UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ECONOMIA, ADMINISTRAÇÃO E CONTABILIDADE DE
RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE ADMINISTRAÇÃO DE ORGANIZAÇÕES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ADMINISTRAÇÃO DAS ORGANIZAÇÕES

FERNANDA GISELE BASSO

Mapeamento de tendências tecnológicas: uma análise a partir do esforço tecnológico na indústria farmacêutica

Orientadora: Profa. Dra. Geciane Silveira Porto
Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Kannebley Júnior

RIBEIRÃO PRETO

2019

Prof. Dr. Vahan Agopyan
Reitor da Universidade de São Paulo

Prof. Dr. André Lucirton Costa
Diretor da Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto

Prof. Dr. Jorge Henrique Caldeira de Oliveira
Chefe do Departamento de Administração de Organizações

FERNANDA GISELE BASSO

Mapeamento de tendências tecnológicas: uma análise a partir do esforço tecnológico na indústria farmacêutica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Administração das Organizações da Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Profa. Dra. Geciane Silveira Porto
Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Kannebley Júnior

RIBEIRÃO PRETO

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Basso, Fernanda Gisele

Mapeamento de tendências tecnológicas: uma análise a partir do esforço tecnológico na indústria farmacêutica

Ribeirão Preto, 2019. 262p.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto (FEARP) – Universidade de São Paulo (USP).

Área de Concentração: Administração de Organizações

Orientadora: Geciane Silveira Porto

1. Rotas tecnológicas. 2. Prospecção de tecnologias. 3. Inovação na indústria farmacêutica. 4. Análise de redes sociais dinâmicas.

“Versão Corrigida. A original encontra-se disponível na FEA-RP/USP”

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não poderia ser terminado sem a ajuda de diversas pessoas às quais presto minha homenagem:

Aos meus pais Paulo e Meiri e irmãs Ana Paula, Pricila e Camila e toda minha família pelo incentivo em todos os momentos da minha vida. Muitos foram os momentos em que não estive presente e ainda assim tive todo o suporte e carinho nos momentos que precisei. As vezes tive dúvidas se o caminho que escolhi não seria muito mesquinho, até que minha mãe me disse que só eu poderia abrir mão de muitas coisas para construir meu próprio caminho e então eu tive forças para prosseguir.

A minha orientadora Geciane Silveira Porto, não somente pela excelente orientação, mas também pela amizade que se iniciou e pelo aprendizado fora do contexto acadêmico. Dentre as muitas pessoas e professores que passaram ao longo da minha vida, nenhuma conseguiu ver com tamanha rapidez a minha vontade e capacidade. Não posso deixar de agradecer-la também por me indicar um super co-orientador Prof. Sergio Kannebley Jr.

Aos amigos do INGTEC que sem saber foram essenciais para que esse trabalho pudesse ser realizado e finalizado. Obrigado por me inspirar todos os dias. Obrigado por me desafiar todos os dias.

À família FEA isso não seria possível sem vocês. Obrigada pela companhia dentro e fora das salinhas de estudo!! Obrigada Lu e Tia Claire por serem as melhores colegas de casa que alguém poderia querer!! To MIT family thanks to support me!!

Aos companheiros de todas as horas Carlinha, Franciellen, Raíssa, Débora, Gabi, Sol, Mari, Amanda e Tassi. Obrigado por, assim como minha família entender meus sumiços e reaparecimentos do nada!!

A todos os professores, colegas e funcionários do PPGAIO, da USP/RP e em especial do IEA-RP, que ajudaram de forma direta e indireta na conclusão deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Não apenas pratique sua arte, mas force o seu caminho em seus segredos, pois o conhecimento pode elevar o homem ao Divino.”

Ludwing Van Beethoven

RESUMO

BASSO, Fernanda Gisele. **Mapeamento de tendências tecnológicas: uma análise a partir do esforço tecnológico na indústria farmacêutica.** 2019. 262p. Tese (Doutorado em Administração das Organizações) - Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

O desenvolvimento tecnológico demanda das organizações alto investimento, que exigem técnicas para identificar caminhos que são tendência dentro de sua área de atuação. Nessa perspectiva, identificar os principais concorrentes e possíveis parceiros pode ajudar a reduzir o risco, especialmente em setores de tecnologia intensiva. A indústria farmacêutica, devido à sua intensidade tecnológica, busca constantemente informações que indiquem o melhor caminho de crescimento e desenvolvimento futuro, o que gera a necessidade de estudos de previsão tecnológica. Assim esse trabalho tem como objetivo geral de identificar a evolução das trajetórias tecnológicas resultantes do esforço de P&D&I das 20 maiores indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de tecnologias que resultaram em depósitos de patentes. Para atender a esse objetivo, esta pesquisa utilizou como base metodológica a análise de redes sociais para mapear as rotas tecnológicas e identificar as inovações que compõem a fronteira tecnológica desse setor, a partir de citações de patentes. Em concomitância foi investigado os principais players dessas tecnologias emergentes e quais as estratégias utilizadas para alcançar esses desenvolvimentos tecnológicos. Houve ainda a utilização da análise de redes sociais dinâmicas a fim de apresentar a evolução ocorrida neste setor. Por fim num intuito de identificar a inserção dessas tecnologias emergentes no mercado, avaliou-se os estágios dos estudos clínicos. Assim observa-se que o setor farmacêutico é dinâmico tanto no desenvolvimento das tecnologias, como na formação do mercado.

Palavras-Chave: Rotas tecnológicas. Prospecção de tecnologias. Inovação na indústria farmacêutica. Análise de redes sociais dinâmicas.

ABSTRACT

BASSO, Fernanda Gisele. **Technological Trends Mapping: An analysis from the technological effort in the pharmaceutical industry.** 2019. 262p. Thesis (Doctorate in Business Administration) - Ribeirão Preto Faculty of Economics, Administration and Accounting, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Technological development demand high investment organizations, which require techniques to identify paths that are trend within its operating area. From this perspective, identifying key competitors and potential partners can help reduce risk, especially in technology-intensive industries. The pharmaceutical industry, because of its technological intensity, constantly seek information that indicates the best path of growth and future development, which generate the need for technological forecasting studies. Thus, this work has the general objective of identifying the evolution of technological trajectories resulting from the R & D & I efforts of the 20 largest pharmaceutical industries in the development of technologies that resulted in patent filings. To meet this objective, this research used as a methodological basis the analysis of social networks to map the technological routes and identify the innovations that make up the technological frontier of this sector, based on patent citations. At the same time, the main players of these emerging technologies were investigated, and the strategies used to achieve these technological developments. There was also the use of analysis of dynamic social networks in order to present the evolution occurred in this sector. Finally, in order to identify the insertion of these emerging technologies in the market, the stages of clinical studies were evaluated. Thus, it can be observed that the pharmaceutical sector is dynamic both in the development of technologies and in the formation of the market.

Keywords: Technological Routes. Technological Forecasting. Innovation in the Pharmaceutical Industry. Dynamic Social Network Analysis (DSNA).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ranking dos gastos em P&D&I das indústrias mundiais nos últimos anos.	46
Figura 2: Modelo da Pesquisa.	55
Figura 3: Exemplo da construção da tabela de arestas.	57
Figura 4: Exemplo para a construção da planilha de nós dinâmicos.	57
Figura 5: Representação da rede dinâmica dos IPCs.	72
Figura 6: Os IPCs no ano inicial (1997).	74
Figura 7: O aparecimento de proteínas receptoras (1999).	75
Figura 8: Predominância de compostos heterocíclicos (2004).	76
Figura 9: Período final e a intensificação de novas áreas tecnológicas (2017).	77
Figura 10: Rede geral de citações, com os 10 principais cluster.	84
Figura 11: Rota tecnológica do sistema imunológico.	87
Figura 12: Rota tecnológica de dispositivos para administração de fármacos.	91
Figura 13: Rota tecnológica voltada para doenças vasculares, cardíacas e diabetes.	95
Figura 14: RT de compostos para inibir a Lp-PLA2.	98
Figura 15: Tecnologias relacionadas a infecções.	101
Figura 16: Rota tecnológica de tratamentos imunológicos para doenças infectocontagiosas.	104
Figura 17: RT da atuação dos anticorpos monoclonais no tratamento de câncer e tumor.	107
Figura 18: RT culminando em tecnologia CAR-T.	110
Figura 19: RT para inibir a tirosina quinase.	113
Figura 20: RT de tratamento da obesidade e outras doenças relacionadas.	116
Figura 21: Rede Completa da Pfizer.	127
Figura 22: Rota tecnológica de anticorpos.	130
Figura 23: Rota tecnológica para tratamento de câncer.	133
Figura 24: Rota tecnológica para a atuação dos opioides.	136
Figura 25: Rota tecnológica para vacinas antibacteriais.	140
Figura 26: Rota tecnológica para tratamento da dor.	143
Figura 27: Rota tecnológica de anticorpos monoclonais.	146
Figura 28: Rota tecnológica de dislipidemia.	149
Figura 29: Rota tecnológica para tratamento de Alzheimer.	152
Figura 30: Rota tecnológica voltada para a inibição da proteína quinase.	155
Figura 31: Rota tecnológica de disfunção erétil e nefropatia diabética.	157

Figura 32: A rede geral da Roche.....	166
Figura 33: RT de Biossensores.....	168
Figura 34: RT de dispositivos de administração de fluidos medicamentosos.....	172
Figura 35: RT de tratamentos imunológico para câncer.....	175
Figura 36: RT de métodos de diagnósticos para vírus.....	178
Figura 37: RT de métodos de diagnósticos para câncer.	178
Figura 38: RT de mutação do câncer e terapias gênicas.....	181
Figura 39: RT de anticorpos monoclonais.....	185
Figura 40: RT de diagnósticos preditivos para câncer.	188
Figura 41: RT de anticorpos monoclonais.....	191
Figura 42: RT de anticorpos.	194
Figura 43: RT de conjugados de oligonucleotídeos.	197
Figura 44: Rede geral da Novartis.....	207
Figura 45: RT de antagonistas da miostatina.	210
Figura 46: RT de edição de genes de bactérias até o CRISPR.	214
Figura 47: RT de dispositivos oftalmológicos.....	217
Figura 48: RT de CAR-T.....	221
Figura 49: RT de tecnologias para produtos oftalmológicos.....	225
Figura 50: RT de terapias combinatórias.....	228
Figura 51: RT de dispositivos para monitorar pressão intraocular.....	230
Figura 52: RT de instrumentos para cirurgia ocular.....	232
Figura 53: RT de tratamentos para síndromes metabólicas.....	235
Figura 54: RT de tratamentos para câncer.....	238

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Depósito de patentes farmacêuticas desde 2010.	48
Gráfico 2: Distribuição dos depósitos ao longo dos anos.....	80
Gráfico 3: Distribuição ano a ano.....	123
Gráfico 4: Distribuição temporal e tendência no depósito de patentes.	162
Gráfico 5: INPADOCS por ano de depósito.	203

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Etapas previstas para análise de patentes.	31
Quadro 2: Os agrupamentos das “famílias” de estudos de prospecção.	37
Quadro 3: Ranking de Vendas e gastos em P&D&I da Indústrias Farmacêuticas em 2018.	53
Quadro 4: Características presentes nas patentes das rotas tecnológicas.	60
Quadro 5: As áreas tecnológicas do setor.	80
Quadro 6: Patentes da RT do sistema imunológico.	87
Quadro 7: Patentes de dispositivos de entrega de insulina.	91
Quadro 8: As patentes pertencentes à RT de doenças vasculares.	95
Quadro 9: Patentes da RT para inibição da Lp-PLA2.	99
Quadro 10: Tecnologias pertencentes à RT relacionadas a infecções.	101
Quadro 11: RT de imunologia para doenças infectocontagiosas.	104
Quadro 12: Patentes da RT de anticorpos monoclonais para tratamento de câncer e tumor.	107
Quadro 13: Patentes da evolução para tecnologia CAR-T.	110
Quadro 14: Patentes para inibição da tirosina quinase.	114
Quadro 15: Patentes voltadas ao tratamento da obesidade e outras doenças relacionadas.	116
Quadro 16: As principais áreas tecnológicas do portfólio de patentes da Pfizer.	123
Quadro 17: Patentes que compõem a rota de anticorpos.	130
Quadro 18: Patentes presentes na rota para tratamentos de câncer.	134
Quadro 19: Patentes que compõe a rota tecnológica de opioides.	136
Quadro 20: Patentes presentes na rota tecnológica de vacinas antibacteriais.	140
Quadro 21: Patentes para o tratamento da dor.	143
Quadro 22: Patentes do desenvolvimento de anticorpos monoclonais.	146
Quadro 23: Patentes presentes na rota tecnológica de dislipidemia.	149
Quadro 24: Patentes presentes na rota voltada para tratamento de Alzheimer.	152
Quadro 25: Rota Tecnológica de inibição da proteína quinase.	155
Quadro 26: Patentes presentes na rota tecnológica de disfunção erétil e nefropatia diabética.	157
Quadro 27: Resumo das informações apresentadas sobre a PFIZER.	159
Quadro 28: Abrangência das áreas tecnológicas dos IPCs da Roche.	162
Quadro 29: Patentes referentes à tecnologia de Biossensores.	168
Quadro 30: Patentes de dispositivos de administração de fluidos medicamentosos.	172
Quadro 31: Patentes da RT de tratamentos imunológico para câncer.	175

Quadro 32: Patentes referentes a RT de métodos de diagnósticos para vírus.	179
Quadro 33: Patentes da RT de métodos de diagnósticos para câncer.	179
Quadro 34: Patentes da RT de mutação do câncer e terapias gênicas.	181
Quadro 35: Patentes relacionadas à anticorpos monoclonais.	186
Quadro 36: As patentes de diagnóstico preditivo para câncer.	188
Quadro 37: Patentes referentes a RT de anticorpos monoclonais.	191
Quadro 38: Patentes da RT de anticorpos.	194
Quadro 39: Patentes de conjugados de oligonucleotídeos	197
Quadro 40: Resumo das informações referentes as RTs da Roche.	199
Quadro 41: Áreas Tecnológicas mais relevantes.	204
Quadro 42: Patentes presentes na RT de antagonistas da miostatina.	210
Quadro 43: Patentes que configuram a edição de genes de bactérias até o CRISPR.	214
Quadro 44: Patente da RT de dispositivos oftalmológicos.	217
Quadro 45: Patentes referentes a RT de CAR-T.	222
Quadro 46: Patentes presentes na RT de tecnologias para produtos oftalmológicos.	225
Quadro 47: Patentes referente a RT de terapias combinatórias.	228
Quadro 48: Patentes referentes a RT de dispositivos para monitorar pressão intraocular.	230
Quadro 49: Patentes referentes a instrumentos de cirurgias oculares.	232
Quadro 50: Patentes de RT de tratamentos para síndromes metabólicas.	235
Quadro 51: Patentes referentes a RT de tratamentos para câncer.	238
Quadro 52: Quadro resumo sobre as informações avaliadas nas RTs da Novartis.	240

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados gerais dos IPCs.	62
Tabela 2: Métricas da Rede de IPCs.....	64
Tabela 3: Avaliação de métricas dos principais IPCs do Setor Farmacêutico.	66
Tabela 4: Dados gerais das principais arestas.	69
Tabela 5: Países alvo do depósito de patentes do setor farmacêutico.	79
Tabela 6: Métricas de Rede Geral do Setor Farmaceutico.	81
Tabela 7: Patentes com maior centralidade de intermediação.....	82
Tabela 8: Nós com a maior excentricidade na rede.....	83
Tabela 9: Dados gerais dos clusters.....	84
Tabela 10: Distribuição geográfica dos depósitos de patentes.	122
Tabela 11: Métricas gerais da rede da Pfizer.....	124
Tabela 12: Estatísticas de rede hierarquizadas a partir da centralidade de intermediação.	125
Tabela 13: Estatísticas de rede hierarquizadas a partir da excentricidade.....	126
Tabela 14: Dados gerais dos Clusters.....	127
Tabela 15: Países prioritários no deposito de patentes da Roche.	161
Tabela 16: Métricas de Rede Geral da Roche.	164
Tabela 17: A centralidade de intermediação na rede da Roche.....	164
Tabela 18: A excentricidade de conexão entre os nós.....	165
Tabela 19: Dados gerais dos Clusters.....	166
Tabela 20: Países de Depósito.	202
Tabela 21: Métricas de Rede Geral da Novartis.....	205
Tabela 22: Métricas dos principais nós de acordo com a Centralidade de Intermediação.....	206
Tabela 23: Métricas dos principais nós de acordo com a Excentricidade.....	206
Tabela 24: Dados gerais dos clusters.....	208

LISTA DE ABREVIATURAS

ARS- Análise de Redes Sociais
ARSD- Análise de Redes Sociais Dinâmicas
CIA- Análise de Impacto Cruzado
DI- Desenho Industrial
DWPI- Informações Derwent
F&A- Fusões e Aquisições
GKPM- Genetic Knowledge Persistence Measure
HT- Hélice Tripla
IA- Inovação Aberta
INPADOC- Centro Internacional de Documentação Patentária
IPC- International Patent Classification
MA- Análise da Morfologia
MU- Modelo de Utilidade
NPPC- Node Pairs Projection Count
OCDE- Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico
P&D- Pesquisa e Desenvolvimento
P&D&I- Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação
PCT- Patent Cooperation Treaty
PI- Patente de Invenção
RT- Rotas Tecnológicas
SIT- Setores Intensivos em Tecnologia
SPC- Search Path Count
SPLC- Search Path Link Count
SPNP- Search Path Node Pair

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1 A Inovação Tecnológica.....	23
2.2 A Propriedade Industrial	29
2.3 Análise de Redes Sociais.....	32
2.4 Prospeção Tecnológica.....	34
2.4.1A PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E A UTILIZAÇÃO DA ARS E PATENTES.....	40
2.5 A Inovação na Perspectiva da Indústria Farmacêutica	45
3 ASPECTOS METODOLÓGICOS	51
3.1 Tipo de pesquisa.....	51
3.2 Perguntas de Pesquisa	51
3.3 Universo e Amostra do Estudo	52
3.4 Definição dos Termos e Variáveis Utilizadas na Pesquisa.....	53
3.5 Modelo de Pesquisa	54
3.6 Método de Coleta de Dados e Construção das Redes.....	55
3.6.1 CONSTRUÇÃO DA REDE DINÂMICA DE IPCS.....	56
3.7 Análise dos Dados	58
4 ANÁLISE DOS DADOS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	62
4.1 Avaliação dinâmica dos IPCs do setor.....	62
4. 2 Setor Farmacêutico: A representatividade tecnológica das 20 maiores empresas.	78
4.2.1 A REDE DE CITAÇÃO E AS PRINCIPAIS ROTAS TECNOLÓGICAS.....	81
4.2.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DO SETOR	117
4.3 Pfizer	121
4.3.1 APRESENTAÇÃO DAS ROTAS TECNOLÓGICAS	124
4.3.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DA PFIZER.....	158

4.4 Hoffmann La Roche (Roche)	160
4.4.1 ANÁLISE DAS ROTAS TECNOLÓGICAS DA ROCHE	163
4.4.2 Discussão dos Resultados da Roche	198
4.5 Novartis	202
4.5.1 ANÁLISE DAS ROTAS TECNOLÓGICAS DA NOVARTIS	204
4.5.2 Discussão dos Resultados da Novartis	239
5 Considerações Finais e Limitações do Estudo	242
referencias	246

1 INTRODUÇÃO

A capacidade de inovação das empresas, no contexto econômico mundial, desloca-se crescentemente para os fatores intangíveis como a tecnologia e o conhecimento, uma vez que estes ativos mantêm as organizações em constante mudança e auxiliam na adaptação a mercados instáveis (Cyrino & Barcellos, 2006). Nesse sentido, a capacidade de criação de novos conhecimentos se constitui em uma importante vantagem competitiva e depende em grande parte da exploração da diversidade de competências complementares que podem ser utilizadas, dentro e fora da organização (Quandt, 2012). Ou seja, a inovação é um processo multidimensional, associado à convergência de conhecimentos complementares, processos de interação e mecanismos de apoio à cooperação em contextos específicos.

Dentre as estratégias utilizadas pelas empresas, para complementar a pesquisa e desenvolvimento (P&D), as fusões e aquisições (F&A) (Cefis & Marsili, 2018), têm sido adotadas em setores de forte concorrência ou quando o fator tempo é crucial. Os estudos desenvolvidos a fim de entender esse processo identificaram que há muitos fatores que levam as empresas a realizarem fusão e aquisição, dentre os principais a busca por conhecimento e a capacidade tecnológica (Rossi, Tarba & Raviv, 2013).

Outra abordagem utilizada pelas empresas é a busca de parcerias, consideradas fundamentais para o desenvolvimento de tecnologias e subsequente conquista do mercado, contribuindo para a criação de valor e complementaridade de recursos (Costa & Porto, 2013). Diversos autores reconhecem que empresas que estabelecem parcerias tem melhor desempenho em termos de inovação (Breschi & Malerba, 2005; Edquist, 2011; Chen & Lin, 2017).

O desenvolvimento de uma nova tecnologia ou a otimização de tecnologias existentes são alguns dos problemas mais desafiadores da equipe de P&D de uma organização (Slocum & Lundberg, 2001). Desta forma, estudos em prospecção tecnológica que possam vir a apresentar um diferencial competitivo, passarão a ser fundamentais para as empresas que tem por objetivo estratégico manterem a liderança tecnológica, além de facilitar a identificação de possíveis parcerias, principais concorrentes e possíveis aquisições ao buscarem novos desenvolvimentos.

As modificações tecnológicas que a inovação traz para a organização devem ser planejadas e controladas pelos seus gestores, o que leva à necessidade de delinear estratégias que maximizam utilização dos recursos tecnológicos, evitando os desperdícios (Ford, 1989). Dentre as ferramentas disponíveis a prospecção tecnológica constitui-se em um mecanismo de

antecipação de tendências futuras. Um processo sistemático de descrever o surgimento, recursos utilizados ou impactos de uma tecnologia em algum momento no futuro (Porter et al., 2004).

O desenvolvimento tecnológico é seletivo, uma vez que apenas uma pequena fração dos possíveis rumos de uma tecnologia se concretizam (Verspagen, 2007). O conhecimento de quais tecnologias terão maior chance de se desenvolver, pode contribuir com a orientação de políticas públicas, decisões de investimento privado e redução nos custos de geração de tecnologias (Benson & Magee, 2014).

Neste cenário, as patentes são utilizadas para medir o desempenho de inovação, pois acredita-se que a empresa que solicitou patente é capaz de desenvolver inovações disruptivas (Corte, 2014). Apesar do ineditismo das patentes, muitas invenções necessitam de conhecimentos prévios para seu desenvolvimento, o que torna possível determinar o processo cumulativo das mudanças tecnológicas, utilizando as citações realizadas pelas mesmas (Griliches, 1990). A análise das patentes permite ainda, monitorar áreas de atuação, os fluxos tecnológicos dos principais players no mercado e sua representatividade no processo de construção do conhecimento, a partir das indicações dos IPC (international patente classification) e d titularidade. Assim, portfólios de patentes podem fornecer informações úteis para pesquisas sobre inovação, bem como a sua apropriabilidade.

