quais destacam-se seu uso como combustível e solvente “verde”. A conjugação desses três elementos, representados pelas 3 CIP, sugere se tratar da matéria-prima (ácido levulínico), catalisador metálico e produto (gama-valerolactona).

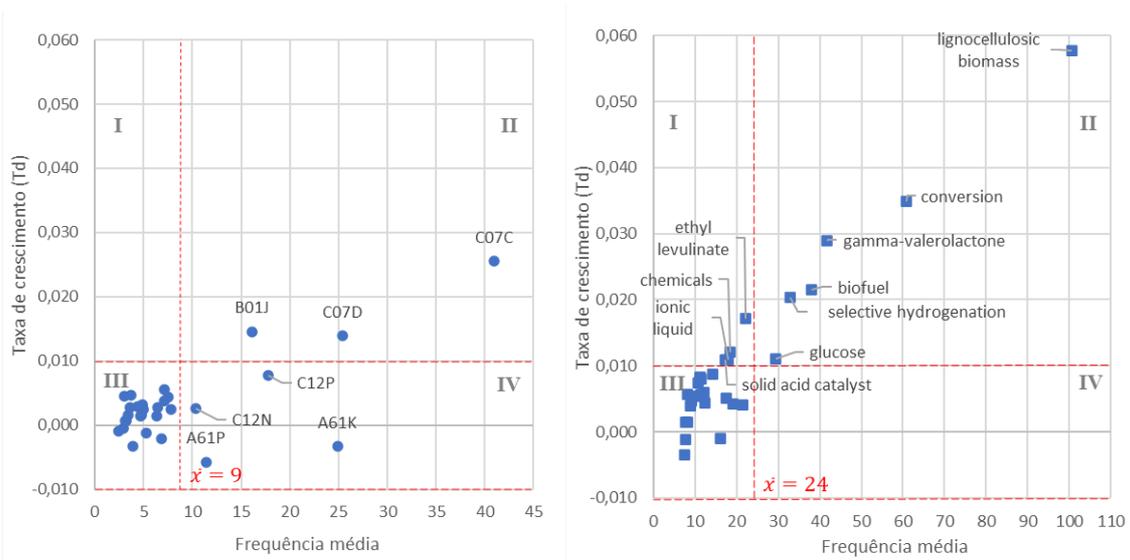


Figura A 80: Gráfico de sinais do ácido levulínico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

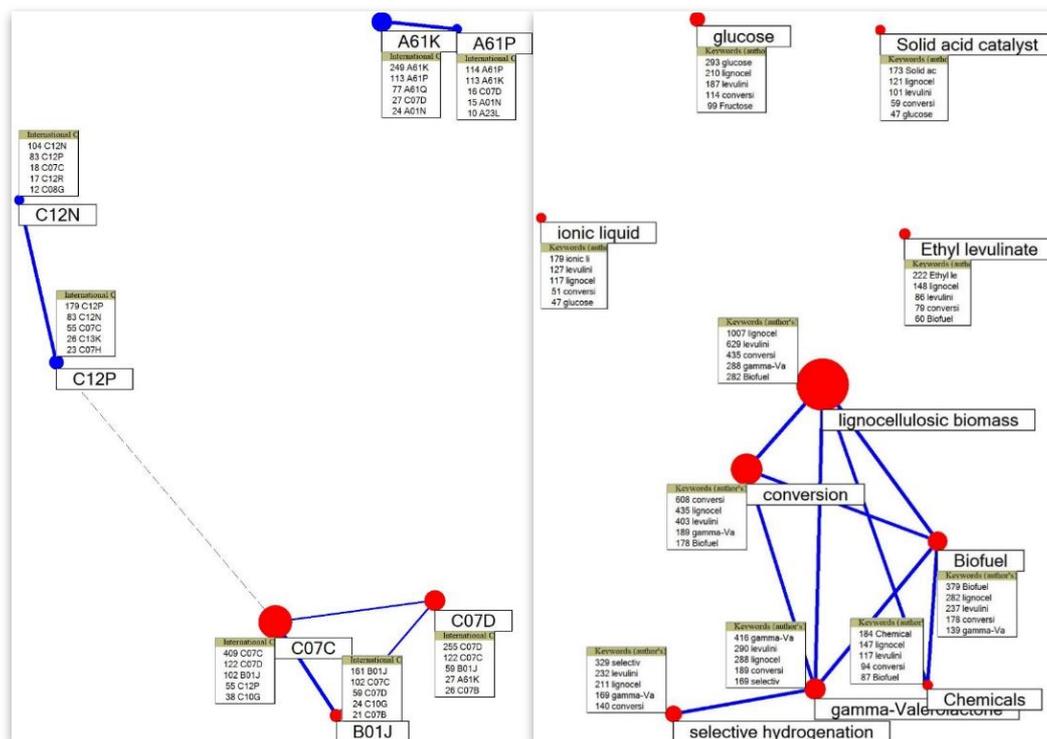


Figura A 81: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido levulínico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

Os processos de bioconversão (CIP C12), qualificados como Sinais Fortes Estáveis, constituem outro agrupamento no mapa de correlação da Figura A 81. Neste caso, entretanto,

o ácido levulínico surge entre as possíveis fontes de carbono de processos enzimáticos e microbianos para a produção de compostos contendo carboxila (CIP C12P-007/40, 46), tais como o ácido 5-aminolevulínico, o ácido pimélico e o ácido adípico. A classe de enzima mais atuante nesses processos são as transferases (CIP C12N-009/10, 33).

O terceiro e último agrupamento vincula o ácido levulínico a preparações para uso médico, empregado especialmente como insumo inerte (CIP A61K-047/12, 44), atuando como acidulante e como coformador em medicamentos. Entre os fármacos mais recorrentemente associados, destacam-se os agentes analgésicos, antipiréticos ou anti-inflamatórios (CIP A61P-029/00, 35) e os agentes antineoplásicos (CIP A61P-035/00, 35).

Em termos de pesquisas científicas, o ácido levulínico detém o cenário mais otimista entre os ácidos analisados. Todos os Sinais identificados são Emergentes e as taxas de crescimento são as maiores comparadas as três Classes de ácidos. A maior parte desses Sinais Fortes reúnem-se na Figura A 81 em um agrupamento coeso (>50% de co-ocorrência). Esse fato não só caracteriza e delimita bem o tema, mas também demonstra o direcionamento dos esforços de pesquisa em processos de conversão (“conversion”) da biomassa lignocelulósica (“lignocellulosic biomass”) ou de glicose (“glucose”) em compostos químicos (“chemicals”) ou, mais especificamente, em biocombustíveis (“biofuel”) como gama-valerolactona (“gamma-valerolactone”).

Pesquisas incipientes que ganham força neste contexto, aqui representadas por Sinais Fracos Emergentes, abordam a hidrogenação seletiva (“selective hydrogenation”) em catálise química. Na Zona I também se encontram outros indícios do sentido dessas pesquisas, especialmente em catálise: i) ácida sólida ou heterogênea (“solid acid catalysis”), a exemplo dos sílico-aluminatos (zeólitas, alumina, sílico-alumino-fosfato), da zircônia sulfatada e de muitos óxidos de metais de transição (titânia, zircônia, nióbia e mais); e ii) líquido iônico (“ionic liquid”), como *1-ethyl-3-methylimidazolium chloride* ou *1-butyl-3-methylimidazolium bromide*. O levulinato de etila (“ethyl levulinate”) tem uma característica dual nesse contexto, atuando como produto da conversão de carboidratos, utilizado como aditivo para combustíveis; e como matéria prima, para obtenção de gama-valerolactona.

A.3.17: Ácido Mucônico

Não há frequências médias significativas (> 10) de CIP e Palavras-chave para esse ácido, conforme mostra a Figura A 82. Assim, apesar das taxas positivas de número de famílias de patentes e publicações científicas, as baixas frequências médias desses elementos não permitem inferir sobre o direcionamento tecnológico do ácido.

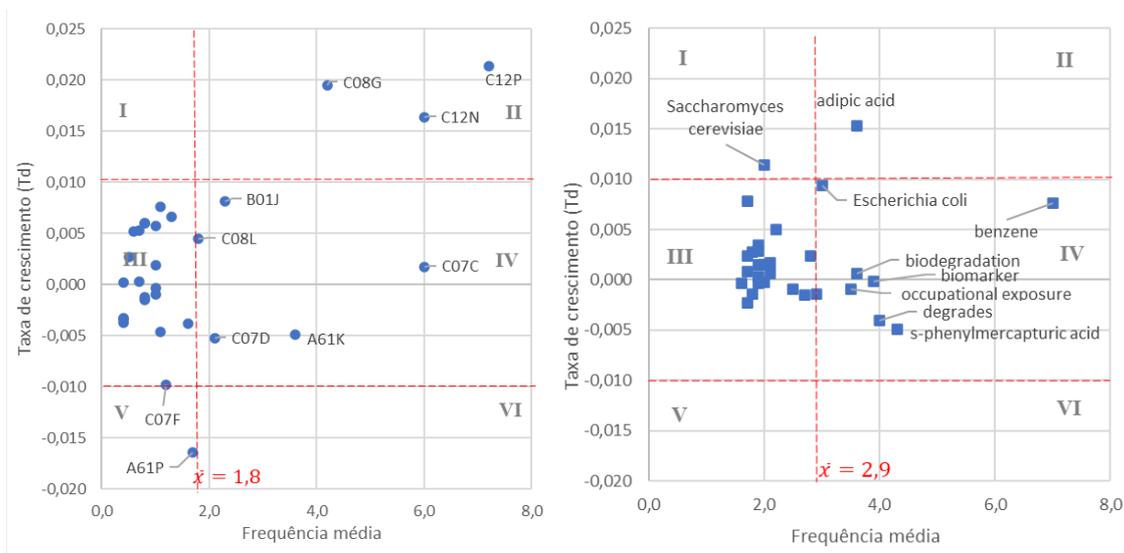


Figura A 82: Gráfico de sinais do ácido mucônico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

A.3.18: Ácido Pirúvico

A posição do ácido pirúvico como um intermediário do processo microbiano se consolida no período de estudo. O perfil de Sinais Fortes Emergentes é concentrado em processos de bioconversão (CIP C12) e em ciências médicas (CIP A61) (Figura A 83), No primeiro caso, reflete tecnologias de modificação de bactérias pela introdução de material genético exógeno (CIP C12N-001/21, 593) para a produção de butanóis (CIP C12P-007/16, 242) ou de ácidos carboxílicos (CIP C12P-007/40, 238), dentre eles os ácidos pirúvico, lático e succínico. A alta co-ocorrência com o Sinal Forte Estável, da CIP C12R (Figura A 84), vincula essas tecnologias à bactéria *E. coli* como o organismo receptor do gene (CIP C12R-001/19, 129).

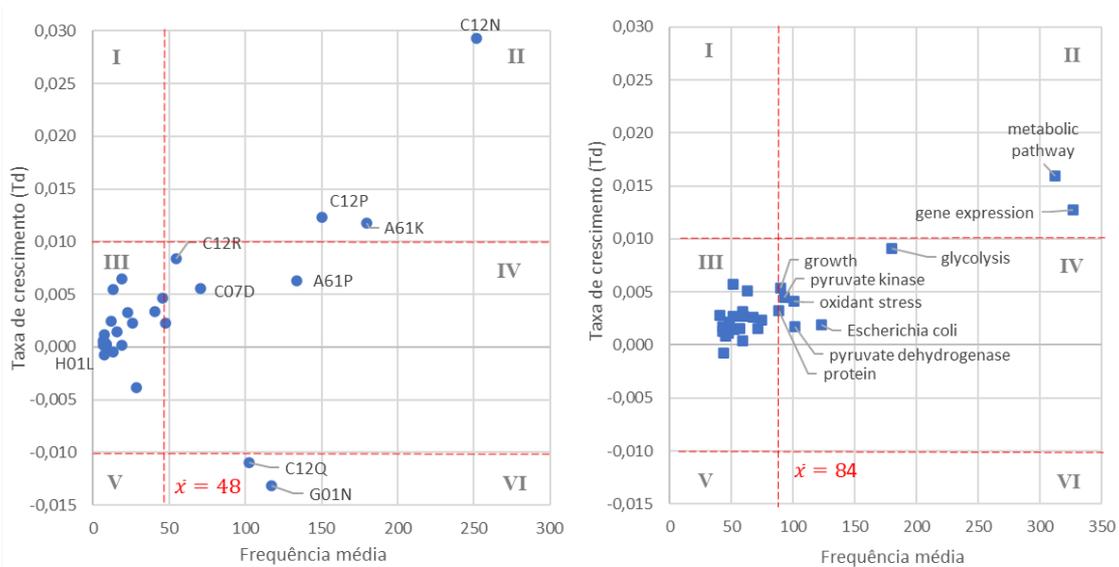


Figura A 83: Gráfico de sinais do ácido pirúvico, associado às CIP de 4 dígitos (à esquerda, círculos) e às Palavras-chave (à direita, quadrados) relevantes.

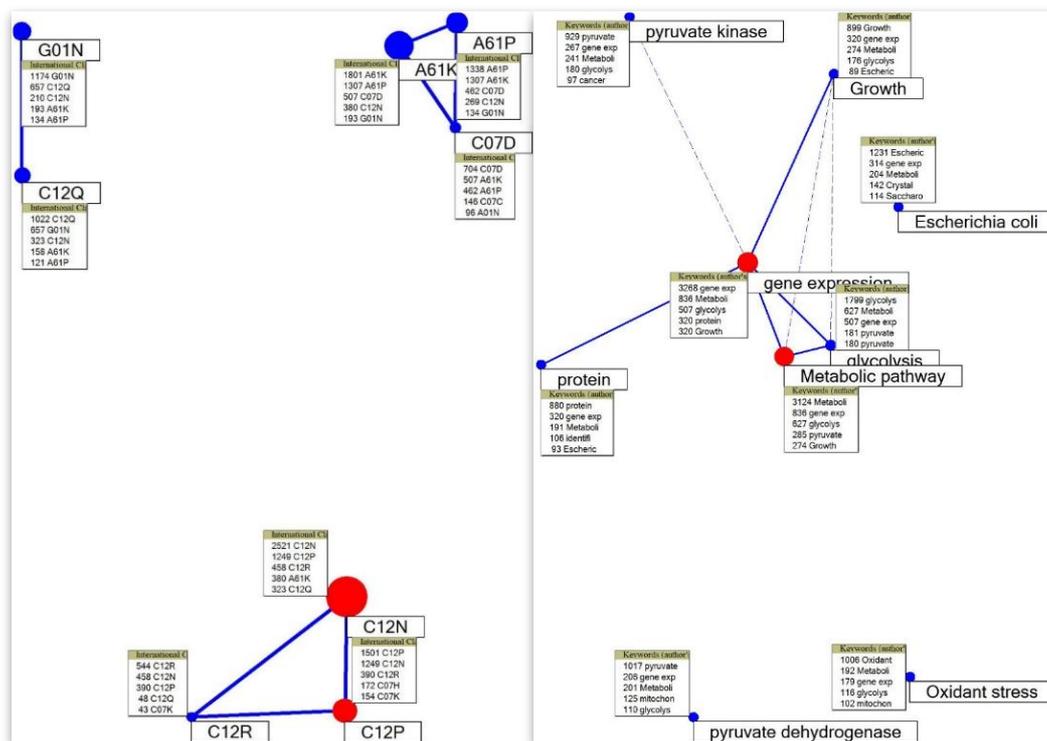


Figura A 84: Mapa de correlação cruzada das CIP de 4 dígitos e Palavras-chave Relevantes associadas ao ácido pirúvico. Os pontos azuis representam os Sinais Estáveis; os vermelhos, Sinais Emergentes. O tamanho do ponto reflete a frequência média; a proximidade dos pontos e a espessura da linha refletem o grau de correlação. Os quadros listam as CIP ou Palavras-chave mais recorrentemente associadas.

O segundo Sinal Forte Emergente, CIP A61K, tem como representante mais recorrente até subgrupo a CIP A61K-000/00 (224), demonstrando assim que o ácido não está envolvido com um tipo específico de preparação.

O mapa de correlação (Figura A 84) traz um perfil de agrupamento de CIP geralmente associados aos ácidos deste trabalho: A61K, A61P e C07D. Nesses documentos, o ácido pirúvico é descrito como metabólito da forma de atuação do fármaco, como fonte de carbono e como coformador no medicamento, em meio a uma extensa lista de outros ácidos os quais desempenham a mesma função.

Os Sinais Fortes Declinantes constituem o terceiro agregado e representam, em sua maioria, *kits* analíticos para identificação de compostos por meios ópticos (CIP G01N-021/31, 431). As enzimas envolvidas nesse processo de medição são as oxirredutases (CIP C12Q-001/26, 293).

As Palavras-Chave relevantes refletem a importância do ácido pirúvico como um intermediário de processos metabólicos. No mapa de correlação, um único agrupamento vincula os dois Sinais Fortes Emergentes: a rota metabólica (“metabolic pathway”), a expressão gênica (“gene expression”) e a maioria dos Sinais Fortes Estáveis.

No geral, são relatos de investigação e regulação do metabolismo do piruvato em humanos ou cobaias; a correlação entre as várias enzimas associadas, codificadas por vários genes e compreendendo várias subunidades de proteínas individuais (“protein”); a correlação das mutações nesses genes; e a interrupção do metabolismo do piruvato em qualquer um desses sítios gerando estresse oxidante (“oxidant stress”) e doenças associadas. No geral, as publicações revelam a busca pela compreensão dos mecanismos relacionados ao piruvato, para que no futuro se compreenda a delimitação entre o fluxo de piruvato patológico versus saudável. Como a maioria das doenças principais também envolve um metabolismo aberrante, compreender e explorar o fluxo de carbono do piruvato pode gerar novos tratamentos que melhorarão a saúde humana. Nesse sentido, a regulação de enzimas como a piruvato desidrogenase (“pyruvate dehidrogenase”) e a piruvato quinase (“pyruvate kinase”) faz parte de processos terapêuticos para o tratamento de doenças como o câncer.

A menção de bactérias do tipo “*E. coli*”, que expressam genes exógenos para a produção de grande de produtos químicos, é isolada e pouco expressiva.

ANEXO B - MONITORAMENTO TECNOLÓGICO DOS PROCESSOS DE BIOCONVERSÃO

Este anexo contém o resultado do monitoramento tecnológico em notícias da web, documentos de patentes e publicações científicas, como representantes das iniciativas em escala (semi-)industriais, da pesquisa aplicada ou tecnológica e da pesquisa científica respectivamente, acerca dos ácidos carboxílicos identificados e triados nas Etapas 1 e 2 deste trabalho.

B.1: Iniciativas de Escalas (Semi-)Industriais

B.1.1: Grupo 1

B.1.1.1: Ácido Acético

Em termos de volume de produção e consumo, o ácido acético é o ácido mais importante deste Grupo, somando a produção anual de 16.000.000 toneladas (FERNANDÉZ, 2021), destinadas especialmente à produção do acetato de vinila, para a indústria de polímeros. Apenas 10% dessa quantidade mássica é de base biológica, obtida por bioconversão, geralmente destinada ao mercado alimentício, na forma de solução aquosa de 4-6% – o vinagre (VIDRA; NÉMETH, 2018).

Desconsiderando os inúmeros fabricantes de vinagre, cujo intuito é o mercado local ou a produção produtos especiais ou *gourmet* para exportação, o monitoramento na *web* revelou algumas iniciativas de destaque em relação ao processo tradicional, por seu grau disruptivo. Os seguintes casos e as respectivas estratégias foram selecionados:

- Afyren (França): coprodutos de beterraba açucareira são empregados como matéria-prima para a fermentação até ácidos de cadeia curta (acético, propiônico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico e caproico). A tecnologia denominada AFYNERIE® consiste em uma tecnologia de fermentação com microrganismo não-geneticamente modificados, que dispensa esterilização prévia ou pré-tratamento das matérias-primas. Atualmente, opera em escala piloto, com capacidade produtiva de algumas centenas de litros, porém está previsto para 2022 o início de operação de uma planta com capacidade para 16.000 T/ano, de nome AFYREN NEOXY (AFYREN, 2021).
- LanzaTech (EUA): faz uso do dióxido ou monóxido de carbono e hidrogênio molecular a síntese do etanol, que por sua vez é convertido no ácido, supostamente por um processo químico. Nesse processo, os gases obtidos a partir do biogás, resíduo sólido

urbanos, biomassa e as próprias emissões gasosas são insumos para a produção do ácido por um microrganismo acetogênico. Embora o processo seja predominantemente direcionado para a produção do etanol, a empresa apresenta o processo como uma plataforma para diversos produtos, dentre eles o ácido acético. A planta industrial opera desde 2016, a uma capacidade de 100 T por ano (LANZATECH, 2017).

- Sekab (Suécia): desenvolve tecnologias e processos de produção de etanol a partir da celulose, com planta piloto em operação desde 2004. Madeira, bagaço de cana de açúcar, palha de trigo, palha de milho e capim são usados como insumos (CHANDOLIAS; PARDAEV; TAHERZADEH, 2016) para a produção aproximada de 160 T/ano de etanol por fermentação (ROSALES-CALDERON; ARANTES, 2019). O ácido acético derivado desse álcool tem produção estimada em 24 T/ano.
- Wacker (Alemanha): em 2010, três rotas fermentativas renováveis estavam sendo investigadas para a produção do ácido acético, sendo duas híbridas, combinando o processo fermentativo com levedura e bactéria até etanol e 2,3-butanodiol, respectivamente; e a terceira uma fermentação única para a produção do ácido acético (STARY, 2010). Em 2019, a empresa informou que o ácido acético de base biológica estava sendo incorporado ao ácido de fonte petroquímica ou de gás natural para a produção do monômero de acetato de vinila, sem divulgar qual rota foi escolhida (WACKER, 2020). A quantidade estimada de produção anual é de 500 T.
- Zea2 (USA): a empresa apresenta um processo fermentativo proprietário, partindo de glicose e xilose para a produção do ácido acético e propiônico (ZEA2, 2021). Embora não disponibilizem os volumes anuais a capacidade produtiva nominal da planta é de 150.000 litros.

