



Prospecção Tecnológica da obtenção de ácido cítrico a partir do glicerol

Bruna Baldez Bravo

Orientadora: Suzana Borschiver,

Janeiro de 2020

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DA OBTENÇÃO DE ÁCIDO CÍTRICO A PARTIR DO GLICEROL

Bruna Baldez Bravo

Monografia em completar com o nome da carreira submetida ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Química

Aprovado por:

Élcio Borges, D.Sc., EQ/UFRJ

Fernanda Cardoso, B.Eng, EQ/UFRJ

Andrezza Lemos, B.Eng, EQ/UFRJ

Orientado por:

Suzana Borschiver, D.Sc., EQ/UFRJ

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Janeiro de 2020

Ficha Catalográfica

Bravo, Bruna Baldez.

Prospecção tecnológica da obtenção de ácido cítrico a partir do glicerol / Bruna Baldez Bravo. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2020.

X, 76 p.; il.

(Monografia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2020.
Orientador: Suzana Borschiver

1. Prospecção tecnológica 2. Ácido Cítrico. 3. Glicerol. 4. Monografia.
(Graduação – UFRJ/EQ). 5. Suzana Borschiver I. Título.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que meus objetivos fossem alcançados, durante todos os meus anos de estudos.

Gostaria de agradecer e dedicar esta monografia a minha família e amigos. Especialmente à minha mãe Elaine e ao meu pai Marcos, que sempre me apoiaram com tudo que eu precisava durante a minha vida; meu irmão Juan, que me escutou nos momentos difíceis; meu primo Pedro que travou essa batalha acadêmica junto comigo e principalmente aos meus avós José Carolos e Irany, que mesmo já não estando mais presentes sempre acreditaram em mim .

Aos meus amigos agradeço pelo amor, incentivo, força, compreensão e apoio incondicional nessa fase. Principalmente à Dayane Izabel, Karina Abelha, Jéssica Augusto e Victor Castro, que sempre me acompanharam e motivaram a seguir em frente.

Aos meus colegas de curso, com quem convivi durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando.

Aos professores, por todos os conselhos, pela ajuda e pela paciência com a qual guiaram o meu aprendizado.

E à todos aqueles que de uma forma ou outra me ajudaram nessa trajetória acadêmica.

Resumo da Monografia apresentada à Escola de Química como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Bacharel em Engenharia Química

Prospecção Tecnológica da Produção de Ácido Cítrico a partir do glicerol

BRAVO, Bruna Baldez. **Prospecção Tecnológica da Produção de Ácido Cítrico a partir do glicerol**. Orientador: Prof. Suzana Jr. Escola de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019.

Na última década a demanda mundial por fontes energéticas de menor impacto ambiental cresceu significativamente, ocasionando o boom de diversas indústrias, dentre elas a do Biodiesel. A cada 10 toneladas de Biodiesel produzido, 1 tonelada de glicerol bruto é sintetizado como coproduto. O glicerol, subproduto inevitável da produção de biodiesel, foi identificado como uma possível matéria-prima para a produção fermentativa de produtos biológicos de alto valor agregado, como ácido glicérico, ácido cítrico, etanol etc. A utilização de glicerol bruto para a produção desses produtos químicos pode resolver o problema de sua disposição e oferece uma opção para geração de receita. O ácido cítrico, ácido orgânico é amplamente utilizado nas indústrias de processamento de alimentos, pode sintetizado por via bioquímica a partir de vários substratos, inclusive o glicerol. Devido à relevância da temática, o presente trabalho foi concebido mediante adoção da metodologia de prospecção tecnológica. Através da coleta e análise de documentos de patentes e de artigos, no período de 2009 à 2019, nas bases Espacenet e Scoups, respectivamente, foram correlacionados o uso de dos termos “glycerol” e “citric acid” para a obtenção de dados. Na etapas posteriores, a coleta e o tratamento das informações foram úteis na identificação das tendências biotecnológicas da síntese de ácido cítrico a partir do glicerol. Como resultados desta prospecção foram analisados 2110 artigos científicos, os quais descreveram uma forte atuação dos Estados Unidos no cenário internacional na pesquisa e desenvolvimento. Sob a luz das análises das Classes Macro, Meso, Micro, o presente trabalho representa um passo importante no campo da prospectiva tecnológica de uma abordagem estratégica para o desenvolvimento de trabalhos futuros acerca do tema.

ABSTRACT

BRAVO, Bruna Baldez. **Prospecção Tecnológica da Produção de Ácido Cítrico a partir do glicerol**. Orientador: Prof. Suzana Jr. Escola de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2019.

In the last decade, the world demand for energy sources with less environmental impact has grown, causing the boom of several industries, among them biodiesel. Every 10 tons of biodiesel produced, 1 ton of crude glycerol is synthesized as a co-product. Glycerol, an inevitable by-product of biodiesel production, has been identified as a possible raw material for the fermentative production of biological products with high added value, such as glycolic acid, citric acid, ethanol etc. chemist can solve or problem your disposal and offers an option for generating revenue. citric acid, organic acid is widely used in the food processing industries, can be synthesized biochemically from various substrates, including glycerol. Accept the relevance of the theme, or the present work was conceived using the technological forecast methodology. Through the collection and analysis of patent documents and articles, in the period from 2009 to 2019, in the Espacenet and Scoups databases, respectively, the use of the terms "glycerol 'and" citric acid" were correlated to obtain data. In the later stages, the collection and treatment of information were useful in identifying biotechnological trends in samples of citric acid from glycerol. As the results of this research were analyzed 2110 scientific articles, which describe a strong performance of the United States in the international research and development scenario. In the light of the analysis of the Macro, Meso, Micro Classes, the present work represents an important step in the technological prospective field of a strategic approach for the development of future works related to the theme.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE QUADROS	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
CAPÍTULO 1	1
1. Apresentação do Tema da Monografia.....	1
7.1 Objetivos.....	3
7.2 Estruturação do trabalho.....	4
CAPÍTULO 2	5
2. Revisão Bibliográfica.....	5
7.3 Matriz Energética Mundial	5
7.4 Biodiesel	6
7.5 Glicerol	8
2.1.1.Aspectos Mercadológicos	10
CAPÍTULO 3	16
3. Ácido Cítrico	16
3.1.1.Rotas Tecnológicas para a produção de Ácido Cítrico	18
3.1.2. Rota extrativa para a produção de Ácido Cítrico	19
3.1.3. Rota bioquímica para a produção de Ácido Cítrico.....	19
3.1.3.1. Matérias-Primas.....	20
3.1.3.2. Agentes Fermentativos.....	21
3.1.3.3. Fermentação sólida.....	23
3.1.3.4. Fermentação em superfície	24
3.1.3.5. Fermentação submersa.....	25
3.1.3.6. Síntese de Ácido Cítrico a partir do Glicerol	26
7.6 Recuperação e Purificação de Ácidos Orgânicos.....	28
7.7 Aspectos Mercadológicos do Ácido Cítrico.....	30
CAPÍTULO 4	36
4. Prospecção Tecnológica	36
7.8 Prospecção Tecnológica	36
7.9 Patentes	38
7.10 Artigos	39
CAPÍTULO 5	41
5. Metodologia.....	41
7.11 Estratégia de Busca	42
5.1.1. Mapeamento Econômico do Ácido Cítrico	43
5.1.2. Mapeamento de Patentes	43
5.1.3. Mapeamento de Artigos	45
7.12 Definição dos níveis Macro, Meso, Micro	45
CAPÍTULO 6	47
6. Resultados e Discussões.....	47
7.13 Mapeamento Econômico do Ácido Cítrico	47
7.14 Monitoramento tecnológico.....	49
6.1.1. Análise Macro	50

6.1.2. Análise Meso	58
6.1.3. Análise Micro	61
7.15 Considerações Finais	64
CAPÍTULO 7	67
7. Conclusão	67
7.1 Conclusões.....	67
7.2 Sugestões para trabalhos futuros	68
Referências	69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclo do Biodiesel (Adaptação Universidade de San Diego).....	2
Figura 2 - Matriz Energética mundial 2016	6
Figura 3 - Reação de transesterificação do Biodiesel a partir triglicerídeo e álcool genericos (Santos, 2009)	7
Figura 4 - Evolução da produção de Biodiesel (B100) - 2008-2017 (ANP,2018) Error! Bookmark not defined.	
Figura 5 - Formula estrutural da molecula do Glicerol	8
Figura 6 - Mercado Europeu por aplicação, 2012-2022 / kg tons (Radiant Insights, 2015).....	11
Figura 7 - Produção global de Biodiesel e preço bruto de Glicrol 2003-2020 (Nomanbhay, 2018)	12
Figura 8 - Glicerina derivada da produção nacional de biodiesel, 2008-2017 (ANP, 2018).....	13
Figura 9 - Fórmula estrutural da molécula do Ácido Cítrico	16
Figura 10 - Ciclo do Acido Cítrico (elaboração própria)	Error! Bookmark not defined.
Figura 11 – Distribuição do Ácido Cítrico por segmento em 2016 (Adaptação, Business Wire).....	31
Figura 12 – Importação mundial de Ácido Cítrico por região (adaptado de OKChem)	33
Figura 13 - Exportação mundial de Ácido Cítrico por região (adaptado de OKChem)	34
Figura 14 – Metodologia aplicada para a obtenção de dados para o estudo prospectivo	42
Figura 15 - IPC referente à molécula de gácido cítrico (Fonte:WIPO).....	44
Figura 16 - Valores de exportação e importação de produtos químicos (US\$FOB x ano).....	48
Figura 17 – Importação e exportação de acido cítrico no Brasil	49
Figura 18 - Análise Macro - Análise temporal de patentes entre 2009-2019	50
Figura 19 - - Análise Macro - Análise temporal de patentes entre 2009-2019.....	51
Figura 20 – Análise Macro - Principais países depositantes de patentes no periodo de 2009-2019.....	52
Figura 21 – Análise Macro -Principais países depositantes de patentes no periodo de 2009-2019	53
Figura 22 – Análise Macro -Principais instituições depositantes de patentes no periodo de 2009-2019	54
Figura 23 - Análise Macro - Empresas responsáveis pela deposição de patentes entre 2009-2019.....	55
Figura 24 - Análise Macro -Universidades encontradas na pesquisa responsáveis pela publicação de artigos entre 2009-2019	56
Figura 25 - Análise Macro - Instituições financiadoras das pesquisas presentes em artigos científicos Fonte: Base Scopus	57
Figura 26 - Análise Macro - Instituições brasileiras responsáveis pela publicação de artigos científicos Fonte: Base Scopus	57
Figura 27 – Análise Meso - Distribuição de patentes no período entre 2009 e 2019	58

Figura 28 - Análise Meso – Distribuição de artigos científicos por área de aplicação	60
Figura 29 - Análise Meso dos artigos científicos.no período entre 2009 e 2019	60
Figura 30 - Análise Micro – Detalhamento da taxonomia Fontes de Carbono para artigos científicos e patentes.....	62
Figura 31 - Análise Micro – Detalhamento da taxonomia Processos para artigos científicos. E patentes	62
Figura 32 - Análise Micro – Detalhamento da taxonomia Microrganismos para artigos científicos. e patentes	63

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 – Propriedades físicas do ácido cítrico Fonte: Cirimina (2011).....	17
Quadro 2 - Microrganismos capazes de sintetizar Ácido Cítrico (Swain; Ray; Patra, 2011).....	22

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AC – Ácido Cítrico

AIC – Ácido Isocítrico

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

INPI – Instituto Nacional de Propriedade Intelectual

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

USP – Universidade Federal do Estado de São Paulo

OECD - *Observatory of Economic Complexity*

CAPÍTULO 1

1. Apresentação do Tema da Monografia

Nas últimas duas décadas, tem sido observada uma tendência crescente na substituição de matérias-primas fósseis, como petróleo e gás natural, por matérias-primas renováveis. Essa tendência se desenvolve principalmente frente a um cenário econômico suscetível à instabilidade do preço do petróleo, à conscientização mundial sobre os danos causados ao meio ambiente e o desenvolvimento de novas tecnologias 'limpas' com alto potencial energético, como o uso de biomassa. Cárdenas *et al.*, 2006).

Apesar do crescimento potencial do mercado, o uso de matérias-primas renováveis na setor indústria de produtos químicos ainda é emergente quando comparado com os produtos obtidos a partir de matérias-primas fósseis (Ciriminna, 2014). Os principais impulsionadores para o crescimento do mercado dos renováveis são o constante avanço do conhecimento em biotecnologia industrial e discussões ambientais cada vez mais frequentes, como a Conferência das Nações Unidas sobre Mudanças Climáticas (COP24), além do desenvolvimento de tratados, como o Acordo de Paris, que visam um maior desenvolvimento sustentável. (MMA,2017) O problema ambiental chave em pauta é a questão da emissão de gases de efeito estufa por meio da queima dos combustíveis fósseis. Buscar alternativas à substituição desses materiais para a produção de energia é essencial para a conservação do meio ambiente e a contenção de alterações no clima.

Assim como as questões ambientais, a finitude das fontes fósseis e o declínio das suas reservas também geram preocupação do ponto de vista energético. Essas questões impulsionam cada vez mais o desenvolvimento de técnicas e materiais para a obtenção de combustíveis alternativos. Os biocombustíveis, derivados de matéria-prima renovável, se destacam como principais fontes para a substituição dos combustíveis atualmente utilizados. Dentre suas vantagens encontram-se a sustentabilidade, a baixa pegada de carbono, grande competitividade econômica e

redução da dependência energética das fontes fósseis tradicionais. (Cárdenas et al., 2006).

Recentemente, o biodiesel surgiu como uma alternativa viável em termos de combustível renovável. Entretanto, o glicerol principal coproduto da obtenção da síntese do combustível tem gerado uma série de discussões a respeito da sustentabilidade do processo. O Biodiesel é obtido principalmente através da transesterificação de ácidos graxos, obtidos através de óleos vegetais e gorduras animais na presença de álcool, como demonstrado na Figura 1. No Brasil, o combustível começou a participar de forma mais consistente da matriz energética em 2005 fixado pela lei n ° 11097/2005 que previa o aumento da adição gradual de biodiesel ao diesel até se atingir um total de 10% ao final do ano de 2008, o que gerou um conseqüente aumento no volume de glicerol fabricado. (BRASIL, 2005)



Figura 1 - Ciclo do Biodiesel (Adaptação Universidade de San Diego)

Na síntese do biodiesel, cada 1 tonelada do biocombustível produzida, 100kg de glicerol são gerados simultaneamente. (Umpierre, 2013) Apesar de ser bastante utilizado na indústria química, o teor de impurezas do glicerol oriundo de biodiesel limita o seu processamento industrial. (Viana, 2011) Para o uso comercial, o coproduto deve se purificado, e seu tratamento pode incluir etapas de filtração,

destilação a vácuo, descoloração e troca de íons, o que configura em um processo bastante oneroso. (Kristiansen *et al.*, 2002)

O aumento do volume produzido do glicerol com destino incerto tornou um dos principais pontos analisados quanto a sustentabilidade da fabricação do biodiesel. (Batista, 2008). Uma das soluções sugeridas para o excedente é sua exportação, não apenas como matéria-prima bruta, mas em bens manufaturados com maior valor agregado. (Ma, 2018) Com isso em vista, novas rotas tecnológicas vem sendo estudadas para a converter o glicerol em produtos de maior valor comercial. Dentre as rotas estudadas pode-se citar o uso de microrganismos para a fabricação de insumos, como o ácido cítrico, que é utilizado como matéria-prima em diversos setores, como a alimentício, farmacêutico e de cuidados pessoais. (GVR, 2018)

O ácido cítrico é o principal ácido orgânico utilizado na indústria de alimentos, sendo extensivamente aplicado em bebidas gaseificadas para dar sabor e aumentar seu tempo de vida útil. Também é responsável por prevenir a turbidez, auxiliar na retenção da carbonatação, estabilizar a vitamina C em produtos de beleza, reduzir alterações de cor e realçar os aromas em alimentos. (Food Ingredients, 2014). Sua síntese é tradicionalmente feita através da conversão de matéria-prima rica em glicose por agentes fermentativos, como o fungo *Aspergillus niger*. (Silva *et al.*, 2018) Com o advento da indústria do biodiesel e o grande volume de glicerol produzido, diversos estudos tem sido feitos a respeito da utilização do coproduto como substrato para a obtenção do ácido orgânico.

Nesse contexto, o presente trabalho terá como produto final o desenvolvimento de um estudo de prospecção tecnológica, relacionando a síntese de ácido cítrico a partir do uso de glicerol como substrato. Os estudos prospectivos se mostram de extrema importância para o mapeamento tecnológico e para a obtenção de uma visão futura de determinados produtos e tecnologias, mostrando-se extremamente úteis para o planejamento estratégico de gestores e instituições.

7.1 Objetivos

A presente monografia tem como objetivo a identificação das principais tendências tecnológicas e mercadológicas na síntese de Ácido Cítrico a partir do glicerol como

matéria-prima. Para a identificação das tendências, foi realizado um estudo de prospecção tecnológica onde foram analisados artigos e patentes. A análise dos resultados permitiu identificar os temas mais estudados no meio como as diferentes fontes de carbono, as condições de processo e micro-organismos utilizados. Também foi realizada uma análise econômica observando-se a correspondência do ácido cítrico na balança comercial nacional dos produtos químicos.

7.2 Estruturação do trabalho

O presente trabalho está estruturado em sete capítulos. Neste primeiro capítulo, é feita a contextualização do tema e são explicitados os objetivos. No capítulo 2 é feita a revisão bibliográfica referente ao Mercado de combustíveis renováveis e da indústria do Biodiesel, envolvendo desde os principais aspectos relacionados à produção, até a análise de geração de glicerol e a absorção do mesmo pelo mercado atual. O capítulo 3 aborda a indústria do Ácido Cítrico, seus processos tradicionais de síntese, uma análise sobre sua obtenção a partir do glicerol, além de um breve estudo a respeito da economia do setor. A contextualização das ferramentas de prospecção tecnológica é detalhada no capítulo 4. A metodologia adotada para a realização da pesquisa assim como a definição das taxonomias abordadas se encontra no capítulo 5. O capítulo 6 apresenta os resultados e discussões obtidos através dos estudos prospectivos dos artigos e patentes e algumas considerações finais. As conclusões e perspectivas de trabalhos futuros figuram no capítulo 7.

CAPÍTULO 2

2. Revisão Bibliográfica

A crescente preocupação ambiental e o esgotamento de recursos limitados levaram ao desenvolvimento de abordagens microbianas para a produção de produtos químicos para o desenvolvimento sustentável. (Sigh, 2017) A síntese de ácidos orgânicos via rota fermentativa permite o uso das mais diversas matérias-primas renováveis, gerando grande interesse em relação aos métodos químicos convencionais devido ao menor custo operacional e maior grau de pureza final. Os ácidos orgânicos, como o ácido cítrico, são utilizados direta ou indiretamente em uma ampla gama de aplicações, e o aumento progressivo do mercado vem despertando grande interesse nessa *commodity* por parte das empresas. (Sigh, 2017)

A utilização do glicerol bruto para a produção do ácido cítrico permite solucionar o problema de sua de super estocagem e oferece uma opção para geração de receita. (Santos, 2011) Neste âmbito, o Brasil figura como potencial produtor do ácido orgânico devido aos grandes volumes de glicerol sintetizados a partir da indústria do biodiesel. (Ma,2018)

7.3 Matriz Energética Mundial

Os combustíveis fósseis, em especial o petróleo, desempenham um papel dominante nos sistemas energéticos globais atuais. (IEA, 2018) Apesar da sua relativa abundância e sua grande diversidade de aplicações, as fontes fósseis são limitadas, e são responsáveis por uma série de impactos negativos ao meio ambiente, ocasionando diversas mudanças nos padrões climáticos atuais. (Srivastava,2018)

Em 2016, a demanda total de energia no mundo foi de 13.729 Mtep (toneladas equivalentes de petróleo) . (MME, 2016) Os combustíveis fósseis derivados do

petróleo representam cerca de 32% da matriz energética mundial como demonstrado na **Figura 2** (IEA,2018). Segundo uma pesquisa conduzida pela Agência Nacional De Petróleo (ANP) em 2017, o volume de petróleo produzido vem passando por um aumento progressivo, alcançando 92,6 milhões de barris/dia no respectivo ano.

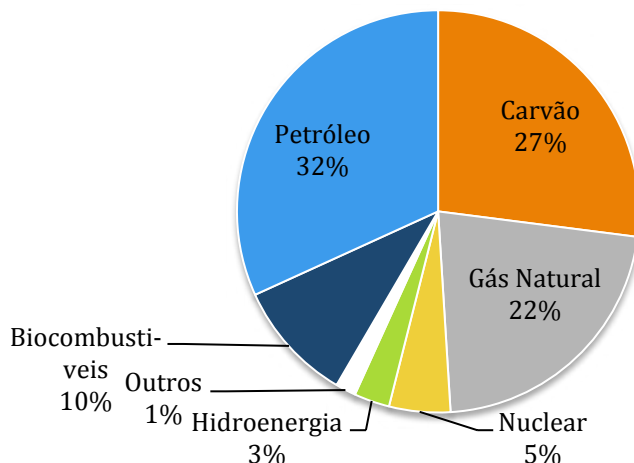


Figura 2 - Matriz Energética mundial 2016
(Elaboração a partir de dado da IEA, 2018)

O dependência dos combustíveis fósseis colocou a questão energética em debate na agenda política mundial. A busca por fontes renováveis, e as inovações na área passam a ser vistas como uma necessidade, uma vez que a transição para um modal de energia de baixa emissão de carbono é inevitável. Avaliando esse quadro e as características climáticas brasileira, o biodiesel derivado da soja figura como uma fonte de grande potencial para substituir as fontes fósseis tradicionais utilizadas na produção de combustíveis. (IEA,2018)

7.4 Biodiesel

Estima-se que a bioenergia seja a maior fonte de crescimento do consumo de renováveis no período de 2018 a 2023 (IEA,2018). Dentro dos setores que representam essa matriz energética, avalia-se que cerca de 30% do crescimento do consumo nesse período se dará pelo aumento na demanda de biocombustíveis, impulsionada principalmente pela indústria do biodiesel. (IEA,2018). Sua natureza

renovável, baixa toxicidade e baixa pegada de carbono ilustram a vantagem do seu uso quando comparado aos combustíveis a base de petróleo. (Srivastava,2018)

Em escala industrial, o método mais efetivo para a obtenção do biodiesel é através do processo de transesterificação usando triglicerídeos obtidos através de óleo animais ou vegetais e álcool, geralmente metanol ou etanol, na presença de catalisador básico, como observado na **Figura. 3**. (Srivastava,2018). O Brasil é um dos maiores produtores de Biodiesel via transesterificação com etanol, devido à grande de atividades agrícolas o que torna acessível a obtenção das matérias-primas. (Beatriz, 2011) Os principais insumos agrícolas utilizados para a realização da transesterificação são os óleos de soja, algodão, girassol, de dendê (palma), além do etanol proveniente da indústria açucareira. (Atabani, 2011)

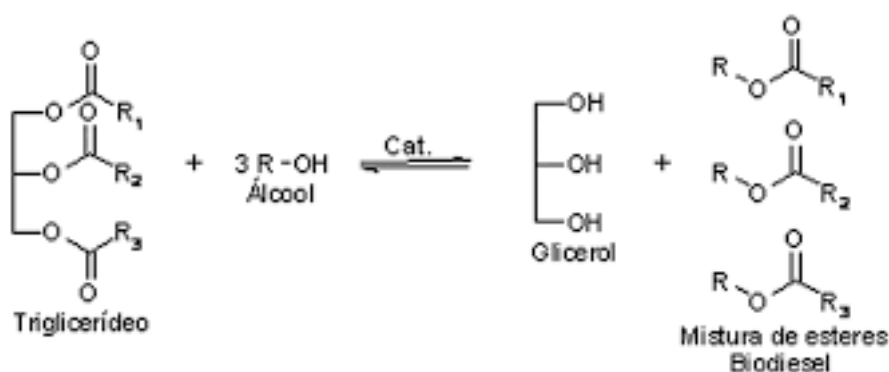


Figura 3 - Reação de transesterificação do Biodiesel a partir triglicerídeo e álcool genéricos (Santos, 2009)

O Brasil é o maior produtor de Biodiesel na América do Sul e o segundo maior produtor no mundo (Statista,2018) . Em 2017, a capacidade nominal de produção de biodiesel (B100) no Brasil era de cerca de 7,6 milhões de m³ (21,2 mil m³/dia). (ANP,2018) Entre tanto, a produção nacional foi de apenas 4,3 milhões de m³ como,o que correspondeu a 56,2% da capacidade total.(ANP,2018) A demanda pelo combustível é crescente e consistente e apresentou um aumento expressivo de 27% na ultima década, que pode ser identificado como sucesso das políticas aplicadas . (ANP,2018)

Apesar dos benefícios oferecidos pelo Biodiesel, uma grande questão vem sendo levantada quanto a sua produção que seria o destino do único coproduto gerado durante a reação de transesterificação, o glicerol. A cada 10 toneladas produzidos por transesterificação, 1 tonelada de glicerol bruto é sintetizado como coproduto.