Essas tendências de inovações e invenções podem ser avaliadas a partir de rotas tecnológicas (RT), que indicam qual o direcionamento do desenvolvimento da tecnologia construída por um conjunto maior ou menor de organizações (Porto, Kannebley Jr., Baroni & Romano, 2012). Essas rotas são passíveis de estudo utilizando as citações de patentes, consideradas um fluxo de conhecimento e caminho evolutivo sequencial (Park & Magee, 2017), que visa indicar tecnologias promissoras. A identificação de tecnologias promissoras a partir do estudo de patentes, pode acrescentar informações acerca da continuidade do desenvolvimento da invenção.

Dentre os setores de uso intensivo de tecnologia e elevado investimento em inovação está a indústria farmacêutica, com mais de 80% das informações técnicas protegidas por patentes. Seja pela implantação de legislações mais rigorosas ou pela resistência que as doenças adquirem com o passar dos anos, as inovações no setor farmacêutico se tornam cada vez mais difíceis de serem alcançadas, exigindo a necessidade contínua de pesquisa, desenvolvimento e inovação (P&D&I) com maiores investimentos financeiros.

A indústria farmacêutica sofreu impulso em seu desenvolvimento a partir de 2006, já que a internacionalização dos gastos com P&D foi mais intensa do que em toda sua história,

devido a integração de outras cadeias produtivas a seus produtos, por meio de fusões e aquisições (Hu et al., 2015). Em termos globais, nos últimos anos, as grandes indústrias americanas e europeias mantêm-se em destaque mundial na criação de novas drogas e na incorporação de novas tecnologias. Porém, os países emergentes como China, Índia e Coréia do Sul têm intensificado os gastos em inovação para a área (Hu et al., 2013).

No caso dos medicamentos tem-se as etapas de estudos clínicos, um conjunto de procedimentos de investigação realizados para permitir que dados de segurança e eficácia sejam avaliados (ANVISA, 2019). Pode-se avaliar o interesse das organizações em determinadas terapias e a capacidade comercial que essas tecnologias possuem.

Ao avaliar as patentes no momento do depósito e complementar informações sobre a evolução da tecnologia e as mudanças referentes a composição do mercado, apoia-se na ideia de que as interações entre os atores nas redes de negócios influenciam fortemente a evolução da tecnologia e vice-versa (Kaplan & Tripsas, 2008). Desta forma, esta pesquisa deverá trazer contribuições para área voltada à identificação de tendências tecnológicas em indústrias intensivas em tecnologia e sua dinamicidade e para tal analisará as 20 principais indústrias farmacêuticas, segundo o relatório Strategy& (2019).

Os estudos em trajetórias tecnológicas voltados ao setor de medicamentos e tratamentos médicos, em geral, são direcionados para áreas tecnológicas emergentes, como anticorpos monoclonais (Pereira et al, 2019), fator VIII recombinante (Pereira, Picanco-Castro, Covas & Porto, 2018) e artéria coronária (Mina, Ramlogan, Tampubolon & Metcalfe, 2007); casos de empresas do setor (Cocia, 2015) e avaliando mais de um setor, como tecnologia da informação e biotecnologia (Kim & Lee, 2017). Há ainda estudos que identificam como redes de conhecimento afetam a evolução tecnológica utilizando citação de patentes e/ou referências bibliográficas (Dunlap, Marion & Friar, 2014; Cantner & Rake, 2014). Estes estudos buscam provar a eficácia de novas metodologias e apesar de identificarem aspectos relevantes para o desenvolvimento tecnológico, propiciam uma visão limitada, já que restringem a observação de relações e o desenvolvimento das trajetórias dentro de determinadas áreas tecnológicas, o que torna mais viável a identificação de continuidade.

Este estudo trata da questão da prospecção tecnológica explorando as organizações referências do setor farmacêutico. Busca-se avaliar, além das tendências tecnológicas, as relações entre elas. Analisa-se também a dinâmica do setor no que tange às suas organizações e as relações e estratégias que elas estabelecem para desenvolvimento de P&D.

Dessa forma, as contribuições metodológicas são voltadas para a adequação das métricas de Análise de Redes Sociais (ARS), principalmente no que se refere a interpretação

das métricas estatísticas para diferentes tipos de dados. Há ainda o uso da Análise de Redes Sociais Dinâmica (ARSD) para avaliar e entender o delineamento da evolução das tecnologias e das organizações responsáveis por elas de forma longitudinal. Já as contribuições teóricas exploram o portfólio de patentes das empresas como um todo, incluindo a fusão e aquisição, ao avaliar a dinâmica ocorrida na composição das empresas do setor estudado.

A partir deste panorama propõem-se o seguinte problema de pesquisa: **Como se configura a evolução das trajetórias tecnológicas resultantes do esforço de P&D&I das 20 maiores indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de tecnologias que resultaram em depósitos de patentes?**

Para responder a este questionamento, definiu-se como objetivo geral: **Identificar a evolução das trajetórias tecnológicas resultantes do esforço de P&D&I das 20 maiores indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de tecnologias que resultaram em depósitos de patentes.** Com a finalidade de cumprir tal objetivo definiu-se e os seguintes objetivos específicos:

- a) Identificar as patentes depositadas pelas 20 maiores indústrias farmacêuticas nos últimos 20 anos;
- b) Apontar dinamicamente a evolução das áreas tecnológicas (IPC) onde as empresas farmacêuticas protegeram suas tecnologias;
- c) Mapear as rotas tecnológicas do setor farmacêutico e das três principais empresas;
- d) Verificar a evolução das tecnologias apontadas como emergentes das rotas tecnológicas;
- e) Identificar quais são as organizações mais relevantes no desenvolvimento das rotas tecnológicas do setor e qual a participação efetiva nestas rotas;
- f) Verificar se as empresas pesquisadas optam por rotas tecnológicas distintas ou apostam nas mesmas áreas tecnológicas.
- g) Analisar a estratégia utilizada pelas empresas para o desenvolvimento tecnológico.

Esta tese está organizada em cinco seções. A primeira traz a presente introdução com a contextualização do tema, problema e objetivos da pesquisa. A segunda, o referencial teórico abrange conceitos e definições de inovação, passando para patentes, análise de redes sociais, prospecção tecnológica, rotas tecnológicas e finaliza-se com a caracterização do setor

farmacêutico. A terceira seção apresenta os procedimentos metodológicos. A quarta seção apresenta as análises e discussões dos resultados. A quinta seção são as considerações finais seguida pelas referências bibliográficas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Esta seção iniciou-se pela apresentação da definição de inovação tecnológica e a relevância para setores intensivos em tecnologia (SIT). Na sequência foram apresentados os documentos patentários e um breve levantamento de pesquisas que utilizaram patentes como fonte de dados. Abordou-se os conceitos e a relevância da ARS, bem como as diferenças para a ARSD. Apresentou-se o tema de prospecção tecnológica e as várias possibilidades de utilização do método. Por fim, caracterizou-se o setor farmacêutico, com destaque para algumas peculiaridades que justificaram a escolha destas empresas como alvo de estudo para esse trabalho.

2.1 A Inovação Tecnológica

A dinâmica das organizações ocorre a partir de seus processos e resultados, tornando-as sustentáveis no mercado (Miranda, Tutida & Pillati, 2015). Essa contínua mudança é ocasionada pelas variações que ocorrem no mundo corporativo e na intensidade de trocas de conhecimentos (Caner & Tyler, 2015).

O conceito de inovação foi introduzido por Schumpeter (1934) como a nova combinação de fatores de produção do empreendedor, que podem ocorrer no âmbito do produto, de processos, no mercado, no uso de novas matérias-primas e na obtenção de novos materiais e na organização. Recentemente, a Organização de Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 2018) trouxe uma nova proposta conceitual em que inovação ocorre em um produto, processo ou processos de negócio novo ou aprimorado (ou combinação deles) quando diferir significativamente dos anteriores da unidade, for disponibilizado ao mercado consumidor e/ou utilizado internamente. O que une esses conceitos é a necessidade do desenvolvimento de algo novo.

As inovações em produto e processo podem ser classificadas como inovações tecnológicas, e são consideradas uma importante ferramenta para fomentar a produtividade e a competitividade das organizações, assim como para incitar o crescimento econômico de regiões e países (Fukugawa, 2016). Ao longo do processo de inovação tecnológica, há a necessidade de que ocorra alterações na tecnologia que se manifesta no desenvolvimento de novos produtos (Methe, 1992) e alguns fatores são indissociáveis: a) Incerteza, b) Investimento, c)

Transbordamento, d) Conhecimento novo ou novo uso ou combinação para o conhecimento existente, e, e) Vantagem competitiva (OCDE, 2005).

O grau de incerteza aumentou à medida que a economia global se tornou mais avançada e mais integrada, permitindo oportunidades para empresas em qualquer lugar. Os setores e concorrentes estão se tornando cada vez mais difíceis de se delimitar, à medida que as firmas se tornam cada vez mais heterogêneas (Teece, Peteraf & Leih, 2016). Para atenuar o forte impacto da incerteza, as empresas de base tecnológica devem melhorar suas capacidades em pesquisa de mercado, triagem de tecnologia/conceito e eficiência de P&D para obter maiores vantagens (Wang, 2017).

Os investimentos em projetos de P&D, proporcionam às empresas a capacidade de identificar e integrar novos conhecimentos (Cohen & Levinthal, 1990), alocando estrategicamente recursos para minimizar as incertezas do mercado com base em diferentes tipos de proteção de patentes e requisitos para aprovação de regulações (Budish et al., 2015; Olson & Yin, 2017; Wang, 2017; Huang & Jong, 2018). As empresas precisam estar abertas e criar redes de conhecimento e alianças estratégicas (Dong & Yang, 2016) para explorar as oportunidades que o mercado pode oferecer, a partir de licenciamentos, transferência de tecnologia e a exploração de um conhecimento existente.

A medida em que uma empresa pode gerar e/ou explorar um conhecimento economicamente útil, passa a depender de fatores que incluam decisões estratégicas (Bekkers, Duysters & Verspagen, 2002), para apontar o direcionamento em que o conhecimento será desenvolvido. Assim, a vantagem competitiva torna-se sustentável quando nenhuma das demais empresas competidoras conseguem replicar os benefícios da estratégia adotada (Barney, 1991).

Quando a tecnologia se une aos conceitos estratégicos, ocasionando mútuo suporte, é possível que a organização alcance resultados ainda mais favoráveis (Affes, 2016). Ao desenvolver estratégias tecnológicas, a empresa deverá não apenas analisar sua posição no mercado e seus produtos, mas verificar se está explorando ao máximo sua expertise e as possibilidade que pode alcançar com a produção (Ford, 1989). Esta estratégia envolve planos, esforços e ações da empresa para manter e ampliar sua capacidade, tanto no âmbito das atividades de P&D como nas demais áreas da empresa, para a implementação de mudanças técnicas (Nogueira, Alves Filho & Torkomian, 2001).

Para Roh, Hong & Min (2014) as capacidades em estratégia tecnológica, abrangem a capacidade de produção, tendo em vista a obtenção da eficiência produtiva; a capacidade de investimento estratégico na aquisição de tecnologia, para substituir, expandir e implantar instalações e; a capacidade de inovação usada para criar novas tecnologias, desenvolver novos

produtos ou serviços. Nesse sentido Ford (1989) apresenta também a capacidade de exploração e de proteção das tecnologias adquiridas ou desenvolvidas, para vender ou prestar serviços no mercado.

O desenvolvimento tecnológico pode ser alcançado a partir de três aspectos: as invenções, o ambiente e o aprendizado. As invenções são necessárias para que haja inovação e, posteriormente, a difusão das tecnologias (Schumpeter, 1939). Já Grafström e Lindman (2017) apontam que o desenvolvimento tecnológico ocorre de forma cíclica e que o ambiente em que a organização está inserida pode ser determinante, já que incentivos e a aprendizagem para invenções e inovações funcionam como um acelerador para a difusão de tecnologia. O aprendizado é avaliado a partir da capacidade das empresas de captar recursos externos e convertê-los para novos desenvolvimentos (Nason & Wiklund, 2015). Ou seja, quanto mais propício for o ambiente aliado a capacidade de aprendizagem organizacional, maior a possibilidade de desenvolvimento de tecnologia.

Uma organização não consegue se manter atualizada sozinha, necessitando de redes e contatos externos de conhecimento (Cheng & Hung, 2014). As inovações tecnológicas são uma consequência da dinâmica implícita nas organizações de combinações de conhecimento que impulsionam o processo, resultado de interações de invenções anteriores (Solé, Amor & Valverde, 2016).

A partir da década de 1980, quando as organizações começaram a estabelecer metas cada vez mais ambiciosas de crescimento, passou-se a avaliar a criação de portfólios de tecnologias que podem afetar seu desempenho (Xu, Chen, Xie, Liu, Zheng & Wang, 2006). Investir em uma gama mais ampla de inovações evita o perigo de ser bloqueado em uma determinada trajetória tecnológica (Vrande, 2012). Lin e Chen (2005) identificaram que uma empresa com portfólio de patentes restrito em determinadas áreas pode experimentar menor eficiência e eficácia em P&D. Por outro lado, a alocação de recursos em um P&D diversificado é uma decisão difícil, devido à incerteza na estimativa de resultados futuros e da ambiguidade na relação de investimentos em P&D e desempenho (Lin & Chen, 2005).

A inovação não pode ser vista como um ato isolado nas organizações, mas sim um processo dinâmico e contínuo que necessita de conhecimento e aprendizagem organizacional. A inovação tecnológica demanda das organizações informações qualificadas para que estas possam se anteceder no mercado, a fim de desenvolver novas tendências. Este fenômeno se torna ainda mais relevante em SIT.

As empresas de SIT enfrentam maiores demandas no desenvolvimento de tecnologia e experimentam mudanças mais rápidas (Dosi, 1988; Segarra-Cipres, Bou-Llusar & Roca-Puig,

2012) que levam a uma maior incerteza e a uma concorrência mais intensa (Ang, 2008). Por sua vez, as empresas que enfrentam maior competição são propensas a adotar modelos de gestão que beneficiam o P&D&I para manterem-se fortes concorrentes, são exemplos: a inovação aberta (IA) (Chesbrough, 2006), a cooperação com outras empresas, universidades e institutos de pesquisa (Etzkowitz & Leydesdorff, 2000), o patenteamento das inovações (Ernst, Conley & Omland, 2016) e a fusão e aquisição (Chatterjee, 1986). O estudo de Grimpe e Sofka (2009) comprova que empresas de SIT necessitam que os investimentos em P&D e a capacidade de absorção estejam combinados com um padrão de pesquisa voltado ao conhecimento tecnológico (universidades e fornecedores), para atingir resultados superiores.

O modelo de IA considera a interação entre empresas e demais organizações em uma dinâmica de co-criação. Com isso, faz parte do processo inovador o conhecimento e as tecnologias externas à da organização que tem por propósito alavancar o seu desenvolvimento tecnológico e a sua capacidade de inovar por meio da possibilidade de envolver universidades, outras organizações parceiras como fornecedores, consumidores etc. (Chesbrough, 2006).

É um modelo que ressalta a capacidade que as organizações têm de articular, de forma efetiva, o uso de seus recursos internos e externos, como ideias, competências, projetos, infraestrutura, tecnologias, capital, dentre outros (Rogbeer, Almahendra & Ambos, 2014). Dessa forma, este modelo exige das organizações abrirem suas fronteiras para viabilizar inovações, a partir de combinações internas e externas de recursos, tendo em vista dois objetivos principais: absorver recursos externos; permitir que os internos que não forem utilizados pelo negócio possam ser licenciados, evitando a perda dos investimentos realizados (Chesbrough, 2006; Costa & Porto, 2013). As mudanças da economia, a velocidade das inovações e o aumento da competição entre as empresas exigem que as mesmas estejam em constante mudança, principalmente quando compõem setores reconhecidamente inovadores.

O modelo da Hélice Tripla (HT) representa a criação de arranjos entre empresas, governo e universidades que promovem melhores condições para a existência da cooperação como elemento principal na busca pela inovação (Etzkowitz & Klofsten, 2005). Na perspectiva da HT, a partir de acordos de cooperação, torna-se possível a transferência de tecnologia e conhecimento, impactando no aumento da economia local, competitividade das organizações e na geração de produtos e serviços mais inovadores para a sociedade.

A velocidade das inovações e o aumento da concorrência exigem que as empresas mudem constantemente, e a cooperação pode auxiliar no desenvolvimento e aquisição de conhecimento para promover a inovação (Basso, Kannebley Jr & Porto, 2017). Na literatura recente, a associação positiva entre as atividades em rede das empresas e seu desempenho em

inovação de longo prazo foi reconhecida por diversos autores (Breschi & Malerba, 2005; Edquist, 2011; Chen & Lin, 2017). As redes de cooperação são um dos meios utilizados pelas empresas para alcançar recursos complementares, a ocorrência de parceiros que detêm competências que os outros não têm provocam a potencialização das estruturas colaborativas (Luqueze, 2018). Portanto, a cooperação entre os mais diversos atores, torna-se ferramenta para a construção e manutenção de vantagem competitiva, e os ganhos mútuos entre as organizações alimentam a rede e mantêm o fluxo de informações e conhecimento, dando continuidade aos relacionamentos existentes.

Outra estratégia utilizada pelas empresas de SIT, é a aquisição de ativos tecnológicos e de empresas. O desenvolvimento interno pode se tornar mais caro e demorado do que uma estratégia de fusão e aquisição (F&A), além de não garantir o sucesso da tecnologia e aumentar o nível de incerteza para a empresa (Rossi, Tarba & Raviv, 2013). As fusões e as aquisições são atividades que buscam o crescimento inorgânico para expandir os negócios, em substituição ao processo natural de desenvolvimento do empreendimento (Penrose, 1959; Damodaran, 2007).

A fusão ocorre quando empresas combinam seus ativos para formar uma nova organização (Kogut & Singh, 1998; Barney & Hesterly, 2007). A aquisição é a operação de compra de uma ou mais empresas por outra. As F&A podem ocorrer de forma horizontal, quando ocorre entre firmas do mesmo segmento de atividade, geralmente concorrentes; vertical, quando a empresa que faz parte da cadeia produtiva da adquirente; e como conglomerado, ao envolver empresas diversificadas e de atividades não relacionadas (Ross, Westerfield & Jordan, 1995).

Startups, por exemplo, desenvolvem P&D em determinado nicho tecnológico e com sua aquisição fornecem expertises específicas e atuação em determinado mercado, que muitas vezes pode ainda não ser explorado pelas empresas (Almor, Tarba & Margalit, 2014). Essa estratégia se torna uma fonte de crescimento para as organizações e permite absorver não apenas o conhecimento tecnológico, mas também o conhecimento e as capacidades tecnológicas da empresa-alvo (Jo et al., 2016) e esse impacto pode favorecer a mudanças no portfólio tecnológico das empresas adquirentes.

A empresa adquirente pode buscar na F&A conhecimento e capacidade tecnológica similar, quando desenvolve tecnologias dentro de uma mesma área ou para complementar seu portfólio. Nesse sentido Shin, Han, Marhold e Kang (2017) concluíram que a similaridade foi benéfica apenas quando a empresa adquirente tinha pouco conhecimento acerca da tecnologia, enquanto a complementariedade do conhecimento resultou em maior significância do modelo.

Já Corrini (2004) identificou que quando a empresa-alvo desenvolve tecnologias de alta complexidade, identificadas utilizando técnicas de robustez, os principais motivos das fusões e aquisições são: o acesso as tecnologias competitivas, implementação de um processo de diversificação e recombinação de recursos organizacionais de maneira diferente.

Schweizer (2005) analisou as consequências da aquisição de empresas de biotecnologia para o P&D de farmacêuticas adquirentes e concluiu que as empresas de biotecnologia permanecem independentes e assumem o papel de centros de excelência para P&D, preservando as capacidades inovadoras da empresa adquirida. Já Cassiman et al. (2005) identificou que entre empresas parceiras, há resultados de P&D mais ativos após a F&A.

Além dos rearranjos internos nas organizações, a F&A tem a capacidade de determinar a configuração dos setores industriais, já que pode afetar a quantidade de organizações e suas expertises, os principais players que dominam o mercado, e a capacidade de entrada de outros players (Rossi, Tarba & Raviv, 2013).

Breitzman e Thomas (2002) descreveram que a decisão e escolha de empresas para o processo de F&A pode ser facilitada pela análise dos portfólios de patentes, a partir de quatro perspectivas. A primeira diz respeito a segmentação, que se refere à identificação de uma empresa que preencherá uma P&D específica ou uma lacuna tecnológica. A segunda trata da *due diligence*, um processo de verificação da infraestrutura de P&D que avalia as tecnologias e os fatores de risco. A terceira diz respeito a busca por complementariedade ou similaridade do portfólio tecnológico. Por fim, tem-se o valor da empresa, medido pela diferença entre os valores contábeis de organizações listadas publicamente e as avaliações nos mercados de ações.

Outra estratégia utilizada pelas empresas na atualidade são o estabelecimento das cooperações e parcerias. Organizações com maiores níveis de capacidade de absorção, com intensa exportação da inovação, têm uma maior probabilidade de participar de um acordo de cooperação e inovação, além disso, parceiros próximos, como empresas pertencentes ao mesmo grupo ou fornecedores, são mais eficazes para o desenvolvimento de atividades de cooperação em inovação (Faria, Lima & Santos 2010). O compartilhamento de conhecimento dentro dessa relação gera vantagem competitiva para as empresas, diante de competidores externos. “O propósito central das redes é reunir atributos que permitam uma adequação ao ambiente competitivo em uma única estrutura” (Verschoore & Balestrin, 2008, p. 3).

A proposta das redes é justamente a cooperação entre diversas empresas, com o intuito de criar vantagens competitivas capazes de garantir a sobrevivência no meio competitivo, além de reduzir os custos e riscos que poderiam ocorrer no cenário individual. Portanto os ganhos

mútuos entre empresas, alimentam a rede e mantém o fluxo de informações e conhecimentos, como uma forma de manutenção das relações existentes.

Porém, empresas estruturam cada vez mais projetos em parcerias com universidades, com o intuito de importar conhecimentos para a área de P&D (Plonski, 1999). A relação de cooperação empresa-universidade pode trazer muitos benefícios para os atores, como absorção de novos conhecimentos e desenvolvimento tecnológico, os quais não seriam captados individualmente. Portanto é de extrema importância avaliar e selecionar as parcerias mais adequadas, para conquistar o desenvolvimento desejado pelos atores, além de desenvolver a capacidade de absorção e aplicação desses novos conhecimentos. A fonte de recursos e a criação de valor são critérios chaves para o desenvolvimento de tecnologias entre as empresas e universidades, e a conquista posterior no mercado (Porto; Turchi & Rezende, 2013).

Etzkowitz e Leydesdorff (1995) ao proporem o modelo da *Triple Helix* - TH, assumiram que a interatividade entre as três esferas da TH representa um modelo de inovação aberta muito dinâmico. Além de cumprirem as suas funções tradicionais, cada esfera institucional também assume novas funções relacionadas às outras, o que promove a expansão da fonte de inovação e absorção de conhecimento (Leydesdorff, 2013).

2.2 A Propriedade Industrial

As inovações tecnológicas desenvolvidas por uma organização podem trazer inúmeros resultados quando são vistas por outras empresas como um caminho a ser seguido e aperfeiçoado (Yoon, 2008). Diversas empresas buscam intensificar pesquisas em uma área tecnológica, aumentando a competitividade, gerando novos produtos e serviços. Por outro lado, uma organização que não detém certos conhecimentos, buscará parceiros, favorecendo a formação de cooperações.

