



***Roadmap* Tecnológico do Ácido Hialurônico**

Igor Rodrigues de Oliveira

Lorena Vasconcelos Fontes

Projeto Final em Engenharia Química

Orientadores

Suzana Borschiver, *DSc.*

Elcio Ribeiro Borges, *DSc.*

Janeiro de 2020

Ficha Catalográfica

Oliveira, Igor Rodrigues de

Fontes, Lorena Vasconcelos

Roadmap Tecnológico do Ácido Hialurônico/ Igor Rodrigues de Oliveira e Lorena Vasconcelos Fontes. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2020

96 f.; il. color.; 30 cm

(Projeto Final) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, 2020.

Orientadores: Suzana Borschiver, *DSc.* e Elcio Ribeiro Borges, *DSc.*

1. *Roadmap* tecnológico. 2. Ácido hialurônico. 3. Estética. 4. Projeto Final (Graduação UFRJ/EQ). I. Borschiver, Suzana (Orientadora). II. Borges, Elcio Ribeiro (Coorientador). III. Título.

ROADMAP TECNOLÓGICO DO ÁCIDO HIALURÔNICO

Igor Rodrigues de Oliveira

Lorena Vasconcelos Fontes

Projeto Final em Engenharia Química submetido ao Corpo Docente da Escola de Química, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de bacharel em Engenharia Química.

Aprovado por:

Maria Antonieta Peixoto Gimenes Couto, *DSc.*

Victória Emília Neves Santos, *DSc.*

Orientado por:

Suzana Borschiver, *DSc.*

Elcio Ribeiro Borges, *DSc.*

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Janeiro de 2020

Às nossas famílias e amigos,
pelo incentivo e compreensão nas horas de ausência

*“The two most important days in your life are
the day you are born and
the day you find out why”.*

Mark Twain

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente aos nossos pais. Criar filhos e prepará-los para o mundo é sem dúvidas uma das tarefas mais complexas e desafiadoras que podem existir, mas eles não desistiram nem por um minuto sequer. Com grande dedicação, eles nos viram deixar o ninho para alçar voos altos e independentes, contudo nunca deixando de nos apoiar e a cada dia nos proporcionando o conforto da paciência e do incentivo que têm sido tão essenciais nessa jornada que vai chegando ao fim. Sobretudo, eles são o alicerce sobre o qual construímos nossos princípios, os quais levaremos vida adiante, seja no âmbito profissional seja em nossas vidas pessoais.

Agradecemos também às nossas irmãs, que além de família são também nossas amigas. Seria difícil encontrar torcedoras mais ávidas de nosso sucesso e porque não dizer, apoiadoras de nossas escolhas e decisões. Com vocês os dias passam mais rápido e as risadas vêm naturalmente, e isso tem sido fundamental nos últimos meses, obrigado.

Agradecemos ainda à Universidade Federal do Rio de Janeiro, que nos proporcionou diversos momentos de amadurecimento e aprendizado, que nos abriu muitas portas. Não só pelas pessoas que conhecemos ou pelas oportunidades que tivemos, mas pelos trajetos que seguimos e pelas experiências que trocamos. Aos funcionários e corpo docente da Universidade, por trabalharem em prol da educação e do desenvolvimento social, e por dedicarem uma fatia de seus dias para nos ensinar, nossa mais profunda gratidão.

Aos nossos orientadores, por terem acreditado em nosso projeto, pela disponibilidade, pela dedicação e pela humildade em nos auxiliar e guiar na conclusão dessa jornada que é apenas o começo de outra muito maior, nosso sincero muito obrigado.

Por fim, gostaríamos de agradecer um ao outro. Em como tornamos a vida universitária mais leve e divertida, em como nos demos força para superar os diversos obstáculos que foram surgindo ao longo dos anos. Uma amizade que começou há sete anos e que continuaremos a cultivar, sempre nos apoiando e torcendo pelas conquistas alcançadas e pelas que ainda virão.

de OLIVEIRA, Igor Rodrigues; FONTES, Lorena Vasconcelos. **Roadmap Tecnológico do Ácido Hialurônico**. Orientadores: Suzana Borshiver e Élcio Ribeiro Borges Rio de Janeiro, 2020. Projeto (BACHARELADO EM ENGENHARIA QUÍMICA). Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Palavras-chave: Ácido hialurônico; *roadmap* tecnológico.

A preocupação cada vez mais crescente com a aparência, a beleza e a saúde tem estimulado o crescimento do ramo estético e a busca por procedimentos envolvendo o uso do ácido hialurônico (AH) em todo o mundo. Assim, as informações obtidas com o presente estudo permitem avaliar a possibilidade de se adentrar um mercado que alcançou US\$ 9,85 bilhões em 2019, podendo atingir cerca de US\$ 15,25 bilhões até o ano de 2026. Os preenchedores a base de ácido hialurônico ganharam sua popularidade entre diferentes profissionais, como médicos, dentistas, farmacêuticos, entre outros. Em que pese sua alta biocompatibilidade, versatilidade, reabsorção e elevado grau de segurança, o AH é considerado o alto padrão dos produtos injetáveis. Neste contexto, o presente trabalho foi concebido com o intuito de elucidar e compreender o maior número possível de aspectos relacionados ao uso de AH, mediante avaliação das principais taxonomias e *players* existentes. Em uma primeira etapa foi realizada uma prospecção tecnológica, possibilitando a apreciação das principais tendências de inovação da área, bem como o direcionamento dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento por meio do tratamento de dados obtidos dentre artigos acadêmicos, pedidos de patente depositados, patentes concedidas, revistas e sites relevantes. Desse modo, foi possível a construção de um *roadmap* gráfico que proporciona um panorama geral de prospecção tecnológica para o ácido hialurônico. Por meio do *roadmap*, identifica-se o foco das principais empresas produtoras e comercializadoras, conseqüentemente verificando-se o potencial do mercado interno e os nichos em que se há possibilidade de aperfeiçoamento tecnológico. Além disso, quatro empresas foram estudadas no *roadmap*: Fidia Farmaceuti, Galderma e L'oréal na análise horizontal e a Allergan por meio de um estudo de caso. Observou-se uma busca latente por produtos de AH no mercado estético e médico em contraposição a uma produção tecnológica ainda em desenvolvimento, com poucos processos e produtos patenteados no Brasil. As análises em estudo apontam para uma direção promissora voltada às produções por vias biotecnológicas, mais seguras e eficazes. A produção nacional seria ainda virtualmente vantajosa, apresentando um único concorrente em meio à quase total importação de insumos e produtos finalizados. A partir dos resultados preliminares obtidos, pode-se concluir, então, que o presente trabalho serve como base para conduzir e ajudar no desenvolvimento de trabalhos futuros voltados para o aprimoramento, melhoramento e inovação na produção de AH.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do produto de ácido hialurônico.....	17
Figura 2: A-Unidade de tetrassacarídeo de AH evidenciando os grupos hidrofílicos, hidrofóbicos e ligações de hidrogênio. B-Estrutura do AH com torção.....	17
Figura 3: Elongação da cadeia do AH na membrana plasmática.	19
Figura 4: Preenchimento com AH via injeção intradérmica.	23
Figura 5: Representação esquemática dos efeitos causados pela redução natural da concentração de AH devido ao envelhecimento.....	24
Figura 6: Representação esquemática das diferentes áreas de preenchimento da face.....	25
Figura 7: Esquematização dos grupos de aplicações do AH nas áreas médico-farmacêutica e cosmética.....	26
Figura 8: Representação esquemática das principais marcas e produtos do mercado brasileiro de AH para preenchimento.....	29
Figura 9: Objetivos dos estudos de prospecção tecnológica.....	33
Figura 10: Folha de rosto de um documento de patente.....	37
Figura 11: Evolução histórica da publicação de artigos científicos com o tema “Prospecção tecnológica” com base na análise de patentes.....	38
Figura 12: Tipos de roadmaps tecnológicos por subdivisão.....	38
Figura 13: Etapas para a construção do roadmap tecnológico seguindo a metodologia do NEITEC...39	
Figura 14: Exemplo da disposição das informações em um roadmap tecnológico.....	42
Figura 15: Filtros aplicados na base do Scopus.....	42
Figura 16: Sistema de busca da base do USPTO.....	43
Figura 17: Sistema de busca da base Patent Inspiration para patentes concedidas.....	44
Figura 18: Sistema de busca da base Patent Inspiration.....	45
Figura 19: Gráfico dos documentos publicados por ano a partir de 2010.....	46
Figura 20: Gráfico dos cinco maiores veículos de publicações.....	47
Figura 21: Gráfico com as 10 instituições com o maior número de publicações sobre AH.....	47
Figura 22: Gráfico dos 10 países com maior número de publicações sobre o tema.....	48
Figura 23: Gráfico da divisão das publicações por área de conhecimento.....	48
Figura 24: Gráfico do número de patentes concedidas anualmente.....	52
Figura 25: Gráfico do percentual de patentes concedidas por país.....	52
Figura 26: Gráfico do número de patentes depositadas anualmente.....	57
Figura 27: Gráfico do percentual de patentes depositadas por país.....	57
Figura 28: Taxonomias identificadas na análise dos drivers.....	61
Figura 29: Legenda correspondente à distribuição dos drivers no <i>Roadmap</i>	62
Figura 30: Recorte do <i>Roadmap</i> – Ponto zero.....	63
Figura 31: Recorte do <i>Roadmap</i> – Ponto zero.....	64
Figura 32: Recorte do <i>Roadmap</i> – Ponto zero.....	65
Figura 33: Recorte do <i>Roadmap</i> – Curto Prazo.....	66
Figura 34: Recorte do <i>Roadmap</i> – Curto Prazo.....	67
Figura 35: Recorte do <i>Roadmap</i> – Curto Prazo.....	68
Figura 36: Recorte do <i>Roadmap</i> – Médio Prazo.....	69
Figura 37: Recorte do <i>Roadmap</i> – Médio Prazo.....	70
Figura 38: Recorte do <i>Roadmap</i> – Médio Prazo.....	71
Figura 39: Recorte do <i>Roadmap</i> – Longo Prazo.....	72
Figura 40: Recorte do <i>Roadmap</i> – Longo Prazo.....	73
Figura 41: Recorte do <i>Roadmap</i> – Longo Prazo.....	74

Figura 42: Recorte do <i>Roadmap</i> – Longo Prazo.....	75
Figura 43: Lista de tendências da Galderma no <i>Roadmap</i>	84
Figura 44: Lista de tendências da Fidia no <i>Roadmap</i>	85
Figura 45: Lista de tendências da L’Oréal no <i>Roadmap</i>	86
Figura 46: Lista de tendências da Allergan no <i>Roadmap</i>	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Divisão de funções estéticas de acordo com o tipo de ácido aplicado.....	23
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Divisão dos artigos por taxonomia MESO.....	49
Tabela 2: Artigos divididos por subcategorias de aplicação..	50
Tabela 3: Artigos divididos por subcategorias de micro-organismo.....	50
Tabela 4: Artigos divididos por subcategorias de processos... ..	51
Tabela 5: Artigos divididos por subcategorias de produto... ..	51
Tabela 6: Artigos divididos por subcategorias de propriedades... ..	51
Tabela 7: Artigos divididos por subcategorias de tecnologia... ..	51
Tabela 8: Número de patentes concedidas por taxonomia MESO.....	53
Tabela 9: Principais empresas detentoras de patentes relativas ao AH.....	54
Tabela 10: Patentes concedidas divididas por subcategoria de aplicação... ..	55
Tabela 11: Patentes concedidas divididas por subcategoria de micro-organismo.. ..	55
Tabela 12: Patentes concedidas divididas por subcategoria de processos.....	55
Tabela 13: Patentes concedidas divididas por subcategoria de produto.....	56
Tabela 14: Patentes concedidas divididas por subcategorias de propriedades... ..	56
Tabela 15: Patentes concedidas divididas por subcategorias de tecnologia.... ..	56
Tabela 16: Divisão dos pedidos de patente por taxonomia Meso.	587
Tabela 17: Principais empresas depositantes de pedidos de patentes relativas ao AH.	59
Tabela 18: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de aplicação.	60
Tabela 19: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de micro-organismo.. ..	610
Tabela 20: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de processos.....	611
Tabela 21: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de produto.....	611
Tabela 22: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de propriedades.	611
Tabela 23: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de tecnologia.....	611
Tabela 24: Situação dos pedidos de patente depositados no INPI (BR).. ..	82
Tabela 25: Perfil do depositante de pedidos de patente no Brasil	82
Tabela 26: Situação dos pedidos brasileiros de depositantes nacionais	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	<i>Ácido hialurônico</i>
ANVISA	<i>Agência Nacional de Vigilância Sanitária</i>
BDDE	<i>Éter Butanodiol-diglicidílico</i>
CAPES	<i>Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior</i>
ERO	<i>Espécie Reativa a Oxigênio</i>

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAG	<i>Glicosaminoglicano</i>
HAS	<i>Hialuronato sintase</i>
HYAL	<i>Hialuronidase</i>
INPI	<i>Instituto Nacional da Propriedade Industrial</i>
NEITEC	<i>Núcleo de Estudos Industriais e Tecnológicos</i>
P; D	<i>Pesquisa e Desenvolvimento</i>
PatFT	<i>Patent Full-Text and Image Database</i>
TRM	<i>Technology Roadmapping</i>
UDP-GlcNAc	<i>UDP-N-acetilglicosamina</i>
UDP-GlcUA	<i>Ácido UDP-glicurônico</i>
USPTO	<i>United States Patent and Trademark Office</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	PREMISSAS	14
1.2	OBJETIVOS GERAIS	14
1.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
1.4	ESTRUTURA DO DOCUMENTO	14
2	O ÁCIDO HIALURÔNICO	15
2.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	15
2.2	PROCESSO DE PRODUÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO	18
2.3	UTILIZAÇÃO E APLICAÇÃO DO AH.....	21
2.4	ASPECTOS MERCADOLÓGICOS	27
2.5	CONSIDERAÇÕES GERAIS	31
3	REFERENCIAL TEÓRICO DA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA	32
3.1	ARTIGOS CIENTÍFICOS E PATENTES COMO FERRAMENTAS DE PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA	35
4	METODOLOGIA DE PESQUISA	40
4.1	FASE 1: PRÉ-PROSPECTIVA.....	40
4.2	FASE 2: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA	40
4.3	FASE 3: PÓS-PROSPECTIVA.....	41
4.4	ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA	42
4.5	DIVISÃO DAS ANÁLISES.....	44
5	A ETAPA PROSPECTIVA	46
5.1	ANÁLISE DOS ARTIGOS	46
5.1.1	Análises Macro, Meso e Micro	46
5.2	ANÁLISE DAS PATENTES CONCEDIDAS	51
5.2.1	Análises Macro, Meso e Micro	51
5.3	ANÁLISE DAS PATENTES DEPOSITADAS	56
5.3.1	Análises Macro, Meso e Micro	56
6	A ETAPA PÓS-PROSPECTIVA	61
6.1	CONSTRUÇÃO DO <i>ROADMAP</i>	61
6.2	O <i>ROADMAP</i>	62
6.3	ANÁLISE VERTICAL	76
6.3.1	Ponto zero	76
6.3.2	Curto Prazo	76
6.3.3	Médio Prazo	77

6.3.4	Longo Prazo	77
6.4	ANÁLISE COMPARATIVA DOS ESTÁGIOS TEMPORAIS DO <i>ROADMAP</i>	78
6.4.1	Considerações Finais Sobre a Análise Comparativa	81
6.5	ANÁLISE HORIZONTAL	83
6.5.1	Considerações finais sobre a análise horizontal	87
7	ESTUDO DE CASO - ALLERGAN	87
7.1	HISTÓRIA DA EMPRESA	88
7.2	ANÁLISE NO <i>ROADMAP</i>	89
7.3	CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE O ESTUDO DE CASO	90
8	CONCLUSÕES.....	91
9	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	92
	REFERÊNCIAS.....	93

1 INTRODUÇÃO

Os constantes avanços no campo dos biopolímeros e demais tecnologias correlacionadas têm permitido o desenvolvimento de inúmeros biomateriais e processos biotecnológicos para obtenção de produtos para atender a demanda do mercado nos ramos alimentício, médico, estético e cosmético. O ácido hialurônico (AH) apresenta nesses setores um vasto campo de aplicação, devido às suas características físico-químicas e biológicas singulares (SHIMOJO, 2011). Além de ser um agente de hidratação biológica muito eficaz, o ácido hialurônico é uma substância bioativa que pode ser encontrada em abundância no globo ocular, bem como nos tecidos epiteliais e conjuntivos dos animais vertebrados. Por ser considerado uma substância natural, o AH apresenta um alto valor agregado e, baixo custo de produção a partir de rota biotecnológica (ALMEIDA; ALMEIDA, 2014).

A utilização de micro-organismos considerados mais seguros ao ser humano reduz diretamente o custo final do produto, uma vez que a ausência de processos de segurança muito rigorosos implica em maiores custos de produção. Os bioprocessos garantem a pureza do produto final quando comparados com rotas não biológicas. Desta forma, os problemas envolvendo o manuseio de micro-organismos patogênicos na produção de AH são solucionados e os custos de produção reduzidos (GOMES, 2016).

Diante da busca cada vez mais disseminada de produtos contendo AH em suas composições e do seu potencial ainda não totalmente explorado, observou-se uma janela de oportunidades para as empresas que atuam neste nicho mercadológico. Portanto, o entendimento das necessidades do mercado consumidor e a identificação dos principais *players* fazem-se necessárias para o direcionamento dos estudos em pesquisas de desenvolvimento, viabilizando vantagens competitivas no mercado.

Por esse ângulo, o presente estudo foi concebido com o intuito de identificar e apresentar um panorama sistemático do AH mediante uma estratégia de mapeamento de artigos científicos e de depósitos e concessões de patentes, como instrumentos de identificação prospectiva. Uma análise mais detalhada de prospecção tecnológica torna-se primordial no intuito de se identificar os principais produtos comercializados; as principais empresas produtoras; as tecnologias de produção, processamento e purificação em voga; as aplicações mais procuradas, bem como as linhas de trabalho em desenvolvimento a curto, médio e longo prazo. Conseqüentemente, é possível não somente traçar um panorama do AH em um nível tecnológico, mas também comercial e mercadológico.

1.1 PREMISSAS

Considerando as diversas estratégias de Prospecção Tecnológica caracterizadas na literatura, o Monitoramento de Sistemas de Inteligência compreende-se em um expressivo norteador capaz de indicar quais os passos a serem seguidos; quais as decisões a serem tomadas e quais as oportunidades a serem exploradas, rumo ao desenvolvimento de tecnologias de sucesso científico e mercadológico.

1.2 OBJETIVOS GERAIS

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho está pautado, fundamentalmente, na realização e avaliação da prospecção tecnológica do ácido hialurônico, elencando alternativas potenciais à produção do mesmo, bem como ponderar seu potencial mercadológico no Brasil.

1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Selecionar dados disponíveis nos bancos de patentes e produções literárias não patentárias;
- Definir o escopo de taxonomias necessárias para a execução da metodologia de pesquisa, dividida nas fases: pré-prospectiva (amadurecimento da temática), prospectiva (metodologia de pesquisa) e pós-prospectiva (avaliação dos resultados);
- Realizar o tratamento dos dados separando-os em suas respectivas classificações taxonômicas em uma etapa pré-análise;
- Construir o *roadmap* correspondente do ácido hialurônico visando às análises das classes nível macro, meso e micro da prospecção tecnológica;
- Avaliar a tecnologia em uma fase pós *roadmap*, investigando o processo de produção mais adequado à realidade nacional, bem como o potencial mercadológico do ácido hialurônico.

1.4 ESTRUTURA DO DOCUMENTO

O presente trabalho está dividido em capítulos correspondentes ao tema estudado. No capítulo 2, “O ácido hialurônico”, o AH é melhor definido, assim como alguns de seus processos de produção, aplicações, além de aspectos mercadológicos.

No capítulo 3, “Referencial teórico da prospecção tecnológica”, são listadas algumas ferramentas de prospecção, focando na utilizada no presente trabalho, que é a produção de um *roadmap* tecnológico.

O capítulo 4 “Metodologia de pesquisa”, melhor define os bancos de dados utilizados e a análise feita durante o trabalho.

O capítulo 5 “A etapa prospectiva”, contém a divisão das taxonomias, além das análises as nível Macro, Meso e Micro.

Já no capítulo 6 “A etapa pós-prospectiva”, é gerado o *roadmap* e são feitas as análises vertical, comparativa e horizontal, sendo na última, a avaliação das empresas Fidia Farmaceuti, Galderma e L’oréal.

A empresa Allergan é analisada no capítulo 7 que é seguido pela conclusão (capítulo 8) e propostas para trabalhos futuros (capítulo 9).

2 O ÁCIDO HIALURÔNICO

2.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

O AH teve sua descoberta datada de 1934 por Karl Meyer e John Palmer, cientistas da Columbia University, em Nova York, por meio do isolamento da substância presente no corpo vítreo do globo ocular de bovinos, e posteriormente a partir da crista de galinha (MEYER; PALMER, 1934).

Assim, a substância isolada, inicialmente desconhecida, foi nomeada em referência a palavra grega para “vítreo”, *hyalos*, e o açúcar urônico encontrado na mesma, originando, então, o termo ácido hialurônico (LAURENT, 2002).

Estudos posteriores realizados pelos pesquisadores Balazs e Denlinger em meados de 1960, identificaram alta concentração do produto em diferentes tecidos do corpo, além do citado, o que sugeria uma possível função biológica do AH, acarretando no início de pesquisas no campo das aplicações médicas. Nesse sentido, foi constatada a influência do AH nos processos metabólicos celulares que levam à ação reparatória dos tecidos do corpo. A partir das pesquisas preliminares no início da década de 1960, o AH foi empregado em diversas composições objetivando o tratamento de pele, cirurgias oculares (extração de catarata, por exemplo) e injeções de preenchimento das articulações até os anos de 1980 (BALAZS; DENLINGER, 1982).

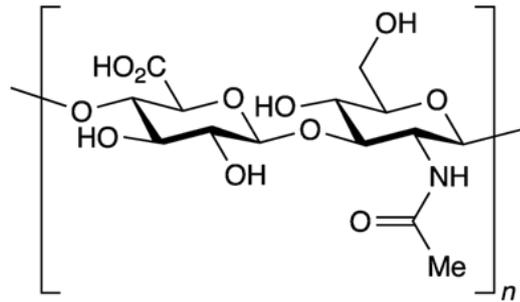
Nos anos subsequentes, outros benefícios foram notados e vários tratamentos desenvolvidos tendo como base o uso do AH em atendimento às mais diversas necessidades emergentes. O ácido é comumente usado como ingrediente principal em uma vasta gama de produtos antienvhecimento, cremes com finalidade cosmética, injeções de preenchimento e

bioestimulação, soros e até mesmo em alimentos. O número de aplicações dadas ao AH e seu elevado valor agregado justificam os esforços em elaborar pesquisas mais apuradas, visando ao aprimoramento das tecnologias existentes. O interesse acerca do ácido é incentivado pelo fato de ser um produto muito versátil, comercializado mundialmente por diversas empresas, estando disponível em diversas marcas e para variados propósitos. Além disso, apresenta uma técnica de obtenção muito ampla, o que em todos os casos evidencia uma grande evolução da indústria química e farmacêutica. Tendo em vista que a síntese de AH promovida por meio da utilização de micro-organismos produtores naturais está associada a dispendiosos custos com biossegurança, as moléculas de AH possuem elevados valores comerciais, dada a dificuldade em sua produção biotecnológica. Referida dificuldade motivou o estudo da produção do ácido hialurônico por cultivo de micro-organismos, uma vez que é um componente capsular de bactérias tais como as do gênero *Streptococcus*, por exemplo. O polímero bacteriano produzido é idêntico ao ácido hialurônico eucariótico (HOLMSTROM ; RICICI, 1967; RIJN; KESSLER, 1980; JOHNS *et al.*, 1994, KIM *et al.*, 1996, ARMSTRONG *et al.*, 1997 e CHONG; BLANK, 1998).

O AH é um polímero orgânico não ramificado natural formado por ligações glicosídicas β -1,3 e β -1,4 que unem os monômeros de ácido glucurônico aos de N-acetilglicosamina (LEHNINGER, 1988) como mostrado na Figura 1, formando um polissacarídeo de cadeia linear contendo unidades de dissacarídeos com alta massa molar (aproximadamente 50.000 unidades por molécula), que possui uma textura gelular. Trata-se então de um líquido com uma viscosidade diretamente atrelada à quantidade de ligações do tipo *cross-linking*, de modo que as moléculas com reduzida intensidade de ligação resultam em produtos mais fluidos. (FALLACARA *et al.* 2018)

O AH, de fórmula molecular $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$, pertence a um grupo de heteropolissacarídeos conhecido como glicosaminoglicanos (GAG), encontrados principalmente nos tecidos epitelial, conjuntivo e nervoso dos vertebrados. Além disso, este produto é a única GAG não sulfatada. Assim, o AH também se difere das demais GAG por não ser sintetizado no complexo de Golgi e sim na face interna da membrana plasmática sem qualquer ligação com proteínas. No entanto, possui capacidade intrínseca de se associar a proteínas formando agregados moleculares estáveis. (KNOFF-MARQUES *et al.*, 2016; FRASER *et al.*, 1997; GIRISH *et al.*, 2007)

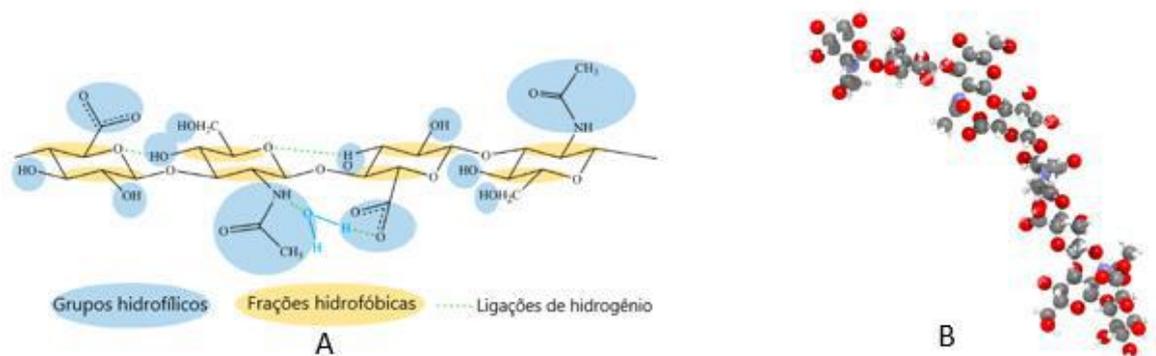
Figura 1: Estrutura química do produto de ácido hialurônico.



Fonte: American Chemical Society, 2018.

O AH é extremamente hidrofílico, com capacidade de reter em torno de 1.000 vezes seu volume em água, possuindo, desta forma, características essenciais aos processos de hidratação, tenacidade e integridade da pele e demais tecidos do corpo. Portanto, observa-se um comportamento diferenciado quando se encontra em meio aquoso, de modo que sua rigidez pode ser justificada, em parte, em função das inúmeras ligações de hidrogênio entre os sacarídeos adjacentes. Somado a isso, observam-se também efeitos de repulsão eletrostática, que se dão entre os grupamentos carboxila de maneira mútua (HARDINGHAM, 2004). Nesse caso, há a formação de uma região apolar, relativamente hidrofóbica, bem como a presença de cadeias periféricas que dão forma a uma região mais polar, hidrofílica, dando origem, dessa maneira, a uma estrutura de torção, conforme pode ser visto na Figura 2.

Figura 2: A-Unidade de tetrassacarídeo de AH evidenciando os grupos hidrofílicos, hidrofóbicos e ligações de hidrogênio. B-Estrutura do AH com torção



Fonte: adaptado de Fallacara *et al.*, 2018 e Shutterstock, 2020.

Da quantidade total de AH presente no corpo humano cerca de 50% está concentrada no tecido epitelial, onde atua como preenchedor do espaço intercelular, o que confere à pele sustentação e volume, mantendo-a elástica, lisa e hidratada. O ácido auxilia na conservação das fibras de colágeno, que são essenciais na manutenção da elasticidade da pele. Todavia, a

concentração das ditas fibras de colágeno diminuem na derme com o passar do tempo, isto é, a quantidade de AH é inversamente proporcional ao tempo de vida dos organismos, o que gera o aparecimento de rugas na pele e o ressecamento da mesma. (SCHIRALDI *et al.*, 2010)

Consequentemente, o interesse no AH tem crescido, ganhando espaço em diversas aplicações médicas, odontológicas, farmacêuticas, alimentícias e cosméticas, dadas suas características peculiares como anti-inflamatórias, regenerativas, imunossupressoras, além de suas propriedades biológicas, reológicas e físico-químicas como: biocompatibilidade, mucoadesividade, higroscopicidade, viscoelasticidade, alta capacidade de lubrificação, não-imunogenicidade, reconhecimento celular específico e biodegradabilidade. Dessa forma, o AH se torna ideal para a produção de uma enorme variedade de cremes antirrugas, loções hidratantes, shampoos e condicionadores de cabelos, entre outros (FALLACARA *et al.*, 2018).