(Umpierre, 2013). O grande volume de glicerol sintetizados causa uma super estocagem do produto que não é inteiramente absorvidos pelo mercado. (Ma,2018)

7.5 Glicerol

O glicerol ou 1,2,3-propanotriol, é um composto orgânico de função álcool com três hidroxilas e com fórmula molecular $C_3H_8O_3$ e tem sua disposição espacial segundo a **Figura 4**. Em temperatura ambiente é um componente líquido, inodoro, de densidade mais elevada que a água e é caracterizado com uma elevada viscosidade (Beatriz et al., 2010; Umpierre, 2013). No âmbito bioquímico, o glicerol é o principal precursor dos triglicerídeos, uma forma de lipídeos especializada no armazenamento de energia. Como o nome indica, os triglicerídeos são ésteres derivados de uma molécula de glicerol e três moléculas de ácidos graxos livres.(Beatriz, 2011)

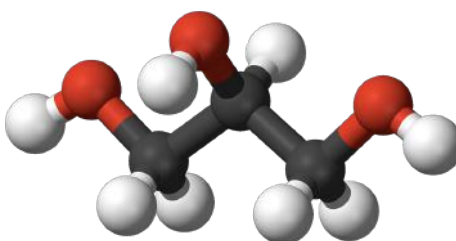


Figura 4 - Formula estrutural da molécula do Glicerol

O glicerol é uma das mais versáteis e valiosas substâncias químicas conhecidas para o homem. (Beatriz,2011) Sua descoberta foi realizada em 1779 pelo químico sueco Carl W. Scheele mediante o aquecimento do óleo de oliva com litargírio, óxido de chumbo (PbO), e posterior lavagem com água. (Rivaldi, 2007) Em 1846, o químico italiano Ascanio Sobrero produziu pela primeira vez a nitroglicerina, um poderoso explosivo e, em 1867, Alfred Nobel absorveu-a em diatomita, tornando seguro o seu manuseio como dinamite. (Beatriz et al,2011) Com o advento da primeira guerra mundial, a descoberta de Nobel foi utilizada principalmente como arma letal, aumentando largamente a demanda e produção de glicerol para a fabricação de explosivos. (Quispe, 2013)

O glicerol é o principal coproduto da transesterificação de glicerídeos a biodiesel. Com a expectativa do aumento da demanda de Biodiesel para os próximos anos,

novas técnicas de reutilização do glicerol entram em pauta com função de tornar a indústria do Biodiesel mais viável economicamente e ambientalmente. (Novi *et al*, 2011)

No processo de transesterificação tradicional, metanol é adicionado em excesso ao meio com o triglicerídeo, obtendo-se uma massa reacional final composta por duas fases, que são separáveis por decantação e/ou centrifugação. A fase mais pesada é composta de uma mistura de glicerol bruto e metanol, e a fase mais leve é constituída por uma mistura de ésteres que caracteriza o biodiesel. No entanto, quando se utiliza etanol, a separação das fases dos produtos finais se torna mais complicada. (Beatriz,2011) A glicerol produzido por esse processo necessita de etapas subsequentes para ser comercializado. O produto obtido possui cerca de 30% da sua composição final contaminada por impurezas como catalisadores, álcoois, ácidos graxos e sais, tornando difícil sua aplicação direta na indústria. (Parente,2003; Umpierre, 2013)

O termo "glicerol" é aplicável mais comumente ao composto químico puro, bruto, enquanto o termo "glicerina" normalmente se aplica a produtos purificados com conteúdo superior a 95% de pureza (Quispe, 2013) Somente após ser purificado o produto poderá ser utilizado na área química e alimentícia. (Novi *et al*, 2018) Após a purificação, o produto obtido pode ser classificado em 4 diferentes grupos de acordo com seu grau de pureza (BIODIESELBR, 2008).:

- Glicerol ou Glicerina Bruta, com teor >70% de glicerol, contaminada com álcoois e catalisadores;
- Glicerina Loira, com teor de 75-85% de glicerol obtido após remoção de ácidos graxos por tratamento ácido;
- Grau farmacêutico, com pureza de 99%, bidestilada a vácuo e tratada com absorventes.
- Grau alimentício, isenta de álcool, podendo ser obtida pela hidrólise de óleos/gorduras.

Apesar da baixa complexidade do processo de purificação, o custo da etapa em questão é extremamente alto podendo tornar inviável sua realização para pequenos

e médios produtores de biodiesel. (Novi *et al*, 2018) Além do fator custo, a demanda pelo produto se torna muito pequena frente ao volume produzido, o que torna o glicerol um produto de baixo valor e interesse comercial. (IGTPAN, 2015)

2.1.1. Aspectos Mercadológicos

O glicerol, quando purificado, possui inúmeras aplicações industriais, como em aditivos para a indústria de cosméticos, de medicamentos, de alimentos e indústria química em geral. (Radiant Insights, 2015) Segundo a Research and Market, o consumo global de glicerina superou 2.000 toneladas em 2013, e estima-se um total de 3.400 toneladas em 2020, crescendo anualmente cerca de 6% no período de 7 anos. (Research And Markets, 2014). Em 2014, aproximadamente 38% da produção de glicerina foi destinada ao mercado farmacêutico e de cuidados pessoais, seguido pela indústria alimentícia e de resinas. (Radiant Insights, 2015) A **Figura 5** demonstra a perspectiva para o mercado de glicerina nos próximos anos. O crescimento do mercado de glicerol, que pode quase dobrar no período de 11 anos, deve-se principalmente ao crescimento do mercado de cosméticos e cuidados pessoais a nível mundial, que em 2019 faturou cerca US\$ 420000 milhões e tem previsão de crescimento de 6,9% ao ano até 2025 . (Market Watch, 2019)

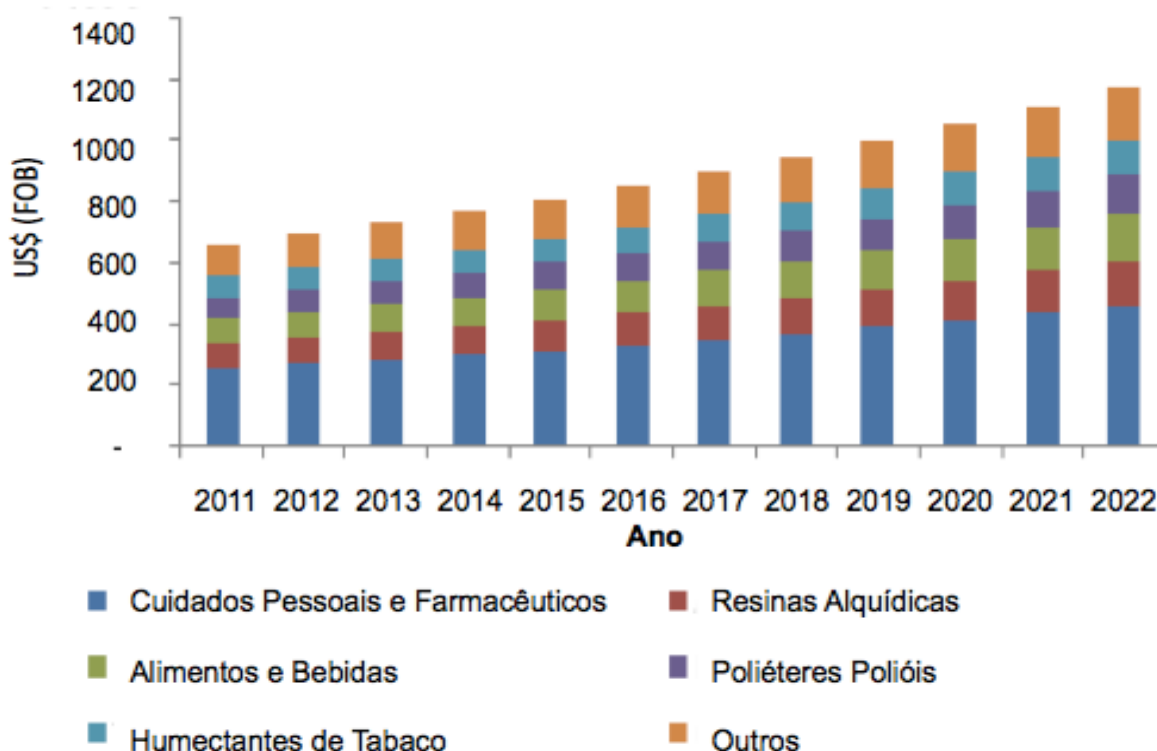


Figura 5 - Mercado Europeu por aplicação, 2012-2022 / kg tons
(Radiant Insights, 2015)

No entanto as necessidades atuais do mercado são inferiores ao volume de glicerol produzido. (Nomanbhay,2018) A ascensão da indústria do biodiesel no início dos anos 2000, gerou grandes impactos na estrutura da indústria do glicerol. Em 2005, grandes empresas do setor de glicerina como a Dow Chemical e a Procter & Gamble se viram obrigadas a cessar suas operações em suas maiores plantas, nos Estados Unidos e Londres, respectivamente. O glicerol sintético, passou a representar uma pequena fração da produção anual de glicerol, correspondendo a menos de 1% da produção total. (Ciriminna, 2014)

Na última década a indústria de biodiesel se viu emergir como a maior fonte de glicerol, respondendo por mais de 67% da demanda em 2014 (Radiant Insights, 2015) O problema em relação ao alto volume de glicerol gerado por essa indústria já se destacava em 2012. No ano em questão foram produzidos cerca de 260 mil toneladas, volume quase oito vezes superior à demanda. (Novi,2018) O aumento da produção de glicerol levou a uma desvalorização do produto na última década, ocasionando uma queda do preço e uma super estocagem do produto sem que houvesse um destino certo (Santos, 2011). No início dos anos 2000, o glicerol era altamente valorizado, sendo encontrado a um preço aproximado de 0.60 \$/litro. Com o advento da indústria do biodiesel, a desvalorização do valor da glicerina se tornou progressivo a cada ano, levando a glicerina bruta com 80% de conteúdo a atingir um custo inferior a US \$ 0,20 / kg como apresentado na **Figura 6**. (IGTPAN,2015)

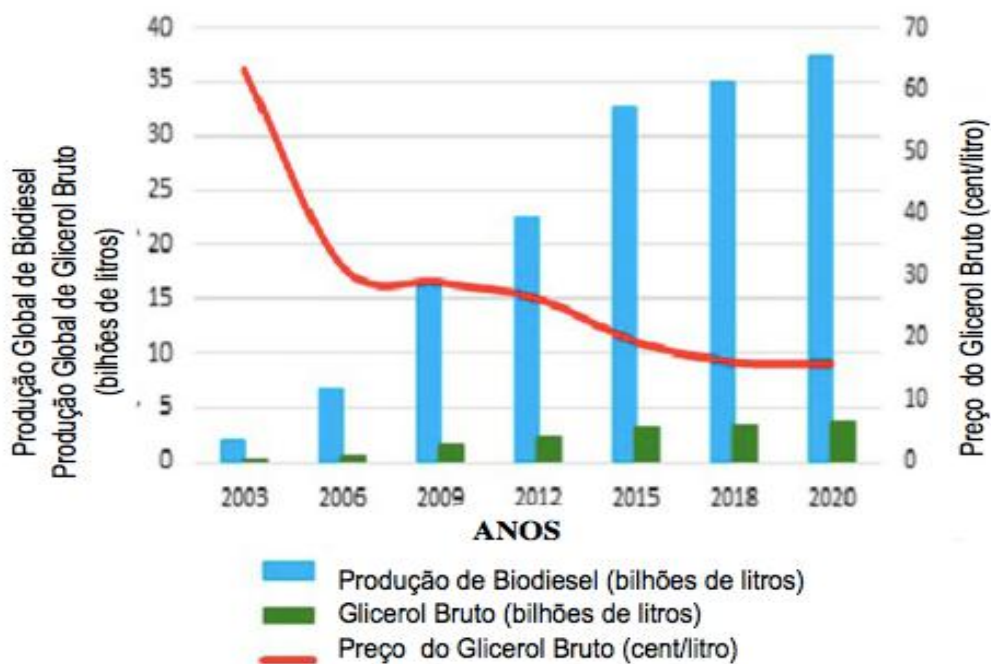


Figura 6 - Produção global de Biodiesel e preço bruto de Glicerol 2003-2020 (Nomanbhay, 2018)

Os principais fornecedores de glicerol na atualidade são empresas de biodiesel e oleoquímicas com sede principalmente na região da Ásia-Pacífico. (GVR,2015) O mercado global de glicerol está altamente concentrado em quatro principais empresas, incluindo IOI Group, KL Kepong, Emery Oleochemicals e Wilmar International, responsáveis por mais de 65% da receita do mercado em 2013. (GVR,2015). O produto tem como principal destino o mercado chinês que com o crescimento na demanda de produtos de cuidados pessoais, em 2017 absorveu cerca de 20% da produção mundial, correspondendo a U\$ 33 milhões em importações (OEC,2017)

No Brasil foram produzidos em 2017 cerca de 374,5 mil m³ de glicerol através da geração de biodiesel, 9,5% a mais que o ano anterior e um aumento de 300% na considerando última década como observado na **Figura 7**. (ANP,2018). Não existe legislação específica para o descarte da glicerina em solo nacional apenas para efluentes industriais de forma geral. (Novi *et al*, 2018) Atualmente o descarte do produto é feito em rios ou por meio da queima, entretanto ambas geram graves problemas ambientais. (Batista,2008) O resíduo glicerinado apresenta alta demanda bioquímica de oxigênio (DBO) o que pode ocasionar a morte da fauna aquática local, e a sua queima libera compostos cancerígenos como a cloreína. (Batista, 2008).

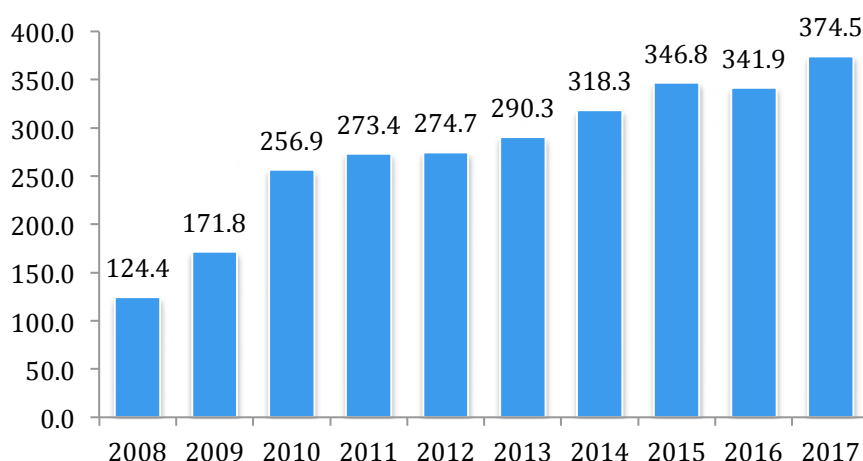


Figura 7 - Glicerina derivada da produção nacional de biodiesel, 2008-2017 (ANP, 2018)

Outra alternativa viável sugerida para o excedente de glicerina é a exportação. Em 2016, as exportações brasileiras de glicerol corresponderam a 270,2 mil toneladas e foram responsáveis por movimentar cerca de U\$1.68 bilhões. (Novi *et al*, 2018 ; OEC, 2017). A Malásia é o principal exportador mundial da *commodity* e corresponde a 17% das exportações totais, já o Brasil participou com 6.5% do mercado no mesmo ano. (OEC,2017) O glicerol brasileiro tem como principal destino a China, que no ano de 2017 foi responsável por consumir 57% da glicerina exportada, equivalendo a um total de 59,3 milhões de dólares (OEC, 2017). Apesar de haver certa consistência na demanda de glicerol na sociedade moderna, o glicerol bruto de biodiesel, mesmo com 80% de pureza, não pode ser usado em grande parte das indústrias a que se destina. (Ciriminna,2014)

CAPÍTULO 3

A maioria dos ácidos orgânicos existentes no mercado é produzida via síntese química, gerando altos níveis de poluição. Uma grande parte dos ácidos orgânicos, oriundos de microrganismos, ou como intermediários naturais em caminhos metabólicos principais podem contribuir para o avanço nas produções biotecnológicas a partir de renováveis. (Mattey, 1992)

O maior grupo correspondente aos ácidos carboxílicos, que são os ácidos caracterizados pela presença do grupo funcional (COOH), a carboxila (Snyder, 1995) A presença do grupo COOH confere aos ácidos carboxílicos, entre outras propriedades, a de serem ácidos fracos em meio aquoso e de apresentarem elevados pontos de ebulição devido à facilidade com que formam interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio. (Lintomen *et al*, 1990)

3. Ácido Cítrico

O ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico ($C_6H_8O_7$), também conhecido como citrato de hidrogênio ou Ácido Cítrico (AC) é um ácido orgânico fraco com peso molecular de 210.14 g/mol e suas propriedades físicas estão listadas no Quadro 1. Sua estrutura contém três grupamentos carboxílicos com 3 valores distintos pK_a (3.1, 4.7, e 6.4) e encontra-se disposto espacialmente conforme a **Figura 8**. (Max, 2010) Pode ser obtido industrialmente por FONTES meio de síntese química, síntese microbiologia ou pela extração de citrinos como o limão e laranja. (Food Ingredients, 2014)

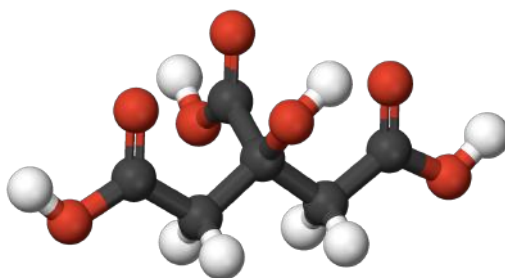


Figura 8 - Fórmula estrutural da molécula do Ácido Cítrico

PROPRIEDADES FÍSICAS DO ÁCIDO CÍTRICO	
Fórmula Molecular	C ₆ H ₈ O ₇
Massa Molar	192,13 g/mol
Aparência	Sólido branco e cristalino
Densidade	1,665 g/cm ³
Ponto de fusão	153 °C
Ponto de ebulição	Decompõe-se a 175°C
Solubilidade em água	133 g/100ml (20°C)
Acidez (pKa)	pKa ₁ = 3,15 pKa ₂ = 4,77 pKa ₃ = 6,40

Quadro 1 – Propriedades físicas do ácido cítrico
Fonte: Cirimina (2011)

Constituinte natural do metabolismo de plantas e animais, o AC o principal metabólito excretado do Ciclo de Krebs. No ciclo metabólico a degradação de glicose produz energia e metabólitos. Essa etapa, chamada de glicólise tem como principal produto o Ácido Pirúvico, que por sua vez, na presença de oxigênio é metabolizado a acetil-CoA. A enzima *citrato sintetase* catalisa a reação de transferência do grupo *acetil*, proveniente da acetil-CoA, para o ácido oxaloacético ou oxaloacetato formando o ácido cítrico . (Lima,2001)

O AC foi o primeiro ácido isolado em 1784 pelo químico Carl Wilhelm Scheele e atualmente é o ácido mais utilizado na indústria de alimentos. (Vandenbergh, 1999) De coloração branca, compartilha as características de outros ácidos carboxílicos como o grupamento carbonila que ao perder um próton em soluções forma o íon citrato. Os íons citratos são utilizados para a produção de sais de citrato em conjunto com íons metálicos. Os sais obtidos são também utilizados na indústria alimentícia como conservantes e tamponantes de água. (Lima,2001)

No setor industrial é classificado com um ácido orgânico muito importante, sendo largamente utilizado na indústria de alimentos, farmacêutica e de cosméticos. (Vandenbergh, 1999) Na indústria alimentícia é utilizado principalmente como flavorizante, conferindo e realçando sabores cítricos aos alimentos. (Food Ingredients, 2014) O AC também é comumente utilizado como aditivo alimentício inibindo o crescimento microbiológico, apesar de possuir menor atividade microbiana quando comparado a outros conservantes. Possui a

capacidade de prevenir a turbidez, auxiliar na retenção da carbonatação (no caso de bebidas gaseificadas), prolongar a estabilidade da vitamina C, reduzir alterações de cor e tamponar o meio. Dentre suas aplicações na indústria farmacêutica estão a de anticoagulante e o de matéria-prima em efervescentes. (Food Ingredients, 2014)

O AC é o ácido orgânico mais produzido mundialmente por fermentação. (Socool, 2006) Atualmente, cerca de 80% do produto comercializado é produzido por processos microbiológicos, embora uma pequena parte ainda seja produzida através da extração de frutas cítricas, como no México e na América do Sul. (Revista FI, 2014)