Tanto a identificação de novas áreas tecnológicas, como de parceiros, pode ser facilitada pelo estudo de patentes, já que às informações são acessíveis nos bancos de dados de documentos patentários. Os primeiros registros de patentes datam do séc. XIX, são considerados importantes resultados de P&D&I (Verspagen, 2007) e representam a origem e o conteúdo de uma nova tecnologia como áreas tecnológicas e reivindicações (Choi, Kim & Park, 2007). Por patentes entende-se:

Um direito exclusivo concedido para uma invenção, que é um produto ou um processo que fornece, em geral, uma nova maneira de fazer algo, ou oferece uma nova solução técnica para um problema. Uma invenção, para ser patenteada, tem que apresentar, obrigatoriamente, os três requisitos de patenteabilidade: novidade, atividade inventiva

e aplicação industrial. Para obter uma patente, informações técnicas sobre a invenção devem ser divulgadas ao público em um pedido de patente (WIPO, 2017, p.01).

A patente pode ser enquadrada em três tipologias (INPI, 2015; WIPO, 2017):

a) Patente de invenção (PI): destina-se a produtos ou processos que atendam aos requisitos de atividade inventiva, novidade e aplicação industrial, cuja validade é de 20 anos a partir da data do depósito. Quando há algum aperfeiçoamento na patente pode ser solicitado um Certificado de Adição de Invenção, o qual tem validade de 10 anos.

b) Patente de modelo de utilidade (MU): caracteriza-se por uso prático, suscetível de aplicação industrial, que apresenta nova forma ou disposição e resulta em melhoria funcional no seu uso ou em sua fabricação, com validade de 15 anos.

c) Desenho Industrial (DI): a forma plástica ornamental de um objeto ou o conjunto ornamental de linhas e cores que possa ser aplicado a um produto, proporcionando resultado visual novo e original na sua configuração externa e que possa servir para fabricação industrial.

As patentes geram um monopólio temporário (20 anos) que têm o objetivo de estimular as invenções e o progresso tecnológico (Griliches 1990), além de criar uma barreira contra cópia desta tecnologia. O registro pode ser feito em diversos países, cada qual com sua autoridade patentária e autonomia para análise e concessão da carta patente, independentemente dos demais países. Por ser um direito com abrangência geográfica definida, cabe as organizações protegê-las nas localidades que julgarem ser um mercado relevante. Para organizar estes registros foi criado o Centro Internacional de Documentação Patentária (INPADOC). Ele reúne em um único registro todos os documentos de patentes de uma mesma invenção, que foram protegidos em outros países dentro do período de prioridade (EPO, 2015).

Um documento de patente inclui descrições específicas da tecnologia aplicada, incluindo o número da patente, a data de arquivamento, a data de emissão, o nome do inventor, o *assignee*, um resumo, um título, reivindicações (*claims*), desenhos, citações, entre outros. Esses dados possibilitam estudos que identificam o estado da técnica da inovação; a possibilidade de melhoria; o interesse de empresas e países em determinadas tecnologias e os principais concorrentes em alguma área específica (Quintella et al, 2011).

Por conta da quantidade e confiabilidade das informações, as patentes são passíveis de estudos tanto acadêmicas como organizacionais. Elas são um bom indicador da capacidade de inovação, já que uma empresa depositante de patente, pode ser capaz de desenvolver novos produtos e serviços para seu público alvo (Corte, 2014). Os dados contidos em patentes fornecem informações úteis sobre a inovação e a sua apropriabilidade. As análises de dados de

patentes podem ser utilizadas para avaliar as mudanças tecnológicas e como essas alterações são introduzidas pelas organizações em seus processos e bens finais.

Diversos autores (Choi & Park, 2009; Lybbert & Zolas, 2014; Friestch & Schmoch, 2010) têm se dedicado a classificar os estudos sobre patentes, os quais podem ser agrupados em macro e micro. O macro ocorre quando os principais tópicos são: o efeito econômico da inovação tecnológica e a avaliação da competitividade tecnológica dos países. Enquanto o micro são direcionados para identificar vantagens e desvantagens tecnológicas dos concorrentes, planejamento de atividades de desenvolvimento tecnológico, geralmente realizados com foco em setores individuais. Essa escolha de um determinado setor traz como vantagem o controle sobre fatores heterogêneos das indústrias, que dificulta a comparação dos resultados (Dong & Yang, 2016).

A análise de patentes pode gerar estudos tanto de maneira qualitativa como quantitativa. Tseng et al. (2007) criou um protocolo que organiza a análise de patentes em etapas sequenciais de forma, a buscar e interpretar as informações para identificar tendências (Quadro 1).

Quadro 1: Etapas previstas para análise de patentes.

ETAPAS	ATIVIDADES A SEREM EXECUTADAS
Identificação da tarefa	Definir escopo, conceitos e propostas para a análise
Procura	Busca repetidamente, filtragem e <i>download</i> da amostra de patentes
Segmentação	Segmentar, limpar e normalizar a pesquisa
Resumo	Analisar as patentes e resumir seus <i>claims</i> , tópicos, funções e tecnologias
Clusterização	Agrupar as patentes analisadas de acordo com seus atributos
Visualização	Criar os mapas conceituais
Interpretação	Prever tendências e relações de negócios.

Fonte: Adaptado de Tseng et al. (2007).

As patentes podem ser estudadas a partir da análise de redes, utilizando os *assignees*, que indicam a existência de redes de cooperação entre as empresas, universidades, institutos de pesquisa e pesquisadores autônomos (Petersen, Rotolo & Leydesdorff, 2016). Essas análises, entre outras possibilidades, podem indicar se a tecnologia necessitou de parceiros para seu desenvolvimento, observar o quanto determinado setor se utiliza desta estratégia na busca de conhecimento e evidenciar possíveis parceiros em uma área tecnológica.

No caso de patentes, os registros são classificados com base em suas reivindicações, que podem ser mais de uma, destinadas a diversificar o assunto (Choi, Kim & Park, 2007). Assim, é possível criar redes de proximidade entre classificações tecnológicas das patentes. O trabalho com patentes permite monitorar áreas de atuação e invenções similares, para quais as indústrias ou mercados possam vir a aplicar futuramente, gerando fluxos tecnológicos que, ao

serem replicados, apresentam continuidade no processo de construção do conhecimento (Lee et. al. 2010).

Visto que a análise de patentes permite o agrupamento de patentes mais próximas é possível identificar a possibilidade de tendências entre as inovações tecnológicas (Meirelles, Barbastefano & Yamashita, 1998). Dosi (1982) procura estabelecer um entendimento mais abrangente sobre os caminhos das mudanças técnicas e dos determinantes da direção e da dinâmica das atividades inovativas. Para isso, propõe uma interpretação das trajetórias tecnológicas a partir de padrões estabelecidos, considerando trajetórias naturais e a experiência de caminhos já percorridos. Essas trajetórias são passíveis de serem alcançadas a partir da citação que as patentes fazem.

Quando uma tecnologia utiliza de conhecimentos técnicos existentes, é necessário que o documento patentário faça a alusão a essas tecnologias, por meio da citação de patentes. Uma relação de citações entre dois documentos representa a codificação e difusão do conhecimento de um para o outro, permitindo uma melhor compreensão de como o campo tecnológico se desenvolveu ao longo do tempo (Ho et al, 2014). Dessa forma, as patentes e as citações formam redes de conhecimento, passíveis de serem estudadas a partir da Análise de Redes Sociais.

2.3 Análise de Redes Sociais

Redes, em sua forma mais simples, são coleções de pontos unidos em pares por linhas, nos quais os pontos são nomeados como vértices ou nós e as linhas são como bordas ou arestas. Muitos objetos de interesse nas ciências físicas, biológicas e sociais podem ser pensados e analisados como redes (Newman, 2010). É possível avaliar por meio da ARS objetos e indivíduos que possuam alguma relação, como a vantagem esperada de um determinado produto no mercado, quando informações sobre um produto tecnologicamente superior se espalham por consumidores, e tem diferentes processos de difusão (Santos-Arteaga et al, 2017).

As representações de redes são estruturas não-lineares, descentralizadas, flexíveis, dinâmicas, sem limites definidos e estabelecem-se por relações horizontais, ou seja, quando não há a intenção de hierarquizar o sistema (Borgatti & Halgin, 2011). São um meio geral de representar padrões de conexões ou interações entre as partes de um sistema, definidos ainda, como um conjunto de vértices e arestas (Newman, 2010). Os vértices estão ligados pelas arestas determinando uma relação de algum tipo entre eles, quer sejam direcionadas ou não direcionadas (Ferreira, 2013). Nas relações direcionadas os atores ou transmitem ou recebem ligações, e as não direcionadas os autores executam simultaneamente.

A partir das análises entre as ligações de um nó e outro, torna-se possível medir aspectos que afetam a rede como um todo. Entre estes aspectos é possível citar coesão, centralidade e distância geodésica. A coesão é medida pelos critérios de tamanho da rede, densidade de conexões e grau médio de conexões por nó. Ela indica o quão bem distribuídas se encontram as conexões entre os diferentes nós.

A centralidade é definida pelas medidas de grau de centralidade que consistem no número de ligações diretas, proximidade (se baseia na análise da proximidade de suas ligações indiretas a outros grupos) e intervalo (representa o número de nós intermediários ou ligações). É possível utilizar a centralidade para determinar o quão importante um nó, ou grupo de nós, é para a rede como um todo (Borgatti et al., 2009).

Já a distância geodésica corresponde ao número mínimo de ligações necessárias para se chegar a um nó, a partir de certo ponto. Tal conceito é importante no sentido de que torna mais fácil medir extensão de rotas de conexões. O conjunto dessas variáveis ajuda a descrever três dos elementos principais das redes que são: nós críticos, as redes centrais e a rede como um todo (Matheus & Silva, 2006).

O conceito de componente diz respeito ao conjunto de todos os nós que, direta ou indiretamente, estão interconectados permitindo que um determinado ator alcance qualquer outro ator na rede, por meio de algum caminho. Isso exerce papel importante em casos como difusão, aprendizado e contágio. Uma porção de nós em uma rede faz parte de um componente, se existir um caminho por meio dos laços, onde qualquer nó pode atingir outro nó (Jackson, 2008). O componente gigante representa o maior agrupamento da rede, interconectando a maior quantidade de nós possíveis.

As relações existentes entre os atores da rede são consideradas como os canais para a transferência ou fluxo de recursos, materiais ou não materiais (Wasserman & Faust 1994). Neste trabalho as relações nos grafos são dirigidas, pois existe uma ordem na ligação dos vértices, já que as ligações representam patentes mais antigas sendo citadas por patentes recentes da indústria farmacêutica. Os vértices são os números de identificação das patentes (INPADOC), as ligações são as citações que representam a evolução de determinada tecnologia, já que as patentes citadas contribuíram, de alguma maneira, para novos avanços tecnológicos.

A rede de citações de patentes é formada por nós, que representam elementos de conhecimento interdependentes, e as arestas são as conexões entre eles, neste caso citações entre duas patentes. No caso particular das redes de citações, as arestas são direcionadas, isto é, elas têm uma origem (a patente que cita) e a direção (a patente citada). Esta convenção corresponde intuitivamente à ideia de um conhecimento que flui da patente anterior para a

patente posterior. A rede de citação é representada por meio de uma matriz C , na qual o elemento c_{ij} é igual a 1 se a patente j cita a patente i e zero de outra forma. Definida a matriz C como a matriz simétrica, os elementos são formados tomando o valor máximo (em C) dos elementos diagonais abaixo e acima (Verspagen, 2007).

Ao observar uma grande população ao longo do tempo, identifica-se um padrão recorrente pelo qual novas ideias, opiniões, inovações, tecnologias, produtos e convenções sociais estão constantemente emergindo e evoluindo (Easley & Kleinberg, 2010). Logo, na análise da evolução de inovação ou tecnologias, o uso de redes dinâmicas pode contribuir em sua compreensão, o que afetará os resultados finais.

Um sistema dinâmico é qualquer sistema cujo estado, como representado por algum conjunto de variáveis quantitativas, muda ao longo do tempo de acordo com algumas regras ou equações determinadas (Newman, 2010). A análise de redes sociais dinâmicas (ARSD) é um campo científico emergente que reúne análises de redes sociais tradicionais, análise de links, simulação social e sistemas multi-agente dentro da teoria da rede (White, 1992).

Enquanto os nós em um modelo ARS tradicional são estáticos, os nós em um modelo de ARSD representam a capacidade de aprender e evoluir, já que as propriedades mudam ao longo do tempo e os nós podem se adaptar (Rubenstein et al, 2015). A mudança se propaga de um nó para o próximo e assim por diante. A ARSD acrescenta o elemento da evolução de uma rede e considera as circunstâncias em que a mudança provavelmente ocorrerá (Heijmans et al, 2014).

Utilizando dados de comércio internacional e ARS, Basso, Kannebley Jr. e Porto (2017) evidenciaram dinamicamente a rede de comércio de produtos voltados para a construção de torres e geradores de energia eólica, cujos nós eram os principais países comercializadores e as arestas a quantidade exportada ou importada ano a ano. A partir da disposição dinâmica foi possível evidenciar a mudança do principal player ao longo do período estudado e o crescimento de novos mercados nesta rede.

O estudo de prospecção tecnológica também pode ser visualizado por meio de ARSD, já que este método de análise oferece a possibilidade de ser utilizado para explorar como as redes de tecnologias evoluem e se adaptam, bem como o impacto das intervenções nessas redes.

2.4 Prospecção Tecnológica

A partir do momento em que as inovações surgem no mercado, a tendência é que este fenômeno desperte um maior número de ideias que estimulam o desenvolvimento e

aperfeiçoamento de novos processos. Assim, “boas ideias não surgem do nada; são construídas a partir de grupo de partes existentes, cuja combinação se expande (e, às vezes, se contrai) ao longo do tempo” (Johnson, 2011, p.36). Quando uma tecnologia é tida como passível de aperfeiçoamento, evolui por meio de novas descobertas que, associadas, dão continuidade àquele conhecimento.

A mudança tecnológica está entrelaçada com o processo de inovação, a partir de evoluções no desempenho funcional de uma tecnologia (Stock, Greis & Fischer, 2002). Ao observar uma inovação tecnológica em um estágio inicial, pode ser possível prever quando e quais fases terão sequência ou alertar novos desenvolvimentos. Isso é possível a partir de métodos de prospecção que procuram, por meio do comércio e literatura técnica, identificar eventos que podem predizer os desenvolvimentos posteriores significativos (Martino, 2003).

O desenvolvimento tecnológico é acima de tudo seletivo, isto é, de todos os possíveis rumos que a tecnologia poderia ter tomado, apenas uma pequena fração tende a ser realizado (Verspagen, 2007). As organizações necessitam estar atentas para identificar quais tecnologias serão tendências para manter-se na vanguarda frente a concorrência. Por isso, investem na prospecção tecnológica e/ou ainda em projetos que terão melhores resultados.

Por prospecção de tecnologia entende-se como um processo sistemático de descrever o surgimento, desempenho, recursos utilizados ou impactos de uma tecnologia em algum momento no futuro (Porter et al, 2004). Indica a previsão de características ou uso da tecnologia (Öztemel & Ayhan, 2009), mapeando desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo (Kupfer & Tigre, 2004). São ferramentas que respondem às necessidades emergentes de organizações, a fim de alcançar vantagens na competição global (Intepe, Bozdag & Koc, 2013).

Para que a organização tenha conhecimento das condições futuras do mercado são necessários estudos de prospecção que podem desenvolver uma projeção das consequências das possíveis ações a serem tomadas (Schenatto et al, 2011). Segundo Mayerhoff (2008, p.07), “a utilização dos métodos de prospecção tecnológica pode demonstrar uma atitude proativa, no sentido de que a busca por informações acerca das mudanças possíveis no futuro ou já em curso constitui, por si só, uma forma de preparação para tais mudanças”. Uma atitude proativa está relacionada à capacidade e à iniciativa da organização para promover ou conduzir as mudanças.

Grupp e Linstone (1999) ressaltam duas características dos estudos de prospecção: (a) a capacidade de aproximar as previsões do mundo real a partir de um modelo matemático abstrato, e; (b) o auxílio no pensamento abstrato, revelando ou clareando algum aspecto do

comportamento do sistema de maneira simples ou desbloqueando um *insight*. Os estudos de prospecção têm a capacidade de abranger uma grande quantidade de dados e transformá-los em informações compactas sobre determinado assunto, buscando dados passados e atuais para modificá-los em possibilidades futuras. A veracidade dessas informações é alcançada pelos aspectos metodológicos que cada técnica desenvolve.

As organizações que desenvolvem estudos de prospecção se identificam com a tendência mundial de tratar os desafios colocados ao desenvolvimento e à tecnologia. É necessário observar “o estudo dos ambientes micro, meso e macro, avaliação de impactos, monitoramento, construção de visões de futuro, e articulação dos sistemas de ciência, tecnologia e inovação, tendo como ideia central que ‘o futuro se constrói a partir do presente’” (Coelho, et al, 2005, p.200).

A prospecção tecnológica deve influenciar os processos de tomada de decisão, utilizando a qualidade das informações provenientes de Propriedade Intelectual (PI), e melhorar a gestão da inovação, “ao aumentar o senso crítico e ampliar a visão dos gargalos tecnológicos e das oportunidades a eles associadas” (Quintella et al, 2011, p.408). Os estudos de prospecção tecnológica podem encontrar nos bancos de dados de patentes uma forma segura de conseguir informações para realização das pesquisas nesta área. Os resultados obtidos a partir desta combinação podem ser representados como tendências tecnológicas ou caminhos de desenvolvimento tecnológico, sob a forma de gráficos e redes, que permitem a compreensão de informações complexas de forma fácil e eficaz (Yoon, 2008).

Existem diversos métodos que podem ser utilizados no processo de prospecção e a literatura apresenta algumas abordagens para auxiliar os estudos (Kupfer & Tigre, 2004). As técnicas de prospecção podem ser classificadas como *hard*, cujo enfoque da pesquisa tem cunho mais quantitativo e empírico, enquanto a *soft* é qualitativa e reflexo de conhecimentos tácitos.

Além disso, as técnicas de prospecção podem ser divididas em duas categorias: exploratórias e normativas. A normativa, tais como árvore de relevância ou análise da morfologia (MA), desenvolve rotas tecnológicas (RT) alternativas para um estado final desejado, que é pré-definido. Já a exploratória, tais como a extrapolação, tendência ou econometria, identifica as possibilidades futuras, projetando tendências dinâmicas do passado para o futuro (Yoon & Park, 2005). O Grupo de Trabalho de Métodos de Análise de Tecnologias Futuras (Porter et al, 2004, p.289) sintetizou as abordagens em três grupos principais:

“**Technology Foresight**” refere-se a um processo sistemático para identificar futuros desenvolvimentos tecnológicos e suas interações com a sociedade e o meio ambiente com o objetivo de orientar ações destinadas a produzir um futuro mais desejável. “**Technology Forecasting**” é o processo sistemático de descrever o surgimento,

desempenho, características ou impactos de uma tecnologia em algum momento no futuro. "*Technology Assessment*" está preocupada com os impactos da tecnologia.

Já Íntepe, Bozdagb e Koc (2013) classificaram os métodos de prospecção em 12 técnicas frequentemente encontradas na literatura, a partir dos artigos que as utilizam e/ou as descrevem (Quadro 2). Complementando, incluiu-se as Rotas Tecnológicas e aos autores que tem utilizado a mesma.

Quadro 2: Os agrupamentos das “famílias” de estudos de prospecção.

Técnicas de prospecção	Citações relevantes
Análise de tendências	Coates et al., 2001, Eto, 2003, Firat et al., 2008, Levary and Han, 1995, Meredith and Mantel, 1995, Miller and Swinehart (2010) and Mishra et al. (2002);
Previsão da curva de crescimento	Bengisu and Nekhili, 2006, Chen et al., 2011, Coates et al., 2001, Daim et al., 2006, Kucharavy and De Guio, 2011b. Levary and Han, 1995, Martino, 2003, Meredith and Mantel, 1995 and Vanston (2003);
Fisher-Pry	Daim et al., 2006, Kucharavy and De Guio, 2011b, Tseng et al., 2009, Vanston, 2003;
Analogias	Firat et al., 2008, Vanston, 2003, Watts and Porter, 1997;
Métodos de matrizes	Vanston, 2003, Watts and Porter, 1997, Martino, 2003, Meredith and Mantel, 1995;
Análise de patentes	Chen et al., 2011, Dubaric et al., 2011, Vanston, 2003, Watts and Porter, 1997, Daim et al., 2006
Escaneamento, monitoramento e rastreamento	Firat et al. (2008), Martino (2003), Meredith and Mantel (1995), Vanston, 2003, Watts and Porter, 1997
Cenários	Coates et al., 2001, Daim et al., 2006, Firat et al., 2008, Levary and Han, 1995, Martino, 2003, Miller and Swinehart, 2010, Meredith and Mantel, 1995, Tseng et al., 2009, Vanston, 2003, Watts and Porter, 1997
Modelo de monte Carlo	Vanston, 2003, Watts and Porter, 1997
Delphi	Coates et al., 2001, Eto, 2003, Firat et al., 2008, Levary and Han, 1995, Martino, 2003, Meredith and Mantel, 1995, Miller and Swinehart (2010), Mishra et al. (2010), Tseng et al., 2009, Vanston, 2003, Watts and Porter, 1997
Árvore de relevância	Levary and Han (1995), Meredith and Mantel (1995) and Miller and Swinehart (2010)
Matriz de impacto cruzado	Firat et al., 2008, Levary and Han, 1995, Meredith and Mantel (1995) and Miller and Swinehart (2010)
Rotas tecnológicas	Paulo & Porto (2018); Pereira, et al. (2018); Linares, Paulo & Porto (2019)

Fonte: Adaptado de Íntepe, Bozdagb e Koc (2013).

As divisões dos métodos de prospecção agrupam técnicas que têm características em comum. No campo da prospecção é usual encontrar estudos que utilizam apenas uma técnica e também que mesclam técnicas diferenciadas, a fim de complementar os resultados evidenciados. Para tanto, é necessário entender do que tratam tais agrupamentos para a escolha da melhor técnica e ter em mente o que cada método pode fornecer de informação e quais dados serão necessários.

A **análise de tendências** é frequentemente utilizada para identificar fatores chave nas tendências políticas, econômicas, sociais e tecnológicas, utilizando dados históricos para prever as condições futuras. O método tradicional geralmente é baseado na experiência dos especialistas, a partir de um procedimento longo, afetado por fatores subjetivos (Kawai & Wignaraja, 2011). Ele abrange modelos de previsão econômica e técnicas como a regressão,

suavização exponencial e modelo ARIMA Box-Jenkins (Kahn, 2002). É por meio da análise de tendências que pode-se verificar as diferenças de tecnologias concorrentes em módulos fotovoltaicos e que uma empresa tardia pode emergir rapidamente (Farmer & Lafond 2016). Com o desenvolvimento de técnicas computacionais pode-se estipular tendências a partir de métodos quantitativos, correlacionando mais fatores e detalhando o caminho para o desenvolvimento (Wang, Xu & Edrycz, 2017).