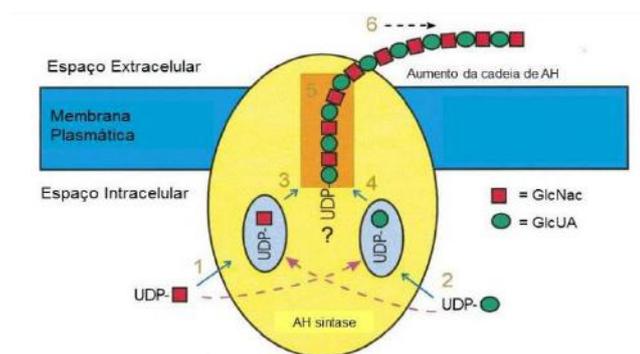
Menciona-se ainda que, de maneira desvantajosa, a degradação do AH no corpo humano é realizada por dois mecanismos naturais distintos: um é específico, mediado por enzimas hialuronidases (HYAL), enquanto que o outro é inespecífico, determinado pela oxidação danosa causada por espécies reativas de oxigênio (ERO). Juntas, HYAL e ERO degradam localmente aproximadamente 30% dos 15g de AH presentes no corpo humano. Os 70% restantes são catabolizados sistemicamente. O hialuronato é transportado principalmente pela linfa para os gânglios linfáticos, onde é internalizado e catabolizado pelas células endoteliais dos vasos linfáticos. Outrossim, uma pequena parte do AH é transportada à corrente sanguínea e degradada pelas células endoteliais do fígado. Por causa desses mecanismos de degradação, que ocorrem continuamente *in vivo*, estima-se que a meia-vida do AH na pele seja de cerca de 24 h, de 24 a 36 h nos olhos, entre 1 e 3 semanas nos tecidos cartilagosos e em torno de 70 dias no humor vítreo. Destarte, entende-se que a perda intrínseca e contínua de AH no organismo suscite na necessidade de reposição periódica. Logo, considerando o alto valor das aplicações de AH, é fundamental o desenvolvimento de produtos mais duráveis, capazes de resistir de maneira mais eficiente às ações indesejáveis de ambas HYAL e ERO (FALLACARA *et al.*, 2018).

2.2 PROCESSO DE PRODUÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO

A síntese do AH é realizada no interior da membrana plasmática celular, dando origem a um polímero de cadeia linear. A enzima responsável pela síntese do glicosaminoglicano correspondente é a hialuronato sintase (HAS) (YAMADA; KAWASAKI, 2005), que apresenta difícil purificação e solubilização. Por este motivo, a primeira purificação bem-sucedida de uma síntese enzimática ativa necessitou de um intervalo de 65 anos desde a identificação do AH, ocorrendo apenas em 1999 (TLAPAK-SIMMONS *et al.*, 2004).

A Figura 3 ilustra a elongação da cadeia do AH em uma membrana plasmática. O diagrama apresenta a enzima hialuronato sintase (HAS) ligada à membrana plasmática, juntamente com as seis atividades enzimáticas necessárias à produção do AH. A enzima apresenta dois sítios de ligação distintos. O sítio (1) recebe a unidade UDP-N-acetilglicosamina (UDP-GlcNAc) e o sítio (2) recebe a unidade de ácido UDP-glicurônico (UDP-GlcUA). Em seguida, as ditas unidades são interligadas por meio da atuação das enzimas β -(1-4)-GlcNAc e β -(1-3)-UDP-GlcUA transferase. A interligação dessas unidades forma, então, uma unidade dissacarídica do AH, que é posteriormente ligada a um terceiro sítio (5). Esse processo apresenta uma série de repetições, podendo resultar em um polímero polissacarídeo contendo até cerca de 50.000 dissacarídeos. Finalmente, o polímero polissacarídeo é excretado através da membrana celular para o espaço externo à célula, de modo a possibilitar a formação da cápsula bacteriana (6) (TLAPAK-SIMMONS *et al.*, 1999),

Figura 3: Elongação da cadeia do AH na membrana plasmática.



Fonte: adaptado de Tlapak-Simmons *et al.*, 1999.

- 1 – Sítio de ligação UDP-GlcNAc;
- 2 – Sítio de ligação UDP-GlcUA;
- 3 – GlcNAc β (1-4) transferase;
- 4 – UDP-GlcUA β (1-4) transferase;
- 5 – Sítio receptor do AH;
- 6 – Excreção do AH.

Tradicionalmente, a substância disponível no mercado advém da extração do AH presente em tecidos animais, sendo as cristas de galos e cordões umbilicais as principais fontes comerciais. No entanto, segundo Chong *et al.* (2005), algumas restrições são inerentes ao AH extraído e purificado oriundo desses tecidos animais, quais sejam:

- Redução da massa molar após os processos de extração e purificação;

- Dificuldade no controle da massa molar do polímero;
- Dificuldades de isolamento de moléculas com alta massa molar devido à formação de complexos com proteoglicanos;
- Questões éticas e argumentos morais à utilização bioquímica dessa substância devido ao risco de infecções virais.

Desse modo, a utilização de vias fermentativas para obtenção do AH é uma alternativa aos métodos de produção utilizados tradicionalmente, uma vez que supera de maneira satisfatória as restrições supracitadas. Comercialmente, o AH vem sendo produzido desde a década de 1980, por meio de sistemas fermentativos utilizando bactérias do gênero *Streptococcus* do grupo C (patógeno de equinos), bactérias gram-positivas, especialmente a *Streptococcus equi* das subespécies *equi* e *zooepidemicus* (CHONG *et al.*, 2005).

Existe ainda o emprego de condições aeróbias e anaeróbias aos sistemas fermentativos, conforme estudos de Nimrod *et al.*, (1988). Mesmo que o AH possa ser obtido tanto a partir de uma rota aeróbia quanto de uma anaeróbia, observa-se o aumento da massa molar do bioproduto final favorecido ao se optar por uma rota aeróbia. Neste modelo de fermentação, operações conduzidos em processos contínuos, em batelada ou batelada alimentada podem ser empregados (CHONG *et al.*, 2005). Durante a produção de AH em processos em batelada observa-se polidispersão das moléculas, ocasionada pelas variações nas taxas específicas de crescimento dos micro-organismos, o que pode ser mitigado pelo cultivo em um processo contínuo. (JOHNS; ARMSTRONG, 1997). No entanto, os processos contínuos apresentam restrições no que se refere à baixa produtividade volumétrica, o que acaba justificando o emprego difundido de processos em batelada na produção industrial do AH. (CHONG *et al.*, 2005, ELLWOOD *et al.*, 1996). Assim, o estado da arte divulga inúmeros estudos visando à otimização de processos em batelada, apresentando, por exemplo, condições ótimas para o cultivo em temperaturas variando entre 30 e 37 °C e pH entre 6,5 e 7,5. (JOHNS; ARMSTRONG, 1997)

Alguns estudos revelam ainda a influência da aeração forçada e da agitação na transferência de oxigênio, por meio de acompanhamento da evolução do crescimento de massa celular, de perfis de oxigênio dissolvido e das concentrações de glicose e AH no meio, em diferentes níveis de agitação e aeração em um reator do tipo Bioflo III[®]. Observou-se, então, que para agitação em menores rotações as fermentações ocorrem de maneira mais controlada quando comparadas a sistemas de rotação mais elevada (superiores a 400 min⁻¹). Do contrário, níveis de agitação mais elevados podem acarretar no cisalhamento da célula. Há também a

necessidade de fornecimento de oxigênio em níveis médios para evitar problemas indesejados de inibição ou rompimento do crescimento celular em situação de oxigênio crítico (OGRODOWSKI, 2006).

2.3 UTILIZAÇÃO E APLICAÇÃO DO AH

De acordo com Moraes *et al.* (2017), independentemente da causa que venha a ocasionar um envelhecimento prematuro da pele, há considerações importantes acerca das características da pele que devem ser levadas em conta. As alterações nas camadas da epiderme, derme e subcutânea listadas podem resultar em modificações ao longo da superfície da pele:

a) Epiderme: redução do espaço intersticial entre epiderme e derme (conjunção dermoepidérmica). Nesse caso, há diminuição do número de melanócitos em uma proporção de 8% a 20% por década de vida, a partir dos 30 anos. Não obstante, tal diminuição induz uma maior atividade dos melanócitos, causando manchas hiperocrômicas, resultantes do aumento da melanina, ou manchas hipocrômicas, resultantes da diminuição dos melanócitos. Podem ocorrer também, reduções dos lipídeos intercelulares (ácidos graxos, ceramidas e colesterol), os quais funcionam como um mecanismo de barreira para a proteção cutânea. O corpo humano tem reduzida capacidade de sintetizar biologicamente esses lipídeos, o que acaba tornando a pele mais suscetível à desidratação, uma vez que passa a apresentar maior permeabilidade. Assim, a perda de líquidos acarreta em ressecamento, bem como descamações e aparecimento de fissuras. (PAVANI; FERNANDES, 2017; SILVA; ANDREATA, 2017).

b) Derme: as alterações nessa camada da pele levam aos efeitos mais perceptíveis do envelhecimento, como a flacidez e o aparecimento de rugas. Tais efeitos são causados principalmente pelo achatamento das papilas dérmicas, o que prejudica o processo de nutrição celular, comprometendo por sua vez a estabilidade da camada germinativa. Desse modo, há diminuição do número de fibroblastos e, conseqüentemente, redução na produção natural de colágeno (aproximadamente 1% ao ano) e elastina. Nesse cenário, há perda progressiva da capacidade vascular, diminuição de GAG, como por exemplo o AH, influenciando diretamente a hidratação da derme (SILVA; ANDREATA, 2017).

c) Tecido subcutâneo: a presença de gordura na camada subcutânea não é abundante nas regiões da face, das regiões dorsais das mãos e das tíbias. No entanto, áreas como o quadril das mulheres e abdômen dos homens tendem a acumular gordura subcutânea com o passar dos anos (BAUMANN, 2004). Nesse contexto, os principais efeitos do envelhecimento subcutâneo são os aspectos áspero e amarelado da pele, os quais são progressivamente agravados pelo aparecimento de rugas profundas e manchas. A prevenção ao aparecimento de tais alterações e

efeitos correspondentes deve ter início a partir dos 25 a 30 anos. Suplementarmente, pessoas com idade superior a 35 anos devem iniciar as medidas prevenção independente do tipo de pele (KEDE; SABATOVICH, 2004).

Face ao exposto, ressalta-se que a mitigação de alguns desses efeitos, como o atraso no aparecimento de rugas, por exemplo, pode ser alcançada por meio de alimentação saudável, hidratação e uso de protetor solar. Entre os produtos cosméticos para prevenção ou tratamento do envelhecimento facial, destacam-se aqueles contendo AH, cuja perda resulta na diminuição da elasticidade da pele e conseqüentemente no aparecimento de rugas (GARBUGIO; FERRARI, 2010).

De fato, de acordo com dados da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos (ASPS), em 2017, de um total de 2.691.265 tratamentos com preenchimentos de tecidos moles, 2.091.476 foram realizados com *dermal fillers* (preenchedores dermais; DFs) de HA. Uma das razões para esse sucesso reside na reversibilidade dos efeitos dos DFs. Os preenchedores corrigem as rugas possibilitando, ainda, a remediação mediante a injeção de HYAL (Vitrase®, ISTA Pharmaceuticals; Hylenex®, Halozyme Terapêutica) em caso de erro ou complicação médica hipotética. A duração do efeito corretivo dos DFs de AH varia entre três e 24 meses, dependendo predominantemente da concentração de AH, reticulação (grau e tipo), área tratada e o indivíduo. Por exemplo, o Hylaform® (Genzyme Biosurgery) contém 4,5–6 mg/mL de AH reticulado e seu efeito dura de 3 a 4 meses, enquanto o Juvederm® (Allergan) contém 18 a 30 mg/mL de AH reticulado com 9 a 11% de éter butanodiol-diglicidílico (BDDE) durando entre 6 e 24 meses (FALLACARA, 2018).

Destaca-se, também, que o AH sozinho não resolve todos os problemas estéticos, exigindo um conjunto de procedimentos que devem ser realizados de maneira complementar às aplicações do AH. Para atingir os efeitos desejados de rejuvenescimento ou manutenção dos importantes componentes perdidos com a idade dispõem-se, por exemplo, de injeções de ácido láctico para estimulação de colágeno (técnica de SCULPTRA), redução de papada por meio de ação enzimática, remoção de manchas e renovação celular com *peelings*.

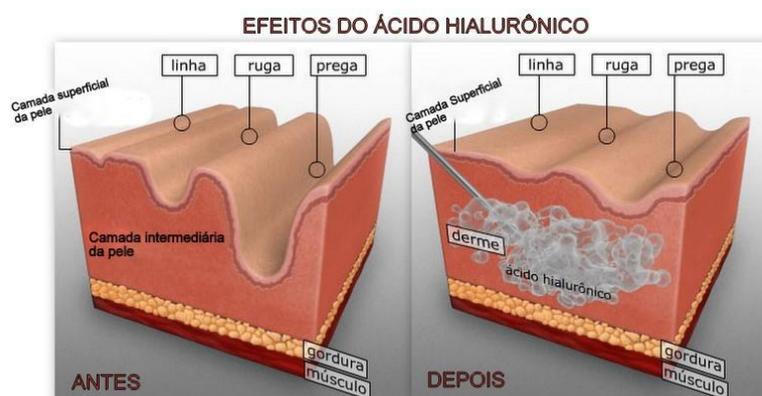
Quadro 1: Divisão de funções estéticas de acordo com o tipo de ácido aplicado.

APLICAÇÕES DE DESTAQUE		
Medicina, Biomedicina, Ortodontia e Farmácia		
Ácido	Função estética	
Lático	Bioestimulação	Colágeno e Firmeza
Hialurônico	Biopreenchimento	Reposição e Harmonização
Deoxicólico	Biodegradação	Remoção de papada
Succínico	Biocorrosão	Peeling e Renovação

Fonte: adaptado de BORGES; MATIAS, 2019.

O AH preenche espaços entre as células dérmicas, como é possível ver pela Figura 4, onde, com o passar dos anos, a quantidade desse ácido diminui. Juntamente a essa redução natural do teor de AH na região dérmica estão associadas as perdas de hidratação, elasticidade e tônus da pele, tratadas pelos meios complementares supramencionados. Com o envelhecimento espera-se que haja redução na concentração de AH em todas as camadas da pele, com exceção da derme papilar, na qual a concentração de AH permanece constante (PEREIRA; DELAY, 2017; LIMA *et al.*, 2016).

Figura 3: Preenchimento com AH via injeção intradérmica.

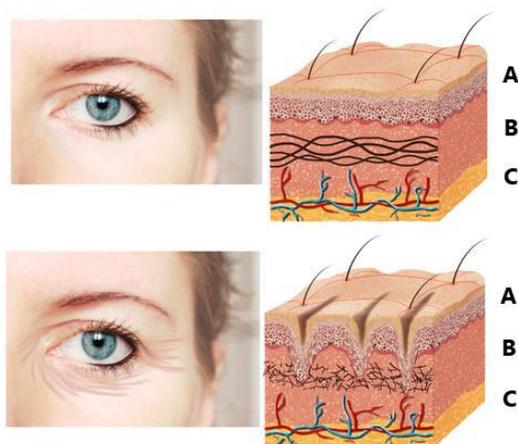


Fonte: adaptado de Moraes *et al.*, 2017.

Com o preenchimento da derme por quantidades específicas de AH de acordo com a região de aplicação, reestabelece-se nas camadas intradérmicas da pele a hidratação ideal, filtra-se e regula-se a distribuição de proteínas nos tecidos e promove-se uma melhora na estrutura e elasticidade da pele. Após a aplicação, as moléculas de AH sob um estado desidratado entram em contato com a água presente na camada epidérmica, gerando intumescimento das moléculas de AH e preenchendo as rugas e sulcos de dentro para fora.

Desse modo, é possível restaurar e/ou realçar o volume facial, por meio da criação de volume em áreas específicas e da suavização das linhas de expressão. A Figura 5 exemplifica o processo natural de envelhecimento. Deve-se considerar, nesses casos, que o volume a ser injetado de AH irá depender da topografia da pele (profundidade das rugas), bem como da viscosidade do ácido a ser aplicado (FERREIRA; CAPOBIANCO, 2016).

Figura 4: Representação esquemática dos efeitos causados pela redução natural da concentração de AH devido ao envelhecimento.



Fonte: adaptado de Moraes *et al.*, 2017.

Subdivisões das camadas de pele: A – Epiderme; B – Derme; C – Camada subcutânea.

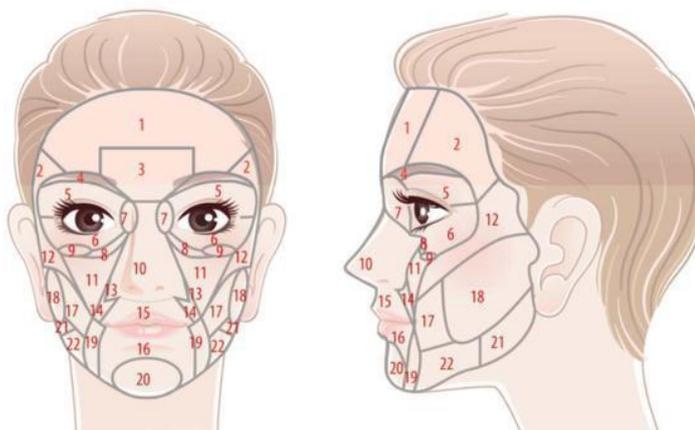
Mesmo com estrutura química próxima do natural, não se pode classificar os implantes de AH como produtos totalmente naturais. A priori, o AH mesmo na forma mais purificada, contém traços e resíduos de proteínas e endotoxinas bacterianas. Além disso, todo processo de purificação do AH é feito por meio da utilização de agentes químicos, como etanol e metanol, e por isso o produto deve ser filtrado adequadamente e altamente purificado antes que seja dada a ele uma finalidade (MONTEIRO; PARADA, 2010).

Cabe ressaltar que, nos últimos anos viu-se o surgimento e crescimento de uma nova forma de tratamento do envelhecimento facial, associada a aspectos visuais em busca de uma harmonia no semblante. Nesse sentido, o uso dos preenchedores prioriza a face como um todo, em um processo de técnica *Fullface*, visando à manutenção de sua simetria e não apenas à mitigação e tratamento das rugas e linhas de expressão, dando origem ao que se conhece atualmente por harmonização facial (COIMBRA, *et al.*, 2014).

De modo a otimizar as técnicas de preenchimento para harmonização, Tamura (2013) propõe uma divisão da face, diferenciada do conhecimento genérico do estado da arte. Essa divisão auxilia principalmente na determinação da profundidade das aplicações dependendo da área específica do tratamento, permitindo assim uma análise individual de cada uma das regiões faciais comumente preenchidas, cuja decisão final leva em consideração as impressões

e intenções do paciente sobre e o conhecimento do profissional. A Figura 6 mostra a subdivisões da face.

Figura 5: Representação esquemática das diferentes áreas de preenchimento da face.¹



Fonte: adaptado de Tamura, B. M., 2017.

Divisão da face em 21 regiões, para adequação das áreas em que são realizados preenchimentos: frontal (1), temporal (2), glabellar (3), supercílio (4), pálpebra superior (5), pálpebra inferior (6), nasociliar (7), sulco nasojuugal (8), sulco palpebral lateral (9), nasal (10), malar (11), zigomática (12), fossa canina (13), sulco nasolabial (14), lábio superior (15), lábio inferior (16), bochecha (17), pré-auricular (18), sulco lábiomental (19), mental (20), região mandibular posterior (21) (borda anterior do masseter até o ângulo da mandíbula) e região mandibular anterior (entre o sulco melolabial e a borda anterior do masseter) (22).

Na medicina, o AH pode ser usado no aperfeiçoamento de processos ortopédicos e/ou reumatológicos articulares (viscossuplementação), sendo aplicado principalmente no tratamento de doenças degenerativas e inflamatórias das articulações dos ossos, como a

¹ Deve-se atentar principalmente para os limites das regiões temporal, glabellar e do supercílio. Na região temporal, a estrutura que requer mais cuidado é a artéria temporal, cuja canalização e injeção intravascular de preenchedores pode levar à necrose tecidual e à embolização do gel de AH, podendo causar amaurose (cegueira). Analogamente, não são aconselháveis as injeções de preenchedores de rugas ou cicatrizes na região da glabella, devido à possibilidade de embolia arterial. Assim como na região temporal, na região glabellar localizam-se artérias que podem estar anastomosadas (presença de uma rede de canais que se bifurcam e recombina em vários pontos) e com fluxo sanguíneo direcionado a artérias terminais como a oftálmica ou a retiniana. A embolização desses vasos pode levar à amaurose imediata e irreversível. Além do cuidado para não canalizar as artérias, deve-se evitar injeções profundas na área dos forames supraorbital e supratroclear, prevenindo isquemia das estruturas que de lá emergem. É prudente lembrar ainda que nenhuma região de aplicação facial é isenta de riscos, havendo a necessidade de orientação médica e profissional em todos os casos (TAMURA, B. M., 2017).

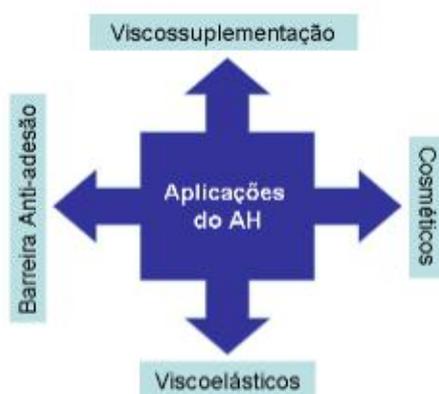
osteoartrose (uma doença crônica das articulações), e ainda experimentalmente, no tratamento de doenças do tecido conjuntivo como, por exemplo, deficiências no processo de cicatrização, enrugamento precoce da pele, degenerações oculares e traumas em geral (KIM *et al.*, 1996).

Em todos os casos, o AH produzido é caracterizado quanto à sua concentração, viscosidade, viscoelasticidade e massa molar. No entanto, a massa molar tem sido considerada como a propriedade mais fundamental, principalmente quando se trata do uso de AH relacionado às aplicações médicas que envolvem implantes ósseos. Nesses casos, não só são requeridos os efeitos de amortecimento devido à viscosidade, mas também os efeitos elásticos desempenhados pelas propriedades de viscoelasticidade; porém nem sempre um produto viscoso é também viscoelástico. Ressalta-se ainda que o AH de alta massa molar, da ordem de 10^6 Da, possui elevado valor agregado, US\$ 25.000,00/100 mL (janeiro,2020), e não é produzido comercialmente no Brasil (OGRODOWSKI, 2006).

Dentre as aplicações médicas mais relevantes do AH são observadas aquelas relacionadas às áreas de ortopedia, oftalmologia e cicatrização de ferimentos. No entanto, nos últimos anos, os estudos do uso de AH como um agente de liberação de fármacos de maneira controlada vêm ganhando cada vez mais espaço (SHIMOJO, ANDRÉA, 2011).

As modificações químicas do AH resultam em derivados que normalmente apresentam propriedades físico-químicas e mecânicas que podem diferir de forma relevante do AH não modificado, no entanto, grande parte destes derivados conservam as propriedades de biodegradabilidade, biocompatibilidade e, em determinados casos, farmacológicas do AH natural. Atualmente, os biomateriais derivados ou baseados em AH apresentam diversas aplicações, particularmente nas áreas médico-farmacêutica e cosmética, sendo divididas nos grupos representados na Figura 7 (SHIMOJO, ANDRÉA, 2011).

Figura 6: Esquematização dos grupos de aplicações do AH nas áreas médico-farmacêutica e cosmética.



Fonte: Shimojo, Andréa, 2011

A aplicação em viscosuplementação se refere principalmente à medicina ortopédica, em geral no preenchimento de articulações, que objetiva o alívio de dores causadas por doenças como a osteoartrite (BALAZS; DENLINGER, 1993).

No segmento de cosméticos utiliza-se a capacidade higroscópica do AH para formulação de hidratantes e de produtos anti-idade para a pele (LOWE *et al.*, 2001).

Já no campo dos viscoelásticos, as aplicações são direcionadas ao uso oftalmológico, como por exemplo, em cirurgias de catarata e glaucoma, implante de lentes intraoculares e na reposição de humor vítreo (BALAZS, 1983).

No que tange às barreiras antiadesão, o AH é aplicado sob a forma de membranas ou de hidrogéis particularmente na realização de cirurgias na região do abdômen ou pélvica (HOLMSTRÖM; RICICI, 1967).

Além destas aplicações, o AH também vem sendo utilizado como *drug carrier* (transportador de fármaco), funcionando como um agente de encapsulação e liberação controlada de fármacos, cosméticos e agentes quimioterápicos, bem como na engenharia de tecidos como *scaffolds* (suportes), atuando como matrizes biocompatíveis e biodegradáveis para o crescimento celular (KIM *et al.*, 2005, OHRI *et al.*, 2004).

Embora as aplicações medicinais, estéticas e cosméticas de ácido hialurônico geralmente não ofereçam resultados em longo prazo ou permanentes, dada sua absorção natural pelo corpo, esta é ainda uma alternativa eficaz quando utilizado com regularidade.

2.4 ASPECTOS MERCADOLÓGICOS

O primeiro produto comercializado utilizando AH, ainda de baixa pureza, foi um creme para tratamento de queimaduras e úlceras denominado Hyalgan® pela Fidia [Padua, Itália], em 1960 (CHONG *et al.*, 2005). Posteriormente, em 2003, os produtos Hylaform® (Genzyme) e Restylane® (Q-Med) foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA)² aumentando assim o número de cosméticos que utilizam esse ativo hidratante (MARCELLIN *et al.*, 2009).

Em vista de sua variedade de funções naturais, o AH logo encontrou diversas aplicações em medicamentos, cosméticos e alimentos especiais. Por vários anos, desde o descobrimento de possíveis aplicações médicas, o AH, com elevado grau de pureza, passou a

² Agência responsável pela proteção e promoção da saúde pública através do controle e da supervisão da segurança de diversos produtos dos setores alimentar, cosmético, médico, estético, veterinário e farmacêutico. Equivalente à Agência de Vigilância Sanitária nos Estados Unidos.

ser utilizado em cirurgias oftalmológicas como um meio de auxílio. Assim, o primeiro produto à base de AH de alta pureza a ser comercializado, de que se tem notícia, foi o Healon® da empresa Pharmacia [atualmente Pfizer Inc., N.Y.], em 1979, que era voltado para cirurgias oftalmológicas como cirurgias de extração de catarata, filtragem de glaucoma, cirurgia de inserção de retina, implantação de lentes intra-oculares e transplantes de córneas (CHONG *et al.*, 2005).

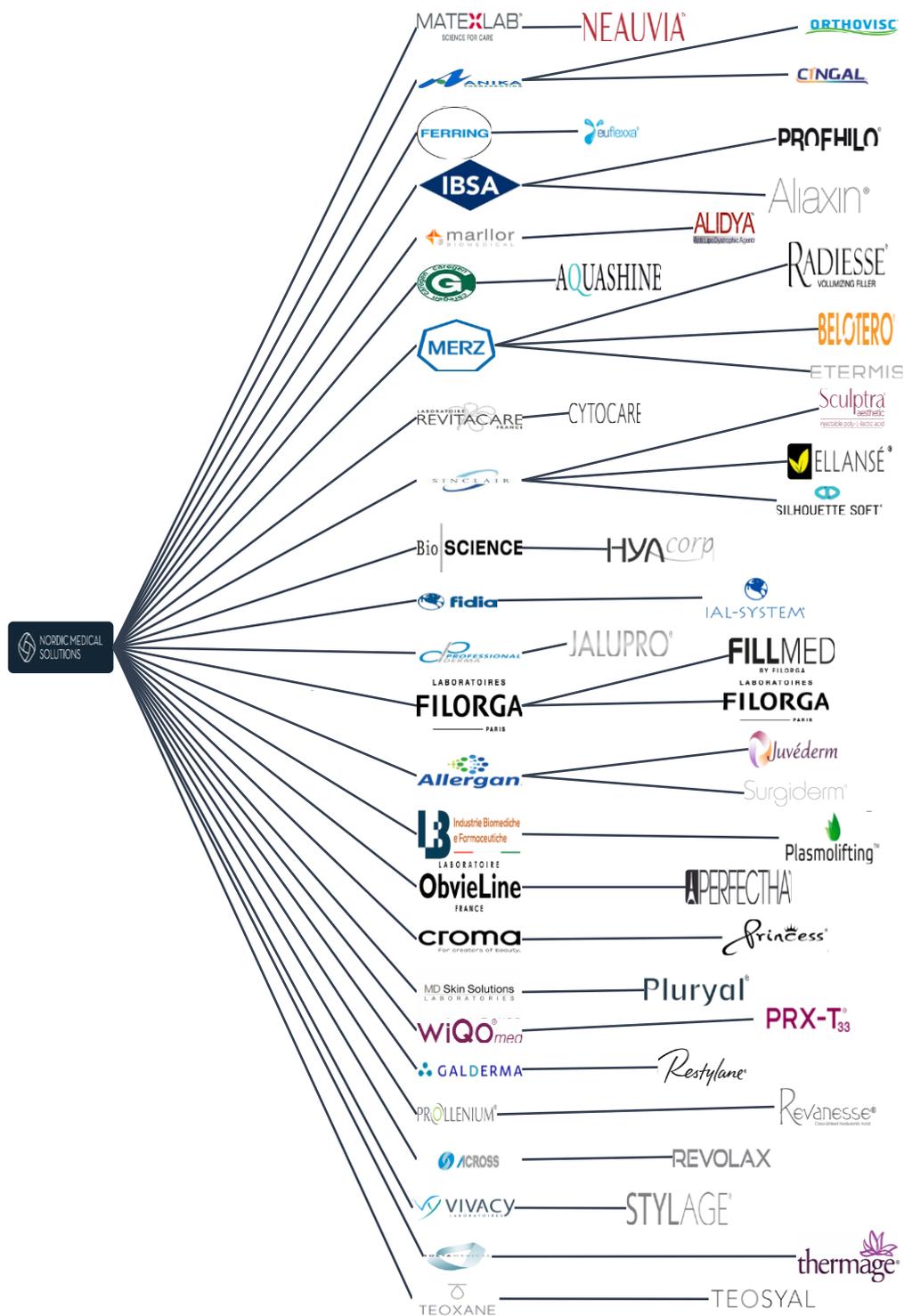
Posteriormente, o AH foi aplicado a produtos para a viscosuplementação de articulações artríticas, comercializados pela primeira vez pela Seikagaku [Tóquio, Japão] em 1987. O mercado japonês se estabeleceu rapidamente e em 1998 cerca de 2 milhões de pacientes estavam recebendo por volta de 14 milhões de injeções por ano (ASARI; MIYAUCHI, 2000).