3.1.1. Rotas Tecnológicas para a produção de Ácido Cítrico

O AC, assim como os ácidos utilizados em tecnologia alimentar, pode ser encontrados *in natura*, obtido a partir de processos extrativos ou por síntese microbiológica. (Food Ingredients, 2015) A sua produção a partir de frutas cítricas, como o limão, teve seu pico de produtividade por volta de 1915, com cerca de 17.500 toneladas ao ano. (Di Sant Amat, 1998) Com a introdução da produção comercial por rota fermentativa por volta de 1923, o modelo produtivo anterior entrou em declínio devido à suas desvantagens, como ao maior custo e menor capacidade produtiva. (Soccol, 2006) A rota fermentativa foi descoberta por Whemer em 1893 ao observar que uma cepa de *Cytromices*, também conhecida como *Penicillium*, acumulava ácido cítrico em meio contendo açúcar e sais orgânicos. (Food Ingredients, 2014) Entretanto, testes industriais não foram bem sucedidos devido a problemas de contaminação em fermentações de longa duração, o que tornava impossível a produção em larga escala. (Soccol,2006)

Apenas em 1923, após a descoberta de James Currie, e da produção de altas concentrações de AC por *Aspergillus Niger* em meio com alta concentração de açúcar, sais minerais e controle de pH em torno de 2,5 a 3,5; que a rota fermentativa passa a ser amplamente utilizada industrialmente. (Food Ingredients, 2014) Após a fermentação o AC pode ser isolado em duas possíveis formas, anidra ou monohidratada sendo a temperatura de transição entre as duas fases igual a 36,6°C. A técnica fermentativa descoberta por Currie é utilizada até hoje em plantas industriais

como da Cargill e Tate & Lyle. (Soccol *et al*, 2006)

O aumento da demanda por AC e o surgimento de potenciais matérias-primas renováveis para sua produção, estimularam a procura por novas espécies alternativas à tradicional *Aspergillus Niger*, que possam utilizar esses materiais como substrato. Leveduras pertencentes aos gêneros *Yarrowia* e *Candida* se mostraram de grande potencial para a produção de AC, utilizando substratos com menor grau de pureza, dentre elas resíduos de processos industriais como o glicerol. (Rymowicz,2006)

3.1.2. Rota extrativa para a produção de Ácido Cítrico

A rota extrativa é raramente utilizada de forma industrial devido ao seu menor rendimento e conseqüente maior custo por quilograma de AC sintetizado. Em determinadas localidades da América do Sul, México e Grécia, o AC é isolado a partir de frutas cítricas. A atual produção por essa rota corresponde apenas à 1% da produção mundial. (Kanse et al., 2017)

A obtenção do AC via rota extrativa é feita pela obtenção do citrato de cálcio através da adição de hidróxido de sódio ao suco de frutas como o limão. Após essa etapa o citrato em solução é tratado com ácido sulfúrico concentrado para que seja precipitado sulfato de cálcio. O sobrenadante possui o AC que posteriormente é filtrado. Essa rota possui baixo rendimento quando comparada à rota microbiológica, e sua produção em larga escala é inviável e, portanto, é mais utilizada por pequenos produtores locais. (Lima, 2001)

3.1.3. Rota bioquímica para a produção de Ácido Cítrico

A produção de ácido cítrico por rota fermentativa é a maneira mais econômica e amplamente utilizada para obter este produto. (Lima, 2001) A adoção desse modelo de síntese pela indústria se deve ao fato da rota bioquímica obter uma série de vantagens quando comparada a outras rotas. A operação simples e estável da planta permite o uso de sistemas de controle menos sofisticados, além de mão de

obra menos técnica. O consumo de energia também é menor quando comparado a outras rotas e, as possíveis falhas de energia não afetam criticamente o funcionamento da planta. (Soccol *et al.*, 2006)

De uma forma geral, o processamento se dá início pela inoculação de microrganismos adequados em soluções contendo açúcares em dissolução. Essas soluções, chamadas de mosto de sacarose são esterilizadas e resfriadas. Tradicionalmente, após o resfriamento, o mosto é inoculado com cultura pura de *Aspergillus niger*. (Food Ingredients, 2014) As principais vantagens do uso do *A. niger* são a facilidade de manuseio, a capacidade de fermentar diversas matérias-primas baratas e os altos rendimentos obtidos ao final da síntese. (Soccol, 2006)

Industrialmente a fabricação de ácido cítrico pode ser realizada através de três processos (Food Ingredients, 2014):

- Fermentação sólida ou Processo Koji, onde se faz o uso de substrato sólido, sendo utilizada uma linhagem específica de *Aspergillus niger*;
- Fermentação em superfície, onde o micélio do fungo cresce sobre a superfície do meio de cultura estático e o produto da fermentação recolhido do meio;
- Fermentação por cultura submersa, onde o fungo se desenvolve inteiramente submerso no meio de cultura líquido sob agitação, que serve para assegurar a homogeneidade tanto da distribuição dos microrganismos quanto dos nutrientes.

3.1.3.1. Matérias-Primas

A produção de ácido cítrico é fortemente influenciada pelo tipo e pela concentração de carbono na matéria-prima.(Ciriminna,2017) Tradicionalmente, o processo de obtenção do ácido cítrico é realizado por fermentação com uso matéria-prima de baixo valor agregado, incluindo produtos naturais brutos, *commodities* ou subprodutos de outras indústrias.(Vandenberghe,1999) No entanto, existem alguns fatores que devem ser levados em consideração, como custos ou necessidade de pré-tratamento para a escolha correta do tipo de substrato. (Soccol, 2006)

Para que a operação de síntese tenha um bom rendimento, deve-se priorizar substratos que contenham carboidratos que possam rapidamente serem metabolizados por microrganismos, sem que haja necessidade de sucessivas etapas de degradação de carboidrato (Lima,2001) . Entre os carboidratos de fácil metabolização, a sacarose é a fonte de carbono mais favorável, seguida pela glicose, frutose e galactose. (Vandenberghe,1999) Os melaços de cana e beterraba são muito utilizados nos processos em superfícies devido ao seu baixo custo, entretanto fornecem uma produção ligeiramente menor quando comparado a substratos puros, além de necessitarem de pré-tratamento para a remoção de elementos traços. Quando em grande quantidade, a presença desses elementos como íons metálicos como Fe^{+} ou Mn^{2+} com ferrocianeto, interferem no rendimento da reação. (Lima,2001)

Ao redor do mundo diversas matérias-primas são apontadas como promissoras fontes de substrato para a produção de AC, e sua diversidade depende da região ligadas a economia local. (Papanikolau,2002) Logo, a composição delas varia de acordo com a produção sazonal, além das diferenças inerentes as diversas matérias-primas. Embora a questão da valorização de resíduos tenha ganhado força com a crescente pressão sob a manutenção da qualidade ambiental do planeta, o tema já é alvo de estudos a pelo menos 40 anos. (Tomaszeweska,, 2012) Com o aumento da demanda por biodiesel, o glicerol, subproduto gerado na síntese do combustível, vem sendo utilizado também como substrato para a obtenção do AC. O excesso de álcool e as impurezas presentes no glicerol do biodiesel, como catalisador remanescente, ácidos graxos, sais e água; podem limitar sua utilização no processo de fermentação por inibirem o crescimento microbiano (Beatriz,2011). No entanto, linhagens de leveduras vem sendo estudadas e avaliadas como promissoras na indústria de AC por conseguirem a fermentação mesmo na presença de tais inibidores. (Tomaszeweska,, 2012)

3.1.3.2. Agentes Fermentativos

Uma grande variedade de microrganismos vem sendo utilizada para a produção de AC. De acordo com o substrato utilizados, bactérias, fungos e leveduras podem ser utilizados como agente fermentativos na síntese do produto (Papagianni,2007).

Apesar da diversidade, a utilização de maior parte destes micro-organismos não é viável industrialmente, uma vez que o AC é um metabólito do ciclo de energia celular e seu acúmulo em rendimentos favoráveis é o resultado do desequilíbrios metabólicos do micro-organismo. (Sanchez-Riera,2010)

As linhagens mais utilizadas na produção de AC são as de fungos filamentosos *Aspergillus niger*, uma vez que a produção através desse microrganismo oferece um alto rendimento além da possibilidade de fermentar uma série de matérias-primas baratas.(Papagianni,2007) As linhagens de produção industrial não estão disponíveis livremente e sua obtenção só pode ser feita através de coleções de culturas internacionais (Soccol et al. 2006) Entretanto, diversos microrganismos podem ser utilizados para a produção do AC como mostrado no Quadro 1 :

Fungi	Yeasts	Bacteria
<i>Aspergillus niger</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Arthrobacter paraffinens</i>
<i>A. aculeatus</i>	<i>C. oleophila</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>
<i>A. carbonarius</i>	<i>C. guilliermondii</i>	<i>Corynebacterium spp.</i>
<i>A. awamori</i>	<i>C. citroformans</i>	
<i>A. foetidus</i>	<i>C. intermedia</i>	
<i>A. fonsecaeus</i>	<i>C. parapsilosis</i>	
<i>A. phoenicis</i>	<i>C. zeylanoides</i>	
<i>A. fumaricus</i>	<i>C. fibriae</i>	
<i>A. luchensis</i>	<i>C. subtropicalix</i>	
<i>A. saitoi</i>	<i>Candida lipolytica</i>	
<i>A. usumii</i>	<i>Hansenula anamola</i>	
<i>A. wentii</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	
<i>Penicillium janthinellum</i>		
<i>Penicillium luterum</i>		
<i>P. purpurogenum</i>		
<i>P. restrictum</i>		
<i>P. citrinum</i>		
<i>Paecilomyces divaricatum</i>		
<i>Mucor piriformis</i>		
<i>Trichoderma viride</i>		
<i>Sacharomycopsis lipolitica</i>		
<i>Mutant strain</i>		
<i>Aspergillus niger C192</i>		
<i>A. niger GCB-75</i>		
<i>A. niger YW-112</i>		
<i>Aspergillus niger CBX-209</i>		

Quadro 2 - Microrganismos capazes de sintetizar Ácido Cítrico (Swain; Ray; Patra, 2011)

Embora em escala industrial o uso de *A.niger* e melação de cana como substrato para a produção de AC sejam os mais comuns, durante as últimas décadas pesquisas vem sendo feitas em busca de processos alternativos de cultivo envolvendo espécies de leveduras e bactérias. (Swain; Ray; Patra, 2011) O uso de leveduras da espécie *Yarrowia lipolytica*, tanto cepas selvagens quanto mutantes, tem se destacado no meio científico e vem sendo abordada como um dos microrganismos mais promissores para a síntese de AC. A principal vantagem relacionada ao uso dessa espécie é a possibilidade de se utilizar diversos substratos com menor grau de pureza como resíduos industriais. (Rymowicz et al., 2006)

O uso de leveduras *Yarrowia* apresenta algumas vantagens em relação a produção tradicional com fungos filamentosos. A levedura possui mais resistência a elevadas concentrações de substrato; maior taxa de conversão; melhor controle do processo; maior produtividade e tolerância à íons metálicos, o que permite o uso de matérias primas menos refinadas. (Kamzolova, 2008) Entretanto, o uso de *Y. lipolytica* para a síntese de AC gera a produção simultânea de ácido isocítrico (AIC) em quantidades consideráveis dependendo da levedura utilizada. (Silva et al, 2018) A síntese desse coproduto, que não possui valor comercial, pode gerar dificuldades de recuperação do AC na etapa de purificação quando concentração de contaminante for superior a 5%. (Rywinska et al., 2011) A seleção de uma cepa adequada, assim como o monitoramento de micronutrientes e a avaliação da fonte de carbono devem ser etapas de suma importância para reduzir a produção de AIC para que a recuperação do AC seja eficaz, gerando dos maiores rendimentos possíveis. (Soccol et al, 2006)

3.1.3.3. Fermentação sólida

A fermentação em estado sólido é caracterizada pelo desenvolvimento de microrganismos em um ambiente de baixa atividade de água em um material que atua tanto como suporte físico quanto como fonte de nutrientes (González, 1997). O substrato sólido é embebido em água até 65 - 70% do teor de água. (Berovic, 2007) Após a remoção do excesso de água, a massa passa por um processo de vaporização realizado em bandejas, de forma a esterilizar o substrato. O uso de bandejas permite uma melhor aeração do sistema facilitando o melhor

desenvolvimento microbiano. (Berovič, 2007)

O pH inicial do material é normalmente ajustado para 4,5–6,0 e a temperatura de inoculação é de cerca de 30 a 36° C, dependendo do micro-organismo usado. (Lima,2001) Quando o substrato atinge a temperatura citada ele é inoculado com Koji, um preparado prévio contendo amilases e proteases, utilizando uma cepa de *A. niger* não tão sensível à íons de ferro. Durante a fase de incubação a temperatura deve ser mantida entre 28 a 30 ° C. (Vandenberghe, 2000;). O processo de cultura sólida é concluído dentro de 5 a 8 dias e o produto é colocado em percloradores e extraído com água quente. (Lima,2001)

Há uma variedade de resíduos e subprodutos da indústria agrícola que tem sido avaliadas como substratos potenciais para a produção de AC com técnicas de fermentação em estado sólido. Uma redução de custo na produção de ácido cítrico pode ser alcançada usando substratos mais baratos, como os resíduos industriais mencionados. (Soccol *et al.*, 2006)

3.1.3.4. Fermentação em superfície

O processo de fermentação da superfície, usando substrato líquido, é o método de produção mais antigo e responde por 5 a 10% do suprimento mundial de ácido cítrico. (Berovič, 2007). É o processo mais utilizado por indústrias de pequeno e médio porte, uma vez que requer menor esforço na operação, instalação e menor custo energético. (Soccol *et al.*,2006; Berovič, 2007)

O processo é realizado em câmaras de fermentação, onde um grande número de bandejas é disposto em prateleiras. A solução de cultura é mantida em bandejas rasas com capacidade de 0,4 a 1,2 m³ e profundidades de líquido de 0,08 a 0,12 m.(Berovič, 2007) O fungo se desenvolve como micélios na superfície do meio. As bandejas são feitas de alumínio de alta pureza, aço especial ou polietileno, porém as bandejas de aço fornecem melhores rendimentos de ácido cítrico (Berovič,2007). O pH do meio é usualmente de 5 a 6 na fase de germinação de esporos, sendo reduzido para aproximadamente 2,0 devido a remoção de íons amônio do meio. (Lima,2001)

Durante o processo alta quantidade de calor é gerada, portanto, as câmaras de fermentação são equipadas com uma circulação de ar úmido que passa sobre a superfície de forma a controlar a umidade e a temperatura por resfriamento evaporativo. (Kubicek,1986; Berovič,2007) Esse ar é filtrado através de um filtro bacteriológico e as câmaras devem estar sempre em condições assépticas e devem ser conservadas principalmente durante as primeiras 48 horas, período em que os esporos germinam. (Lima,2001) As contaminações mais comuns são causadas principalmente por penicilias, outros aspergilos, leveduras e bactérias lácticas. (Vandenberghe, 1999) A ventilação também é importante para as trocas gasosas, uma vez que a taxa de produção de ácido cítrico cai se o dióxido de carbono na atmosfera aumentar mais de 10%. (Berovič, 2007)

O processo fermentativo termina entre 8 a 14 dias (Kubicek,1986; Berovič,2007) O micélio totalmente desenvolvido impregnado de AC flutua como uma camada branca espessa na solução nutritiva. O conteúdo das bandejas é então separado entre fluido fermentativo e micélio que é lavado para a recuperação do AC. (Vandenberghe,1999) A obtenção de AC pela rota fermentativa em superfície permite um aproveitamento de 80 a 85% da massa de carboidratos fornecida no substrato inicial. (Lima,2001)

3.1.3.5. Fermentação submersa

A fermentação submersa é largamente utilizada para a produção de AC. Estima-se que cerca de 80% da produção mundial seja obtida por essa técnica (Vandenberghe, 1999). A técnica apresenta, dentre suas vantagens, a maior produtividade e rendimento, menor investimento, menores custos e consumo de mão-de-obra e menor risco de contaminação. Entretanto o processo possui algumas desvantagens como um maior custos de energia, a necessidade de um controle mais sofisticado, e uma equipe altamente treinada. (Berovič, 2007)

O processo submerso é conduzido em batelada simples, tanques agitados ou biorreatores aerados. (Soccol *et al*, 2006) Os biorreatores para produção de AC devem ser protegidos de ácidos ou construídos em aço inoxidável especial para

evitar corrosão. (Lima,2001) No valor de pH 2, que corresponde à acidez do meio em que o AC é excretado, os metais pesados lixiviados das paredes de aço comum do fermentador podem contaminar o meio com íons metálicos e inibir a formação de AC. (Berovič,2007)

O meio de cultura deve não só fornecer carboidrato para o metabolismo microbiano como outros componentes com íons cobre, KH_2SO_4 e $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. (Silva, 2018) A adição de íons cobre neutraliza os íons ferro, responsáveis por inibir a atividade metabólica de *A.niger*. (Silva, 2018) Cepas microbianas especiais, com baixa sensibilidade a elementos traços, devem ser levadas em consideração para a realização do processo. (Patel, 2017)

O processo deve ser conduzido a 25 a 27 °C, condição ideal para que haja o crescimento microbiano. O substrato diluído e os esporos inoculados em nutrientes são adicionados ao tanque reacional, que deve apresentar constante homogeneização e aeração para que o rendimento do processo possa ser o máximo possível. (Ciriminna, 2017) A mínima interrupção no suprimento de ar pode cessar o processo por vários dias. (Lima,2001) Para uma cultura de *Aspergillus niger*, o ciclo de produção pode durar de 5 a 12 dias, dependendo da planta das condições de operação. (Soccol,2006; Ciriminna,2017)

Durante o processo de fermentação é gerado um grande volume de espuma e subprodutos originários tanto da matéria-prima de carboidratos quanto do lodo reacional formado, constituído basicamente de gesso e impurezas orgânicas. (Silva, 2018) Dessa forma, agentes antiespumantes isentos de ferro, cobalto e níquel devem ser adicionados para evitar a perdas. (Lima,2001) Após a recuperação do produto, todos os coprodutos são vendidos para aplicações técnicas, agrícolas e de ração. O micélio rico em proteínas resultante é vendido como alimento animal, enquanto o gesso é comercializado como carga em cimento ou em aplicações médicas. (Ciriminna, 2017)

3.1.3.6. Síntese de Ácido Cítrico a partir do Glicerol

Ao longo das últimas décadas, o avanço da indústria do biodiesel incentivou o desenvolvimento de pesquisas com a finalidade de se descobrir novas rotas com o

intuito de converter o glicerol do biodiesel em produtos e maior valor agregado.(Kamzolova, 2010) Estudos tem revelado o grande potencial do uso de leveduras na conversão do glicerol bruto em produtos de maior valor no mercado, como o AC, levando a uma valorização do subproduto da indústria do biodiesel.. (Sivasankaran, Ravichandran, Mani 2015)

A escolha de matérias-primas para o desenvolvimento da biotecnologia da AC é determinada por fatores como a renovabilidade, a capacidade de assimilar o substrato com uma alta taxa de conversão, valor de consumo e preço de custo do produto alvo. (Morgunov, 2018) O desenvolvimento de pesquisas sobre leveduras para a biossíntese de AC permite que uma nova gama de substratos de baixo custo seja utilizada na sua produção, uma vez que tais microrganismos são menos sensíveis a impurezas quando comparados aos organismos tradicionalmente utilizados na indústria. (Kamzolova, 2010) Estudos recentes relatam a grande potencialidade do uso de cepas selvagens e mutantes de *Y. lipolytica*, para a produção de AC em quantidades satisfatórias do ponto de vista industrial. (Papanikolau, 2002)

O crescimento microbiano de *Y.lipolytica* depende das condições de cultivo e do tipo de glicerol utilizado como matéria-prima. (Papanikolau, 2002) Diversos fatores como temperatura, concentração de carboidratos no meio, aeração e concentração de componentes minerais, interferem no crescimento da levedura. Ambientes de cultivo com abundância de fonte de carbono, temperaturas amenas e maior aeração são considerados ideias para o melhor desenvolvimento do microrganismo. (Souza, Schwan, Dias, 2014)

De forma geral, culturas de batelada simples ou alimentada se mostraram de grande eficiência para a biossíntese de AC a partir de substratos com altas concentrações de glicerol (Rywińska et al. 2009; Rymowicz et al. 2005) (Sousa e Almeida, 2001) Por outro lado o excesso de glicerol no meio pode vir a comprometer a produção de AC, devido ao aumento da concentração de impurezas no meio influenciando negativamente a viabilidade celular. (Rwinska, 2010 ; Suza,2014) A produção de AC ocorre após a fase estacionária de crescimento, que pode ser limitado pela presença de alguns minerais. Quando limitada pela presença de minerais como fosforo e enxofre, a razão de produção AC/AIC se torna maior, o que pode ocasionar

dificuldades na recuperação do produto final. (Kamzolova *et al*,2011) Já as em condições onde o nitrogênio extracelular é um fator limitante para o crescimento pode-se observar maiores rendimentos na produção de AC. (SOUZA, SCHWAN, DIAS, 2014) (Papanikolau ,2002)

Em estudo realizado por Morgunov *et al*, as diferentes cepas de *Y. lipolytica* obtiveram crescimento microbiológico satisfatório tanto em meio contendo glicerol comercial quanto em meio com glicerol bruto derivado da indústria do biodiesel. Em ambos os estudos foram identificados rendimentos cerca de 15% maiores para meios de cultivo com glicerol bruto quando comparado ao substrato puro. (Morgunov,2018) Esse resultado pode ser explicado principalmente pela presença de impurezas no subproduto do biodiesel, incluindo elementos nutricionais usados por micro-organismos durante o processo de fermentação, como fósforo, enxofre, magnésio, cálcio, nitrogênio, sódio e ácidos graxos livres. (Thompson; He. 2006.) O uso de matéria-prima derivada da indústria de biodiesel também forneceu uma maior razão entre a produção de AC e do coproduto AIC subindo de 6.7:1 para 7.7:1 (morgunov,2018) Com o uso da linhagem certa de micro-organismos e controle adequado das condições de cultivo as quantidades de AIC podem ser minimizadas otimizando o processo de produção.

Apesar da produção de AC requerer tradicionalmente o uso matérias primas com carboidratos mais simples, o uso de leveduras do tipo *Y.lipolytica* permite o uso de substratos mais complexos, como o glicerol bruto. (Papanikolau, 2002) O uso de leveduras também fornece um processo com menor geração de resíduo quando comparado ao método tradicional com *A.niger*, gerando menor preocupação com tratamento e disposição do mesmo.

7.6 Recuperação e Purificação de Ácidos Orgânicos

A recuperação de AC pode ser feita através de 4 procedimentos:

- Precipitação: método clássico que utiliza NaOH para a precipitação de citrato;
- Extração: AC é extraído na presença de solventes orgânicos;
- Adsorção e Eletrodialise: Uso de resinas de troca iônica para a separação de espécies.