Além das empresas listadas acima, cujas abordagens são a bioconversão, destacam-se as iniciativas no âmbito químico para a obtenção do ácido, especialmente a eletroquímica catalítica, realizadas pelas empresas Avantium (Holanda) e a Akzo Nobel (Holanda) em colaboração com a Photanol (Holanda). Além desses casos, cita-se o processo da Lenzing (Áustria) de extração do ácido a partir de madeira de faia.

B.1.1.2: Ácido Ascórbico

Para o ácido ascórbico, não foram encontradas movimentações relevantes em termos de alteração de processos ou diversificação de matérias-primas, embora a literatura científica remeta à busca pela produção do ácido por uma única etapa (HÖFER, 2015). Até recentemente, era obtido pelo tradicional processo híbrido Reichstein – Grüssner, (REICHSTEIN; GRUSSNER, 1934) por oxidação com *Gluconobacter oxydans* e várias etapas

químicas. Atualmente emprega etapas adicionais de bio-oxidação com *Ketogulonicigenium vulgare*, sem etapas químicas (PAPPENBERGER; HOHMANN, 2013).

As 100.000 toneladas produzidas anualmente (PAPPENBERGER; HOHMANN, 2013), destinadas ao mercado as indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética, são produzidas cerca de 95% no território chinês. Trata-se de uma produção fragmentada em vários pequenos e médios fabricantes, cujos *websites* em mandarim e o alto grau de terceirização da produção, dificultam a apuração da efetiva fabricação e identificação dos processos produtivos empregados.

A Royal DSM N.V (Holanda) é a única empresa fabricante fora da China, em uma planta na Escócia, de 22.000 toneladas por ano (PATTON, 2008). Apesar disso, a maior parte da produção acontece na planta da província de Jiangsu, na China (DSM, 2021). Informações reveladas em publicações científicas revelam que produção do ácido acontece via *Ketogulonicigenium vulgare* DSM 4025 (ou *G. oxydans* DSM 4025), a partir de D-sorbitol, L-sorbose, l-gulose e l-sorbose como substratos (SUGISAWA; MIYAZAKI; HOSHINO, 2005; WANG et al., 2018).

B.1.1.3: Ácido Butírico

As 80.000 toneladas de ácido butírico consumidas anualmente são produzidas principalmente por rota química, por meio da oxidação do butiraldeído, obtido do propileno derivado do petróleo bruto (RIEMENSCHNEIDER; AKTIENGESELLSCHAFT, 2005). Outro método de preparação do ácido butírico é por extração de manteiga, dada a elevada concentração do ácido nesse produto, de 2% a 4%. O processo é, contudo, caro e pouco competitivo com o processo químico. A terceira forma de produção é através da fermentação (DWIDAR et al., 2012).

O ácido butírico é geralmente empregado como precursor de ésteres butíricos usados em perfumes, prebiótico para nutrição animal, entre outras funções na indústria química (WANG et al., 2016).

O ácido de base biológica extraído de óleos e gorduras, geralmente designado como “natural”, é destinado predominantemente para a indústria cosmética ou de ingredientes de aromas e fragrâncias. Entre as empresas que possuem em seu catálogo de produtos o ácido dessa procedência são: Auchemicals (EUA), Ventós S.A. (Espanha), Lluch Essence, S.L.U. (Espanha), Advanced Biotech (EUA), Biosynth Carbosynth (EUA), Elan Chemical Company (EUA), ProdaSynth (França), Axxence Aromatic GmbH (Alemanha) e Synerzine (EUA). Tratam-se de pequenos mercados, de especialidades.

Os ingressantes que propõem transpor a barreira da química fina ou de especialidades aproximando o ácido de base biológica da química de *commodities*, por bioconversão, são: Afyren, Metabolic Explorer - Metex (França) e Chain Craft (Holanda). O caso da Afyren é semelhante ao apresentado anteriormente para o ácido acético. O processo fermentativo da Metex tinha perspectivas aumento de escala para planta industrial com capacidade de 24.000 T em 2020 (METEX, 2017). Contudo, a empresa recuou devido ao primeiro *lockdown* da pandemia do novo coronavírus. As atividades foram retomadas em junho de 2021, ainda com restrições, estando previsto o lançamento para o segundo trimestre de 2021 (METEX, 2020, 2021a). A ChainCraft utiliza resíduos orgânicos como matéria-prima para a fermentação e produção de ácido butírico, valérico, caproico entre outros produtos, por meio de tecnologia de alongamento de cadeia (CHAINCRAFT, 2021). Até o momento, os ácidos são produzidos na forma dissociada, em sal, em escala semi-industrial.

B.1.1.4: Ácido Caproico

O mercado do ácido caproico é bastante restrito e pequeno, não ultrapassando as 25.000 T/ano, cujo destino são aromas e fragrâncias, produtos farmacêuticos, lubrificantes, surfactantes (ZACHAROF; LOVITT, 2013). As rotas para obtenção do ácido são a fermentação de ácido butírico, destilação fracionada de ácidos graxos naturais, hidrogenação de ácido glúcônico em solução aquosa empregando catalisador de óxido de platina (PUBCHEM, 2018).

Analogamente ao constatado para o ácido butírico, o ácido de base biológica é facilmente reconhecido em empresas fabricantes de insumos para aromas, fragrâncias e medicamentos, por meio da designação “natural”. Algumas delas são: KLK Oleo (Malásia), Penta Manufacturing (EUA), Ventós S.A. (Espanha), Vigon (EUA), Auchemicals (EUA), e Acme Hardesty (EUA). Por bioconversão, assim como os demais ácidos mono carboxílicos alifáticos apresentados anteriormente, está sendo produzido em escala semi-industrial nas empresas ChainCraft e Afyren.

B.1.1.5: Ácido Cítrico

Entre os ácidos do Grupo 1, o ácido cítrico é o único 100% produzido a partir de fontes renováveis, por rota bioquímica. O processo tradicional envolve a conversão de melaço, licor de maceração de milho ou amido de milho hidrolisado, pelo fungo *Aspergillus niger* não modificado geneticamente. Após a fermentação, o fungo é fisicamente removido, geralmente por filtração, e o ácido cítrico é isolado por precipitação da mistura de fermentação com hidróxido de cálcio para gerar o sal de citrato de cálcio. O tratamento subsequente com ácido sulfúrico leva ao ácido cítrico, propriamente (CAIRNS; NAI; MEYER, 2018). O mercado atual é de 2 MT, cujo destino é principalmente a indústria de alimentos, como conservante e acidulante.

As maiores empresas e as respectivas capacidades produtivas são: Weifang Ensign Industry (China), 400.000 T/ano (CCM DATA & BUSINESS INTELLIGENCE, [s.d.]); Rizhao Luxin Jinhe Shenghua Limited CO., LTD. - RZBC (China), 400.000 T/ano (RZBC, [s.d.]); Shandong TTCA Biochemistry Co., Ltd (China), 300.000 T/ano (TTCA CO. LTD, 2019); Anhui Cofco Biochemical (China), 220.000 T/ano (HUANG et al., 2010); Tate & Lyle (Inglaterra), 165.000 T/ano (ICIS, 2005); Archer Daniels Midland - ADM (EUA), 143.000 T/ano (CAVANI et al., 2016); Jungbunzlauer (Suíça) 136.000 T/ano (ICIS, 2000); Citrique Belge (Bélgica), 120.000 T/ano (CITRIQUE BELGE, 2015); Cargill (EUA), 98.000 T/ano; e Huangshi Xinghua Biochemical – HSCA (China), 60.000 T/ano (HUANGSHI XINGHUA BIOCHEMICAL CO.LTD, 2012).

Além dessas empresas que operam em escala industrial com fins comerciais, não foram identificadas outras iniciativas publicamente divulgadas acerca de modificação ou melhorias dos processos fabris.

B.1.1.6: Ácido Fumárico

O ácido fumárico é produzido por isomerização térmica ou catalítica irreversível do ácido maleico a 150°C, o qual, por sua vez, é obtido do seu anidrido por aquecimento na presença de água. O anidrido maleico, por sua vez, é obtido a partir do n-butano ou do benzeno, em ambos os casos por meio de processos oxidativos catalíticos. O processo mais moderno parte do n-butano, usando pirofosfato de vanadila como catalisador (MARTIN-DOMINGUEZ et al., 2018). O ácido de base biológica, pode ser produzido pela fermentação de monossacarídeos ou amido com culturas de fungos da espécie *Mucor*, *Aspergillus*, *Rhizopus* (LOHBECK et al., 2012). Trata-se, contudo, de uma pequena fração do mercado do ácido fumárico, de 90.000 T/ano, destinada especialmente para alimentação (LI; GAO, 2014). Empresas que empregam o processo fermentativo para a obtenção do produto são:

- Anhui Sealong Biotechnology (China): utiliza materiais amiláceos que não necessitam de etapa de pré-sacarificação como matérias-primas para a fermentação pelo microrganismo de espécie *Rhizopus oryzae*. Em notícia publicada em 2015, é revelada a inauguração de uma nova planta produtiva da empresa, localizada na província de Anhui com capacidade para 20.000 T/ano (ANHUI SEALONG BIOTECHNOLOGY CO. LTD, 2015).
- Changmao Biochemical Engineering - CMBEC (China): utiliza glicose como fonte de carbono para a tecnologia de fermentação patenteada pela empresa. A CMBEC também emprega o microrganismo *Rhizopus oryzae* no processo de produção em uma planta de capacidade produtiva de 10.000 T/ano de ácidos com até quatro carbonos (CMBEC, 2018; “Process for preparing fumaric acid fermentation liquid by fermentation

method and for separating and extracting pure fumaric acid from fumaric acid fermentation liquid”, 2011).

- Tate&Lyle: utiliza milho, tapioca e folhas de stevia como matérias-primas para a produção bioquímica do ácido fumárico (TATE&LYLE, 2021). Não foram encontradas notícias sobre a capacidade produtiva da empresa.

B.1.1.7: Ácido Glicólico

O ácido glicólico é produzido pela reação do ácido cloroacético com o hidróxido de sódio, seguida da acidificação do produto resultante (KOENIG et al., 2005). A produção anual é de cerca de 100.000 toneladas por ano e tem como principal destino a indústria de cosmética, para esfoliação da pele por exemplo; e fabricação de poli(ácido lático-co-ácido glicólico), para aplicações médicas como a administração controlada de fármacos (ARESTA; NOCITO; DIBENEDETTO, 2018).

Apenas a CrossChem (EUA) possui produção industrial do ácido de base biológica, por rota bioquímica (enzimático), com o nome comercial de GlyAcid EBP, destinado à indústria de cosméticos (CHEMEUROPE, 2021; CROSSCHEM, 2021).

As outras iniciativas em desenvolvimento que ganharam destaque na mídia especializada para obtenção do ácido glicólico de base biológica são as seguintes:

- Metabolic Explorer - Metex (França): a empresa faz uso de fermentação bacteriana a partir de fontes renováveis de carbono para obter o ácido. Em 2020, a Metex informou que estava iniciando a planta de demonstração e há planejamento para a instalação de três plantas, com o apoio do governo francês (METEX, 2017, 2021b).
- Lygos (EUA): empresa desenvolvedora, cujos fundamentos estão na incorporação dos últimos avanços em sequenciamento de DNA de alto rendimento e tecnologias de edição de genes para fabricar e otimizar rapidamente microrganismos. Combina a modelagem computacional do metabolismo microbiano, engenharia microbiana especializada, tecnologias de triagem e aprendizado de máquina para acelerar e melhorar a análise de dados (LYGOS, [s.d.]). A empresa utiliza açúcares como matéria-prima e cepas microbianas de alta performance no processo de conversão ao ácido glicólico, glicérico, isobutírico, malônico e lático.

Além dessas duas empresas cujo expertise é a bioconversão, a Avantium (Holanda) emprega a tecnologia eletroquímica de baixa energia para converter CO₂ em ácido glicólico e glioxílico (AVANTIUM, 2021b). Não há notícias sobre a evolução do ambiente laboratorial para essa tecnologia.

B.1.1.8: Ácidos Glucárico e Glucurônico

Os ácidos glucárico e glucurônico são produto da oxidação direta e seletiva da glicose, por rota química ou por bioconversão. Até o momento, esses ácidos são usados como acidulante em alimentos, agentes anticorrosivos, como ativos de propriedades anticarcinogênicas na indústria farmacêutica e terapêutica, precursor de detergentes biodegradáveis, agentes de complexação de metais, e monômeros de polímeros biodegradáveis. A produção anual do ácido glucárico para atender essa demanda é estimada em 42.000 T/ano (DEMAIN; MARTENS, 2017).

Rennovia Inc., Rivertop Renewables, Johnson Matthey, Archer Daniels Midland e Kalion Inc. (EUA) são algumas das empresas cujos nomes foram associados a esses ácidos entre 2013 e 2018. Contudo, apenas a Kalion Inc. permanece ativa, com um com rota bioquímica, fazendo uso de microrganismos geneticamente modificados para atender esses mercados (KALION, 2021).

B.1.1.9: Ácido Glucônico

O consumo do ácido glucônico é de 87.000 T/ano (DEMAIN; MARTENS, 2017). O principal uso deste ácido é como componente regulador de acidez e intensificador de sabor de alimentos e bebidas; como aditivo de cimento para o segmento de construção; como componente químico de agente de limpeza; como agente antiferrugem; como sal farmacêutico; e como agente de curtimento para a indústria têxtil e de couro (DEMAIN; MARTENS, 2017).

A oxidação da glicose proveniente do amido de milho é o processo mais usado para a obtenção do ácido glucônico de base biológica. O método de oxidação depende da expertise do fabricante e da destinação do produto final, podendo ser químico, bioquímico, porém o último prevalece sobre o primeiro (CAÑETE-RODRÍGUEZ et al., 2016). A oxidação da glicose por bioconversão é promovida por alguns fungos filamentosos pertencentes aos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium*, *Scopulariopsis*, *Gonatotryps* e *Gliocladium*, e também bactérias oxidativas, como cepas de *Pseudomonas*, *Gluconobacter (Acetobacter)*, *Moraxella*, *Micrococcus*, *Enterobacter* e *Zymomonas* (BAUMANN; WESTERMANN, 2016; GOLDBERG; STEFAN ROKEM, 2019). Embora detalhes desses processos não sejam publicamente divulgados, as seguintes empresas empregam processos fermentativos: Roquette Frères (França), Jungbunzlauer, PMP Fermentation Products (EUA), Pfizer Inc. (EUA) e Qingdao Kehai Biochemistry Co. (China) (ECHEMI, [s.d.]; JUNGBUNZLAUER, 2021a; PFIZER, 2017; PMP, 2011; ROQUETTE, 2021).

B.1.1.10: Ácido Isobutírico

A produção global do ácido isobutírico está em cerca de 50.000 T/ano. Acontece quase exclusivamente pela oxidação do isobutiraldeído, um subproduto barato da hidroformilação do propeno (RIEMENSCHNEIDER; AKTIENGESELLSCHAFT, 2005). É empregado para como aditivo alimentar, agente emulsificante, agente aromatizante ou componente de formulações de revestimento (BHATIA; YANG, 2017).

Duas iniciativas foram identificadas, a da Afyren e da Lygos, ambas em escala semi-industrial, em meio a uma ampla gama de produtos renováveis. Produção do ácido “natural” por extração é feita, por exemplo, pela Vigon (EUA), Aurochemicals (EUA), Advanced Biotech – ABT (EUA), Axxence Aromatic GmbH (Alemanha), Penta Manufacturing Company e Ventós (Espanha).

B.1.1.11: Ácido Isovalérico

O ácido isovalérico é produzido pela oxidação do isovaleraldeído, obtido a partir do isobuteno (RIEMENSCHNEIDER; AKTIENGESELLSCHAFT, 2005). O principal uso do ácido é como precursor de fungicidas, rodenticidas e sedativos, narcóticos entre outros fármacos. Os ésteres são usados como solventes e amaciantes e em perfumes (BHATIA; YANG, 2017).

A única iniciativa encontrada acerca desse ácido renovável é da empresa Afyren a partir de biomassa de resíduo compostável agrícola ou doméstico, nos mesmos moldes descritos anteriormente para outros ácidos.

Assim como descrito para o ácido butírico e caproico, as empresas Vigon (EUA), Aurochemicals (EUA), Advanced Biotech – ABT (EUA), Axxence Aromatic GmbH (Alemanha), Penta Manufacturing Company e Ventós (Espanha), Synerzine (EUA), Lluch Essence, Advanced Biotech, Natural Advantage (EUA)

B.1.1.12: Ácido Itacônico

O ácido itacônico também é um dos intermediários do ciclo de Krebs, assim como o ácido cítrico e o ácido fumárico. É produzido em escala industrial por fermentação aeróbica submersa, usando *Aspergillus terreus* e carboidratos de baixo custo provenientes de beterraba ou cana (WINDHOLZ, 1976). Atualmente 80.000 T/ano são destinadas para a fabricação de poliésteres para aplicações médicas, polímeros, elastômeros e compósitos (ROBERT; FRIEBEL, 2016).

A fermentação é o processo empregado pelas empresas Chengdu Jinkai Biology Eng. (China), Zhejiang Guoguang Biochemistry Co. - GGB (China), Revolymex - ex-Itaconix (Reino Unido) e a Qingdao Kehai Biochem. Co. (China) (CHENGDU JINKAI BIOLOGY ENGINEERING CO.

LTD, 2009; GGB, 2016; GUZMAN, 2010). A Chengdu possui capacidade produtiva de 200 T/ano; a GGB e a Qingdao de 20.000 T/ano; as outras empresas não fornecem informações sobre a produção anual.

B.1.1.13: Ácido D/L-lático

O ácido lático tem uma particularidade em relação aos ácidos até aqui analisados: a depender do processo produtivo, três tipos de produtos podem ser obtidos: i) o ácido lático dextrogiro ou ácido d-lático ou ácido (+)lático, ii) o ácido lático levogiro ou ácido l-lático ou ácido (-)lático e iii) a mistura desses dois isômeros L e D. Via de regra, a rota química de produção do ácido lático produz a mistura, enquanto os processos microbianos ou enzimáticos são capazes de produzir o produto D ou L enantiomericamente puros (COELHO; BEITEL; CONTIERO, 2019). A soma desses três produtos totaliza a produção anual de 400.000 T (SAUER et al., 2004).

Os carboidratos usados na fermentação consistem predominantemente em hexoses provenientes de xaropes de milho, melão, suco de beterraba sacarina, bem como amido procedente de arroz, trigo, milho e batata. Os organismos empregados industrialmente no processo fermentativo são cepas de *Lactobacillus*, *Bacillus* e *Rhizopus* (CHAHAL; STARR, 2006).

Cerca de 70% da produção mundial do ácido lático ocorre nas instalações das empresas Galactic (Bélgica), Corbion (Holanda), Cargill (EUA), Archer Daniels Midland (EUA) e Henan Jindan Lactic Acid Technology Co. Ltd. (China). A Cargill é a maior fabricante em parceria com a Henan Jindan Lactic Acid Technology Co. Ltd. com capacidade de 505.000 T/ano (KOMESU et al., 2017). A Henan Jindan, por sua vez, autointitula-se como a maior fabricante do ácido na Ásia, com capacidade instalada de 120.000 T/ano, sendo o milho a fonte de insumo para o processo fermentativo (“Home page”, [s.d.]).

A Galactic produz 100.000 T/ano em plantas industriais situadas nos EUA, China e Bélgica (GALACTIC, 2018). A matéria-prima de partida são sacarídeos de milho (GALACTIC, 2020). Associou-se BBKA Biochemical, controlada pela COFCO Group, criando a *joint-venture* B&G para consolidação dos negócios no território chinês (COFCO, 2012).

Originalmente configurada como um centro de pesquisa, chamado de Purac, a empresa Corbion é fortemente associada à produção de ácido lático de grau farmacêutico - ideal para muitas aplicações médicas - de diálise a sequestro de metal. O isômero óptico produzido pela Corbion é o ácido L(+)-lático, produzido naturalmente pela fermentação de carboidratos seguido de técnicas proprietárias de purificação a fim de obter o ácido em alto grau de pureza óptica (CORBION, 2019). Em 2015, a Corbion adquiriu o negócio da Archer Daniels Midland Company - ADM, fortalecendo assim sua posição no mercado (FOOD INGREDIENTS 1ST, 2015). A capacidade da planta é de 10.000 a 20.000 toneladas por ano,

porém a empresa divulga que uma nova planta deverá estar em operação em 2023, produzindo 125.000 toneladas de ácido láctico por ano em unidades produtivas nos EUA, Brasil, Espanha, Holanda e China (CORBION, [s.d.], 2020). A Corbion se destaca por desenvolver processos circulares, em que os subprodutos são reciclados ou reutilizados, e ainda por eliminar a necessidade de componentes químicos como o hidróxido de cálcio, o ácido sulfúrico, reduzindo ou eliminando o gesso residual. O microrganismo usado nesses processos não é revelado, apenas a característica dele em operar em condições extremas – “extremophilic fermentation” (RUITER et al., 2014).

Além dessas iniciativas que são as mais reconhecidas pela imprensa especializada em razão dos altos volumes produzidos, a partir de 2011, cita-se o caso da Jungbunzlauer e a sua produção do L(+)-ácido láctico, por fermentação com microrganismos não geneticamente modificados. Assim como a maioria dos processos, o processo compreende a fermentação a partir de carboidratos de milho, mais especificamente o xarope de glicose de milho. O ácido láctico complementa com os ácidos cítrico e glucônico, o portfólio de produtos obtidos por fermentação. A Jungbunzlauer possui 3 plantas, localizadas na Áustria, no Canadá e na França; a princípio, a produção deve ocorrer na planta industrial em Marckolsheim, na França (JUNGBUNZLAUER, 2021b).

A Musashino (Japão) produz a mistura dos compostos por rota química e os ácidos enantiomericamente puros L(+)- e D(-) são fabricados com tecnologias de fermentação, sendo empregados principalmente como ingredientes para produtos farmacêuticos e produtos químicos agrícolas (MUSASHINO, [s.d.]). O último registro recuperado sobre a capacidade produtiva do ácido é de 2014, indicando capacidade de 10.000 T/ano e produção de 5.000 T no mesmo ano (CCM DATA & BUSINESS INTELLIGENCE, 2014; MUSASHINO, 2016).