O mercado mundial para o AH de grau médico corresponde a aproximadamente uma tonelada por ano, sendo comercializado em média a US\$ 1.000-25.000 por quilo. O volume do mercado de AH empregado no setor de cosméticos é cerca de 10 a 50 vezes superior, enquanto o preço se encontra na faixa de US\$100-500 por quilo, dependendo da qualidade do produto final. A indústria cosmética constitui-se em um dos maiores mercados do AH, devido às suas propriedades hidratante, antioxidante e viscoelástica (ALIBABA, 2020).

Em 2006, cerca de 1,6 milhões de produtos cosméticos continham AH em sua formulação, representando um mercado de US\$ 850 milhões. Em 2007, estimou-se uma produção de 15 mil toneladas de AH por ano (MARCELLIN *et al.*, 2009). Pesquisas realizadas pela empresa internacional “*Transparency Market Research*” evidenciam ainda que o mercado mundial de ácido hialurônico foi de US\$ 5,32 bilhões em 2012 e atingiu US\$ 9,85 bilhões ao final de 2019, podendo atingir cerca de US\$ 15,25 bilhões até o ano de 2026.

É apresentada na Figura 8 as principais marcas e produtos correspondentes comercializados no Brasil no âmbito do mercado de preenchedores contendo AH.

Figura 7: Representação esquemática das principais marcas e produtos do mercado brasileiro de AH para preenchimento.



Fonte: autoria própria com base nas informações acessadas no site* da Nordic Medical Solutions.

* <https://nordicms.com/pt-br/produtos-medicos-esteticos/#marcas> - Acessado em outubro de 2019.

Conforme observado, no cenário nacional existem diversas marcas e tipos de ácidos aprovados pela ANVISA. Embora todas tenham eficácia e segurança comprovadas

cientificamente, tais marcas apresentam, por outro lado, diferenças na composição, com efeito no tempo de duração, nas indicações aprovadas em bula e também na potência de resultado. Estão listadas as características de nove das marcas mais conhecidas no Brasil:

1. Rennova®: Desenvolvido de origem não animal, altamente biocompatível e seguro, é fabricado por uma das maiores empresas farmacêuticas da Europa, a Croma Pharma GmbH, que atua no mercado farmacêutico há mais de 30 anos. A linha Rennova® é distribuída mundialmente com exclusividade pela Innopharma Ltd. e é composta por pelos produtos Rennova Fill e Rennova Lift;

2. Princess®: Com elevado crescimento a cada ano, é baseado em ácido hialurônico (AH) de origem não animal e hipoalergênicos, embora nenhum teste de alergia seja necessário previamente ao tratamento. São fabricados na Áustria (Croma) com uma tecnologia única de acordo com altos padrões de segurança. Os géis de AH são absolutamente puros, controlados e extremamente bem tolerados no corpo. A linha de marcas de ácidos hialurônicos da Princess® é composta pelos produtos: Princess Rich, Princess Filler e Princess Volume;

3. Perfectha®: É um preenchedor bifásico de ácido hialurônico de última geração produzido a partir de técnicas biotecnológicas, sem utilizar componentes derivados de animais. É desenvolvido e fabricado pela empresa inglesa Sinclair Pharma e produzido no laboratório Obvieline, localizado na cidade de Lyon, na França. A linha de ácido hialurônico Perfectha® é composta pelos produtos: Perfectha Subskin, Perfectha Deep, Perfectha Derm, Perfectha FineLines e Perfectha Complement;

4. Teosyal®: De origem não animal, é um produto extremamente eficaz, seguro e de longa duração. É comercializado e distribuído no Brasil pelo Cristália, mas sua produção ocorre na Suíça pelo laboratório Teoxane. É uma das marcas de ácidos hialurônicos com melhor desempenho. A linha de ácido hialurônico Teosyal é composta por um amplo espectro de produtos com finalidades de acordo com a região de preenchimento: Teosyal Global Action, Teosyal Touch Up, Teosyal First Lines, Teosyal Deep Lines, Teosyal Ultra Deep, Teosyal Kiss, Teosyal Meso, Teosyal Ultimate e Stylage;

5. Juvederm®: É o preenchedor de ácido hialurônico principal da Allergan e é composto por apresentações específicas para cada tipo de sinais de ruga. Assim, atua desde a ruga mais superficial até a mais profunda. Destaca-se como uma das marcas de ácidos hialurônicos mais famosas do mundo. A linha de ácido hialurônico Juvederm® é composta pelos tipos: Juvederm Ultra XC, Juvederm Ultra Plus XC Juvederm Volbella, Juvederm Volift e Juvederm Voluma;

6. Varioderm®: É uma linha de ácido hialurônico produzida na Alemanha, pela Adoderm GmbH, com mais de 25 anos de pesquisas em andamento e desenvolvimento, atingindo a distribuição de seus produtos em mais de 40 países. Por outro lado, o Varioderm® apresenta o maior *crosslinking* do mercado, garantindo uma maior durabilidade dos resultados. Suas linhas são Varioderm Finline, Varioderm Basic, Varioderm Plus, Varioderm Subdermal e Varioderm Lips ; Médium.

7. Hialurox®: É o único Ácido Hialurônico reticulado nacional e possui o mesmo nome do laboratório de origem. Está entre os três laboratórios mundiais que conseguiram associar anestésicos em todas as formulações. As linhas da Hialurox são compostas pelo Ultra Fine, Ultra Fill, Ultra Lift e o Ultra Soft;

8. Belotero®: É um preenchedor à base de ácido hialurônico com lidocaína, fabricado pela renomada Merz. Em suma, possui uma tecnologia exclusiva para resultados naturais, desenvolvida com a exclusiva tecnologia *Cohesive Polydensified Matrix* (CPM). A linha de ácido hialurônico Belotero® é completa e composta pelos produtos: Belotero Soft Lidocaine, Belotero Balance Lidocaine, Belotero Intense Lidocaine, Belotero Volume Lidocaine, Belotero Balance, Belotero Intense e Belotero Volume;

9. Cientific Hyaluronic®: É um preenchedor a base de ácido hialurônico reticulado em gel biocompatível, fabricado pela Allanmar International Company S.R.L na Argentina. O resultado que pode durar até oito meses. Sua linha é composta por: Cientific Hyaluronic Facial Implant 18, Cientific Hyaluronic Facial Implant 24 e Cientific Hyaluronic Facial Implant 30.

2.5 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Atualmente, é cada vez mais difundida a utilização nas áreas estética e cosmética de substâncias que apresentem propriedades antienvelhecimento, as quais são administradas na tentativa de se restabelecer as características de uma pele jovem ou mitigar os efeitos indesejados sobre a pele, provenientes do avanço na idade, exposição ao sol, poluição, estresse e etc. Ademais, é perceptível o avanço e a popularização das técnicas de harmonização facial que fazem uso de AH como um insumo gelificado para preenchimentos no rosto, visando à correção de imperfeições ou à simples modelagem do contorno ou traços faciais.

3 REFERENCIAL TEÓRICO DA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

Inovação é a exploração de ideias novas que resultam em novos produtos, serviços ou processos ou que leve à agregação de qualidade ao que é produzido. Pode ocorrer por meio de novas características ou funções, ou por trazer melhorias a métodos já existentes, aumentando assim, a qualidade e o rendimento. (BRASIL, 2004). É um processo dinâmico que está atrelado à necessidade de planejamento estratégico de forma a garantir a correta alocação de tempo e recursos, além de ações acertadas na orientação das pesquisas científicas (TEIXEIRA, 2013).

As revoluções Agrícola e Industrial e, mais recentemente, a Revolução da Informação foram marcos no âmbito da economia global. Enquanto na Revolução Agrícola, o poder político e econômico era definido com base na posse da terra, na Revolução Industrial, o que determinava o poder era o capital financeiro. Graças à Revolução Industrial, foram iniciadas as produções em massa, gerando ainda a necessidade de eficiência e de qualidade, culminando na competitividade. Já na Era da Informação, o que determina o poder é o conhecimento (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

A partir da globalização e da industrialização, o conhecimento e o desenvolvimento tecnológico passaram a avançar de forma acelerada. A sociedade atual exige da tecnologia um dinamismo acelerado por criar novas demandas. As empresas precisam então, estar preparadas para grandes mudanças em curtos espaços de tempo. Há a necessidade de se adaptar ao mercado em constante mudança, sendo ditas mudanças associadas a sistemas sociais, econômicos, políticos e até mesmo ambientais. A rapidez no avanço do conhecimento somado à globalização influencia diretamente na ciência, bem como na tecnologia e na inovação (TEIXEIRA, 2013).

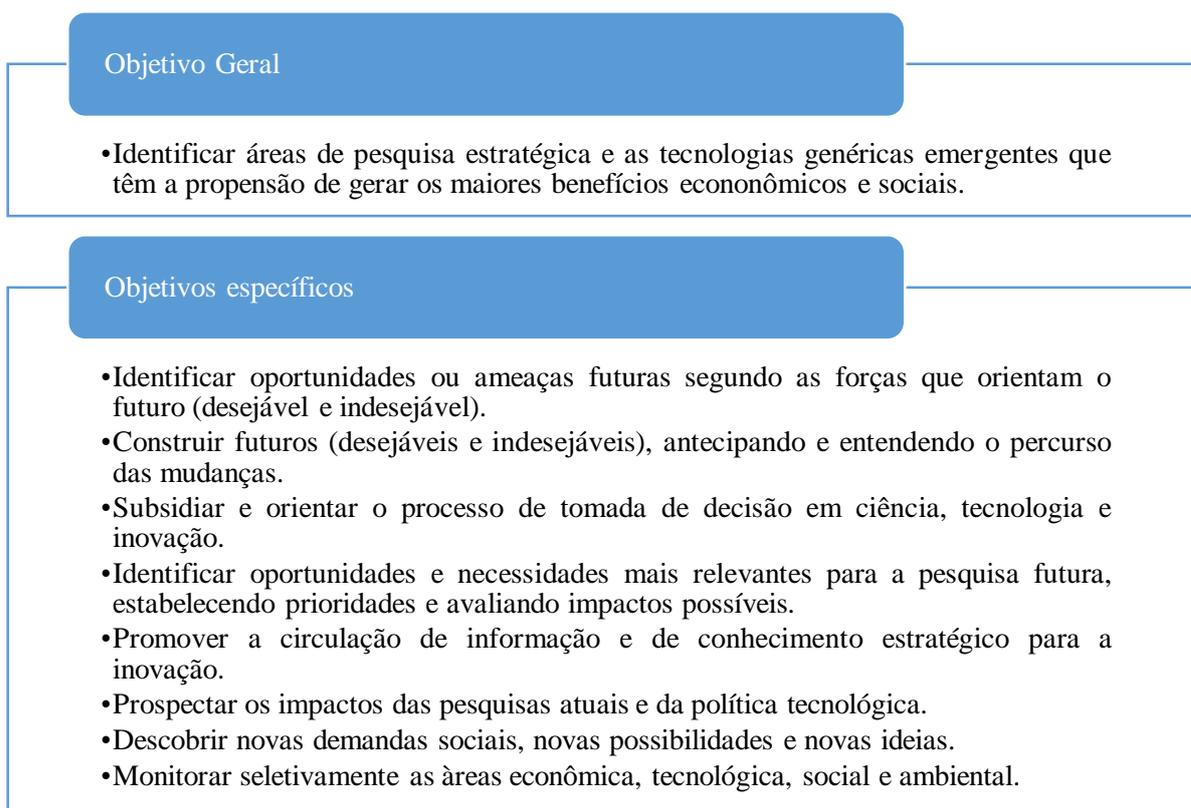
Consequentemente, fazem-se necessários estudos que previnam as mudanças no consumo e na sociedade. A prospecção tem, então, destaque por ser capaz de nortear empresas e institutos. Com a análise prospectiva tem-se um conjunto de conceitos e técnicas que antevem o comportamento das variáveis socioeconômicas, políticas, tecnológicas e culturais, assim como a consequência da interação de ditas variáveis, configurando assim, uma primeira etapa do planejamento em espaços temporais distintos. (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

Para Coelho (2003), o termo prospecção tecnológica é utilizado para referir-se a atividades de prospecção voltadas para as mudanças tecnológicas ou para tempo e significado de uma determinada inovação. Já Amparo *et al.* (2012) afirmam que estudos de Prospecção Tecnológica são fundamentais, devendo ser aplicados como ferramenta básica para orientar o desenvolvimento de novas tecnologias.

A prospecção tecnológica é conhecida também como de futuro, ou *forecast(ing)*, *foresight(ing)* ou *future studies*, respectivamente, previsão, visão e estudos de futuro, por fornecer tendências para determinada tecnologia, produto, sistema. Como consequência, possui influência na Pesquisa e Desenvolvimento (P; D) das empresas. (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

Para Teixeira (2013), os objetivos geral e específicos de estudos de prospecção tecnológica podem ser resumidos conforme determinados na Figura 9.

Figura 8: Objetivos dos estudos de prospecção tecnológica.



Fonte: Teixeira, 2013.

A prospecção tecnológica é mais que um conjunto de técnicas, constituindo então um processo focado em aumentar o entendimento das mudanças futuras e das forças que levam a essas mudanças. Dessa forma, é necessário assumir que o futuro pode sofrer mudanças, sendo o foco dos estudos prospectivos a avaliação das alternativas de desenvolvimento e as possíveis decisões a serem tomadas, levando em conta que quaisquer decisões tomadas no presente afetam o futuro (COELHO, 2003).

A prospecção se dá pela combinação de estratégias formais e informais, que resultam em informações qualitativas e quantitativas. Ao usar diferentes estratégias, reduzem-se as chances de erro ou de resultados pouco confiáveis (COELHO, 2003; TEIXEIRA, 2013).

Segundo Coelho (2003), os métodos podem partir de entrevistas estruturadas, análises morfológicas, Delphi, construção e análise de cenários, entre outros. Já os métodos informais podem compreender comitês de especialistas em discussões desestruturadas, por exemplo. Os métodos quantitativos se referem a técnicas estatísticas (por exemplo, extrapolação de tendências) enquanto os qualitativos envolvem a opinião de especialistas (Delphi, painel de especialistas, etc.).

Abaixo estão listados alguns dos variados métodos comumente utilizados em prospecção focada na indústria, segundo *Borschiver e Da Silva* (2016).

- **Método Delphi:** o método Delphi foi desenvolvido por Olaf Helmes, na década de 1960, e consiste em perguntar individualmente mediante questionários pré-elaborados, a um conjunto de peritos, sobre a tendência de futuro de um determinado fator crítico ou sistema (*BORSCHIVER; DA SILVA*, 2016). O questionário é enviado aos peritos, que enviam suas respostas. Tais respostas são reavaliadas pelos próprios peritos até que se chegue a um consenso. Logo depois, novas perguntas são enviadas e o critério de seleção das respostas se repete. Por utilizar a opinião de especialistas, o método é considerado qualitativo (COELHO, 2003).
- **Cenários:** são as representações de uma situação futura e do conjunto de eventos que levarão à mudança da situação original para a situação futura. *BORSCHIVER; DA SILVA* (2016), provêm as seguintes classificações para os cenários:
 - a) exploratórios, levando em consideração tendências do passado e do presente, o que retorna propostas de futuros factíveis;
 - b) normativos ou de antecipação, os quais baseiam-se em alternativas de futuro, tendo como sua divisão comum: desejados e temidos; e
 - c) tendencial, no qual se determina o futuro a partir de variáveis que interferem positiva ou negativamente nos fatores social, tecnológico, econômico, político e cultural.
- **Matriz SWOT:** a *Strength, Weakness, Opportunity, Threaten* (análise SWOT) , como o próprio nome indica, consiste em determinar os pontos fortes, fraquezas oportunidades e ameaças relativas a uma dada organização ou produto. Forças e fraquezas são fatores internos da organização, já oportunidades e ameaças são fatores externos, como por exemplo, competidores. (*BORSCHIVER; DA SILVA*, 2016).

- **Roadmap Tecnológico:** o *Technology Roadmapping* (TRM) é um método gráfico que estabelece uma relação entre as previsões futuras para o mercado, a tecnologia atual da empresa, a tendência mundial, além de pesquisa e desenvolvimento. Munida dessas informações, a empresa poderá determinar ações de otimização do capital e P; D. O TRM pode ser tratado como um mapa da evolução de tecnologias e produtos que não foram ainda desenvolvidos ou estão em desenvolvimento (OLIVEIRA et.al, 2012).

Sendo assim, é notável a existência de diversos métodos de prospecção, sendo cada um voltado para objetivos distintos. O presente trabalho tem como foco o *Roadmap Tecnológico*.

3.1 ARTIGOS CIENTÍFICOS E PATENTES COMO FERRAMENTAS DE PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

A prospecção tecnológica tem início quando o tema a ser estudado é definido e a estratégia de pesquisa é escolhida. Assim, as fontes de natureza científica são determinadas para que as informações sejam analisadas (AMPARO *et al.*, 2012).

É importante, também, definir as bases de dados a serem utilizadas. Ditas bases constituem referências bibliográficas de artigos científicos, revistas de diferentes editores, entre outros documentos, de forma a facilitar o acesso à informação. (UNIVERSIDADE AVIEIRA, 2013). Além disso, diversas bases de dados possuem um sistema de controle de qualidade, o que as torna ainda mais confiáveis.

No Brasil, o portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) é um banco de dados bastante conhecido, no qual é possível buscar artigos científicos utilizando filtros como: assunto, periódico, livro ou base de dados terceira. Permite ainda realizar uma busca avançada por título, área do conhecimento, tipo e editor. O portal da CAPES é composto por mais de 38 mil publicações periódicas, internacionais e nacionais, cobrindo todas as áreas do conhecimento.

Um dos tipos de documento mais recorridos para pesquisas acadêmicas é o artigo científico, por conter originalidade e qualidade, servindo de literatura base para corroborar com os estudos já existentes e inspirar novas pesquisas. Entretanto, a análise de documentos patentários é uma forma de avaliação do desenvolvimento tecnológico de um segmento ou setor da indústria. As patentes são indicadores de inovação, pois determinam resultados de P; D e a evolução de uma determinada tecnologia ou indústria (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

Entende-se que ao se analisarem os pedidos e concessões de patentes, aumenta-se o interesse por novas tecnologias, o que terá como consequência o fomento da atividade de P; D. Como resultado, observa-se o aumento nos depósitos de patentes. No entanto, é importante ressaltar que nem sempre as invenções patenteadas chegam a se tornar um produto ou possuem valor tecnológico e econômico, o que limita seu uso como indicador de inovações (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

Uma patente é um título de propriedade temporária a respeito de uma invenção ou modelo de utilidade, concedidos pelo Estado aos inventores ou autores ou outras pessoas físicas ou jurídicas detentoras de direitos exclusivos sobre uma invenção (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

A *World Intellectual Property Organization* (Organização Mundial da Propriedade Intelectual, OMPI) determina que o titular da patente pode permitir ou licenciar a um terceiro o uso de sua invenção. O proprietário pode adicionalmente vender o direito à invenção a outra pessoa ou instituição. As patentes têm uma proteção de, geralmente, 20 anos, enquanto o modelo de utilidade possui uma vigência mais curta, por volta de 15 anos. Após o término do período de proteção, a invenção entra em domínio público e, assim, qualquer interessado pode explorar dita invenção comercialmente sem o risco de estar infringindo a patente (OMPI, 2003).

Uma patente consiste em: resumo, o qual delimita os principais aspectos da invenção em questão; folha de rosto, que contém os dados bibliográficos essenciais à invenção como: país de origem, número do documento, data do pedido, titular, datas da publicação e da concessão da patente, data da publicação original e seu número, nome do inventor e os símbolos da Classificação Internacional de Patentes; relatório descritivo, que engloba o estado da arte relevante para aquele pedido assim como a descrição das ações que levaram à solução problema, descrevendo de forma clara o avanço tecnológico proporcionado pela invenção, informando também a respeito de sua aplicação industrial; quadro reivindicatório, que define o real escopo a ser protegido; e, em alguns casos, desenhos técnicos, que ajudam a esclarecer visualmente a invenção (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

A Figura 10 compõe a primeira página de um documento de patente retirado da base de dados do escritório norte-americano de patentes (USPTO).

Figura 9: Folha de rosto de um documento de patente.



US10245280B2

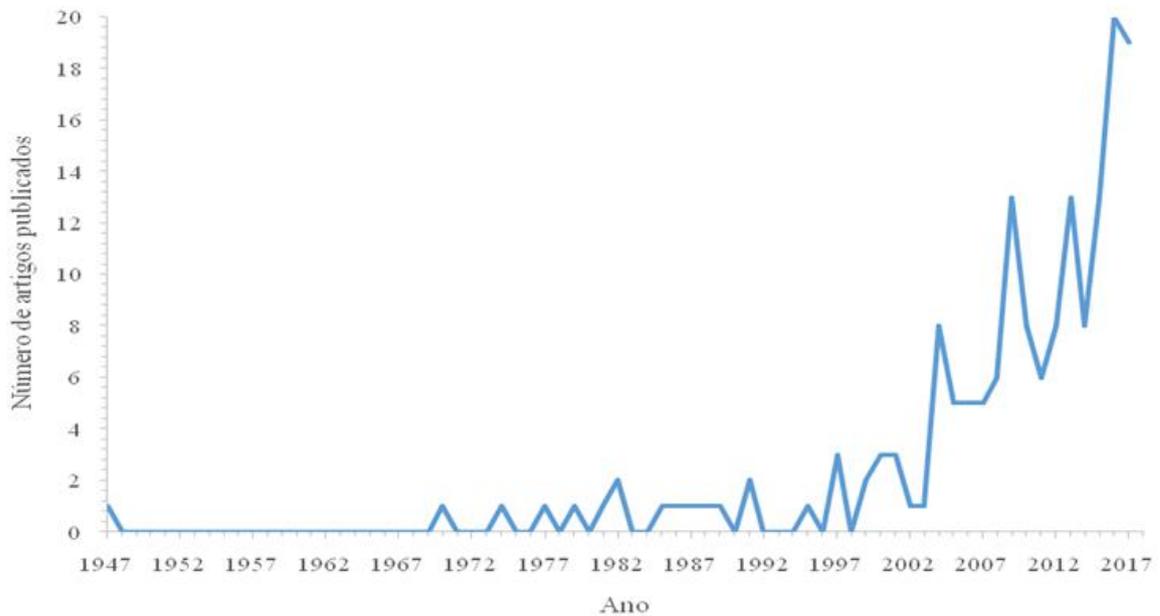
<p>(12) United States Patent Macchi</p> <p>(10) Patent No.: US 10,245,280 B2 (45) Date of Patent: Apr. 2, 2019</p> <p>(34) USE OF HYALURONIC ACID FOR TREATING ORAL CAVITY APHTHAS</p> <p>(75) Inventor: Franco Macchi, Trade (IT)</p> <p>(73) Assignee: Bioflex Limited, London (GB)</p> <p>(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.</p> <p>(21) Appl. No.: 10551470</p> <p>(22) PCT Filed: Jun. 23, 2014</p> <p>(86) PCT No.: PCT/EP2014/051289 § 371 (c)(1) (23) (4) Date: Dec. 19, 2015</p> <p>(87) PCT Pub. No.: WO2005090321 PCT Pub. Date: Jan. 6, 2005</p> <p>(65) Priority Publication Data US 2005014735 A1 Jul. 6, 2005</p> <p>(36) Foreign Application Priority Data Jan. 25, 2003 (IT) M2103A001291</p> <p>(51) Int. Cl. A61K 8/72 (2006:01) A61Q 11/00 (2006:01) A61K 31/715 (2006:01)</p> <p>(52) U.S. Cl. CPC A61K 31/715 (2013:01); A61K 8/725 (2013:01); A61Q 11/00 (2013:01)</p> <p>(56) Field of Classification Search None See application file for complete search history.</p> <p>(58) References Cited U.S. PATENT DOCUMENTS 102,278 A 10/1878 Innes 514/54 5,472,406 A 10/1900 Asouli et al. 514/54 2002/013379 A1 12/2002 Maruyama et al.</p> <p>FOREIGN PATENT DOCUMENTS JP 044402 A1 01/01 JP 044402 01/01 JP 044402 B1 11/96 WO/03/0617 07/02</p> <p>OTHER PUBLICATIONS Stecher's Medical Dictionary 75th Edition, definition of aphtha. Mack Manual Home Edition, Mouth Sores. Sano et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 103:164-7. Varghese, Hyaluronic Acid in the Topical Treatment of Gingival Aphthosis: Preliminary Clinical Trial, Transactions of Stomatology Inspection Internationale No. 3, XV post-Apr 1997. Hansen, Am J Health Syst Pharm, 2001; 58(1): Screenshot of Mouth Ulcers home page with "Manage Your Account" link, http://www.mouthulcers.com/home.html, downloaded from the internet Jan. 20, 2015. Screenshot of Mouth Ulcers home page, About the Mouth Ulcers Home Page, http://www.mouthulcers.com/about-us/home-page, downloaded from the internet Jan. 20, 2015. Internet Archive, Geoparty Adult Questions, http://archive.org/about.php?fq=Wayback+Machine, downloaded from the internet Jan. 20, 2015. Lester, How Much of the Internet Does the Wayback Machine Really Archive? http://www.forbes.com/sites/lester/2015/12/01/how-much-of-the-internet-does-the-wayback-machine-really-archive-01/#16d609, Nov. 19, 2015. Interview with Richard Thomas on Mouth Ulcers, http://www.mouthulcers.com/richardthomas.html, published Feb. 11, 2008. The Free Probiotic Trial, Mouth Ulcers Manage-Board, http://www.manage-board.com/threads/514?page=1, location manage-board id: 10, 2015. Friedl, A.L., Prediction between continuous and annual antibiotic use: a new test led by AT 2391 (7% dextrothymol acid in 2.5% hydroxyethyl), Dec. 1, 1995. Monday, Washington, "Psychobiology: Hyaluronic acid in Periodontal Bone or Periodontal Healing", Age, 2002, vol. 29, No. 3. Grove, Stomatitis, "Ulcers and mouth", The Times, London, Aug. 28, 2001. Information for users of GENEGEN, provided by Chakrav (2003). "Mouth ulcers", excerpt from an internet forum, Jan. 21, 2003. Nelson, A., The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration, J Oral Pathol Med (2006) 33: 461-5. Scopio, F., "Stomatitis Aphthosa Recurrens", NYSDJ, Feb. 2003, Internet Excerpt of 24 Healthnews/nydjournal, Nov. 10, 2009, http://www.pharmwiki.com/wiki/ Wikipedia, definition of "7,4-Dihydroxybenzyl alcohol", (Oct. 10, 2009). Wikipedia, Italian definition of "MAC", 2011. Wikipedia, English definition of "Aph", 2011. Wikipedia, German translation of "aphtha", Nov. 18, 2009. Wikipedia, English definition of Aphthous ulcer, Jan. 25, 2007. Wikipedia, Indian translation of definition of "Distribution Adhara maha" (p. 63-66, 2011). Wikipedia, German translation of "Molekularer Weight Distribution", 2011. The Merck Manual, Centennial Edition, 1999. Review (R), Treatment strategies for recurrent aphthous ulcer, Am J Health Syst Pharm, Jan. 1, 2001; 58(1): 46-50, para 51-3. M3Drug web search, "What is aphtha", Jan. 20, 2007. Definition of "Stomatitis", The Free Dictionary (online medical dictionary), Jan. 20, 2007. Definition of Aphthosis, Treatment Strategies for Recurrent Oral Aphthous Ulcer, www.manage-board.com, Jan. 25, 2007. "Aphthous Ulcer - Symptoms and Treatment", excerpt from internet, pp. 1-5, Jan. 28, 2007. Informational pamphlet of Chakrav SZ, extracted from internet, New Zealand Dermatological Society Incorporated, 2003. Mouth Ulcers, Home Page - An interview with Richard Thomas, 2006. (Continued)</p>	<p>Primary Examiner — Layla D Barry (74) Attorney, Agent, or Firm — LeChiffRyan PLLC</p> <p>(57) ABSTRACT Use of hyaluronic acid on the oral active ingredient for preparing compositions in particular for topical use for treating oral cavity aphthas.</p> <p>T Claims, No Drawings</p>
---	--

Fonte: USPTO, 2019.

Outra ferramenta de pesquisa é a Scopus, criada pela Editora Elsevier como base referencial. O site é a maior fonte referencial de literatura técnica e científica revisada em pares. Seu conteúdo permite uma visão ampla de toda a produção científica a respeito de um tema. Mediante o uso dos mecanismos de busca, podem ser encontradas as informações publicadas por países, instituições ou autores. É possível também segmentar a pesquisa por área de conhecimento, por ano, entre outras divisões.

Ao pesquisar artigos científicos cujo campo *abstract* contenha a combinação das palavras-chave (“*patent*”) AND (“*foresight*” OR “*forecast*” OR “*technological propection*”), respectivamente, patente, visão, previsão e prospecção tecnológica; obteve-se um total de 166 documentos para o período de 1947-2017, no qual cerca de 87% das publicações foram realizadas a partir de 2000, sendo 177 (78%) correspondentes aos anos de 2010 a 2017 (Figura 11).