- Ultrafiltração e Nano filtração

A precipitação é o método de recuperação mais utilizado e pode ser aplicado ao produto de todos os 3 processos fermentativos. (Silva *et al*, 2018) Nesse processo não há necessidade de se remover o material em suspensão por filtração. É realizado primeiramente a uma neutralização, onde ocorre a precipitação de citrato de cálcio pela adição de uma suspensão de hidróxido de cálcio ao meio. O precipitado é recuperado por filtração e lavado com pouca quantidade de água para que sejam removidos sacarídeos, cloretos. (Silva *et al*, 2018) O citrato é então tratado com ácido sulfúrico concentrado para que seja precipitado sulfato de cálcio (gesso). A solução contendo cerca de 25% de AC é purificada com carvão ativado, desmineralizado em colunas com resina de troca iônica. (Lima,2001) Finalmente, o licor é concentrado em cristalizadores a vácuo de 20 a 25 ° C, formando ácido cítrico monohidratado, já o ácido cítrico anidro é obtido em temperatura de cristalização superior a 36,5 ° C. (Grewal,1995) Durante o processo são gerados dois tipos de resíduos: o resíduo de “vivo” que contem microrganismos, proteínas, aminoácidos, matéria inorgânica, açúcar, biotina, etc., e o outro é sulfato de cálcio. Como citado anteriormente, o primeiro resíduo pode ser seco e usado como ração para animais ou para a fábrica do próprio segmento e o segundo pode ser fornecido como matéria-prima para as fábricas de cimento. (Patel, 2017)

A extração por solvente é uma outra alternativa à purificação e cristalização do ácido cítrico. O licor fermentado deve apresentar uma pequena quantidade de impurezas para que essas sejam capturadas pelos solventes. (Patel, 2017) Este método tem a vantagem de evitar o uso de hidróxido de cálcio e ácido sulfúrico, que são responsáveis pela formação de sulfato de cálcio, ou gesso, durante o processo de obtenção de AC. Em substituição a esses compostos um solvente orgânico, mais usualmente uma mistura de álcool n-octil, trido-decilamina e isoalcano, é utilizada (Patel,2017). Outros solventes como acetona etanol também demonstraram bons resultados utilizando essa técnica em temperatura próxima a do ambiente (20–25 ° C). A extração líquido-líquido do ácido cítrico foi considerada uma alternativa promissora ao processo convencional. (Patel,2017)

As diversas etapas de separação e purificação do AC encarecem o processo. (Soccol *et al*, 2006) Nos últimos anos, estudos foram conduzidos de forma a desenvolver técnicas que diminuam os custos de recuperação, assim como driblar o grande volume de coprodutos gerados no processo tradicional de precipitação. Tendo em vista essas premissas o uso de resinas de troca iônica na recuperação de AC tem se mostrado economicamente interessante a longo prazo. (Kristiansen *et al.*, 2002) A desvantagem do processo frente aos outros é seu custo de implantação. A separação eletroquímica, ou eletrodialise, utiliza membranas eletricamente carregadas com potenciais diferentes o que ocasiona um aumento de custo em media 50% a maior do que as rotas clássicas de recuperação. O alto consumo energético, o custo das membranas e seu tempo de vida precisam ser avaliados ara gerar um processo viável comercialmente (Kristiansen *et al.*, 2002)

As tecnologia com a utilização de membranas como a ultra e a nanofiltração podem trazer diversos benefícios para a indústria do AC, como um menor custo energético, nenhuma formação de resíduo quando comparado aos métodos tradicionais e a possibilidade de uso em processos contínuos. Entretanto seu uso ainda é muito tímido e estudos para a otimização em escala industrial ainda necessitam ser feitos. (Kristiansen *et al.*, 2002)

7.7 Aspectos Mercadológicos do Ácido Cítrico

Existe uma grande demanda mundial pelo consumo de ácido cítrico devido à sua baixa toxicidade, quando comparado com outros acidulantes utilizados principalmente nas indústrias farmacêutica e alimentícia. (Food Ingredients, 2014) Outras aplicações do ácido cítrico podem ser encontradas em detergentes e produtos de limpeza, cosméticos e produtos de higiene pessoal, entre outros. (Soccol *et al*, 2006) Em 2016, cerca de 65% da produção deste ácido foi utilizada pela indústria de alimentos, 17% pela indústria farmacêutica e 18% por outras indústrias como apresentado na **Figura 9**. (Food Ingredients,2014) Além do uso tradicional em bebidas gaseificadas, o mercado tem alcançado novos segmentos como em produtos de confeitaria, produtos para diabéticos, sorvetes, alimentos com baixa caloria, bebidas e lanches dietéticos e laticínios com baixo teor de gordura. Espera-se que a crescente demanda por esses produtos aumente a demanda entre

os consumidores. (GVR, 2018) Algumas aplicações do ácido cítrico estão apresentadas na **Figura 10**.

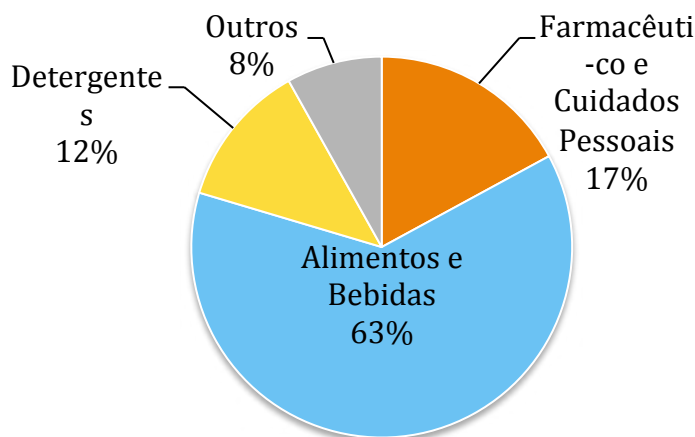


Figura 9 – Distribuição do Ácido Cítrico por segmento em 2016 (Adaptação, Business Wire)

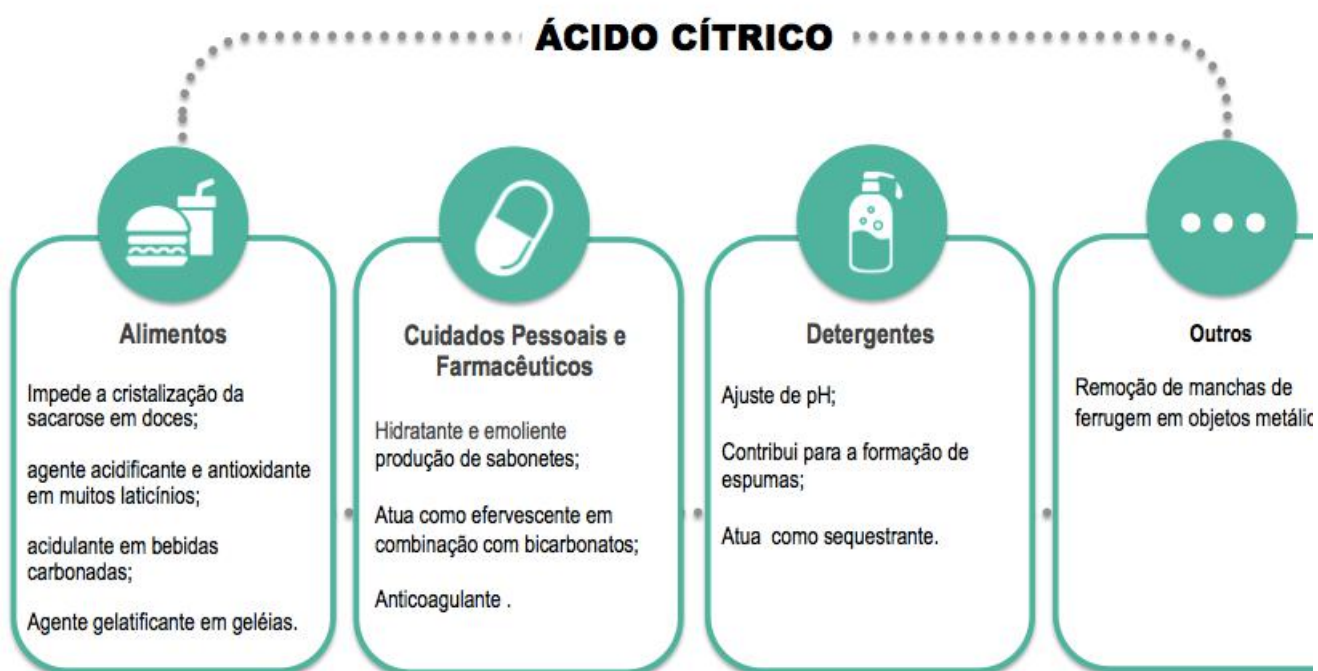


Figura 10 - Aplicação do ácido cítrico em diversas indústrias e segmentos (adaptado de Swain; Ray; Patra, 2011)

Devido a grande disseminação de informações na última década, observou-se uma crescente conscientização sobre os efeitos adversos causados por produtos químicos usados em produtos diários. Essa tendência levou os consumidores a mudarem seu hábitos, voltando-se ao uso para produtos orgânicos a fim de diminuir sua ingestão daqueles sintetizados artificialmente.(GVR,2018) Deste modo, a busca por aditivos alimentares orgânicos ao invés de aditivos sintéticos vem se tornando cada vez maior, já que o valor percebido pela sociedade é de que esses produtos orgânicos são mais seguros e saudáveis .(Technavio, 2017). Essa crescente demanda do mercado por rótulos “limpos” aumentou a necessidade de um aromatizante orgânico versátil, como o ácido cítrico, criando uma perspectiva de mercado positiva para este produto nos próximos anos, (GVR,2018)

Outros fatores que podem ser considerados para o crescimento do mercado de AC são o aumento do consumo por bebidas rápidas, como refrigerantes e chás gelados a nível mundial e por alimentos processados em países em desenvolvimento. (Technavio, 2017) Como resultado, espera-se que as regiões emergentes sejam o futuro impulsionador do crescimento do mercado de AC. Já no Mercado asiático, estima-se que a China atinja a maior taxa de crescimento produtivo nos próximos anos. O mercado é impulsionado principalmente por fatores como o aumento da população idosa e a necessidade de produtos farmacêuticos, que requerem em grande quantidade o AC. (GVR,2018)

Quanto ação por segmento, a indústria farmacêutica é considerada bastante promissora para os próximos anos, ficando atrás apenas do setor de alimentos. (GVR,2018) Segundo a Sociedade Alemã de Nutrição (DGE), a conscientização entre os consumidores na Europa sobre o uso de AC na manutenção da saúde digestiva aumentou para 49% em 2016, em comparação com 44% em 2015 o que pode gerar um aumento na demanda por alimentos, bebidas e remédios em combate a problemas digestivos na região, (GVR,2018)

Regionalmente, a Europa e a Ásia representaram aproximadamente dois terços do *market share*, como apresentado na **Figura 11**, e devem manter seu domínio durante os próximos anos. A Europa Ocidental representa o maior consumidor de AC no mundo, entretanto a demanda pelo produto é considerada relativamente saturada na

região se mantendo basicamente estável nos próximos anos. (GII, 2019) Mundialmente a principal aplicação do AC é na indústria de alimentos e bebidas, apesar do setor estar passando por um crescimento negativo devido a queda no mercado de refrigerantes dos principais países produtores, como EUA, Alemanha e Canadá. (Credence Research, 2016) Os principais importadores do produto no ano de 2017 foram os Estados Unidos (\$180 Milhão), a Alemanha (\$128 Milhão), a Índia (\$67,4 Milhão), o México (\$66,5 Milhão) e a Turquia (\$57,2 Milhão). (OEC,2018).

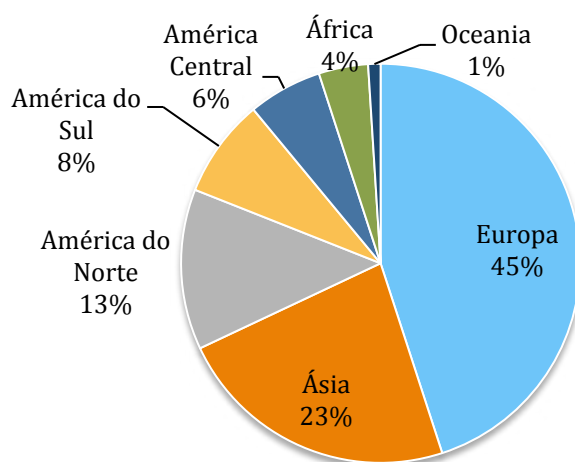


Figura 11 – Importação mundial de Ácido Cítrico por região (adaptado de OKChem)

Já entre os principais exportadores no mesmo ano, destacam-se a China (\$790 Milhão), seguido pela Áustria (\$186 Milhão), Bélgica-Luxemburgo (\$110 Milhão), Tailândia (\$103 Milhão) e Canadá (\$90,6 Milhão). Atualmente, o AC da China sofre de excesso produtivo e depende seriamente das exportações. (OEC,2018). Segundo a empresa de consultoria CCM, em 2014, a capacidade de ácido cítrico da China atingiu 1,60 milhão de t/a, enquanto a demanda doméstica foi de apenas 250.000 t/a. A maior parte do produto era orientada para a exportação, com o volume de exportações representando cerca de 75% do total na China, o que provoca grande dependência do consumo de outros países.

Embora seja o primeiro maior fabricante e exportador de ácido cítrico do mundo, a China não tem preços pré-determinados para o AC. Com o mercado chinês nesse segmento cada vez mais acirrado, e com cultura de produtos de baixo custo, os fabricantes locais competem na redução do preço final do produto para assim obter

parcela no *market share*, o que reflete em um produto final de extremo baixo valor.. (Credence Research, 2016; CCM,2014)

Com a redução drástica no preço do AC chinês , diversos países se encontraram em com dificuldades quanto a competitividade do produto local *versus* o produto, chinês. Em 2015, o volume de exportações de AC da China diminuiu para as regiões da União Europeia e dos EUA, afetado pela sanção antidumping que visa proteger o produto nacional. (GII, 2019) Quando enfrentam atritos comerciais e sanções antidumping, os fabricantes chineses viram sua competitividade abalada, e portanto, a única forma de contornar o problema é procurar novos mercados na Ásia. (GII,2019) A **Figura 12** apresenta a atual distribuição da exportação mundial por região.

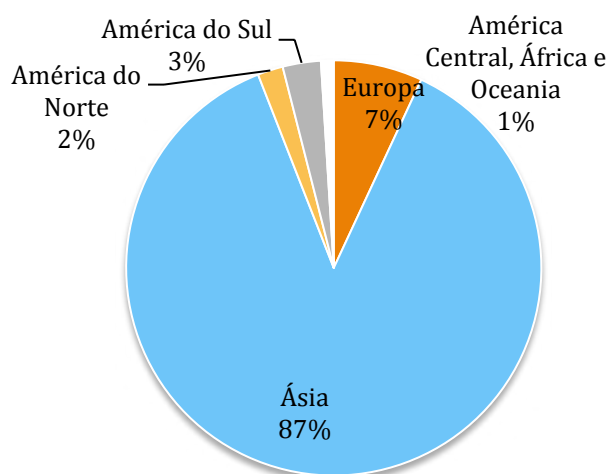


Figura 12 - Exportação mundial de Ácido Cítrico por região (adaptado de OKChem)

O mercado global de AC apresenta características fragmentadas, com destaque para grandes empresas. (GVR,2018) Os principais *players* incluem Archer Daniels Midland (ADM), Cargill, Jungbunzlauer Company e COFCO Biochemical, entre outros. As empresas do setor estão se concentrando em aumentar suas capacidades de produção para atender à crescente demanda de produtos. Por exemplo, em dezembro de 2017, a Jungbunzlauer, uma grande fabricante de ingredientes biodegradáveis, anunciou a construção de uma nova planta de AC na Áustria. (GVR,2018)

Os principais *players* globais têm um amplo alcance geográfico. O reconhecimento da marca também lhes dá uma vantagem, em comparação com os *players* regionais. Esses fatores beneficiaram grandes produtores com economia de escala, reduzindo o valor do produto final com o aumento de produtividade. (Soccol *et al*, 2006) Sabe-se também que os principais participantes adotam padrões de produção eficazes, capacidades operacionais mais altas, particularmente, com o design e desenvolvimento de graus especializados de AC que possuem aplicações farmacêuticas e alimentares. (Morodor Intelligence, 2017) No início dos anos 2000, a alta competitividade entre as empresas e seus baixos custos fez com que diversas empresas de pequeno e médio porte produtoras de AC fechassem, aumentando ainda mais a hegemonia das grandes empresas. (Soccol *et al*, 2006)

No Brasil, as duas principais produtoras de AC são a Cargill e a Tate & Lyle. A primeira fábrica do produto no Brasil foi inaugurada em 2000 em Uberlândia pela empresa Cargill, líder na produção de AC nacional. (Diário do Grande ABC, 2000) Até então, toda a demanda do Brasil pelo produto era 100% dependente da importação. A planta de Uberlândia tem a capacidade de produzir ácido cítrico a partir da cana-de-açúcar adquirida em Minas Gerais, e a produção é destinada tanto ao mercado interno quanto ao mercado externo. (Diário do Grande ABC, 2000)

Segundo dados da OEC o AC brasileiro é destinado principalmente a países do Mercosul, que em 2017 corresponderam a 59% do consumo total do produto fabricado no país. O principal país destinatário das exportações brasileiras é a Argentina, que no mesmo ano citada deteve 42% da produção nacional. Já as importações brasileiras de AC são provenientes principalmente do mercado chinês (OEC,2017). Nos últimos anos o numero de importações do produto aumentou de forma consistente, e será discutido mais profundamente no Capítulo 6.

CAPÍTULO 4

4. Prospecção Tecnológica

Os estudos de prospecção tecnológica tem se tornado ferramentas cada vez mais valiosas para a evolução de mercado e para a competitividade das empresas em um cenário mundial de constante e rápida evolução do conhecimento,. (Porter, 2004) Entender o direcionamento e as perspectivas tecnológicas durante e o atual processo de globalização e avanços rápidos do conhecimento, pode ajudar as organizações a anteciparem adversidades, tornando possível a construção de novas estratégias e o desenvolvimento e detenção de novas técnicas e produtos. (Quintella, 2018)

7.8 Prospecção Tecnológica

A inovação pode ser caracterizada pela simples busca de novas tecnologia e obtenção de algo novo, ou pela necessidade de sobrevivência de uma instituição diante de um mercado cada vez mais exigente. (Quintella,2018) Em ambos os casos, pode-se dizer que a inovação ocorre em um cenário de incerteza, onde a implementação de um serviço ou produto podem ser altamente imprevisíveis. (Porter, 2004) Uma gestão bem planejada juntamente de estudos de futuros adequados minimizam os riscos do processo de desenvolvimento tecnológico. (Quintella,2018) Os estudos prospectivos auxiliam na redução dos riscos de perda do investimento e na redução gastos com agentes da propriedade intelectual, portanto são considerados indispensáveis para uma boa gestão. (Manual De Oslo, 2005). Todo processo de desenvolvimento provém de estratégias de médio e longo prazo e permitem o reconhecimento de limitações e potencialidades tecnológicas, assegurando avanços científicos e a auxiliando na tomada de decisões futuras.

O estudo de prospecção é construído através de uma visão de múltiplos futuros possíveis, definido como análise de tecnologias do futuro (TFA) por Porter, e utiliza um conjunto de conceitos e técnicas para antecipar e prever o comportamento de

variáveis socioeconômicas, políticas, culturais e tecnológicas, assim como suas interações .(Borshiver, Lemos; 2016) Podem ser classificados em diversas categorias, sendo as três principais as citadas a seguir: (Kupfer e Tigre ,2004):

- Monitoramento ou *Assessment*, que consiste no acompanhamento contínuo da evolução dos fatos e na identificação de fatores portadores de mudança que possam gerar impacto de tecnologias futuras;
- Previsão ou *Forecasting*, que consiste na realização de projeções baseadas em informações históricas, de forma quantitativa, com o intuito de se identificar futuros esperados;
- Visão ou *Foresight* , que consiste na antecipação de possibilidades futuras em caráter qualitativo, com base em interação não estruturada entre especialistas, tendo como principal propósito o antecipar eventos.

Existem diferentes atividades e métodos de obtenção, tratamento e análise de informações realizadas nos estudos prospectivos . Entretanto, deve-se ter bem definido o que se pretende obter como resultado deste estudo, de forma a escolher adequadamente o método a ser utilizado. (Quintella, 2018) Os métodos e técnicas podem variar em abordagens e em habilidades requeridas e podem ser classificados como “hard” ou “soft” sendo o primeiro uma análise quantitativa/empírica baseada em dados numéricos e a segunda uma análise qualitativa, baseada em julgamentos ou refletindo conhecimentos tácitos. (Moreira, 2016) Outra classificação possível é avaliar se tais métodos e técnicas tendem a ser “normativos” ou “exploratórios”. Métodos normativos iniciam o processo com uma nítida percepção de certa necessidade futura enquanto métodos exploratórios iniciam o processo a partir da extrapolação das capacidades tecnológicas existentes. (Santos *et al.*,2004; Benevenuti,2016)

Considerando as várias estratégias de Prospecção Tecnológica descritas na literatura, o Monitoramento e Sistemas de Inteligência foi adotado como principal estratégia. O termo monitoramento implica na aplicação de técnicas de inteligência competitiva para acompanhamento de um determinado assunto e seus atores, identificando necessidades de alterações diante dos movimentos observados. (Quintella,2018) A análise de tendências visa compreender o comportamento do

mercado ao longo do tempo, mapeando quais estratégias que já funcionaram e tendem a ditar o futuro. Já os estudos de anterioridade tecnológica são de prima importância antes do início de uma pesquisa para que se identifique o desenvolvimento de tecnologias ou produtos com potencial mercadológico. (Marques et al, 2015)

7.9 Patentes

Patentes são a concessão de um título de propriedade temporária de invenções de produtos, processos ou melhoria no uso ou fabricação de objetos de uso prático, desde que estejam na fase de projeto. (INPI, 2008) Para que uma invenção consiga sua proteção legal por meio da patente, é necessário esta cumpra pelo menos um dentre os três requisitos básicos, sendo estes a novidade, a atividade inventiva e a aplicação industrial, quando puder ser produzido ou utilizado em qualquer tipo de indústria (OTHON, 2007; WIPO, 2004).

No Brasil, O Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) é o órgão responsável pelo registro e concessão de patentes . Segundo o órgão, as patentes podem ser divididas em 2 categorias:

- Patente de Invenção (PI): Concedida a produtos ou processos completamente novos, que solucionem um problema existente e atendam aos requisitos de atividade inventiva, novidade e aplicação industrial.
- Patente de Modelo de Utilidade (MU): Concedida a melhorias funcionais no uso ou fabricação de objetos já existentes

A deposição de patentes se mostra como principal método para assegurar o domínio de determinada tecnologia em um período de tempo. Patentes de invenção possuem vigência de 20 anos contados a partir da data de depósito. Já os modelos de utilidade duram 15 anos. Após da data de depósito o período de privilégio, o invento cai em domínio público e pode derivar em novas apropriações do conhecimento tecnológico, com investimentos menores dos que os praticados na patente original. (INPI, 2019)

A utilização de documentos de patentes é considerada a principal fonte para mapeamento tecnológico devido à abrangência, facilidade de acesso, padronização e qualidade de informação das bases utilizadas, o que permite a obtenção de grande volumes de dados com baixo risco de erros e pela estimativa de que cerca de 70% da tecnologia mundial encontra-se divulgada exclusivamente em documentos de patentes. (Quintella,2018) Além disso, a facilidade de acesso a este tipo de informação e a riqueza de detalhes permite identificar parceiros, concorrentes no Mercado, produtividade, estrutura e o relevância do desenvolvimento de determinada indústria ou tecnologia. (Borshiver; Lemos, 2016). O número de patentes concedidas ou depositadas de uma organização, seja pública ou privada, pode revelar seu dinamismo tecnológico e sua análise pode indicar a direção da inovação tecnológica (Santos, 2011; Teixeira, 2013).