Iniciativas publicamente divulgadas acerca do ácido láctico incluem ainda as empresas Lygos (EUA), GC Innovation America - ex-Myriant – do grupo PPT Global Chemical (Tailândia), e a parceria da Calysta (EUA) com a NatureWorks (EUA) para o desenvolvimento da produção fermentativa do ácido láctico a partir do metano. Exceto pela Lygos, que mantém o ácido em seu pipeline, não foram encontradas notícias recentes sobre o progresso desses projetos referente as demais empresas.

Cerca de 39% da produção do ácido láctico é destinada à produção do poli(ácido láctico) (COELHO; BEITEL; CONTIERO, 2019), cujas características vão ao encontro aos requisitos de sustentabilidade, biodegradabilidade e biocompatibilidade. Muitos dos fabricantes apresentados acima estão investindo recursos e estabelecendo parcerias para o desenvolvimento de processos microbianos para a obtenção direta do polímero. As iniciativas mais relevantes e as respectivas marcas associadas são: NatureWorks, polímero Ingeo; Total Corbion PLA, polímero Luminy; Futerra (pertencente à Galactic).

B.1.1.14: Ácido L-málico

Atualmente, o ácido málico é produzido principalmente através da hidratação de ácido fumárico ou maleico, ambos petroquímicos, sob alta temperatura e pressão, produzindo uma mistura dos enantiômeros, principal componente das 70.000 T produzidas anualmente. As empresas Bartek (Canadá), as empresas japonesas Fuso Chemical e Mitsubishi Corporation Life Sciences, Isegen (África do Sul), Polynt (Itália), Thirumalai Chemicals (Índia) utilizam-se desses processos para a obtenção da mistura de isômeros comercializada por elas. A Fuso é a única que produz e comercializa os enantiômeros L(+) e D(+), separadamente, porém não há evidências que se trata de bioconversão.

A produção do ácido L-málico está vinculada às empresas chinesas Anhui Sealong Biotechnology, Changmao Biochemical Engineering - CMBEC, Jinhu Lile Biotechnology Industry Co. e à inglesa Tate & Lyle. Embora todas remetam à processos renováveis e a isômeros L(+), não é evidente se tratar de bioconversão. A Tate & Lyle não oferta para a venda o isômero enantiomericamente puro, porém o produto é produzido a partir de fontes naturais, como o amido.

B.1.1.15: Ácido Oxálico

Uma das formas de se produzir o ácido oxálico é a oxidação de carboidratos e etilenoglicol, usando ácido nítrico ou ar na presença de pentóxido de vanádio (RIEMENSCHNEIDER; TANIFUJI, 2012). É, portanto, um produto de base biológica obtido por processos químicos. Não foram recuperados processos de bioconversão comerciais de obtenção do ácido, apenas uma iniciativa pontual em 2017 da Avantium (ex-Liquid Light), que propõe a obtenção do ácido a partir da conversão eletroquímica de CO₂ em unidades de escala piloto, de 50 kg/dia (CHEMICAL & ENGINEERING NEWS, 2018; MOL, 2021).

B.1.1.16: Ácido Propiônico

Muitas bactérias são capazes de produzir ácido propiônico, embora a produção industrial atual de ácido propiônico seja principalmente de base petroquímica, que responde pelas 450.000 T produzidas anualmente. O ácido de base biológica, obtido por bioconversão está associado a espécies do gênero *Propionibacterium*, não restritas à *P. acidipropionici*, *P. freudenreichii* e *P. shermanii*, amplamente utilizadas na indústria de queijo suíço, devido à sua condição GRAS - geralmente reconhecido como seguro, do inglês *Generally Recognized As Safe* - para uso em alimentos, rações, produtos farmacêuticos e cosméticos (SAMEL et al., 2014).

Compõem o portfólio de produtos “naturais” das seguintes empresas: Penta Manufacturing Company (EUA), Kunshan Odowell (China), Aurochemicals (EUA), Lluch Essence (Espanha), Vigón (EUA). Porém não há informação sobre a origem do ácido.

As empresas Zea2 (EUA) e Afyren foram identificadas como novas ingressantes no mercado do ácido propiônico renovável para uso na indústria química de transformação. Ambas têm como principal processo a conversão de açúcares em ácidos de dois ou três carbonos, a partir de fermentação microbiana, a exemplo do exposto anteriormente para o ácido acético (ZEA2, 2021).

B.1.1.17: Ácido Succínico

O caso do ácido succínico é um dos casos mais singulares entre os ácidos analisados neste trabalho. Apontado em vários documentos como um produto de maior potencial de se transformar em uma plataforma e de atuar como intermediário em vários produtos químicos (BRAGA; FERREIRA; ALMEIDA, 2020), teve o maior número de empresas interessadas, porém muitas dessas empresas desistiram do negócio. Até o momento, não há expectativas de que a produção anual vá superar o consumo de 50.000 T, destinada predominantemente à indústria cosmética e alimentícia.

Os casos de empresas que investiram esforços em pesquisa e desenvolvimento no início da década e 2010 e que deixaram o negócio ou não demonstraram evolução dos projetos são:

- Bioamber (Canadá) – atualmente LCY Biotechnology Inc.: apesar de ser a primeira empresa a demonstrar sua tecnologia em escala demonstrativa (DE JONG et al., 2020), declarou falência em 2018. No mesmo ano, os ativos da Bioamber foram adquiridos pela empresa taiwanesa, subsidiária da LCY Chemical Corp.
- Chemistria - divisão da Eurodia (França): empresa divulgou em 2014 que os ácidos láctico, succínico, glucônico e acético estavam no *pipeline* de pesquisa, porém não há evidências da evolução desse projeto (EURODIA, [s.d.]).
- Genomatica (EUA): utiliza açúcares na fermentação com *Escherichia coli* para a produção do composto. Havia previsão de atingir a capacidade produtiva de 18.144 T/ano até o final do ano de 2021 (COONS, 2011; GUZMAN, 2011), porém no momento o ácido succínico não consta no catálogo de produtos da empresa, apenas um possível derivado dele, o 1,4-butanodiol.
- Myriant - atualmente GC Innovation America (EUA): segundo notícias recentes, a subsidiária do grupo PTT Global Chemical continua o desenvolvimento dos ácidos láctico e succínico de base biológica (“GC and GCI participated in a technology exchange program to strengthen biotechnology capabilities”, 2019).

- Plaxica (Inglaterra): a empresa vendeu seu portfólio de produtos e processos em 2017 para a Sappi (África do Sul), que não se manifestou publicamente acerca da evolução da pesquisa.
- Reverdia (Itália): resultado de uma *joint venture* entre Royal DSM N.V e Roquette Frères rompida em 2019. A Royal DSM N.V, desenvolvedora original, licenciou a tecnologia para a Roquette, que continua operando a fábrica na Itália (ROQUETTE, 2019).

Entre as empresas que permanecem no negócio, destacam-se:

- LCY Biosciences (Taiwan): após a aquisição das instalações e equipamentos da BioAmber em 2018, divulgou em 2020 a retomada da produção do ácido succínico fermentando a partir de açúcares, empregando xarope de milho como matéria-prima (LCY GROUP, 2020).
- Roquette Frères (Itália): sob licença da Royal DSM N.V, segue produzindo o ácido a partir da glicose por meio de um microrganismo resistente a baixos valores de pH, tecnologia registrada com a marca Biosuccinium® (ROQUETTE, 2019). A Roquette autointitula-se como a maior empresa de produção desse ácido renovável e, em 2012, a informação era de que a capacidade produtiva alcançava 10.000 T/ano.
- Succinity (Alemanha): *joint venture* entre a Basf e a Corbion produz na Alemanha 10.000 T/ano de ácido succínico, partindo da fermentação de sacarose, glicose ou glicerol pelo microrganismo proprietário, *Basfia succiniciproducens* (WAIN et al., 2019).

B.1.1.18: Ácido L-tartárico

As 28.000 toneladas anuais do ácido tartárico são produzidas principalmente na Espanha, França e Itália. A razão para isso é que são esses os principais produtores de uva para o vinho, fonte natural do ácido (KASSAIAN, 2005). Borrás e bagaços da uva são fonte do tartarato de cálcio convertido a ácido tartárico, por meio da adição do ácido sulfúrico. Exemplos de empresas que empregam essas rotas são elas a Randi Group (Itália), Distillerie Mazzari (Itália), Caviro Extra (Itália), Vinicas (Chile), Pahí (Espanha) entre outras.

A China avança, com a produção do ácido por bioconversão de sacarídeos, por meio das seguintes empresas:

- Changmao Biochemical Engineering Company Limited - CMBEC (China): utiliza enzima imobilizada da bactéria *Rhodococcus ruber.*; a capacidade produtiva é de 18.000 T/ano (CMBEC, 2021; MCENROE, 2005).

- Hangzhou Bioking Biochemical Engineering (China): utiliza tecnologia biossintética com uma bactéria recombinante; a capacidade produtiva é de 25.000 T/ano (BIOKING, [s.d.]).
- Hangzhou Regin Biotechnology (China): processo fermentativo, sem mais detalhes; capacidade produtiva de 20.000 T/ano (REGIN BIOTECHNOLOGY, 2016).
- Yantai Taroke Bioengineering (China): processo fermentativo, sem mais detalhes; capacidade produtiva de 10.000 MT/ano (TAROKE, 2016).

B.1.1.19: Ácido Valérico

O ácido valérico é obtido diretamente por oxidação do valeraldeído a partir de uma mistura de ácido n-valérico. Encontra aplicações na forma de ésteres monoméricos na indústria de aromas e como plastificantes. As iniciativas semi-industriais acerca da produção de ácido valérico são a Afyren e ChainCraft, conforme descrito anteriormente para outros ácidos.

Além dessas empresas com iniciativas de produção do ácido valérico, outras, como a Aurochemicals (EUA), ChemFaces (China), Penta Manufacturing Company (EUA), obtêm o ácido por extração de fontes naturais a partir de óleos vegetais. Além delas, a Perstorp (Suécia) apresenta o Ácido Valérico Pro, cuja composição contém 20% do ácido de base biológica, produzido a partir do biogás, mas não há informação sobre o processo de produção empregado (PERSTORP, [s.d.]).

B.1.2: Grupo 2

B.1.2.1: Ácido Acrílico

O ácido acrílico é um dos ácidos de maior interesse sob o aspecto comercial e industrial, com o maior volume de produção entre os ácidos analisados: acumulado 6,3 MT em 2020 (EMR, 2021). A produção comercial acontece predominantemente por meio da oxidação do propileno, em grandes multinacionais, como a Dow Chemical (EUA), a BASF (Alemanha), a Mitsubishi (Japão), a Sinopec (China) e a Arkema (França).

Os insumos renováveis propostos para a obtenção do ácido acrílico são a partir do ácido 3-hidroxipropiônico (3-HP), ácido láctico, glicerol ou dióxido de carbono. Os dois primeiros compostos fazem parte de uma proposta híbrida em que os dois ácidos são obtidos por bioconversão e, posteriormente passam por uma remoção da molécula de água para a obtenção do ácido acrílico. De modo geral, ácidos β -hidroxilados (como o 3-HP) são mais susceptíveis à desidratação a ácido acrílico do que os α -hidroxilados (como o láctico). Além disso, segundo alguns autores, a produção biológica de ácido láctico não é economicamente

viável para grandes fermentações em escala industrial, devido às exigências de meios nutricionalmente ricos e condições de valor de pH próximo à neutralidade (BONNOTTE et al., 2017; GRASELLI; TRIFIRÒ, 2017). Os processos de bioconversão para o ácido 3-HP serão discutidos especificamente no Grupo 3, a frente.

Como coproduto do processo de produção de biodiesel a partir de óleos vegetais, o glicerol é considerado matéria-prima renovável. Sua importância neste contexto está no fato de que a remoção de duas moléculas de água gera a acroleína, precursora do ácido acrílico.

Por fim, o dióxido de carbono, como principal componente das emissões gasosas oriundas da queima de combustíveis pode se combinar com o etileno, oriundo da desidratação do etanol, e resultar assim em um produto de base biológica.

A rota de produção do ácido acrílico mais adequada dependerá da expertise do fabricante, disponibilidade de matéria-prima e, principalmente o custo de fabricação. A seguir, serão apresentadas as estratégias de maior repercussão na mídia especializada, por tipo de matéria prima:

- Via 3-HP
 - BASF (Alemanha): a Cargill associou-se à Novozymes em 2008 para o desenvolvimento do ácido acrílico a partir do ácido 3-HP, empregando microrganismos geneticamente modificados. A colaboração entre a Novozymes e a Cargill se concentrou na engenharia genética de microrganismos para converter o açúcar de maneira eficiente em ácido 3-HP. Em 2012, a BASF se juntou às duas empresas, com a atribuição de desenvolver um processo para converter 3-HP em ácido acrílico, contudo, a BASF deixou o negócio em 2015 (BIOPLASTICS MAGAZINE, 2015).
 - Dow Chemical (EUA): A desidratação catalítica do ácido 3-HP em acrílico também foi abordada pela Dow em parceria com a *startup* OPX Biotechnologies, estabelecida em 2011 (DOW CHEMICAL CO, 2011). O processo envolvia três etapas. A primeira etapa, fermentação da dextrose proveniente do milho ou a sacarose de cana-de-açúcar por *E. coli* geneticamente modificada por meio da tecnologia proprietária OPXBIO EDGETM. A segunda etapa, remoção da biomassa e água, para recuperação do ácido 3-HP. A terceira etapa, desidratação do 3-HP a ácido acrílico e sua purificação (OPX BIOTECHNOLOGIES, 2012). Em abril, a OPX relatou que havia escalado sua produção de 3-HP para um fermentador de 3.000 L operado pelo Michigan Biotechnology Institute (BOMGARDNER, 2012). A Dow deixou o negócio em 2014 e em 2015 a Cargill comprou o negócio de fermentação da OPX (CARGILL, 2015).

- Via ácido láctico
 - LG Chemical (Coreia do Sul): em parceria com a Archer Daniels Midland Company – ADM anunciaram em 2019 um acordo de desenvolvimento conjunto para produzir ácido acrílico de base biológica. Em 2015, o negócio da ADM em ácido láctico foi comprado pela Corbion (RENEWABLE CARBON NEWS, 2015).
 - Procter & Gamble – P&G (EUA): em 2020 se associaram à Cargill para criar uma rota à base de ácido láctico, que a Cargill já produz a partir do milho. No processo, a P&G converte o ácido láctico em ácido acrílico com um catalisador de desidratação feito de sais de fosfato contendo metal, de acordo com uma patente da P&G. A Cargill tem uma licença exclusiva para usar a tecnologia, que rendeu à P&G o prêmio 2020 da *American Chemical Society* para Química Verde Acessível (BOMGARDNER, 2020).

Além dessas iniciativas, na década de 2010 tiveram destaque na imprensa especializada as iniciativas da Myriant (EUA), Metabolix (EUA) e Perstop (Suécia). A Myriant tinha em seu *pipeline* o ácido acrílico antes de ser incorporada à GC Innovation America (BUSINESS WIRE, 2012); a Metabolix Inc antes de se tornar a Yield10 (YIELD10 BIOSCIENCE, 2012) e a Perstop concentra esforços nos ácidos propiônico e 3-HP que podem levar ao ácido acrílico (“Perstop’s long-term investment in industrial biotechnology”, 2008).

Apesar de muitas serem as iniciativas, até o momento não há evolução do laboratório para plantas semi-industriais, sugerindo que o processo não foi tecnicamente ou economicamente vantajoso.

Embora estejam fora do escopo deste trabalho, citam-se as iniciativas por catálise química, a partir de glicerol, em condução pela Nippon Shokubai (Japão), Arkema (França); e a partir de dióxido de carbono, pela Novomer (EUA).

B.1.2.2: Ácido Adípico

O caso do ácido adípico guarda algumas similitudes com o do ácido succínico em vários aspectos. A princípio pela proximidade química, pois ambos são diácidos, sendo adípico com seis átomos de carbonos em uma cadeia linear, não substituída, e o succínico possui as mesmas características, porém com quatro átomos de carbono. A importância do ácido adípico é indiscutivelmente superior ao do succínico, dado o mercado estabelecido na indústria de polímeros, especialmente para a produção do Nylon-66, que consome 90% das 2.850.000 T produzidas anualmente (REPORTS AND DATA, 2020; THE CHEMICAL COMPANY, 2020).

Outra característica que aproxima o ácido adípico do ácido succínico é o número de iniciativas acerca da produção do ácido de base biológica que surgiram no início da década de

2010 e entraram em colapso por não suportarem a concorrência com os petroquímicos. O ano de 2018 foi derradeiro para a Rennovia, Verdezyne e Bioamber, todas empresas de biotecnologia que investiram esforços e investimentos em instalações de planta de demonstração para a produção dos ácidos. A barreira de entrada no mercado para o ácido adípico é exclusivamente o custo de produção, o qual deve ser igual ou muito próximo ao do petroquímico.

As principais rotas de base biológica apresentadas na literatura são via ácido mucônico, que pode ser obtido a partir da glicose ou de compostos aromáticos derivados da lignina, por rota bioquímica ou química (CORONA et al., 2018; KRUYER; PERALTA-YAHYA, 2017; RAJ et al., 2018); por fermentação direta da glicose (CAPELLI et al., 2017; SUN et al., 2018); ou via oxidação e hidroxidação do ácido glucárico (DENG et al., 2020; SHI et al., 2021; YAN et al., 2020).

Entre as iniciativas recuperadas neste monitoramento, as seguintes destacam-se pela repercussão na mídia especializada:

- Bioamber (Canadá) e Celexion LLC (EUA): estabeleceram em 2011 uma parceria para desenvolvimento do ácido adípico, succínico e outros intermediários químicos, por rota bioquímica (BIOAMBER INC., 2011; WOC NEWS, 2011). A Bioamber cessou as operações em 2018 e a Celexion em 2015 e as respectivas adquirentes, LCY Biotech. Inc. e Agenes Inc., não revelaram novas iniciativas acerca da evolução desses projetos.
- Rennovia_(EUA): empresa de pesquisa e desenvolvimento que desenvolveu um processo para a produção de ácido adípico a partir da glicose, em duas etapas: (i) oxidação da glicose em ácido glucárico e (ii) hidroxidação do ácido glucárico em ácido adípico. A proposta é do uso da glicose como insumo, tanto para o ácido adípico, quanto da hexametilendiamina e, quando combinados, resultam em Nylon-6,6. A operação foi demonstrada para ambos os processos catalíticos (BOUSSIE et al., 2016), em uma instalação de planta piloto de 4 T/ano, porém, cessou as operações em 2018, depois que a empresa não conseguiu obter financiamento suficiente de investidores ou de parceiros (Archer Daniels Midland e Johnson Matthey) para aumento de escala. A maior parte dos ativos de propriedade industrial foi vendida e os ativos físicos da empresa estão em liquidação desde 2018 (LANE, 2018).
- Verdezyne (EUA): anunciou uma via metabólica de levedura capaz de utilizar açúcar, óleos vegetais ou alcanos como substratos para a produção do ácido (MCCOY, 2011). Esse processo foi empregado em uma instalação piloto na Califórnia para a produção de 5 a 15 kg do ácido por semana. Apesar disso, a empresa se retirou do negócio em 2018 (BARRETT, 2018).

Entre os projetos ativos, destaca-se o encabeçado pela Genomatica (EUA), uma empresa desenvolvedora de processos, cujo foco está em intermediários de poliamida e Nylon a partir de matérias-primas renováveis. Embora o ácido esteja no pipeline de pesquisa da empresa desde 2014, as informações apresentadas no website da empresa revelam que o butilenoglicol, 1,4-butanodiol, 1,3-butilenoglicol são os produtos preferenciais (GENOMATICA, 2021; SCHILLING, 2015).

Outras iniciativas recuperadas de produção do ácido, mas sem indícios de evolução de escala nos últimos anos, são da Aemetis (EUA), Amyris - ex- Draths Corporation (EUA), Deinove (França).

Diante desse cenário internacional, em que não se constata nenhuma produção em escala semi-industrial, não há perspectivas de desenvolvimento a curto do ácido adípico de base biológica, obtido por bioconversão.

B.1.2.3: Ácido Fórmico

Entre as formas mais comuns de produzir o ácido fórmico está a carbonilação do metanol com monóxido de carbono, resultando em formato de metila que é hidrolisado em ácido fórmico. Este é o processo responsável por produção de 49% das 950.000 toneladas do ácido produzidas anualmente. O ácido encontra uso em um vasto mercado, especialmente como intermediário na indústria química, intermediário de fármacos e agente conservantes de alimentos (REUTEMANN; KIECZKA, 2005).

Os processos recuperados na literatura científica especializada acerca da produção do ácido fórmico a partir de fontes renováveis tratam de iniciativas desvinculadas de bioconversão. Entre as empresas que estão desenvolvendo processos químicos, destaca-se a VoltaChem (Holanda), Avantium (Holanda), GRT Group (Suíça), Mercurius Biorefining (EUA) e Biofine (EUA). Embora o ácido seja um dos produtos processos propostos, nota-se que o negócio dessas empresas está predominantemente direcionado para a produção de energia (eletricidade) ou o ácido levulínico (ou ésteres levulinatos). Em outras palavras, o ácido é tratado um meio de se obter ou armazenar energia renovável, ou como um coproduto do ácido levulínico ou de furanos.

B.1.2.4: Ácido Maleico

O ácido maleico confunde-se com o anidrido maleico, em razão do último ser facilmente obtido a partir da decomposição térmica do primeiro, com liberação de uma molécula de água. Isso posto, o mercado do ácido pode ser considerado o mesmo que o do anidrido maleico, estimado em 1,8 MT/ano, predominantemente destinado para na fabricação de lubrificantes, aditivos, resinas de poliéster insaturado, revestimentos de superfície,

plastificantes, copolímeros e produtos químicos agrícolas (ARAJI et al., 2017). A principal rota industrial para o anidrido maleico é a oxidação em fase de vapor do benzeno ou buteno/butano usando O₂ como agente oxidante, catalisada por vanádio - óxido de fósforo (WOJCIESZAK et al., 2015).