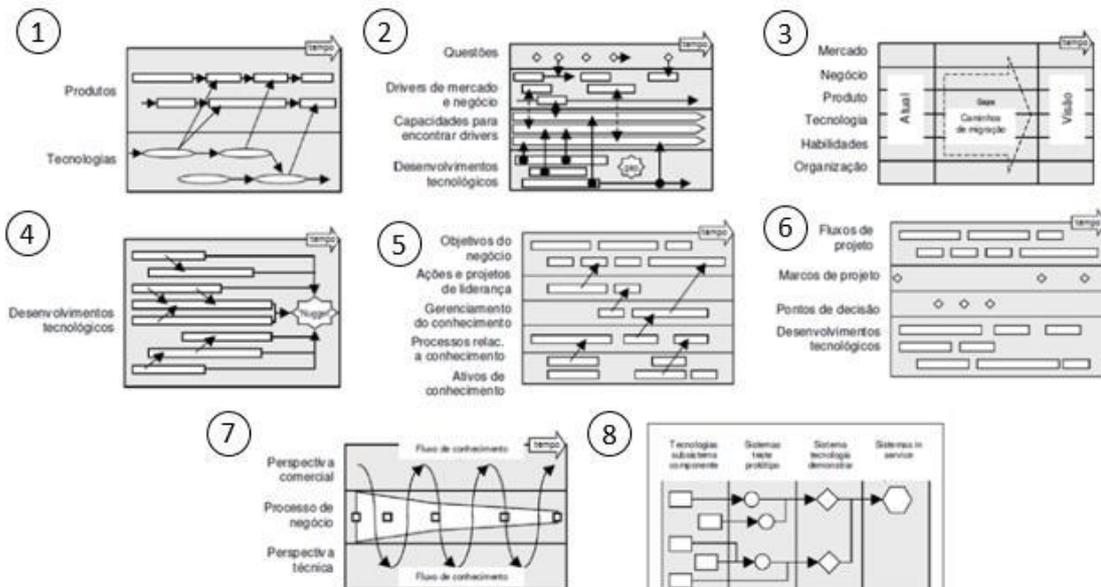
Figura 10: Evolução histórica da publicação de artigos científicos com o tema “Prospecção tecnológica” com base na análise de patentes.



Fonte: Gráfico gerado a partir da base de dados SCOPUS.

Os *roadmaps* tecnológicos podem ser realizados em diversas estruturas, e costumam ser adaptados de modo a melhor ilustrar os resultados encontrados na etapa prospectiva. Algumas possíveis estruturas foram avaliadas por Phaal *et al.* (2004), que determinou os oito modelos mais comuns de *roadmap*, vistos na Figura 12.

Figura 11: Tipos de *roadmaps* tecnológicos por subdivisão.



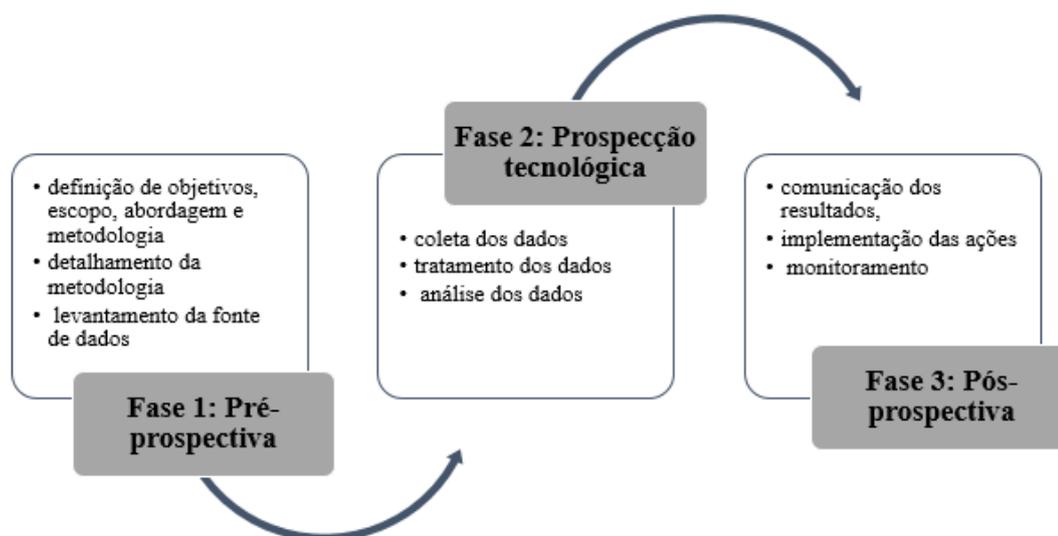
Fonte: Adaptado de PHAAL *et al.* 2004; NEUMANN, Fernanda, 2016.

Notas: (1) produto, (2) serviço/capacidade, (3) estratégia, (4) longo prazo, (5) ativos de conhecimento, (6) programa, (7) processo, (8) integração.

No presente estudo foi utilizada a metodologia do NEITEC (Núcleo de Estudos Industriais e Tecnológicos), sendo desenvolvida em três fases: pré-prospectiva, prospecção tecnológica e pós-prospectiva (Figura 13).

- **Fase 1- Pré-Prospectiva:** é a etapa em que são definidos os objetivos, escopo, abordagem, metodologia com seu devido detalhamento e o levantamento da fonte de dados;
- **Fase 2 - Prospecção Tecnológica:** etapa referente à coleta, ao tratamento e à análise dos dados. Nesse estágio, o conhecimento obtido na fase 1 é utilizado para realização de buscas direcionadas, utilizando-se palavras-chave, a partir de documentos técnicos como artigos científicos e patentes;
- **Fase 3 - Pós-Prospectiva:** é a etapa que inclui a demonstração dos resultados, a implantação das ações e o monitoramento (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

Figura 12: Etapas para a construção do *roadmap* tecnológico seguindo a metodologia do NEITEC.



Fonte: Elaboração própria a partir de BORSCHIVER *et al.*, 2014.

A partir do que foi dito no capítulo, depreende-se que a Prospecção Tecnológica, e as etapas que a antecedem e sucedem, podem ser tratadas como ferramentas capazes de indicar os procedimentos a serem seguidos, tal como as tomadas de decisões e lacunas de conhecimento a serem exploradas, objetivando o desenvolvimento de novas tecnologias.

4 METODOLOGIA DE PESQUISA

4.1 FASE 1: PRÉ-PROSPECTIVA

A fase pré-prospectiva consistiu na definição da metodologia de prospecção tecnológica e na busca das fontes de informação a serem empregadas para as análises em fases posteriores. Tais levantamentos foram obtidos a partir de uma busca geral por informações acerca do assunto definido em mídias especializadas, quais sejam, artigos científicos, trabalhos acadêmicos, sites e revistas.

O aprofundamento no assunto “ácido hialurônico” iniciou-se a partir do processo de determinação de informações a respeito do tema. Tal determinação foi orientada de forma ampla por meio da plataforma Scopus e dos periódicos da CAPES, com o intuito de se estruturar uma visão técnica fundamentada. Com esse objetivo, foi efetuada uma revisão bibliográfica abrangendo estrutura, metodologias de produção e aplicações em diferentes ramos, bem como o posicionamento do AH no mercado atual. Após o levantamento de dados nacionais e internacionais, a estrutura da metodologia para a presente prospecção tecnológica foi elaborada, classificando-se também os documentos encontrados como relevantes ou pouco relevantes.

A partir da fase 1, o escopo do trabalho foi definido, levando em conta a evolução tecnológica do AH. Dessa maneira, foram determinados os seguintes critérios:

- Seleção da base de dados a ser adotada para o *roadmap*;
- Limitação do período de busca;
- Descrição da estratégia de busca aplicada;
- Levantamento das principais instituições detentoras de artigos científicos e patentes a respeito do tema escolhido;
- Identificação dos principais aspectos específicos abordados pelos documentos estudados (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

4.2 FASE 2: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

A segunda etapa, conhecida como Prospecção tecnológica, foi elaborada a partir da utilização dos conhecimentos obtidos na fase anterior. Definiu-se, então, o direcionamento da pesquisa por meio do uso de palavras-chave e documentos técnicos como artigos científicos e patentes.

A metodologia de pesquisa aplicada na fase de mapeamento de artigos científicos dentro do tema escolhido consistiu na busca pela palavra-chave “*hyaluronic acid*” ou “*ácido hialurônico*” mediante a base de dados Scopus (Elsevier, Amsterdã). A fonte de dados foi escolhida devido à facilidade de *download* de uma grande quantidade de documentos, alta relevância dos artigos científicos e análises Macro já oferecidas pelo próprio site.

Complementarmente, dispôs-se de duas fontes que continham informações a respeito de patentes depositadas e patentes concedidas. Para as concedidas, a fonte utilizada foi o site do USPTO. Tal escritório de patentes foi escolhido, pois os Estados Unidos são uns dos maiores focos de tecnologia do mundo. Portanto, possui uma grande quantidade de pedidos de patentes, sejam provenientes de empresas norte-americanas, sejam internacionais.

Para as patentes depositadas, foi utilizado o site “*Patent Inspiration*”, que possui dados abrangentes atualizados a respeito dos pedidos de patente internacionais, além de apresentar um *layout* que facilita a coleta de dados.

Ainda na mesma etapa, foram criados maiores detalhamentos a respeito da temática abordada. Nesse estágio, as taxonomias (*drivers*) foram definidas para os níveis Macro, Meso e Micro, especificando e associando cada documento aos ditos pontos.

Seguiu-se então, uma seleção qualitativa dos documentos considerados relevantes. Os variados tipos de documentos foram agrupados em uma evolução temporal que compreende o ponto zero, curto prazo, médio prazo e longo prazo, que serão delimitados mais a frente na seção 7.

Os documentos utilizados e as determinações supracitadas compõem um conjunto eficaz de informações, que permitem identificar parcerias estratégicas, concorrentes no mercado, rotas tecnológicas, inovações, processos, produtos, entre outros.

A finalidade da Fase 2 é colocar em forma de gráficos e quadros, os resultados encontrados, fazendo-se ainda uma breve análise dos mesmos (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

4.3 FASE 3: PÓS-PROSPECTIVA

Chegando à fase final, chamada Fase Pós-prospectiva, o conhecimento que foi auferido é organizado em taxonomias e separado de acordo com a evolução temporal. Como resultado, tem-se o *roadmap* tecnológico.

O *roadmap* tecnológico é dividido em eixos horizontal e vertical (Figura 14). No eixo vertical, é adicionada uma coluna contendo as taxonomias encontradas a partir da análise dos

documentos. No eixo horizontal encontra-se a seguinte divisão temporal: Tempo Zero, Curto Prazo, Médio Prazo e Longo Prazo (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

Figura 13: Exemplo da disposição das informações em um *roadmap* tecnológico.

Drivers/ Taxonomia		Estágio temporal
MESO	Micro 1	A
	Micro 2	B

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013

Nota: os pontos A e B são aqueles a serem marcados após a análise.

Nos próximos capítulos, explicitar-se-á toda a análise, assim como a divisão do *roadmap* e seus resultados.

4.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA

Como definida na Fase 1, a metodologia de pesquisa abordada no mapeamento dos documentos avaliados no presente trabalho foi promovida por meio dos sites USPTO, *Patent Inspiration* e Scopus, previamente apresentado no presente trabalho.

Para a realização da pesquisa a respeito do ácido hialurônico foi utilizada a base de periódicos *Scopus*, tendo como palavra-chave “*hyaluronic acid*” (tradução inglesa do termo ácido hialurônico). A busca foi realizada para os campos de título, resumo e palavras-chave do artigo. Os filtros utilizados, como ilustrado na Figura 15, foram:

- Tipo de acesso: acesso livre.
- Tipo de documento: artigo.
- Linguagem: inglês, espanhol e português.

Figura 14: Filtros aplicados na base do Scopus.



Fonte: recorte do website da base Scopus, 2019.

O USPTO (*United States Patent and Trademark Office*) possui um dos, e talvez o maior banco de dados de patentes concedidas. Os Estados Unidos são pioneiros em diversas áreas de conhecimento e experientes inovadores tecnológicos. Outra característica importante do país é

seu grande mercado consumidor. Por esse motivo, a região é também um polo de referência no âmbito da proteção patentária. Diferentemente do Scopus, o USPTO não possui tantas funções, porém é de acesso e uso intuitivos.

Para realizar as análises de níveis MESO e MICRO das patentes concedidas foi feita uma busca utilizando a base de dados do Escritório de Patentes do Estados Unidos (USPTO) que disponibiliza as patentes solicitadas e concedidas de todas as áreas tecnológicas. A busca foi feita por meio do seguinte procedimento:

Acesso ao USPTO *Patent Full-Text and Image Database* (PatFT) → *Searching Full Text Patents (since 1976)* → *Quick Search* (Figura 16).

O termo empregado na referida busca foi novamente “*hyaluronic acid*” nos campos “*title*” (*field 1*) e “*abstract*” (*field 2*), optando assim, pela busca por patentes cujo termo estivesse presente no título ou no resumo, como mostrado na imagem abaixo. Assim, foram obtidas 1.036 patentes de 1976 até abril/2019.

Figura 16: Sistema de busca da base do USPTO.

USPTO PATENT FULL-TEXT AND IMAGE DATABASE

Home Quick Advanced Pat Num Help

View Cart

Data current through April 16, 2019..

Query [\[Help\]](#)

Term 1: "Hyaluronic acid" in Field 1: Title

OR

Term 2: "Hyaluronic acid" in Field 2: Abstract

Select years [\[Help\]](#)

1976 to present [full-text]

Search Redefinir

Fonte: USPTO, 2019

A última base de dados utilizada foi o “*Patent Inspiration*”, que possui dados de mais de 100 milhões de patentes depositadas e concedidas no mundo. O site oferece rapidez e eficiência na localização das palavras-chave corretas e localiza termos relacionados de forma a enriquecer instantaneamente o seu campo de pesquisa. A fonte *Patent Inspiration* oferece controle total das visualizações, legendas adaptáveis, títulos, campos de pesquisa e tipos de gráficos, sendo todos facilmente exportáveis (Patent Inspiration, 2019).

Para realizar a Análise MACRO das patentes concedidas, foi feita uma busca na base de dados “*Patent Inspiration*”. O termo-chave empregado foi “*hyaluronic acid*”, optando pela busca por patentes cujo termo estivesse presente no título ou no resumo, bem como utilizando os demais filtros disponíveis (um documento por família de patentes, apenas pedidos concedidos e data de publicação entre 1999 e 2019), apresentados na Figura 17.

Figura 17: Sistema de busca da base Patent Inspiration para patentes concedidas.

The screenshot shows the search interface for Patent Inspiration. At the top, it says "Patents with 'hyaluronic acid' in Title or Abstract". Below this, there is a search bar with "hyaluronic acid" entered. To the right of the search bar, there are checkboxes for "Title", "Abstract", "Claims", and "Description", all of which are checked. There is also a checkbox for "Enable stemming" which is checked. Below the search bar, there are tabs for "Keyword", "Applicant", "Inventor", "CPC Code", "IPC Code", "Number", and "All". Below the tabs, there is a section titled "Narrow results by filtering..." with several options: "show only one per family" (checked), "Order by text content" (dropdown), "patents without empty title or abstract" (unchecked), "only applications that are" (dropdown) with "granted" selected, "only with images" (unchecked), "Publication date" (checked) with a date range of "01-01-1999" to "31-12-2019".

Fonte: Patent Inspiration, 2019.

Na realização das análises MACRO, MESO e MICRO dos pedidos de patente depositados, foi novamente efetuada uma busca na base de dados “*Patent Inspiration*”. Novamente, o termo-chave empregado foi “*hyaluronic acid*”, optando pela busca por patentes cujo termo estivesse presente no título ou no resumo, bem como utilizando os demais filtros disponíveis (um documento por família de patentes, apenas pedidos não concedidos e data de publicação entre 1999 e 2019), apresentados na Figura 18.

Figura 18: Sistema de busca da base *Patent Inspiration*.

This screenshot is identical to the one in Figure 17, showing the search interface for Patent Inspiration with the same filters and search criteria.

Fonte: Patent Inspiration (2019).

4.5 DIVISÃO DAS ANÁLISES

Seguindo os critérios de criação de *roadmap* tecnológico explicados, as taxonomias delimitadas foram subdivididas em três níveis: Macro (objetiva), Meso e Micro (subjetivas). Por conseguinte, as respectivas definições de cada taxonomia são explicitadas:

NÍVEL MACRO

Neste nível, os documentos são analisados de acordo com a distribuição histórica de publicações, a distribuição por países, por instituições ligadas ao conhecimento científico e desenvolvimento da tecnologia e parcerias (entre pessoas físicas, empresas, universidades e outras instituições) (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016).

NÍVEL MESO

Aqui, os documentos são classificados de acordo com os aspectos mais relevantes em torno do tema (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016). No próximo tópico do presente trabalho serão descritas as taxonomias identificadas.

NÍVEL MICRO

Por fim, os documentos são classificados de acordo com os aspectos mais relevantes em torno do tema (BORSCHIVER; DA SILVA, 2016). Assim como no nível MESO, as taxonomias serão posteriormente descritas. Vale ressaltar, porém, que quando necessário, é possível haver um quarto nível de taxonomia, o qual melhor define a taxonomia MICRO. Tal fato foi objeto do presente trabalho, em que as taxonomias micro, relacionadas à taxonomia de aplicação (meso), foram subdivididas.

4.6 CONSTRUÇÃO DO ROADMAP

A ferramenta selecionada para a confecção do mapa foi o Microsoft Excel, por permitir criação de planilhas em forma de gráficos e adicionar setas e comentários. A seleção foi feita a partir das características escolhidas de cada estágio temporal (eixo horizontal) da seguinte forma:

- Tempo zero: nesse ponto, os players explicitados são aqueles que já atuam no mercado com a taxonomia (eixo vertical) em questão. Os dados obtidos para esse estágio são provenientes de alguns dos artigos analisados, sites dos players, sites de notícias e do site oficial da Nordic Medical Solutions, que lista os principais produtos no mercado brasileiro.
- Curto prazo: nesse ponto foram utilizadas as patentes concedidas. Nesse caso, os players já usam ou podem iniciar a utilização do que foi reivindicado nas respectivas patentes, sendo em pequena ou maior escala. É importante ressaltar, porém, que detenção de uma patente não confere ao player o direito de uso ou produção da tecnologia, mas sim de impedir que terceiros façam uso da tecnologia patenteada.
- Médio prazo: nesse ponto os players efetuaram os depósitos de patentes pleiteando uma inovação, porém ainda aguardam o resultado de exame substancial. Em casos como este, os players podem já estar no processo de implantar a inovação em seus produtos, mas possivelmente ainda não os apresentaram ao mercado consumidor.

- Longo prazo: nesse ponto, os players foram retirados da análise de artigos, sejam estes de universidades ou empresas. Nesse momento, a pesquisa ainda está sendo feita e trazendo resultados experimentais em escala laboratorial. Esses dados podem ser ou não reaproveitados em um futuro produto.

5 A ETAPA PROSPECTIVA

5.1 ANÁLISE DOS ARTIGOS

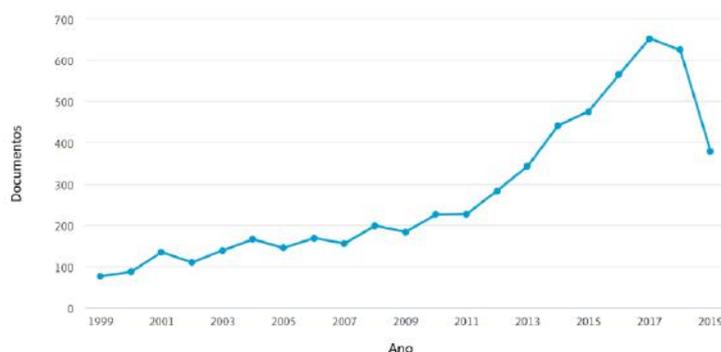
Obtiveram-se, como resultado preliminar, 6.271 artigos, datados entre 1940 e agosto/2019, porém, optou-se por analisar o período de 1999 a 2019 que resultou em um total de 5.684 documentos, dos quais 609 possuem publicação datada de 2018 e 374 de até agosto de 2019*. Para o presente estudo, foram selecionados os 100 artigos mais recentes, a fim de se viabilizar as análises posteriores.

(*) Cabe ressaltar que os dados apresentados nos gráficos, referentes a 2019, foram obtidos de janeiro a agosto, o que justifica a queda de artigos publicados quando comparados aos demais.

5.1.1 Análises Macro, Meso e Micro

Na análise MACRO foram determinados os países, as revistas e os anos das publicações. Analisando os dados do gráfico (Figura 19), é possível observar um aumento substancial no número de artigos publicados ao longo da linha temporal. Nota-se ainda que nos últimos 20 anos foram realizadas, em média, 260 publicações sobre o tema a cada ano, sendo 2017 o ano com o maior número de publicações, apresentando um total de 643.

Figura 19: Gráfico dos documentos publicados por ano a partir de 2010.

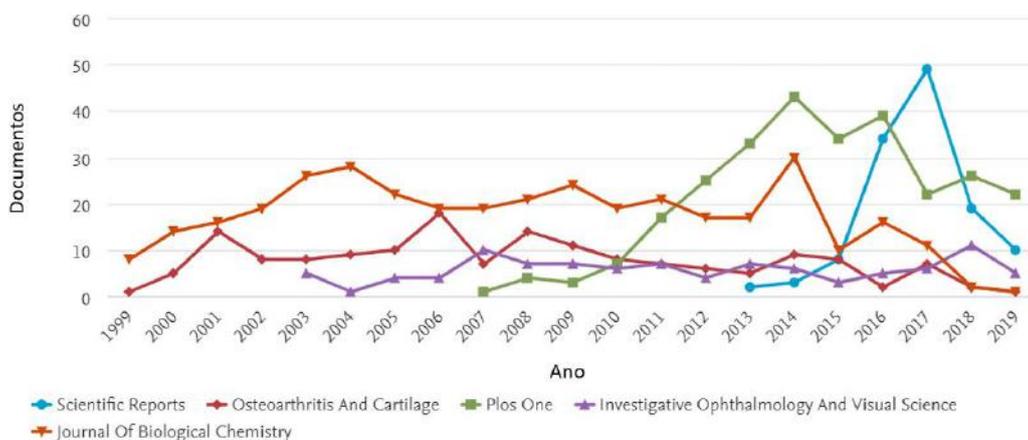


Fonte: Scopus, 2019.

Os cinco principais veículos de publicação a respeito do tema podem ser encontrados no gráfico (Figura 20), sendo Plos One e Artigos Científicos (*Scientific Reports*) os principais

meios. Verifica-se também a ocorrência de picos registrados com diferentes meios em anos distintos.

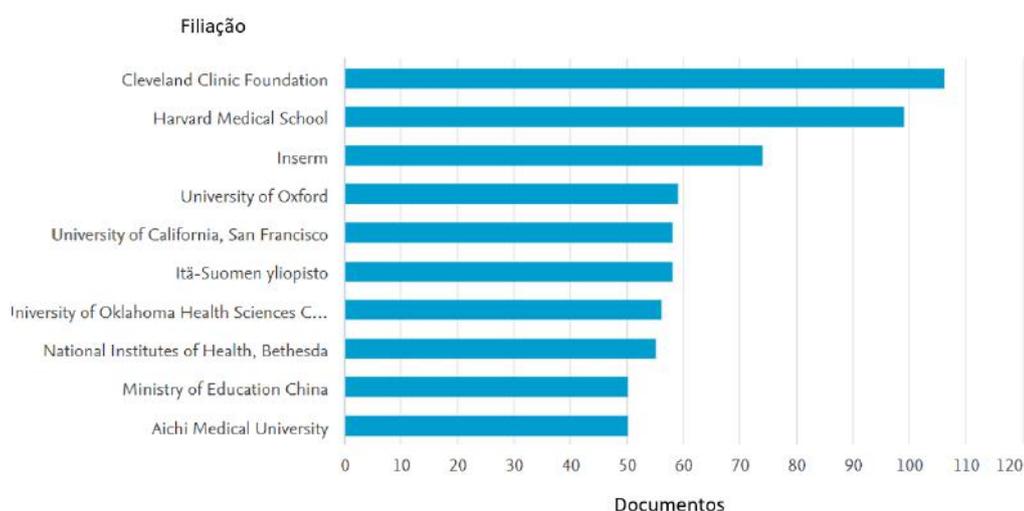
Figura 20: Gráfico dos cinco maiores veículos de publicações.



Fonte: Scopus, 2019.

Analisando por instituição, observaram-se as 10 maiores responsáveis por publicações acerca do tema, das quais despontaram como as mais frequentes geradoras de material a *Cleveland Clinic Foundation*, com 106 publicações, e a *Harvard Medical School*, com 99 publicações, o que equivale respectivamente a 15,9% e 14,9% de toda produção textual acadêmica entre as 10 principais instituições. O gráfico reitera as informações supracitadas (Figura 21).

Figura 21: Gráfico com as 10 instituições com o maior número de publicações sobre AH.

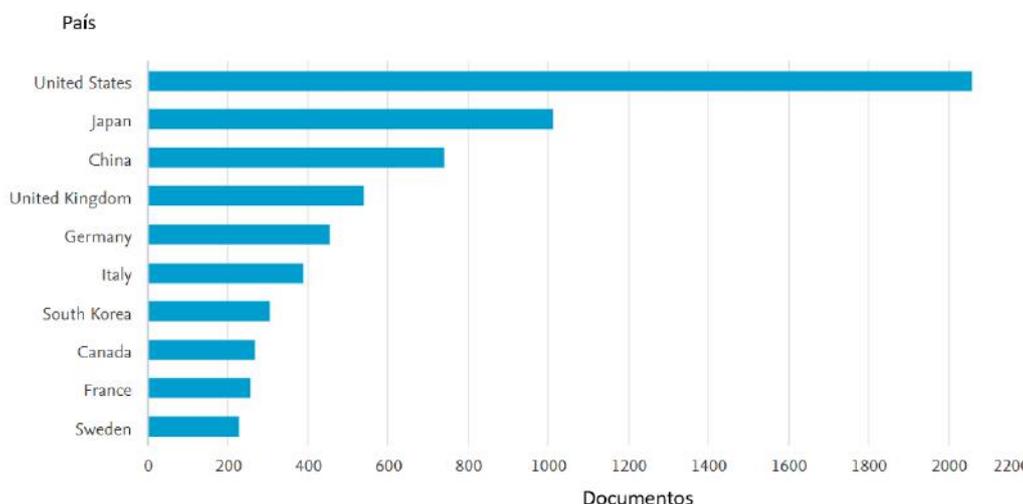


Fonte: Scopus, 2019.

De acordo com o gráfico acima, percebe-se, como esperado, que grande parte dos artigos publicados estão associados a pesquisas desenvolvidas em universidades. Outra

importante observação diz respeito à divisão por países. Nesse sentido, nota-se que os Estados Unidos foram responsáveis por 33,9% de todas as publicações no período, o que corrobora complementarmente com o gráfico representado pela Figura 22, em que 4 das 10 instituições com maior número de publicações são americanas. Na sequência, tem-se o Japão com 13,9%.

Figura 22: Gráfico dos 10 países com maior número de publicações sobre o tema.

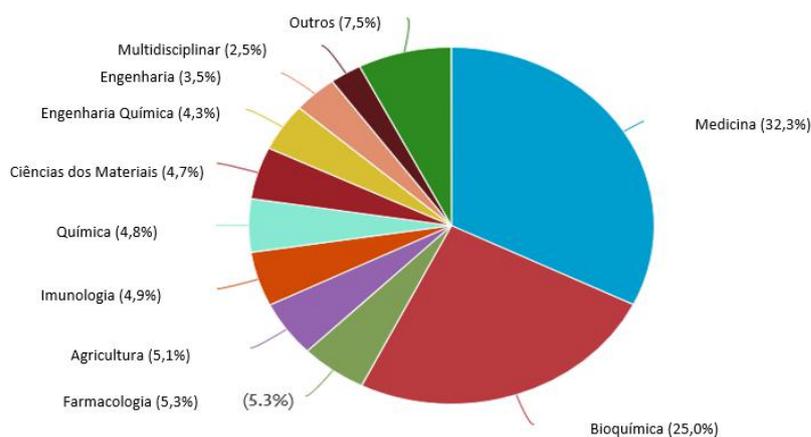


Fonte: Scopus (2019).

Subdividindo as principais publicações em áreas, obtiveram-se como áreas mais relevantes as referentes à Medicina e Bioquímica (Figura 23), compreendendo 32,3% e 25,0% das publicações, respectivamente.

Figura 23: Gráfico da divisão das publicações por área de conhecimento.

Documentos por área



Fonte: Scopus (2019).

Na análise MESO foram definidos quais os tópicos abordados nas publicações. Dentre os artigos apresentados na plataforma, foram selecionados os 100 documentos mais recentes referentes ao AH, obtendo-se uma divisão em *drivers* (taxonomias) representada:

- **Aplicação:** refere-se aos documentos publicados que tratam das aplicações do AH, sendo esta taxonomia dividida nas subcategorias médica, estética, odontológica e bioengenharia;
- **Micro-organismos:** documentos que identificam um ou mais micro-organismos utilizados no processo de produção do AH;
- **Propriedades:** documentos que estudam alguma propriedade intrínseca ao AH, seja ela física ou química;
- **Produto:** trata dos documentos nos quais o AH é utilizado na composição de determinado produto;
- **Processo:** taxonomia que diz respeito a algum processo envolvendo o AH, seja ele a produção do mesmo (classificado como Processo I), a produção de um produto que o contenha (Processo II), bem como um processo que utilize o AH como reagente (denominado Processo III);
- **Tecnologia:** faz referência a modificações e/ou melhoria de um processo que envolva o ácido ou no próprio AH.

A Tabela 1 apresenta o número de artigos referentes a cada uma das taxonomias identificadas.

Tabela 1: Divisão dos artigos por taxonomia MESO.

Taxonomias MESO	Nº. de Artigos
Aplicação	92
Micro-organismo	1
Processos	5
Produto	37
Propriedades	27
Tecnologia	5

Na análise nível MICRO, aprofundaram-se os tópicos abordados. Assim, os principais temas tratados foram identificados, de modo a classificar, para cada um dos *drivers*, os temas associados. Desse modo, para a taxonomia referente à “Aplicação” foi, então, realizada uma subdivisão na análise nível MICRO.