A **previsão da curva de crescimento** baseia-se na estimativa de parâmetros da curva do ciclo de vida de uma tecnologia. Ela é útil na estimativa do limite superior do grau de crescimento ou para prever quando a tecnologia vai chegar à uma fase do ciclo de vida em particular (Meade & Islam, 1995). Utilizando esta técnica é possível medir e comparar as emissões de carbono para países com diferentes legislações ambientais (Pérez-Suárez & López-Menéndez, 2015); assim como verificar o ciclo de vida das tecnologias, velocidade e potencial de difusão, a partir de dados de patentes (Altuntas, Dereli & Kusiak, 2015). A curva de crescimento é um modelo cíclico que auxilia no entendimento da evolução e trajetória das tecnologias (Dosi, 1982). O modelo de Adner e Kapoor (2016) identificou uma maneira confiável de apontar quais tecnologias terão um desenvolvimento mais elevado que outras, já que a transição tecnológica é caracterizada por desafios emergenciais do ecossistema.

O modelo de substituição de mudança tecnológica de **Fisher-Pry** é mais apropriado para investigar as semelhanças e diferenças na taxa de mudança de tecnologias concorrentes, com base nos dados de literatura e patentes (Cho & Daim, 2013). Com o intuito de investigar a entrada no mercado, compara-se as tecnologias de OLED utilizando dados de patentes com a tecnologia de LCD, cuja pesquisa encontrou uma forte adoção da indústria para OLED e um alto nível de maturidade é esperado até 2026 (Cho & Daim, 2016).

Analogias são métodos descritivos amplamente populares. O uso de analogias na previsão envolve uma comparação sistemática de tecnologias com outras já existentes (Firat, Woon & Madnick, 2008). Ao utilizar a analogia os resultados do estudo de Jun, Sung e Park (2017) revelaram que as tendências do tráfego de busca, tendem a preceder a adoção de um novo produto e representaram as tendências do ciclo de vida completo de forma muito precisa.

Os métodos de matrizes têm como principal técnica o *roadmapping* que projeta os principais elementos tecnológicos de design de produto e fabricação, em conjunto com estratégias para atingir metas desejáveis de forma eficiente. Em seu contexto mais amplo, um *roadmap* fornece uma visão de consenso ou visão do futuro da ciência e tecnologia disponíveis para os tomadores de decisão (Coates et al, 2001). Routley, Phaal e Probert (2013) utilizaram a arquitetura de *roadmapping* no intuito de entender a dinâmica industrial como componente

interativo de sistemas baseados em tecnologia, utilizando dados da indústria automotiva americana desde seu surgimento. A técnica de *roadmapping* permitiu a visualização de várias dinâmicas e ciclos de vida das tecnologias de uma só vez, investigando a causalidade e sincronicidade entre os dados pesquisados.

No **Modelo de Monte Carlo** todas as etapas envolvidas no desenvolvimento de uma nova tecnologia são identificadas e suas inter-relações especificadas em um modelo matemático. Os valores de probabilidade são atribuídos a cada evento e, em seguida, o modelo computacional é executado para determinar as probabilidades gerais (Vafeiadis, Diamantaras, Sarigiannidis & Chatzisavvas, 2015). Utilizado por Jeon, Lee e Shin (2015) buscou otimizar subsídios financeiros e investimentos públicos em P&D para tecnologias de energia renovável. Os autores analisaram a dinâmica de um sistema complexo, a partir da quantificação das variáveis e interações e estimação de sua volatilidade, o que permitiu a avaliação real de opções e a eliminação de possíveis limitações.

Um **cenário** representa uma imagem de um possível futuro com características alternativas baseadas em determinados pressupostos e condições (Firat, Woon & Madnick, 2008). Implementando em um estudo de caso, Cheng et al (2016) desenvolveram um método incorporando o uso de cenários, que auxiliou na visualização do nível macro organizacional, juntamente com um *roadmapping*, integrando o nível micro da organização.

O método **Delphi** consiste em coletar a opinião de especialistas no momento "i" em uma série de perguntas e confrontar essas opiniões com as coletadas por meio de uma segunda investigação, onde cada especialista pode rever seu julgamento sabendo a opinião média da primeira fase (Ronde, 2001). A fim de identificar as tendências de psicoterapia para a próxima década, Norcross, Hedges e Prochaska (2002) reuniram a opinião de 62 especialistas para concluir que medicina comportamental e farmacoterapia são tratamentos em evidência para o futuro.

Já a **árvore de relevância** é uma abordagem normativa para identificar a estrutura hierárquica do desenvolvimento tecnológico (Levary & Han, 1995). Utilizando esse método Kannebley Jr, Porto e Pazello (2005) buscaram traçar um perfil das empresas inovadoras brasileiras e identificaram que os principais determinantes para a introdução de um novo processo foram: a origem do capital estrangeiro ou misto, o efeito setorial e a orientação para exportação; já para um novo produto foram: a orientação para exportação e a origem do capital estrangeiro.

A **análise de impacto cruzado** (CIA) tem sido utilizada para prever o surgimento de novas tecnologias e identificar as inter-relações entre elas, definindo seu surgimento a partir

das ocorrências de determinados eventos (Choi, Kim & Park, 2007). No intuito de propor uma nova estrutura de áreas tecnológicas para tecnologias verdes, baseada na co-classificação dos *IPCs - Green Inventory*, Porto, Baroni e Linares (2016) utilizaram a matriz de impacto cruzado para evidenciar 14 grupos tecnológicos (macro-temas de patenteamento), onde as tecnologias apresentam maior aderência, além de definir a classificação da evolução temporal dos grupos.

Na busca por uma abordagem voltada para a **confirmação estatística**, os métodos mais populares são análise de correlação e bibliometria. A análise de correlação prevê os padrões de desenvolvimento de uma nova tecnologia, em comparação com as já existentes, e para tanto, pode-se utilizar patentes na análise dos dados (Ernst, 1997). Já a cientometria e a bibliometria são ferramentas utilizadas para medir a produtividade científica e para identificar as redes de ciência e tecnologia (Wood & Wilson, 2001), podendo utilizar tanto documentos científicos como tecnológicos para a coleta de evidências (Liu et al, 2011). Existem pontos essenciais para a obtenção de bons resultados na mineração de texto: o conhecimento do assunto em estudo; o conhecimento das bases de dados a serem utilizadas; o conhecimento de informações sobre patentes; a definição de estratégia de busca; o uso de ferramentas analíticas e a análise dos resultados (Santos et al, 2006). Ho et al (2014) utilizam a bibliometria em artigos com o objetivo de observar as trajetórias que os estudos sobre as células de combustíveis vêm obtendo ao longo do período. Já Yoon et al (2015) aplicam a bibliometria para coletar dados de artigos e patentes para observar o potencial da descoberta das oportunidades tecnológicas nas áreas de química, metalurgia e eletricidade.

O presente trabalho tem o enfoque de verificar a evolução das trajetórias tecnológicas e identificação de tendências, a partir de dados de patentes utilizando a ARS. Desta forma, abordou-se em profundidade os trabalhos que utilizam métodos de prospecção tecnológico, ARS e patentes.

2.4.1 A PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA E A UTILIZAÇÃO DA ARS E PATENTES

Os estudos de prospecção têm a capacidade de abranger uma grande quantidade de dados e transformá-los em informações compactas sobre determinado assunto, buscando dados passados e atuais para identificar possibilidades futuras. A veracidade dos resultados é alcançada pelos aspectos metodológicos que cada técnica desenvolve. Por sua vez, a ARS é capaz de relacionar sistematicamente informações que até então eram avaliadas separadamente.

Os trabalhos utilizando ARS e bibliometria são comumente encontrados na literatura de prospecção tecnológica, já que pesquisas científicas são o primeiro passo para o

desenvolvimento tecnológico. Os artigos podem, a partir de redes de citação, definir clusters utilizando o método de agrupamento topológico para rastrear e detectar tendências (Shibata et al, 2011). Já o estudo de Coccia e Wang (2015) desenvolveu uma abordagem baseada em tendências e ARS utilizando dados de artigos científicos, buscando detectar trajetórias inovadoras de nanotecnologia aplicadas a tratamentos anticâncer. A metodologia de análise de rede de citações também pode ser usada para identificar questões tecnológicas críticas e propostas de resolução para aumentar a eficácia do investimento em recursos de P&D em células de combustível (Ho et al, 2014). Apesar dos trabalhos que utilizam citações de artigos serem úteis para a formulação de políticas públicas e ou para tomada de decisão de gerentes de P&D, os resultados são considerados generalizados e não há como prever que artigos emergentes atraiam novos pesquisadores para a área (Shibata et al, 2011).

Diferentemente das redes de citação de artigos, o trabalho de Yang e Jung (2016) investiga a evolução de uma rede de coocorrência de palavras chave baseada na estrutura núcleo/periferia, na intenção de que esta premissa forneça um indicador para diagnosticar a evolução da pesquisa, aplicando para a área de monitores de cristal líquido e painéis de plasma. No intuito de entender as áreas de conhecimento de empreendedorismo, inovação, ciência e tecnologia, Bhupatiraju, et al (2012) aplicaram a análise de rede num banco de dados de citações, a fim de evidenciar as evoluções das trajetórias tecnológicas destas áreas ao longo de sua história e como se delineou a formação de clusters nestes estudos.

Há ainda a possibilidade de verificar que a relação entre atores organizacionais envolvidos em atividades de P&D, podem contribuir para a evolução da tecnologia (Codini, 2015). Utilizando os coautores de artigos científicos, McKelvey e Rake (2016) revelam a importância das relações colaborativas das empresas e os efeitos sobre o seu desempenho inovador em novos medicamentos para o tratamento de câncer. Os autores concluem que o relacionamento de empresas com universidades e institutos de pesquisa é favorável ao desenvolvimento de novos medicamentos. Utilizando informações obtidas por meio de entrevistas e documentos organizacionais, Filieri et al (2014) verificaram que a rede formada por empresas farmacêuticas irlandesas tem laços mais fortes do que as organizações com às universidades. Estes achados intensificam a necessidade de novos estudos que explorem outras realidades para maior compreensão da importância da cooperação no desenvolvimento de tecnologias.

Nos últimos anos cresceu o número de trabalhos que utilizam a ARS para entender o posicionamento geográfico das organizações ou pesquisadores e o desenvolvimento tecnológico. Pode-se explorar os dados no intuito de analisar clusters geográficos de pesquisa

biomédica com base nas publicações científicas da PubMed, em que são identificados instituições de pesquisa e principais atividades (Catini et al, 2015). Ou ainda para rastrear a evolução das redes global e nacionais de pesquisas organizacionais, identificando o que determina a inserção internacional dos países em busca de políticas e quais são as propriedades estruturais dessas redes (Graf & Kalthaus, 2016).

Dados de patentes têm sido aplicados nas metodologias de prospecção, cujos resultados apresentam tendências tecnológicas ou caminhos de desenvolvimento tecnológico. Com a utilização de ARS, sistematiza-se informações complexas facilitando sua compreensão (Yoon, 2008). O acesso e análise de *big data* se tornaram cada vez mais disponíveis e possibilitaram o desenvolvimento de novas áreas de estudo. O uso de ARS incorporada aos estudos de prospecção e utilizando como base de dados as patentes, têm campo para ser explorado, já que há resultados divergentes sobre como as redes impactam o desenvolvimento tecnológico.

Estudos voltados para determinar tendências tecnológicas em tecnologias limpas estão em destaque atualmente. Grafström e Lindman (2017) desenvolveram um trabalho que fornece uma análise quantitativa dos principais determinantes da mudança tecnológica no setor de energia eólica na Europa, a fim de contribuir para a dinâmica da invenção, inovação e difusão, em que as informações evidenciadas pelas patentes formam a base para este estudo em conjunto com outros dados complementares.

Há a possibilidade de identificar tendências tecnológicas por meio da identificação de palavras chave das patentes. Visualizando as principais limitações explicitadas nos estudos de tendência que utilizam palavras chave, Wu (2016) desenvolveu uma abordagem que inclui a extração de palavras chave de patente, cálculo do valor ponderado para cada palavra chave, estabelecimento de matriz de similaridade e construção de rede precisa. Momeni e Rost (2016) sugeriram um método baseado em caminhos de desenvolvimento de patentes, análise de *k-core* e modelagem tópica de tendências passadas e atuais de desenvolvimento tecnológico, para identificar tecnologias que têm potencial para se tornarem disruptivas utilizando como área de estudos a produção de energia fotovoltaica. Já o estudo de Yoon et al (2015) objetiva identificar a descoberta de oportunidades tecnológicas a partir de tecnologias e produtos já existentes, utilizando a mineração dos dados técnicos encontrados em patentes.

Dentre os dados disponíveis nos documentos patentários, as citações de patente podem identificar tendências tecnológicas e assim, evidenciar uma determinada trajetória. Isso porque a regulamentação de patentes exige que tecnologias baseadas em outras devem indicar esta relação, podendo ser incluída pelo examinador, quando necessária. Com o intuito de validar o

uso de citações de patentes como indicadores de relação tecnológica Barirani, Agard e Beaudry (2013) realizaram um estudo de caso no setor de nanomedicina canadense e identificaram dois indícios positivo para o uso de citação de patentes. O primeiro ponto são os gráficos resultantes das cocitações, que tem características de mundo pequeno e scale-free, observadas em muitas redes reais. O segundo é que houve otimização modular de redes de citações de patentes que permitiu discernir sutis diferenças entre os campos de especialização em uma indústria multidisciplinar.

No intuito de verificar o delineamento das trajetórias tecnológicas no campo das células de combustível, Verspagen (2007) ampliou a metodologia proposta por Hummon e Doreian (1989), aplicando para citações de patentes. A dependência do caminho propôs uma abordagem onde conexões através de uma rede são preservadas e o foco está nos links na rede e não nos nós. Foram criadas três técnicas: *Node Pairs Projection Count (NPPC)* contém contagens do número de vezes que cada link estava envolvido na conexão de todos os pares de nós, usando todos os subgramas derivados da rede; *Search Path Link Count (SPLC)* faz a contagem do número de vezes que um link é percorrido por todos os caminhos de pesquisa possíveis, é uma medida simples da importância desse link; *Search Path Node Pair (SPNP)* representa todos os pares de nós conectados ao longo dos caminhos de pesquisa (Hummon & Doreian, 1989). O que essas técnicas têm em comum é a capacidade de apontar as principais rotas para uma tecnologia.

Rotas Tecnológicas (RT) são o processo combinado de uma mudança radical seguida de inovações incrementais e difusão de uma tecnologia (Verspagen, 2007). São atribuídas pontuações as arestas, de tal maneira que, as arestas com maior pontuação indicam o caminho mais relevante para aquela tecnologia. Nas rotas, as patentes com mais conexões sinalizam maior impacto tecnológico e geram o principal caminho da tecnologia (Porto, Kannebley Jr., Baroni & Romano, 2012).

Estudos utilizando essas técnicas em conjunto com a citação de patentes vem se destacando na literatura. Yuan e Miyazaki (2016) por meio de um método de análise dinâmico investigaram a natureza das mudanças tecnológicas em indústrias de veículos elétricos. Ainda no ramo automobilístico, Lin, Chen e Chen (2011) utilizaram dados de citação de patentes aplicando técnicas analíticas de rede para revelar características da espinha dorsal na evolução tecnológica do setor. Os autores empregaram o algoritmo *Search Path Count (SPC)* para explorar o caminho principal da evolução tecnológica e avaliaram que a utilização de outros algoritmos pode ser relevante para a área, sendo apontado no artigo uma limitação o uso de apenas um algoritmo. Já Fontana, Nuvolari e Verspagen (2009) observaram a dinâmica das

mudanças técnicas em Ethernet, identificando que citações de patentes são capazes de verificar a acumulação associada ao desenvolvimento de uma tecnologia específica e as descontinuidades que pontuam a trajetória.

O setor de energias renováveis é bastante explorado nessa perspectiva. Huenteler, Ossenbrink, Schmidt & Hoffmann (2016) observaram a mudança no direcionamento da inovação ao longo do ciclo de vida das tecnologias de energia solar e eólica. Já De Paulo e Porto (2018) identificaram que no desenvolvimento de tecnologias para energia solar as patentes que compõem as RT são majoritariamente proprietárias e prioritariamente protegidas no EUA.

O estudo de Yoon et al (2015) objetiva identificar a descoberta de oportunidades tecnológicas em produtos, a partir da mineração dos dados técnicos encontrados em patentes. Cho & Shih (2011) utilizaram as redes de citação de patentes para identificar tecnologias emergentes de Taiwan, empregando as medidas de centralidade da rede para tentar fortalecer o sistema nacional de inovação do país, aumentando sua vantagem competitiva.

Pereira et al. (2018) avaliaram as tendências e tecnologias emergentes no tratamento para hemofilia A e destacaram a importância de alianças estratégicas na geração de clusters regionais que evidenciam a relevância da proximidade geográfica no desenvolvimento tecnológico e da fusão e aquisição neste setor. A partir da análise de cocitação de trabalhos, é possível avaliar a progressão da estrutura tecnológica das empresas. Wang & Xu (2011) observaram que as conexões entre tecnologias estão se aproximando, e que para algumas indústrias, como as de produtos farmacêuticos e químicos, existe a tendência para que ocorram fusões e aquisições.

Outras técnicas foram sendo criadas para evidenciar as trajetórias tecnológicas. Martinelli e Nomaler (2014), adaptaram a lei de Mendel, utilizada para explicar os mecanismos de transmissão hereditária, aplicando em estudos de citação de patentes. Para os autores, da mesma forma que os geneticistas tentam identificar padrões de migração, na inovação o intuito é traçar a origem e a evolução do conhecimento atual. Assim, a medida de persistência do conhecimento genético (*Genetic Knowledge Persistence Measure* - GKPM) quanto mais uma patente está relacionada, através da citação de patentes “descendentes”, mais ela afeta o desenvolvimento tecnológico futuro.

O método foi capaz não só de identificar os principais caminhos, mas de apontar descontinuidades tecnológicas, ou seja, conhecimentos que não são mais relevantes para determinadas áreas. Para Park e Magee (2017) a principal limitação dos estudos voltados para identificação de tendências tecnológicas falha ao definir seu escopo de patentes, o que fez os

autores criarem um método para seleção de domínios tecnológicos e identificarem as tendências por meio do algoritmo padrão do GKPM. Já Sharma & Tripathi (2017) construíram as redes de citação de patentes com a ajuda da técnica de *Information Retrievals*, no intuito de identificar a difusão de informação e a aplicabilidade que algumas patentes têm em outras áreas tecnológicas.

Mais do que estudos que utilizam a ARS e patentes para identificar trajetórias tecnológicas e tendências em determinados setores, estes artigos têm em comum a demanda de que novos trabalhos sejam realizados na área de prospecção tecnológica, utilizando outras ferramentas ou abordando os dados dinamicamente. A dinâmica da inovação tecnológica foi tratada no estudo de Achilladelis e Antonakis (2001), sendo identificados e avaliados a originalidade e significado comercial das inovações de 1.736 produtos lançados entre 1800 e 1990. A partir dos clusters formados pelos setores terapêuticos dos medicamentos foi possível identificar as cinco gerações de desenvolvimento tecnológico do setor. Apesar de Achilladelis e Antonakis (2001) terem indicado alguns pontos relevantes para o sucesso e sustentabilidade das empresas farmacêuticas ao longo dos anos, as trajetórias tecnológicas das tendências do setor farmacêutico não foram exploradas. Dessa forma sugere-se a identificação da evolução das trajetórias tecnológicas resultantes do esforço de P&D&I das 20 maiores indústrias farmacêuticas, no desenvolvimento de tecnologias que resultaram em depósitos de patentes.

2.5 A Inovação na Perspectiva da Indústria Farmacêutica

A inovação tecnológica da indústria farmacêutica depende diretamente do desenvolvimento do conhecimento das ciências básicas, como a química orgânica, a biologia molecular e a física (Pavitt, 1984). Estas áreas levaram a introdução de inovações radicais de categorias terapêuticas em períodos que pouco se conhecia sobre o assunto, criando agendas de pesquisas que caracterizam as cinco gerações de medicamentos e tecnologias (Radaelli, 2012). As trajetórias de pesquisa neste setor auxiliam as empresas e pesquisadores a identificarem e direcionarem seus recursos para o desenvolvimento de inovações.

Este setor é conhecido por ser globalizado e dinâmico, caracterizado por um extenso P&D&I, necessidade de pesquisadores de diferentes áreas, um sistema de regulamentação intenso e ambientes para promover investimentos em novas descobertas e o desenvolvimento de drogas (Hu et al, 2015). Tem como competência a possibilidade de atuar em vários estágios tecnológicos, de acordo com o grau de demanda do mercado, facilitando o processo de difusão mundial de sua atividade.

O processo de inovação nesta indústria pode ser dividido na fase de descoberta e desenvolvimento. A primeira tem como objetivo detectar novas entidades químicas e submetê-las a diversos estudos, a fim de serem descartadas ou aperfeiçoadas a uma substância promissora (Malerba e Orsenigo, 2002; Ornaghi, 2009). Milhares de componentes podem ser potenciais candidatos para o desenvolvimento de um medicamento, porém após os testes pré-clínicos, apenas um pequeno número parece promissor para a continuação dos estudos (FDA, 2017).

Já a fase de desenvolvimento, busca encontrar formas de elaborar, testar e adicionar novas drogas ao mercado (Malerba e Orsenigo, 2002; Ornaghi, 2009). Todo este processo faz com que o custo médio para descoberta, desenvolvimento e liberação para comercialização de uma nova droga possa atingir até US\$ 1,35 bilhão e o processo pode atingir 10 anos (CSDD, 2014). Parte destes investimentos são destinados as regulamentações de mercado, com relação à condução de testes clínicos, aprovação de novos medicamentos e controle de qualidade (Ramakrishnan et al, 2017).

Comparativamente a outros setores intensivos em tecnologia a indústria farmacêutica se sobressai em termos de investimento em P&D&I (Figura 1). Observa-se que o setor farmacêutico se destaca ao longo dos anos, com a maior quantidade de empresas no ranking de gasto com P&D&I, durante 2 anos uma destas organizações foi a que mais investiu.

Figura 1: Ranking dos gastos em P&D&I das indústrias mundiais nos últimos anos.