A busca por alternativas renováveis de produção desse ácido não revelou iniciativas no presente, nem projeções a curto prazo, sobre a produção de base biológica em escala industrial deste ácido.

B.1.2.5: Ácido Metacrílico

O principal destino das 4,8 MT produzidas anualmente de ácido metacrílico está destinado a polímeros (poliamidas, polimetacrilatos, polimetilmetacrilato) para os mercados de revestimentos, têxteis, vidros e adesivos. Atualmente, o ácido é produzido através de vários processos, a partir de algumas matérias-primas petroquímicas. Mais de 65% é produzido pela rota da acetona cianidrina. O uso de cianeto de hidrogênio tóxico, bem como de ácidos concentrados, são uma preocupação primária com essa rota, assim como o impacto negativo da geração e tratamento de resíduos como o bissulfato de amônio (LEBEAU; EFROMSON; LYNCH, 2020).

Apesar da literatura científica apontar algumas alternativas a partir dos ácidos itacônico, 2-hidroxi-isobutírico, citramálico ou citracônico e mesacônico, não foram identificadas iniciativas em escala (semi-)industrial acerca deste ácido (LEBEAU; EFROMSON; LYNCH, 2020).

B.1.3: Grupo 3

B.1.3.1: Ácido Furano-2,5-dicarboxílico (2,5-FDCA)

O ácido furano-2,5-dicarboxílico (2,5-FDCA) é considerado um dos principais produtos da transformação da biomassa lignocelulósica. Parte desse interesse fundamenta-se na possibilidade de substituir o ácido tereftálico na produção do poli(etileno-tereftalato) – PET. A agregação do ácido na cadeia produtiva do polímero depende não apenas da viabilidade técnico-econômica da produção do 2,5-FDCA, mas também das características do polímero resultante, o poli(etileno-furanoato) – PEF e de sua aceitação no mercado.

A abordagem bioquímica está sendo adotada pelas empresas Treemera (Alemanha) e Biome Bioplastics (Reino Unido). A primeira apresenta um processo híbrido, cuja primeira etapa envolve a obtenção da frutose 99,9% a partir de açúcar, amido, xarope de milho rico em frutose e celulose por bioconversão; a segunda etapa consiste em converter a frutose em HMF;

e a terceira etapa a oxidação deste produto a 2,5-FDCA, sem a necessidade de isolá-lo previamente. A Biome Biome Bioplastics propõe rota bioquímico composta de dois processos: fragmentação e transformação da biomassa celulósica até a obtenção do polímero PBAF. Informações recentes revelam que ambas estão evoluindo do ambiente laboratorial para a escala de planta piloto no momento (BIOME BIOPLASTICS, 2020; LANE, 2019).

A Corbion Purac desenvolveu micróbios seletivos para desenvolver um processo industrial para a produção em larga escala de 2,5-FDCA. Contudo, em 2020, anunciou que não envidaria maiores esforços na produção do ácido (COONS, 2020).

A rota química, por meio da oxidação catalítica do 5-HMF obtido de frutose/glicose, é adotada pela maioria das empresas identificadas. São elas Avantium (Holanda), Novamont (Itália), Stora Enso (Finlândia), Eastman (EUA) e Mercurius Biorefining (EUA).

B.1.3.2: Ácido 3-hidroxiopropiônico (3-HP)

O cenário do ácido 3-HP de base biológica se confunde com o ácido acrílico por ser este ácido o principal produto daquele ácido. Atualmente, o ácido 3-HP encontra poucas aplicações em medicamentos, porém desde 2004, quando foi apontado como um dos 12 produtos de maior potencial pelo DOE/USA (WERPY; PETERSEN, 2004) atraiu a atenção de muitos interessados, resultando assim em muitas iniciativas. Parte desta história foi descrita anteriormente no Grupo 2, associado ao ácido acrílico, com as iniciativas da Cargill, Novozymes e OPX Bio, cujos projetos de obtenção do ácido 3-HP eram de rotas bioquímicas. Também foram identificadas manifestações públicas de projetos da Perstorp em 2008 (“Perstorp’s long-term investment in industrial biotechnology”, 2008), da Metabolix - atualmente Yield10 - em 2012 (YIELD10 BIOSCIENCE, 2012), porém nenhum dos projetos evoluíram para a escala comercial até o momento.

B.1.3.3: Ácido Mucônico

A escolha da rota de obtenção do ácido mucônico depende de alguns fatores, sendo eles a matéria-prima de partida, do isômero almejado (cis,cis; cis-trans; trans,trans) e do produto de interesse. Tolueno, sais de bezoato, catecol e glicose são passíveis de serem convertidos a ácido mucônico por meio de microrganismos da espécie *Corynebacterium glutamicum* e *Escherichia coli* geneticamente modificados.

Sob o enfoque de bioconversão, destaca-se apenas a iniciativa da Deinove (França), que faz uso de processo fermentativo, de uma bactéria proprietária nomeada *Deinococcus bacteria*, partindo de matérias-primas renováveis. Trata-se, contudo, de uma empresa de desenvolvimento e desde 2015 não há registros sobre a evolução dessa pesquisa/projeto.

A melhor perspectiva de uso do ácido é como intermediário para os ácidos adípico e tereftálico. Para o ácido adípico, a isomeria não é relevante, já que a etapa de hidrogenação das insaturações do mucônico, por exemplo com catalisadores de Pt, Ru, Pd suportados em carbono leva ao ácido adípico independentemente da configuração das insaturações (KHALIL et al., 2020).

Para os demais ácidos do Grupo 3, a saber: ácidos acetoacético, acetolático, aconítico, 2-cetoglutárico, glicérico, 2-furoico, 3-hidroxibutírico, 4-hidroxibutírico, 3-hidroxivalérico, isocítrico, kójico, levulínico e pirúvico não foram recuperadas iniciativas sobre produção industrial ou demonstrativa de processos de bioconversão a partir de matérias-primas de base biológica.

B.2: Pesquisa Aplicada

B.2.1: Grupo 1

B.2.1.1: Ácido Acético (343 famílias de patentes)

- Lanzatech (34 famílias de patentes): desenvolvimento de aparelhos para enzimologia e microbiologia, com meios para a introdução de gás CO ou CO₂; processos de captura de gases, controle da taxa de alimentação do substrato, forma de alimentação do gás, tipo e proporção de substratos. A *Clostridium autoethanogenum* é a espécie preferencial entre os gêneros *Clostridium*, *Moorella* ou *Carboxydotherrmus*, microrganismos mais frequentemente reivindicados.
- Coskata (22 famílias de patentes) e Synata Bio (10 famílias de patentes): aparelhos para enzimologia ou microbiologia, com meios para introdução do gás (CO, H₂ ou CO₂), controle da medição ou detecção das condições do meio; incluindo controle responsivo à condição do meio ou ao tempo, por exemplo, fermentadores automaticamente controlados. As bactérias (por exemplo, *Clostridium ragsdalei*), imobilizadas em poros de camadas microporosas como membranas ou biofilmes buscam o fluxo contínuo de conversão. Ambas são empresas de desenvolvimento, unidas pela aquisição inicialmente da Coskata pela Synata Bio em 2015 que, por sua vez, foi adquirida em 2020 pela True North Eyes, uma empresa americana de capital de risco.
- Royal DSM N.V (11 famílias de patentes): engenharia genética de leveduras por meio da tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de genes exógenos que codificam enzimas ou proenzimas das classes oxidoredutases, transferases, hidrolases, proteinases, isomerase. Entre as leveduras, predomina a espécie *Saccharomyces cerevisiae*, porém os gêneros *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Hansenula*, *Penicillum*, *Pichia*, *Rhizopus* também

são reivindicados. Células capazes de fermentar substratos mistos de glicose, galactose e, especialmente pentoses, como a arabinose, são objetos frequentemente reivindicados nas patentes. A fragmentação da biomassa lignocelulósica até xilose também é abordada nos pedidos.

- Jiangnan University (7 famílias de patentes): tratamento biológico, anaeróbico de lamas e lodos empregando bactérias; ajustes em seus meios de cultura; adaptação ou atenuação de células. Bactérias do gênero *Bacillus*, mas especificamente, *Bacillus subtilis* são as mais empregadas para este fim.
- Evonik (6 famílias de patentes): ajustes em processo para promover a maior produção do ácido por bactérias do gênero *Clostridium* provenientes da ATCC ou DSM; aditivação do meio fermentativo com cisteína ou cistina; imobilização do microrganismo; composição de diferentes espécies de microrganismos. A fonte de carbono predominantemente é dióxido de carbono ou monóxido de carbono.
- Corbion (5 famílias de patentes): processos com redução na pressão do meio reacional, de modo a deixá-la abaixo da pressão atmosférica; adição de caldo fermentativo a hidrociclone para separação sólido-líquido; acidificação do carboxilato resultante do processo fermentativo com ácido clorídrico a fim de obter cloreto de magnésio e precipitar ácido carboxílico.
- Toyota (4 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em bactérias e leveduras de material genético exógeno; enzimas da classe isomerase; vetores ou sistemas de expressão adaptados para esses organismos. Entre os organismos geneticamente modificados destaca-se pelo número de ocorrência, a levedura do gênero *Saccharomyces*, com vistas à expressão da proteína com atividade de xilose isomerase, para assimilação de xilose.
- Mizkan (4 famílias de patentes): processos para produção de vinagre; peptídeos derivados de bactérias; proteínas com desoxirribosila como radical sacarídeo; engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em bactérias de material exógeno que codifica enzimas transferases; aditivação do meio com cisteína, cistina, peptídeos que contêm resíduos de cisteína e seus sais. *Gluconacetobacter intermedius* é uma das espécies modificadas com o intuito de suprimir a formação de espuma durante a fermentação.
- Direvo Engineering Biomass (4 famílias de patentes): desenvolvimento de cepas termofílicas, como a *Caldicellulosiruptor acetigenus* ou *Thermoanaerobacter*; enzimas da classe hidrolases para decompor a biomassa lignocelulósica. A empresa foi adquirida pela Bayer Health Care, que estava interessada em seus ativos biotecnológicos, para o ramo farmacêutico.

- Tongji University (4 famílias de patentes): tratamento biológico de lama e lodos; aparelhos para enzimologia ou microbiologia com métodos diferenciados de agitação; medição e ensaio para detectar as condições do meio reacional; incluindo controle responsivo à condição do meio ou ao tempo, por exemplo, fermentadores automaticamente controlados. Os substratos para a fermentação são resíduos de alimento ou água residual de processos agroindustriais, como por exemplo, água de lavagem de mandioca, que geralmente passam por pré-tratamento para ajuste de valor de pH e moagem, a fim de torná-los mais propícios para a fermentação por leveduras.

B.2.1.2: Ácido Ascórbico (30 famílias de patentes)

- Jiangnan University (7 famílias de patentes): melhorias no processo fermentativo do ácido 2-ceto-L-gulônico ou da vitamina C usando *Gluconobacter oxydans* e *Bacillus megaterium* ou a expressão de genes em hospedeiros como *Escherichia coli*. O principal intuito da Universidade é, contudo, na síntese da vitamina C-2-fosfato. Para tanto, também emprega a modificação genética dessas espécies, associada ou não a uma etapa posterior de conversão química para a ligação com o grupo fosfato.
- Royal DSM N.V (6 famílias de patentes): bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno para a expressão de enzimas transferases (transferindo grupos contendo fósforo) ou isomerases, em especial a glicose isomerase; vetores especialmente adaptados a esses hospedeiros procariotos. Os substratos para esses processos são predominantemente sorbitol ou sorbose.

B.2.1.3: Ácido Butírico (173 famílias de patentes)

- Lanzatech (5 famílias de patentes), Coskata (17 famílias de patentes) e Synata Bio (5 famílias de patentes): mesma estratégia apresentada e discutida para o ácido acético. Contudo, o menor número de famílias demonstra o menor interesse dessas empresas em relação a este ácido, em comparação ao ácido acético.
- Green Cellulosity Corporation (6 famílias de patentes) estabeleceu parceria com o Industrial Technology Research Institute - ITRI (4 famílias de patentes) e com a Dingtang Energy Technology CO LTD (4 famílias de patentes): modificação de bactérias pela introdução de material genético exógeno, especialmente de cepas do gênero *Clostridium*, tais como *Clostridium cadaveris* e *Clostridium tyrobutyricum*, para a realização da fermentação do substrato, geralmente óxidos de carbono.
- Korea Institute of Science and Technology - KIST (5 famílias de patente): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, de bactérias do gênero *Clostridium*, como *Clostridium tyrobutyricum*, para codificar enzimas da classe oxidoreductase; vetores ou

sistemas de expressão especialmente adaptados a esses hospedeiros procariotos. A biomassa algal é um dos substratos usados para a obtenção o ácido. No processo fermentativo, faz o tratamento de microrganismos ou enzimas com energia elétrica com auxílio de um eletrodo de redução.

- Green Biologics (5 famílias de patentes): vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados aos gêneros *Clostridium* ou *Bacillus* para expressar enzimas do tipo transferases; processos multietapas, desde a forma de inoculação do microrganismo, o momento de adição dele no meio fermentativo, à aplicação de campo elétrico durante o processo e processos para pré-tratamento da biomassa polissacarídea. A empresa encerrou as atividades em 2019 e não há notícia sobre a compra desses ativos por outra instituição.

B.2.1.4: Ácido Caproico (59 famílias de patentes)

- Hanyang University (5 famílias de patentes): aparatos que constituem o meio fermentativo, não restrito a biorreatores e câmaras, filtros ou membranas de separação. Para a produção do ácido, empregam cepas de *Megasphaera hexanoica* ou *Caproiciproducens galactitolivorans*, geneticamente modificadas para expressar genes que codificam hidrolases, úteis para a produção de ácidos com cinco a oito carbonos.

B.2.1.5: Ácido Cítrico (198 famílias de patentes)

- Zhongliang Biochem Anhui Co. Ltd (31 famílias de patentes): processos de pré-tratamento da biomassa de partida, o amido, de fonte não especificada; ajustes no processo fermentativo, alterando a fonte de nitrogênio, a periodicidade de adição do inóculo e os nutrientes do meio fermentativo.
- Jiangsu Guoxin Union Energy Co.Ltd. (16 famílias de patentes): processos de esporulação e inoculação das células, separação e purificação da cultura; uso de águas residuais do processo fermentativo, composições de farinhas de diferentes fontes (milho, sorgo, batata doce, mandioca). O fungo *A. niger*, tradicionalmente usado para a obtenção do ácido, é mantido no processo.
- Jiangnan Univerisity (16 famílias de patentes): inoculação de esporos maduros de *A. niger* no caldo fermentativo, controle de abastecimento de oxigênio molecular, adição de enzima sacarificante no meio e integração de resíduos líquidos do processo fermentativo do ácido. Além destas estratégias, a empresa investe na construção de fungos recombinantes, a partir de *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* or *Aspergillus nidulans*, integrando a via do ácido gama-aminobutírico de *A. niger* a partir do gene de expressão da enzima succinato

semialdeído desidrogenase. Amido é a matéria-prima mais recorrente nos pedidos, porém a fonte não é especificada.

- Anhui Fengyuan Biochemical Co. Ltd (13 famílias de patentes): pesquisa relacionada à prospecção de *A. niger* do banco de microrganismo chinês (CGMCC - *China general microbiological culture collection center management committee*), sem transformação genética, mantendo o amido de mandioca e sorgo como substratos.
- Royal DSM N.V (12 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para o ácido acético. O glicerol também é um substrato empregado nesses processos.
- BBCA Group (10 famílias de patentes): processos pré-fermentativos de digestão da matéria-prima amilácea, por meio de pré-tratamento com vapor; pré-tratamento do milho com a degermação, trituração e enzimólise; no processo fermentativo, ajustes no tipo e concentração da fonte de nitrogênio (ureia, sulfato de amônio) e de fosfato monopotássico, sulfato de magnésio, e dióxido de carbono; e pós-fermentativo, uso de resina de troca iônica para separação do ácido ou processamento de águas residuais empregando membranas. Em todos os processos fermentativos descritos, a empresa mantém o *A. niger* como microrganismo produtor do ácido. As fontes de matérias-primas são predominantemente fontes amiláceas e um dos trabalhos envolve o reuso de águas residuais de processo agroindustriais.
- Rizhao Luxin Jinhe Shenghua Limited Company (5 famílias de patentes): pré-tratamento de matérias-primas como mandioca, milho e trigo com o intuito de separar os carboidratos dos demais componentes por meio de trituração, liquefação, hidrólise enzimática e separação; processo de tratamento do licor-mãe de citrato de sódio, por meio de floculação, centrifugação e filtração da mistura, para separação e purificação do ácido.
- COFCO Group (4 famílias de patentes): três frentes distintas podem ser constatadas nos pedidos de patentes. A primeira são ajustes na pré-cultura de esporos de *A. niger* sob condições de valor pH específicas e a cultura de esporos em meio de cultura de semente, na linha do processo tradicional de produção do ácido. A segunda envolve o pré-tratamento de biomassas lignocelulósicas e a subsequente fermentação para obtenção do ácido. Já a terceira, envolve a modificação genética de *E. coli* para aumentar a resistência do microrganismo ao ácido.
- Huangshi Xinghua Biochemical Co Ltd - HSCA (4 famílias de patentes): pré-tratamento da matéria-prima, no que se refere a separação da pasta de glúten do amido da farinha de trigo; liquefação do amido proveniente de batata doce; separação e cristalização do citrato contido no licor-mãe por meio de coluna de troca de resina catiônica; e triagem de cepas

não-geneticamente modificadas capazes de fermentar fontes alternativas de (poli)sacarídeos, a exemplo da batata doce fresca.

- Corbion (4 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para o ácido acético.
- Rhizao Jinhe Boyuan Biochemical Co. Ltd (6 famílias de patentes): tecnologias caracterizadas por empregarem o milho como matéria-prima de partida. Assim como as demais, o efeito técnico novo baseia-se nos processos apresentados, especialmente no pré-tratamento dessa matéria-prima a fim de liquefazê-la por meio de enzimas, como a alfa-amilase resistente a altas temperaturas, e por meio de processos de homogeneização, proporção de água e pulverização. No processo produtivo é usado o fungo *A. niger*.
- Taicang Maolong Huajian Co. Ltd (6 famílias de patentes): partindo de milho, batata doce e mandioca, a empresa propõe variação na composição de nutrientes, temperatura, forma e momento de adição do *A. niger* no caldo fermentativo.
- East China University of Science and Technology (4 famílias de patentes): baseia-se em processos para o emprego de matérias-primas lignocelulósicas na produção de ácido cítrico, abrangendo processos de pré-tratamento e a integração direta dessa matéria-prima no processo fermentativo subsequente. Assim como as demais instituições chinesas, a East China University investe em processos diferenciados de inoculação do *A. niger* para aumentar a produção do ácido.

B.2.1.6: Ácido Fumárico (185 famílias de patentes)

- Royal DSM N.V (25 famílias de patentes): engenheira genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em leveduras e bactérias, codificando enzimas das classes liases, oxidorreduções, glicose isomerase; os vetores ou os sistemas de expressão adaptados para esses hospedeiros também são objetos das patentes. Além da abordagem de produção e consumo de xilose apresentada e discutida anteriormente para o ácido acético, outra linha de atuação está voltada para a produção de ácidos dicarboxílicos, a saber: ajustes e controle na adição de oxigênio e dióxido de carbono, valor de pH abaixo do pKa mais baixo do ácido orgânico; purificação do ácido por cristalização em valor de pH específico; reutilização de parte das células fúngicas na presença de vitaminas e oligoelementos. *S. cerevisiae* ou *A. niger* são os organismos submetidos a essa transformação e a xilose é o substrato mais recorrente nos documentos.
- Jiangnan University (15 famílias de patentes): bactérias ou leveduras modificadas pela introdução de material genético exógeno, que codifica enzimas ou proenzimas dos tipos

oxidorreductases e liases; vetores para introdução e regulação da expressão dessas enzimas. *S. cerevisiae*, *E. coli*, *Torulopsis glabrata* e *Rhizopus delemar* são exemplos das bactérias e leveduras. Não há nenhum substrato em específico para ação desses microrganismos geneticamente modificados.

- Nanjing University of Technology (14 pedidos de patente): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias ou fungos, sendo *E. coli* e *S. cerevisiae*; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados para esses microrganismos; tratamento de microrganismos ou enzimas com energia elétrica. Em termos de processos, também são abordadas propostas de extração do ácido em fluxos de contracorrente; co-cultura de organismos modificados geneticamente e outros microrganismos isolados da natureza; ajustes na composição e concentração do meio de cultura; assim como o consumo por esses organismos de xilose ou celulose, provenientes de biomassa lignocelulósica.
- Archer Daniels Midland (9 famílias de patentes): engenharia genética de bactérias e leveduras selecionadas entre *Rhizopus*, *Saccharomyces*, *Streptomyces*, *Pichia*, *Aspergillus*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* modificadas pela introdução de material genético exógeno; ajustes nos meios de cultura a partir da concentração do monossacarídeo e de betaína; da recuperação do ácido no meio fermentativo; e da formação do sal carboxilato de amônio seguida da recuperação do ácido do meio fermentativo.
- Kao Corporation (7 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em leveduras de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a esses hospedeiros eucariotos. *Rhizopus oryzae* ou *R. delemar* são os fungos empregados com esse propósito, que geralmente envolve ácidos com quatro carbonos. Além disso, ajustes no processo, como a adição de sorbitol, de surfactante não iônico e/ou de surfactante anfotérico ou o controle da concentração de oxigênio dissolvido são alguns dos exemplos dos recursos empregados.
- ThyssenKrupp (5 famílias de patentes): separação e purificação do ácido de um caldo de fermentação. Os recursos empregados para tanto são a cristalização, quanto o tratamento sólido-líquido com colunas ou com materiais de adsorção.
- Corbion (5 famílias de patentes): ajustes no processo fermentativo, conforme descrito anteriormente para o ácido acético e cítrico.
- Beijing University of Chemical Technology (5 famílias de patentes): fungos e bactérias (e.g. *E. coli* e *Rhizopus*) modificados pela introdução de material genético exógeno que codifica enzimas ou proenzimas do tipo oxidorreductases; vetores para a introdução do material genético exógeno, especialmente para *E. coli*. Entre as atribuições desse

processo, estão enzimas que possuem resistência aprimorada a solventes orgânicos e estabilidade em alta temperatura. Separação, purificação do ácido do meio fermentativo.