- **Aplicação médica, odontológica e/ou estética:**

- **Alteração física:** se refere às aplicações médicas em que há a promoção de alguma alteração física em algum tecido do corpo;
- **Enrijecimento/Preenchimento:** faz referência às aplicações médicas ou estéticas em que há preenchimento subdérmico de um produto de AH (em geral um gel), seja para o enrijecimento da pele, seja para o preenchimento de espaços intersticiais ou mesmo visando à modelação de contornos;
- **Hidratação:** documentos relacionados à capacidade de hidratação do AH, geralmente na forma de produtos de aplicação tópica;
- **Marcador biológico:** está relacionado ao uso de moléculas de AH visando à identificação de grupos celulares específicos, de doenças (principalmente câncer) ou de outras moléculas alvo;
- **Regeneração celular:** subcategoria taxonômica que se refere à aplicação do AH como promotor de regeneração de tecidos danificados;
- **Regulação celular:** diz respeito à utilização do AH como um agente regulador, impedindo o desenvolvimento de células indesejadas (células cancerígenas, por exemplo) e promovendo o desenvolvimento de células ou moléculas desejadas.

Na análise MICRO, aprofundaram-se os tópicos abordados. Assim, identificaram-se os principais temas abordados, de forma a classificar, para cada um dos *drivers*, as subcategorias. As tabelas 2 a 7 apresentam o número de artigos referentes a cada uma das subáreas.

Tabela 2: Artigos divididos por subcategorias de aplicação.

Aplicação	Nº. de Artigos	
Médica	Enrijecimento/Preenchimento	5
	Hidratação	7
	Marcador biológico	27
	Regulação celular	13
	Regeneração celular	16
Estética	Enrijecimento/Preenchimento	7
	Hidratação	7
Bioengenharia		8

Tabela 3: Artigos divididos por subcategorias de micro-organismo.

Micro-organismo	Nº. de Artigos
<i>Lactococcus lactis</i>	1

Tabela 4: Artigos divididos por subcategorias de processos.³

Processos	Nº. de Artigos
Processo II	5

Tabela 5: Artigos divididos por subcategorias de produto.

Produto	Nº. de Artigos
Fármaco	13
Biomaterial	23

Tabela 6: Artigos divididos por subcategorias de propriedades.

Propriedades	Nº. de Artigos
Biodegradabilidade	1
Biocompatibilidade	12
Reológicas	9
Ligação	5

Tabela 7: Artigos divididos por subcategorias de tecnologia.

Tecnologia	Nº. de Artigos
Melhoria de Processo	3
Alteração química	2

5.2 ANÁLISE DAS PATENTES CONCEDIDAS

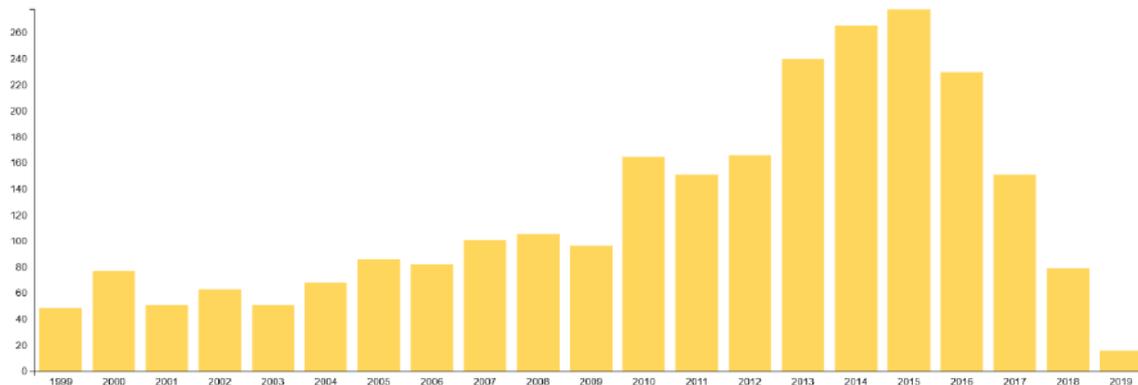
5.2.1 Análises Macro, Meso e Micro

Nesse âmbito, foram obtidas 2.573 patentes de 1999 até abril/2019 na base *Patent Inspiration* e 1.036 patentes de 1976 a abril/2019 na base USPTO.

Ao se coletar os dados referentes ao número de patentes concedidas ao longo dos anos (graficamente representado abaixo), foi possível observar que os anos de 2014 e 2015 apresentaram as maiores incidências, quais sejam 266 e 278 concessões, respectivamente. Em contrapartida, houve uma queda a partir de 2016, em especial no ano de 2019, o que, como de conhecimento, se dá pelo fato de que o gráfico ilustra apenas as patentes depositadas até o mês de abril do respectivo ano (Figura 24).

³ Processo I: produção do AH; Processo II: AH é o principal reagente; Processo III: AH é um dos reagentes

Figura 24: Gráfico do número de patentes concedidas anualmente

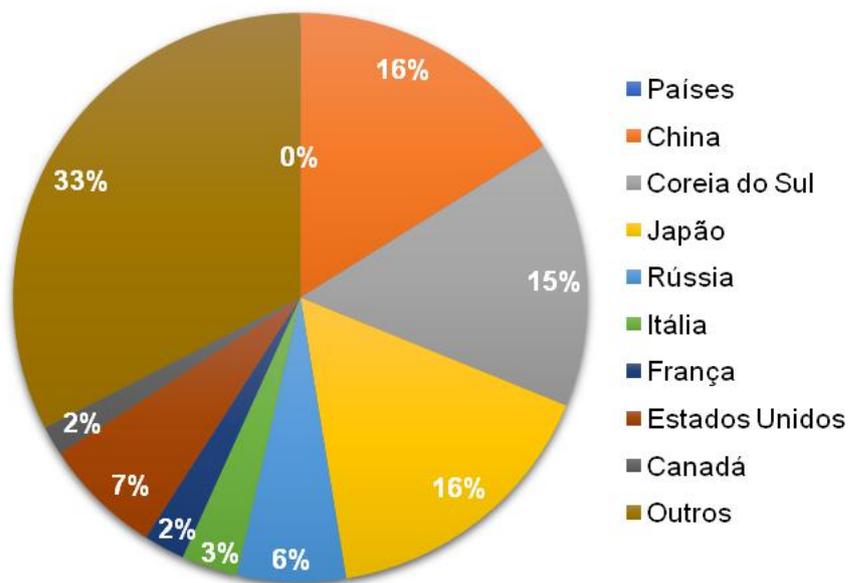


.Fonte: Patent Inspiration (2019) e elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019.

No que tange ao número de patentes concedidas por país, conforme ilustrado no gráfico da Figura 25, constata-se que cerca de 55% das mesmas foram depositadas majoritariamente por China, Japão, Coreia do Sul e Estados Unidos.

Figura 25: Gráfico do percentual de patentes concedidas por país.

Percentual de Patentes Concedidas por País



Fonte: Patent Inspiration (2019) e elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019.

Na análise nível MESO foram definidos os tópicos abordados nos documentos de patente. Dentre os documentos apresentados na plataforma, foram selecionadas as 100 patentes

mais recentes referentes ao AH, obtendo-se a mesma divisão em *drivers* (taxonomias) apresentada na análise dos artigos.

A Tabela 8 apresenta o número de patentes referentes a cada uma das taxonomias identificadas. Nesse sentido, constata-se que 71% dos documentos avaliados abordam usos e/ou aplicações do ácido em diversas áreas. Ademais, taxonomias de “Processos” e “Produto” foram também bastante visadas.

Tabela 8: Número de patentes concedidas por taxonomia MESO.

Taxonomias MESO	Nº. de patentes
Aplicação	71
Micro-organismo	7
Processos	63
Produto	48
Propriedades	13
Tecnologia	9

Cabe notar que, assim como para os artigos, a taxonomia mais frequente nas patentes concedidas trata de aplicações do AH em várias áreas do conhecimento. Entretanto, observa-se que, contrariamente aos artigos, o *driver*, “Processo” foi bastante visado pelas empresas, estando presente em 63 das 100 patentes analisadas.

Outro dado de grande relevância para o estudo é a análise das patentes concedidas por empresas. O resultado dessa análise revelou as 47 companhias responsáveis pela solicitação da maioria das patentes envolvendo o ácido hialurônico, dentre as 100 analisadas (tabela 9). Dentre essas empresas, as que mais se destacam são a Allergan, Inc. (EUA) e a Galderma S.A (Suíça).

A Allergan é uma empresa que já está há muitos anos no mercado e possui um portfólio vasto e completo em relação ao AH. É capaz de tratar o produto de diversas formas e dar ao AH novas aplicações e novos processos. Alguns exemplos de patentes que mostram essa diversidade de estudos a respeito do AH são: método para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade atrófica; géis à base de ácido hialurônico, incluindo lidocaína; hidrogéis de fibroína de seda e ácido hialurônico co-reticulados para melhorar a viabilidade do enxerto de tecido e aumentar o tecido mole; composições de ácido hialurônico estáveis ao calor para uso dermatológico; formulação de ácido hialurônico contendo piruvato; composição reticulada de ácido seda-hialurônico; hidrogéis reticulados de polissacarídeo e proteína-polissacarídeo para aumento de tecidos moles; e hidrogéis monofásicos injetáveis.

A Galderma, porém, está mais focada em processos de produção do AH e seus derivados, o que é notável ao analisar os títulos de suas quatro patentes mais recentes: método para fabricar um produto de ácido hialurônico reticulado moldado; processo para preparar um

produto de ácido hialurônico reticulado; funcionalização de etapa única e reticulação do ácido hialurônico; e ácido hialurônico reticulado enxertado com dextrano.

Tabela 9: Principais empresas detentoras de patentes relativas ao AH.

Nome da Empresa	Nº de patentes concedidas
ABIOGEN PHARMA SPA	1
ALLERGAN, INC.	11
ALTERGON S.A	2
AMOREPACIFIC CORPORATION	1
ANTEIS S.A.	1
APHARM S.R.L	1
APTISSEN AS	1
ARCH PERSONAL CARE PRODUCT, LP	1
B.J. ZH. F. PANTHER MEDICAL EQUIPMENT CO.	1
BASF	1
BAUSCH & LOMB	1
BIOALPHA	1
BIOPLAX LIMITED	2
BIOTECHNOLOGIE	1
BRANCHING TREE BV	1
BRIGHTGENE BIO-MEDIAL TECHNOLOGY CO.	1
BWT AKTIENGESELLSCHAFT	2
CARBYLAN THERAPEUTICS, INC.	1
CONTIPRO	3
FENTIPRO	1
FIDIA FARMACEUTICI S.P.A.	3
GALDERMA S.A.	4
GLOBUS MEDICAL, INC.	2
HAYASHIBARA CO.	1
HORUS PHARMA	1
I.R.A. ISTITUTO RICERCHE APPLICATE	1
ISTO TECHNOLOGIES, INC.	2
KEWPIE CORPORATION	1
KLOX TECHNOLOGIES INC.	2
LABORATOIRES VIVACY	2
L'OREAL	1
MARTIN'EX INTERNATIONAL RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTRE	1
MARY KAY INC	3
MERZ PHARMA GMBH & CO.	1
NANOLOGIX RESEARCH	1
NANOPHARMACEUTICALS, LLC	1
NUTECH MEDICAL	1
PHI BIOMED CO.	1
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE	1

Q-MED AB	1
SENJU PHARMA CO	1
SHISEIDO	1
SOFRADIM PRODUCTION	1
SPINEOVATIONS	1
TEOXANE	1
U.S. NUTRACEUTICALS, LLC	2
VITRISA THERAPEUTICS, INC.	1

As Tabelas 10 a 15 fornecem o número de patentes concedidas referentes a cada uma das referidas subcategorias.

Tabela 10: Patentes concedidas divididas por subcategoria de aplicação.

Aplicação	Nº. de patentes concedidas	
Médica	Alteração física	1
	Enrijecimento/Preenchimento	5
	Hidratação	9
	Marcador biológico	4
	Regeneração celular	20
	Regulação celular	12
Odontológica	Regulação celular	1
	Regeneração celular	2
Estética	Enrijecimento/Preenchimento	11
	Hidratação	12
Bioengenharia		6

Tabela 11: Patentes concedidas divididas por subcategoria de micro-organismo.

Micro-organismo	Nº. de patentes concedidas
Bactéria (não divulgada)	5
Levedura (não divulgada)	2
<i>Bacillus subtilis</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1
Micro-algas do tipo Ulkenia	1
<i>Propionibacteraceae shermanii</i>	1

Tabela 22: Patentes concedidas divididas por subcategoria de processos.⁴

Processos	Nº. de patentes concedidas
Processo I	11
Processo II	40
Processo III	19

⁴ Processo I: produção do AH; Processo II: AH é o principal reagente; Processo III: AH é um dos reagentes

Tabela 13: Patentes concedidas divididas por subcategoria de produto.

Produto	Nº. de patentes concedidas
Fármaco	32
Biomaterial	5
Cosmético	12

Tabela 14: Patentes concedidas divididas por subcategorias de propriedades.

Propriedades	Nº. de patentes concedidas
Biodegradabilidade	1
Biocompatibilidade	8
Reológicas	2
Ligação	3

Tabela 35: Patentes concedidas divididas por subcategorias de tecnologia.

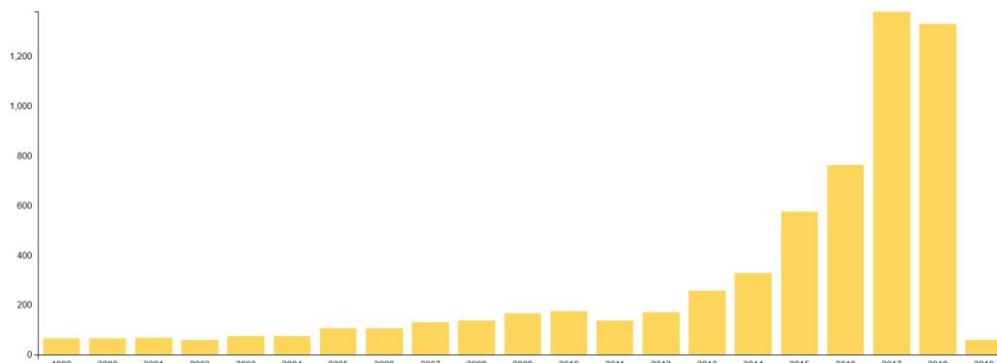
Tecnologia	Nº de patentes concedidas
Melhoria de Processo	4
Alteração química	5

5.3 ANÁLISE DAS PATENTES DEPOSITADAS

5.3.1 Análises Macro, Meso e Micro

Foram obtidos 6.252 pedidos de patentes de 1999 até agosto/2019. Ao coletar os dados referentes ao número de pedidos de patente depositados ao longo dos anos (graficamente representado na Figura 26), foi possível visualizar a presença de um pico entre os anos de 2017 e 2018, os quais apresentaram 1.381 e 1.362 pedidos, respectivamente. Em contrapartida, houve uma queda no ano de 2019, o que, como de conhecimento, está relacionado ao fato de que o gráfico ilustra apenas as patentes depositadas até o mês de agosto do respectivo ano. Fica claro, porém, que o número de pedidos de patentes acerca do tema tende a aumentar, visto que novas aplicações do AH estão sendo estudadas, conforme será explicado em análises futuras.

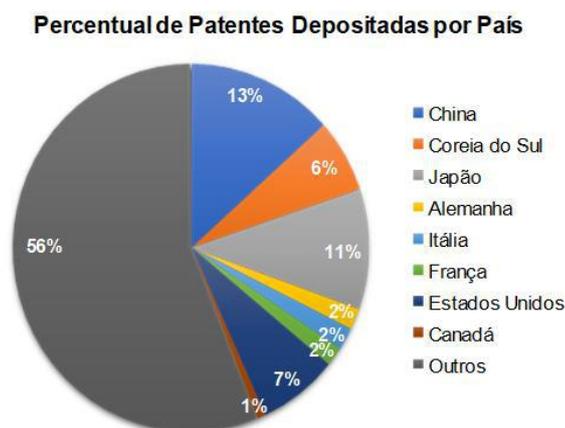
Figura 15: Gráfico do número de patentes depositadas anualmente.



Fonte: Patent Inspiration (2019) e elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019.

Em relação ao número de pedidos de patente depositados por país (ilustrado no gráfico da Figura 27), constata-se que cerca de 40%, equivalente a 2.373 pedidos, foram depositados por China, Japão, Coreia do Sul e Estados Unidos. O Brasil, contrariamente, apresentou uma produção científica baixíssima, totalizando apenas dois pedidos.

Figura 16: Gráfico do percentual de patentes depositadas por país.



Fonte: Patent Inspiration (2019) e elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019.

Na análise nível MESO foram novamente definidos os tópicos abordados nas publicações. Dentre os pedidos de patente apresentados na plataforma, foram selecionados os 100 documentos mais recentes referentes ao AH, obtendo-se uma divisão em *drivers* (taxonomias) análoga àquela apresentada na análise dos artigos e patentes concedidas.

A Tabela 16 apresenta o número de patentes depositadas referentes a cada uma das taxonomias identificadas.

Tabela 46: Divisão dos pedidos de patente por taxonomia Meso.

Taxonomias Meso	Nº. de patentes
Aplicação	45
Micro-organismo	3
Processos	83
Produto	79
Propriedades	19
Tecnologia	5

No caso das patentes depositadas, observa-se que, contrariamente aos artigos e patentes concedidas, o *driver* “Processo” foi notadamente visado pelas empresas, estando presente em 83 das 100 patentes analisadas. Tal número somado as 79 vezes em que o *driver* produto é contabilizado, evidencia o interesse das empresas em aumentar seu portfólio de produções relacionadas ao AH. Uma possível explicação seria o interesse em novas aplicações encontrado em patentes analisadas, ainda que o *driver* “aplicação” tenha aparecido pouco mais da metade de vezes que o *driver* processo. Um exemplo é o pedido de patente da Universidade Sun Yat Sem (China) que ensina a produção de uma nanopartícula carregada com uma proteína terapêutica, compreendendo um núcleo e poliânion que é revestido no núcleo que compreende uma proteína terapêutica, tendo ainda um peptídeo de penetração celular, em que o poliânion é o ácido hialurônico. O produto, então, teria a finalidade de tratar hiperglicemia, o que não é um uso comum do AH.

Analogamente ao caso das patentes concedidas, outro dado de grande relevância para o estudo é a análise das patentes depositadas por empresas. O resultado dessa análise revelou as 57 companhias responsáveis pela maioria dos pedidos de patente envolvendo o ácido hialurônico, levando em consideração os 100 documentos analisados (Tabela 18). Dentre essas empresas, as que mais se destacaram foram a Allergan, Inc. (EUA) e a Matex Lab SPA (Itália).

A Allergan, que será aprofundada ao fim do trabalho, possui pedidos de patentes relacionados a processos, produto e aplicações como nas patentes intituladas: “Composições baseadas em ácido Hialurônico” (AU2019203264A1); “Composições de preenchimento dérmico para tratamento de linhas finas” (AU2019203660A1); “Géis à base de ácido hialurônico, incluindo agentes anestésicos” (AU2019204616A1) e “Composições e métodos para preenchimento e regeneração de tecidos” (EP3545979A1).

A Matex Lab SPA possui os pedidos de patente: “Método para preparar um preenchimento com uma base de ácido hialurônico com um passo de neutralização” (WO2019130360A1 e WO2019130359A1), “Método para preparar um preenchimento com base de ácido hialurônico” (WO2019130358A1) e “Método para preparar um preenchimento

com uma base de ácido hialurônico usando agentes específicos de reticulação” (WO2019130357A1). Um dado importante é o fato de que todos os quatro depósitos possuem um mesmo inventor, nomeadamente Nicola Zerbinati.

Apesar de ambas as empresas possuírem quatro pedidos de patentes, fica claro que a Allergan apresenta um direcionamento mais abrangente, com diferentes temas e estudos a respeito do AH enquanto a Matex Lab possui um único foco.

Tabela 57: Principais empresas depositantes de pedidos de patentes relativas ao AH.

Nome da Empresa	Nº de patentes depositadas
ALFAKJN S R L	1
ALLERGAN INC	4
ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF TISSUE ENGINEERING	1
BEIJING UNDERPROVED MEDICAL TECH CO LTD	1
BLOOMAGE FREDA BIOPHARM CO	1
BMI KOREA CO LTD	1
CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD	2
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIG CIENTIFICAS CSIC	1
COSMAXBIO CO LTD	1
DAINICHISEIKA COLOR CHEM	1
E N A IMPECCABLE SKINCARE SOLUTIONS LTD	1
ENDO DERMA CO LTD	1
EXOCOBIO INC	1
FERRING BV	1
FIDIA	2
GALDERMA	1
GUANGZHOU ADDITIVE FREE COSMETIC CO LTD	2
GUANGZHOU DAREN YANXUAN BIOTECHNOLOGY CO	1
GUANGZHOU JINTONG BIOLOGICAL TECH CO	1
GUANGZHOU LINGRUN BIOTECHNOLOGY CO	2
GUANGZHOU SHENGMEI COSMETIC CO	1
HANGZHOU HENGBANG IND CO	1
HANGZHOU HENGBANG IND CO	1
HORUS PHARMA	1
JOINTHERAPEUTICS SRL	
KB BIOMED INC	1
INISTBIO PHARMACEUTICAL CO	1
KUNSHAN HUIXIAN MEDICAL TECH CO	1
LAB SRL	1
LABORATOIRES CHEMINEAU	1
LG CHEMICAL LTD	1

LIFECCELL CORP	1
LION CORP	1
L'OREAL	1
LUMINERA DERM LTD	1
MARBELLE THREADS LTD	1
MATEX LAB S P A	4
MEGACOS CO LTD	1
MICROPOINT TECH PTE LTD	1
NAT SKIN CENTRE S PTE LTD	1
NANJING MANBAOYUN BIOLOGICAL TECH CO	1
NESTLE SKIN HEALTH AS	1
NETVLIESCHIRURG B V	1
NICOX AS	1
OPHTECS CORP	1
PHARMARESEARCH PRODUCTS CO LTD	3
PILOT CORP	1
POLA CHEM IND INC	1
PROLLENIUM MEDICAL TECH INC	1
RITAPHARMA CO LTD	1
SHENYANG HUICHAO TECH CO	1
SHENZHEN LLG BIOTECHNOLOGY CO	1
SKINCURE INC	1
SOFAR SWISS AS	1
TEOXANE	1
ZHANGJIAJIE ZHONGTIAN BIOLOGICAL TECH CO	1
ZHAOQING QIAOQIAO DAILY CHEMICAL CO	1

Ademais, na análise nível MICRO, aprofundaram-se os tópicos abordados. Assim, identificaram-se quais os principais temas abordados, de forma a classificar, para cada um dos *drivers*, as subcategorias associadas. As tabelas 18 a 23 apresentam o número de patentes depositadas referentes a cada uma das subáreas.

Tabela 68: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de aplicação.

Aplicação	Nº. de patentes depositadas	
Médica	Enrijecimento	6
	Hidratação	4
	Marcador biológico	3
	Regulação celular	4
	Regeneração celular	6
Odontológica	Enrijecimento/Preenchimento	1
Estética	Enrijecimento/Preenchimento	7
	Hidratação	20
Bioengenharia		4

Tabela 19: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de micro-organismo.

Micro-organismo	Nº. de patentes depositadas
Bactéria (não divulgada)	2
<i>Bacillus</i>	1
<i>Streptococcus</i>	1

Tabela 20: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de processos⁵.

Processos	Nº. de patentes depositadas
Processo I	5
Processo II	73
Processo III	8

Tabela 71: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de produto.

Produto	Nº. de patentes depositadas
Fármaco	44
Biomaterial	31
Cosmético	26

Tabela 82: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de propriedades.

Propriedades	Nº. de patentes depositadas
Biodegradabilidade	4
Biocompatibilidade	9
Reológicas	8

Tabela 93: Pedidos de Patente divididos por subcategorias de tecnologia.

Tecnologia	Nº. de patentes depositadas
Melhoria de Processo	2
Alteração química	3

6 A ETAPA PÓS-PROSPECTIVA

6.1 CONSTRUÇÃO DO *ROADMAP*

Para o presente estudo, foram analisados 100 artigos, 100 patentes concedidas, 100 pedidos de patente depositados e informações em sites relevantes. As taxonomias levadas ao gráfico são as mesmas taxonomias MICRO explicitadas na figura 28, sendo estas:

⁵ Processo I: produção do AH; Processo II: AH é o principal reagente; Processo III: AH é um dos reagentes

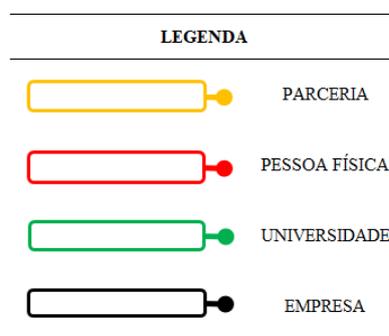
Figura 28: Taxonomias identificadas na análise dos *drivers*.

	Aplicação	Micro-organismo	Processos	Produto	Propriedade	Tecnologia
Médica	Alteração física	Bactéria (não-divulgada)	Processo I	Biomaterial	Biodegradabilidade	Alteração Química
	Enrijecimento/Preenchimento	Levedura (não divulgada)	Processo II	Cosmético	Biocompatibilidade	Melhoria de processo
	Hidratação	<i>Bacillus subtilis</i>	Processo III	Fármaco	Reológicas	
	Marcador biológico	<i>Escherichia coli</i>			Antiaderente celular	
	Regulação celular	<i>Lactobacillus plantarum</i>			Ligação	
Regeneração celular	Micro-algas do tipo Ulkenia					
Odontológica	Alteração física	<i>Propionibacteraceae shermanii</i>				
	Enrijecimento/Preenchimento	<i>Lactococcus lactis</i>				
	Hidratação					
	Regulação celular					
Estética	Regeneração celular					
	Enrijecimento/Preenchimento					
Bioengenharia	Hidratação					

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019.

Ademais, a forma encontrada para a identificação dos *players* foi o uso de suas logomarcas (logos) correspondentes. Entretanto, alguns documentos eram provenientes de pessoas físicas ou de empresas cujas logos não foram possíveis identificar. Para esses casos, uniram-se todas as taxonomias encontradas em documentos de pessoa física em um único grupo, destacado em vermelho no *roadmap*. O mesmo foi construído com as empresas sem logo, que em sua maioria eram de origem chinesa ou empresas estatais. A identificação por cores se deu segundo a figura 29.

Figura 29: Legenda correspondente à distribuição dos *drivers* no *roadmap*.

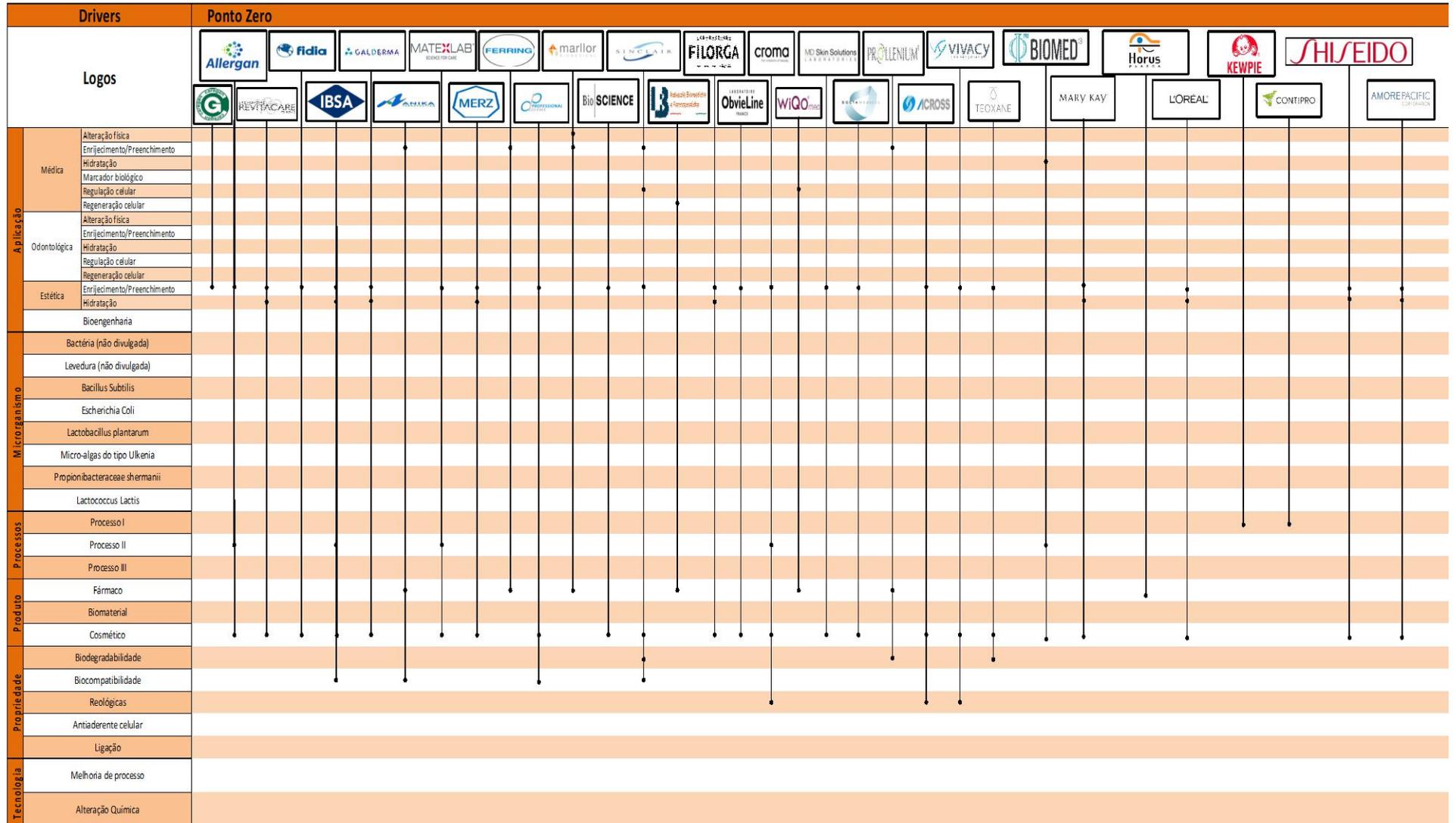


Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019.