7.10 Artigos

Artigos científicos são uma importante fonte de informação tecnológica procedente de um meio científico. (Santos, 2016) Geralmente possuem a finalidade de divulgar conhecimentos, comunicar resultados ou novidades a respeito de um assunto, validar estudos já existentes ou ainda guiar novas pesquisas.(Borshiver; Lemos, 2016)

Segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) , artigos científicos podem ser classificados em artigos de revisão bibliográfica, que contempla um referencial teórico sobre um determinado tema, onde são analisadas e discutidas informações já publicadas; ou artigos científicos, que apresenta e discute resultados alcançados em uma investigação experimental ou aplicada. (Santos; Candeloro,2006)

De acordo com Marconi e Lakatos (2003), o conteúdo abordado em um artigo pode apresentar distintos aspectos, assim como cumprir distintas tarefas, como :

- apresentar uma descoberta, ou dar um enfoque contrário a algo já conhecido
- oferecer soluções a questões controvertidas

- levar ao conhecimento do público intelectual ou especializado novas ideias, para sondagem de opiniões ou atualização de informações

-

A análise de artigos na prospecção tecnologia fornece uma ampla visão de quais áreas e assuntos estão sendo mais visados para o desenvolvimento tecnológico.

CAPÍTULO 5

5. Metodologia

Este capítulo tem como objetivo apresentar a metodologia utilizada no presente estudo, cujo objetivo principal a prospecção tecnológica do uso do glicerol bruto para a síntese de AC a partir das análises de artigos e patentes.

Dentre as várias estratégias de Prospecção Tecnológica descritas na literatura, destaca-se aquela descrita por Baruth, Antunes e Bomtempo (2006), a qual é dividida em quatro diferentes fases, considerando a execução, organização e conclusão dos estudos prospectivos conforme demonstrado na **Figura 13**.



Figura 13 - Sequência de fases a serem adotadas para a execução, organização e conclusão da prospecção tecnológica segundo Baruth, Antunes e Bomtempo (2006),

O presente trabalho se baseará na busca por anterioridade e análise quantitativa de artigos e patentes depositadas e, posteriormente, sua categorização de acordo as taxonomias sugeridas. Os resultados obtidos foram classificadas em escalas Macro, Meso e Micro, de forma a analisar de forma detalhada o desenvolvimento tecnológico ao longo do tempo. A **Figura 14** representa esquematicamente a metodologia e as bases utilizada nesta pesquisa.

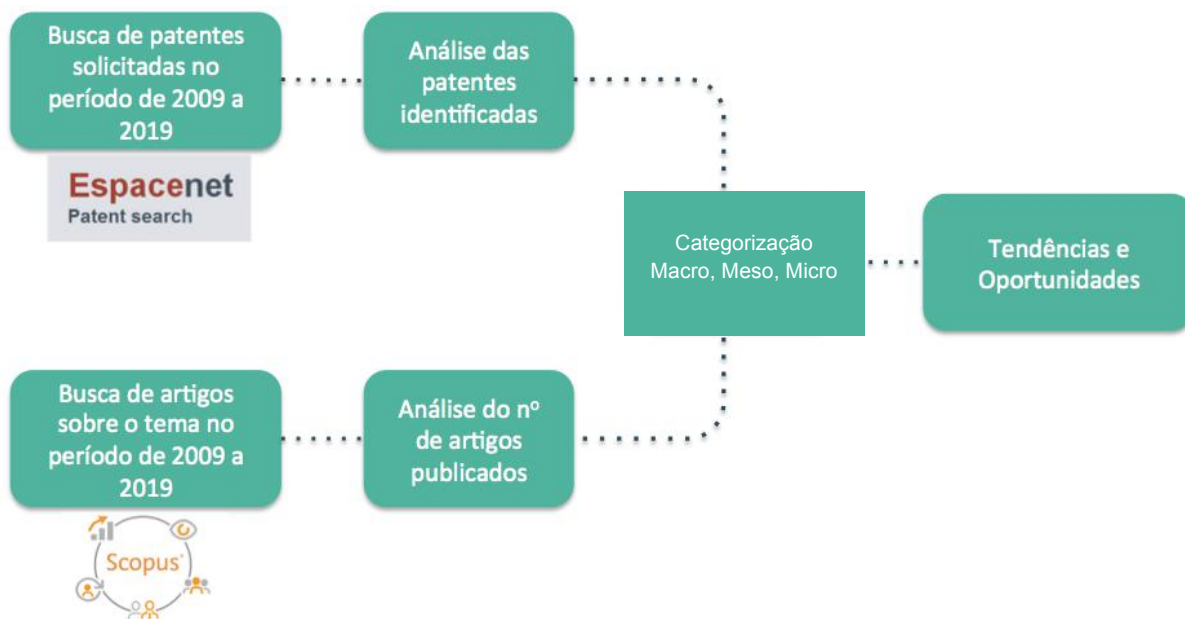


Figura 14 – Metodologia aplicada para a obtenção de dados para o estudo prospectivo

(Fonte: elaboração própria)

A partir dos resultados obtidos pela análise de patentes e artigos científicos, foi possível mapear os principais obstáculos encontrados para o desenvolvimento da tecnologia de produção do AC e as tendências de tecnológicas desenvolvidas. Em suma, a Prospecção tecnológica compreende-se em um poderoso norteador, capaz de indicar quais os passos a serem seguidos; quais as decisões a serem tomadas ; oportunidades a sem exploradas e definir o rumo do desenvolvimento de tecnologias de sucesso científico e mercadológico.

7.11 Estratégia de Busca

Com objetivo de analisar a importância do AC frente a balança comercial de produtos químicos no Brasil, foram analisados dados referentes ao comércio exterior deste ácido orgânico no período de 5 anos, entre 2013 e 2018. Os valores referentes às importações e exportações de AC foram comparados àqueles derivados de produtos químicos orgânicos e inorgânicos, desta forma, foi possível analisar a contribuição do ácido láctico na balança comercial dos produtos químicos em geral.

A busca por documentos de patentes e artigos foi realizada utilizando a estratégia de busca com combinações de palavras-chaves relevantes em bases de dados

confiáveis e abrangentes. Uma busca feita com apenas uma palavra-chave pode restringir ou distorcer resultado, prejudicando a visualização de tendências. O uso de uma boa e confiável base de dados também é importante, considerando sua cobertura temporal e territorial, de modo a conter o máximo possível de documentos importantes para a análise. Quanto maior o número de fontes consultadas mais confiável e assertiva será a busca. As bases utilizadas para a análise de patentes e artigos foram o Espacenet e Scopus, respectivamente.

5.1.1. Mapeamento Econômico do Ácido Cítrico

A etapa de mapeamento comercial do AC foi realizada na base governamental Comex Stat, fazendo a busca pelo Capítulo 29, referente ao produtos químicos. A análise econômica do AC foi feita utilizando dados obtidos através da Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM) referente ao ao produto (NCM 29181400) .

5.1.2. Mapeamento de Patentes

O mapeamento de patentes permite reunir informações sobre tendências tecnológicas e a identificação de seus inventores, titulares, tipos de tecnologias e referências a patentes e artigos anteriores, ajudando a entender quais são as principais instituições provedoras de tecnologias. Existem dois métodos possíveis para a análise de dados, o qualitativo e o quantitativo. (Quintella,2018) As análises quantitativas usam métodos estatísticos e representações gráficas para observar o número de documentos e sua distribuição territorial e/ou temporal, enquanto as análises qualitativas focam mais no conteúdo das patentes. (Antunes *et al*, 2018)

A prospecção tecnológica, utilizando informações oriundas dos documentos de patentes é um instrumento eficaz na tomada de decisões de instituições mapeando tecnologias relevantes e possíveis concorrentes. O uso de bases de dados de patente se mostra consistente devido à qualidade e padronização de documentos o que permite a avaliação dos dados de forma estatística. O mapeamento patentário é realizado em bases de dados diversas e consta essencialmente destas etapas : (Antunes *et al*, 2018)

- definição das melhores bases de dados a serem consultadas a depender do objetivo do mapeamento;
- definição de escopo da busca patentária, desta forma garantindo a qualidade da metodologia utilizada;
- realização do *download* dos documentos selecionados pelo escopo;
- remoção das duplicidades, redundâncias e documentos espúrios;
- preparo das planilhas para análises estatísticas e análises qualitativas

A prospecção tecnológica do AC a partir da análise de patentes foi realizada na base de dados do Espacenet. Este portal permite elaborar gráficos com os resultados das buscas e disponibiliza mais de 90 milhões de patentes pertencentes a de coleções de muitos países, inclusive de pedidos depositados no Brasil.

Uma busca inicial por documentos foi realizada pela associação das palavras “glycerol” e “citric acid” utilizando como campo de busca “Title, Abstract, Claims” . Devido à grande abrangência de resultados obtidos foi decidido restringir a busca utilizando como filtro o Grupo de IPC (*International Patent Classification*) referente à preparação de compostos orgânicos que contenham oxigênio (C12P7) como mostrado na **Figura 15**. Esse filtro foi utilizado para restringir a busca, uma vez que com estudo prévio foi possível identificar que o processo de obtenção de AC a partir do glicerol é obtido, particularmente, através de fermentação do mesmo.

C	CHEMISTRY; METALLURGY
12	BIOCHEMISTRY; BEER; SPIRITS; WINE; VINEGAR; MICROBIOLOGY; ENZYMOLOGY; MUTATION OR GENETIC ENGINEERING
P	FERMENTATION OR ENZYME-USING PROCESSES TO SYNTHESISE A DESIRED CHEMICAL COMPOUND OR COMPOSITION OR TO SEPARATE OPTICAL ISOMERS FROM A RACEMIC MIXTURE
7	Preparation of oxygen-containing organic compounds
40	containing a carboxyl group
44	Polycarboxylic acids
48	Tricarboxylic acids, e.g. citric acid

Figura 5 - IPC referente à molécula de ácido cítrico
(Fonte:WIPO)

5.1.3. Mapeamento de Artigos

A prospecção tecnológica, utilizando informações oriundas de artigos é um instrumento eficaz no mapeamento de tecnologias ainda em fase de pesquisa e desenvolvimento e qual a tendência das descobertas no segmento científico. O mapeamento de artigos é muito utilizada no início de estudos acadêmicos, mas também pode ser usada no começo de estudos de inteligência competitiva e *foresight*, com o propósito de montar um panorama preliminar sobre o tema (Quintella *et al*,2018)

A base Scopus foi utilizada como referência utilizada para a busca de artigos. As buscas foram feitas nos campos de resumo/abstract dos artigos pela associação das palavras “citric acid” e “glycerol” com análises feitas no período de 2009 à 2019.

7.12 Definição dos níveis Macro, Meso, Micro

A partir da análise de artigos e patentes, assim como dos documentos utilizados na revisão bibliográfica, foi possível o entendimento do tema, e com suas principais informações mapear as características, tecnologias e matérias-primas já empregadas na conversão de glicerol em AC. A partir dos dados obtidos pode-se elaborar escalas para que as informações extraídas durante o estudo pudessem ser alocadas. A partir da classificação dos dados é possível visualizar com maior facilidade as possíveis tendências tecnológicas. Foram designados 3 níveis diferentes de acordo com a sua profundidade no tema, sendo elas: Macro, Meso e Micro.

a) Nível Macro: Consta de uma análise dos documentos mais ampla, onde são avaliadas a distribuição histórica, os países envolvidos, as universidades/ centros de pesquisa e as empresas atuantes relacionados ao setor pesquisado.

b) Nível Meso: Nesse nível ocorre um primeiro detalhamento em relação às características mais relevantes sobre o AC a partir de glicerol. A escolha das taxonomias foi realizada após a análise dos documentos de forma individual de

modo a obter os principais temas referentes ao assunto.. As categorias taxonômicas escolhidas estão descritas a seguir.

- Fonte de Carbono: Refere-se a informações a respeito de AC partir do glicerol destinados a uma determinada área de aplicação.
- Processo: Essa taxonomia identifica etapas e tecnologias relacionadas ao processo de produção do AC.
- Microrganismos utilizados : Identifica diferentes microrganismos como potenciais produtores de AC.

c) Nível Micro: Nesse nível ocorre um segundo detalhamento onde particularidades em relação à análise Meso são avaliadas. Essas particularidades, assim como no nível Meso, foram definidas a partir da leitura prévia dos documentos analisados. A seguir estão os detalhamentos de cada taxonomia Meso

- Fonte de Carbono
 - Glicerol
 - Mistura de glicerol com outras fontes de carbono
- Processo
 - Equipamentos (reator contínuo, batelada, batelada alimentada..)
 - Alterações nos parâmetros do meio (aeração, concentração N₂..)
- Microorganismo utilizado
 - Fungos
 - Leveduras

Após o entendimento da metodologia explicada nesse capítulo, o próximo capítulo apresentará os resultados obtidos para a prospecção tecnológica. Serão apresentadas as análises e discussões das informações contidas nos documentos relevantes, a saber, **2110 artigos científicos e 138 patentes**, em função das taxonomias descritas acima.

CAPÍTULO 6

6. Resultados e Discussões

Esse capítulo tem como objetivo analisar de uma forma mais detalhada a situação do Mercado do AC nos últimos anos assim como consolidar as informações contidas nos artigos científicos e patentes encontrados, apresentando discussões a respeito dos resultados encontrados nas análises dos documentos.

As análises do tipo Macro, Meso e Micro, especificadas no Capítulo 5, são detalhadas a seguir. Para cada tipo de análise, são analisados no mesmo item os artigos científicos e patentes

7.13 Mapeamento Econômico do Ácido Cítrico

Para o mapeamento econômico foi realizado um levantamento no Portal Comex Stat das exportações e importações brasileiras de produtos químicos orgânicos os anos de 2013 e 2018 com finalidade de identificar a importância dessa Classe diante do PIB brasileiro. Foram utilizados os capítulos referentes a este grupo de compostos na Nomenclatura Comum do Mercosul, capítulo 29, para filtrar as informações desejadas. A partir dos valores obtidos, foi possível identificar a tendência deficitária da balança comercial em questão durante o período estudado, como demonstrado na **Figura 16**.

A partir dos dados obtidos é possível notar a grande dependência brasileira do Mercado externo de produtos químicos orgânicos. As importações, por ano, correspondem em média a três vezes o valor exportado. Isso pode ser considerado como um reflexo da natureza econômica nacional que é reconhecida pela exportação de commodities agrícolas como a soja. Dessa forma, produtos de maior valor agregado e de maior especificidade são importados de outros países com maior tecnologia.

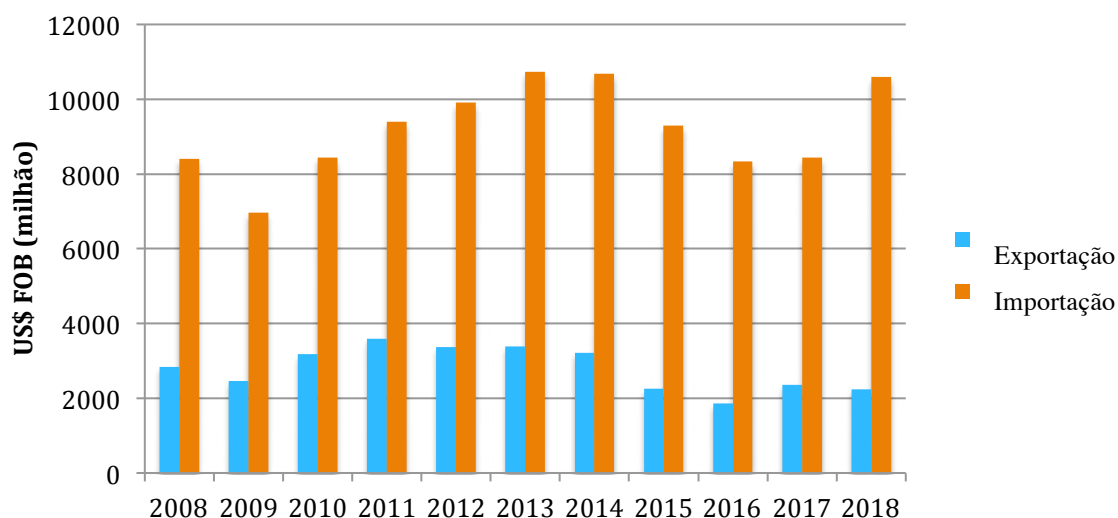


Figura 6 - Valores de exportação e importação de produtos químicos (US\$FOB x ano)

Fonte : Portal Comex Stat

O mesmo levantamento foi realizado levando em consideração as exportações e importações brasileiras de AC, entre os anos de 2013 e 2018. Foram utilizados os capítulos referentes a este grupo de compostos na Nomenclatura Comum do Mercosul referente ao AC (NCM 29181400) para filtrar as informações desejadas. A partir dos dados obtidos, foi possível observar que a balança comercial do produto se manteve superavitária até o ano de 2012 e deficitária nos anos subsequentes como demonstrado na **Figura 17**. A drástica redução nas importações de AC entre 2011 e 2012 é reflexo de uma política *antidumping* sobre o AC chinês, com intuito de valorizar o produto nacional. Devido a política econômica que sobretaxou o produto importado, a demanda pelo produto nacional aumentou o que consequentemente diminuiu a oferta para o exterior. Pode-se inferir pelo gráfico que a demanda nacional por AC aumentou, aumentando o consumo da capacidade nacional e demandando maiores importações para atender o Mercado.

Também é possível ver o reflexo da medida antidumping no preço do AC. Analisando o gráfico pode-se perceber que antes da medida econômica a lacuna de preços entre o produto exportado e o produto importado era maior, chegando ao seu ápice no ano de 2012, com uma diferença de 0,75 US\$ FOB/kg líquido. A partir do ano de 2013 a diferença média de valor entre valores de exportação e importação ficou na faixa de 0,48 US\$ FOB/ kg líquido de AC, e permaneceu praticamente constante até a atualidade.

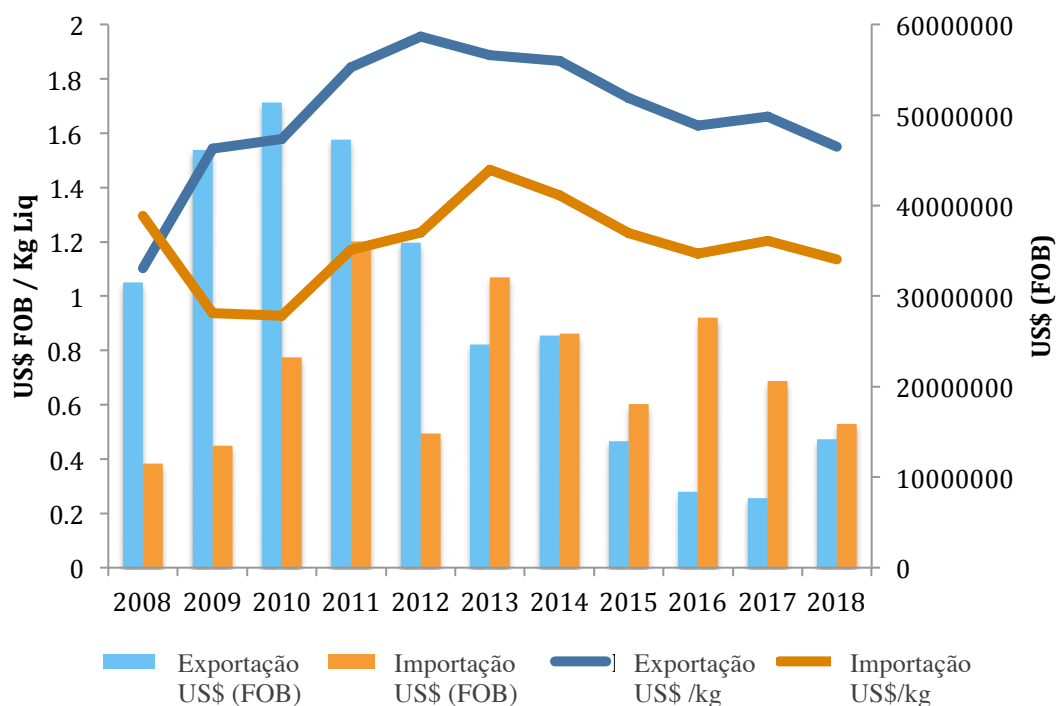


Figura 7 – Importação e exportação de ácido cítrico no Brasil

(Fonte: elaboração própria – dados Comex Stat)

Comparando as Figuras 16 e 17 pode-se chegar a conclusão de que o comportamento econômico de AC se manteve na direção oposta daquela dos produtos químicos orgânicos de forma geral até o ano de 2012. A balança comercial do produto se manteve superavitária nesse período enquanto a de produtos químicos orgânicos se manteve deficitária. A contribuição do AC nas exportações dos produtos químicos teve seu ápice no ano de 2010, com um total de US \$51,4 mi. Apesar desse ano ter o maior volume de exportação do produto em termos de valores, sua contribuição foi de apenas 0,02% de das exportações de produtos químicos orgânicos.

7.14 Monitoramento tecnológico

O resultado gerado da busca inicial forneceu um total de 7168 patentes onde após uma análise e remoção de duplicatas puderam ser extraídos 138 patentes com conteúdo relevante para a pesquisa. A busca por artigo forneceu um total de 3905 artigos.

Por meio da análise dos resultados iniciais das patentes, foi possível identificar os códigos IPC de maior relevância: A61K8, A61K9 e A61K31 que tratam, respectivamente, de preparações cosméticas ou semelhantes, preparações medicinais caracterizadas por forma física especial preparações medicinais contendo ingrediente com ativos orgânicos. Com o intuito de refinar o resultado e obter resultados mais relevantes à pesquisa, foi utilizado o filtro com o IPC referente à processos fermentativos ou enzimático para a síntese de um determinado componente, obtendo-se assim 138 patentes.