- Myriant (4 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material exógeno em bactérias, a fim de codificar enzimas oxidorreduções e transferases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*.
- Codexis (4 famílias de patentes): leveduras e fungos modificados pela introdução de material genético exógeno que codificam enzimas (ou proenzimas) das classes oxidorreduções, glicoamilases, hidrolases, isomerases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a fungos ou leveduras; utilização de hospedeiros; regulação da expressão gênica; modificação genética de organismos *S. cerevisiae* ou *Myceliophthora*, para a (super)expressão de enzimas e aumento da termoatividade e/ou termoestabilidade; isomerização de xilose em xilulose para fermentação de pentose por um microrganismo recombinante ou para secretar protease fúngica para impedir o crescimento de contaminantes microbianos.
- Ajinomoto (4 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno, destacando-se os derivados de peptídeos oriundos de *Coryneform*, *Bacillus* ou *Rhizobium*, introduzidos em *E. coli*. Glicerol e dióxido de carbono são apresentados como substratos para o microrganismo. Embora o título e resumo remetam a diácidos com quatro carbonos, como os ácidos fumárico e málico, é evidente a preferência do ácido succínico como produto nos documentos recuperados.
- University of Georgia (4 famílias de patentes): Bactérias e fungos modificados pela introdução de material genético exógeno; processos que utilizam meios de cultura que contêm celulose ou seus hidrolisados; preservação ou manutenção de microrganismos viáveis; processos envolvendo microrganismos de diferentes gêneros no mesmo processo, simultaneamente; processos de alimentação contínua de biomassa lignocelulósica hidrolisada. O *Anaerocellum thermophilum* é um dos microrganismos usados para essa finalidade.

B.2.1.7: Ácido Glicólico (32 famílias de patentes)

- Metabolic Explorer - Metex (6 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias; da introdução de material genético exógeno usando vetores; da utilização de hospedeiros; da regulação da expressão gênica; de vetores ou sistemas de expressão especialmente

adaptados à *E. coli*; e da introdução estável de DNA exógeno no cromossomo; enzimas da classe liase.

B.2.1.8: Ácido Glucárico (14 famílias de patentes)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais famílias de patentes no período.

B.2.1.9: Ácido Glucônico (30 famílias de patentes)

- DuPont-Danisco (5 famílias de patentes): uso de enzimas para atuar como adjuvante no processo de pré-tratamento da biomassa, amilácea ou mosto de cerveja. Citam-se como exemplos mais recorrentes a trealase, glicoamilase, alfa-amilase, isolada de *Talaromyces emersonii*, e lacase, da espécie *Stachybotrys* ou da espécie *Trichoderma*, em se tratando de matérias-primas lignocelulósicas. Essa estratégia evidencia o enfoque da empresa no pré-tratamento da matéria-prima, embora o ácido seja reivindicado como um dos produtos desse processo.

B.2.1.10: Ácido Glucurônico (15 famílias de patentes)

- Jiangnan University (4 famílias de patentes): modificação genética de bactérias e leveduras pela introdução de material genético exógeno que codifica enzimas da classe oxidorreductase; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a leveduras. Destacam-se os microrganismos das espécies *E. coli*, *Candida lipoytica*, *Saccharomyces cerevisiae*, e do gênero *Pichia*, como os mais frequentemente reivindicados.

B.2.1.11: Ácido Isobutírico (17 famílias de patentes)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais famílias de patentes no período.

B.2.1.12: Ácido Isovalérico (10 famílias de patentes)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais famílias de patentes no período.

B.2.1.13: Ácido Itacônico (63 famílias de patentes)

- Royal DSM N.V (9 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em fungos ou leveduras⁵ de material genético exógeno, que codifica enzimas ou proenzimas do tipo proteinases, hidrolase, liases, transferases e oxidoreductase; peptídeos tendo mais de 20 aminoácidos originários de *Saccharomyces*, *Candida*, *Fusarium*, *Hansenula*, *Penicillium*, *Pichia*, *Rhizopus*, *S. cerevisiae* e *Trichoderma*

⁵ Embora a levedura seja um tipo de fungo, durante a análise das CIP foram constatadas CIP que remetem tanto a fungos (C12N-001/14) quanto a leveduras (C12N-001/16). Assim, foi mantida a separação, conforme a fonte da informação.

são os organismos geneticamente modificados para fermentação até o ácido. Substratos de origem lignocelulósica, especialmente pentoses são usados para a obtenção do ácido.

- Corbion (4 famílias de patentes): mesma estratégia à descrita para o ácido cítrico e fumárico.
- ThyssenKrupp (4 famílias de patentes): mesma estratégia à descrita para o ácido cítrico e fumárico.

B.2.1.14: Ácido D/L-lático (923 famílias de patentes)

- Toray (54 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em leveduras ou bactérias de material genético exógeno, que codificam enzimas oxidorreduzidas; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros eucariotos. A modificação genética acontece preferencialmente em *S. cerevisiae* com genes que codificam a L ou D-lactato desidrogenase. Esses genes são provenientes de outros organismos pouco convencionais, como caranguejos, vieiras ou rãs. Em alguns poucos casos, a empresa utiliza fermentação com *E. coli* e *B. coagulans*. Em termos de processo, a empresa investe em pesquisas de aparelhos para enzimologia ou microbiologia; métodos de separação por destilação, cristalização ou por tratamento sólido-líquido, por quimisorção; osmose inversa; ultrafiltração, membranas semipermeáveis de poliamida, troca iônica para separação de meio líquido aquoso do sólido, e recirculação do filtrado para o processo fermentativo.
- Samsung Electronics (31 famílias de patentes): leveduras e bactérias, principalmente *Saccharomyces* e *Kluyveromyces*, modificadas pela introdução de material genético exógeno que codificam enzimas ou proenzimas das classes oxidorreduzidas, transferases, e liases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a leveduras; peptídeos contendo mais de 20 aminoácidos, provenientes de *S. cerevisiae*; compostos contendo duas ou mais unidades mononucleotídicas tendo grupos fosfato ou polifosfato separados, ligados por radicais sacarídeos de grupos nucleosídeos, com desoxirribosila como radical sacarídeo.
- Corbion (22 famílias de patentes): além dos processos descritos anteriormente para o ácido cítrico, acrescido de troca iônica do sal resultante, especificamente do cátion associado ao carboxilato (citrato); separação ou purificação por tratamento líquido-líquido; engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno, que codifica transferases, em bactérias. A fonte de substrato para o processo fermentativo, descrito em parte dos documentos analisados, tem correlação com a biomassa lignocelulósica, mais especificamente com o pré-tratamento de biomassa lignocelulósica com compostos alcalinos; além das formas e taxas de adição

dessa biomassa pré-tratada no caldo fermentativo, seguidas do ajuste da composição e concentração de nutrientes para no meio reacional.

- Toyota (19 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em leveduras e bactérias para codificação de isomerases (e.g. xilose isomerase); compostos contendo duas ou mais unidades mononucleotídicas tendo grupos fosfato ou polifosfato separados, ligados por radicais sacarídeos de grupos nucleosídeos com desoxiribosila como radical sacarídeo. A referida modificação genética tem como intuito o uso da arabinose ou xilose como substrato para a produção do ácido láctico. Além disso, aparato para a separação do ácido no meio por meio de carvão ativado ou líquidos iônicos também é apresentado.
- Korea Research Institute of Chemical Technology – KRICT (18 famílias de patentes): bactérias (e.g. *Lactobacillus*) modificadas pela introdução de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procaríotos; produção de lactídeos (éster cíclico, dímero de ácido láctico); diversificação de biomassa como substrato para fermentação (alga, batata doce, cúrcuma).
- Institute of Microbiology of China Academy of Science (18 famílias de patentes): bactérias (e.g. *Bacillus*, *Lactobacillus*) modificadas pela introdução de material genético exógeno; genes que codificam enzimas ou proenzimas oxidorreductases; introdução de material genético exógeno usando vetores, utilização de hospedeiros para os mesmos, regulação da expressão.
- Nanjing University of Technology (17 famílias de patentes): bactérias, seus meios de cultura; *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Lactobacillus casei*; uso de bagaço imobilizado pelo qual o meio de cultura fermentativo circula, produzindo o ácido; reuso do resíduo microbiano, como fonte de nitrogênio; processos de separação do produto, dentre os quais destaca-se a diálise com membranas.
- Royal DSM N.V (17 famílias de patentes): mesma estratégia apresentada e discutida para os ácidos acético e cítrico.
- Beijing Forestry University (15 famílias de patentes): pré-tratamento de material lignocelulósico de diferentes fontes, como bagaço e plantas dos gêneros *Sapindus* (“soapberry”) e *Gleditsia* (“Chinese honey lacust”). O processo fermentativo também é abordado nas famílias de patentes, empregando predominantemente bactérias do gênero *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Streptococcus* ou fungos do gênero *Trichoderma*.
- Asahi Glass Co. (11 famílias de patentes): engenharia genética, tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em fungos e leveduras

para codificarem enzimas ou proenzimas da classe de oxidoredutases ou liases; vetores ou sistemas especialmente adaptados para leveduras. A *Schizosaccharomyces pombe* é um exemplo das leveduras usadas na modificação genética e os microrganismos dos gêneros *Pediococcus* e *Lactobacillus* são fontes desse material genético. Sobre o processo de separação do ácido do meio fermentativo, os recursos são resina de troca iônica ou extração do ácido usando éteres.

- Lanzatech (10 famílias de patentes): engenharia genética de bactérias modificada pela introdução de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procariotos como bactérias fixadoras de C1 (e.g. *Clostridium* ou *Acetobacterium*); genes que codificam transferases ou oxidoredutases; ajustes no meio de cultura; aparelhos para microbiologia com meios para introdução de monóxido ou dióxido de carbono; estimulação química do crescimento ou atividade pela adição de compostos químicos que não sejam fatores de crescimento essenciais (e.g. CO₂).
- Henan Jindan (9 famílias de patentes): pré-tratamento da biomassa, geralmente melado ou amido, remoção de impurezas no milho, trituração, polpação, pulverização de líquido, filtragem, esterilização; pré-sacarificação e fragmentação do amido com amilases maltogênicas; produtos alimentícios, por fermentação de produtos naturais; processo de separação; purificação; uso de aditivos no caldo fermentativo; desenvolvimento de equipamentos como dispositivos de evaporação, tanque de armazenamento, fermentadores, sopradores, aparelhos de troca iônica. A bactéria do gênero *Lactobacillus* é o microrganismo empregado nos processos descritos acima.
- University of Shanghai Jiaotong (9 famílias de patentes): bactérias (e.g. *Bacillus*, *Klebsiella*) modificadas pela introdução de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados para *Bacillus*.
- Jiangnan University (9 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em leveduras e bactérias; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados leveduras. Alguns dos microrganismos mais recorrentes nos documentos recuperados foram *S. cerevisiae*, *Corynebacterium sp.*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* e *Aspergillus niger*.
- University of Florida – UF Research (8 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias, fungos e leveduras; genes que codificam enzimas ou proenzimas oxidoredutases agindo sobre grupos CHO_H como doadores; introdução de material genético exógeno usando vetores e utilização de hospedeiros para os mesmos; regulação

da expressão. Os microrganismos mais recorrentes são *E.coli* e *Enterobacter asburiae*. Alguns documentos tratam de biomassa lignocelulósica como fonte de carbono para o processo.

- Direvo (8 famílias de patentes): mesma estratégia discutida e descrita anteriormente para o ácido acético. Além da biomassa lignocelulósica, os documentos de patentes também abordam o uso de biomassa algal como substrato para as bactérias.
- East China University of Science and Technology (7 famílias de patentes): aparelhos para enzimologia ou microbiologia com meios de agitação, incluindo controle responsivo à condição do meio ou ao tempo, por exemplo, fermentadores automaticamente controlados; engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno, que codifica enzimas da classe oxidoredutase, em leveduras e bactérias; introdução de material genético exógeno usando vetores; hospedeiros para os mesmos. As bactérias mais empregadas com esse fim são *E. coli*; *Lactobacillus sp.* e *Serratia marcescens*. O tratamento e o uso de materiais lignocelulósicos também compõem o conjunto de famílias de patentes.
- Kyushu University (6 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante de bactérias; seus meios de cultura. Os organismos utilizados para transformar glicose, hemicelulose, celulose e glicerol no ácido são principalmente do gênero *Clostridium sp.* e da espécie *Lactobacillus pentosus*.
- Hyundai (6 famílias de patentes): bactérias (e.g. *E.coli*; *Lactobacillus sp.*) e seus meios de cultura; *design* de fermentadores, de unidades de filtração de microrganismos e unidades de absorção de ácido láctico. No processo de separação do ácido, além do uso de carvão ativado para removê-lo do meio, a polimerização para a retirada de polilactídeo é outro recurso empregado. Pedidos concentram-se na produção do isômero D(+) do ácido láctico.
- Daesang (6 famílias de patentes): bactérias, seus meios de cultura; preparação de organismos modificados sem introdução de materiais genéticos exógenos; processos de seleção para os organismos modificados; processos de separação e purificação do ácido do caldo fermentativo. O gênero *Lactobacillus* é alvo dessas pesquisas, especificamente as bactérias *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus coryniformis*, capazes de produzir o ácido enantiomericamente puro. As fontes de biomassa de partida permanecem o amido ou a glicose.
- Daiso Chemical (6 famílias de patentes): propõe melhorias no processo fermentativo, como a alteração na fonte de nitrogênio de proteína de peixe e o uso de hidróxido de sódio ou de amônia como agente neutralizante. O ácido D-lático geralmente é o produto almejado nesses documentos e o gênero *Lactobacillus* o organismo fermentador.

- University of South China (5 famílias de patentes): bactérias (e.g. *Clostridium*, *Lactobacillus casei*) modificadas pela introdução de material genético exógeno; pré-tratamento, por concentração, evaporação ou secagem de resíduos de alimentos (frutas, vegetais, carne, castanhas ou sementes) como material de partida para a bioconversão.
- Institute of Nuclear Energy Research - INER (5 famílias de patentes): bactérias dos gêneros *Lactobacillus paracasei*, *Enterococcus faecalis* e seus meios de cultura; processos de separação e purificação por destilação ou por tratamento originando modificação química do ácido. Materiais lignocelulósicos são os substratos preferenciais, pré-tratados antes de serem submetidos à fermentação.
- DuPont-Danisco (5 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida para o ácido glucônico.
- Mitsui (5 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante com a introdução em bactérias, (e.g. *E. coli*) de material genético exógeno para expressão de enzimas como oxidorredutases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*. Além da glicose, glicerol e sacarose são exemplos de substratos para a fermentação dessas bactérias, com o intuito de obter os isômeros D ou L do ácido puros.
- Cargill (4 famílias de patentes): vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a leveduras, como a *Issatchenkia orientalis* ou a *Pichia fermentans*, partindo predominantemente de amido. Associadas à modificação genética, as famílias de patentes analisadas demonstram forte associação com processos, por isso geralmente esses documentos aliam a transformação genética aos ajustes no processo para aprimoramento da conversão do carboidrato em ácido.
- CJ CheilJedang (4 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material exógeno que codifica enzimas em leveduras e bactérias, como as oxidorredutases e liases. Os gêneros de microrganismos mais empregados para essa finalidade são *Saccharomyces* e *Lactobacillus*. O interesse é na produção dos estereoisômeros D ou L do ácido láctico.
- Kirin (4 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante com a introdução de material genético exógeno que codifica enzimas, como as oxidoreductase, em leveduras; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros eucariotos; ajustes das condições do meio de cultura. Algumas linhagens de *Candida utilis* e de *Candida boidinii* são os alvos dessas transformações.

- Kao Corporation (5 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para o ácido fumárico. Além disso, propõe processos de utilização de biomassa lignocelulósica como substrato para o processo fermentativo.
- Sinopec (4 famílias de patentes): combina cepas dos gêneros *Lactobacillus* (e.g. *L. casei*), *Bacillus* ou *Streptococcus* do CGMCC e composições diferenciadas de solução nutritiva do meio de cultura; propõe formas distintas de adição de nutrientes, substratos e enzimas ao meio reacional; reatores do tipo coluna; processos de filtração e separação do ácido do meio fermentativo. O amido de milho é o principal insumo para esses processos.
- Codexis (4 famílias de patentes): mesma estratégia descrita e discutida para o ácido fumárico.
- Mascoma (4 famílias de patentes): engenharia genética de bactérias (e.g. *Clostridium*) para codificação de enzimas das classes hidrolases, que agem sobre compostos de glicosila ou sobre ligações beta-1,4-glicosídicas; assim como as classes de transferases, hidrolases e isomerases; processos que utilizam celulose ou seus hidrolisados, ou meios de cultura que os contêm.
- Qteros (4 famílias de patentes): bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno; hidrolases agindo sobre ligações beta-1, 4-glicosídicas. O gênero *Clostridium* é o mais empregado com esse propósito, especialmente a espécie *Clostridium phytofermentans*. O substrato para a fermentação é proveniente da biomassa lignocelulósica, provedora da glicose e pentoses empregadas na fermentação.
- Shandong University (4 famílias de patentes): bactérias, fungos e leveduras modificadas pela introdução de material genético exógeno; enzimas da classe das isomerases; introdução estável de DNA exógeno no cromossomo; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros para modificação genética; regulação da expressão gênica. Alguns dos organismos usados para os propósitos citados são *E. coli*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas* e *Saccharomyces*. Pó de mandioca e pentoses são os substratos mais comumente empregados.
- University of California (4 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante com a introdução de material genético exógeno em bactérias (e.g. *E. coli*); enzimas das classes oxidoredutase e transferases; introdução de DNA exógeno no cromossomo; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*.
- Tsinghua University (4 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em bactérias de material genético exógeno; fragmentos de DNA ou RNA; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de

hospedeiros para modificação genética; regulação da expressão gênica. As bactérias usadas para essas finalidades são dos gêneros *Klebsiella*, *Bacillus*, *Salmonella* e *Serratia*, ou das espécies *Escherichia coli* e *Lactobacillus plantarum*. Os substratos são o glicerol, a palha de trigo, o milho e o arroz.

- Hefei University of Technology (4 famílias de patentes): processos de fermentação, aparelhos para enzimologia ou microbiologia; uso de aditivos para o meio fermentativo; separação e purificação do ácido. O gênero *Rhizopus* é um dos usados nesses processos e a palha de milho o substrato de partida.
- Taizhou University (4 famílias de patentes): produção de xaropes de glicose obtidos por sacarificação de matérias celulósicas, como bambu; processos fermentativos empregando *Rhizopus*.
- Donghua University (4 famílias de patentes): tratamento anaeróbico de lamas e lodos para uso como fonte de matéria-prima na produção do ácido por bioconversão.
- Qingdao Institute of Bioenergy & Bioprocess Technology (4 famílias de patentes): bactérias (e.g. *Klebsiella*; *Lactobacillus casei*) modificadas geneticamente; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a esses hospedeiros procaríotos.
- Nanjing Forestry University (4 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em fungos, leveduras e bactérias de material genético exógeno, que codificam enzimas do tipo hidrolase. *Bacillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, são alguns dos gêneros empregados com esse fim. Os substratos são resíduos lignocelulósicos de milho e glicerol.
- Korea Institute of Bioscience and Biotechnology - KRIBB (4 famílias de patentes): vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a leveduras; genes que codificam enzimas ou proenzimas das classes oxidoredutases; engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante; preparação de mutantes sem introdução de materiais genéticos exógenos processos de seleção para os mesmos; leveduras e bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno; processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas, ácidos nucleicos ou microrganismos envolvendo ácidos nucleicos. Os organismos que compõem os exemplos das tecnologias descritas são ambos *Kluyveromyces marxianus* e *Pichia kudriavzevii* e o glicerol é um dos substratos mais recorrentes.

B.2.1.15: Ácido L-málico (213 famílias de patentes)

- Royal DSM N.V (24 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para o ácido fumárico.

- Jiangnan University (18 famílias de patentes): bactérias, fungos e leveduras modificados pela introdução de material genético exógeno que codificam enzimas ou proenzimas das classes oxidoredutases ou liases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli* ou leveduras; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros para vetores; regulação da expressão de vetores. *E. coli* é a bactéria mais empregada com esse fim e *Aspergillus oryzae* e *A. niger*, os fungos. Os substratos para esses processos fermentativos são etanol, ácido cítrico e glicose.
- Novozymes (13 famílias de patentes): peptídeos tendo mais de 20 aminoácidos de *Aspergillus* ou de fungos filamentosos; engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante bactérias, fungos e leveduras modificados pela introdução de material genético exógeno; genes que codificam proteínas microbianas; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros fungos; enzimas oxidoredutases; separação e recuperação de ácido dicarboxílico (de preferência o ácido málico), submetendo uma solução aquosa compreendendo sal de ácido dicarboxílico à eletrodialise de membrana bipolar para converter o sal em ácido livre.
- Nanjing University (9 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em bactérias de material genético exógeno, que codifica enzimas da classe das oxidoredutases; sequências de DNA que codificam proteínas de fusão; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a *E. coli*. De fato, *E. coli* e *Rhizopus oryzae* são os exemplos mais recorrentes de organismos geneticamente modificados, com o objetivo de metabolizar xilose e glicerol.
- Archer Daniels Midland (7 famílias de patentes): mesma estratégia à discutida e apresentada anteriormente para o ácido fumárico.
- Bioamber (7 famílias de patentes): genes que codificam enzimas ou proenzimas como as das classes oxidoredutases, liases e transferases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a leveduras; leveduras modificadas pela introdução de material genético exógeno; peptídeos de *S. cerevisiae* contendo mais de 20 aminoácidos.
- BASF (7 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno que codificam proteínas microbianas ou enzimas das classes oxidoredutase, transferases, liases, em bactérias, fungos, leveduras; introdução de material genético exógeno usando vetores, utilização de hospedeiros para os mesmos; regulação da expressão gênica; métodos gerais para preparação do vetor para sua introdução na célula ou para a seleção do hospedeiro que contém o vetor; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados hospedeiros procariotos como *E. coli*.