Select countries								Select industries					
select all								select all					
Finland	France	Germany	Japan	S. Korea	Switzerland	U.K.	U.S.	Automotive	Aerospace & Defense	Computing & Electronics	Healthcare	Industrials	Software & Internet
1	Toyota	Roche	Roche	Volkswagen	Volkswagen	Volkswagen	Volkswagen	Volkswagen	Volkswagen	Volkswagen	Volkswagen	Volkswagen	Volkswagen
2	Nokia	Microsoft	Pfizer	Toyota	Samsung	Samsung	Samsung	Samsung	Samsung	Samsung	Samsung	Samsung	Samsung
3	Roche	Nokia	Volkswagen	Novartis	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche
4	Microsoft	Pfizer	Novartis	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche
5	GM	Toyota	Microsoft	Pfizer	Microsoft	Microsoft	Microsoft	Microsoft	Microsoft	Microsoft	Microsoft	Microsoft	Microsoft
6	Pfizer	Volkswagen	Merck	Microsoft	Toyota	Novartis	Novartis	Novartis	Novartis	Novartis	Novartis	Novartis	Novartis
7	Johnson & Johnson	Novartis	Toyota	Samsung	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck
8	Volkswagen	Johnson & Johnson	Samsung	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck	Merck
9	Ford	Boeing	Nokia	Intel	Intel	Intel	Intel	Intel	Intel	Intel	Intel	Intel	Intel
10	Novartis	GlaxoSmithKline	GM	GM	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson
11	GlaxoSmithKline	Sanofi	GlaxoSmithKline	Nokia	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson
12	Sanofi	Samsung	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson	Johnson & Johnson
13	Samsung	Merck	Intel	Daimler	Daimler	Daimler	Daimler	Daimler	Daimler	Daimler	Daimler	Daimler	Daimler
14	IBM	IBM	Panasonic	Sanofi	Sanofi	Sanofi	Sanofi	Sanofi	Sanofi	Sanofi	Sanofi	Sanofi	Sanofi
15	Intel	Intel	IBM	Panasonic	Panasonic	Panasonic	Panasonic	Panasonic	Panasonic	Panasonic	Panasonic	Panasonic	Panasonic
16	Siemens	Siemens	Sanofi	Honda	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline	GlaxoSmithKline
17	Honda	Cisco	Honda	IBM	IBM	IBM	IBM	IBM	IBM	IBM	IBM	IBM	IBM
18	AstraZeneca	Panasonic	Daimler	Cisco	Cisco	Cisco	Cisco	Cisco	Cisco	Cisco	Cisco	Cisco	Cisco
19	Cisco	Honda	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca
20	Panasonic	Daimler	Cisco	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015						

Fonte: Global Innovation 1000 (2015)

O setor farmacêutico tem uma grande concentração do mercado, caracterizado pelos oligopólios baseados na inovação tecnológica e nas barreiras como patentes e marcas, o que

dificulta a entrada de novos players (Netkovska et al, 2015). Verifica-se que os investimentos em P&D&I proporcionam um quadro de elevada concentração do mercado nas mãos dos grandes laboratórios, dominados por empresas norte-americanas e européias. Estes grandes players são responsáveis pelas mudanças que o setor vem passando, causado por uma série de fusões e aquisições, este movimento tem levado a uma intensificação da concentração de mercado (Haucap & Stiebale, 2016; Chang & Wei, 2016).

A capacidade de reconhecer novos desenvolvimentos tecnológicos faz com que essas empresas se mantenham no mercado, o que possibilita a criação novas áreas de pesquisa. Com a ascensão da biotecnologia, empresas tradicionais de fármacos passaram a desenvolver tecnologias em cooperação com startups desta nova área, o que gerou descobertas disruptivas, algumas fusões e aquisições e a criação de spin offs (Radaelli, 2012). Isso faz com que se intensifique a necessidade de conhecer a composição acionária das empresas, pois muitas pesquisas podem ser feitas desconsiderando unidades de negócio que não tiveram mudanças em suas razões sociais, refletindo no depósito de patentes.

Por se tratar de um setor com elevada proporção de gastos em P&D&I em relação ao volume de vendas (Radaelli, 2012) é necessário a utilização de mecanismos que garantam a apropriação dos ganhos da inovação tecnológica (Horner, 2014). Por essa razão, as patentes são um bom indicador de resultados de P&D&I, já que conseguem evitar que novas entidades químicas sejam copiadas, dando tempo para a indústria desenvolvê-las e colocá-las no mercado por um período com exclusividade (Rout, 2016).

Nos últimos anos a quantidade de patentes farmacêuticas depositadas cresceu cerca de 33%, de 2010 para 2015 (Gráfico 1). Entre 2011 e 2012 houve o maior índice de depósito de patentes, cerca de 13%, seguido do crescimento de 9%, em 2013 e 10%, em 2014. Já o crescimento em 2015 foi de apenas 4%, porém houve uma diminuição de depósito de patentes em todos os setores.

Gráfico 1: Depósito de patentes farmacêuticas desde 2010.

Fonte: Adaptado de Clarivate Analytics (2017).

O depósito de patentes é estratégico para o setor farmacêutico, pois pode ser utilizado para o desenvolvimento de um novo fármaco, para licenciamento ou para bloqueio do desenvolvimento tecnológico da concorrência (Grimaldi et al, 2015; Netkovska et al, 2015). Por outro lado, as organizações estão propensas a correr maiores riscos no investimento de P&D com a garantia de proteção da tecnologia, já que nem todas as pesquisas se transformarão em produto (Gamba, 2017). Neste setor 60% das invenções não seriam desenvolvidas se não houve proteção patentária (Mansfield, 1986). É importante ressaltar que as patentes podem ser fonte de informação para a continuidade do desenvolvimento de outros fármacos, já que descrevem os aspectos técnicos e mecanismos de atuação destas descobertas no próprio documento (Kapoor & Klueter, 2015; Momeni & Rost, 2016).

Outro fator que auxilia o desenvolvimento da inovação deste setor é a cooperação. A colaboração com concorrentes diretos e grandes empresas de outros setores contribui positivamente para linhas de produtos e para diversificação tecnológica (Quintana-Garcia & Benavides-Velasco, 2004). Com institutos de pesquisa e universidades pode-se completar e encorajar a sequência de cadeias de P&D&I (Galhardi, 2000).

Basso e Porto (2016) verificaram que nas patentes das empresas Novartis e Roche houve intensa cooperação com universidades e institutos de pesquisa e parcerias mais pontuais entre concorrentes do setor de fármacos e de outros setores, como o agroindustrial. Já Dong e Yang (2016) evidenciaram o uso de conhecimento externo às organizações para o desenvolvimento de novos produtos, identificando o fortalecimento dos processos de aprendizado organizacional, da experiência da aliança do conhecimento e da competitividade das indústrias farmacêuticas americanas. Para os autores, mais do que alianças as organizações

necessitam assimilar novos conhecimentos e a citação de patentes pode indicar o acesso a informações externas à organização.

De acordo com Furman e Macgarvie (2007), a indústria americana de fármacos cresceu em concomitância com a publicação científica na busca pela identificação de novas moléculas para tratamento de doenças. Ou seja, “a institucionalização da pesquisa científica nas universidades facilitou a adoção de pesquisa científica na indústria” (Radaelli, 2012, p.22). As pesquisas em universidades também foram responsáveis pela inclusão da biotecnologia na composição de fármacos, a partir da década de 1980 (Malerba & Orsenigo, 2001; Cohen, Boyer & Helling, 1973 apud Radaelli, 2012).

Este setor é resultado de redes de pesquisas, gestão de fontes de inovação internacional, busca de talentos, internacionalização de P&D&I e acordos de produção e comercialização em múltiplos países. Apesar da indústria farmacêutica já ter sido explorada em estudos de inovação (Dong & Yang, 2015; Hoang & Rothaermel, 2005; Xu, 2015; Yang & Shyu, 2009; Dong & Yang, 2016) o uso da propriedade intelectual para identificar prospecção tecnológica ainda é insipiente, apesar da acessibilidade a bancos de dados.

Utilizando artigos científicos, Coccia e Wang (2015) detectaram as direções inovadoras das trajetórias tecnológicas em oncologia com base em tratamentos anticancerígenos e nanotecnologia, além de verificar os países que tem buscado se especializar em determinados estudos. Eles identificaram duas ondas tecnológicas, a primeira ocorre por volta de 2000 e os tratamentos eram de amplo espectro de aplicação, e após 2006, a segunda onda tecnológica apareceu com aplicações estreitas de terapia com alvo molecular por nanotecnologia. Outro resultado é que alguns países mostraram uma especialização científica interna em tratamentos baseados em nanotecnologia para tipos específicos de câncer.

A partir de dados de novos tratamentos para câncer Mcnamee e Ledley (2017) verificaram se a teoria da curva S se aplicaria ao desenvolvimento de pesquisas nesta área e a demora destes tratamentos para chegarem ao mercado. Os resultados demonstraram que produtos bem sucedidos emergem após as pesquisas atingirem um certo nível de maturação, o que explica o tempo para a descoberta e aplicação mercadológica destas tecnologias.

Su, Lin e Chen (2016) analisaram as patentes das quatro divisões da Bayer Ag, verificaram a criação de conhecimento transfronteiriço ao longo do tempo e concluíram que a tendência da empresa para atingir outros territórios é por meio da inovação aberta. O estudo ressalta o portfólio de patentes de medicamentos, com crescimento de 15% em 1980 para 30% em 2006, e apresenta o envolvimento dos outros setores que abrangem a empresa. Apesar de

utilizar os dados da empresa e abordar tendências tecnológicas, verificou-se a mudança na gestão da tecnologia comparativamente a outras empresas.

Estudos bibliométricos utilizando artigos científicos, novos tratamentos e medicamentos ou patentes no setor farmacêutico têm a capacidade de revelar tendências tecnológicas. Os estudos de Coccia e Wang (2015), Mcnamee e Ledley (2017) e Su, Lin e Chen (2016) são um retrato das pesquisas envolvendo prospecção tecnológica no setor farmacêutico.

3 ASPECTOS METODOLÓGICOS

Os procedimentos metodológicos definidos neste capítulo apresentam os caminhos para conduzir a pesquisa empírica. Para tanto, criou-se as seguintes subseções: definição da tipologia da pesquisa, definição do universo e amostra, procedimentos sistemáticos de coleta e tratamento dos dados, os processos de análise de redes sociais e outras técnicas que foram utilizadas, bem como a definição dos termos e variáveis adotados neste trabalho.

3.1 Tipo de pesquisa

A pesquisa foi caracterizada como quantitativa e descritiva cujos dados secundários empregados foram coletados na base *Derwent Innovation* da *Clarivate Analytic*, no período de 1997 a 2018. Os documentos patentários coletados são referentes às 20 maiores empresas farmacêuticas, considerando a receita anual, segundo relatório Strategy& (2019). Estes foram estudados a partir da Análise de Redes Sociais (ARS) e Análise Dinâmica de Redes Sociais (ADRS).

Esta pesquisa é considerada quantitativa, pois os resultados foram analisados a partir das diversas estatísticas de ARS que permitem caracterizar as redes, identificando evidências que complementam a análise. Desta forma, o pesquisador pôde utilizar diferentes prismas, de acordo com a perspectiva escolhida.

Os estudos descritivos consistem em “descrever situações, acontecimentos e feitos, isto é dizer como é e como se manifesta determinado fenômeno” (Sampieri, Collado & Lucio, p.100, 2006). Este estudo mapeou as RT como forma de identificar tendências, além de descrever as características das tecnológicas encontradas e também as estratégias utilizadas pelas empresas que detém desenvolvimentos em evidência.

3.2 Perguntas de Pesquisa

A pergunta central deste estudo é: Como se configura a evolução das trajetórias tecnológicas resultantes do esforço de P&D&I das 20 maiores indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de tecnologias que resultaram em depósitos de patentes?

A partir dessa questão central, identificou-se questões secundárias para orientar o desenvolvimento desse estudo:

- a) Quantas patentes foram depositadas pelas 20 maiores indústrias farmacêuticas nos últimos 20 anos?
- b) Como ocorre a evolução das áreas tecnológicas classificadas a partir dos IPCs onde as empresas farmacêuticas protegeram suas tecnologias?
- c) Como se delineiam as principais RT do setor farmacêutico e de suas três principais empresas?
- d) Houve continuidade no desenvolvimento tecnológico das patentes apontadas como emergentes das RT?
- e) Quais organizações são mais relevantes no desenvolvimento das RT do setor?
- f) Qual a participação efetiva das principais organizações nas RT do setor farmacêutico?
- g) Como se apresenta a concorrência nas tecnologias das RT? As empresas pesquisadas optam por RT específicas ou apostam nas mesmas áreas tecnológicas?
- h) Qual a estratégia adotada pelas três principais empresas para o desenvolvimento tecnológico das patentes identificadas como emergentes pelas RT?

3.3 Universo e Amostra do Estudo

A escolha do setor farmacêutico, como universo da pesquisa, está baseada na identificação de um setor intensivo em tecnologia, que investe elevados percentuais do seu faturamento em P&D&I. Atualmente é uma das mais elevadas taxas de depósitos de patentes no mundo. A relação entre as taxas de investimento em P&D&I e as receitas no ano de 2018 dessas empresas é maior do que a observada entre as empresas mais inovadoras de 2018 (Strategy& 2019).

Outro fator relevante na escolha da amostra das 20 maiores empresas é a representatividade no mercado. Em 2018 representou em vendas anuais aproximadamente US\$ 539 bilhões, em torno de 50% do mercado mundial do setor de medicamentos que é de US\$1,1 trilhão. A partir do desenvolvimento tecnológico das organizações que atualmente são líderes de venda mundial, pôde-se verificar o escopo atual das pesquisas, as fronteiras tecnológicas e as mudanças ocorridas ao longo dos anos de empresas que tem alta capacidade de transformação de P&D em inovação.

Para selecionar as organizações estudadas optou-se pelo relatório do Strategy& de 2018 que coleta dados anuais de vendas dos produtos das indústrias farmacêuticas. Os dados de venda são apresentados em bilhões de dólares e tem a preocupação de padronizar as taxas cambiais, observando este fator a cada trimestre (Quadro 3). Há ainda a indicação dos gastos

em P&D&I dessas empresas e quanto eles representam na receita anual, o país de origem e o número de patentes depositadas entre 1997 a 2018. O quadro mostra 21 empresas, pois no início do ano de 2019 a Takeda anunciou a aquisição da Shire, ainda não havia dados que as mostrassem juntas, pois estão passando por uma fase de adaptação.

Quadro 3: Ranking de Vendas e gastos em P&D&I da Indústrias Farmacêuticas em 2018.

Empresas	Receita Anual	Gastos em P&D&I	% dos gastos em P&D&I sob a receita	País de Origem	N. de patentes depositadas
1. Pfizer	45.302	7.962	17,58%	EUA	9.092
2. Roche	44.552	9.803	22,00%	Suíça	10.068
3. Novartis	43.481	8.154	18,75%	Suíça	8.271
4. Johnson & Johnson	38.815	8.446	21,76%	EUA	15.246
5. Merck & Co	37.353	7.908	21,17%	EUA	6.900
6. Sanofi	35.121	6.227	17,73%	França	6.892
7. AbbVie	32.067	5.093	15,88%	EUA	1.429
8. GlaxoSmithKline	30.645	4.987	16,27%	Reino Unido	7.351
9. Amgen	22.533	3.657	16,23%	EUA	1.640
10. Gilead Sciences	21.677	3.897	17,98%	EUA	750
11. Bristol-Myers Squibb	21.581	5.131	23,78%	EUA	4.425
12. Astrazeneca	20.671	5.266	25,48%	Reino Unido	3.328
13. Eli Lilly	19.580	4.993	25,50%	EUA	2.910
14. Bayer	18.221	3.417	18,75%	Alemanha	5.864
15. Novo Nordisk	17.726	2.347	13,24%	Dinamarca	2.410
16. Takeda*	17.427	3.012	17,28%	Japão	6.035
17. Celgene	15.238	4.084	26,80%	EUA	624
18. Shire*	14.993	1.608	10,73%	EUA	542
19. Boehringer Ingelheim	14.834	3.206	21,61%	Alemanha	4.040
20. Allergan	14.700	1.575	10,71%	EUA	3.021
21. Teva	13.122	1.213	9,24%	Israel	1.336

Fonte: Elaboração Própria, a partir dos dados do Strategy& (2019)

3.4 Definição dos Termos e Variáveis Utilizadas na Pesquisa

Apresenta-se a definição operacional das principais variáveis selecionadas para esta pesquisa, divididas em duas subcategorias: Patentes e ARS.

3.4.1 PATENTES

INPADOC: representa um conjunto de documentos de patentes, depositados em diferentes países, que se destinam a proteger a mesma invenção. Nesta pesquisa será adotada a terminologia patentes ou INPADOCS.

Titular da patente: detentor da propriedade legal da invenção, pode ser uma organização pública ou privada, empresa, universidade, ONG ou pessoa física. Este dado é encontrado na coluna “Assignee/Applicant”.

Data de depósito da patente: referente a data de solicitação do pedido de patente. Informação disponível na coluna “*Application Date*”.

Número de publicação da patente: representa um código único para cada documento publicado. Informação disponível na coluna “*Publication Number*”.

Área tecnológica da patente: a classificação do IPC é indicada pelo depositante e chancelada por um técnico da autoridade responsável pela análise da patente, disponível na coluna “*IPC*”.

3.4.2 ANÁLISE DE REDES

Diâmetro de uma rede: caminho geodésico mais longo (dado em termos do número de ligações) entre dois vértices quaisquer da rede. Ou seja, com quantas ligações máximas os vértices se ligam.

Densidade do grafo: explica o nível geral de conectividade da rede, que a caracteriza como dispersa, quando possui uma densidade baixa, ou densa, quando a densidade é elevada. O valor da densidade pode ser calculado entre 0 e 1.

Coefficiente de clusterização: medida do quanto os nós estão interconectados e próximos na rede. Este coeficiente permite medir o quão densa é uma rede determinada.

Modularidade: detecta e defini comunidades numa rede. Uma comunidade é constituída por um grupo de nós muito próximos entre si, mas distantes dos outros.

Centralidade de intermediação: considera um vértice como meio para alcançar outros vértices, visto que ele está posicionado nos caminhos geodésicos entre outros pares de vértices na rede. O importante são as conexões que cada vértice tem e não a quantidade de ligações.

3.5 Modelo de Pesquisa

A

Figura 2 apresenta as etapas de pesquisa e quais resultados são observados em cada uma delas. Essas etapas são apresentadas nos subcapítulos subsequentes da metodologia.

Figura 2: Modelo da Pesquisa.

3.6 Método de Coleta de Dados e Construção das Redes

A coleta dos dados abrangeu o período de 1997 a 2018 e foi realizada no *Derwent Innovation* (Clarivate Analytics), em fevereiro de 2019. Essa plataforma reúne dados dos principais escritórios de patentes e permite o acesso simultâneo às informações das autoridades patentárias. A exatidão da data da coleta é relevante, pois impacta na quantidade de informações disponíveis, já que depósitos de patentes têm o período de sigilo de 18 meses.

Utilizou-se o campo do *Assignee/Applicant* para a coleta dos dados, que apresenta o titular original da patente. Essa informação permite avaliar a questão das fusões e aquisições ao longo do tempo. No momento da coleta, incluiu-se a opção de *corporate tree* que agrega todas as filiais da empresa. Dentre as informações patentárias coletadas utilizou-se: Número de publicação, Título, Título DWPI (Informações Derwent), *Assignee-Standardized*, IPC, Citação de patente realizada, Ano de aplicação, Status da patente (morta ou viva), Membros do INPADOC, Resumo e Reinvidicações.

Após a coleta dos dados das 20 empresas, que resultaram no volume de patentes presente no Quadro 3, agrupou-se as informações em uma única tabela Excel. As patentes que não estavam mais sob proteção foram eliminadas, seja por ter expirado o prazo (em geral 20

anos), por estratégia da empresa em abandonar o depósito, por ter sido negado ou litigado o pedido. Esta etapa evita que sejam identificadas nas rotas tecnológicas patentes que não tenham sido concedidas, principalmente no status de emergente, atuando como um primeiro filtro dos dados.

Na sequência utilizou-se a ferramenta *OpenRefine*, para separar dados que estavam agrupados em uma única célula. Por exemplo, após o uso da ferramenta a patente WO2004058184A2 que apresentava duas citações WO2001027160A1 e WO1993006213A1, aparece em duas linhas correspondente a cada citação, o que permite construir a tabela de arestas. Essa ação foi feita para tratar os registros de IPC, citação de patente realizada e membros do INPADOC.

Os dados tratados permitiram a partir dos membros do INPADOC identificar os países alvo da proteção das tecnologias, já que as patentes têm vigência geográfica. Os IPCs geraram a rede dinâmica de áreas tecnológicas. Enquanto a citação de patente realizada contruiu as Rotas Tecnológicas (RT). Após essa etapa, a planilha para a formação das RT pôde ser inserida no Gephi, software utilizado para formação e cálculo das métricas de rede. Já a planilha dos IPCs, passou por nova padronização para criar a característica dinâmica descrita no subtópico abaixo.

3.6.1 CONSTRUÇÃO DA REDE DINÂMICA DE IPCS

Após a separação dos dados, a planilha dos IPCs é formada por três colunas distintas: Número de Publicação, IPCs e Ano de aplicação. Visto que o ano é apenas uma característica da relação entre o número de publicação e os IPCs, considera-se essa rede como bipartida.

Foram separadas as informações em tabelas ano a ano, a fim de eliminar os números de publicação e transformar a rede em relações de IPC-IPC, utilizando uma ferramenta do Gephi nomeada de *MultiMolde Networks*. Após essa etapa, os dados foram exportados e novas planilhas de nós e arestas foram criadas, incluindo as características para transformar as ligações dinâmicas. Tanto os nós como as arestas apresentam dinamicidade.

Na planilha de arestas (

Figura 3) é necessária uma coluna para o nó de origem (*Source*) e uma coluna para o nó de destino (*Target*) para indicar a relação. Na sequência, apresenta-se o tipo de relação, nesse caso indireta, já que os nós não refletem uma direção. Por fim, tem-se o peso das ligações formado pelo esquema a seguir e será repetido em todos os anos que a relação entre os IPCs for detectada:

<[(ano referência -1).0, ano referência.0, peso das arestas]>

Onde: < representa o início da dinamicidade;

ano de referência: representa o ano em que a ligação ocorreu;

.0: indica o período que os valores estarão presentes na rede;

peso das arestas: indica a quantidade de vezes que aqueles nós apareceram juntos no mesmo ano;

> representa o fim da participação daquela relação.

Figura 3: Exemplo da construção da tabela de arestas.

Source	Target	Type	Weight
A61B000602	A61B000600	Undirected	<[2016.0, 2017.0, 2.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>
A61B003400	A61B0017068	Undirected	<[2016.0, 2017.0, 2.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>
A61F000286	A61F000282	Undirected	<[2004.0, 2005.0, 1.0]; [2012.0, 2013.0, 2.0]; [2013.0, 2014.0, 1.0]>
A61K0031426	A61K003136	Undirected	<[2002.0, 2003.0, 6.0]; [2003.0, 2004.0, 1.0]; [2005.0, 2006.0, 1.0]; [2011.0, 2012.0, 1.0]; [2015.0, 2016.0, 1.0]>
A61K00314375	A61K0031427	Undirected	<[2004.0, 2005.0, 1.0]; [2012.0, 2013.0, 1.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>
A61K003144	A61K00314166	Undirected	<[2004.0, 2005.0, 1.0]; [2012.0, 2013.0, 1.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>
A61K004506	A61K0031545	Undirected	<[2004.0, 2005.0, 1.0]; [2012.0, 2013.0, 2.0]; [2013.0, 2014.0, 1.0]>
A61L002756	A61L002704	Undirected	<[2017.0, 2018.0, 3.0]>
A61M003910	A61M000514	Undirected	<[2004.0, 2005.0, 1.0]; [2012.0, 2013.0, 1.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>
A61P000904	A61K000916	Undirected	<[1996.0, 1997.0, 1.0]; [1997.0, 1998.0, 1.0]; [1998.0, 1999.0, 1.0]; [1999.0, 2000.0, 1.0]; [2000.0, 2001.0, 3.0]; [2001.0, 2002.0, 1.0]>
A61P000908	A61K003144	Undirected	<[2002.0, 2003.0, 6.0]; [2003.0, 2004.0, 1.0]; [2006.0, 2007.0, 1.0]; [2007.0, 2008.0, 1.0]; [2008.0, 2009.0, 2.0]; [2009.0, 2010.0, 1.0]>
C07D030508	A61P003500	Undirected	<[2016.0, 2017.0, 2.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>
C07D052100	A61P001302	Undirected	<[1996.0, 1997.0, 1.0]; [1997.0, 1998.0, 1.0]; [1998.0, 1999.0, 1.0]; [1999.0, 2000.0, 1.0]; [2000.0, 2001.0, 3.0]; [2001.0, 2002.0, 1.0]>

A construção da planilha de nós começa com uma identificação dos nós (ID). O *Score* segue o mesmo esquema para o peso das arestas, porém ele indica a quantidade de vezes que o nó estabelece ligações. Por fim, o *Time interval* indica o período em que cada nó está na rede.