6.1.1. Análise Macro

Análise Temporal

A análise Macro aborda a série histórica dos documentos, os principais países e universidades que estão publicando, estudando e desenvolvendo a tecnologia de síntese de AC através do glicerol, além de possibilitar a percepção das principais parcerias ligadas ao setor. O levantamento de patentes pelo Espacenet gerou um total de 138 patentes relevantes a este trabalho. A evolução temporal das patentes pode ser acompanhada na **Figura 18**

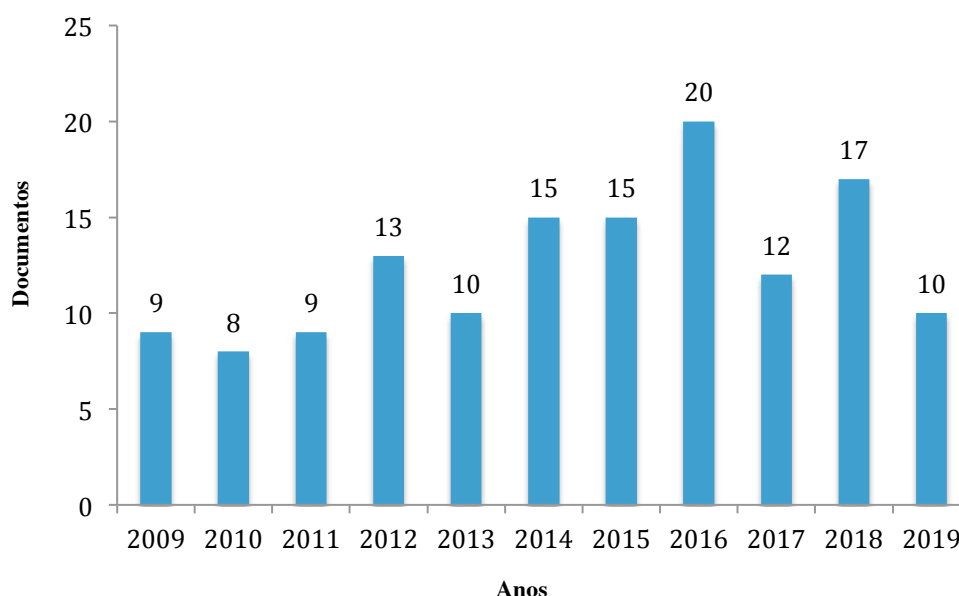


Figura 8 - Análise Macro - Análise temporal de patentes entre 2009-2019
Fonte: Elaboração própria com dados do Espacenet

Com relação à tecnologia que envolve a produção de ácido cítrico utilizando o glicerol como matéria-prima, observa-se um aumento praticamente constante do

número de patentes depositadas até o ano de 2015, com uma média de 12,54 patentes ao ano. O salto no número de depósitos de 2015 para 2016 seguida pela drástica redução no ano seguinte pode ser interpretado como reflexo das incertezas político-econômica nos Estados Unidos e as eleições do presidente Trump. A queda observada no ano de 2019 não está necessariamente relacionada à redução do número de patentes depositadas, mas sim ao período de sigilo aos quais os pedidos com menos de 18 meses devem respeitar.

O levantamento dos artigos científicos publicados no mundo com relação ao processo produtivo do AC utilizando glicerol como substrato levou a um total de 2110 documentos relevantes no período de 2009-2019. A distribuição das publicações dos artigos científicos se encontra representada na **Figura 19**

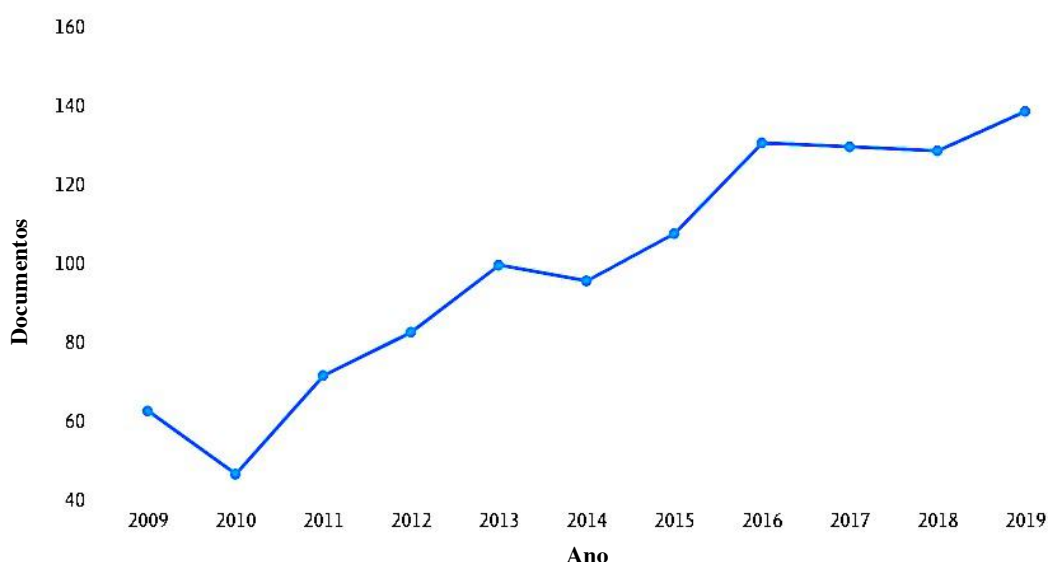


Figura 19 - - Análise Macro - Análise temporal de patentes entre 2009-2019
Fonte: Base Scopus

De acordo com a análise da distribuição de artigos, pode ser notado que a pesquisa e desenvolvimento acerca do tema vem ganhando notoriedade. O expressivo crescimento na quantidade de artigos científicos publicados na última década a respeito da tecnologia da obtenção do AC através do glicerol está intimamente relacionado ao interesse e ascensão da indústria do biodiesel e sua previsão de crescimento para os anos seguintes. O aumento significativo do número de documentos a partir de 2010, passando por uma diminuição em 2014, está seguramente relacionado à recessão econômica e a redução de investimentos no setor de pesquisa.

Análise Regional

Um levantamento regional foi feito para determinar os países que se destacam como potências no desenvolvimento da tecnologia em questão no período entre 2009 à 2019. Foram encontrados um total de 17 países como origem de publicação. Lembrando que uma patente pode possuir mais de um país envolvido na sua elaboração. O Brasil encontra-se em 14 lugar entre os países listados, com apenas uma publicação feita pela DU PONT, US. A **Figura 20** demonstra distribuição regional dos principais países de publicação das patentes.

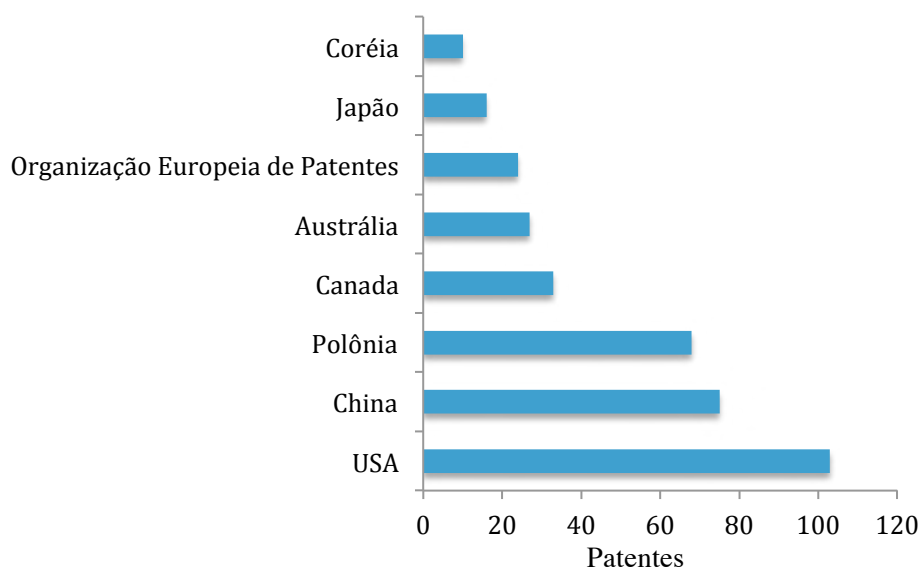


Figura 20 – Análise Macro - Principais países depositantes de patentes no período de 2009-2019

Fonte: Espacent

A análise de artigos permitiu observar uma distribuição regional um pouco diferente quando comparada com a análise de patentes. Pode-se notar que a hegemonia das potências como China e Estados Unidos na área permanece, demonstrando grande potencial de ambos os países tanto na pesquisa e busca por novas tecnologias na área quanto na detenção e proteção dessas mesmas tecnologias. O Estados Unidos foi o país que mais direcionou esforços científicos para o desenvolvimento tecnologia, representando 28,9% dos documentos, , seguido pela China com 21% dos artigos como observado na **Figura 21**

Entretanto, diferentemente das patentes, o desenvolvimento de pesquisa científica difere quando analisado os países subsequentes às duas potências tecnológicas citadas anteriormente. Países como Alemanha e Índia se mostram como grande pesquisadores da área, entretanto cedem sua colocação para Polônia e Canadá quando avaliado o numero de patentes depositadas sobre o tema.

O Brasil encontra-se como o 9º maior contribuinte de artigos científicos mundialmente, com um total de 71 artigos. Dos documentos avaliado 18,8% são correspondem a área de Agricultura e Ciências Biológicas; 18,1% corresponde a área de Bioquímica Genética e Biologia Molecular e 10.4% correspondem a área de Engenharia Química. Os principais parceiros no desenvolvimento das publicações foram a Espanha e o Reino.

A representatividade do setor de Agricultura e Ciências Biológicas, o Brasil e em países emergentes como a Índia, é reflexo da grande atividade econômica da indústria de bicomustíveis nessas localidade e da preocupação quanto a disposição do seu coproduto. Já na análise dos países mais desenvolvidos verifica-se que as pesquisas estão mais voltadas para o setor de Biogenética e desenvolvimento de novos microrganismos, principalmente por deterem de tecnologia mais avançada para o desenvolvimento do setor.

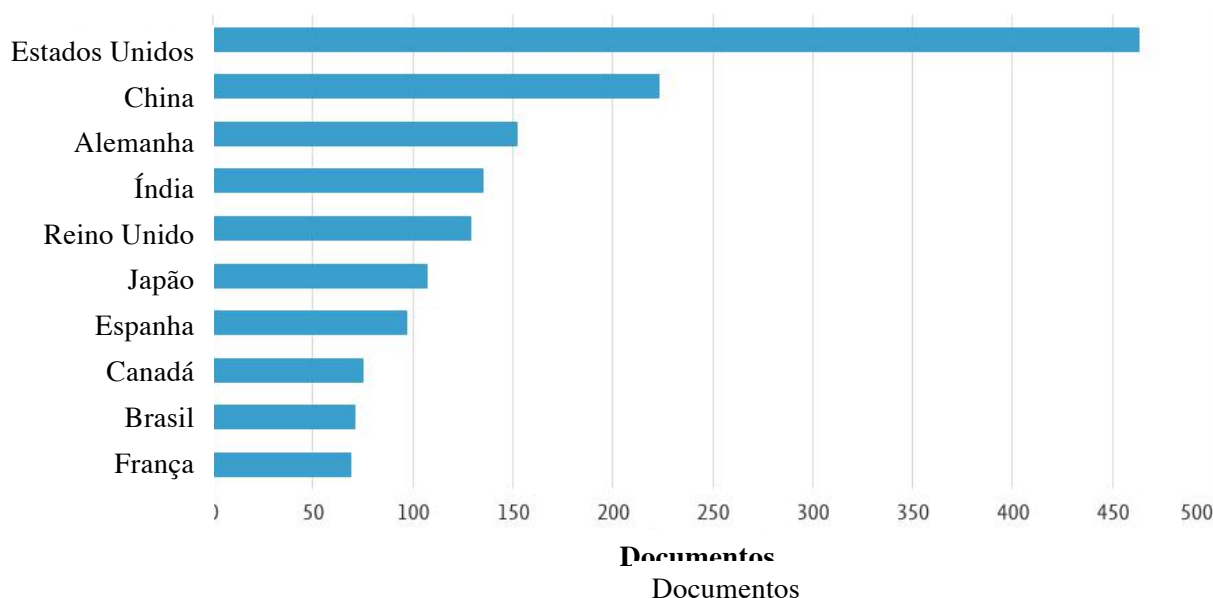


Figura 21 – Análise Macro -Principais países na publicação de artigos no período de 2009-2019
Fonte: Base Scopus

Análise por tipo de Aplicante

Essa análise avalia os titulares dos documentos, identificando se são universidades, empresas ou parcerias entre os autores. A distribuição por tipos de aplicantes em patentes pode visualizada na **Figura 22**.

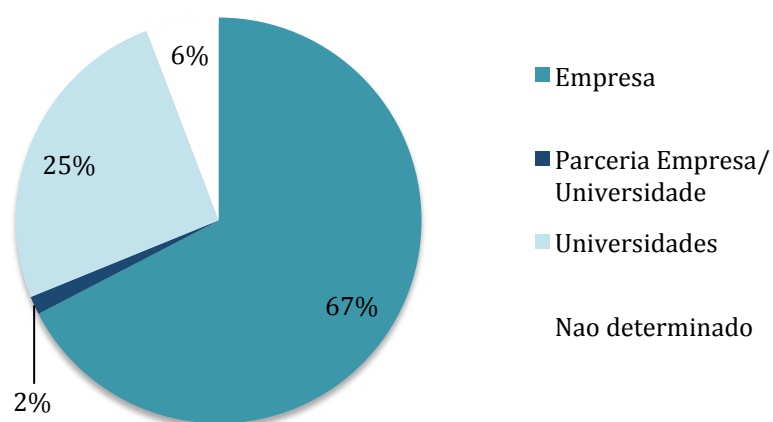


Figura 22 – Análise Macro -Principais instituições depositantes de patentes no período de 2009-2019
Fonte: Base Espacenet

No resultado apresentado observa-se que o tipo de titular mais destacado foi a categoria Empresa. Esse resultado é reflexo de um maior interesse dessas instituições em obter uma patente em relação à universidades. É natural que esse domínio por empresas privadas aconteça uma vez que o ganho do privilégio de exploração de uma patente, é possível explorar economicamente o conhecimento pertencente à ela, permitindo assim, o monopólio no mercado de uma determinada tecnologia. O tipo Universidade apareceu em 35 patentes concedidas, enquanto Parceria Empresa/ Universidade apenas 2. Dentre as patentes analisadas 8 não puderam ter o tipo de aplicante identificado.

A **Figura 23** representa as empresas encontradas durante a pesquisa. A empresa que apresentou maior destaque na área foi a DSM IP ASSETS, com 22 patentes seguida pela Codexis INC com 11 patentes. A DSM é uma empresa holandesa é baseada na ciência e desenvolvimento de tecnologia nas áreas de saúde, nutrição e

materiais Já a Codexis INC é uma empresa Americana de engenharia de proteínas que aplica sua tecnologia de plataforma CodeEvolver para criar enzimas e microrganismos de alto desempenho.

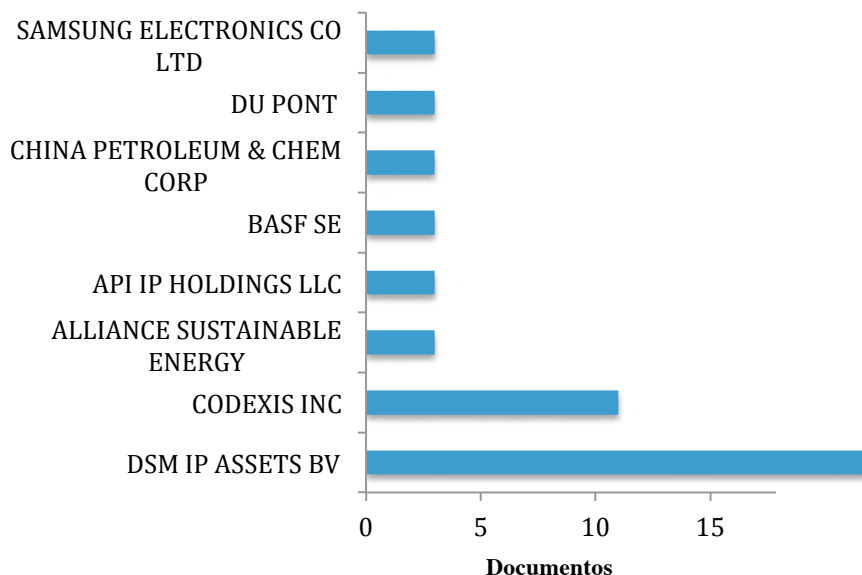


Figura 23- Análise Macro - Empresas responsáveis pelo depósito de patentes entre 2009-2019. Fonte: Base Espacenet

Dentre as instituições acadêmicas, as que mais se destacaram encontram-se as chinesas, Qingdao Institute Of Bioenergy & Bioprocess Technology, A Nanjing Tech University, a Tianjin University of Science and Technology e a americana Midwest Research Institute.

As 3 patentes depositadas pelo Midwest Research Institute foram todas elaboradas em parceria com empresas privadas como a Du Pont e a Alliance Sustainable Energy. As patentes abordam principalmente inovações quanto ao processo de pré-tratamento de matéria-prima. Já as patentes acadêmicas tem o foco mais voltado para o rendimento do processo com o uso de diferentes linhagens microbianas.

A análise de artigos permitiu identificar as principais Instituições acadêmicas à frente do desenvolvimento de pesquisas sobre a tecnologia em questão. A presença predominante de Universidades no ranking de instituições é esperado uma vez que são essas que possuem maior foco no desenvolvimento de pesquisa. A Figura 24 demonstra a distribuição de artigos por tipos de titulares.

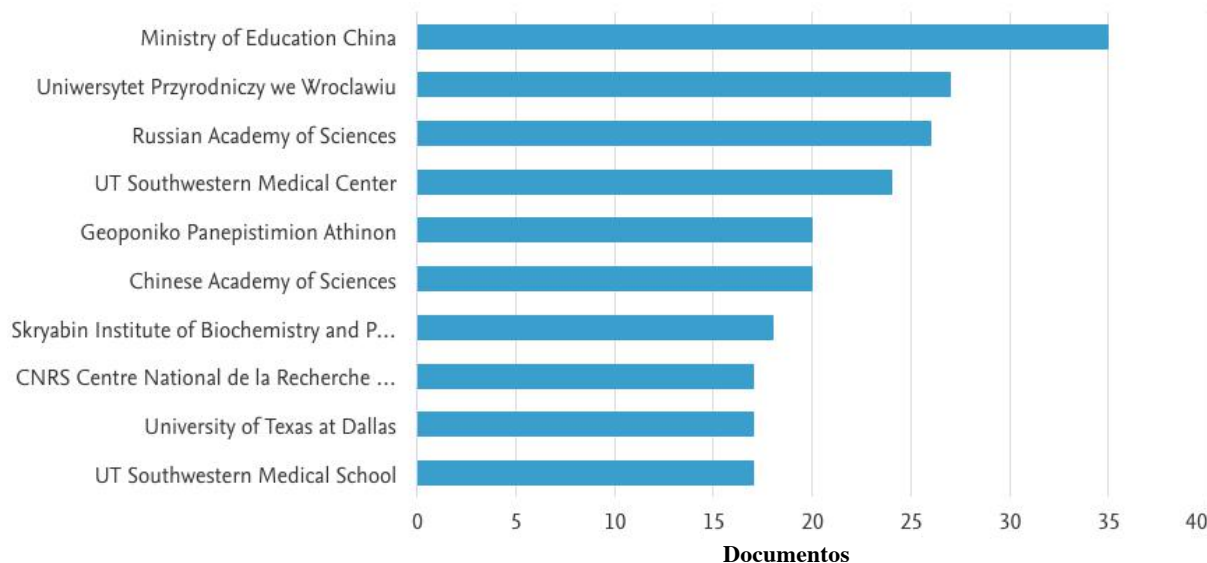


Figura 24 - Análise Macro -Universidades encontradas na pesquisa responsáveis pela publicação de artigos entre 2009-2019
 Fonte: Base Scopus

Diferentemente do esperado, o maior publicador de artigos é uma entidade governamental, o Ministério da Educação da China. A liderança dessa instituição é, muito provavelmente, reflexo do “Mid-Long Term Development Plan for Renewable Energy” (Rocha, 2013) e da centralização do Governo da República Popular da China na formulação de políticas públicas de Ciência e Tecnologia.

Muitas das pesquisas foram financiadas por instituições terceiras, o que demonstra parcerias para o desenvolvimento tecnológico como observado na **Figura 25**. Em concordância com as análises previamente feitas, a *National Natural Science Foundation of China* encontra-se como principal financiadora dos projetos na área. Esse fato pode ser considerado com reflexo do alto número de publicações realizadas nesse país.

O Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) aparece como 3º maior financiador de pesquisas na área, correspondendo a um total de 23 documentos. O CNPq (CNPq) é uma fundação vinculada ao Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT) para o apoio à pesquisa brasileira, e um dos principais financiadores de pesquisas nas Universidades nacionais, grandes responsáveis pelo desenvolvimento tecnológico no país.

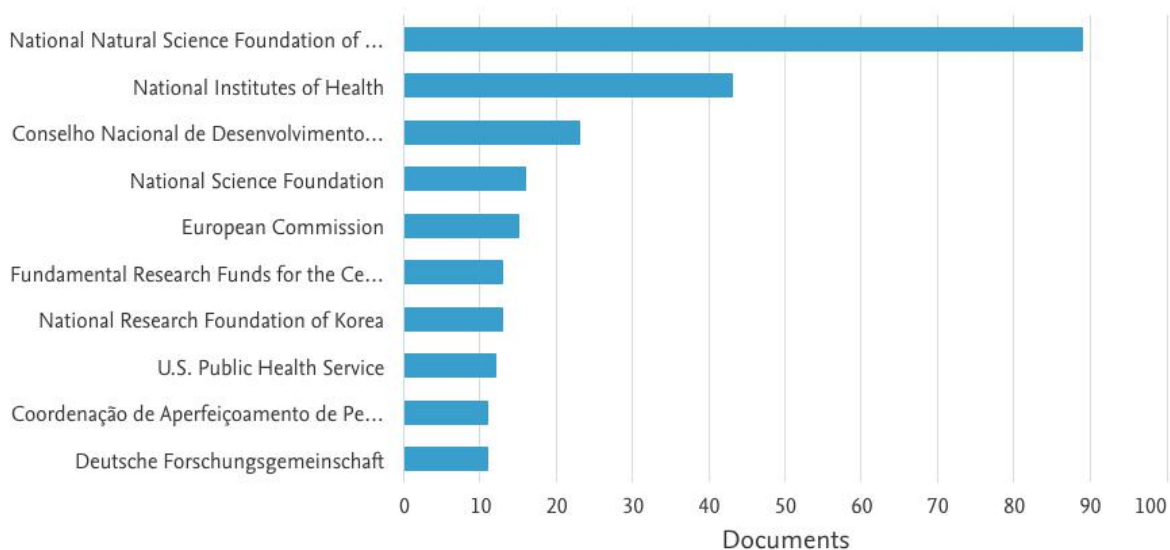


Figura 25 - Análise Macro - Instituições financiadoras das pesquisas presentes em artigos científicos
 Fonte: Base Scopus

Com o intuito de verificar nacionalmente quais polos tecnológicos se encontram mais envolvidos com o tema, conduziu-se uma pesquisa em busca a fim de visualizar quais instituições estão a frente das pesquisas na área. O resultado pode ser visualizado na **Figura 26**.