Além da *E. coli*, bactérias do gênero *Pastorella* também são empregadas com esse intuito. O glicerol é um dos substratos envolvidos na transformação até o ácido.

- University of Florida – UF Research (6 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias, leveduras e fungos; genes que codificam enzimas ou proenzimas da classe oxidorreductases; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros para os vetores; regulação da expressão gênica; processos que utilizaram, ou meios de cultura que contêm, celulose ou seus hidrolisados. Entre os organismos recorrentes e mais modificados geneticamente estão *E. coli* e *Klebsiella oxytoca*.
- Ajinomoto (5 famílias de patentes): mesma estratégia descrita anteriormente para o ácido fumárico.
- Kao Corporation (5 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para o ácido fumárico.
- Codexis (4 famílias de patente): mesma estratégia à descrita e discutida para o ácido fumárico.
- Rice University (4 famílias de patentes): bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*; enzimas das classes oxidorreductases, transferases, liases e isomerases. Embora o ácido málico esteja contido em uma lista extensa como metabólito do microrganismo geneticamente modificado, não é um dos produtos principais como o ácido succínico.

B.2.1.16: Ácido Propiônico (154 famílias de patentes)

- Coskata (10 famílias de patentes) e Synata Bio (5 famílias de patentes): mesma estratégia apresentada anteriormente para os ácidos acético e butírico.
- Corbion (7 famílias de patentes): aparelhos para enzimologia ou microbiologia, mais especificamente para a separação de sedimentos com auxílio da força centrífuga por meio do uso de hidrociclone. O uso do glicerol como fonte de carbono é recorrente para os processos fermentativos associados a este ácido.
- Shenyang Kinetika Biotec (4 famílias de patentes): modificações em processos bacterianos de produção do ácido. Os recursos envolvem especialmente a alteração de nutrientes no meio de cultura, a saber: sais de potássio, soja em pó e glicerol, para otimização da fermentação pela bactéria *Propionibacterium*.
- Jiangnan University (8 famílias de patentes): bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno para expressar enzimas oxidorreductase; introdução de material

genético exógeno usando vetores; hospedeiros para modificação genética; regulação da expressão do material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procariotos, especialmente bactérias do gênero *Propionibacterium*, a exemplo de *P. jensenii* e *P. acidipropionici*. Adaptações no meio de cultura, com adição de arginina ou ácido aspártico, por exemplo.

- Tongji University (6 famílias de patentes): estratégia semelhante à apresentada para o ácido acético, tanto no sentido do tratamento biológico de água, águas residuais, ou esgotos por microrganismos, quanto dos recursos aditivos para tornar o meio mais propício para a fermentação. Para o ácido propiônico, contudo, empregam-se bactérias especialmente do gênero *Propionibacterium*, para esta finalidade.
- Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences (4 famílias de patentes): aparelhos para enzimologia ou microbiologia para promover fermentação bacteriana semicontínua; processo de separação ou purificação por meio de membranas; melhoria na fermentação de substratos em geral para obter o ácido.

B.2.1.17: Ácido Succínico (430 patentes no período)

- Nanjing University (53 famílias de patentes): bactérias (e.g. *E. coli* ou *Corynebacterium*) modificadas pela introdução de material genético exógeno; tratamento de microrganismos ou enzimas com energia elétrica; preparação de mutantes sem introdução de materiais genéticos exógenos; processos de seleção para os mesmos; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros para a modificação genética; regulação da expressão gênica; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*. Muitas dessas tecnologias visam promover o consumo de resíduos como fonte de carbono e nitrogênio, sejam eles lignocelulósicos ou resíduos celulares, respectivamente. Além disso, as patentes associadas descrevem a adição de outros ingredientes ao processo para aprimoramento do processo fermentativo, a exemplo de agentes tensoativos, de dióxido de carbono e de niacina.
- Royal DSM N.V (30 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante de fungos, leveduras e bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno, que codifica enzimas ou proenzimas da classe das liases, oxidorreduases, transferases, hidrolases e glicose isomerases. *S. cerevisiae* é a levedura predominantemente modificada, utilizando como substrato para a fermentação resíduos lignocelulósicos, especialmente a mistura de pentoses (xilose e arabinose).
- Jiangnan University (19 famílias de patentes): bactérias e leveduras modificadas pela introdução de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procariotos ou para leveduras em geral.

Actinomyces, *Actinobacillus*, *Aspergillus*, *Corynebacterium* e *Saccharomyces* são alguns exemplos de gêneros empregados na modificação genética. Processos de separação e purificação por tratamento sólido-líquido como, por exemplo, a quimisorção, também são propostos, a exemplo da absorção e extração do ácido succínico usando carvão ativado; coluna de separação; imobilização do microrganismo para promover a fermentação contínua. Os substratos de partida para a transformação são os resíduos da fermentação de dextrana, o bagaço de cana e o xarope de palha de hidrólise de hexose e pentose.

- Mitsubishi (18 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em bactérias (e.g. *E. coli*, *Actinobacillus*, *Brevibacterium*, *Corynebacterium*) de material genético exógeno; ajustes no meio fermentativo; processos de separação por cristalização. Substrato geralmente é sacarose, porém o dióxido de carbono é usado para suplementar o meio de fermentativo. Durante a separação, utiliza-se de catalisador químico para hidrogenação e separação do ácido succínico.
- BASF (15 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias, fungos e leveduras, para codificarem proteínas microbianas ou enzimas das classes das oxidorreductase e transferase; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procariotos, como *E. coli*; peptídeos tendo mais de 20 aminoácidos. Além da *E. coli*, bactérias dos gêneros *Pasteurella* e *Basfia*, especificamente a espécie *B. succiniciproducens*, são usadas para a produção do ácido e para o consumo de glicerol, entre outras fontes de carbono.
- Corbion (11 famílias de patentes): preparação de sais do ácido, por conversão dos ácidos ou seus sais, com a mesma parte de ácido carboxílico; separação e purificação por tratamento originando modificação química ou por alteração do estado físico; tratamento com compostos de magnésio, seguida da decomposição térmica do cloreto de magnésio resultante para a obtenção do ácido.
- Ajinomoto (11 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno para expressão de enzimas em bactérias; peptídeos provenientes de bactérias *Escherichia* tendo mais de 20 aminoácidos. As bactérias utilizadas nos processos em questão pertencem aos gêneros *Escherichia*, *Enterobacter*, *Raoultella*, *Klebsiella* e *Pantoea*. Além disso, a empresa apresenta métodos de extração da bactéria do meio reacional e de suplementação no meio com dióxido de carbono.

- Corbion (11 famílias de patentes): processos de separação e purificação por cristalização, como por exemplo a preparação de carboxilato de magnésio, seguida da adição de HCl no meio até a precipitação de $MgCl_2$; separação por hidrociclone; processos de eletrodialise.
- Myriant (10 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno que codifica enzimas ou proenzimas das classes transferases, liases e oxidoredutases, em bactérias, fungos e leveduras; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procariotos diferentes de *E. coli*, como *Corynebacterium glutamicum*, *Brevibacterium flavum*, *Mannheimia succiniproducens* e *Anaerobiospirillum succiniproducens*; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*. Dentre as leveduras, os gêneros *Kluyveromyces*, *Issatchenkia*, *Candida* e *Pichia* são os mais empregados. Em termos de processo, busca-se tanto o consumo simultâneo de glicose e xilose como substrato, quanto condições micro-oxigenadas de síntese.
- Samsung Electronics (10 famílias de patentes): bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno que codifica oxidoredutases, transferases e liases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados para *Corynebacterium*. Alguns dos efeitos dessas modificações são o aumento do consumo de glicose, maior rendimento na produção do ácido ou o aumento da tolerância da célula microbiana ao ácido.
- Bioamber (9 famílias de patentes): leveduras, seus meios de cultura; genes que codificam enzimas ou proenzimas das classes oxidoredutases e liases; separação ou purificação do ácido por destilação azeotrópica, por tratamento sólido-líquido, por quimisorção; preparação de sais de ácidos carboxílicos por conversão dos ácidos, ou seus sais, em sais com a mesma parte de ácido carboxílico.
- Rice University (9 famílias de patentes): bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*; enzimas das classes oxidoredutases, transferases, hidrolases e liases. Ajustes em processos também são propostos, a exemplo da aclimação do microrganismo que é multiplicado em condições aeróbias e, gradualmente, é conduzido até o ambiente anaeróbico da fermentação.
- Toray (8 famílias de patentes): processos de separação, especialmente ultrafiltração, por alteração do estado físico, por cristalização; xaropes contendo glicose obtidos por sacarificação de matérias celulósicas.
- Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences (8 famílias de patentes): aparelhos para enzimologia ou microbiologia; processos que integram a unidade de fermentação e de separação por membrana, bactérias (e.g. *Lactobacillus*) e seus meios de

cultura; sistemas automatizados e contínuos de síntese e separação do ácido. Também são propostos processos a partir da hemicelulose da palha e de substância polissacarídica.

- Korea Institute of Science and Technology - KIST (7 famílias de patentes): preparação de mutantes sem introdução de materiais genéticos exógenos e processos de seleção para os mesmos; bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno que codifica enzimas como do tipo transferases; estimulação química do crescimento ou da atividade das bactérias pela adição de compostos químicos que não sejam fatores de crescimento essenciais (e.g. levoglucosan); vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a bactérias das espécies *Corynebacterium glutamicum* ou *Actinobacillus succinogenes*. Um dos objetivos propostos é o consumo simultâneo de diferentes fontes de carbono contidas no meio reacional, a exemplo da sacarose, do glicerol ou do CO₂.
- Tianjin Institute of Industrial Biotechnology (7 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias (e.g. *E. coli*); genes que codificam enzimas ou proenzimas, como as oxidoredutases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*.
- University of Florida – UF Research (7 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias (e.g. *Escherichia*, *Klebsiella*), fungos e leveduras (e.g. *Saccharomyces*); introdução de material genético exógeno usando vetores e utilização de hospedeiros para os mesmos; regulação da expressão gênica; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*; enzimas das classes oxidoredutases e liases; compostos contendo duas ou mais unidades mononucleotídicas tendo grupos fosfato ou polifosfato separados, ligados por radicais sacarídeos de grupos nucleosídeos, com desoxirribosila como radical sacarídeo; processos que utilizaram, ou meios de cultura que contêm, celulose ou seus hidrolisados. Os pedidos estão vinculados predominantemente à produção do etanol, que parece ser o produto principal do processo.
- Roquette Frères (7 famílias de patentes): há enfoque no processo produtivo: controle de valor de pH, suplementação com CO₂ ou O₂, nutrientes do meio de cultura e a conversão de succinato em ácido succínico são as bases reivindicadas nos documentos.
- Sinopec (7 famílias de patentes): além da estratégia de melhorias no processo descritas anteriormente para o ácido láctico, acrescenta-se a modificação de bactérias (e.g. *E. coli*) pela introdução de material genético exógeno e do uso de material lignocelulósico hidrolisado como substrato para compor o meio fermentativo.
- Guangxi Academy of Sciences (6 famílias de patentes): bactérias (e.g. *Actinobacillus succinogenes*) modificadas pela introdução de material genético exógeno; vetores ou

sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procariotos diferentes de *E. coli*; uso de xilose e glicerol como substratos; ajustes nos processos a partir de caldo de cana, por meio da adição de fontes diferenciadas de nitrogênio, sais inorgânicos e tampões.

- Shandong University (6 famílias de patentes): bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno usando vetores e utilização de hospedeiros para os mesmos; regulação da expressão gênica; linhagens de *Escherichia coli* para a produção do ácido por fermentação, tanto em condições de baixo teor de oxigênio quanto para fermentação aeróbia-microaeróbica-anaeróbica; produção simultânea do ácido succínico e polihidroxibutirato utilizando xilose, glicerol ou ácidos graxos C8-C18 como substratos.
- Riken (5 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em cianobactérias, para torná-las aptas a consumirem xilose como substrato. Além das algas geneticamente modificadas, a empresa propõe o uso da alga *Euglena* de tipo selvagem sob condições deficientes de nitrogênio, incubando o produto cultivado.
- Toyota (5 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para o ácido acético.
- Cargill (5 famílias de patentes): genes que codificam enzimas ou proenzimas das classes das oxidoredutases e liases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a leveduras, como a *Issatchenkia orientalis* ou a *Pichia fermentans*.
- ThyssenKrupp (4 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para os ácidos fumárico e itacônico.
- Kao Corporation (4 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para o ácido fumárico.
- University of Georgia (4 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida anteriormente para o ácido fumárico.
- Codexis (4 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida para os ácidos fumárico, láctico, málico e succínico.
- Genetika (4 famílias de patentes): leveduras e bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno; *Yarrowia lipolytica* com um nível reduzido de atividade enzimática de succinato desidrogenase; *E. coli* contendo genes que codificam as enzimas do complexo NAD + redutor de piruvato desidrogenase.

B.2.1.18: Ácido L-tartárico (34 famílias de patentes)

- Bioking Biochemical (6 famílias de patentes) e a Baojing Biological (5 famílias de patentes): empresas parceiras, com a estratégia está no uso de são bactérias, fungos e leveduras modificados pela introdução de material genético exógeno; genes que codificam enzimas ou proenzimas enzimas da classe hidrolases; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros; regulação da expressão gênica. Entre os microrganismos mais recorrentes submetidos à modificação genética tem-se *E. coli*, *Klebsiella* e *Bordatella*.

B.2.1.19: Ácido valérico (21 famílias de patentes)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais famílias de patentes no período.

B.2.2: Grupo 2

B.2.2.1: Ácido Acrílico (59 famílias de patentes)

- Royal DSM N.V (15 famílias de patentes): mesma estratégia discutida anteriormente para os ácidos acético, cítrico e láctico.
- Codexis (6 famílias de patentes): mesma estratégia apresentada anteriormente para os ácidos fumárico, láctico, málico e succínico.

B.2.2.2: Ácido Adípico (49 famílias de patentes)

- Genomatica (9 famílias de patentes): bactérias, fungos e leveduras modificados pela introdução de material genético exógeno; genes que codificam enzimas ou proenzimas das classes oxidorreduases, transferases, hidrolases e liases.
- Verdezyne (5 famílias de patentes): vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procariotos diferentes de *E. coli* ou de leveduras (e.g. *Candida*); leveduras modificadas pela introdução de material genético exógeno; enzimas da classe oxidorreduase; compostos contendo duas ou mais unidades mononucleotídicas contendo grupos fosfato ou polifosfato separados, ligados por radicais sacarídeos de grupos nucleosídeos; processos gerais para preparação de peptídeos. Ácido oleico proveniente de óleos de soja e de palma de óleo são usados como substratos para o processo fermentativo.

B.2.2.3: Ácido Fórmico (21 famílias de patentes)

- Kwangwoon University (4 famílias de patentes): o desenvolvimento de bactérias modificadas geneticamente por material exógeno; estimulação química do crescimento ou de sua atividade pela adição de compostos químicos que não sejam fatores de crescimento essenciais; genes que codificam enzimas ou proenzimas da classe oxidorreductase; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros e regulação da expressão gênica. A fonte de carbono inicial é o dióxido de carbono, que é reduzido utilizando uma aplicação de potencial no meio como fonte de elétrons. Bactérias metilotróficas, como *E. coli*, modificadas geneticamente produzem o ácido. Alternativamente, bactérias *Shewanella oneidensis*, *Ancylobacter aquaticus*, *Moraxella* sp., *Paracoccus* sp. e *Thiobacillus* sp. realizam o processo redutor até o ácido diretamente.

B.2.2.4: Ácido Maleico (20 famílias de patentes)

- Royal DSM N.V (4 famílias de patentes): mesma estratégia à discutida para os ácidos acético, cítrico, láctico e acrílico.

B.2.2.5: Ácido Metacrílico (17 famílias de patentes)

- Genomatica (4 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias, fungos e leveduras; enzimas: transferases.

B.2.3: Grupo 3

B.2.3.1: Ácido 2-cetoglutárico (64 famílias de patentes)

- Jiangnan University (21 famílias de patentes): leveduras e bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno, que codificam enzimas ou proenzimas das classes oxidorreductase e liase; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*; sequências de DNA que codificam proteínas de fusão. Entre as espécies reivindicadas por participarem dos processos estão as *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Yarrowia lipolytica*, *Torulopsis glabrata*, *Rhodococcus opacus* e *Diallo lipolytica*.
- Shandong Minqiang Biotechnology (6 famílias de patentes): ajustes na composição do meio fermentativo de bactérias (e.g. *Streptomyces*); processos de separação e purificação do ácido no caldo fermentativo por filtração, tratamento sólido-líquido ou por quimissorção em resina.

- Tianjin University of Science Technology (4 famílias de patentes): preparação de sais de ácidos carboxílicos por conversão dos ácidos, ou de seus sais, em sais com a mesma parte de ácido carboxílico; processos de separação e purificação do ácido contido no caldo fermentativo; uso de aditivos para compor o meio de cultura; fungos e bactérias (e.g. *Corynebacterium*) modificadas pela introdução de material genético exógeno.

B.2.3.2: Ácido 2,5-FDCA (15 famílias de patentes)

- Corbion (5 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno que codifica enzimas ou proenzimas do tipo oxidorreductase, em bactérias, fungos e leveduras; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros; regulação da expressão gênica. Os substratos sobre os quais atuam os microrganismos são furânicos, obtidos por síntese química a partir de hexoses.

B.2.3.3: Ácido Glicérico (13 famílias de patentes)

- National Institute of Advanced Industrial Science and Technology – AIST (4 famílias de patentes): uso de bactérias dos gêneros *Acetobacter*, *Serratia* sp., *Pseudomonas* ou *Gluconacetobacter* capazes de produzir ácido D-glicérico ou L-glicérico em meio de cultura contendo glicerol.

B.2.3.4: Ácido 4-HB (29 famílias de patentes)

- Genomatica (9 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante em bactérias, fungos e leveduras, modificados pela introdução de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros eucariotos, tanto leveduras quanto *E. coli*; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros; regulação da expressão gênica; propagação de células individuais ou de células em suspensão; enzimas das classes oxidorreductase, transferases, hidrolases e liases. O microrganismo preferencial para a transformação e para o processo fermentativo é a bactéria da espécie *E. coli*.
- Samsung Electronics (6 famílias de patentes): bactérias modificadas pela introdução de material genético exógeno que codificam enzimas ou proenzimas, como por exemplo as oxidoreductases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a hospedeiros procariotos, como o *Corynebacterium*.

B.2.3.5: Ácido 3-HP (157 famílias de patentes)

- OPX Bio – adquirida pela Cargill (14 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução em bactéria de material genético

exógeno; genes que codificam enzimas ou proenzimas da classe oxidoreductase; introdução de material genético exógeno usando vetores; utilização de hospedeiros, vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli* ou outros procariotos; processos de extração do ácido do caldo fermentativo. Os títulos e resumos dos documentos revelam grande convergência com a produção do ácido acrílico, que é o objetivo da produção do ácido 3-HP.

- DuPont (12 famílias de patentes): engenharia genética, por tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de material genético exógeno em bactérias (e.g. *Escherichia*); genes que codificam enzimas ou proenzimas das classes hidrolases, transferases; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*; peptídeos derivados de bactérias e contendo mais de 20 aminoácidos; xaropes contendo glicose e obtidos por sacarificação de matérias celulósicas; polpação de materiais contendo celulose com bases inorgânicas ou compostas de reação alcalina. Além do ácido 3-HP, o álcool 1,3-propanodiol também é um dos produtos desses processos.
- Novozymes (11 famílias de patentes): engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante com a introdução de material genético exógeno em leveduras (e.g. *Candida*); genes que codificam enzimas ou proenzimas das classes das transferases, oxidoreductases e liases; ajustes na composição do meio de cultivo; processos de extração do ácido do meio fermentativo por membranas de eletrodialise.
- Cargill (10 famílias de patentes): bactérias, fungos e leveduras modificados pela introdução de material genético exógeno; genes que codificam enzimas ou proenzimas das classes oxidoreductases; transferases, liases; sequências de DNA que codificam proteínas de fusão; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*; destilação a vácuo; adsorção seletiva caracterizado pelo mecanismo de separação envolvendo interação iônica, por exemplo, troca-iônica.
- Samsung Electronics (10 famílias de patentes): bactérias e leveduras modificadas pela introdução de material genético exógeno que codificam enzimas ou proenzimas como oxidoreductases, transferases e liases; introdução de material genético exógeno usando vetores, utilização de hospedeiros para os mesmos, regulação da expressão; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados à *E. coli*. Glicerol misturado ou não com glicose é usado no meio de cultura.
- Codexis (7 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida acima, para os ácidos fumárico, láctico, málico, succínico e acrílico.

- Nippon Shokubai (7 famílias de patentes): separação do ácido do meio com membranas ou por adsorção; processos integrados de fermentação e produção do ácido acrílico; engenharia genética por tecnologia do DNA recombinante.

B.2.3.6: Ácido Levulínico (10 famílias de patentes)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais famílias de patentes no período.

B.2.3.7: Ácido Mucônico (29 famílias de patentes)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais famílias de patentes no período.