6.2O ROADMAP

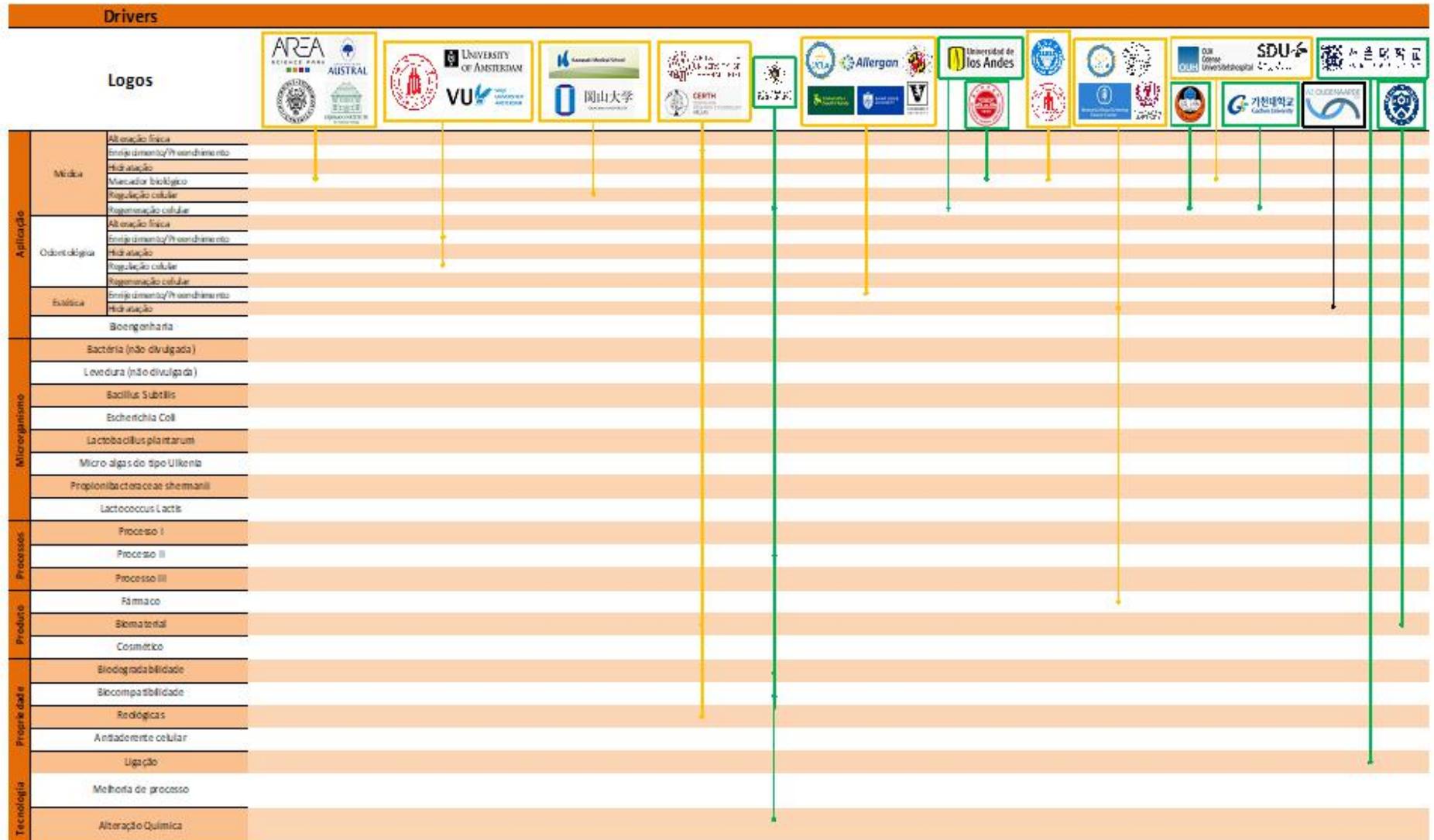
A aplicação do método abordado no capítulo anterior, resultou na produção do *Roadmap* Tecnológico representado pelas Figuras 30 a 42.

Figura 30: Recorte do Roadmap – Ponto zero



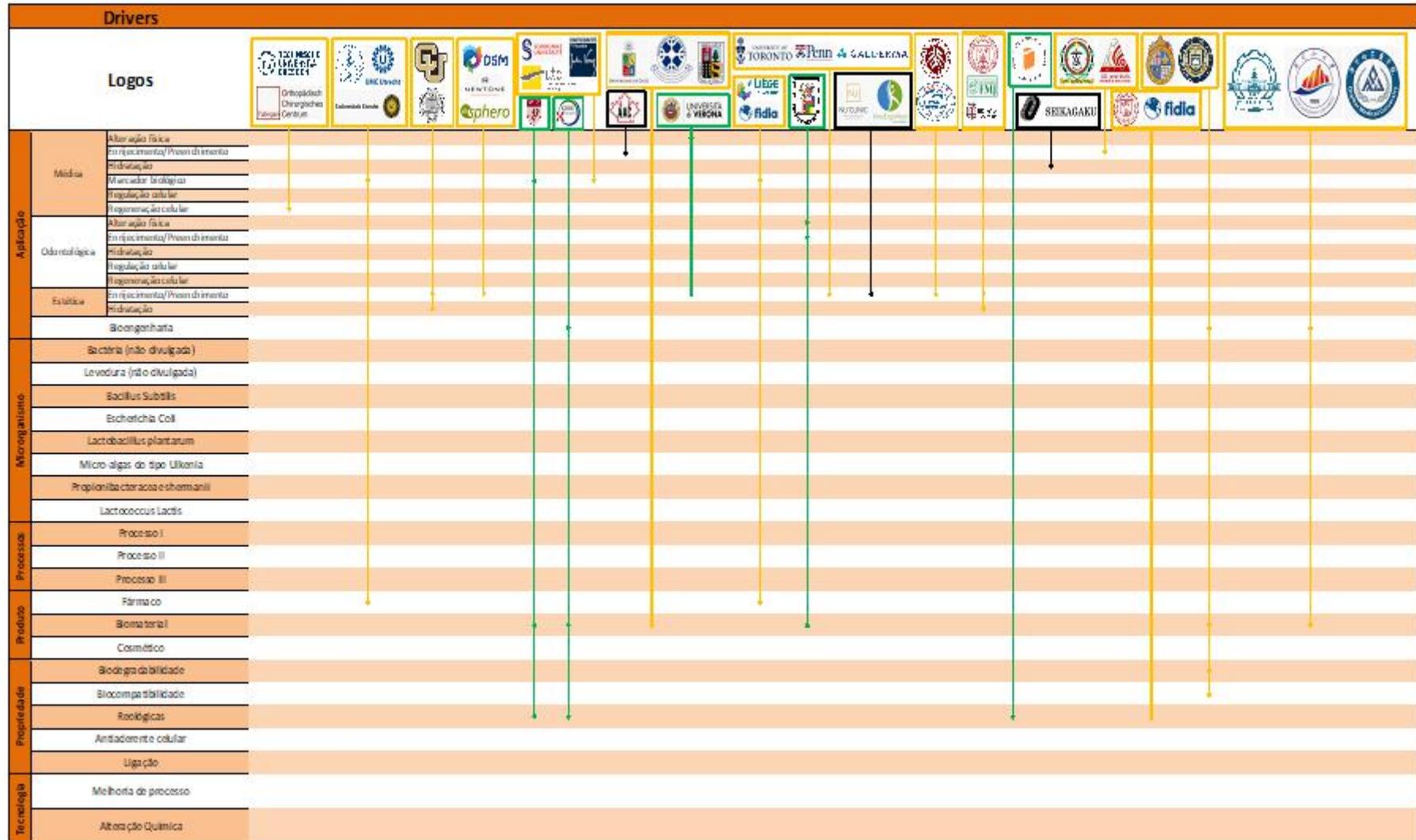
Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 31: Recorte do Roadmap – Ponto zero



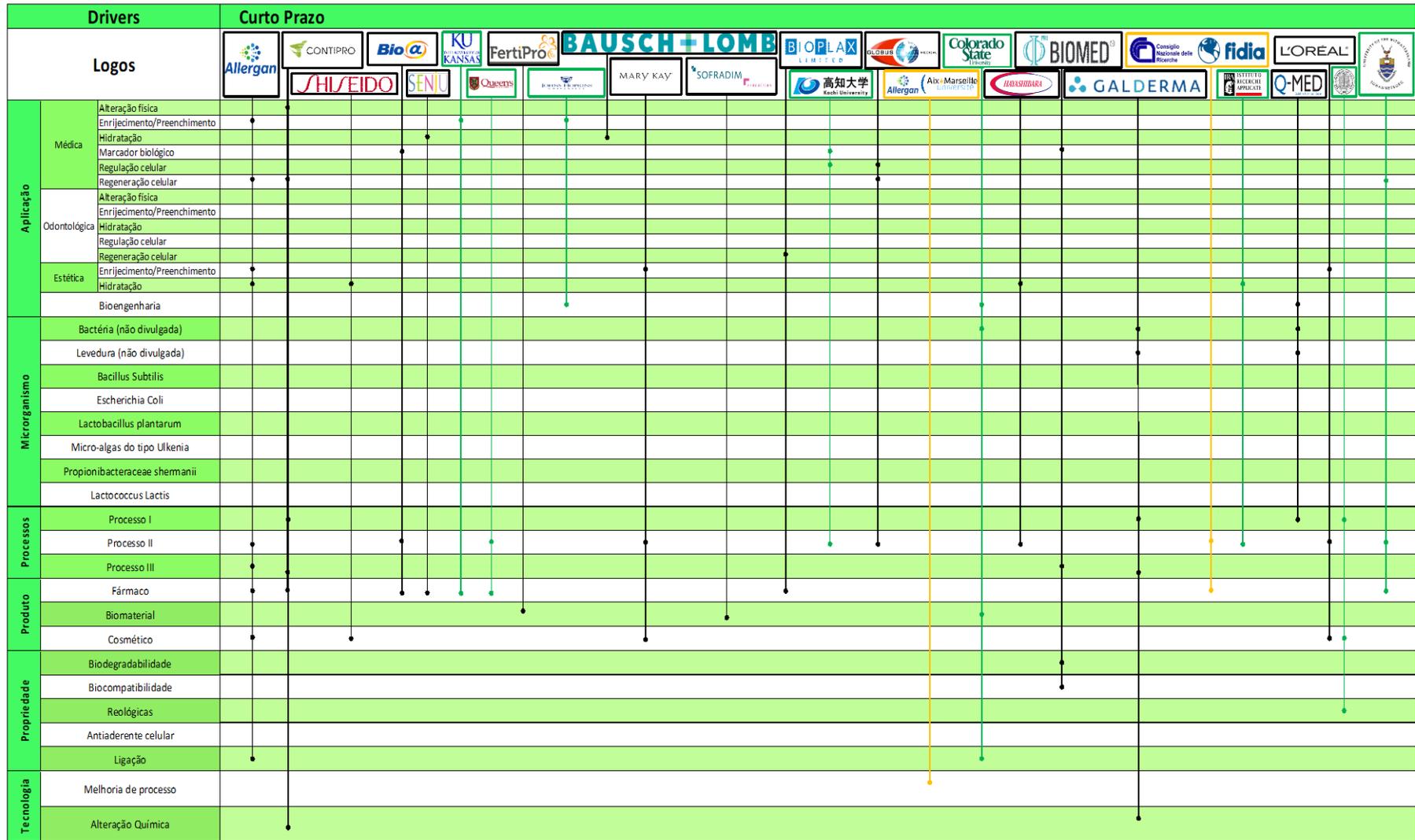
Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 32: Recorte do Roadmap – Ponto zero



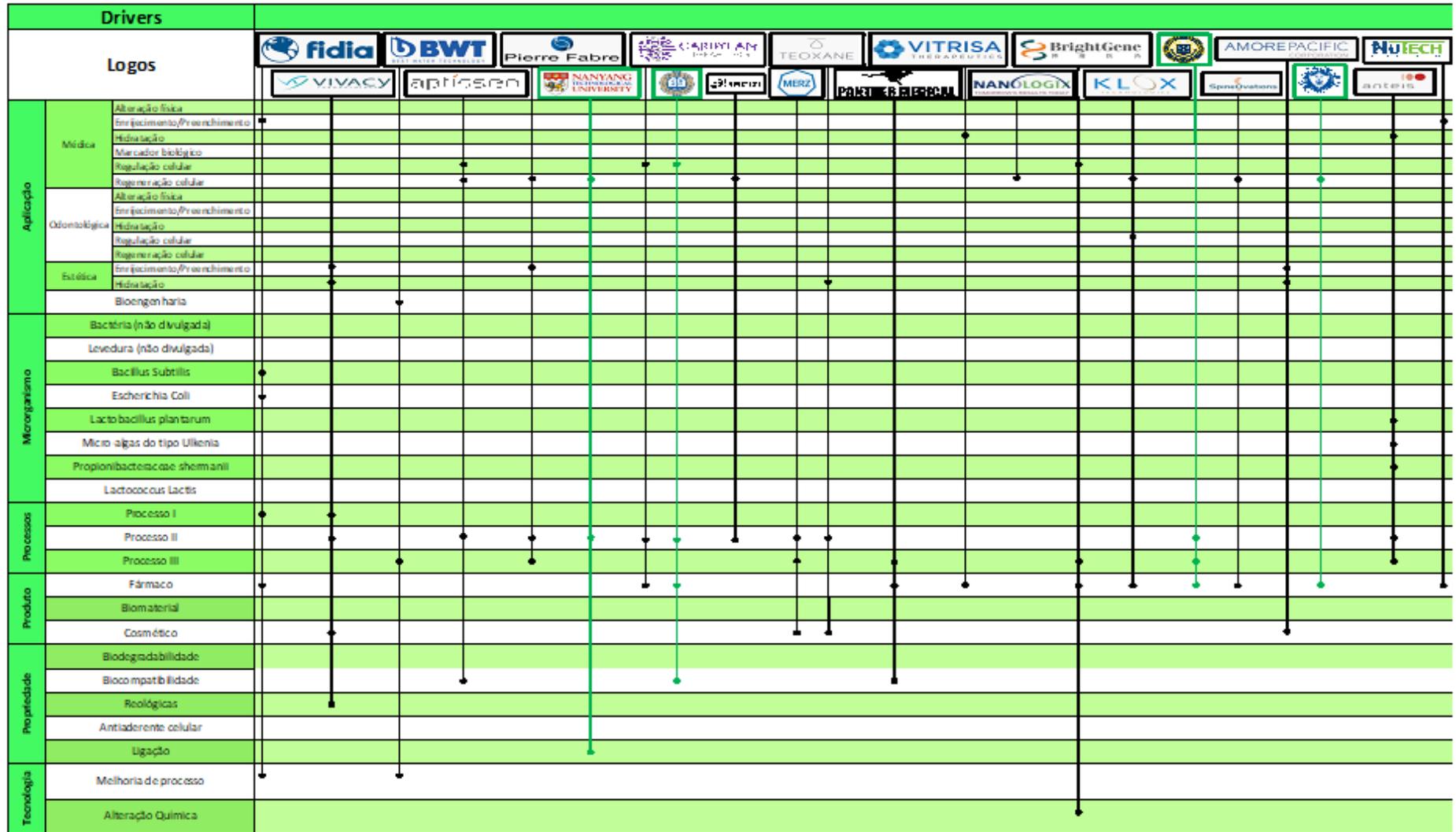
Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 33: Recorte do Roadmap – Curto Prazo



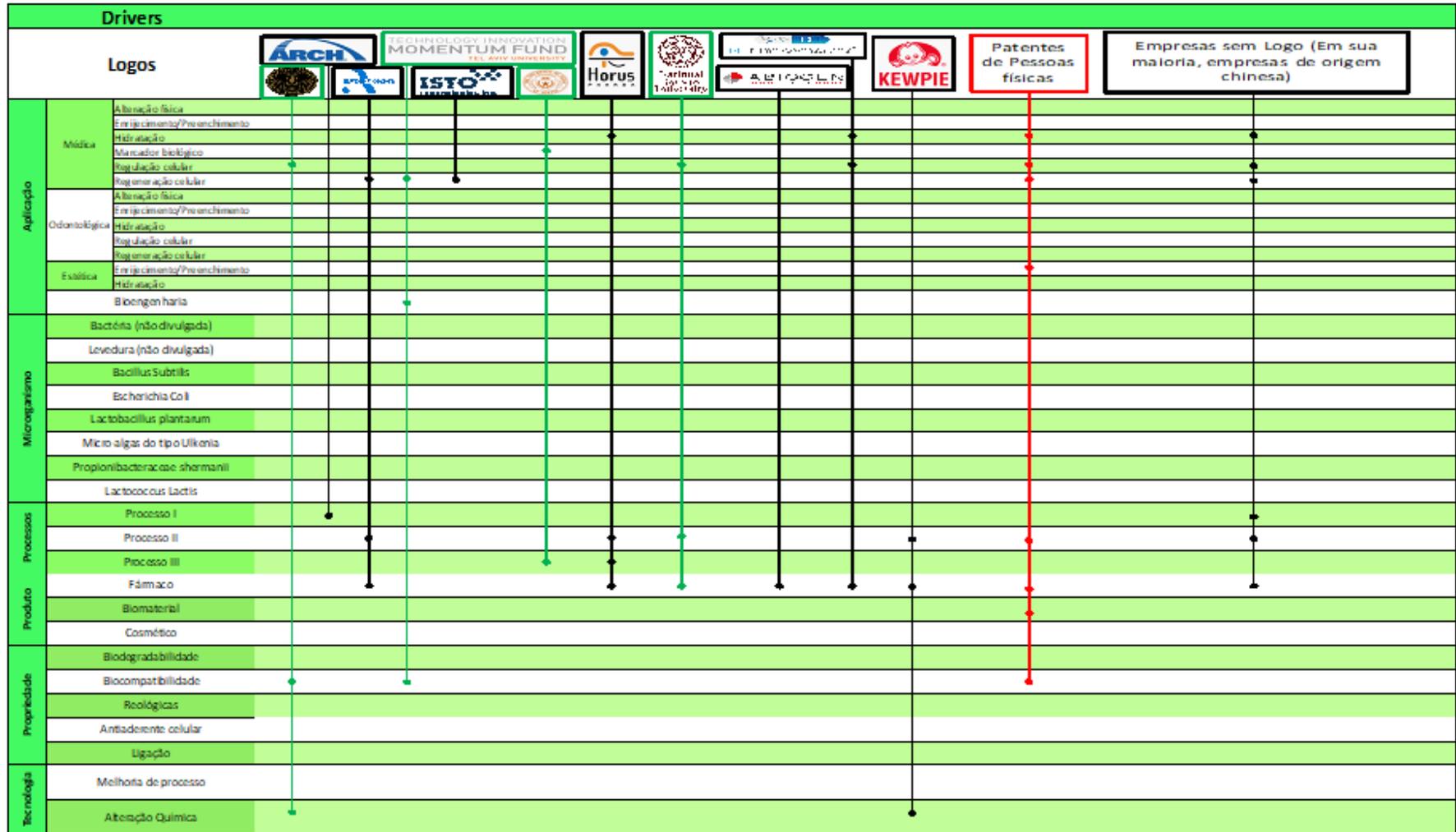
Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 34: Recorte do Roadmap – Curto Prazo



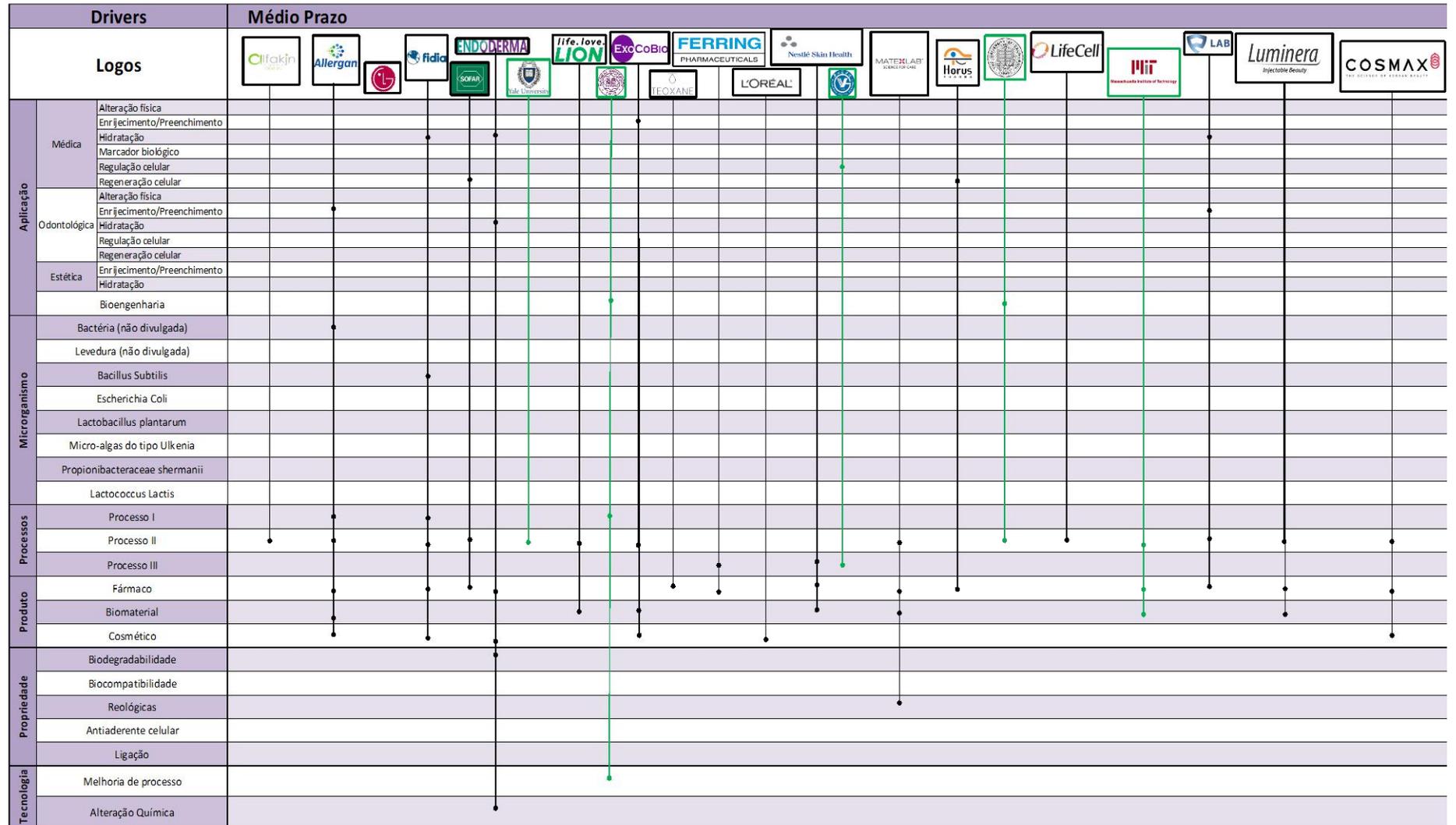
Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 35: Recorte do Roadmap – Curto Prazo



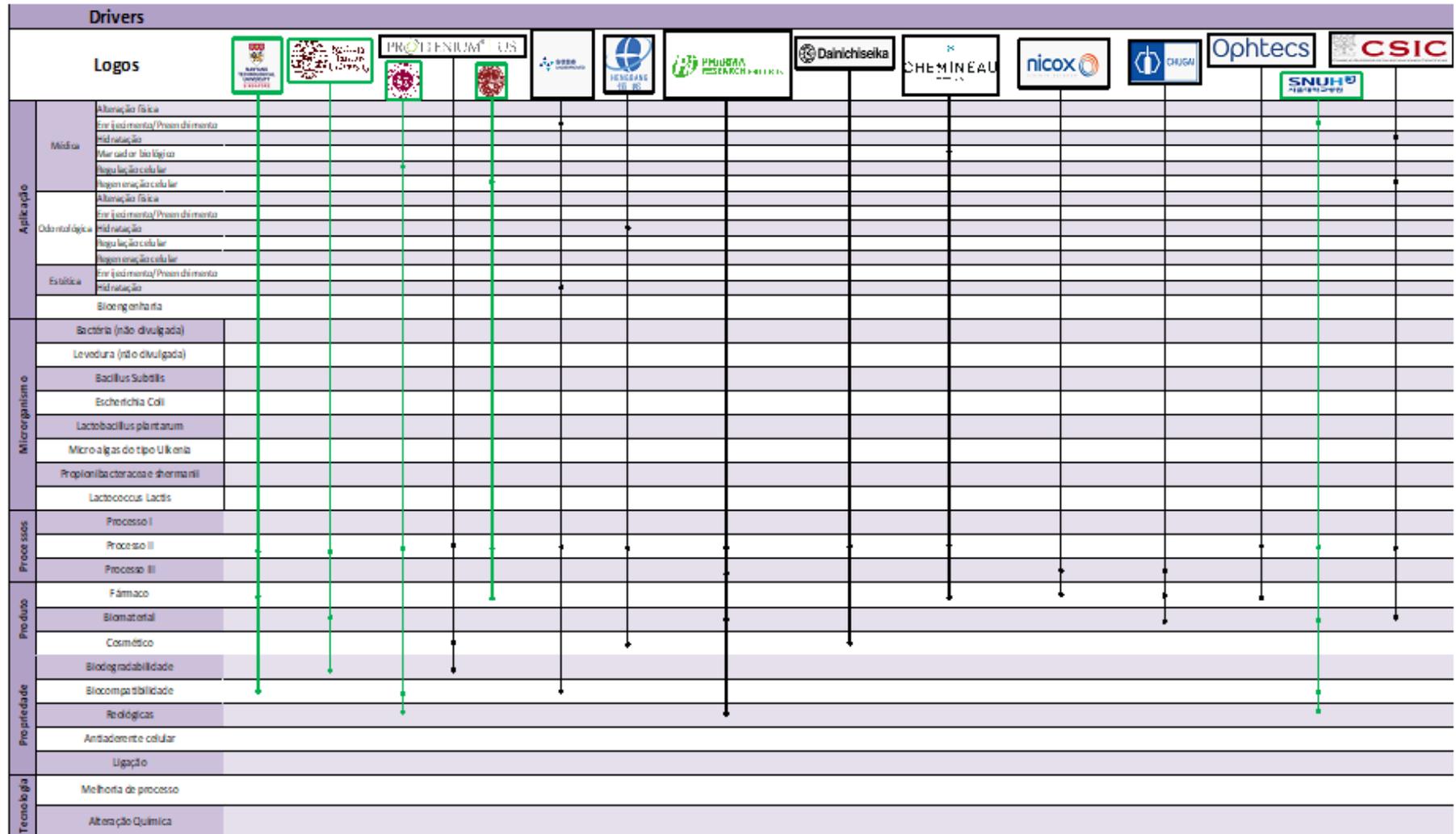
Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 36: Recorte do Roadmap – Médio Prazo



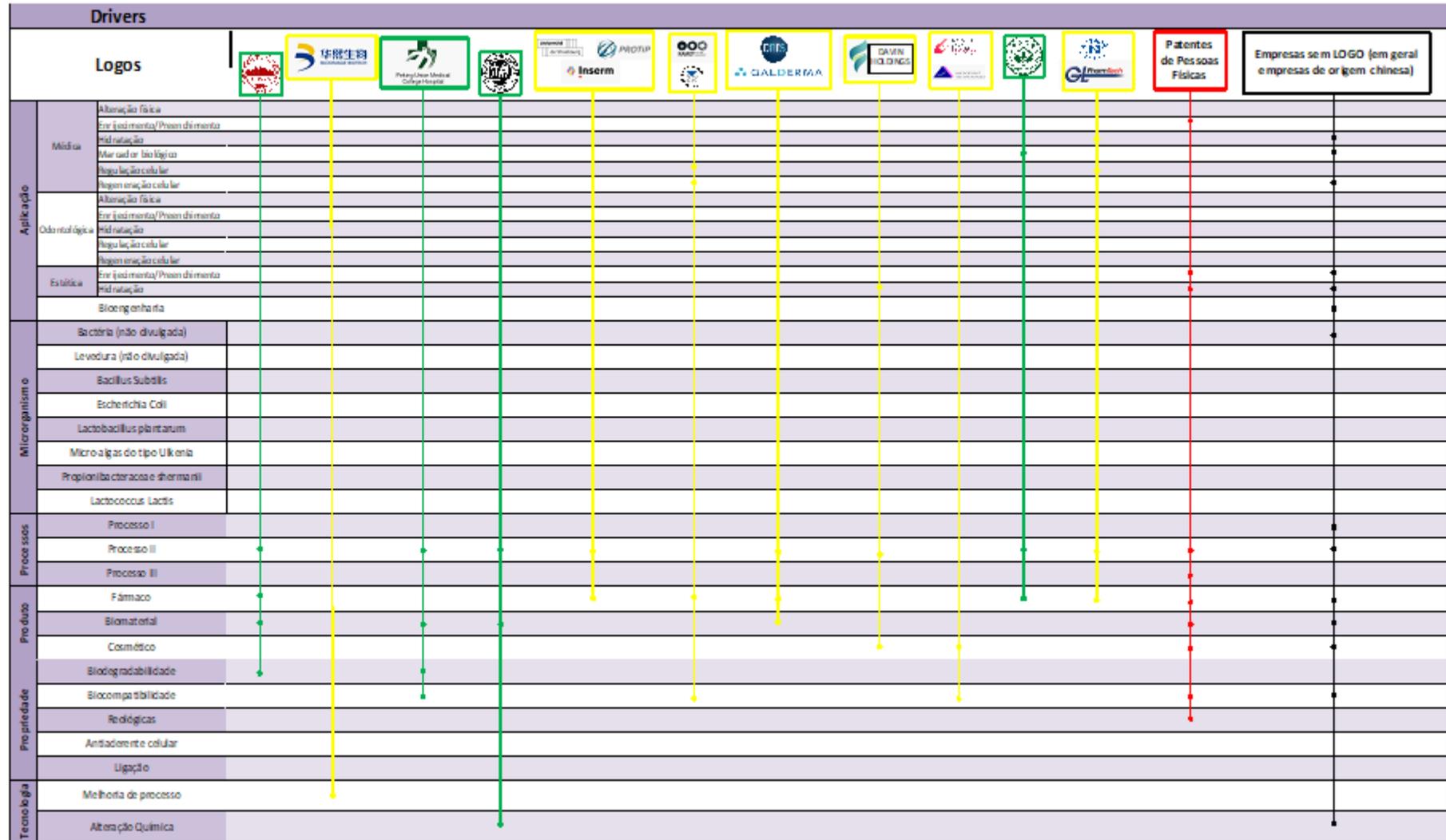
Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 37: Recorte do Roadmap – Médio Prazo