Figura 4: Exemplo para a construção da planilha de nós dinâmicos.

ID	Score	Time Interval
A21D001342	<[2016.0, 2017.0, 1.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>	<[2016.0, 2018.0]>
A61B000602	<[2016.0, 2017.0, 2.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>	<[2016.0, 2018.0]>
A61B009070	<[2015.0, 2016.0, 2.0]; [2016.0, 2017.0, 1.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>	<[2015.0, 2018.0]>
A61F000508	<[2000.0, 2001.0, 1.0]; [2001.0, 2002.0, 1.0]; [2002.0, 2003.0, 1.0]; [2005.0, 2006.0, 1.0]>	<[2000.0, 2006.0]>
A61K003338	<[2002.0, 2003.0, 2.0]; [2003.0, 2004.0, 2.0]; [2010.0, 2011.0, 1.0]>	<[2003.0, 2011.0]>
B01F000504	<[2004.0, 2005.0, 1.0]; [2007.0, 2008.0, 1.0]; [2010.0, 2011.0, 1.0]; [2012.0, 2013.0, 1.0]>	<[2004.0, 2013.0]>
B29C003936	<[2000.0, 2001.0, 1.0]; [2001.0, 2002.0, 1.0]; [2002.0, 2003.0, 1.0]; [2003.0, 2004.0, 2.0]; [2016.0, 2017.0, 1.0]>	<[2000.0, 2017.0]>
B67D000778	<[2004.0, 2005.0, 1.0]; [2007.0, 2008.0, 2.0]>	<[2004.0, 2008.0]>
C07C006965	<[1996.0, 1997.0, 1.0]; [1997.0, 1998.0, 1.0]; [1998.0, 1999.0, 1.0]; [1999.0, 2000.0, 1.0]; [2000.0, 2001.0, 1.0]; [2001.0, 2002.0, 1.0]>	<[1996.0, 2002.0]>
C07C025500	<[2004.0, 2005.0, 1.0]; [2007.0, 2008.0, 1.0]; [2009.0, 2010.0, 1.0]>	<[2004.0, 2010.0]>
C07F000906	<[2015.0, 2016.0, 7.0]>	<[2015.0, 2016.0]>
C07K000723	<[1996.0, 1997.0, 1.0]; [1997.0, 1998.0, 1.0]; [1998.0, 1999.0, 1.0]; [1999.0, 2000.0, 1.0]; [2001.0, 2002.0, 2.0]>	<[1996.0, 2002.0]>
C07K0014485	<[1996.0, 1997.0, 1.0]; [1997.0, 1998.0, 1.0]; [1998.0, 1999.0, 1.0]; [1999.0, 2000.0, 1.0]; [2000.0, 2001.0, 1.0]; [2002.0, 2003.0, 1.0]>	<[1996.0, 2003.0]>
C08F023002	<[2016.0, 2017.0, 1.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>	<[2016.0, 2018.0]>
C12Q00016855	<[2016.0, 2017.0, 1.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>	<[2016.0, 2018.0]>
F21V000800	<[2002.0, 2003.0, 2.0]; [2003.0, 2004.0, 1.0]; [2015.0, 2016.0, 2.0]; [2017.0, 2018.0, 1.0]>	<[2002.0, 2018.0]>
G01N003026	<[1998.0, 1999.0, 2.0]; [1999.0, 2000.0, 1.0]; [2001.0, 2002.0, 2.0]; [2002.0, 2003.0, 1.0]; [2006.0, 2007.0, 1.0]>	<[1998.0, 2007.0]>

Para a construção gráfica das redes optou-se pelo layout *OpenOrd* cuja utilização é indicada para redes não direcionadas, visando distinguir melhor os clusters (Martin, Brown, Klavans & Boyack, 2011). Em seguida, para dar maior visibilidade dos IPCs utilizou-se o *Noverlap* evitando que os nós fiquem sobrepostos e tenham uma distância ideal, de acordo com as relações estabelecidas.

3.7 Análise dos Dados

Para a análise dos dados foi utilizada a ARS. Ela permite a inferência sobre a estrutura de conexões entre patentes por intermédio de gráficos e considera tanto citações diretas quanto indiretas, auxiliando na compreensão de processos de inovação (Lee et al, 2009). Utilizando a ARS é possível descobrir como as redes são formadas e alteradas, as relações existentes entre os atores e seu posicionamento na rede, as categorias indispensáveis para o aparecimento das interações, bem como as consequências da existência ou não destas relações (Freeman, 2004; Novak, 2008). Vale ressaltar que os atores estudados nesta pesquisa foram as patentes das indústrias farmacêuticas.

Para a construção das redes de citação e de IPCs dinâmicos as planilhas foram inseridas no software Gephi 0.8.2, pois apenas essa versão permitiu a construção das rotas tecnológicas e teve a capacidade de apresentar e calcular a dinamicidade das arestas nas redes dinâmicas de IPC. Com os dados inseridos avaliou-se as seguintes métricas de rede: modularidade, centralidade de autovetor e intermediação, coeficiente de clusterização, diâmetro, excentricidade e comprimento médio do caminho.

A modularidade detecta e define comunidades numa rede. Uma comunidade é constituída por um grupo de nós muito próximos entre si, mas distantes dos restantes. Newman e Girvan (2004) desenvolveram o algoritmo para a separação da rede, que possui uma medida para definir a força da estrutura e o número de comunidades a serem divididas. Optou-se por utilizar a resolução ideal da modularidade (igual a 1), pois forçar a ligação entre os clusters agrupa patentes e tecnologias que tratam de assuntos diferentes, apesar de aumentar a porcentagem de nós avaliados. A modularidade foi definida por:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j} [A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m}] \delta(c_i, c_j)$$

onde A_{ij} representa o peso das arestas entre i e j ;

$k_i = \sum_j A_{ij}$ é a somatória do peso das arestas ligadas ao nó i ;

c_i é o cluster que o nó i é atribuído;

a função $\delta(u, v)$ é 1 se $u = v$ e 0 caso contrário;

$m = \frac{1}{2} \sum_{i,j} A_{ij}$.

A centralidade de autovetor leva em consideração a relevância, ao invés da quantidade de ligações. Além disso, identifica os atores mais centrais em termos da estrutura global ou total da rede (Newman 2010). A função que representa essa centralidade é:

$$\lambda C_i^e(g) = \sum_j g_{ij} c_i^e(g)$$

onde $C_i^e(g)$ representa o autovetor, sendo que a centralidade do nó g é proporcional à somatória das centralidades dos nós diretamente ligados ao nó g .

O coeficiente de clusterização mede quanto os nós estão interconectados e próximos na rede, indicando o quão densa ela é (Newman, 2010). A densidade representa o número máximo possível de arestas em um grafo e é considerada como complementar ao grau médio para avaliar a conectividade da rede (Newman, 2010).

O Diâmetro de uma rede é o caminho geodésico mais longo (dado em termos do número de ligações) entre dois vértices quaisquer da rede (Castro, 2007), ou seja, com quantas ligações máximas os nós se relacionam. A excentricidade de um nó é a maior distância geodésica entre ele e qualquer outro. Ela indica qual o nó mais distante de outro no grafo. Já o comprimento médio do caminho é calculado entre a menor quantidade de ligações entre os nós, somando-os e dividindo-os pelo número total de pares, o que indica a média de conexão da rede (Newman, 2010).

A centralidade de intermediação avalia se uma patente está bem localizada em relação a quantidade de caminhos que passam por ela, para que outras patentes na rede possam se conectar indiretamente. Ela demonstra a capacidade de conexão de nós distintos na rede. Aplicando a média a todos os pares de nós, a centralidade da intermediação de um nó i pode ser expressa como (Jackson, 2008):

$$C e_i^B(g) = \sum_{k \neq j: i \notin \{k,j\}} \frac{P_i(kj)/P(kj)}{(n-1)(n-2)/2}$$

onde $P_i(kj)$ é o número de distâncias geodésicas entre k e j , das quais i pertence; $P(kj)$ é o número total de distâncias geodésicas entre k e j .

Após a avaliação das métricas de rede, passou-se para a construção das rotas tecnológicas. Foi utilizada a modularidade para dividir os nós em clusters, pois existe um limite operacional de 30.000 nós. Essa estratégia permitiu a identificação de mais de uma RT. A escolha dos clusters foi feita considerando a quantidade de nós e se havia nós com alto grau de intermediação.

Inicialmente, dez clusters foram escolhidos para identificação das rotas tecnológicas, e caso algum não tivesse apresentado resultados considerados satisfatórios, por conterem patentes muito antigas ou com menos de três ligações, avaliou-se outros dez. Essa etapa foi relevante, pois alguns clusters podem desenvolver tecnologias que foram abandonadas por

questões estratégicas ou já apresentaram resultados satisfatórios para a empresa e foram descontinuados. Após a identificação dos clusters foram aplicadas as estatísticas de redes mais uma vez.

Para a formação da rota tecnológica é necessário distinguir as conexões mais importantes, a partir da aplicação da técnica SPLC (*search path link count*) (Porto et al 2012). Ela mede a frequência das patentes nas diferentes trajetórias, e as rotas que possuem mais conexões sinalizam o caminho principal da tecnologia. Quanto mais rotas uma patente conectar, mais importante ela é para a rede com um todo (Fontana, Nuvolari & Verspagen, 2009).

Uma vez que a medida da importância das arestas é calculada, Verspagen (2007) propõe definir o "caminho principal" através do seguinte algoritmo heurístico. Para cada ponto de início da rede indica-se a conexão mais externa com maior valor, considerados pontos de partida da rota. Seleciona-se as patentes que foram alvos de citação das patentes identificadas cujas conexões têm maior valor dentre as conexões externas ao alvo. Em caso de empate, adiciona-se estes nós à rota principal. Se todas as rotas apontarem para um nó final, conclui-se o processo, caso contrário, volta-se ao passo três.

A identificação das ligações mais importantes entre as patentes proporcionou o mapeamento das RTs, que correspondem aos principais fluxos de tecnologias do setor farmacêutico e das três empresas estudadas. Após a construção das rotas foi aplicada as estatísticas de redes novamente. A centralidade de intermediação foi utilizada para diferir o tamanho dos nós, já que ele aponta as patentes com alto fluxo de conhecimento.

Baseado nos artigos de Achilladelis e Antonakis (2001) e Malerba e Orsenigo (2015), que dividem o desenvolvimento tecnológico da indústria farmacêutica em fases, este trabalho incluiu nas rotas tecnológicas as divisões T-base, T-elo e T-emergente. Deste modo, foram caracterizadas a evolução de desenvolvimento tecnológico de acordo com os aspectos apresentados pelo Quadro 4.

Quadro 4: Características presentes nas patentes das rotas tecnológicas.

Fases	Características
T-Base	Em geral não apresentam o foco tecnológico da rota; São mais genéricas; Protegem métodos para desenvolvimento tecnológico; Patentes de outras áreas são identificadas; Há poucas patentes com <i>backward citation</i> .
T-Elo	Apresentam maior especificidade; O desenvolvimento tecnológico é mais cumulativo e gradual; O período entre a primeira patente da T-elo e a patente emergente é de dez anos.
T-Emergente	São tecnologias robustas; Identificação da continuidade tecnológica (Estudos clínicos); Em geral possuem cinco anos de depositadas.

Após a finalização das RTs passa-se para a análise das tecnologias, realizada mediante a leitura do resumo, reivindicações e algumas vezes os claims de todas as patentes para apresentar as principais evoluções. Para as T-emergentes foi realizada uma busca na base de dados *Integrity* sobre o desenvolvimento dos estudos clínicos. Muitas vezes as informações foram complementadas no site do FDA (*Food and Drug Administration*). Por fim, buscou-se dados sobre a fusão e aquisição de todas as empresas presentes nas RTs em bases de dados especializadas no setor farmacêutico ou de corporações em geral, como Bloomberg, Sclips, e Evaluate Pharma.

Após a coleta e análise dos dados, os resultados foram avaliados por especialistas da área para que pudessem validar os aspectos relativos as áreas de tecnologia. Esses especialistas atuam na indústria e tem familiaridade com o estudo de patentes. Esta etapa auxiliou na confirmação da robustez da construção do modelo de pesquisa para o setor farmacêutico.

4 ANÁLISE DOS DADOS E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seção de análise dos dados e discussão dos resultados foi estruturada em cinco tópicos: avaliação dinâmica dos IPCs do setor farmacêutico; mapeamento das principais RTs do setor; e o mapeamento individual das três líderes do mercado, Pfizer, Roche e Novartis.

4.1 Avaliação dinâmica dos IPCs do setor

A avaliação dinâmica dos IPCs contemplou as 65.026 patentes do setor. Essa análise indicou a evolução das áreas tecnológicas, a fim de apresentar as tendências que as empresas construíram ao longo dos últimos 20 anos. O setor farmacêutico tem alterado o direcionamento dos investimentos em P&D para produtos biotecnológicos. Com a ascensão dos estudos em engenharia genética e diagnósticos preditivos, uma nova era tem sido vislumbrada (Munos, 2009). Estas mudanças não podem ser avaliadas a partir de dados estáticos, que não captam a realidade atual do desenvolvimento setorial.

A tabela 1 apresenta os dados gerais dos IPCs ano a ano. Uma patente pode conter mais de uma classe de patentes, o que significa que é desenvolvida com base em múltiplos antecedentes tecnológicos (Yun & Geun, 2019). Percebe-se que a quantidade de IPCs por patente vem diminuindo desde o início do período avaliado, o que indica que as patentes estão protegendo tecnologias mais específicas. O número de classificações corrobora com essa média e mantém-se constante. Já a quantidade de IPCs identificados apenas uma vez tem crescido, o que contribui para a especificidade das tecnologias. Goldschalag, Lybbert e Zolas (2019) notaram um aumento acentuado da especialização tecnológica no nível da indústria, ao avaliar a persistência das relações entre tecnologia-indústria ao longo do tempo.

Tabela 1: Dados gerais dos IPCs.

Ano	Quant. de Patentes	Quant. de IPCs	Média de IPC/Patente	Número de classes	Quantidade de IPCs 1 única vez
1997	673	7.913	11,76	2.327	23
1998	1.267	13.983	11,04	3.104	39
1999	2.666	27.773	10,42	4.515	71
2000	3.300	37.183	11,27	5.091	65
2001	3.190	38.287	12,00	4.619	88
2002	3.020	37.510	12,42	4.461	76
2003	3.187	30.338	9,52	4.329	95
2004	3.238	17.036	5,26	3.657	129
2005	3.120	13.397	4,29	3.027	237
2006	3.120	11.670	3,74	2.668	339
2007	3.202	11.825	3,69	2.567	313

2008	3.338	12.369	3,71	2.745	326
2009	3.965	14.652	3,70	2.857	345
2010	3.935	13.905	3,53	2.765	352
2011	3.770	12.921	3,43	2.806	342
2012	3.568	12.552	3,52	2.802	328
2013	3.341	12.546	3,76	2.765	246
2014	3.490	12.174	3,49	2.390	253
2015	3.111	11.174	3,59	2.476	237
2016	2.960	11.193	3,78	2.451	179
2017	2.624	9.702	3,70	2.202	198
2018	941	3.160	3,36	1.088	119

Na tabela 2 constam as principais métricas gerais da rede. O grau médio apresenta a quantidade de conexões entre os IPCs, ou seja, o número de vezes que um IPC foi indicado simultaneamente com outro em uma patente. No período avaliado a média mínima de conexões foi de dez, em 2018, e a máxima de 93, em 2002, ocorrendo uma diminuição ao longo do período. Essas quedas confirmam a especialização das patentes e portfólios tecnológicos mais homogêneos, com algumas áreas prioritárias.

A ligação entre os IPCs (quantidade de arestas na rede) impacta na modularidade, já que se torna difícil para o algoritmo identificar diferenças entre os agrupamentos. Em 2018 foi registrada a maior taxa de confiabilidade para os clusters (62,8%), com poucas conexões caracterizou-se melhor as relações entre os IPCs. Por sua vez, o coeficiente de clusterização é baixo, pois quanto menor o grau médio, menor a probabilidade de os IPCs estarem conectados. Logo, quanto maior o número de conexões, menor será a modularidade e maior o coeficiente de clusterização.

A densidade da rede é baixa, pois o elevado grau médio aumenta as possibilidades de conexão que poderiam ocorrer. Observa-se que a densidade diminui após o ano de 2003 e mantém-se constante, com pequenas variações, até o final do período, indicando que a rede é pouco conectada. O uso de IPCs visa apresentar em qual área tecnológica uma patente aborda, quanto mais especificidade menor o número de ligações entre as áreas e maior será o número de ligações necessárias para conectar a extensão da rede, medida calculada pelo diâmetro. Assim, a densidade baixa corrobora com o alto diâmetro, já que é necessária maior conexão para ligar qualquer IPC a outro na rede.

O grau ponderado não ultrapassou o dobro do grau médio, isso indicou que os nós se conectaram no máximo duas vezes, como se houvesse poucas repetições de IPCs. Porém, há muitas ligações que só ocorreram uma vez por ano (tabela 4), o que impacta na média de intensidade de ligações. Apesar dessas ligações únicas aparentarem algo negativo para a análise

da rede, elas contribuem para o cálculo da centralidade e são uma característica das patentes do setor.

Tabela 2: Métricas da Rede de IPCs.

Ano	Nós	Arestas	Grau Médio	Grau Ponderado	Diâmetro	Densidade	Modularidade	Coefficiente de Clustering
1997	2.337	62.292	53,53	72,7	10	0,023	0,407	0,809
1998	3.104	97.289	62,68	98,137	12	0,02	0,336	0,787
1999	4.515	144.454	63,99	118,98	10	0,014	0,377	0,773
2000	5.091	186.102	73,11	16091	9	0,014	0,323	0,778
2001	4.619	187.402	81,14	193,35	9	0,018	0,306	0,771
2002	4.461	208.266	93,372	217,96	9	0,021	0,293	0,784
2003	4.329	164.997	76,229	152,515	9	0,018	0,306	0,774
2004	3.657	60.525	33,101	44,914	10	0,009	0,526	0,745
2005	3.027	43.053	28,446	38,755	11	0,009	0,471	0,752
2006	2.668	27.730	20,787	28,687	11	0,008	0,452	0,747
2007	2.567	25.233	19,66	27,914	11	0,08	0,444	0,742
2008	2.745	28.302	20,621	30,39	11	0,08	0,433	0,766
2009	2.857	32.793	22,956	36,078	9	0,008	0,378	0,751
2010	2.765	31.546	22,818	33,961	13	0,008	0,442	0,745
2011	2.806	25.729	18,339	26,907	13	0,007	0,486	0,761
2012	2.802	26.803	19,131	28,011	13	0,07	0,504	0,769
2013	2.765	28.836	20,858	30,203	10	0,008	0,482	0,772
2014	2.390	22.223	18,597	28,705	11	0,008	0,465	0,758
2015	2.476	21.871	17,666	26,281	10	0,007	0,464	0,77
2016	2.451	23.631	19,283	28,205	11	0,008	0,516	0,769
2017	2.202	21.504	19,531	27,879	11	0,009	0,48	0,776
2018	1.088	5.522	10,151	13,316	16	0,009	0,628	0,791

Para identificar os IPCs mais relevantes utilizou-se como critério as métricas de grau, centralidades de intermediação e autovetor (Tabela 3). Dentre os IPCs com maior grau, há um conjunto de 10 IPC que são recorrentes ao longo dos anos, com destaque para A61P29/00 e A61P35/00 os quais estão presentes no período de 18 e 21 anos respectivamente. Essas áreas tecnológicas indicam que há um direcionamento contínuo do setor para fármacos antirreumáticos e anti-inflamatórios não-esteroidais e agentes antineoplásicos. Até o ano de 2003, há um domínio do A61P43/00 que abrange áreas não contempladas na classificação, deixando de ser destaque após 2006, ano que houve um acréscimo de novos IPCs. A contínua manutenção e reclassificação dos IPCs pode incluir novas áreas a fim de contemplar novos desdobramentos tecnológicos até então não categorizados (Bonino, Ciaramella & Corno, 2010). Após 2006, há o aparecimento dos IPCs da classe C07D que abrange compostos heterocíclicos, dentre eles está a piridina, presente em fármacos anti-histamínicos e para tratamentos de infecções virais e bacterianas.

Os nós com maior centralidade de intermediação são considerados facilitadores do fluxo de conhecimento e de conexão da rede (Borgatti, 2005). As áreas tecnológicas com maior valor para a intermediação são responsáveis por caracterizar tecnologias relevantes depositadas pelo setor. Nos anos iniciais, há destaque para o IPC geral A6P43/00, porém a presença de A61L71/00, C07B61/00 e C12N15/09 indicaram que o setor estava direcionado para tecnologias em materiais e revestimentos para próteses, métodos gerais de química orgânica: purificação, separação e estabilização e tecnologias de DNA recombinante. A partir de 2004, o IPC generalista A61K09/00 que abrange as preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais, permanece como um dos principais nós até 2018. Ressalta-se também o A61K35/00 voltado para fármacos antineoplásicos. Observou-se que as patentes apresentaram IPCs em 2018 mais específicos do que no restante do período, com A61K39/395 que trata de anticorpos; imunoglobulinas; imunosoro e o C07D471/04 pertencente a classe de compostos heterocíclicos com ligação de um nitrogênio.

A centralidade do autovetor indica os IPCs que têm conexões com outros IPCs com alto grau, ou seja, é uma métrica que relaciona os aspectos de quantidade de ligações com a posição ocupada na rede. No início do período, mantêm-se em destaque o IPC generalista A61P43/00 e o A61P29/00 voltado para antirreumáticos e anti-inflamatórios não-esteroidais. Porém, surgem novas áreas tecnológicas centrais para a rede como o A61K31/44, que trata de piridinas não-condensadas, e o A61K09/10 que agrupa tecnologias voltadas para tratamentos de distúrbios no sistema cardiovascular. Já em 2002, um dos períodos com maior incidência de depósitos, as áreas tecnológicas que interagem com outras altamente conectadas, são destinadas ao tratamento de doenças do sistema nervoso (A61P25/28) e distúrbios metabólicos, com a diabetes (A61P03/10) e ao longo do período esses IPCs voltam a ser destacados, assim como outras classificações com o mesmo enfoque. A partir de 2004, os IPCs das classes C07D de compostos heterocíclicos, são identificados como centrais, mesmo período em que essa classe passou a ter maior quantidade de ocorrência nas patentes. Pode-se observar uma relação entre os nós identificados como os mais recorrentes e com maior centralidade de autovetor.