B.2.3.8: Ácido Purúvico (88 famílias de patentes)

- Jiangnan University (17 famílias de patentes): leveduras modificadas pela introdução de material genético exógeno; vetores ou sistemas de expressão especialmente adaptados a leveduras; ajustes no meio fermentativo, especialmente por meio da adição de vitaminas e eletrólitos. As leveduras do gênero *Torolopsis*, em especial a *T. grabata* são as mais empregadas nesse processo.
- Toray (6 famílias de patentes): mesma estratégia à apresentada e discutida para o ácido succínico. A levedura *S. cerevisiae* é a mais comumente usada com esse propósito.
- University of Georgia (4 famílias de patentes): bactérias, leveduras e fungos modificados pela introdução de material genético exógeno; adaptação ou atenuação de células; processos para o isolamento, preparação ou purificação do DNA ou RNA. Ajuste do meio fermentativo para processos de consumo de biomassa lignocelulósica pré-tratada e combinação de células seletivas para diferentes tipos de sacarídeos.

B.3: Pesquisa Científica

B.3.1: Grupo 1

B.3.1.1: Ácido Acético (184 publicações científicas)

- Tongji University (8 publicações): produção de ácidos graxos de cadeia curta, entre eles o acético, a partir de águas residuais (esgoto e da indústria de cerveja); pré-tratamento desses insumos; mutação ou engenharia genética de cepas da família *Clostridiales* ou bactérias acetoacéticas; ajustes no meio fermentativo por meio de aditivos, controle de temperatura.
- Jiangnan University (7 publicações): otimização do processo de produção do vinagre, ajustes no meio fermentativo em termos de composição, controle do crescimento celular,

aeração; fermentação por multiespécies, monitoramento delas durante o processo fermentativo; produção de vinagres com aromas especiais.

- Universidad de Cordoba (6 publicações): modelagem matemática para otimização do processo de produção de vinagre; voltado para a indústria de alimentos e bebidas.
- Huagzhong Agricultural University (5 publicações): seleção de bactérias não geneticamente modificadas fermentadoras de ácido acético; produção de vinagre a partir de pitaia, arroz; coprodução de vinagre e hidrogênio molecular a partir de glicose, a partir do controle de pressão do reator.
- Kyoto University (5 publicações): efeito da adição do CO₂ e N₂ no processo fermentativo; uso de madeira de faia, cedro japonês, palma de nipa como fonte de sacarídeos para o processo fermentativo, bactérias do tipo *Clostridium thermoaceticum*, *C. termoacellum*, *Moorela thermoacética* são os organismos usados nos trabalhos.
- Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen – RWTHAachen University (4 publicações): controle de oxigênio molecular na produção do ácido; design de reatores.
- Universidade de La Rioja (4 publicações): modelagem matemática para identificação das melhores condições de aeração e ventilação para o processo fermentativo; produção de vinagre a partir de resíduos de cebola, prospecção e identificação taxonômica de bactérias acetoláticas para a produção do vinagre.

B.3.1.2: Ácido Ascórbico (13 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.1.3: Ácido Butírico (70 publicações)

- Zhejiang University (8 publicações), Ohio State University (7 publicações), South China University of Technology (4 publicações): reator de leito de fibra, biomassa lignocelulósica de cana de açúcar, palha de colza; imobilização de células, geralmente *Clostridium tyrobutyricum*, geneticamente modificadas, capazes de metabolizar xilose e glicose concomitantemente.
- Harbin Institute of Technology – HIT (7 publicações): uso de misturas de culturas para fermentação de biomassa, geralmente palha de arroz a ácido butírico, novas cepas de *Clostridium cadaveris*; misturas de diferentes culturas microbianas, provenientes de diferentes fontes (madeira podre, rúmen etc.).
- Korea Institute of Science & Technology - KIST (6 publicações) e Korea University (5 publicações): modificação genética de *C. tyrobutyricum*, *E. coli*, *Bacillus sp.* para

fermentação de substratos lignocelulósicos (e.g. madeira macia) e algas; co-cultivo do *C. tyrobutyricum* com *Bacillus*, imobilização da *C. tyrobutyricum*; pré-tratamento da biomassa lignocelulósica para torná-la menos tóxica aos organismos que promovem a fermentação.

B.3.1.4: Ácido Caproico (22 publicações)

- Cornell University (5 publicações): integração da produção de etanol e ácidos carboxílicos; melhorias em reatores; utilização de membranas para reter células; misturas de culturas, geralmente proveniente da produção de cerveja (de milho).
- Wageningen University (4 publicações): mistura de culturas microbianas; ajustes de micronutrientes e matérias primas de baixo custo (residuais); cepas capazes de alongar a cadeia do ácido acético usando etanol como doador de elétrons.

B.3.1.5: Ácido Cítrico (135 publicações)

- Agricultural University of Athens (7 publicações) e Univ. Patras (5 publicações): organismos não geneticamente modificados (e.g. *Y. lipolytica*); ajustes nas condições de processo fermentativo; uso de glicerol e água residual do processo de moagem de oliva como (co-) substratos.
- Wroclaw University of Environmental & Life Sciences (7 publicações): modificação genética de *Y. lipolytica*; uso de glicerol, xilose e a mistura deles com glicose; ajustes nas condições (aeração, agitação) de processo para essas cepas mutantes; processos de batelada alimentada e reciclo de células.
- University of Quebec (6 publicações) e Research and Development Institute for the Agri-environment - IRDA (5 publicações): uso de diferentes resíduos industriais (maçã, cerveja, lactosoro, amido) como substratos para a fermentação com *A. niger*; ajustes nos processos para otimização dessa fermentação.
- Abant Izzet Baysal University (5 publicações) e Hacettepe University (4 publicações): bactérias do gênero *Y. lipolytica* modificada geneticamente; meio fermentativo contendo mosto de uva e proteína do leite, suco de cenoura e subprodutos de aipo; ajustes no meio fermentativo (pH, temperatura, micronutrientes).
- Chinese Academy of Science (5 publicações): combinação de pirólise com fermentação; mutação genética de *A. niger* por irradiação de íons de carbono. Para a pirólise, utiliza-se palha de milho e a *A. niger* mutante amido de milho.

- Russian Academy of Sciences (5 publicações): prospecção de células naturais produtoras do ácido; mutação genética de *Y. lipolytica*; uso de óleo de colza e resíduos da produção do biodiesel (glicerol) como substratos.
- Aalborg University (4 publicações): modificação genética de *Aspergillus carbonarius* para aumento da produção do ácido cítrico; uso de xilose e glicose simultaneamente como substratos.
- Jiangnan University (4 publicações): combinação de culturas microbianas com efeito sinérgico na produção do ácido (e.g. coprodução de ácidos acético, propiônico os quais servem como substrato para a síntese do ácido cítrico); sacarificação e fermentação simultânea; processos de adsorção para remoção do ácido do meio fermentativo
- Technische Universität Dresden — TU Dresden (4 publicações): modificação genética de *Y. lipolytica*; investigação da composição do meio sobre a produção do ácido; automatização do processo por meio do uso de biossensores.

B.3.1.6: Ácido Fumárico (49 publicações científicas)

- Beijing University of Chemical Technology (6 publicações): processos de sacarificação da biomassa lignocelulósica (não especificada); prospecção de cepas de *Rhizopus arrhizus* capazes de fermentar esses sacarídeos, especialmente a xilose; além da xilose, glicerol e resíduos de grãos são usados como substratos; imobilização das células microbianas.
- Nanjing Tech University (6 publicações): mutação ou engenharia genética de microrganismos (e.g. *R. oryzae*, *Scheffersomyces stipitis*) para produção do ácido a partir de substratos como farelo de trigo, xilose e glicerol; ajustes na composição do meio fermentativo para favorecer a produção do ácido na presença de inibidores como furfural.
- Ohio State University (5 publicações): engenharia genética de *R. oryzae*; processos de separação do ácido por carvão ativado e resina de troca iônica.
- CO2 Solutions Inc (4 publicações) e University of Quebec (4 publicações): valorização de resíduos agroindustriais, a saber, da indústria de processamento da maçã, casca de ovos, sólidos da indústria de papel e celulose, da indústria de cerveja.
- Nanjing University of Technology (4 publicações): mutação de *R. oryzae* por exemplo por incidência de laser; processos de sacarificação e fermentação simultâneas; substratos amiláceos e lignocelulósicos são empregados para a obtenção do ácido.

B.3.1.7: Ácido Glicólico (8 publicações científicas)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.1.8: Ácido Glucárico (6 publicações científicas)

- Massachusetts Institute of Technology - MIT (5 publicações): *design* de proteína (ou enzimas) por métodos computacionais com maior atividade e especificidade; engenharia metabólica para modificar *E. coli* e *S. cerevisiae*, com esse mesmo intuito.

B.3.1.9: Ácido Glucônico (69 publicações científicas)

- East China University of Science & Technology (15 publicações) e Shandong Fuyang Biotech Co. (4 publicações): modelos cinéticos para a automação do processo fermentativo; ajustes no meio especialmente no que diz respeito à introdução de oxigênio molecular; avaliação de substratos variados, a exemplo de resíduos da indústria de processamento de camarão, palha de milho, resíduos da indústria de processamento de batata, amido; mutação de *G. oxydans*.

B.3.1.10: Ácido Glucurônico (24 publicações científicas)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.1.11: Ácido Isobutírico (13 publicações científicas)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.1.12: Ácido Isovalérico (15 publicações científicas)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.1.13: Ácido Itacônico (36 publicações científicas)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.1.14: Ácido Láctico (680 publicações científicas)

- Chinese Academy of Science (29 publicações): melhorias em processos de batelada alimentada; ajustes na composição de nutrientes do meio fermentativo; os microrganismos mais comumente empregados para esse fim são bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bacillus*; as matérias-primas provedoras dos insumos são de constituição lignocelulósica, cuja origem é palha de trigo, pó de mandioca, sabugo ou espiga de milho, resíduos de algodão e farelo de amendoim (como fonte de nitrogênio).
- Kyushu University (26 publicações): avaliação da bactéria do gênero *Enterococcus*, modificado geneticamente ou não, para a fermentação de diversos substratos, sendo a xilose o mais recorrente; em processos utilizam-se de recursos de micro-ondas, membrana de microfiltração e fermentação em batelada para otimizar além da xilose,

destacam-se pela recorrência o uso de resíduo doméstico como matéria-prima para o processo.

- Kobe University (18 publicações): modificação genética de bactérias do gênero *Lactobacillus* (e.g. *L. platarum*); aplicação de diferença de potencial elétrico para a promover incremento na produção do lactato; componentes do milho (amido, palha, talos) são empregados como insumos, assim como a xilose.
- Shanghai Jiao Tong University (17 publicações): modificação genética de organismos dos gêneros *Bacillus* e *Lactobacillus* para processar matérias-primas lignocelulósicas diversas, especialmente melão (de cana ou milho), resíduos de amendoim e resíduos de alimentos de refeitórios.
- Leibniz Institute for Agricultural Engineering and Bioeconomy (13 publicações): processos fermentativos, empregando *Lactobacillus sp.* ou *Bacillus coagulans* não modificados geneticamente; uso de resíduos de alimentos de restaurantes como fonte de matéria-prima para o processo.
- Al-Azhar University (12 publicações): cepas de bactérias do gênero *Enterococcus mundtii*, isoladas do meio ambiente; processos de fermentação contínua, em batelada; consumo de material lignocelulósico, especialmente xilose.
- Hubei University of Technology (12 publicações): engenharia genética de *E. coli* para consumo de xilose (misturada ou não com glicose).
- Univerisity of Science and Technology of Beijing (12 publicações): processos de pré-tratamento ou de fermentação de sacarificação e fermentação simultânea, adaptados para resíduos (de alimentos) domésticos e agroindustriais (beterraba, milho, soja).
- Jiangnan University (11 publicações): engenharia genética de *E.coli*, *Lactobacillus sp*; processos de sacarificação e fermentação simultâneas de glicerol, tubérculo de alcachofra de Jerusalém.
- Univesity of Florida (11 publicações): engenharia genética de *Bacillus coagulans* para torna-lo termotolerante; processos de sacarificação e fermentação simultâneas de pentoses e açúcares lignocelulósicos.
- Beijing University of Chemical Technology (10 publicações): processos de fermentação por batelada alimentada, com *Lactobacillus rhamnosus* e *Bacillus coagulans*; diversos substratos, especialmente farelo de arroz, farelo de tribo, suco de sorgo, água de maceração de milho.

- East China University of Science and Technology (10 publicações): processos de sacarificação e fermentação simultâneas empregando *Pediococcus acidilactici* ou *Lactobacillus paracasei*, modificados geneticamente; matérias-primas provenientes do milho (farelo, palha) pré-tratado são usadas como insumo.
- Nanjing Forestry University (10 publicações): processos de sacarificação e fermentação simultâneas por *B. coagulans* geneticamente modificados, a partir de insumos lignocelulósicos provenientes predominantemente de milho (talo, espiga e palha), sendo a xilose o principal substrato proveniente desses materiais empregados no processo.
- Shandong University (10 publicações): processos de sacarificação e fermentação simultâneas, batelada alimentada; pó de mandioca, hidrolisado enzimático de farelo de amendoim ou de espiga de milho são alguns dos insumos empregados na fermentação.
- University of Belgrade (10 publicações): resíduos líquidos e sólidos de destilaria são usados como insumos para processos de fermentação por batelada alimentada ou batelada simples, com cepas de *Lactobacillus* (e.g. *L. rhamnosus* ou *L. fermentum*).
- Agency for Science, Technology and Research – ALSTAR (9 publicações): hidrolisados de cachos vazios de óleo de palma e macroalgas e o hidrolisado desses materiais são fontes de celulose e/ou celulose e hemicelulose para o processo fermentativo por *Bacillus coagulans*.
- Chulalongkorn University – Chula (9 publicações): processo de fermentação em estado sólido; microrganismos, geralmente isolados do meio ambiente, imobilizados em matriz fibrosa (e.g. Luffa); modificação genética de *Rhizopus oryzae*.
- Dalian Polytech University (9 publicações): pré-tratamento enzimático de biomassa de milho (e.g. espiga de milho, palha de arroz, resíduo de papel) para fermentação subsequente.
- Nanjing Tech University (9 publicações): mutação e engenharia genética de *Sporolactobacillus inulinus*; ajustes na composição do meio, por meio da adição de nutrientes; açúcares para o meio fermentativo tem origem de farelo de trigo, farelo de algodão, espiga de milho.
- Wageningen University & Research – WUR (9 publicações): isolamento e triagem de cepas de *Geobacillus*, *Bacillus sp.* DSM, com tolerância a monóxido de carbono e coprodutos lignocelulósicos; bagaço de cana e palha de trigo são os insumos para esses processos.
- University of Novi Sad (8 publicações): uso de resíduos sólidos e líquidos de destilaria, associados ou não a açúcares provenientes de outras fontes de açúcar (e.g. beterraba,

trigo); imobilização do microrganismo *Lactobacillus sp.* (e.g. *L. fermentum* ou *L. Rhamnosus*) em zeólito.

- Agricultural Research Service – ARS/USDA (7 publicações): engenharia genética de *S. cerevisiae*; avaliação de bactérias isoladas de gêneros *Bifidobacterium*, *Megasphaera* como organismos fermentadores de hidrolisados de espiga de milho, em especial a xilose oriunda dessas matérias-primas.
- Beijing Forestry University (7 publicações): efeitos do furfural como inibidor da fermentação; processos de fermentação e sacarificação simultâneas para a produção tanto do etanol quanto ácido lático; pré-tratamento químico da biomassa lignocelulósica.
- Chonnam National University (7 publicações): uso de resíduos agrícolas (e.g. casca de caranguejo, resíduos de palma, soja, milho) como substrato ou fonte de insumos para o meio fermentativo.
- Kansas State University (7 publicações): sistemas de membrana cerâmicas para separação no biorreator; *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus brevis* e *L. platarum* são os organismos usados para fermentação de biomassas lignocelulósicas em geral, geralmente provenientes de milho ou sorgo.
- Ohio State University (7 publicações): processos de fermentação e sacarificação simultâneas; *R. oryzae*, *R. microsporus*, *L. rhamnosus* e *L. brevis* são os organismos usados nesses processos.
- Yeungnam University (7 publicações): *Enterococcus faecalis* e *Lactobacillus paracasei* isolados são empregados para fermentação de hidrolisados em geral; reciclagem celular.
- City University of Hong Kong (6 publicações): uso de resíduos de alimentos procedentes de restaurantes e padarias como fonte de glicose, frutose, nitrogênio; transgenia de bactérias; *B. coagulans*, *L. casei* Shirota, *Tharmonaerobacterium aotearoense*, *Streptococcus thermophilus* são os microrganismos empregados no processo.
- Council of Scientific and Industrial Research – CSIR (6 publicações): mutagênese de *L. delbrueckii* e *B. amiloliquefaciens*; águas residuais (e.g. vinhaça, melaço de soja) ou lignocelulósica (bagaço de mandioca) são alguns insumos empregados no processo.
- Khon Kaen University (6 publicações): prospecção de microrganismos em ambientes naturais (e.g. silagem), para fermentação de bagaço de cana e resíduo doméstico de alimentos.
- Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology – KRIBB (6 publicações): mutação e engenharia genética de leveduras (e.g. *Kluyveromyces marxianus*, *S. cerevisiae*),

expressando genes bacterianos; processos fermentativos usando *Lactobacillus paracasei* ou *Bacillus acidiciproductum*, a partir de resíduo de palma de dendê, alcachofra-de-jerusalém.

- Technical University of Denmark – DTU (6 publicações): análise de ciclo de vida; granulação de microrganismos; processos de separação do ácido láctico do meio
- Universiteit Stellenbosch (6 publicações): engenharia genética de *E. coli*; microrganismos isolados (e.g. *Sulfolobus solfataricus* ou *B. coagulans*); lignocelulose de cana de açúcar e misturas de glicerol e glicose são os substratos usados nesses processos.
- Universidade de Vigo (6 publicações): uso de hidrolisados de apara de videiras e resíduo de maçã como fontes de glicose para processos de sacarificação e fermentação simultâneas, empregando *Lactobacillus rhamnosus*, *L. patarum*.
- Bulgarian Academy of Science (5 publicações): compreensão das vias metabólicas de bactérias ácido-láticas (e.g. *L. paracasei* ou *L. lactis*), empregando amido como única fonte de carbono.
- Durban University of Technology – DUT (5 publicações): engenharia genética de *E. coli* para aumento de produção do ácido e para consumo de glicerol, proveniente da cadeia produtiva do biodiesel.
- Huazhong Agricultural University (5 publicações): processo de sacarificação e fermentação em batelada alimentada com *L. pentosus* ou *B. coagulans*; espiga de milho é a fonte de xilose, glicose e celobiose para esse processo.
- Korea Advanced Institute of Science and Technology – KAIST (5 publicações): preparo de grânulos microbianos; modelagem de fermentação; sequenciamento genético de microrganismos (e.g. *B. coagulans* e *L. fermentum*); processo de fermentação por batelada alimentada.
- National Institute of Advanced Industrial Science and Technology – AIST (5 publicações): modificação genética de *E. coli* e *Moorella thermoacetica*; processo de sacarificação e fermentação simultânea; matérias primas para os processos são arroz quebrado, glicose e frutose.
- National Institute of Technology Durgapur (5 publicações): processos fermentativos integrando membranas no biorreator; uso de caldo de cana como substrato.
- Northern Illinois University (5 publicações): modificação genética e metabólica de *E. coli*; mono e dissacarídeos são usados como substratos.

- South China University of Technology (5 publicações): modificação genética de *Thermoanaerobacterum aotearoense*; sacarificação e fermentação simultânea; uso de resíduos de alimento, biomassa lignocelulósica proveniente de trigo e arroz.
- Tianjin University of Science and Technology (5 publicações): modificação genética de *E. coli* para aumento de produção do ácido e consumo de glicerol; ajustes na composição do meio fermentativo para promover o aumento da expressão enzimática.
- Tokyo University of Agriculture – TAT (5 publicações): engenharia genética de *L. lactis*; prospecção de organismos no meio ambiente; xilose como substrato para o processo.
- Tottori University (5 publicações): uso de resíduos de alimentos, lixo urbano, biomassa de plantas aquáticas e gramíneas como matérias-primas para os processos de sacarificação e fermentação simultâneas; *B. coagulans*, *L. brevis*, *R. oligosporus* e *L. brevis* são alguns dos microrganismos, combinados ou não para o processo fermentativo.
- University of Georgia (5 publicações): linhagens de *E. coli*, modificadas por engenharia genética, capaz de metabolizar pentoses e hexoses de origem vegetal.
- University of Illinois (5 publicações): modificação genética de *E. coli* e *S. cerevisiae* para torna-las aptas a metabolizar xilose misturada ou não outro sacarídeos.
- Universiti Malaysia Perlis (5 publicações): avaliação de diferentes fontes de (mono)sacarídeos (e.g. sagu, seiva de troncos de palma de óleo, resíduo amiláceo de arroz); *Geobacillus stearothermophilus*, *Enterococcus faecium* e *Bacillus coagulans* são as bactérias usadas no processo.
- University of Science and Technology – UST (5 publicações): processos de culturas mistas; fermentação contínua; sacarificação e fermentação simultâneas; além da glicose, resíduos de cúrcuma e batata doce fresca são usados nos processos.
- Washington State University (5 publicações): processo de batelada alimentada, fermentação contínua; integração de membrana no processo; insumos usados no processo são batata, pentoses, hidrolisado de talo de milho.
- Budapest University of Technology and Economics – Műegyetem (4 publicações): processos fermentativos que empregam predominantemente amido de trigo, obtido após a separação do glúten, e suco de sorgo; bactérias do gênero *Lactobacillus* são empregadas neste trabalho.
- Central Tuber Crops Research Institute – ICAR (4 publicações): processo de fermentação em estado semissólido, empregando farinha de batata doce e resíduo fibroso de mandioca.