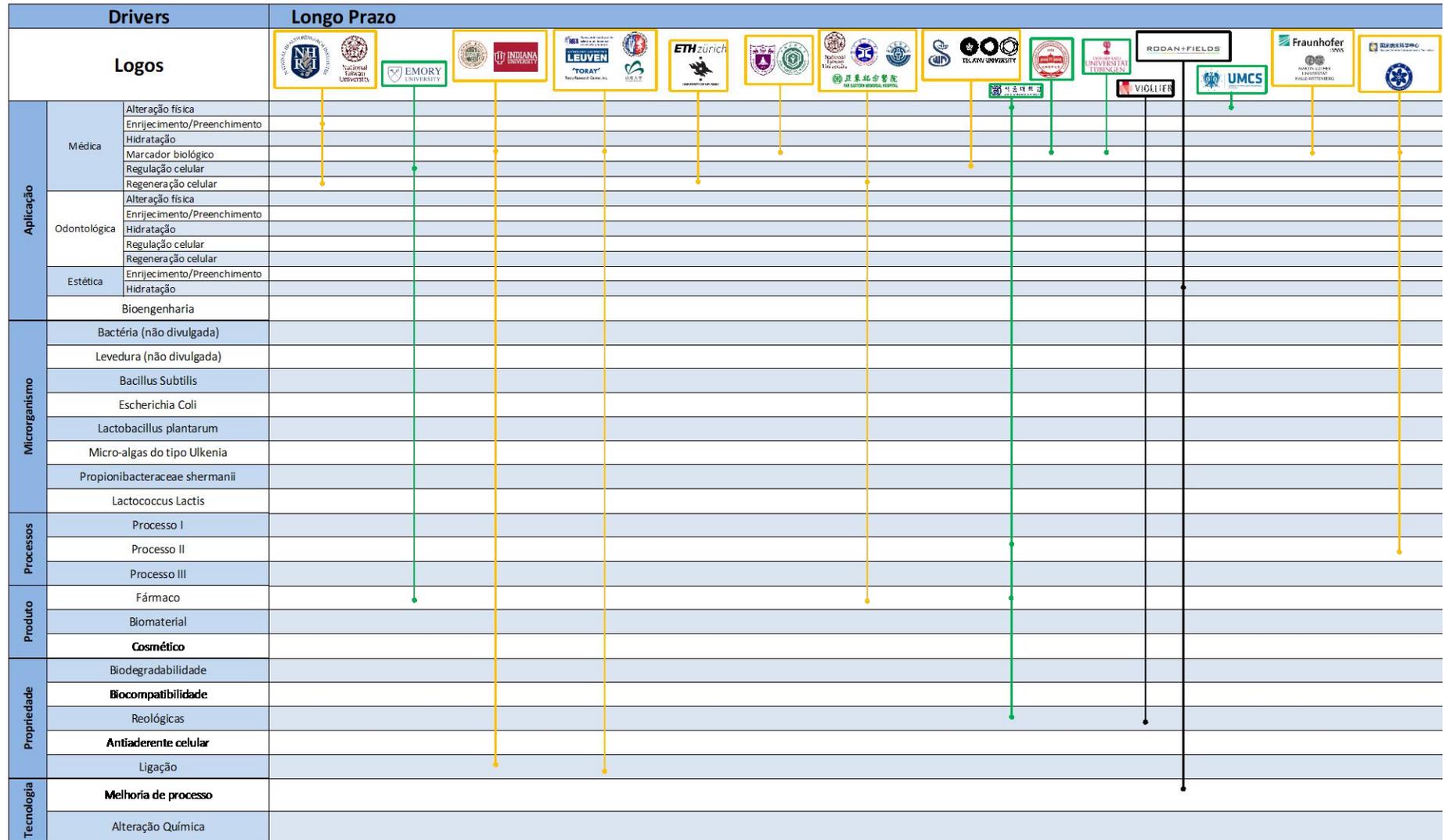
Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 38: Recorte do Roadmap – Médio Prazo



Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 39: Recorte do Roadmap – Longo Prazo



Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 40: Recorte do Roadmap – Longo Prazo

Drivers		Logos															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Aplicação	Médica	Alteração física															
		Enrijecimento/Preenchimento															
		Hidratação															
		Marcação biológica															
	Odontológica	Regulação celular															
		Regeneração celular															
		Alteração física															
		Enrijecimento/Preenchimento															
	Estética	Hidratação															
		Enrijecimento/Preenchimento															
Bioengenharia																	
Microorganismo	Bactéria (não divulgada)																
	Levedura (não divulgada)																
	Bacillus Subtilis																
	Escherichia Coli																
	Lactobacillus plantarum																
	Micro algas do tipo Ulkenia																
	Propionibacteriaceae shermanii																
Lactococcus Lactis																	
Processos	Processo I																
	Processo II																
	Processo III																
Produto	Fármaco																
	Biomaterial																
	Cosmético																
Propriedade	Biodegradabilidade																
	Biocompatibilidade																
	Reológicas																
	Antiadereção celular																
	Ligação																
Tecnologia	Melhoria de processo																
	Alteração Química																

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 41: Recorte do Roadmap – Longo Prazo

Drivers		
Logos		
Aplicação	Médica	Alteração física
		Enriquecimento/Pre-enriquecimento
		Hidratação
		Maneio do biológico
	Odontológica	Regulação celular
		Regeneração celular
		Alteração física
		Enriquecimento/Pre-enriquecimento
	Estética	Hidratação
		Regulação celular
		Regeneração celular
		Enriquecimento/Pre-enriquecimento
Microorganismo	Bioengenharia	
	Bactéria (não divulgada)	
	Ledvura (não divulgada)	
	Bacillus Subtilis	
	Escherichia Coli	
	Lactobacillus plantarum	
	Micro algas do tipo Ulkenia	
	Propionibacteraceae shermanii	
Lactococcus Lactis		
Processos	Processo I	
	Processo II	
	Processo III	
Produto	Fármaco	
	Biomaterial	
	Cosmético	
Propriedade	Biodegradabilidade	
	Biocompatibilidade	
	Reológicas	
	Antidoteamento celular	
	Ligação	
Tecnologia	Melhoria de processo	
	Alteração Química	

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

Figura 42: Recorte do Roadmap – Longo Prazo

Drivers		
Logos		
Aplicação	Médica	Alteração física
		Enrijecimento/Pr enchimento
		Hidratação
		Marcação biológica
		Regulação celular
		Regeneração celular
	Odontológica	Alteração física
		Enrijecimento/Pr enchimento
		Hidratação
	Estética	Enrijecimento/Pr enchimento
		Hidratação
Microorganismo	Bioengenharia	
	Bactéria (não divulgada)	
	Levedura (não divulgada)	
	Bacillus subtilis	
	Escherichia Coli	
	Lactobacillus plantarum	
	Micro algas do tipo Ulkenia	
Propionibacteraceae shermanii		
Lactococcus Lactis		
Processos	Processo I	
	Processo II	
	Processo III	
Produto	Fármaco	
	Biomaterial	
	Cosmético	
Propriedade	Biodegradabilidade	
	Biocom patibilidade	
	Realógicas	
	Antidoloroso celular	
Tecnologia	Ligação	
	Melhoria de processo	
	Atenuação Química	

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® Excel® 2013; 2019

6.3 ANÁLISE VERTICAL

6.3.1 Ponto zero

Uma vez que um número grande de *players* foi identificado, preferiu-se construir mapas distintos para cada estágio temporal. Além disso, cabe ressaltar algumas observações a respeito de cada um dos estágios sob análise:

Tempo zero: Nesse estágio temporal, além dos dados encontrados a partir da análise dos artigos, foi feita uma pesquisa a respeito dos principais fornecedores de AH no território brasileiro. O site oficial da empresa Nordic Medical Solutions apresenta os principais produtos no mercado contendo um breve resumo e informações a respeito da empresa produtora. Nessa perspectiva, os *players* Allergan, Caregen, Laboratoire Revitacare, Fidia Farmaceuti, ISBA, MatexLab, Anika Therapeutics, Ferring, Professional, Derma, Marllor Biomedical, Bio Science, Laboratories Sinclair, Industrie Biomediche e Farmaceutiche, Laboratories Filorga, Laboratoire ObvieLine, Croma, MD Skin Solutions, WiQo Med, Prollenium, Laboratoires Vivacy, Across, Solta Medical, e Teoxane foram identificados e adicionados ao *roadmap*. Os produtos correspondentes a cada empresa foram apresentados na seção de aspectos mercadológicos (3.4). Portanto, as taxonomias mais apuradas nesse estágio foram aquelas referentes a “Produto”, “Aplicação” e “Processos”.

6.3.2 Curto Prazo

Nesse estágio, encontram-se patentes de pessoas físicas para as taxonomias de: aplicação médica (enrijecimento/preenchimento, regulação celular, regeneração celular), aplicação odontológica (enrijecimento/preenchimento), processos (processo II), produto (fármaco e biomaterial), e propriedade (biocompatibilidade).

Ainda nesse momento, apontaram-se as empresas cujas logomarcas não foram passíveis de serem localizadas. Tais empresas foram classificadas de maneira conjunta como um único *player* genérico em vermelho, conforme explicitado no item (5.7.1). Para tanto, as instituições que englobaram a referida categoria foram: Catholic University Industry Academic Cooperation Foundation e U.S. Nutraceuticals LLC, às quais designaram-se as taxonomias de aplicação médica (enrijecimento/preenchimento, regulação celular, regeneração celular), processos (processo I, processo II) e produto (fármaco).

Finalmente, cumpre enfatizar que algumas empresas repetiram suas taxonomias em diferentes patentes.

6.3.3 Médio Prazo

Foram identificados novamente pedidos de patentes referentes a pessoas físicas, dessa vez, contemplando as taxonomias de aplicação médica (enrijecimento/preenchimento), aplicação estética (enrijecimento/ preenchimento, hidratação), processos (processo II e processo III), produto (fármaco, biomaterial, cosmético) e propriedade (reológicas, biocompatibilidade).

Analogamente, também foram apontadas empresas cujas logos não puderam ser encontradas. Diferentemente dos resultados obtidos na análise de curto prazo, as empresas englobaram em sua maioria grupos de origem chinesa, quais sejam: Shenyang Huichao Technology, Zhaoqing Qiaoqiao Daily Chemical, Guangzhou Additive Free Cosmetic, Guangzhou Daren Yanxuan Biotechnology, Jointherapeutics SRL, Zhangjiajie Zhongtian Biological Technology, Guangzhou Shengmei Cosmetic, Guangzhou Jintong Biological Technology, Kunshan Huixian Medical Technology, Nanjing Manbaoyun Biological Technology, Pilot Corporation, Netvlieschirurg B.V., Ritapharma Corporation, Association For The Advancement Of Tissue Engineering And Cell Based Technology ; Therapies, Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy Of Sciences, University Warmi Sko Mazurski, FMC Biopolymer, BMI Korea, KB Biomed, Inistbio Pharmaceutical, Marbelle Threads e Megacocos Cooperation.

Em continuidade, as taxonomias avaliadas contemplavam: aplicação médica (hidratação, marcador biológico e regeneração celular), aplicação estética (preenchimento; e hidratação), bioengenharia, micro-organismo (bactéria não divulgada), processos (processo I, processo II), produto (fármaco, biomaterial, cosmético), propriedade (biocompatibilidade) e tecnologia (alteração química).

Novamente, alguns *players* apresentaram taxonomias repetidas em diferentes patentes.

6.3.4 Longo Prazo

Para o estágio temporal de longo prazo, em específico, observou-se a existência de um número maior de parcerias em comparação com a presença de *players* atuando de maneira individual. Tal comportamento advém principalmente do fato de que o estágio está relacionado, em princípio, à etapa de pesquisa e desenvolvimento tecnológico. Motivação muito comum para que partes interessadas atuem de maneira conjunta visando à superação de barreiras tecnológicas e de *know-how*. As taxonomias elencadas foram menos diversificadas em

comparação aos estágios anteriores, abrangendo inclusive os campos de estudo que não são passíveis de proteção patentária, ou que sequer apresentam viabilidade econômica de aplicação.

6.4 ANÁLISE COMPARATIVA DOS ESTÁGIOS TEMPORAIS DO *ROADMAP*

Lembrando-se que, após a produção, o *Roadmap* Tecnológico foi dividido em quatro estágios temporais, foi possível compará-los e extrair conclusões a respeito de cada um. Sabe-se que a divisão do presente trabalho foi: tempo zero, curto prazo, médio prazo e longo prazo.

Outra importante questão a respeito do *roadmap* deve-se ao fato de que o número de vezes que uma taxonomia aparece na imagem, não condiz com o número total de vezes que referida taxonomia foi encontrada nas análises. A ocorrência apontada é consequência da distribuição das informações no *roadmap*, em que cada taxonomia MICRO aparece apenas uma vez por *player*. Cabe salientar, no entanto, que tal ocorrência não afeta os resultados e conclusões advindos do *roadmap*.

Ao se iniciar a análise de tempo zero, identificou-se a taxonomia “aplicação” (meso) 72 vezes, o que mostra a importância do *driver* para o estágio atual. Ainda a respeito das aplicações, notou-se que a taxonomia “estética” (micro) voltada para o enrijecimento e preenchimento foi marcada 32 vezes. A frequência de aparecimento observada corresponde a mais de 44% do total de vezes em que o *driver* aplicação pôde ser identificado. Esse valor também é resultado da adição dos principais *players* no mercado nacional, mencionados no início do presente trabalho. Portanto, grande parte das vezes em que o *driver* apareceu no *roadmap*, não é proveniente dos artigos analisados.

É importante ressaltar que, do total de vezes em que o *driver* aplicação foi observado, 13,8% eram provenientes de artigos científicos publicados por universidades e 22,2% correspondiam a parcerias. Pode-se perceber que, mesmo com a adição de dados de empresas, a quantidade de artigos com o tema preenchimento e enrijecimento ainda foi relevante.

Uma segunda taxonomia, também encontrada em quantidade considerável, é a taxonomia de “produto” (meso) “cosmético” (micro). Dita taxonomia foi verificada 23 vezes. Tal resultado condiz com as empresas adicionadas no referido estágio, já que, além dos dados encontrados nos artigos e sites de empresas, foram utilizados dados a respeito dos principais *players* e produtos no mercado nacional.

A partir das análises expostas acima, conclui-se que, no estágio atual, empresas, institutos e universidades tiveram seus focos voltados para as aplicações e os produtos

relacionados ao AH. O dado encontrado está em total harmonia com as informações no capítulo 3.4 referente aos aspectos mercadológicos. É perceptível a demanda pelo AH e produtos derivados de tal molécula ao longo do ponto zero.

Continuando a análise pelo curto prazo, o *driver* aplicação foi identificado 68 vezes, sendo $\frac{1}{4}$ do total a aplicação médica com foco em regeneração celular. A *Globus Medical* possui uma patente a respeito de substitutos bioativos para ossos, que são utilizados no tratamento para pacientes com desordens músculo-esqueléticas. A empresa já possui diversos produtos voltados para esse mesmo tema, trazendo no seu portfólio produtos capazes de preencher cavidades ósseas, entre outros tipos de tratamentos. Já a Allergan possui uma patente relacionada a tratar atrofiamento muscular relacionado ao envelhecimento, o que indica um diferente uso para o AH.

Assim como no tempo zero, as universidades desempenham um papel importante no número de aparições do *driver* “aplicações”, sendo responsáveis por 23,5% do total. Dentre as universidades, destaca-se a Kochi University, localizada no Japão. A universidade possui patentes relacionadas ao tratamento de câncer, nas quais o produto de AH serve como marcador biológico e participa da regulação celular, participando de forma positiva no tratamento da doença.

Diferentemente do estágio anterior, as patentes concedidas analisadas mostram que o “produto fármaco” e o “processo II” (processo para fabricar um produto contendo AH), foram responsáveis, cada um, por 28 dos pontos identificados. Tais dados, ao serem relacionados ao *driver* de aplicação médica, evidenciam qual o novo interesse de empresas e universidades acerca do AH.

Notou-se também, que no curto prazo o *driver* “melhoria de processos” é identificado pela primeira vez. As empresas BWT Aktiengesellschaft e Fidia Farmaceutici possuem, respectivamente, duas e uma patentes a respeito do assunto. Uma patente sob cotitularidade de Aix-Marseille University, Branching Tree BV e Allergan, também foi encontrada. Tal resultado indica um interesse crescente em mudanças nos processos de produção do AH e produtos relacionados.

Outra conclusão relevante está relacionada a patentes de pessoas físicas (sete patentes) que, em sua maioria estavam voltadas para aplicações, processos e produtos. Tal resultado é compatível com o esperado, um vez que, de forma geral, tais pessoas físicas são profissionais da saúde. Importa notar ainda que, diferentemente do que ocorre no Brasil, nos Estados Unidos é possível patentear métodos de tratamento e aplicação de produtos. Por haver essa liberdade, não é incomum que médicos detenham patentes relacionadas a formas de tratamento.

Seguindo a análise, agora para o médio prazo, ao se observar o *driver* “produto”, os fármacos foram identificados 26 vezes, correspondendo a 46,4% do total de vezes que tal taxonomia meso foi encontrada. Há ainda os produtos “biomaterial” e “cosmético”, que foram contabilizados 17 e 13 vezes, respectivamente. Portanto, apesar dos cosméticos terem sofrido uma redução no número de aparições em relação ao ponto zero do *roadmap*, ainda é possível notar forte interesse em dita taxonomia MICRO. O resultado analisado mostra que, ainda que a quantidade de patentes a respeito de cosmético pareça estar diminuindo, o interesse ainda se mantém. Não há nenhuma evidência que aponte para a redução do interesse das empresas e dos consumidores em produtos cosmético. Entretanto, evidenciou-se um crescimento no interesse por fármacos partindo das empresas, pressupondo-se que o futuro do AH pode estar cada vez mais relacionado à medicina.

Na mesma etapa, o *driver* “processo” foi importante, sendo identificado 48 vezes. Do total, 77% referem-se ao processo II. Conseqüentemente, mostrou-se o interesse de empresas e universidades na inovação de produtos cujo principal ingrediente é o AH. É possível, então, constatar que, dependendo do foco dos pedidos de patentes, em alguns anos novos produtos poderão ser colocados no mercado.

Chegando ao último estágio, identificado como longo prazo, duas importantes constatações emergiram. A primeira constatação está relacionada ao número de vezes que o *driver* “aplicação” foi encontrado. Os artigos do longo prazo levaram a 37 entradas relacionadas a aplicações. O resultado encontrado evidencia a importância de dito *driver*, já que, há uma expectativa de que o AH e seus derivados continuem sendo utilizados nos campos médico, estético, odontológico, entre outros.

Outro dado importante que pode ser retirado do último estágio do *roadmap*, ainda se relaciona às aplicações. A aplicação médica voltada para marcadores biológicos foi identificada 20 vezes, o que corresponde a 54% do total da taxonomia meso referida. É possível detectar então, um interesse forte das universidades e seus parceiros no uso do AH para tratamentos relacionados ao câncer.

Assim, como foi possível ler em alguns dos artigos avaliados, o AH age como receptor e marcador biológico, facilitando a identificação de células cancerígenas. Como resultado, eles contribuem para um tratamento mais eficaz da doença.

Sichuan University e a Chongqing Medical University realizaram em parceria estudos para o tratamento de câncer de mama. Em especial, um dos trabalhos identificados trata do desenvolvimento de nanopartículas termoanósticas com redução de tamanho desencadeada por enzima específica de tumor e liberação de fármacos para realizar terapia fototérmica no

tratamento do câncer de mama. No estudo, é determinada capacidade do AH de se ligar aos receptores de células cancerígenas na mama, funcionando complementarmente como *drug carrier*. (LIU *et al.*, 2019).

Outro exemplo que mostra a integração entre universidades e hospitais é o trabalho em parceria entre AREA Science Park, University of Udine, Universidad Austral, Institute for Maternal and Child Health, University Hospital Santa Maria della Misericordia e Eijkman Institute for Molecular Biology, que avaliou os efeitos da inibição de ácido hialurônico por 4-metilumbeliferona, e a conseqüente redução da expressão de marcadores de células-tronco cancerígenas durante a hepatocarcinogênese.

6.4.1 Considerações Finais Sobre a Análise Comparativa

Ao se avaliar o *roadmap* de maneira global, ou seja, analisando os parâmetros temporais (ponto zero, curto prazo, médio prazo e longo prazo) de maneira conjunta foi possível observar a evolução da produção e comercialização de AH. Nesse sentido, nota-se no ponto zero e curto prazo uma tendência à utilização estética do ácido, evidenciando o crescimento do mercado de preenchimentos e harmonização facial.

Em contrapartida, perceberam-se como tendências futuras as aplicações médicas de ponta, as quais fazem uso de AH para o tratamento de doenças e alívio de dores, bem como marcadores biológicos com melhor capacidade de localizar, por exemplo, células cancerígenas, aumentando assim as chances de cura e conseqüentemente a qualidade de vida.

Por conseguinte, nota-se que o trabalho de prospecção tecnológica é capaz de proporcionar um panorama satisfatório do *status* de um determinado produto de interesse. No entanto, cabe ressaltar que a análise continua sendo uma aproximação. Assim, observa-se que a precisão dos resultados está diretamente relacionada à quantidade de documentos analisada, bem como à interpretação do analista, que identifica as taxonomias correspondentes à tecnologia de interesse e classifica os documentos dentro das escalas temporais. Desfavoravelmente, documentos depositados, mas que não tenham sido tornados públicos não são considerados.

A partir do *roadmap* gerado no presente trabalho identificou-se a presença marcante de empresas já estabelecidas no mercado como a Allergan, Galderma, L'Oréal, Fidia, entre outras, as quais possuem patentes em diversos países e um vasto portfólio de produtos disponíveis e de eficácia já comprovada. Nos próximos tópicos, as quatro empresas citadas serão avaliadas, sendo a Allergan utilizada no estudo de caso.

Ao se discutir o âmbito nacional observa-se, para o ácido hialurônico, uma grande discrepância quanto à capacidade de produção das empresas brasileiras em relação às estrangeiras. Em uma análise pós-*roadmap* foi possível, por exemplo, isolar os dados apenas referentes às patentes concedidas e aos pedidos de patente depositados no Brasil.

Tabela 24: Situação dos pedidos de patente depositados no INPI (BR).

Situação do Pedido	
Aguardando exame	16
Aguardando processamento da ANVISA	13
Sob exame	14
Abandonado/Arquivado	31
Pedido concedido	2
Total de Pedidos (2007-2019)	76

Tabela 25: Perfil do depositante de pedidos de patente no Brasil.

Perfil dos Pedidos	
Pessoa Física ou Universidade	21
Empresa	55
Nacional	18
Internacional	58

Tabela 106: Situação dos pedidos brasileiros de depositantes nacionais.

Situação dos Pedidos Nacionais	
Aguardando exame	6
Aguardando processamento da ANVISA	2
Sob exame	3
Abandonado/Arquivado	6
Pedido concedido	1
Total de Pedidos (2007-2019)	18

A partir dos dados apresentados nas Tabelas 24 a 26, observa-se que, no Brasil, dos pedidos depositados entre 2007 e 2019 apenas dois (2) obtiveram a concessão. As patentes correspondentes apresentando períodos de vigência entre 2019 e fevereiro de 2020. Sendo, ainda, um dos pedidos concedidos uma patente sob titularidade da Universidade de São Paulo relativa a um processo de extração e purificação de ácido hialurônico a partir da crista de frango.

Dos demais projetos envolvendo o desenvolvimento de processos e/ou produtos em âmbito nacional, cumpre notar a participação majoritária de pessoas físicas ou universidades e instituições de pesquisa. Uma vez que as empresas brasileiras ainda não se encontram em posições de destaque, percebe-se aos poucos a abertura de uma janela de oportunidade mercadológica. Atualmente, das empresas nacionais apenas a Natura e a Lebon Produtos

Químicos e Farmacêuticos LTDA, possuem pedidos de patente pendentes no Brasil, os quais se referem respectivamente à “Aplicação Médica” (regulação celular) e “Produto” (fármaco).

Quanto à fabricação, tem-se que apenas a empresa Hialurox produz AH de origem não-animal para preenchimento dentro do território nacional, sem possuir, no entanto, qualquer patente concedida para um processo produtivo. Desse modo, o mercado brasileiro é quase totalmente dominado por produtos importados advindos dos principais *players* já mencionados.

Algumas empresas disponibilizam uma gama de produtos internamente, sem que haja qualquer interesse em se depositar pedidos de patente perante o INPI. Empresas líderes de venda no Brasil como a austríaca Croma Pharma GmbH (Renova® e Princess®) e a suíça Teoxane (Teosyal®) não possuem qualquer pedido de patente pendente perante o INPI apesar da grande comercialização interna de seus produtos e de sua relevância no cenário mundial como visto no *roadmap* do presente trabalho.

Entretanto, diversas empresas com um portfólio menor e um maior foco no AH também possuem grande peso no mercado, sendo capazes de competir com as empresas líderes do ramo cosmético e farmacêutico.

Apesar do grande comércio, o número de patentes e pedidos de patentes no território brasileiro se mostrou muito baixo. O resultado prevê, então, reais possibilidades de P; D visando à produção do ácido hialurônico e seus derivados. Sem a presença de um *player* impeditivo, em qualquer etapa da produção e comercialização, abrem-se diversas janelas de oportunidade para o surgimento de novos produtos nacionais.

A luz da presente análise, detectou-se a Hialurox como a única produtora de AH reticulado de origem não animal no Brasil.

Face ao exposto, evidencia-se a necessidade de processos cada vez mais eficientes e econômicos para a produção de AH, bem como o potencial não totalmente explorado do produto dentro do amplo mercado brasileiro. Pesquisas e desenvolvimento em processos para produção de AH de origem não-animal dentro do território nacional são aconselháveis, inclusive para pequenos produtores nacionais que desejem adentrar o mercado dos preenchedores faciais, uma vez que a produção disponível não consegue atender à demanda local.

6.5 ANÁLISE HORIZONTAL

Neste tópico, serão analisadas as trajetórias tecnológicas de 3 (três) das empresas identificadas no *roadmap*. Para isso, foi observado quais empresas se repetiam ao longo da trajetória do *roadmap*, possibilitando a escolha dos 3 (três) *players* que mais apareceram nos

múltiplos estágios temporais, dos quais obtiveram-se: a Galderma, a Fidia e a L'Oréal. Assim, tem-se como foco para esta análise o detalhamento de como essas empresas se comportam ao longo do *roadmap* – suas tendências de atuação, seus focos, suas parcerias.

1. Galderma™



A Galderma é uma companhia de soluções médicas, criada a partir de uma *joint-venture* entre Nestlé e L'Oréal, em 1981, fazendo, então parte do grupo Nestlé Skin Health. Está presente em 65 países e sua entrada no mercado brasileiro deu-se em 1995 (Cosmetic Innovation, 2019).

É uma empresa voltada à pesquisa e ao desenvolvimento, além de comercialização de medicamentos prescritos e soluções estéticas voltadas para doenças de pele e tratamentos capilares e de unhas. A mesma se define como uma empresa cujo objetivo global é “encontrar soluções científicas para melhorar a qualidade de vida das pessoas” (Galderma Brasil, 2019).

Nesse contexto, ao se realizar a análise do *roadmap*, identificaram-se as tendências da Figura 43.

Figura 43: Lista de tendências da Galderma no Roadmap

- Ponto zero
 - Aplicação
 - Estética - Enrijecimento/Preenchimento
 - Estética - Hidratação
 - Produto
 - Cosmético
- Curto prazo
 - Micro-organismo
 - Bactéria não divulgada
 - Levedura não divulgada
 - Processos
 - Processo I
 - Processo III
 - Tecnologia
 - Melhoria de Processo
- Médio prazo
 - Processos
 - Processo II
 - Produto
 - Fármaco
 - Biomaterial

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® PowerPoint® 2013; 2019.

iv) Longo Prazo: a empresa não foi encontrada em nenhum dos documentos analisados nesse estágio. Entretanto, isso não significa que ela não possa ser encontrada em documentos não avaliados – fora da amostragem total de 100 documentos analisados.

A tendência temporal da Galderma está em total acordo com seu objetivo e proposta como empresa, focando em soluções estéticas que busquem proteger e melhorar a saúde da pele, tratar a pele comprometida e promover o rejuvenescimento da pele em envelhecimento (Galderma Brasil).

Além disso, a parceria no médio prazo com o CNRS, o maior órgão público de pesquisa científica da França e uma das mais importantes instituições de pesquisa do mundo, também é coerente, visto que as unidades comerciais de Medicamentos de Prescrição e Estética da Galderma oferecem uma série de soluções médicas inovadoras.