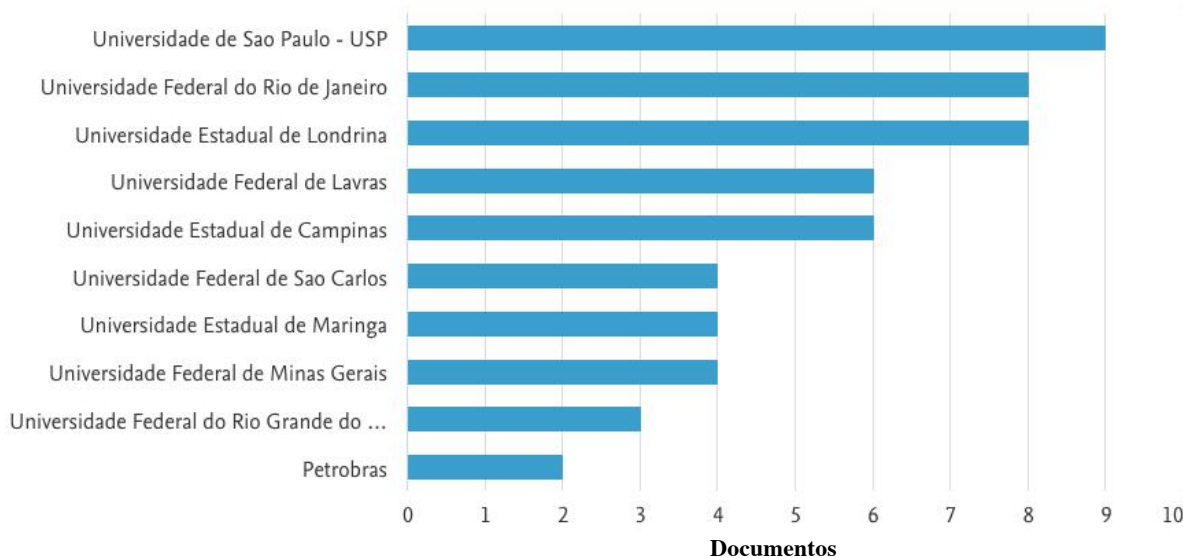


Figura 26 - Análise Macro - Instituições brasileiras responsáveis pela publicação de artigos científicos
 Fonte: Base Scopus

A USP seguida da UFRJ correspondem a 9 e 8 documentos respectivamente. Enquanto a Universidade paulista vem focando mais no desenvolvimento microbiano, a Universidade carioca tem grande parte de suas pesquisas voltadas para o processo em si, avaliando novas rotas e como as diferentes condições do

meio podem afetar o rendimento final, como no caso do artigo “Production of citric acid by *Yarrowia lipolytica* in different crude glycerol concentrations and in different nitrogen sources”, publicado em 2012 por Luana V da Silva e sua equipe.

6.1.2. Análise Meso

Conforme já mencionado, a análise Meso é uma análise um pouco mais detalhada dos artigos, levando em consideração seus aspectos e características mais relevantes.

A **Figura 27** apresenta a análise Meso das patentes encontradas no Espacenet. Todos os documentos avaliados focaram em diferentes formas de se obter o maior rendimento na conversão de AC. Para a verificação dos resultados diversos parâmetros foram analisados como o uso de matérias-primas com composições diferentes, a comparação de microrganismos diversos e diferentes condições do processo para a síntese do produto desejado.

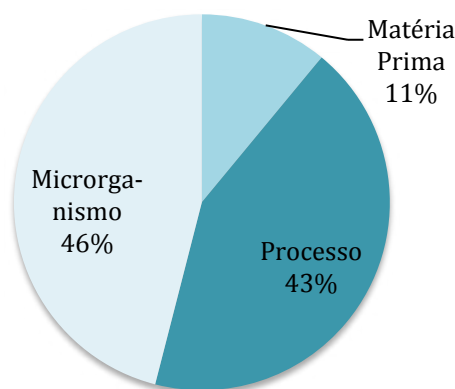


Figura 27 – Análise Meso - Distribuição de patentes no período entre 2009 e 2019
(Fonte: elaboração própria a partir de dados do Espacenet)

A partir da análise do conteúdo dos das patentes publicadas entre 2009 e 2019, infere-se que o maior interesse dos autores, está na utilização de novos **Microorganismos**, em sua maioria leveduras, que possam utilizar o glicerol bruto como substrato para a síntese de AC. Essa taxonomia incluiu patentes relacionadas ao desenvolvimento de novas cepas de leveduras utilizando técnicas de engenharia

genética e técnicas de cultivo de células. Um exemplo para ilustrar essa taxonomia é a patente de 2011 da KYOWA HAKKO KOGYO, onde é alegada a produção de AC substancialmente livre de ácido isocítrico por um processo de fermentação pela levedura *Candida guilliermondii*.

A taxonomia que menos teve destaque foi a de **Fontes de Carbono**. As patentes incluídas nessa taxonomia dizem a respeito das conversões utilizando o glicerol a partir da indústria do biodiesel com diversas composições diferentes em comparativo com o uso de um substrato puro; com substratos considerados mais eficientes como a glicose, ou até mesmo com misturas feitas com resíduos provenientes de outras indústrias. A patente de 2010 da DSM IP ASSETS BV, relata um método para a produção de AC com rendimento superior a 70% a partir da combinação do glicerol com uma ou mais fontes de carbono.

A taxonomia de **Processos** inclui variáveis relacionadas ao processo fermentativo em si, equipamentos e regimes utilizados na produção do AC. Em sua grande maioria foram observados regimes contínuos, operações em batelada e batelada alimentada.

A análise de artigos permitiu identificar primeiramente, de uma forma mais ampla, as áreas de aplicação que vem conduzindo as pesquisas acerca da tecnologia em questão. A **Figura 28** mostra as segmentações mais presentes no desenvolvimento de tecnológico dessa rota de obtenção de AC.

Nota-se que 22,5% dos artigos pesquisados no período de 2009 a 2019 estão relacionados com a área de Bioquímica e Genética, e assim como no caso das patentes, revelando um possível maior interesse no desenvolvimento de novas cepas de microrganismos. Cerca de 221 publicações (9,8%) correspondem a área de Engenharia Química, que em sua grande maioria discutem aspectos do processo em si, como condições e condução do processo.

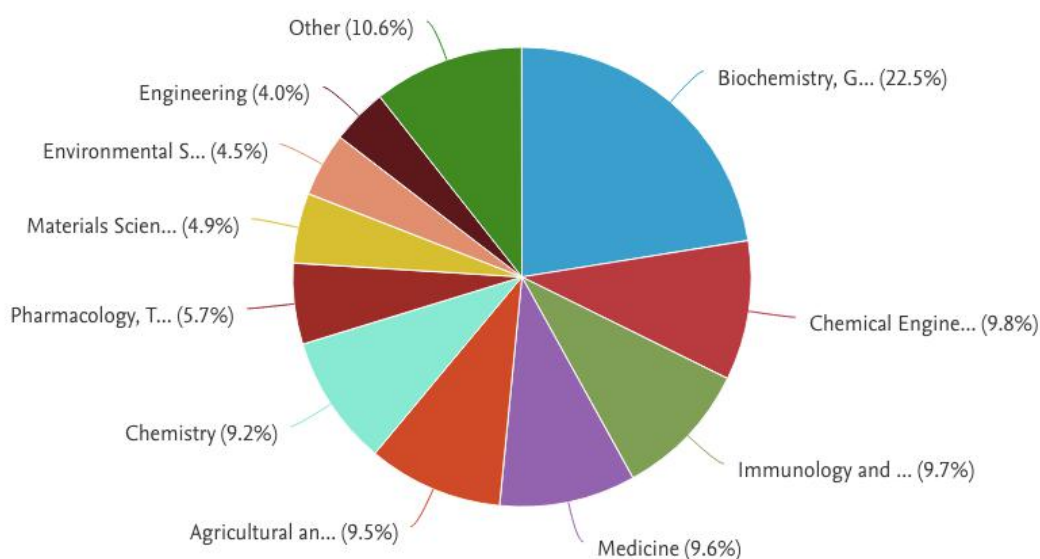


Figura 28 - Análise Meso – Distribuição de artigos científicos por área de aplicação
 Fonte: Base Scopus

Assim como demonstrado para as patentes, a taxonomia Meso para artigos científicos também foi separada em microrganismos, fontes de carbono e processo, como ilustrado na **Figura 29**. Vale salientar que cada artigo pode ocupar mais de uma classificação Meso, entretanto, para o estudo foram escolhidas as categorias focos dos documentos com intuito de quantificar e alocar os dados de forma mais categórica.

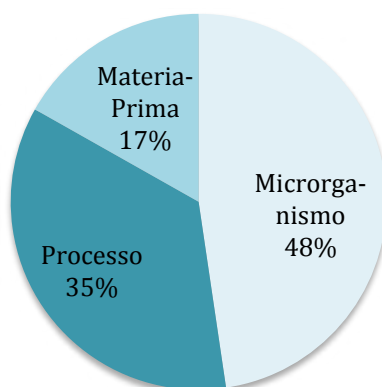


Figura 29 - Análise Meso dos artigos científicos no período entre 2009 e 2019
 (Fonte: elaboração própria a partir de dados da Base Scopus)

Dentre os artigos analisados cerca de 35% estudam e avaliam as diferentes condições de processos e como elas podem afetar o rendimento final da bioconversão da matéria-prima, assim como o tipo de regime adotado no processo,

dentre eles batelada, batelada alimentada ou regime contínuo. Os processos em batelada vem se mostrando bastante promissores como verificado por Kamzolova em seu artigo "*Citric Acid Production by Yeast*" de 2011, onde obteve-se uma produtividade volumétrica de 0,89 g/L.h e uma relação AC:ICA de 12,7:1.

Cerca de 48% dos artigos analisados possuem uma abordagem mais voltada para a análise microbiana, onde questões como mutações genéticas e comparação entre diferentes microrganismos são avaliados e comparados em relação ao rendimento final. O estudo de Rymowicz (2006), avaliou a capacidade de conversão do glicerol à AC de três diferentes mutantes de *Yarrowia lipolytica*, concluindo que o uso dessas espécies mutantes fornece um alto rendimento de AC, com baixa produção concomitante de ácido isocítrico.

6.1.3. Análise Micro

Neste subitem, cada taxonomia da análise Meso é detalhada e suas particularidades são identificadas.

Devido ao grande numero de artigos publicados no período de 2009 à 2019 utilizou-se a técnica de amostragem de forma a identificar e categorizar os itens da taxonomia Micro. A partir de uma amostra aleatória de aproximadamente 20% dos documentos encontrados nesta faixa temporal, foi possível inferir os segmentos mais discutidos, uma vez que a tendência observada na amostra seja seguida pelo todo.

- **Fonte de Carbono**

Com relação à fonte de carbono utilizada, tanto nas patentes quanto nos artigos foi possível identificar o interesse predominante no desenvolvimento da tecnologia de produção do AC a partir de misturas do Glicerol bruto com outros substratos como ilustrado na **Figura 30**.

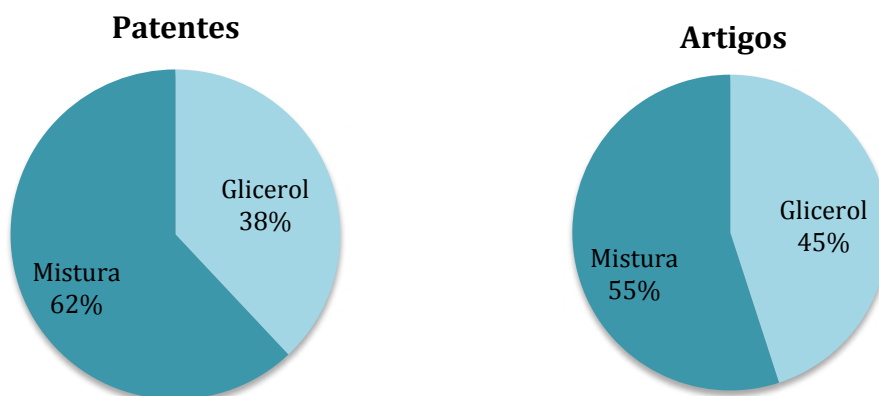


Figura 30 - Análise Micro – Detalhamento da taxonomia Fontes de Carbono para artigos científicos e patentes
(Fonte: elaboração própria a partir de dados do Espacenet e Base Scopus)

Os artigos científicos, de forma geral, abordaram ambas as fontes de carbono em suas discussões. Com exceção de 5% das publicações que trataram exclusivamente de misturas de glicerol com outras matérias-primas, todos os outros artigos compararam o uso de glicerol bruto com o uso das mais diferentes fontes de carbono. As matérias primas mais utilizadas para compor as misturas em questão foram a glicose com 71% e frutose com 22%.

- **Processo**

Na categoria processo, o principal tópico-alvo de pesquisas foram as condições operacionais do processo fermentativo, representado 66% das patentes nesta categoria como ilustrado na **Figura 31**.



Figura 31 - Análise Micro – Detalhamento da taxonomia Processos para artigos científicos. E patentes
(Fonte: elaboração própria a partir de dados do Espacenet e Base Scopus)

Nesta categoria os parâmetros mais discutidos foram a variação da aeração e disponibilidade de O₂ no meio (31%); limitação de N₂ no meio (15%) e variação de pH (31%). Segundo Souza (2014), a produção de AC esta intimamente associada à variação desses parâmetros operacionais e, assim como outros estudos constatou que o processo em questão possui melhor rendimento em ambiente limitado pela concentração de nitrogênio, com controle de pH na faixa ácida e alta aeração. Em 100% dos casos a síntese foi realizada em cultura submersa. Quanto ao tipo de reator utilizado, cabe destacar a utilização de processos em batelada em 56,7%, dos casos, batelada alimentada em 6,2%, e regime contínuo em 37,1% dos casos.

- **Microorganismos**

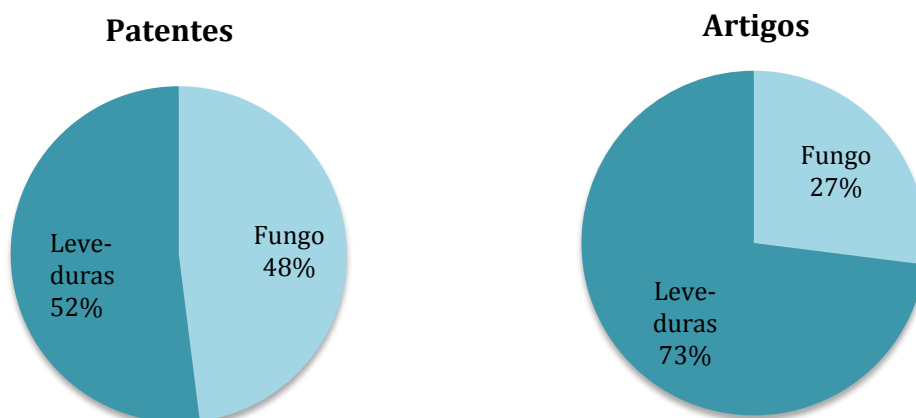


Figura 32 - Análise Micro – Detalhamento da taxonomia Microorganismos para artigos científicos e patentes
(Fonte: elaboração própria a partir de dados do Espacenet e Base Scopus)

Com a análise dos documentos foi possível concluir que tanto nas patentes quanto nos artigos, os principais microrganismos utilizados na síntese de AC foram as Leveduras. Esse resultado já era esperado uma vez que as leveduras possuem menor sensibilidade aos contaminantes presentes na material prima. As espécies-alvo das pesquisas dos artigos foram o *Yarrowia lipolytica* e o *Candida lipolytica*, representados por aproximadamente 73% e 11% da categoria, respectivamente. Devido ao sigilo que ocorre em documentos de patentes, não foi possível identificar mais detalhadamente quais espécies de microrganismos vem sendo patenteados. O uso de leveduras em vez dos tradicionais fungos filamentosos para a produção de

AC também representa uma nova abordagem, uma vez que a produção tradicional de AC utilizando *A. niger* está associada ao acúmulo de quantidades significativas de resíduos sólidos e líquidos. Além disso, as leveduras são caracterizadas por maior resistência a altas concentrações de substrato que os fungos filamentosos, com taxas de conversão comparáveis e maior tolerância a íons metálicos, o que permite o uso de substratos menos refinados.

7.15 Considerações Finais

A leitura detalhada das patentes e dos artigos científicos mostrou que os principais obstáculos encontrados para o desenvolvimento da tecnologia de produção do ácido cítrico a partir do glicerol é a presença de compostos inibidores do processo microbiano, como excesso de álcool, além da produção concomitante de ácido isocítrico, o custo do processo de recuperação do produto e o custo de purificação da matéria-prima.

Análise Macro

Apesar do aumento no número tanto de documentos de patentes quanto de artigos ao longo dos anos, nota-se que o crescimento de publicações a nível científico foi mais agudo nos últimos anos quando comparado à categoria de propriedade intelectual. Essa análise demonstra o interesse no desenvolvimento de novas tecnologias sobre o tema, mas há dificuldade de torná-las viáveis do ponto de vista econômico.

A partir da análise detalhada das patentes depositadas entre 2009 e 2019, a respeito da produção de ácido cítrico, é possível concluir que os Estados Unidos é a grande potencia no desenvolvimento tecnológico, liderando tanto o setor de pesquisa quanto o de propriedade intelectual. Entretanto, a empresa com maior participação na preocupação com a proteção intelectual é a holandesa DSM Inc. . Dessa forma pode-se concluir que a hegemonia americana na área de propriedade intelectual é distribuída em um maior número de instituições.

As análises demonstram que apesar do Brasil de ser o segundo maior produtor de biodiesel a nível mundial, as discussões a respeito sobre a utilização do glicerol e o desenvolvimento de tecnologias que o convertam em produtos de maior valor é muito tímida.

Apenas 3% dos artigos publicados no período analisado são brasileiros, e sua procedência é primariamente de instituições localizadas no eixo sul-sudeste, o que demonstra que o tema não é debatido igualmente a nível nacional

Análise Meso

Pode-se inferir pela análise Meso que as inovações obtidas estão relacionadas principalmente à capacidade de síntese de ácido cítrico por diversos microrganismos.

Quanto a produção percebe-se que a maior parte dos esforços está sendo direcionado para o estudo e obtenção de parâmetros que permitam que o processo em questão seja escalonável a nível industrial

O setor que mais possui publicações a respeito do ácido cítrico a partir do glicerol é o bioquímico/biogenético seguido pelo de Engenharia. Esse dado permite inferir que o estudo e desenvolvimento de novos organismos e suas características para o processo produtivo; vem sendo tema-alvo tanto em documentos de patentes quanto em publicação de artigo.

Análise Micro

A análise micro permitiu observar que os estudos praticados pelas instituições de pesquisa estão quase que igualmente divididos entre o uso de glicerol bruto ou desse produto na presença de outros substratos. Entretanto, a análise de patentes possui um comportamento mais voltado para a deposição de tecnologia referente à mistura de fontes de carbono diferentes, o que pode significar a dificuldade de implantação de processos rentáveis partindo apenas de glicerol bruto.

As espécies *Yarrowia lipolytica* e *Candida lipolytica* foram as que constaram em um maior de artigos publicados, representando juntas aproximadamente 80% desta categoria, inferindo que dentro da espécie são as mais promissoras para um futuro

escalonamento do processo de forma industrial.

Desta forma, o desenvolvimento de microrganismos mutantes através de engenharia biogenética, principalmente a partir de bactérias da espécie *Yarrowia lipolytica*, é o tema mais abordado nas patentes e nos artigos científicos quando avaliada a categoria microrganismo.

CAPÍTULO 7

7. Conclusão

A presente dissertação teve como objetivo a elaboração de uma prospecção tecnológica referente ao tema de obtenção de ácido cítrico a partir do glicerol. A prospecção tecnológica é uma importante técnica que permite um mapeamento de determinada tecnologia, de forma a subsidiar o planejamento estratégico e gerenciamento tecnológico de uma organização do setor. Portanto, a prospecção elaborada auxilia na análise de futuro da tecnologia de obtenção do Ácido Cítrico a partir do glicerol, buscando identificar as principais tendências tecnológicas e mercadológicas relacionadas ao tema.

7.1 Conclusões

Após a realização de todo o estudo, foi possível atingir um resultado satisfatório, possibilitando a visualização dos principais players do setor e suas tendências tecnológicas ao longo do eixo temporal.

Dentre as diversas conclusões que podem ser obtidas a partir da prospecção, podem ser destacadas as seguintes:

- Presença de universidades americanas como *University of Texas* e *UT Southern Medical School* atuando ao longo de todos os anos. Portanto, pode ser observado que as universidades citadas não somente direcionam esforços científicos em tecnologias incipientes como também estão investindo em tecnologias mais maduras, a ponto de aplicá-las em plantas pilotos, ou requerer a proteção patentária para a tecnologia/produto desenvolvidos.
- Algumas universidades brasileiras se mostraram interessadas no tema, como o UFRJ e USP . Este fato demonstra que o Brasil se interessa pelo tema estudado e as universidades citadas podem ser possíveis parceiras para o estudo e desenvolvimento da tecnologia em questão.
- De uma forma geral, a matéria-prima mais utilizada são as misturas de glicerol com

outros substratos, apesar da taxonomia Matéria-Prima ser pouco destacada no Estágio Atual. Esse fato pode ser uma oportunidade para o Brasil explorar, visto que o país possui a segunda maior produção de glicerol a partir do biodiesel do mundo.

- O desenvolvimento de microrganismos da espécie *Yarrowia lipolytica*, foi a espécie proposta nas patentes e nos artigos científicos capaz de sintetizar citrato em meio mais robusto, devido sua menor sensibilidade a possíveis compostos inibidores

- O Brasil tem como grande potencial econômico a produção de ácido cítrico através do glicerol devido a abundância de matéria-prima, principalmente derivada da indústria do biodiesel, e por configurar um dos maiores mercados de beleza e cosméticos, principal setor receptor da *commodity* em questão.

7.2 Sugestões para trabalhos futuros

Avaliar o desenvolvimento da tecnologia de produção do ácido cítrico a partir da aplicação de outros métodos prospectivos, a construção de cenários e o desenvolvimento de Roadmaps.

Considerando tratar-se de um estudo prospectivo, as informações nele contidas devem ser constantemente atualizadas, uma vez que, devido ao crescente investimento em P&D observado nesta área, espera-se uma contínua evolução da tecnologia em questão.

Realização de uma análise econômica de forma a verificar a viabilidade de implementação das tecnologias e produtos desenvolvidos.