- Chiang Mai University (4 publicações): uso de matérias primas amiláceas, mandioca ou água de lavagem de arroz, como insumo de partida para o processo fermentativo; bactérias ácido lácticas aminolíticas, como por exemplo, *Lactobacillus rhamnosus* e *L. plantarum* são os organismos usados para o processo fermentativo.
- Chongqing University (4 publicações): processos de separação de fase sólida empregando membranas de microfiltração; resina de adsorção para recuperação do ácido; fermentação em batelada; além do amido hidrolisado, o resíduo de extrato de tabaco tem sido avaliado como meio de pré-cultura para aumento de consumo de xilose.
- Dalian University of Technology (4 publicações): processo de sacarificação e fermentação simultâneos; uso de resíduos de milho e arroz como fonte de substrato para fermentação.
- Harbin Institute of Technology – HIT (4 publicações): uso de resíduos agroindustriais na fermentação (melaço de beterraba, resíduos de alimento, palha de milho); processo de fermentação em estado sólido; sacarificação e fermentação simultâneas.
- Hefei University of Technology (4 publicações): fermentação semicontínua; *R. oryzae* modificado geneticamente por radiação; farelo de trigo é um dos recursos renováveis empregados.
- Jilin Agricultural University (4 publicações): mutação de *Lactobacillus rhamnosus*; uso de resíduos de milho (espiga, licor de maceração).
- Kasetsart University (4 publicações): triagem de fungos isolados do ambiente natural, pertencente ao gênero *Rhizopus*; pré-tratamento de bagaço de cana e amido de mandioca liquefeito são algumas fontes dos substratos empregados na fermentação.
- King Saud University (4 publicações): fermentação em batelada empregando *Lactobacillus rhamnosus* ou *L. casei*; biomassa empregada é suco de tâmara arábica ou gramíneas.
- Korea Research Institute of Chemical Technology (4 publicações): processo de sacarificação e fermentação simultânea por co-cultura de *L. paracasei* e *L. coryneformis*; uso de resíduos de palma de óleo (tronco) ou de cúrcuma no processo.
- Kyushu Institute of Technology (4 publicações): engenharia genética de *E. coli*; hidrolisado de macroalga como meio de fermentação.
- National University of Singapore – NUS (4 publicações): processos fermentativos de batelada alimentada em condições não estéreis, de detoxificação, sacarificação e co-fermentação simultâneas; tratamento por hidrólise ácida do cacho vazio de dendê; imobilização e isomerização de xilose.

- Norwegian University of Life Sciences – NMBU (4 publicações): processos enzimáticos e modificação genética de organismos; uso da biomassa lignocelulósica pré-tratada nos processos fermentativos.
- Okayama University (4 publicações): processo de sacarificação e fermentação simultâneos, fermentação termofílica; ajustes na composição do meio fermentativo; biomassas lignocelulósicas diversas (e.g. milho, plantas aquáticas).
- Seinan Jo Gakuin University (4 publicações): processos de produção contínua por microrganismos termotolerantes; modificação genética de *Enterococcus mundtii* para a produção do ácido láctico a partir de xilose; isolamento e caracterização de bactéria ácido-láctica.
- Seoul National University (4 publicações): mutação e engenharia genética de *S. cerevisiae* ou *K. marxianus*.
- Toyota Central R&D Labs (4 publicações): *S. cerevisiae* modificada por engenharia metabólica; imobilização da levedura; fermentação por batelada alimentada.
- University of Applied Sciences Mittelhessen (Technische Hochschule Mittelhessen) – THM (4 publicações): sistema de membranas em reator com *Bacillus coagulans* e controle de variáveis.
- Universidade Estadual de Campinas – Unicamp (4 publicações): modelagem cinética; seleção de cepas; fonte de insumo para o meio são melaço e hidrolisado de cana de açúcar.
- University of Minnesota (4 publicações): uso de biomassa lignocelulósica e esterco bovino (como fonte de carbono e nitrogênio).
- Universidad Nacional Autónoma de México (4 publicações): modificação genética de *E. coli* por engenharia metabólica; bagaço de cana, restos de alimento, palhada de milho e xilose são algumas das fontes de carbono empregadas.
- University of Patras (4 publicações): processo de fermentação estática por cultura mista de organismos pertencentes aos gêneros *Kluyveromyces*, *Lactobacillus*; resíduos da indústria de vinho e cervejarias.
- Zhengzhou University (4 publicações): identificação de microrganismos capazes de produzir o ácido; uso de biomassas lignocelulósicas diversas (espiga de milho, sorgo, palha de arroz, farelo de arroz).

B.3.1.15: Ácido Málico (20 publicações científicas)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.1.16: Ácido Propiônico (64 publicações científicas)

- Ohio State University (10 publicações): engenharia metabólica de *Propionicum acidipropionici*, *P. freudenreichii*; prospecção de bactérias no rumem; ajustes nas condições do meio (e.g. suplementação de dióxido de carbono ou glicerol combinado com glicose).
- China Academy of Science (8 publicações): modificação genética da *E. coli*; co-fementação da glicose e glicerol ou etanol). Além da *E. coli* geneticamente modificada, as leveduras *P. acidipropionici* e *Paludibacter jiangxiensis sp.* são usadas com esse propósito.
- Nanjing University of Technology (4 publicações): reator de leitor fixo, preparado com fibras naturais (e.g. bagaço de cana); ajustes no meio fermentativo; a bactéria *Propionibacter shermani* é o microrganismo usado com a essa finalidade.

B.3.1.17: Ácido Succínico (303 publicações no período)

- Nanjing University of Technology (49 publicações): engenharia genética especialmente de *E. coli*, *C. glutamicum*, *A. succinogenis*; mutação de *E. coli* utilizando plasma; ajustes no meio fermentativo para otimizar fermentação, como a imobilização do microrganismo, regulação do potencial redox, controle de valor pH, reutilização de células como fonte de nitrogênio, uso de amônia como elemento neutralizante, sacarificação e fermentação simultâneas, uso simultâneo de xilose e glicose como substratos. As fontes de matérias-primas para esses processos são bagaço de cana, palha de milho, licor de maceração de milho, pasta de saquê (“*sake lees*”).
- Chinese Academy of Science (28 publicações): engenharia genética de *E. coli*, *S. cerevisiae*, *Actinobacillus succinogenes*; modelagem e simulação; otimização de meio fermentativo; avaliação de diferentes biomassas como espiga ou palha de milho, resíduos de algodão macroalgas, água mãe de xilose (subproduto da produção do xilitol); pré-tratamento da biomassa com líquido iônico ou pirólise para obter bio-óleo; utilização de reatores multifases; adsorventes de troca iônica.
- Korea Advanced Institute of Science & Technology - KAIST (20 publicações): simulação, análise in sílico e modelagem para otimização de meio fermentativo; regulação e controle do potencial redox do meio; uso de bactérias do tipo *Mannheimia succiniciproducens*, *Actinobacillus succinogenes* e *Anaerobiospirillum succiniciproducens*; engenharia

metabólica dessas bactérias; como substratos avalia hidrolisado de levedura de cerveja, microalgas e glicerol.

- University of Pretoria (13 publicações): desenvolvimento de biofilmes, como biocatalisadores; processos contínuos de produção do ácido; *E. coli* e *A. succinogenis* são os principais organismos presentes nesse sistema; uso de glicose complementada com xilose e dióxido de carbono como substratos.
- Jiangnan University (12 publicações): processos contínuos de produção do ácido; imobilização do microrganismo; biorreator de leito de fibras; controle de valor de pH do meio; o microrganismo é *A. succinogenes*; as biomassas são bagaço de cana, palha de milho, grãos de destilaria à base de álcool, assim como água residual de dextrana e melão de cana.
- Technical University of Denmark (9 publicações): engenharia metabólica de *S. cerevisiae* e *Y. lipolytica*; como insumos do processo destacam-se Cannabis industrial, macroalgas, “Jerusalem antichoke”
- University of Florida (9 publicações): mutação e engenharia metabólica de *E. coli*; biomassa lignocelulósica; ajustes na composição do meio fermentativo em relação à composição de sais minerais.
- Universiti Teknologi Malaysia - UTM (9 publicações): modelagem in sílico; *E. coli* modificada geneticamente; biomassas do dendê (fronde, cachos vazios) e kenaf, glicerol associado à glicose também é um substrato avaliado.
- East China University of Science & Technology (8 publicações): modificação genética de *E. coli*; otimização do meio de cultura, especialmente em termos de aeração; substratos para o processo são sabugo de milho hidrolisado, amido de mandioca e acetato.
- Rice University (8 publicações): engenharia metabólica de *E. coli*; biorreator de multifases, processos de batelada alimentada; biomassas como carboidrato de soja, glicerol ou complementação do meio de cultivo; coprodução do ácido succínico e etanol.
- Shandong University (8 publicações): engenharia genética de *E. coli*; combinação das cepas geneticamente modificada no meio fermentativo; ajustes na aeração do processo; glicose ou glicerol combinado com glicose como substratos; uso de resíduos de alimentos como fonte de carbono.
- Tianjin University of Science and Technology (8 publicações): engenharia genética de *E. coli* e *Corynebacterium glutamicum*; uso de hemicelulose como substrato.

- City University of Hong Kong (7 publicações): engenharia genética de *Y. lipolytica*; reatores de leito fixo fibroso; substratos de glicerol e resíduos de trigo ou de resíduos de alimentos.
- University of Manchester (7 publicações): valorização de derivados de trigo ou cereais como substrato para a produção do ácido; uso do glicerol como substratos; engenharia genética de *Y. lipolytica*.
- Agricultural University of Athens (6 publicações): uso de licor de sulfito (subproduto da polpação sulfito) como fonte de carbono para a produção do ácido, pré-tratamento desse material antes da fermentação; imobilização da cultura de microrganismos, geralmente *A. succinogenis*.
- Chongqing University (6 publicações): pré-tratamento de resíduos de algodão, palha de milho e carboidratos de soja, uso de água mãe de xilose (resíduo da produção de xilitol); mutação de *E. coli*.
- Forschungszentrum Julich (6 publicações): engenharia metabólica de *Corynebacterium glutamimcum*; fontes de carbono como açúcar pirolítico (levoglucosan), glicerol, formato, microalga.
- Inner Mongolia Agricultural University (6 publicações): mutação ou engenharia metabólica de *C. glutamimcum*; os substratos são resíduos lignocelulósicos ou glicerol.
- Suranaree University of Technology (6 publicações): engenharia genética de *E. coli*; ajustes de sais no meio de cultivo; uso de polpa de mandioca melaço de cana como fonte como substrato.
- University of Kebangsaan Malaysia (6 publicações): uso de resíduos de dendê (cachos vazios, folhas, kernaf) como substrato para a fermentação por *A. succinogenis*; imobilização do microrganismo em fibras de coco; ajustes no meio de fermentação, no efeito do contra-íon do íon carbonato.
- National Renewable Energy Laboratory – NREL (5 publicações): uso da xilose ou hidrolisado de lignocelulose como substratos para a fermentação até o ácido; engenharia genética de *A. succinogenis*.
- University of Cordoba (5 publicações): diversificação da matéria prima por meio do uso de trigo residual proveniente da moagem, bagaço de trigo associado à casca de laranja; microrganismos *A. succinogenis* e *Fibrobacter succinogenis* são usados nestas pesquisas.
- Ajinomoto (4 publicações) e Tokyo University of Agriculture and Technology (4 publicações): estudos acerca da bactéria *Enterobacter aerogenes*, incluindo a modificação genética dela e de *E. coli*.

- Chalmers (4 publicações): estratégias de engenharia metabólica de *E. coli* e *S. cerevisiae*; substratos para este fim são provenientes de beterraba sacarina (“sugar beet”) e resíduos lignocelulósicos.
- Guangxi University e Guangxi Academy of Sciences (4 publicações): diversificação de matérias-primas de fonte natural, a saber, caldo ou melão de cana, licor de milho, farinha de amendoim e macroalga.
- Hubei University of Technology (4 publicações): engenharia genética de *E. coli*; otimização do meio fermentativo para essas novas bactérias; fixação de dióxido de carbono.
- Research Institute of Genetics & Selection of Industrial Microorganisms - Genetika (4 publicações): *E. coli* recombinante para promover as condições ótimas de atuação em meio de glicose.
- South China University of Technology (4 publicações): engenharia genética de *Y. lipolytica* para consumo de glicerol e produção do ácido.
- University of Bielsko-Biala (4 publicações): uso de palha de colza, resíduos de *Cannabis ssp.* *Miscanthus*; pré-tratamento dessas biomassas (e.g. térmico); produção integrada de etanol e ácido succínico; uso de membranas para reter componentes específicos da biomassa e uso deles para a fermentação.
- Georgia University (4 publicações): modificação genética de *E. coli*; consumo de xilose e glicose concomitantemente como substratos; efeito do uso de gases (CO₂, CO, N₂, O₂) na produção do ácido.
- Universidad de Guadalajara (4 publicações): uso de bagaço hidrolisado de agave tequilana como substrato para a fermentação; *A. succinogenis* é o organismo mais recorrentemente descrito nas publicações.

B.3.1.18: Ácido Valérico (19 publicações)

- Agricultural Research Service - ARS (4 publicações) propõe a estratégia de triagem e uso de microrganismos do rumem para a produção do ácido e ajuste das condições do meio para tanto.

B.3.2: Grupo 2

B.3.2.1: Ácido Acrílico (26 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.2.2: Ácido Adípico (16 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.2.3: Ácido Fórmico (9 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.2.4: Ácido Maleico (0 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.2.5: Ácido Metacrílico (0 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.3: Grupo 3

B.3.3.1: Ácido 2-cetoglutárico (23 publicações)

- Jiangnan University (9 publicações): engenharia genética de *E. coli*, *Y. lipolytica* e *Torulopsis glabrata*; estratégias de batelada alimentada, cultivo em alta densidade de células.
- Russian Academy of Science (4 publicações): empregando *Y. lipolytica*, faz uso de óleo de colza como substrato, controle de valor pH nas fases de crescimento microbiano e de produção do ácido.
- Technische Universität Dresden (4 publicações): engenharia genética de *Y. lipolytica*; uso de glicerol como substrato.

B.3.3.2: Ácido 2,5-FDCA (6 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.3.3: Ácido Glicérico (22 publicações)

- National Institute of Advanced Industrial Science and Technology – AIST (15 publicações), Tokyo University of Science (4 publicações) e Yamaguchi University (4 publicações): parceiras para a bioconversão por meio de bactérias *Gluconobacter oxydans*, *Acetobacter tropicalis* e *E. coli*, modificadas ou não geneticamente por meio de mutação ou engenharia genética até o ácido, empregam glicerol bruto suplementado ou não com metanol; enzimas imobilizadas para auxiliar no processo produtivo; prospecção de bactérias no meio ambiente; eletrodialise.

B.3.3.4: Ácido 3-HB (31 publicações)

- National Institute of Advanced Industrial Science and Technology – AIST (6 publicações): faz uso de *Halomonas sp.* para a produção do polímero (P3HB), seguida da fragmentação a (R)-3-HB; os substratos empregados são glicose e xilose (mistura) ou hidrolisado de cedro japonês; ajustes nas condições do meio em termos de aeração, adição de ureia são recursos empregados para aumento na produtividade.

B.3.3.5: Ácido 3-HP (98 publicações)

- Pusan National University (22 publicações) e Pohang University of Science and Technology (4 publicações): engenharia genética de *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* e *Pseudomonas denitrifican* para o uso de glicerol como substrato; coprodução de 1,3-propanodiol e ácido 3-HP; ajustes na composição do meio fermentativo; sistema bioeletroquímico.
- Beijing University of Chemical Technology (8 publicações) e Beijing Union University (5 publicações): engenharia genética de *K. pneumoniae*, para consumo de glicerol e produção do ácido.
- East China University of Science and Technology (5 publicações): engenharia genética de *K. pneumoniae*, *E. coli*; combinação de bactérias (e.g. com *Gluconobacter oxidans*); glicerol como substrato, coprodução de 1,3-propanodiol e ácido 3-HP; ajustes na aeração do meio fermentativo.
- Kyushu University (5 publicações): engenharia genética de *K. pneumoniae* ou *Schizosaccharomyces pombe*; glicerol como substrato; coprodução de 1,3-propanodiol e ácido 3-HP; ajustes na aeração do meio fermentativo.
- Chalmers University of Technology (4 publicações) e Technical University of Denmark (4 publicações): engenharia genética de *Bacillus subtilis* e *S. cerevisiae* para conferir aumento de tolerância ao ácido; uso de glicerol como substrato.
- Chonbuk National University e Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology - KRIBB (4 publicações, ambos): engenharia metabólica de *K. pneumoniae* e *Lactobacillus reuteri*; uso de glicerol ou 1,3-propanodiol como substrato.

B.3.3.6: Ácido Levulínico (0 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.3.7: Ácido Mucônico (27 publicações)

Não foram identificadas instituições com 4 ou mais publicações científicas no período.

B.3.3.8: Ácido Pirúvico (24 publicações)

- Jiangnan University (7 publicações): engenharia genética de leveduras e bactérias *Torulopsis glabrata*, *Candida glabrata* e *S. cerevisiae*, para consumo concomitante de glicose e xilose
- Chinese Academy of Science - CAS (4 publicações): engenharia genética de leveduras e bactérias, faz uso de *E. coli* e *Kluyveromyces marxianus*, para consumo concomitante de glicose e xilose.

APÊNDICE

Este Apêndice apresenta os ácidos empregados nas três Etapas prospectivas e a razão para a exclusão ou manutenção deles em cada uma dessas Etapas.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Ácidos Eliminados	Razão para eliminação
Início	acético, ascórbico, butírico, caproico, cítrico, fumárico, glicólico, glucárico, glucurônico, glucônico, isobutírico, isoaléxico, itacônico, láctico, málico, oxálico, propiônico, succínico, tartárico, valérico	acrílico, adípico, fórmico, glutárico, maleico, malônico, metacrílico, sórbico	acetocético, acetolático(2-), aconítico, cetoadípico(2-), cetobutírico(2-), ceto-3-desoxi-glucônico(2-), cetocaproico(2-), cetoglucônico(2-), cetoglucônico(5-), cetogulônico(2-), cetoglutárico(2-), cetoisocaproico(2-), cetoisoaléxico(2-), cetovaléxico(2-), di-hidroxi-isoaléxico(2,3-), di-hidroxi-butírico(3,4-), di-cetoglucônico(2,5-), eritórbito, FDCA(2,5-), furoico(2-), glicérico, glioxílico, hidroxibutírico(3-), hidroxibutírico(4-), hidroxicaproico(3-), hidroxi-isobutírico(2-), hidroxi-4-metilcaproico(3-), hidroxipirúvico, hidroxipropiônico(3-), hidroxivaléxico(3-), isocítrico, itatartárico, kójico, levulínico, mesoxálico, mucônico, oxaloacético, oxalosuccínico, pirúvico, tartrônico	Não se aplica	Não se aplica
Etap 1	acético, ascórbico, butírico, caproico, cítrico, fumárico, glicólico, glucárico, glucurônico, glucônico, isobutírico, isoaléxico, itacônico, láctico, málico, oxálico, propiônico, succínico, tartárico, valérico	acrílico, adípico, fórmico, glutárico, maleico, metacrílico, sórbico	acetoacético, acetolático, aconítico, 2-cetoglutárico, 2-cetoisocaproico, 2,5-FDCA, 2-furoico, glicérico, glioxílico, 3-hidroxibutírico, 4-hidroxibutírico, 2-hidroxi-isobutírico, 3-hidroxipropiônico, 3-hidroxivaléxico, isocítrico, kójico, levulínico, mucônico e pirúvico	cetoadípico(2-), cetobutírico(2-), cetocaproico(2-), cetoglucônico(2-), cetoglucônico(5-), cetogulônico(2-), cetoglutárico-semialdeído(2-), cetoglutárico(3-), ceto-3-desoxi-glucônico(2-), ceto-4,5-di-hidroxi-aléxico(2-), cetoisocaproico(2-), cetoisoaléxico(2-), cetovaléxico(2-), cetovaléxico(3-), cetosuccínico(2-), dicetoglucônico(-2,5), di-hidroxi-butírico(2,3-), di-hidroxi-butírico (3,4-), hidroxi-isobutírico(2-), di-hidroxi-isoaléxico(2-3), di-hidroxi-2-oxovaléxico(4,5-), eritórbito, hidroxicaproico(3-), hidroxipirúvico(3-), hidroxivaléxico(2-), hidroxivaléxico(4-), itatartárico, malônico, mesoxálico, oxaloacético, oxalosuccínico e tartrônico	Taxas de crescimento negativas em patentes ou em publicações científicas
Etap 2	acético, ascórbico, butírico, caproico, cítrico, fumárico, glicólico, glucárico, glucurônico, glucônico, isobutírico, isoaléxico, itacônico, láctico, málico, oxálico, propiônico, succínico, tartárico, valérico	acrílico, adípico, fórmico, glutárico, maleico, metacrílico e sórbico	cetoglutárico(2-), cetoisocaproico(2-), FDCA(2,5-), furoico(2-), glicérico, glioxílico, hidroxibutírico(3-), hidroxibutírico(4-), hidroxi-isobutírico(3-), hidroxipropiônico(3-), hidroxivaléxico(3-) e pirúvico	acetoacético, acetolático, aconítico, isocítrico, kójico, levulínico e mucônico	Sem Sinais relevantes
Etap 3	acético, ascórbico, butírico, caproico, cítrico, fumárico, glicólico, glucárico, glucurônico, glucônico, isobutírico, isoaléxico, itacônico, láctico, málico, propiônico, succínico, tartárico, valérico	acrílico, adípico, fórmico, maleico, metacrílico	cetoglutárico(2-), FDCA(2,5), glicérico, glioxílico, hidroxibutírico(3-), hidroxibutírico(4-), hidroxipropiônico(3-), pirúvico	furoico(2-), hidroxi-isobutírico(2-), hidroxivaléxico(3-), oxálico e sórbico	Nenhuma iniciativa a presente-curto prazo ou médio prazo ou longo prazo acerca de bioconversão

M ap ea m en to	acético, ascórbico, butírico, caproico, cítrico, fumárico, glicólico, glucárico, glucurônico, glucônico, isobutírico, isovalérico, itacônico, láctico, málico, propiônico, succínico, tartárico, valérico	acrílico, adípico, fórmico, maleico, metacrílico	cetoglutárico(2-), FDCA(2,5-), glicérico, glioilico, hidroxibutírico(3-), hidroxibutírico(4-), hidroxipropiônico(3-), pirúvico	Não se aplica	Não se aplica
--------------------------------	--	--	---	---------------	---------------