Visto que as métricas de centralidade exploradas são capazes de identificar caminhos mais relevantes a partir da avaliação dos nós, espera-se que as RTS estejam voltadas para os tratamentos de câncer, doenças do sistema cardiovascular, metabólico e nervoso e compostos de piridinas, anticorpos e antiinflamatórios. Isso pode ocorrer, já que o SPLC, técnica utilizada no mapeamento das rotas, identifica os caminhos mais recorrentes. As áreas tecnológicas podem trazer um direcionamento geral do portfólio de patentes de empresas e do setor, principalmente a partir da inclusão de métricas de análise de redes e da avaliação dinâmica, já

que eliminam o efeito da acumulação de patentes ao longo dos anos. Nesse sentido, Mun et al. (2019) indicam que para averiguar diversificação tecnológica é necessário analisar um setor da indústria para que os resultados sejam mais relevantes na avaliação da especificidade tecnológica, já que os autores propuseram a análise de indústrias em geral.

Tabela 3: Avaliação de métricas dos principais IPCs do Setor Farmacêutico.

Ano	IPCs recorrentes	Grau	Grau ponderado	Centralidade de Intermediação	Valor de (CI)	Centralidade de Autovetor	Valor de (CV)
1997	A61P 43/00	885	2.584	A61P 43/00	256.355,1	A61P 43/00	1
	A61K 31/00	754	1.891	A61K 31/00	169.248,4	A61K 29/00	0,878764
	A61K 29/00	646	1.553	A61N 01/32	95.500,77	A61K 31/44	0,876906
1998	A61P 43/00	1.288	5.132	A61P 43/00	450.658,1	A61P 43/00	1
	A61K 29/00	968	3.235	A61K 38/00	266.562,7	A61K 29/00	0,904354
	A61P 35/00	852	2.652	C07F 07/10	185.701,8	A61K 31/44	0,854599
1999	A61P 43/00	1.545	8.822	A61P 43/00	715.549,3	A61P 43/00	1
	A61P 35/00	1.249	6.247	C12N 15/09	478.369,6	A61K 29/00	0,930814
	A61K 29/00	1.207	6.056	A61L 27/00	443.757	A61P09/10	0,923721
2000	A61P 43/00	1.880	14.727	C07B 61/00	112.5015	A61P 43/00	1
	A61K 29/00	1.475	10.457	A61P 43/00	830.480,2	A61K 29/00	0,911487
	A61P 35/00	1.410	10.050	C12N 15/09	486.618,8	A61P 09/10	0,88737
2001	A61P 43/00	1.886	17.877	A61P 43/00	704.115,3	A61P 43/00	1
	A61P 35/00	1.555	12.454	A61L 27/00	469.304	A61K 29/00	0,913233
	A61K 29/00	1.457	12.246	A61P 35/00	441.011,7	A61P 35/00	0,9109
2002	A61P 43/00	1.902	18.029	A61P 43/00	634.071,2	A61P 43/00	1
	A61P 35/00	1.492	11.334	C07B 61/00	625.951	A61P 25/28	0,917502
	A61P 25/28	1.405	11.269	A61K 45/00	454.996,6	A61P 03/10	0,891556
2003	A61P 43/00	1.645	10.963	A61P 43/00	687.846,6	A61P 43/00	1
	A61P 35/00	1.354	8235	A61P 35/00	382.605,2	A61P 35/00	0,909346
	A61K 29/00	1.308	7927	A61K 29/00	311.287,4	A61K 29/00	0,902123
2004	C07D 401/12	542	1.835	A61K 38/00	409.735,5	A61K 29/00	1
	A61P 35/00	525	1.243	A61K 09/00	329.091	C07D 401/12	0,951054
	A61K 29/00	482	911	A61Q 19/00	312.604	A61P 25/00	0,936176
2005	C07D 401/12	489	1.601	A61K 09/00	329.429,7	C07D 401/12	1
	A61P 35/00	423	1.039	A61F 02/00	256.038,7	C07D 403/12	0,898889
	A61P 43/00	401	786	A61K 45/06	179.140,9	A61P 03/10	0,892584
2006	A61P 35/00	429	1.162	A61P 35/00	291.159,6	A61K 29/00	1
	A61K 29/00	384	770	A61K 09/00	183.710,8	A61P 35/00	0,966592
	A61P 03/10	355	702	A61B 05/00	142.760,9	A61P 25/28	0,954647
2007	A61P 35/00	403	1.365	A61P 35/00	229.861,4	C07D 401/12	1
	C07D 401/12	395	1.209	A61K 09/00	152.234,6	A61P 25/00	0,906409
	A61K 29/00	331	761	A61P 43/00	137.134,3	A61K 29/00	0,901374
2008	A61P 35/00	525	1.889	A61P 35/00	284.906	A61P 35/00	1
	A61K 29/00	416	1.019	G01N 33/50	225.861,2	A61K 29/00	0,90741
	A61P 25/00	390	1.060	A61K 29/00	182.008,2	A61P 25/00	0,858141
2009	A61P 35/00	556	2.041	A61P 35/00	367.269,6	A61P 35/00	1
	A61P 25/00	442	1.251	A61K 09/00	277.734,8	A61K 29/00	0,877661
	A61K 29/00	431	1.274	A61B 05/00	180.077,8	C07D 401/12	0,872093
2010	A61P 35/00	516	1.646	A61K 09/00	423.249,9	A61P 35/00	1
	A61K 29/00	388	1.110	A61P 35/00	286.064	A61K 29/00	0,93598
	A61P 25/00	378	1.039	A61F 02/00	147.945,9	A61P 09/00	0,876674
2011	A61P 35/00	443	1.476	A61K 09/00	273.162,1	A61P 35/00	1
	A61K 29/00	332	950	A61P 35/00	254.293,6	A61P 03/10	0,879528
	C07D 401/12	317	826	A61K 29/00	205.403,7	A61K 29/00	0,829469
2012	A61P 35/00	469	1.501	A61K 09/00	626.400	A61P 35/00	1
	C07D 471/04	302	941	A61P 35/00	246.141,8	C07D 471/04	0,793448

	A61K 29/00	295	782	A61B 01/00	186.118,5	A61K 29/00	0,752942
	A61P 35/00	429	1.438	A61K 09/00	434.205,5	A61P 35/00	1
2013	C07D 401/12	412	1.142	A61B 17/00	207.589,8	C07D 401/12	0,968136
	A61K 29/00	352	803	A61B 05/00	189.781,5	C07D 471/04	0,909514
	A61P 35/00	362	1.355	A61K 09/00	259.785,8	C07D 401/12	1
2014	C07D 401/12	312	898	A61P 35/00	228.206,9	C07D 487/04	0,976262
	C07D048704	304	917	A61M 05/28	159.662	A61K 29/00	0,944228
	A61P 35/00	424	1.533	A61K 09/00	329.928,4	A61P 35/00	1
2015	C07D 471/04	308	960	A61B 05/00	314.324	C07D 471/04	0,894355
	A61K 29/00	278	751	A61P 35/00	280.654	A61K 29/00	0,858737
	A61P 35/00	453	1.605	A61K 09/00	338.427,8	A61P 35/00	1
2016	C07D 471/04	340	1.005	A61P 35/00	275.770,3	C07D 471/04	0,892192
	A61K 29/00	287	628	A61B 05/00	174.900,1	C07D 401/04	0,812954
	A61P 35/00	502	1.609	A61P 35/00	307.890,3	A61P 35/00	1
2017	C07D 471/04	340	963	A61K 09/00	297.338,7	C07D 471/04	0,857258
	C07D 401/12	288	704	G06F001900	197.496,8	C07D 401/12	0,785662
	A61P 35/00	183	410	A61K 39/395	89.423,34	A61P 35/00	1
2018	A61K 29/00	112	205	A61P 35/00	75.637,73	C07D 471/04	0,831837
	C07D 471/04	104	218	C07D 471/04	72.621,35	A61K 29/00	0,821893

Legendas:

A61B 01/00- Instrumentos para efetuar exames médicos de cavidades ou canais do corpo através de inspeção visual ou fotografia, p. ex. endoscópios; Disposições de iluminação para os mesmos; A61B 05/00- Medição com finalidades de diagnóstico; Identificação de pessoas;

A61B 17/00- Instrumentos cirúrgicos, dispositivos ou métodos, p. ex. torniquetes;

A61F 02/00- Filtros implantáveis nos vasos sanguíneos; Próteses, i.e. substitutos artificiais, ou substituições de partes do corpo; Mecanismos para conectá-los ao corpo; Dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo, p. ex. stents;

A61K 09/00- Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais;

A61K31/00- Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos;

A61K 31/44- Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: Piridinas não-condensadas; derivados hidrogenados das mesmas;

A61K39/395- Anticorpos; Imunoglobulinas; Imunosoro, p. ex. soro antilinfocítico;

A61K 45/00- Preparações medicinais contendo ingredientes ativos não previstos nos grupos A61K 31/00-A61K 41/00;

A61K 45/06- Misturas de ingredientes ativos sem caracterização química, p. ex. compostos antiflogísticos e cardiológicos;

A61L 27/00- Materiais para próteses ou para revestimento de próteses;

A61M 05/28- Dispositivos para introduzir matérias no corpo por via subcutânea, intravascular ou intramuscular; Acessórios para esse fim, p. ex. dispositivos para encher, manter ou limpar descansos para os braços; Ampolas ou cápsulas-seringas, i.e., ampolas ou cápsulas com agulha;

A61N 01/32- Eletroterapia; Seus circuitos: correntes alternadas ou intermitentes;

A61P 03/10- Fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo para hiperglicemia, p. ex. antidiabéticos;

A61P 09/00- Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular;

A61P 09/10- Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular; para tratamento de doenças isquêmicas ou ateroscleróticas, p. ex. fármacos antianginais, vasodilatadores coronários, fármacos para enfarte do miocárdio, retinopatia, insuficiência cerebrovascular, arteriosclerose renal;

A61P 25/00- Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso;

A61P 25/28- Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso, para tratamento de distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central, p. ex. agentes nootrópicos, intensificadores de cognição, fármacos para tratamento da doença de Alzheimer ou outras formas de demência;

A61K 29/00- Agentes analgésicos não-centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, p. ex. agentes antireumáticos; Fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (NSAIDs);

A61P 35/00- Agentes antineoplásicos;

A61P 43/00- Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00;

A61Q 19/00- Uso específico de cosméticos ou preparações similares para higiene pessoal: Preparações para tratamento da pele;

C07B 61/00- Métodos gerais de química orgânica: purificação, separação e estabilização;

C07D 401/04- Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel, pelo menos um dos anéis sendo de um de seis membros com apenas um átomo de nitrogênio: diretamente ligados por ligação membro a membro;

C07D 401/12- Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel, pelo menos um dos anéis sendo de um de seis membros com apenas um átomo de nitrogênio ligados por uma cadeia contendo heteroátomos como elos da cadeia;

C07D 403/12- Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel, não incluídos em C07D 401/00: ligados por uma cadeia contendo heteroátomos como elos de cadeia;

C07D 471/04- Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio como únicos heteroátomos do anel no sistema condensado, pelo menos um anel sendo um anel de seis membros com um átomo de nitrogênio, não previsto nos grupos C07D 451/00-C07D 463/00: Sistemas condensados em orto;
 C07D 487/04- Compostos heterocíclicos contendo átomo de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel no sistema condensado, não incluídos em C07D 451/00-C07D 477/00: Sistemas condensados em orto;
 C07F 07/10- Compostos contendo nitrogênio;
 C12N 15/09- Tecnologia do DNA recombinante;
 G01N 33/50- Análise química de material biológico, p. ex. sangue, urina; Testes por métodos envolvendo a formação ligações bio-específicas de ligantes; Testes imunológicos;
 G06F 19/00- Recuperação de informação; Estruturas de bases de dados para este fim; Estruturas do sistema de arquivos para este fim.

A Tabela 4 apresenta as principais métricas relacionadas às arestas, já que elas indicam a importância das relações entre os IPCs para a formação da rede dinâmica. Inicialmente apresenta-se a quantidade de ligações únicas que ocorrem em cada período, as quais dizem respeito a áreas tecnológicas que complementam a expertise principal da patente. Muitas vezes essas ligações podem se tornar uma nova área de desenvolvimento tecnológico para a empresa. Porém, como não houve diminuição ao longo tempo são tecnologias pontuais que complementaram a designação de alguma reivindicação das patentes. O comprimento médio do caminho acompanha o aumento de nós e arestas ao longo do período. Isso ocorre em razão do aumento do diâmetro e a baixa densidade, fortalecendo a premissa da especialização de algumas áreas tecnológicas, já que não haverá ligação direta entre IPCs distintos.

Até o ano de 2003, destacaram-se as conexões entre o A61P43/00, com os IPCs A61P35/00 e com o A61P29/00, relações que indicam a preponderância em estudos voltados para câncer e anti-inflamatórios utilizando compostos, métodos ou processos que ainda não haviam sido previstos na classificação. Isso demonstra uma mudança no paradigma tecnológico corroborando com Dosi (1982), pois, uma mudança na trajetória do desenvolvimento tecnológico é um conjunto de possíveis direções tecnológicas cujas fronteiras são definidas pela natureza do próprio paradigma. Destaca-se ainda nesse período as relações entre C12N15/09 de tecnologias do DNA e A61K38/00 de preparações contendo peptídeos. Os peptídeos são moléculas importantes para o funcionamento do organismo e podem ser produzidos em laboratório a partir da síntese com DNA recombinante.

Já a partir de 2004, há uma intensidade de relações entre compostos heterocíclicos. Estas ligações estão presentes em diversos medicamentos no mercado voltados para inúmeros tratamentos como: Lipitor (Pfizer) e Zocor (Merck) que reduzem o colesterol; Zyprexa (Eli Lilly) anti-psicótico; Norvasc (Pfizer) que reduz a pressão sanguínea e; Ogastro (Takeda e Abbott) utilizado no tratamento de úlcera. Além de pertencerem a empresas que compõem a amostra deste estudo, esses medicamentos tiveram alto faturamento nos anos iniciais de venda (DRUGS, 2006).

A partir do ano de 2010, emerge uma relação que mantém-se até 2018 entre o C07K16/28 e o A61K39/395, ambos voltados para imunoglobulinas: o primeiro com especificidade em anticorpos mono e policlonais e o segundo para antilinfocítico. Com as alterações genéticas nos anticorpos, inúmeros tratamentos foram criados e o aprimoramento dessas técnicas as tornou menos invasivas. No ano de 2018, há ainda o destaque para dois pares de relações de áreas tecnológicas do mesmo grupo voltadas para instrumentos cirúrgicos, uma entre A61B17/00 e A61B17/072 que abrangem os grampos cirúrgicos; e a segunda entre o A61B18/00 e A61B18/14 de sondas ou eletrodos.

A apresentação das principais arestas complementa os resultados identificados com a centralidade de autovetor, ressaltando quais IPCs são complementares no depósito de patentes do setor farmacêutico. Quando a frequência com que dois códigos de classificação são atribuídos em conjunto a um documento de patente é alta, considera-se que as relações de conhecimento, em termos de vínculos de conhecimento e transbordamentos, são fortes o suficiente (Breschi, Lissoni & Malerba 2003).

Tabela 4: Dados gerais das principais arestas.

Ano	Quant. Ligações Únicas	Variação de ligações únicas	Comprimento Médio De Caminho	Principais Ligações		Quant. de Ligações
1997	51.985	83,45	2,73	C12N 15/09	A61K 38/00	44
				A61P 43/00	A61P 09/00	39
				A61P 43/00	A61K 31/00	39
1998	76.259	78,38	3,04	A61P 43/00	A61K 29/00	78
				C12N 15/09	A61K 38/00	74
				A61P 43/00	A61P 35/00	73
1999	106.944	74,03	3,11	C12N 15/09	C12N 05/10	186
				A61P 43/00	A61K 29/00	155
				A61P 43/00	A61P 35/00	154
2000	135.011	72,55	3,032	A61P 43/00	A61P 35/00	272
				A61P 43/00	A61K 29/00	269
				A61P 43/00	A61P 09/10	250
2001	130.910	69,88	3,023	A61P 43/00	A61P 35/00	360
				A61P 43/00	A61K 29/00	332
				A61P 43/00	A61P 09/10	312
2002	144.644	69,45	2,92	A61P 43/00	A61P 35/00	331
				A61P 43/00	A61K 29/00	294
				A61P 43/00	A61P 25/28	292
2003	120.833	73,23	3,03	A61P 43/00	A61P 35/00	208
				A61P 43/00	A61K 29/00	196
				A61P 43/00	A61P000910	176
2004	50.764	83,87	3,404	C07D 403/12	C07D 401/12	70
				C07D 405/12	C07D 401/12	68
				C07D 401/14	C07D 401/12	59
2005	35.723	82,97	3,431	C07D 403/12	C07D 401/12	68
				C07D 405/12	C07D 401/12	57
				C07D 401/14	C07D 401/12	57
2006	22.954	82,78	3,64	C07D 403/12	C07D 401/12	53

				C07D 401/14	C07D 401/12	39
				C07D 471/04	A61K 31/437	37
				C07D 403/12	C07D 401/12	47
2007	20.712	82,08	3,738	C07D 401/14	C07D 401/12	43
				C07D 471/04	A61P 35/00	41
				A61P 35/00	A61K 39/395	51
2008	22.872	80,81	3,725	C07D 471/04	A61K 31/437	47
				C07D 487/04	A61P 35/00	42
				C07D 471/04	A61K 31/437	64
2009	25.583	78,81	3,577	C07D 401/14	C07D 401/12	58
				C07D 487/04	A61P 35/00	57
				C07D 471/04	A61K 31/437	62
2010	25.466	80,73	3,725	C07K 16/28	A61K 39/395	45
				C07D 471/04	A61P 35/00	43
				C07D 471/04	A61K 31/437	56
2011	20.937	81,38	3,858	C07K 16/28	A61K 39/395	44
				A61P 35/00	A61K 39/395	42
				C07K 16/28	A61K 39/395	52
2012	21.723	81,05	4,156	C07D 487/04	A61P 35/00	47
				C07D 487/04	A61K 31/519	43
				C07D 401/14	C07D 401/12	53
2013	23.905	82,90	3,6	C07D 487/04	A61P 35/00	50
				C07D 413/14	C07D 401/14	47
				A61M 05/315	A61M 05/20	57
2014	17.620	79,29	3,742	C07D 471/04	A61K 314/37	54
				A61P 35/00	A61K 31/519	51
				C07K 16/28	A61K 39/395	71
2015	17.463	79,85	3,716	A61M 05/315	A61M 05/20	56
				C07K 16/28	A61P 35/00	52
				C07K 16/28	A61K 39/395	75
2016	19.082	80,75	3,805	C07K 16/28	A61P 35/00	48
				C07D 471/04	A61K 31/437	43
				C07K 16/28	A61K 39/395	65
2017	17.768	82,63	4,061	C07D 471/04	A61P 35/00	49
				C07K 16/28	A61K 39/00	47
				A61B 17/072	A61B 17/00	21
2018	4.650	84,21	4,637	C07K 16/28	A61K 39/395	18
				A61B001814	A61B001800	17

Legenda:

A61B 17/072- Instrumentos cirúrgicos, dispositivos ou métodos, p. ex. torniquetes para aplicar uma fileira de grampos em uma única ação;

A61B 18/00- Instrumentos cirúrgicos, dispositivos ou métodos para transferência de formas não-mecânicas de energia para o corpo ou proveniente do corpo;

A61B 18/14- Sondas ou eletrodos das mesmas;

A61K 31/437- Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: o sistema de anel heterocíclico contendo um anel de cinco membros tendo nitrogênio como heteroátomo do anel, p. ex. indolizina, betacarbolina;

A61K 31/519- Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: orto- ou peri-condensadas com anéis heterocíclicos;

A61K 38/00- Preparações medicinais contendo peptídeos;

A61K 39/00- Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos;

A61M 05/20- Seringas automáticas, p. ex. com haste de pistão de acionamento automático, com injeção automática da agulha, de enchimento automático;

A61M 05/315- Pistões; Hastes de pistões; Guia, bloqueamento ou limitação do movimento da haste; Acessórios dispostos sobre a haste para facilitar a dosagem;

C07D 401/14- Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel, pelo menos um dos anéis sendo de um de seis membros com apenas um átomo de nitrogênio: contendo três ou mais heteroanéis;

C07D 405/12- Compostos heterocíclicos contendo ao mesmo tempo um ou mais heteroanéis tendo átomos de oxigênio como os únicos heteroátomos do anel e um ou mais anéis tendo átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel: ligados por uma cadeia contendo heteroátomos como elos da cadeia.;

C07D 413/14- Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo pelo menos um anel com átomos de nitrogênio e de oxigênio como os únicos heteroátomos do anel: contendo três ou mais heteroanéis;
 C07K 16/28- Imunoglobulinas, p. ex. anticorpos mono- ou policlonais, contra receptores, antígenos de superfície de célula ou determinantes de superfície de célula;
 C12N 05/10- Células não diferenciadas de seres humanos, animais ou plantas, p. ex. linhagem de células; tecidos; sua cultura ou manutenção; seus meios de cultura; Células modificadas pela introdução de material genético exógeno, p. ex. células transformadas por vírus.

Para a construção da rede dinâmica optou-se por excluir todos os IPCs que continham ligações cujo valor da aresta era de no máximo três em todo o período, visto que a totalidade de 13.128 IPCs tornaria quase impossível a visualização e que a existência de apenas três ligações ao longo de 20 anos pouco significa no conjunto total de relacionamentos analisados. Com uma ligação foram identificados 8.813 IPCs e com duas ligações foram excluídos outros 3.701 nós. É importante ressaltar que a elevada quantidade de arestas com apenas uma ligação implicou na necessidade de exclusão dos nós, já que são relações pontuais, complementares a algumas reivindicações das patentes.

A rede filtrada é formada por 614 nós e 61.742 arestas, o que indica alta conectividade entre esses nós (Figura 5). Para caracterizar o tamanho dos nós utilizou-se a centralidade de intermediação, pois assim, destacam-se os IPCs que favorecem a conectividade dentro da rede.

Há a formação de 5 clusters dentre os quais o verde tem a maior quantidade de nós (29,97%), uma pequena diferença para o cluster amarelo com 29,53%, que por sua vez, detém o maior número de nós com maior relevância nas conexões. Já o cluster laranja, com 18,57% dos nós, tem a maior densidade, ou seja, IPCs com muita conectividade. Há ainda o cluster azul que representa 14,5% da rede e realiza intensa conexão com o cluster amarelo. Por fim, há o cluster rosa (7,49%), cujos nós têm maior incidência no final da rede.

A divisão em clusters corrobora com os achados de Yoon, Park e Kim (2012). Eles concluíram que o coeficiente de clusterização considerou os aspectos temporais dos nós ao longo do tempo em redes dinâmicas. Com o passar do tempo esses clusters variam, já que há IPCs que deixam de ser utilizados, enquanto novas áreas tecnológicas emergem. A foto estática auxilia no entendimento do todo e a evolução pode ser acompanhada no vídeo disponibilizado pelo link: <https://youtu.be/zyMwPvjahSM>.

O filtro também identificou novas evidências que confirmam a relevância de algumas áreas tecnológicas para o setor de fármacos, até então não apontadas pelas métricas de rede que foram destacadas ao longo da análise. A classificação das patentes em áreas tecnológicas permite que sejam identificadas conexões de conhecimento formando redes complexas, no sentido de que algumas classes de IPC são tão fortemente associadas a outras que não podem ser removidas sem alterar profundamente a interpretação e, portanto, o significado da rede (Bueno, Silveira & Buainain Poz, 2018).