Ainda hoje, a Galderma pode ser considerada a maior concorrente da Allergan (Analac, 2014), que será analisada no estudo de caso a ser realizado na seção 9 do presente trabalho.

2. Fidia Farmaceutici S.p.A™



A Fidia Farmaceutici é uma empresa italiana atuante no setor farmacêutico que busca o desenvolvimento de soluções de valor agregado para os desafios da área de saúde (Fidia Farmaceutici, 2019).

A empresa apresentou tendências listadas na figura 44.

Figura 44: Lista de tendências da Fidia no Roadmap

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ponto zero <ul style="list-style-type: none"> ○ Aplicação <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estética - Enrijecimento/Preenchimento ○ Produto <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cosmético | <ul style="list-style-type: none"> • Curto prazo <ul style="list-style-type: none"> <u>Sozinha</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aplicação <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estética - Enrijecimento/Preenchimento ○ Micro-organismo <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Bacillus subtilis</i> ▪ <i>Erscherichia coli</i> ○ Produto <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fármaco ○ Tecnologia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melhoria de Processo <u>Parceria com o Consiglio Nazionale
dele Ricerche (IT)</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Processos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Processo II ○ Produto <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fármaco | <ul style="list-style-type: none"> • Médio prazo <ul style="list-style-type: none"> ○ Aplicação <ul style="list-style-type: none"> ▪ Médica - Hidratação ○ Micro-organismo <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Bacillus subtilis</i> ○ Produto <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fármaco ▪ Cosmético |
|---|---|---|

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® PowerPoint® 2013; 2019.

iv) **Longo Prazo:** a empresa não foi identificada em nenhum dos documentos analisados nesse estágio. Entretanto, isso não a exclui da participação em possíveis documentos não avaliados – fora da amostragem total de 100 documentos analisados.

Essa tendência temporal que a empresa mostra entre o estágio atual e o cenário de médio prazo é um reflexo da tendência do próprio setor de ácido hialurônico, o qual, como já discutido ao longo deste trabalho, ganhou recentemente um espaço importante na produção de fármacos, além do seu destaque já conhecido em produção de cosméticos e produtos para a estética.

A Fidia Farmaceutici é um destaque no uso de ácido hialurônico. A intensa pesquisa sobre o produto colocou a empresa no patamar das principais produtoras de AH, tanto natural como funcional. Estes possuem propriedades diversas, de acordo com as características desejadas e/ou necessidades das suas futuras aplicações.

Além disso, a tecnologia patenteada pela empresa viabiliza a alteração química do produto com o objetivo de obter derivados, com distintas propriedades físicas e biológicas. O IAL-System®, ácido hialurônico da Fidia, está comercialmente disponível no Brasil (Nordic Medical Solutions, 2019).

3. L'Oréal™



A L'Oréal é uma empresa multinacional francesa de cosméticos que atua em 130 países e é considerada a 3ª marca francesa mais valiosa, segundo o ranking BrandZ. Especializada principalmente em produtos cosméticos, dermatológicos, de higiene pessoal e de cuidado com a pele, a empresa tem como principais mercados os EUA, França, China, Alemanha e Brasil.

A L'Oréal apresentou as tendências da Figura 45.

Figura 45: Lista de tendências da L'Oréal no Roadmap

- Ponto zero
 - Aplicação
 - Estética - Hidratação
 - Processos
 - Processo II
 - Produto
 - Cosmético
- Curto prazo
 - Aplicação
 - Estética - Enrijecimento/
 - Preenchimento
 - Processos
 - Processo II
 - Produto
 - Cosmético
- Médio prazo
 - Produto
 - Cosmético

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® PowerPoint® 2013; 2019.

iv) **Longo prazo:** a empresa não foi encontrada em nenhum dos documentos analisados nesse estágio. Entretanto, isso não significa que ela não possa ser encontrada em documentos não avaliados – fora da amostragem total de 100 documentos analisados.

A análise da L'Oréal ao longo de seus estágios temporais mostrou um foco no uso de AH na produção de cosméticos e na área de estética, o que é coerente com a proposta da empresa. Afinal, durante mais de um século, a L'Oréal vem se dedicando ao desenvolvimento de produtos e tecnologias para o ramo da beleza.

A empresa promove elevados investimentos em Pesquisa e Inovação, a fim de se manter em um constante processo de inovação de suas formulações e ingredientes ativos, dessa forma contribuindo para a valorização dos produtos oferecidos, com padrões de referência no tratamento capilar e cutâneo.

A L'Oréal comercializa e desenvolve produtos, por exemplo, para o tratamento anti-envelhecimento, conhecidos pelo aumento de AH na pele, a partir do preenchimento de rugas, levando à recuperação da firmeza do rosto, a qual se perde gradativamente com a exposição solar sem proteção, poluição, além do envelhecimento natural gerado pela perda de colágeno.

6.5.1 Considerações finais sobre a análise horizontal

Foi possível notar que nenhuma das 3 (três) empresas destacadas apareceram no estágio temporal de longo prazo. Não obstante, esse resultado já era esperado, visto que o grupo contendo os principais *drivers* de uma análise de longo prazo normalmente é composto majoritariamente por universidades e instituições de pesquisa e fomento acadêmico, que realizam pesquisas de longo prazo mais frequentemente, quando em comparação com empresas.

Outrossim, dentro do imenso universo de documentos voltados para o tema de AH, apenas 100 foram analisados. Dessa forma, a amostragem utilizada não corresponde à informação mais completa sobre as pesquisas, porém resume de modo satisfatório o comportamento setorial, os principais *players* e as futuras tendências acerca do tema abordado.

7 ESTUDO DE CASO - ALLERGAN

O uso do AH tem se mostrado em constante expansão, saindo do universo da beleza para a medicina terapêutica. Algumas empresas apresentadas no *roadmap* do presente trabalho

fizeram e fazem parte dessa história, sendo muitas vezes pioneiras em descobertas de usos e propriedades do AH.

Uma empresa de grande valor, tanto no âmbito financeiro quanto na reputação perante o mercado, é a Allergan, que desde seus primórdios procurou promover novas alternativas para o mercado de estética mundial.

7.1 HISTÓRIA DA EMPRESA



A Allergan é uma empresa Irlandesa fundada em 1948 pelo farmacêutico Gavin S. Herbert que, junto ao químico Stanley Bly, criou um antialérgico de uso nasal. Essa nova droga foi nomeada Allergan.

Pelos próximos 22 anos, a empresa manteve seu foco em produtos oftalmológicos até que em 1970 se tornou uma empresa de capital aberto. Durante seus 71 anos, a empresa fez fusão com diversas outras empresas do setor, sendo a mais recente sua compra pela também americana AbbVie, anunciada em junho de 2019, formando uma das maiores empresas farmacêuticas do mundo (Business Insider, 2019).

Em torno de 1989 a empresa comprou uma companhia que havia recentemente criado uma nova substância para tratamento ocular chamada toxina botulínica tipo A, conhecida como Botox®, que logo teve sua aplicação para redução de rugas notada. A empresa, ainda que não intencionalmente, entrava no mercado da beleza.

Essa substância foi se tornando tão famosa e procurada que em 2015 as vendas do produto Botox® superaram as vendas do Viagra em mais de US\$200 milhões. A Allergan tornava-se, assim, uma referência em tratamentos estéticos, adicionando também implantes mamários, além de produtos voltados à saúde feminina em seu portfólio (Business Insider, 2019).

Em julho de 2018 a empresa anunciou um novo produto, JUVÉDERM® VOLITE, seu ácido hialurônico injetável. A marca JUVÉDERM® já possui diversos produtos, para diferentes objetivos (Allergan, 2019).

A empresa também conseguiu em 2019 a aprovação do uso do Botox® pediátrico para tratamento de doenças infanto-juvenis como espasticidade do membro inferior (Allergan, 2019).

No terceiro trimestre de 2019, a empresa obteve a receita líquida de US\$4,05 Bilhões, com um aumento de 3,6% no mesmo período do ano anterior (Allergan). É possível assim, notar que essa empresa segue crescendo no ramo, sendo inclusive citada por outras empresas como parceira comercial e tecnológica, como por exemplo, Phi Biomed e a Nanopharmaceuticals LLC (Phi Biomed, 2019; Nanopharmaceuticals, 2019).

7.2 ANÁLISE NO ROADMAP

Ao analisar o caminho da Allergan pelo *roadmap*, observa-se que o único estágio temporal do qual a mesma não fez parte é o Longo Prazo. Isso se deve ao fato de que, em grande parte dos casos, esses artigos não são publicados por empresas e sim por universidades ou institutos de pesquisa. Não obstante, a Allergan é uma empresa ativa no ramo, estando frequentemente presente nos outros 3 estágios do *roadmap* como indicado na Figura 46.

Figura 46: Lista de tendências da Allergan no Roadmap

- | | | |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ponto zero ○ Aplicação <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estética - Enrijecimento/Preenchimento ○ Processos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Processo II ○ Produto <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cosmético | <ul style="list-style-type: none"> • Curto prazo <u>Sozinha</u> ○ Aplicação <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estética – Hidratação ▪ Estética - Enrijecimento/Preenchimento ▪ Médica – Regeneração celular ▪ Médica - Enrijecimento/Preenchimento ○ Processos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Processo II ▪ Processo III ○ Produto <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cosmético ▪ Fármaco ○ Propriedade <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ligação <u>Parceria com a Aix
Marseille Université</u> ○ Tecnologia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melhoria de
Processo | <ul style="list-style-type: none"> • Médio prazo ○ Aplicação <ul style="list-style-type: none"> ▪ Estética - Enrijecimento/Preenchimento ○ Micro-organismo <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactéria não divulgada ○ Processos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Processo I ▪ Processo II ○ Produto <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biomaterial ▪ Cosmético ▪ Fármaco |
|---|--|---|

Fonte: Elaboração própria utilizando o Microsoft® PowerPoint® 2013; 2019.

No ponto zero, sua presença se deve aos seus processos de produção e produtos já existentes no mercado. No mercado brasileiro, os principais produtos relacionados ao AH ofertados pela empresa são, JUVÉDERM® e SURGIDERM®. O primeiro é uma linha

preenchedores com a tecnologia “*hyalacross*”, já o segundo é um produto que utiliza um processo chamado “Tecnologia 3D Matriz de Ácido Hialurônico”.

Ambos podem ser usados para tornar suaves as rugas moderadas a severas, sendo também possível seu uso para harmonização de lábios e outras regiões faciais. Esses preenchedores apresentam boa durabilidade e estabilidade, podendo proporcionar de 9 a 12 meses de manutenção das correções faciais.

Segundo o fabricante, os produtos da linha JUVÉDERM® contêm, ainda, lidocaína, que serve como anestésico, tornando a experiência menos incômoda para o paciente enquanto o SURGIDERM® se diferencia por sua compatibilidade com distintos produtos de AH. Assim, ele pode ser utilizado para retoque e preenchimento antes que um produto previamente utilizado seja biodegradado, independente de qual produto seja ou da marca. (Nordic, 2019)

No curto prazo, que se refere às patentes concedidas do USPTO, foram encontradas 14 patentes pertencentes à Allergan dentre as 100 analisadas. Nesse estágio, novos *drivers* foram adicionados, além dos já citados no ponto zero.

A empresa foi também vista em parceria com a francesa Aix Marseille Université em uma patente cuja taxonomia era direcionada à Tecnologia - Melhoria de processo.

No médio prazo, que se refere aos pedidos de patentes encontrados no *Patent Inspiration*, três dos 100 pedidos encontrados eram da Allergan. Nesse estágio temporal também foram encontradas taxonomias adicionais ao ponto zero e, em alguns casos, diferentes do curto prazo.

7.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE O ESTUDO DE CASO

Após a análise dos documentos e produtos analisados na formulação do *roadmap*, é possível entender a importância da empresa para o mercado estético. Pode-se compreender também, a razão para, mesmo após 71 anos, a empresa ainda manter-se ativa.

Segundo a empresa, seu início foi a partir de um produto para olhos, adicionando em seu portfólio compostos revolucionários como o Botox® e o AH de aplicação cosmético-estética. Destarte, é possível notar o quanto a empresa presa por inovação e procura atender às novas demandas e tendências insurgentes. Além disso, a capacidade da empresa de entender que seus produtos podem ter funcionalidades distintas daquelas inicialmente testada a ajudou a se manter nesse mercado.

O que espera-se da empresa Allergan, é que a mesma siga buscando novas alternativas de processos, produtos, tecnologias e aplicações para o AH. Ainda, o que se sabe é que a

empresa segue investindo em novas patentes fora do Brasil. Dentro do território nacional, no entanto, a Allergan possui apenas um pedido depositado em 2009, o qual foi arquivado perante o INPI.

Muito embora a empresa não faça investimentos em pedidos de patente no Brasil, possivelmente por questões estratégicas, a mesma segue em disponibilizar seus produtos em solo brasileiro. Sendo o Brasil um grande mercado consumidor de estética e beleza, que movimentou no ano de 2018 cerca de R\$47,5 bilhões, e com previsão de crescimento entre 1,5% a 2%, faz-se compreensível a entrada de produtos dessa empresa em solo brasileiro (Revista Exame, 2019).

De modo geral, a construção do *roadmap*, como vista neste estudo, proporciona uma ótima aproximação do panorama tecnológico de um determinado produto alvo, permitindo inclusive que se avaliem as empresas concorrentes isoladamente. Nesse sentido, a escolha da Allergan como objeto de estudo é primordial para oferecer a qualquer parte interessada uma visão precisa da possibilidade de se lançar produtos de AH no mercado brasileiro.

8 CONCLUSÕES

A partir do *roadmap* e dos depósitos de pedido de patente no Brasil é notável o interesse de universidades e empresas estrangeiras nas tecnologias envolvendo tratamentos estéticos, visto que o Brasil possui um dos maiores mercados do setor. Embora grandes polos tradicionais como Estados Unidos e Europa tenham sido identificados, surpreendentemente, observou-se o grande potencial emergente dos países asiáticos como China, Coreia do Sul e Japão. A China, particularmente, mostrou-se um importantíssimo *player* nos desenvolvimentos tecnológicos em longo prazo, apontando para uma possível mudança de referencial tecnológico.

Os bancos de dados utilizados forneceram o material necessário para a análise pretendida. Somado às três fontes de dados utilizadas, as taxonomias definidas se mostraram consistentes com a análise pretendida e os dados retirados das patentes e artigos permitiram identificar tecnologias e produtos referentes ao ácido hialurônico.

A metodologia de prospecção e os documentos estudados se mostraram, de forma qualitativa e quantitativa, consistentes com o objetivo de elaborar o *Roadmap* e identificar as tendências e capazes de mostrar quais empresas e instituições vêm mostrando maior interesse no tema abordado. Viu-se que empresas de grande renome, quais sejam, Allergan, Galderma, L’Oreal e Fidia Farmaceuti, seguem estudando o produto e criando novos produtos, processos e soluções com base no AH.

Nesse contexto, é visível a capacidade de desenvolvimento para processos biotecnológicos no Brasil, que possam gerar produtos de alta pureza e a preços mais acessíveis que os importados – fonte majoritária dos produtos estéticos consumidos nacionalmente.

Não só para o ramo estético, o ácido hialurônico mostrou-se ser um valioso insumo na produção de componentes médicos (*drug carriers*, *scaffolds* e marcadores biológicos) e fármacos. Alinhando sua ótima biocompatibilidade à sua capacidade diferenciada de ligação, percebeu-se ao longo do estudo que o AH é um aliado determinante no futuro dos tratamentos de câncer e osteoartrite.

Promissor em suas aplicações e rentável em sua comercialização, o ácido hialurônico é o futuro da estética de ponta e da medicina de alto padrão.

9 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para implantação em trabalhos futuros, sugere-se:

- Avaliar possíveis rotas biotecnológicas de obtenção do AH, em especial aquelas que são baseadas em bactérias aeróbias do gênero *Streptococcus* não-patogênicas, visando à redução dos gastos com biossegurança;
- Realizar avaliação econômica de implantação de um projeto piloto de geração bioquímica de AH;
- Propor e comparar opções de projeto para a produção, mediante teste utilizando-se diferentes micro-organismos e condições de operação, de modo a avaliar a eficiência do processo e a pureza do produto obtido;
- Estudar a viabilidade de utilização do AH produzido para aplicações estéticas de preenchimento e/ou cosméticas, uma vez que estas se mostraram serem as de maior interesse do mercado e, portanto, as de maior vantagem econômica.

REFERÊNCIAS

- [1] ALLERGAN. Allergan Brazil – Estética Médica. *Website* da empresa. Disponível em <<https://www.allergan.com.br/pt-br/products/what-we-treat/medical-aesthetics>>, Acesso em outubro de 2019.
- [2] AMPARO, K. K; 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, 2012.
- [3] ARMSTRONG, D.C.; COONEY, M.J.; JOHNS. M.R. **Growth and amino acid requirements of hyaluronic-acid-producing Streptococcus zooepidemicus**. *Applied Microbiology Biotechnology*, v. 47, p. 309–312, 1997.
- [4] ARMSTRONG, D.C.; JOHNS. M.R. **Culture conditions affect the molecular weight properties of hyaluronic acid produced by Streptococcus zooepidemicus**. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 63, n. 7, p. 2759–2764, 1997.
- [5] BALAZS, E.A. **Viscoelastic properties of hyaluronan and its therapeutic use**. In: GARG, H.G.; HALES, C.A. **Chemistry and biology of hyaluronan**. 1. ed. Oxford: Elsevier, 2004. p.415-455.
- [6] BAUMANN, L. **Dermatologia cosmética: princípios e práticas**. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.
- [7] BORGES, Elcio Ribeiro; MATIAS, Bernardo Fonseca. **Produção de ácido láctico a partir de açúcares oriundos da rota biotecnológica de aproveitamento de materiais lignocelulósicos**. Jornada de Iniciação Científica. UFRJ, *banner* de página única, 2019.
- [8] BORSCHIVER, S.; COELHO, K. M.; JESUS, A. O. C.; NUNES, S. B. **Radmap Tecnológico SISAL**. In: 5th International Symposium on Technological Innovation, v. 2, p. 111-121, 2014.
- [9] BORSCHIVER, S.; SILVA, A.L.R. **Technology Roadmap – Planejamento Estratégico para alinhar Mercado-Produto-Tecnologia**. Ed. Interciencia, 2016.120p.
- [10] BRASIL, 2004. **LEI Nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004**. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências.
- [11] BROWN, K. K., RUIZ, L. C., RINJ, I. **Ultrapure hyaluronic acid and method of making it**. United States Patent nº. 4,782,046, 1988.

- [12] CHONG, B.F.; BLANK, L. **Metabolic Engineering of Hyaluronic Acid Production**. The Department of Chemical Engineering, University of Queensland, St. Lucia, Australia, 1998.
- [13] CHONG, B.F.; BLANK, L.M.; MCLAUGHLIN, R.; NIELSEN, L.K. **Microbial hyaluronic acid production**. Applied Microbiology and Biotechnology, v. 66, n.4, p. 341-351, 2005.
- [14] COELHO, G. M. **Prospecção tecnológica: metodologias e experiências nacionais e internacionais**. Rio de Janeiro: INT, 2003.
- [15] COIMBRA, D.D.; URIBE, N.C.; OLIVEIRA, B. S. **“Quadralização facial” no processo do envelhecimento** - Surg Cosmet Dermatol 2014; 6(1):6571.
- [16] COSMETIC INNOVATION. **Galderma se tornará a maior empresa independente de dermatologia do mundo**. Editorial de 2019. Disponível em <<https://www.cosmeticinnovation.com.br/galderma-se-tornara-a-maior-empresa-independente-de-dermatologia-do-mundo/>> Acessado em outubro de 2019.
- [17] CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. **Eventos adversos do ácido hialurônico injetável** - Surg Cosmet Dermatol 2012;4(3):259-63.
- [18] DINO (Divulgador de Notícias). **Mercado de estética e beleza no Brasil segue em crescimento**. Revista Exame – Publicidade Corporativa, 2019. Disponível em <<https://exame.abril.com.br/negocios/dino/mercado-de-estetica-e-beleza-no-brasil-segue-em-crescimento/>>, Acessado em outubro de 2019.
- [19] ELLWOOD, D. C., EVANS, C. G. T., DUNN. G. M., MCINNES, N., YEO, R. G. **Production of hyaluronic acid**. United States Patent n.5,563,051. October 8,1996.
- [20] FALLACARA, A.; BALDINI, E.; MANFREDINI, S.; e VERTUANI, S. **Hyaluronic Acid in the Third Millennium**. Department of Life Sciences and Biotechnology. Universidade de Ferrara, 2018.
- [21] FERREIRA, N.R.; CAPOBIANCO, M.P. **Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial**. 2016.
- [22] FRASER, J.; LAURENT, T.; LAURENT, U. **Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover**. Journal of Internal Medicine, v. 242, p. 27-33, 1997.
- [23] GALDERMA. **Global Presence Brazil**. Website oficial da empresa. Disponível em <<https://www.galderma.com/brazil>> Acesso em outubro de 2019
- [24] GARBUGIO, A.F.; FERRARI, G.F. **Os benefícios do ácido hialurônico no envelhecimento facial**. Revista UNINGÁ Review, Paraná, v.2, n.4, p.25-36, out. 2010.

- [25] GIRISH, K.S.; KEMPARAJU, K. **The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview**. Life Sci. 2007, 80, 1921–1943.
- [26] GUETTA, OLIVIER; LEBRETO, PIERRE. AU2019203264A1 **HYALURONIC ACID-BASED FORMULATIONS**. Allergan, 2019.
- [27] HARDINGHAM, T. Solution properties of hyaluronan. In: GARG, H.G.; HALES, C.A. **Chemistry and biology of hyaluronan**. 1. ed. Oxford: Elsevier, 2004. p.1-19.
- [28] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL (OMPI) SME Guides and Manuals. Inventing the Future, 2003
- [29] KEDE, M. P. V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia estética**. São Paulo: Atheneu, 2004.
- [30] KIM, J., YOO, S., OH, D., KWEON, Y., PARK, D., LEE, C., GIL, G. **Selection of a Streptococcus equi mutant and optimization of culture conditions for the production of high molecular weight hyaluronic acid**. Enzyme and Microbial Technology, v.19, p.440-445, 1996.
- [31] KNOPF-MARQUES, H.; PRAVDA, M.; WOLFOVA, L.; VELEBNY, V.; SCHAAF, P.; VRANA, N.E.; LAVALLE, P. **Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Coating and Delivery Systems: Applications in Tissue Engineering, Regenerative Medicine and Immunomodulation**. Adv. Healthc. Mater. 2016, 5, 2841–2855.
- [32] LEBRETON, PIERRE. EP3545979A1 **HYALURONIC ACID-BASED GELS INCLUDING ANESTHETIC AGENTS**. Allergan, 2019.
- [33] LIMA, C.C.; MACHADO, A.R.S.R.; MARSON, R.F. **A utilização de implantes faciais a base de ácido hialurônico**. Revista Conexão Eletrônica, Mato Grosso do Sul, v.13, n.1, 2016.
- [34] LIU FUTIAN; MANESIS NICHOLAS J; NJIKANG GABRIEL N; PALIWAL SUMIT; YU XIAOJIE AU2019203660A1 **DERMAL FILLER COMPOSITIONS FOR FINE LINE TREATMENT**. Allergan, 2019.
- [35] LIU, Riu; HU, Chuan; YANG, Yuanyuan; ZHANG, Jingqing; GAO, Huile. **Theranostic nanoparticles with tumor-specific enzyme-triggered size reduction and drug release to perform photothermal therapy for breast cancer treatment**. Acta Pharmaceutica Sinica B. v.9, n.2, p.410-420, 2019.
- [36] MACEDO, A. C. **ESTUDO DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO POR FERMENTAÇÃO DE Streptococcus zooepidemicus EM SUBSTRATO DE CAJU (Anacardium occidentale L.)**. 2006. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2006. (Dissertação de Mestrado).

- [37] MARCELLIN, E.; CHEN, W.; NIELSEN, L. K. **Microbial hyaluronic acid biosynthesis**. Microbial Production of Biopolymers Edited by: Rehm BHA. Caister Academic Press; p. 163-180; 2009.
- [38] MOHAMED, Theron. **Abbvie is buying Botox-maker Allergan in a \$63 billion pharma mega-deal**. Markets Insider, 2019. Disponível em <<https://markets.businessinsider.com/news/stocks/abbvie-is-buying-allergan-in-63-billion-pharma-mega-deal-2019-6-1028304999>>, Acessado em outubro de 2019.
- [39] MOREIRA, Assis. Grupo suíço já é o maior concorrente da dona do Botox. Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Alanac), 2014. Disponível em <http://www.alanac.org.br/noticias-setor.php?id_noticia=114>, Acessado em outubro de 2019.
- [40] MONTEIRO, E. O.; PARADA, M. O. B. **Preenchimentos faciais parte um - RBM Jul 10 V 67 Especial Dermatologia**.
- [41] MORAES, Bruna R. de; BONAMI, Janaina A.; ROMUALDO, L. **Ácido Hialurônico dentro da área de estética e cosmética**. Revista Saúde em Foco, 9ª edição, p. 556-558. São Paulo, 2017.
- [42] NIMROD, A.; GREENMAM, B.; KANNER, D.; MOSHE, B. AND LANDSBERG, Y. **Method of producing high molecular weight sodium hyalluronate by fermentation of streptococcus**. United State Patent: 4,780,414, 1988.
- [43] OGRODOWSKI, C.S. **Produção de ácido hialurônico por Streptococcus: estudo da fermentação de caracterização do produto**. 2006. 103p. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2006. (Tese de Doutorado).
- [44] Oliveira, M. G., Freitas, J. S., Fleury, A. L., Rozenfeld, H., Phaal, R., Probert, D., ; Cheng, L. C. (2012). **Roadmapping: uma abordagem estratégica para o gerenciamento da inovação em produtos, serviços e tecnologias**. Rio de Janeiro: Elsevier.
- [45] PAVANI, A.A.; FERNANDES, T.R.L. **Plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento cutâneo facial: uma revisão de literatura**. Revista UNINGÁ Review, Paraná, v.29, n.1, p.227- 236, 2017.
- [46] PEREIRA, K.P.; DELAY, C.E. **Ácido hialurônico na hidratação facial**. 2017.
- [47] PHAAL, R.; FARRUKH, C.J.P.; PROBERT, D.R. **Characterisation of technology roadmaps: purpose and format**, Management of Engineering and Technology. PICMET, Portland, p. 367-374, 2001

- [48] RAMSEY, Lydia. **How Allergan went from a tiny Los Angeles eye care company to the biggest takeover target of 2015**. Business Insider, 2015. Disponível em <<https://www.businessinsider.com/allergan-history-since-1948-founding-2015-11#pfizer-also-gets-allergans-best-selling-botox-which-generated-over-2-billion-in-sales-last-year-17>>, Acessado em outubro de 2019.
- [49] SCHIRALDI C., GATTA A. La, ROSA M. de. **Biotechnological Production and Application of Hyaluronan. Biopolymers**. 2010. p. 387–412.
- [50] SCOPUS. **Scopus Content Coverage Guide**. Disponível em <https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/0007/69451/scopus_content_coverage_guide.pdf>. Acesso em: 25 de agosto de 2019.
- [51] SHIMOJO, A. A. M. **Modificações Químicas do Ácido Hialurônico para a Produção de Géis Reticulados e de Fosfolipídios Derivatizados**. 2011. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2011. Dissertação de Mestrado.
- [52] SILVA, R.M.; ANDREATA, M.F.G. **Rejuvenescimento facial: a eficácia da radiofrequência associada à vitamina C**. Revista Maiêutica, Santa Catarina, v.1, n.1, p. 55-73, 2017.
- [53] TAMURA, B. M. **Topografia facial das áreas de injeção de preenchedores e seus riscos - Surg Cosmet Dermatol 2013;5(3):2348**.
- [54] TEIXEIRA, L. P. **Prospecção Tecnológica: importância, métodos e experiências da Embrapa Cerrados**. p. 34, 2013.
- [55] TLAPAK-SIMMONS, V. L.; BARON, C. A.; WEIGEL, P. H. **Characterization of the purified hyaluronan synthase from Streptococcus equisimilis**. Biochemistry. v. 43, p. 9234-9242, 2004.
- [56] Transparency Market Research. **Global Hyaluronic Acid Products Market Driven by High Demand for Anti-ageing Products, to Reach US\$9.85 bn by 2019**. Acesso em: 04 de abril de 2019. Disponível em: <http://www.transparencymarketresearch.com/press-release/global-hyaluronic-acid-products-market.htm>
- [57] UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE. **Manual of Patent Examining Procedure**, cap. 1100, seq. 1120, 2015. Disponível em: <<http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s1120.html>>. Acesso em: 25 de agosto de 2019.
- [58] VAN EPPS, DENNIS EP3545979A1 **COMPOSITIONS AND METHODS FOR TISSUE FILLING AND REGENERATION**. Allergan, 2019.

- [59] YAMADA, T., KAWASAKI, T., **Microbial Synthesis of Hyaluronan and Chitin: New Approaches**. J. Biosci. Bioeng., Vol. 99, 521-528 , 2005.
- [60] ZERBINATI, NICOLA. WO2019130359A1 **METHOD TO PREPARE FILLER WITH A HYALURONIC ACID BASE COMPRISING A NEUTRALIZATION STEP**. Matex Lab., 2019.
- [61] ZERBINATI, NICOLA. WO2019130358A1 **METHOD TO PREPARE A FILLER WITH A HYALURONIC ACID BASE**. Matex Lab. 2019.
- [62] ZERBINATI, NICOLA. WO2019130357A1 **METHOD TO PREPARE A FILLER WITH A HYALURONIC ACID BASE USING SPECIFIC CROSSLINKING AGENTS**. Matex Lab. 2019.
- [63] ZERBINATI, NICOLA. WO2019130360A1 **METHOD TO PREPARE FILLER WITH A HYALURONIC ACID BASE COMPRISING A NEUTRALIZATION STEP**. Matex Lab. 2019.