Referências

1. ANP. Agencia Nacional de Petróleo. Anuário Estatístico brasileiro do petróleo, gás natural e biocombustíveis : 2018 . Rio de Janeiro (2018)
2. ANP. Agencia Nacional do Petróleo. Óleo diesel passa a conter mínimo de 11% de biodiesel a partir de 1º de setembro Disponível em:<http://www.anp.gov.br/noticias/5298-oleo-diesel-passa-a-conter-minimo-de-11-de-biodiesel-a-partir-de-1-de-setembro> Acesso em: 01/11/2019
3. ANTUNES, A.M. S. *et al.* Métodos de Prospecção Tecnológica, Inteligência Competitiva e *Foresight*: Prospecção tecnológica. COLECAO PROFNIT.VOL 1 Salvador (BA) : IFBA, 2018. P. 20-108
4. APELBLAT, A. Citric acid. Springer International Publishing Switzerland, (2014) p. 11
5. AMAT, F. P. S. The Italian chemical industry in the chemical industry in Europe 1850–1914. Industrial growth, pollution, and professionalization. Springer Science+Business Media, Dordrecht (1998)
6. AMPARO, K. K. S.; RIBEIRO, M. C. O.; GUARIEIRO, L. L. N. Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica Perspectivas em Ciência da Informação, v.17, n.4, p.195-209, out./dez. 2012
7. ATABANI A.E, *et al.* A review on global fuel economy standards, labels and technologies in the transportation sector. *Renew Sustain Energy Rev* 15, 2011
8. ATABANI, A.E. A comprehensive review on biodiesel as an alternative energy resource and its characteristics. *Renew Sustain Energy Rev* 16, 2012
9. BATISTA, F. Brasil não tem destino certo para glicerina gerada por biodiesel.(2008) Disponível em Acesso em: 15/09/2019
10. BEATRIZ,A.; ARAÚJO, Y. J. K.; LIMA, D. P. Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. *Quim. Nova*, Vol. 34, No. 2, P., 2011 Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade
11. BENEVENUTI , C. S. J., Prospecção tecnológica da produção de ácido láctico no contexto de biorrefinaria: tendências e oportunidades. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Rio de Janeiro, 2016
12. BEROVIČ, M.; LEGIŠA, M.Citric acid production.*Biotechnology annual review* 13:303-43 January 2007 DOI: 10.1016/S1387-2656(07)13011-8
13. BIODIESELBR. Glicerina, o tamanho do problema – Ano1, n 3 – Fev/Mar – 2008
14. BORSHIVER, S.; LEMOS, A. Technology Roadmap - planejamento estratégico para alinhar mercado-produto-tecnologia. [S.l.]: Editora interciencia, 2016.
15. BRASIL. Lei n. 11097, de 13 de janeiro de 2005. Dispõe sobre a introdução do biodiesel na matriz energética brasileira; altera as Leis nos 9.78, de 6 de agosto de 1997, 9.847,

de 26 de outubro de 1999 e 10.636, de 30 de dezembro de 2002. Diário oficial da União, Brasília – DF, 14 jan 2005

16. BRASIL. Câmara dos Deputados A Revisão da Lei de Patentes inovação em prol da competitividade nacional -Estudos Estratégicos, Brasília :, Edições Câmara, 2013. ISBN 978-85-402-0106-4 (e-book)
17. BUSINESS WIRE. GLOBAL CITRIC ACID MARKET - Competitive Analysis and Forecasts by Technavio. 2017 Disponível em: <https://www.businesswire.com/news/home/20170322006035/en/Global-Citric-Acid-Market---Competitive-Analysis> Acesso em: 02/11/2019
18. CARDENAS, D.P., PULIDO,C., ARAGON,O.L., ARISTIZÁBALL, F.A.,SUÁREZ,Z.R; MONTOYA,D. Evaluación de la produccion de 1,3-propanodiol por cepas nativas de *Clostridium sp.* Mediante fermentacion a partir de glycerol USO y glycerol industrial subproducto de la produccions de biodiesel. Rev. Col. Cien. Qui. Farm. Bogotá, v.35, n.1, p.120-137, 2006
19. CCM data and Business Inteligence Export price of China’s citric acid declines in H1 2015. Nov, 2015.Disponível em :<http://www.cnchemicals.com/Press/82459-Export%20price%20of%20China%E2%80%99s%20citric%20acid%20declines%20in%20H1%202015.html> Acesso em: 03/11/2019
20. CIRIMINNA, R. *et al* Understanding the glycerol market Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2014, 116
21. CIRIMINNA, R. *et al.* Citric acid: emerging applications of key biotechnology industrial product *Chemistry Central Journal* (2017)
22. COONFEDERACAO NACIONAL DE TRANSPORTE (CNT), Desempenho do setor, infraestrutura e investimentos (2017) p12,13
23. CREDENCE RESEARCH. Citric Acid Market By Application (Food & beverages, Pharmaceuticals, Household Detergents And Cleaners, Cosmetics, Industrial applications & others) - Growth, Share, Opportunities & Competitive Analysis, 2015 – 2022. Disponível em: <https://www.credenceresearch.com/press/global-citric-acid-market> Acesso em: 03/11/2019
24. Diário do Grande ABC. Cargill inaugura fábrica de ácido cítrico em Uberlândia Disponível em: <https://www.dgabc.com.br/Noticia/103209/cargill-inaugura-fabrica-de-acido-citrico-em-uberlandia> Acesso em: 03/11/2019
25. DUARTE, Vânia M. do N. D. Artigos científicos. Brasil Escola, São Paulo, jul. 2012. Disponível em: <<http://monografias.brasilecola.com/regras-abnt/artigocientifico.htm>>. Acesso em: 18/10/2019.
26. EBC. Disponível em: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2018-12/efeito-estufa-transporte-responde-por-25-das-emissoes-globais> Acesso em: 18/10/2019.
27. FOOD INGREDIENTS BRASIL.Aplicações do ácido cítrico na indústria de alimentos No 30 – 2014. p. 96-103 Disponível em: www.revista-fi.com
28. GMI.GLOBAL MARKET INSIGHTS.Glycerol Market Size By Application. Disponível em: <https://gminsights.wordpress.com/tag/glycerol-market-size-by-application/> Acesso em:

15/09/2019

29. GII. Global Information Inc. Citric Acid Market: Global Industry Trends, Share, Size, Growth, Opportunity and Forecast 2019-2024. Disponível em: <https://www.giiresearch.com/report/imarc351196-citric-acid-market-industry-trends-manufacturing.html> Acesso em: 02/11/2019
30. GMI.GLOBAL MARKET INSIGHTS. Glycerol Market Size By Product Type (Crude, Refined), By Source (Biodiesel, Fatty Acids, Fatty Alcohols, Soap Industry), By Application (Personal Care & Pharmaceuticals, Alkyd Resins, Foods & Beverages, Polyether Polyols, Tobacco Humectants), Regional Outlook (U.S., Canada, Mexico, Germany, UK, France, Italy, Russia, China, India, Japan, South Korea, Malaysia, Thailand, Australia, Brazil, Argentina, South Africa, UAE, Saudi Arabia), Price Trend, Competitive Market Share & Forecast, 2018 – 2024. Nov,2018. Disponível em: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/glycerol-market-size> Acesso em: 15/10/2019
31. GRV. Grand View Research. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-glycerol-market> Acesso em: 15/10/2019
32. GRV. Grand View Research. Disponível Citric Acid Market Size, Share & Trends Analysis Report By Form (Liquid, Powder), By Application (Pharmaceuticals, F&B), By Region, Competitive Landscape, And Segment Forecasts, 2018 – 2025. Feb, 2018 Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/citric-acid-market>
33. GONZÁLEZ, J.M.; FERNÁNDEZ, M.A.; PIZARRO, C. Application of weakly basic copolymer polyacrylamide (acrylamide-co- N,N,'-dimethylaminoethyl methacrylate) gels in the recovery of citric acid, Eur. Polym. J. 33 (1997) p. 475–485.
34. GREWAL, H. S. AND KALRA, K. L. (1995) Fungalproduction of citric acid. Biotechnol. Adv., 13, p. 209-234
35. ICCT. International Council on Clean Transportation . Opportunities and risks for continued biofuel expansion in Brazil
36. IGTPAN. Instituto Granado de Tecnologia da Poliacrilonitrila. Disponível em: <http://www.igtpan.com/Ingles/glicerica.asp> Acesso em: 26/09/2019
37. IEA. Internationa Energy Acgeny. Renewabels 2018 – Market analysis and Forecast from 2018 to 2023 Disponível em: <https://www.iea.org/renewables2018/> Acesso em: 23/08/2019
38. IEA. INTERNATIONAL ENERGY AGENCY (IEA)Total Primary Energy Supply (TPES) by source* World 1990 – 2016 Disponível em: <https://www.iea.org/statistics/?country=WORLD&year=2016&category=Key%20indicators&indicator=TPESbySource&mode=chart&dataTable=BALANCES> Acesso em:30/08/2019
39. INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). Guia de Depósitos de Patentes. 2008. Disponível em :<http://www.inpi.gov.br/images/stories/downloads/patentes/pdf/Guia_de_Deposito_de_Patentes.pdf>. Acesso em:18/10/2019

40. INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL (INPI). Patentes: Historia e Futuro. Disponível em http://inpi.gov.br/sobre/arquivos/patente_historia_e_futuro.pdf
Acesso em: 18/10/2019
41. KAMZOLOVA, A.V.; FINOGENOVA, T. V.; MORGUNOV, I.G. Microbiological production of citric and isocitric acids from sunflower oil. *Food Technol. Biotechnol. Russia* (2008)
42. KAMZOLOVA, S.V. *et al.* Citric Acid Production by Yeast, Grown on Glycerol-Containing Waste from Biodiesel Industry. *Food Technol. Biotechnol.* 49 (1) 65–74 (2011) 73
43. KANSE, N.G. *et al.* A review on citric acid production and its applications. *International Journal of Current Advanced Research*. Volume 6; Edicao 9; September 2017 p.5880-5883
44. KRISTIANSEN, B., MATTEY, M., LINDEN, J., 2002. *Citric Acid Technology*. Taylor & Francis e-Library
45. KUBICEK, C.P.; RÖHR, M. Citric acid fermentation, *Crit. Rev. Biotechnol.* 3 (1986) p. 331–373.
46. KUPFER, D.; TIGRE, P. B. Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. Capítulo 2: prospecção tecnológica. In: ORGANIZACION INTERNACIONAL DEL TRABAJO CINTERFOR. Papeles de La Oficina Técnica. Montevideo: OIT/CINTERFOR, 2004. n. 14.
47. LIMA, U. A. *et al.* *Biotecnologia Industrial : Processos Fermentativos e Enzimáticos*. Vol.3. Editora Edgard Blucher. Sao Paulo (2001) p.45-50
48. MA, Y; LIU, Y. Biodiesel production: status and perspectives. *Biofuels: alternative feedstocks and conversion processes for the production of liquid and gaseous biofuels*, Second Edition. Cap 21. Elsevier . 2019
49. MANUAL de Oslo: diretrizes para coleta e interpretação de dados sobre inovação. 3. ed. Paris: OCDE; Rio de Janeiro: FINEP, 2005.
50. MARCONI, M. A., LAKATOS, E. M. *Fundamentos de Metodologia Científica*. 5a Edicao. Editora Atlas. São Paulo, 2003.
51. MARQUES, H. R. *et al.* Como não “Reinventar a Roda”? a Anterioridade Tecnológica como base para o Desenvolvimento Tecnológico. *Sociedade, Contabilidade e Gestão*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, mai/ago 2015.
52. MAX, B. *et al.* Biotechnological production of citric acid *Braz. J. Microbiol.* vol.41 no.4 São Paulo Oct./Dec. 2010
53. MMA. Ministerio do Meio Ambiente Acordo de Paris Disponível em: <https://www.mma.gov.br/clima/convencao-das-nacoes-unidas/acordo-de-paris>
Acesso em: 23/08/2019
54. MMA. Ministerio do Meio Ambiente. Informma Especial Protocolo de Quioto Disponível em: https://www.mma.gov.br/estruturas/imprensa/arquivos/quioto_2005.pdf Acesso em: 23/08/2019

55. MME. Ministerio de Minas e Energia. Energia no Mundo 2015-2016. Disponível em: <http://www.mme.gov.br/documents/10584/3580498/14+-+Energia+no+Mundo+-+Matrizes+e+Indicadores+2017+-+anos+ref.+2015+-+16+%28PDF%29/60755215-705a-4e76-94ee-b27def639806;jsessionid=23A29A5505323A1DD0ED0E7D02E956E2.srv155>
Acesso em: 23/08/2019
56. MME. Ministerio de Minas e Energia. Percentual obrigatório de biodiesel passa para 10%. Disponível em: http://www.mme.gov.br/web/guest/pagina-inicial/outras-noticias/-/asset_publisher/32hLrOzMKwWb/content/percentual-obrigatorio-de-biodiesel-passa-para-10;jsessionid=ED1476C157C5E5C177AE5E1AE3B7065C.srv155?redirect=http%3A%2F%2Fwww.mme.gov.br%2Fweb%2Fguest%2F Acesso em: 23/08/2019
57. MORODOR INTELLIGENCE. Citric acid market - growth, trends, and forecast (2019-2024) Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/citric-acid-market> Acesso em: 03/11/2019
58. MOREIRA, V. A., Elaboração de um *roadmap* tecnológico: estudo de caso de elastômeros manufaturados a partir de matérias-primas renováveis. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pos-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Rio de Janeiro, 2016
59. MORGUNOV, I. G., KAMZOLOVA, S.V., LUNINA, J. N. Citric Acid Production by *Yarrowia lipolytica* Yeast on Different Renewable Raw Materials G.K. Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms, Russian Academy of Sciences (2018)
60. NOGUEIRA, L. A. H., & CAPAZ, R. S. Biofuels in Brazil: Evolution, achievements and perspectives on food security. *Global Food Security*, v. 2, 2013, p.117-125.
61. NOGUEIRA, L.A. *et al* Biodiesel program in Brazil: learning curve over ten years (2005-2015), *Biofuels Bioprod. Biorefin.* 10 (2016) 728–737.
62. NOMANBHAY, S.; HUSSEIN, R.; ONG, M. Y. Sustainability of biodiesel production in Malaysia by production of bio-oil from crude glycerol using microwave pyrolysis: a review *Green Chemistry Letters and Reviews*, 11:2, 135-157, DOI: 10.1080/17518253.2018.1444795
63. NOVI, J.C *et al*. Análise da gestão do glicerol: riscos e oportunidades sobre sua destinação frente à lacuna normativa e aspectos sustentáveis. *Revista. Eletrônica de Administração.* (Porto Alegre) vol.24 no.3 Porto Alegre, 2018
64. OEC. Disponível em: https://oec.world/en/visualize/tree_map/hs92/export/bra/show/1520/2017/ Acesso em: 15/09/2019
65. OEC Observatory of Economics Complexity. Acido Cltrico. Disponível em: <https://oec.world/pt/profile/hs92/291814/> Acesso em: 23/10/2018
66. OK CHEM. Disponível em: <https://www.okchem.com/news/news-global-citric-acid-e330-market.html> Acesso em: 03/11/2019

67. OTHON, A. de O. A regulação do investimento em inovação tecnológica e o direito de propriedade intelectual no setor petrolífero brasileiro. *Revista Direito e Liberdade*, Mossoró, v. 5, n. 1, p. 33-62, mar. 2007.
68. PAPAGIANNI, M., Advances in citric acid fermentation by *Aspergillus niger*: Biochemical aspects, membrane transport and modeling. *Biotechnology Advances*, (2007)
69. PAPANIKOLAOU, S.; MUNIGLIA, L.; CHEVALOT, I.; AGGELIS, G.; MARC, I. *Yarrowia lipolytica* as a potential producer of citric acid from raw glycerol. *Journal of Applied Microbiology* 2002, 92, 737-744
70. PARENTE, E. J. S. Biodiesel: uma aventura tecnológica num país engraçado. *Fortaleza: Tecbio*, p. 68, 2003.
71. PATEL, T.; PANDYA, T. Citric acid production fermentation process Chemical Engineering Department, L.D. college of Engineering, Gujarat, India 2 Assistant Professor, Chemical Engineering Department, L.D. college of Engineering, Gujarat, India ABSTRACT
72. PORTAL ENERGIA. Tipos de Biocombustíveis. Disponível em: <https://www.portal-energia.com/tipos-de-biocombustiveis/> Acesso em: 01/11/2019
73. PORTER, A. et al. Technology futures analysis: toward integration of the field and new methods. *Technological Forecasting & Social Change*, v. 71, n. 3, p. 287- 303, mar. 2004.
74. QUINTELLA, C.M *et al.* BUSCA DE ANTERIORIDADE. Prospecção tecnológica. COLECAO PROFNIT.VOL 1 Salvador (BA) : IFBA, 2018. P. 109-140
75. QUISPE, C. A. G.; CORONADO, C. J. R.; CARVALHO JR, J. A. Glycerol: Production, consumption, prices, characterization and new trends in combustion. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* (2013)
76. RADIANT INSIGHTS INC. Glycerol Market Size, Price Trend, Research Report 2022. Out, 2015. Disponível em <https://www.radiantinsights.com/research/glycerol-market>. Acesso em 02/11/2019
77. RESEARCH AND MARKETS. Global Glycerol Market Size, Market Share, Application, Analysis, Regional Outlook, Growth Trends, Competitive Scenario And Forecasts 2012 To 2020 (2014) Disponível em: <https://www.researchandmarkets.com/reports/3067743/global-glycerol-market-size-market-share> Acesso em: 15/09/2019
78. RIVALDI, J. D. ; SARROUB, B. F. ; FIORILLO, R. ; SILVA, S. S. Glicerol de biodiesel - Estratégias biotecnológicas para o aproveitamento do glicerol gerado da produção de biodiesel iotecnologia *Ciência & Desenvolvimento* - nº 37., 44-50
79. RYMOWICZ, W *et al.* Citric Acid Production from Raw Glycerol by Acetate Mutants of * Institute of Chemistry, Slovak Academy of Sciences, 2006
80. RYWINSKA, A., JUSZCZYK, P., MARCINKIEWICZ, M., RYMOWICZ, W., Chemostat study of citric acid production from glycerol by *Yarrowia lipolytica*. *Journal of Biotechnology* 152(1-2):54-7 (2011)
81. RYWINSKA, A., RYMOWICZ, W., MARCINKIEWICZ, M., Valorization of raw glycerol for citric acid production by *Yarrowia lipolytica* yeast. *Electronic Journal of Biotechnology*,

82. SANCHEZ-RIERA, F., 2010. Production of organic acids.. *Biotechnology*, 152: 54-7
83. SANTOS,M.; MASSARI,G. ; SANTOS, D. ; FELLOWS , J. Prospecção de tecnologias de futuro: métodos, técnicas e abordagens. *Parcerias estratégicas - número 19 - dezembro/2004* p 189-229
84. SANTOS, M. F. R. F. *Elaboração do Technology Roadmap para biorrefinaria de produtos da lignina no Brasil. Tese de Doutorado, n. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.*
85. SANTOS, I.E. dos. *Manual de Métodos e Técnicas de Pesquisa Científica. Editora Impetus.12ª Ed. 2016*
86. SANTOS, A. P. B, PINTO, A.C. Biodiesel: Uma Alternativa de Combustível Limpo. *QUÍMICA NOVA NA ESCOLA* Vol. 31 N° 1, FEVEREIRO 2009
87. SANTOS, V. dos; CANDELORO, R. J. *Trabalhos acadêmicos: uma orientação para a pesquisa e normas técnicas. Porto Alegre: Age, 2006.*
88. SARANGBIN,,S. ; WATANAPOKASI, Y . Yam bean starch: A novel substrate for citric acid production by the protease-negative mutant strain of *Aspergillus niger*, *Carbohydr. Polym.* 38 (1999) p. 219–224.
89. SILVA, M. S. *et al.* Biodiesel in Brazil: A Market Analysis and Its Economic Effects” *Journal of Agricultural Science*; Vol. 6, No. 8; 2014 p. 160-178
90. SILVA, L. V. *et al* *Produção de ácido cítrico. Microbiologia Industrial. Elsevier, v2. Cap.12, 2018*
91. SIVASANKARAN, C., RAVICHANDRAN, V., MANI, J. Comprehensive report on production of citric acid from crude glycerol *International Journal of Applied Engineering Research* ISSN 0973-4562 Volume 10, Number 13 (2015)
92. SRIVASTAVA,N. *et al.* Recent development on sustainable biodiesel production using sewage sludge. Springer Nature, Springer-Verlag GmbH, Germany, 2018
93. SOCCOL, C. *et al* New Perspectives for Citric Acid Production and Application. *Citric Acid Production, Food Technol. Biotechnol.* 44 p.141–149, 2006
94. SOUZA, M.C. O.; CORAZZA, R. I. ¹Do Protocolo Kyoto ao Acordo de Paris: uma análise das mudanças no regime climático global a partir do estudo da evolução de perfis de emissões de gases de efeito estufa. *Sistema de Revista Eletronico UFPR, DEMA DEsenvolvimento e MEio Ambiente* Vol. 42, dezembro 2017. DOI: 10.5380/dma.v42i0.51298
95. SOUZA, K. S. T., SCHWAN, R.F., DIAS, D. R. Lipid and Citric Acid Production by Wild Yeasts Grown in Glycerol *J. Microbiol. Biotechnol.* (2014), 24(4), 497–506
96. STATATISTA. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/271472/biodiesel-production-in-selected-countries/> Acesso em: 15/01/2020
97. TECHNAVIO. *Global Citric Acid Market 2017-2021.* Mar, 2017. Disponível em: <https://www.technavio.com/report/global-specialty-chemicals-global-citric-acid-market->

2017-2021 Acesso em: 02/02/2019

98. TEIXEIRA, L. *Prospeccao Tecnologica: importancia, metodos e experiencias da Embrapa Cerrado*. Embrapa Cerrados. 1a edicao. 2013
99. THOMPSON, J.C., HE, B. 2006. Characterization of crude glycerol from biodiesel production from multiple feedstocks. *Appl. Eng. Agric.* 23: 261-265.
100. TOMASZEWSKA, L, RYWIŃSKA, A, GLADKOWSKI, W. (2012) Production of erythritol and mannitol by *Yarrowia lipolytica* yeast in media containing glycerol. *J Ind Microbiol Biotechnol* (2012) 39:1333–1343
101. UMPIERRE, A. P.; MACHADO, F. Gliceroquímica e Valorização do Glicerol *Rev. Virtual Quim.*, 2013, 5 (1), p. 106-116.
102. VANDENBERGHE, L. P. S. *et al.* REVIEW Microbial Production of Citric Acid *Braz. Arch. Biol. Technol.* 42 (1999) p. 263–276.
103. VANDENBERGHE, L.P.S. Development of process for citric acid production by solid-state fermentation using cassava agro- industrial residues, PhD Thesis, Université de Technologie de Compiègne, Compiègne, France (2000) p. 205.
104. VOEGELE, E. IEA forecasts growth in bioenergy production through 2023 2018 Biomass magazine, Disponível em: <http://biomassmagazine.com/articles/15654/iea-forecasts-growth-in-bioenergy-production-through-2023> acesso em: 23/08/2019
105. WIPO - World Intellectual Property Organization. WIPO intellectual property handbook: policy, law and use. 2. Ed. Geneva: WIPO. 2004. Disponível em <<http://www.wipo.int/about-ip/en/iprm/>>. Acesso em 18/10/ 2019.
106. World Bank <https://data.worldbank.org/indicator/EG.ELC.PETR.ZS> acesso em: 23/08/20

s