Figura 5: Representação da rede dinâmica dos IPCs.

No primeiro período em 1997, a rede é marcada por relações com enfoque no sistema gastrointestinal e na absorção dos nutrientes (Figura 6). No cluster azul há ligações entre C12R5/10 com C12R1/19 que abordam o microrganismo específico *Escherichia coli* encontrado no trato gastrointestinal e que auxilia na prevenção de doenças, pois produzem vitaminas K. Já a relação entre C12R1/19 e A61P31/04, aborda sobre microrganismos presentes em fármacos para homostase de cálcio. Já no cluster verde a ligação entre A61K31/495 e A61K31/38 que contém piperazina e enxofre são componentes de medicamento anti-helmínticos, também conhecidos como parasiticida, vermícidias ou vermífugos. Por fim, o IPC A61K31/341 em conjunto com os compostos heterocíclicos C07D233/54 ou/e C07D451/00, geram moléculas utilizadas como diuréticos ou no tratamento de úlceras.

Nos anos iniciais, de 1997 a 2000 ocorreram variações nos dados, pois muitas patentes já haviam entrado em domínio público. Nos anos seguintes, intensifica-se a combinação dos IPCs presentes no cluster azul que de maneira geral é composto pela classe C12N, voltada para microrganismos ou enzimas; suas composições, propagação ou manutenção; engenharia genética ou de mutações e meios de cultura. Dentre esses, destacam-se o C12N1/15 que trata de células modificadas pela introdução de material genético exógeno e o C12N15/09 de tecnologia de DNA recombinante. Observa-se que os microrganismos passam a estar relacionados a modificação genética, pois com o entendimento do DNA é possível tornar nosso sistema imunológico mais forte para combater vírus e bactérias. O principal alvo nas pesquisas de vírus é o HIV, cuja evolução dos medicamentos antirretrovirais diminuiu em 33% a mortalidade desde 2010 a 2018, e contribuem para a qualidade de vida dos pacientes (UNAIDS, 2019).

Já em 1999 (Figura 7), observou-se uma mudança para o crescimento do IPC G01N33/566, que agrupa proteínas receptoras ou portadores específicos, e em combinação com o IPCs A61P3/10 e A61P9/10 busca trazer maior eficácia em tratamentos para hiperglicemia e doenças coronárias, respectivamente. Proteínas receptoras proporcionam maior capacidade aos compostos de determinado medicamento para se ligarem aos receptores do organismo, e estudos sobre sua capacidade de atuação apresentam novas descobertas constantes, o que proporciona possibilidade de avanços nos tratamentos (Sexton, Albiston, Morfis & Tilakaratne, 2001). Entre 2000 e 2002, foram os períodos com altode depósitos de patentes, gerando o maior número de IPCs, esse período há intensa relação em todos os clusters com exceção do agrupamento rosa.

Figura 7: O aparecimento de proteínas receptoras (1999).

Com o passar dos anos, há um predomínio de ligações dos IPCs pertencentes ao cluster laranja, e dentre eles destacam-se os compostos heterocíclicos C07D401/12, C07D401/14 e C07D 471/04, todos destacados nas métricas relacionadas aos nós e as arestas (Figura 8). Já a partir de 2006, observa-se o fortalecimento entre a combinação dos IPCs A61P35/00 e A61P29/00 voltados para a identificação de novos agentes antineoplásicos e antiinflamatórios não-esteroidais (NSAIDs). As pesquisas em câncer têm aumentado com o passar do tempo e muitas vezes são buscadas combinações com moléculas e terapias utilizadas para outros tratamentos (McNamee & Ledley, 2017). Em 2009, outras duas ligações envolveram agentes antineoplásicos, com o A61K39/395 destinado a descobertas de anticorpos e o C07D487/04 um dos subgrupos que trata dos compostos heterocíclicos, dentre eles: pirrol, pirimidina, indol, quinolina e purina, classes que apresentaram resultados satisfatórios de citotoxicidade (Kidwai, Venkataramanan Mohan & Sapra, 2002).

Nos anos subsequentes, o IPC de anticorpos A61K39/395 manteve intensa conexão com C07K16/28 que agrupa, contra receptores, antígenos de superfície de célula ou determinantes de superfície de células humanas ou de animais. Os antígenos ao entrarem em contato com o organismo ativam os anticorpos e são capazes de causar uma resposta imune, cujo exemplo mais simples são as vacinas (Rappuoli, 2007). Já em 2014, os anticorpos A61K39/395 mantem-se altamente relacionados com os antígenos e com os agentes antineoplásicos A61P 35/00. Desde sua descoberta em 1975, os anticorpos têm sido utilizados no tratamento de diversas doenças e o fato de combaterem o crescimento anormal de células,

A partir de 2017 (Figura 9), observou-se que os IPCs do cluster rosa passam a ser mais utilizados nos depósitos de patente em combinação entre os mesmos grupos, voltados para a área de diagnóstico, cirurgias e identificação. O grupo geral A61B17/00 trata tecnologias de instrumentos cirúrgicos, dispositivos ou métodos, enquanto os sub-grupos A61B17/72 e A61B17/29 discorrem sobre grampeadores cirúrgicos e fórceps para cirurgias minimamente invasivas. Essas tecnologias visam lesar o mínimo possível de órgãos e tecidos em torno do que se deseja operar, diminuir as complicações no pós-operatório, reduzir o tempo de recuperação do paciente e minimizar as cicatrizes (Epstein et al, 2013). Esses equipamentos não só trazem benefícios para a saúde do paciente, mas também favorecem os custos em geral com os procedimentos. Há ainda a combinação dos IPCs A61B18/00 com o sub-grupo A61B18/14 que tratam de instrumentos cirúrgicos, dispositivos ou métodos para transferência de formas não-mecânicas de energia para o corpo ou proveniente do corpo, sondas ou eletrodos. Esses IPCs já haviam sido destacados nas métricas de centralidade de autovetor, porém, com a rede foi possível complementar a relação entre as tecnologias com o IPC A61B9/00 de instrumentos de exame por percussão como plexímetros. Esses instrumentos auxiliam no diagnóstico do

paciente e trazem maior acurácia para os procedimentos, já que até então eram realizados pelo toque médico.

Figura 9: Período final e a intensificação de novas áreas tecnológicas (2017).

A estrutura de muitas redes coevoluem com a dinâmica que ocorre sobre elas, adaptando-se naturalmente aos ambientes instáveis, sendo onipresentes, especialmente em biologia, assim como a rede genômica e as redes neurais (Liu & Barabasi, 2016). Observou-se que as métricas de rede apresentadas ano a ano foram propícias para indicar IPCs em destaque nas patentes do setor farmacêutico, bem como as principais relações entre as áreas tecnológicas e as mudanças ocorridas no período. Desta forma, justificou-se a análise das áreas tecnológicas, no intuito de identificar as tendências gerais do setor.

Por outro lado, uma análise estática de IPCs não identificaria algumas dessas tendências e de como ocorreu a evolução ao longo dos anos. Hidalgo, Blumm, Barabási e Christakis (2009) apresentaram uma análise de redes dinâmicas aplicadas para o estudo de fenótipos que identificou a conexão entre doenças descobertas ao longo do tempo. Assim como surgem novos estudos sobre como agem e interagem as doenças no organismo, inicia-se a corrida de P&D na busca por tratamentos, o que evidencia a necessidade de avaliar a evolução das áreas tecnológicas do setor farmacêutico.

As evidências demonstram que o setor tem se especificado em algumas áreas tecnológicas, já que o número de IPCs ao longo do período diminuiu, ao passo que as ligações entre alguns IPCs vêm aumentando. Apesar de terem características diferentes de redes tradicionais de disseminação de conhecimento, observou-se que as redes de IPC seguiram a tendência de crescimento identificada por Ally e Zhang (2018) que apontaram que a partir de

um nó mais acessado os outros nós próximos tendem a ser acessados. Esse fenômeno explica o crescimento dos compostos heterocíclicos, pois ao ser identificado uma molécula com resultado promissor para tratamentos de câncer, outras moléculas passaram a ser pesquisadas, criando um hub tecnológico. Assim, os compostos heterocíclicos mantêm-se como uma aposta para os tratamentos combinados para câncer. A combinação de terapias pode ser uma tendência para o setor que investe alto em P&D e que teve uma redução no número de drogas aprovadas pelo FDA, ou seja, combinar ativos já existentes pode ser um caminho para encurtar o processo e diminuir os custos (Schuhmacher, Gassmann & Hinder, 2016; Munos, 2009).

Como apontado por Achilladelis e Antonakis (2001) e Orsenigo (1989) o surgimento da biotecnologia alterou a estrutura não só de como as organizações desenvolviam pesquisa, mas também no ensino nas universidades e em órgãos de regulação. No início do período, IPCs com coberturas generalistas, como o A61P43/00, tiveram destaque nas métricas de rede, porém com as atualizações realizadas pela WIPO novas áreas surgiram e ganharam destaque nos anos finais. Essas mudanças também levaram a diminuição de pesquisas em áreas tradicionais como de compostos orgânicos, previstos pelo grupo A61K31/00.

A ascensão da biotecnologia reconfigurou as áreas tecnológicas e pode ter gerado a homogeneidade na rede, visto que os mesmos compostos podem criar diferentes alvos terapêuticos, principalmente relacionado a antígenos, anticorpos e câncer. Outro aspecto observado por Reichman e Simpson (2016) foi a mudança nas estratégias de desenvolvimento do P&D, que levou as empresas a buscarem expertises por meio da inovação aberta. Assim, uma análise mais específica do portfólio de tecnologia das empresas visa complementar os aspectos generalistas atribuídos às evoluções das áreas tecnológicas

4. 2 Setor Farmacêutico: A representatividade tecnológica das 20 maiores empresas.

Neste estudo, identificou-se um total de 101.550 INPADOCs durante o período de 1997 a 2018 das 20 maiores empresas em faturamento que compõem o setor farmacêutico. Dos quais, após a eliminação de patentes que não estão mais sob proteção, totalizaram uma amostra de 67.060 INPADOCs. Essas empresas protegeram suas invenções em 94 autoridades patentárias, a fim de blindar a tecnologia para exploração mercadológica. Da amostra filtrada, apenas 110 depósitos têm apenas um depósito, porém a maioria deles foi depositada nos últimos dois anos, o que indica que ainda pode haver extensões dos pedidos dos PCT (Patent Cooperation Treaty). Visto que o interesse deste estudo se propõe também a verificar os países considerados prioritários para as tecnologias, identificou-se os diferentes países nos quais cada

INPADOC foi protegido e considerou-se apenas um depósito por escritório. Foram identificados 708.816 depósitos para a amostra acima listada, com uma média de 10,58 países por INPADOC.

A tabela 5 apresentou os 15 principais países de proteção do setor farmacêutico. Observou-se que as empresas buscaram proteger as tecnologias em países com mercado consumidor e capacidade de produção mais tradicionais no desenvolvimento tecnológico, como Estados Unidos, União Europeia e Japão. Mas demonstram preocupação com países emergentes, como China, Coreia do Sul, Brasil e México, que possuem capacidade de produção e mercados consumidores atrativos.

Tabela 5: Países alvo do depósito de patentes do setor farmacêutico.

Países de depósito	Quantidade de tecnologias depositadas por país	Índice de cobertura de mercado (%)
1. EUA	60.810	90,83%
2. PCTs (WO)	58.401	87,23%
3. UE	56.254	84,02%
4. Japão	46.792	69,89%
5. Canadá	42.979	64,20%
6. Austrália	38.017	56,78%
7. China	36.580	54,64%
8. Brasil	25.235	37,69%
9. Coreia do Sul	23.557	35,19%
10. México	22.600	33,76%
11. Espanha	20.752	31,00%
12. Israel	17.242	25,75%
13. Alemanha	16.991	25,38%
14. Áustria	16.075	24,01%
15. Taiwan	15.668	23,40%

Embora ocorra uma oscilação ano a ano nos depósitos foi possível verificar que o setor farmacêutico apresenta uma tendência de crescimento na proteção das tecnologias, corroborando com os dados gerais da WIPO (2017). Apesar de estarem fora do período de vigência da proteção de patentes de 20 anos, depósitos ocorridos nos anos 1997 e 1998 foram mantidos na pesquisa, pois contemplam INPADOCs que tiveram registros nacionais tardios e ainda estão protegidos (Gráfico 2).

Gráfico 2: Distribuição dos depósitos ao longo dos anos.

Haviam 2.034 patentes sem IPC, pois algumas autoridades patentárias não tornam públicos alguns dados, o que gerou a avaliação de 65.026 patentes. Em média cada INPADOC realizou a citação de 13,42 IPCs, ou seja, é necessário indicar mais de 10 IPCs para representar a complexidade tecnológica das patentes. A partir do índice de cobertura das áreas tecnológicas é possível identificar em quantas patentes aparecem cada IPC e por se tratar da análise do setor, não há indicação de concentração tecnológica. O IPC com maior destaque foi o A61P3500, referente a agentes antineoplásicos, ou seja, tratamentos para cânceres e tumores (Quadro 5). As áreas tecnológicas foram exploradas com mais profundidade na análise dinâmica na seção 4.1.

Quadro 5: As áreas tecnológicas do setor.

IPCs	Quant. Nas patentes.	Índice de cobertura tecnológico	Descrição
A61P003500	6.333	9,74%	Agentes antineoplásicos;
A61P004300	4.414	6,79%	Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos A61P;
A61K 29/00	3.565	5,48%	Agentes analgésicos não-centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios;
A61P 25/00	3.073	4,73%	Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso;
C07D047104	2.891	4,45%	Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio como únicos heteroátomos do anel no sistema condensado, pelo menos um anel seis átomos de nitrogênio: sistemas condensados em orto;
C07D040112	2.721	4,18%	Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio (...): ligados por uma cadeia contendo heteroátomos como elos da cadeia;
A61P 25/28	2.562	3,94%	Para tratamentos de distúrbio neurodegenerativos do sistema nervoso central;

A61K 39/395	2.487	3,82%	Anticorpos; Imunoglobulinas; Imunosoro, p. ex. soro antilinfocítico);
A61P 03/10	2.418	3,72%	Fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo, para hiperglicemia, p. ex. antidiabéticos;
C07D048704	2.394	3,68%	Compostos heterocíclicos contendo átomo de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel no sistema condensado: sistemas condensados em orto;
A61P000910	2.332	3,59%	Para tratamento de doenças isquêmicas ou ateroscleróticas;
C07D040114	2.315	3,56%	Compostos heterocíclicos contendo três ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel, pelo menos um dos anéis sendo de um de seis membros com apenas um átomo de nitrogênio;
A61P000900	2.277	3,50%	Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular;
A61K 38/00	2.193	3,37%	Preparações medicinais contendo peptídeos;
A61P001100	1.918	2,95%	Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema respiratório;

4.2.1 A REDE DE CITAÇÃO E AS PRINCIPAIS ROTAS TECNOLÓGICAS.

Cerca de 65.000 patentes tinham informações de “backward citation”, um número elevado ao considerar que esta é utilizada apenas quando uma patente buscou indicar relação com a tecnologia anterior. A rede completa consiste em 395.607 nós e 1.145.411 arestas, apontando grau médio e ponderado de 2,895 (Tabela 6). Já o diâmetro apresenta o maior percurso que um nó pode percorrer para acessar o mais distante, indicando o comprimento máximo que as rotas terão. O comprimento médio do caminho indica que as patentes se conectam a pelo menos duas patentes, ou seja, é necessário referenciar ao menos duas tecnologias. O valor de modularidade reflete a capacidade de separação dos clusters, atingindo 89,6% de confiança e gerando 1.182 clusters. Por fim, o baixo coeficiente médio de clusterização confirma a densidade com valores próximos a 0, já que há possibilidade de conexão maior entre os nós do que a existente.

Tabela 6: Métricas de Rede Geral do Setor Farmaceutico.

Grau Médio	2,895
Grau Ponderado	2,895
Diâmetro da Rede	12
Densidade da Rede	0*
Modularidade	0,896
Quantidade de Clusters	6.031
Coeficiente Médio de Clusterização	0,03
Comprimento Médio do Caminho	2,582

* O valor da densidade é tão baixo que não apresenta valores acima de três casas decimais após a vírgula.

Na Tabela 7, foram apresentados os dados de centralidade de intermediação, grau de entrada, grau de saída, excentricidade e o cluster ao qual os nós principais pertencem. As medidas de grau e a centralidade indicam as patentes mais importantes para o fluxo de

conhecimento do desenvolvimento tecnológico, já a excentricidade indica os caminhos que um nó pode acessar a partir das citações que realizou.

Patentes com alto grau de saída, como US7980443B2, US8114345B2 e US7670334B2 apresentaram muito conhecimento para dar suporte à tecnologia protegida, cujo valor foi considerado excessivamente alto, quando comparado com os dados analisados. Essas patentes realizaram tantas citações que inviabilizaram a aplicação do SPLC em seus clusters e por essa razão foram desconsiderados.

Já as patentes WO1998020115A1 e US6171586B1 contemplam invenções robustas que suportam outras tecnologias, e ao avaliar a excentricidade, percebe-se que os nós são considerados tecnologias base para a rede. A posição de relevância na intermediação desses nós se confirma pela excentricidade, já que não apresentam o valor máximo ou nulo e se encontrariam nas extremidades da rede. Dessa forma, espera-se que as patentes mais centrais estejam presentes na fase T-elo das RTs por terem essa capacidade de conexão da rede.

Tabela 7: Patentes com maior centralidade de intermediação.

Número de Publicação	Grau de Entrada	Grau de Saída	Grau	Excentricidade	Centralidade de Intermediação	Clusters
US7980443B2	74	767	841	5	83317,856	Cinza
US8114345B2	35	1736	1771	4	68036,000	Cinza
WO2007128761A2	21	317	338	5	56912,158	Azul claro
WO2007089445A2	6	85	91	5	53139,727	Verde escuro
WO2010040508A1	25	31	56	6	47549,628	Roxo
WO2013132044A1	33	77	110	7	34383,164	Verde escuro
US7670334B2	75	584	659	3	34221,079	Cinza
WO1998020115A1	138	94	232	1	34131,690	Cinza
WO2009111337A1	39	74	113	4	29010,577	Rosa
WO2015142675A2	23	316	339	10	28886,649	Verde escuro
US6171586B1	221	38	259	1	26745,322	Roxo
WO2002059110A1	40	6	46	4	26605,117	Verde escuro
WO2014008218A1	50	133	183	4	25721,243	Roxo
US6086544A	94	65	159	2	25358,731	Cinza
WO2007042261A2	51	17	68	6	22896,140	Roxo

Na Tabela 8, apresenta-se os nós com alta excentricidade que indicam o maior caminho percorrido para atingir outros na rede, representando o valor do diâmetro da rede. Por pertencerem a longos caminhos de evolução da tecnologia os nós com alta excentricidade têm maior probabilidade de serem tecnologias emergentes nas rotas, aspecto verificado no cluster roxo com a patente EP3409322A1. Por outro lado, no cluster verde escuro foi possível indicar um nó da T-elo, já que a patente WO2016014535A1 serviu de fonte de informação para outras

12 patentes e teve um dos maiores valores de centralidade, fato difícil de ocorrer, pois em geral quanto maior a excentricidade menor a capacidade de um nó intermediar as relações.

Tabela 8: Nós com a maior excentricidade na rede.

Número de Publicação	Grau de Entrada	Grau de Saída	Grau	Excentricidade	Centralidade de Intermediação	Clusters
WO2016115482A1	0	1	1	12	6	Verde escuro
WO2016014535A1	12	3	15	11	2403,983	Verde escuro
WO2016164731A2	5	225	230	11	935,824	Verde escuro
WO2016057705A1	1	147	148	11	310,106	Verde escuro
WO2016090034A2	2	269	271	11	160,898	Verde escuro
US9745368B2	1	165	166	11	8,333	Verde escuro
WO2017003990A1	0	39	39	11	0	Roxo
WO2018098348A1	0	3	3	11	0	Roxo
WO2018081531A2	0	38	38	11	0	Roxo
WO2018069289A1	0	150	150	11	0	Roxo
EP3409322A1	0	42	42	11	0	Roxo
US9777061B2	0	177	177	11	0	Verde escuro
WO2014185995A1	0	5	5	11	0	Cinza
WO2016098078A2	0	33	33	11	0	Verde escuro
WO2016109410A2	0	4	4	11	0	Verde escuro
WO2016202882A1	0	1	1	11	0	Vermelho

A figura 10 apresenta a rede geral de citação e as cores indicam os 10 clusters avaliados neste trabalho, que cobrem aproximadamente 40% do total de nós. Os clusters foram escolhidos a partir de uma seleção de critérios apontados na metodologia (Tabela 9). No caso da rede do setor farmacêutico, a capacidade computacional também foi considerada, já que em dois clusters a identificação da rota foi inviável.

Figura 10: Rede geral de citações, com os 10 principais cluster.

Tabela 9: Dados gerais dos clusters.

	Nós		Arestas		Grau Médio	Diâmetro	Comprimento médio do caminho
	Quant.	%	Quant.	%			
Cluster Roxo	28031	7,09	134538	11,75	4,8	11	2,457
Cluster Verde claro	18459	4,67	34459	3,01	1,867	7	2,335
Cluster Azul claro	17176	4,34	53105	4,64	3,092	9	2,643
Cluster Amarelo	11933	3,02	18892	1,65	1,583	6	1,365
Cluster Laranja	11461	2,9	31411	2,74	2,741	8	2,276
Cluster Rosa	11362	2,87	32381	2,83	3,026	8	2,663
Cluster Azul escuro	10295	2,6	16853	1,47	1,637	4	1,32
Cluster Verde escuro	5077	1,28	16297	1,42	3,21	7	1,812
Cluster Vermelho	4778	1,21	10468	0,91	2,191	8	2
Cluster Marrom	3563	0,9	5848	0,51	1,641	7	1,772
Totalidade dos Clusters	122.135	30,87	374.146	32,66			

4.2.1.1 RT de tratamentos do sistema imunológico.

O cluster roxo contém 28.031 nós e 134.538 arestas e representa 7% da rede total. Esse cluster além de ser o maior da rede, tem quatro dos nós mais centrais e um dos nós com maior excentricidade que foi destacado como emergente. A partir dele extraiu-se a rota tecnológica composta por 54 patentes, 55 arestas e 23 assignees (Quadro 6), voltada aos tratamentos do sistema imunológico com foco na modificação de anticorpos e antígenos (Figura 11). Desde a década de 1990, a classe de drogas contendo anticorpos cresceu e em 2016 atingiu 60 aprovações pelo FDA para uso terapêutico, número que tende a aumentar consideravelmente em razão da existência de 50 estudos clínicos em fase III neste mesmo ano (Carter & Lazar, 2018).

A rota do sistema imunológico começa com US44579160 (1983) trazendo um método para estabilizar o fator de necrose tumoral. Além disso, na T-base existem medicamentos para outras doenças, como uma formulação farmacêutica estável de proteínas plasmáticas injetáveis, selecionada do grupo que consiste em Fatores II, VII, VIII, IX, X, Proteína C, Antitrombina III e gama globulina (US4877608A) e composições orais de agentes proteicos sensíveis que retêm a atividade do hormônio, antibiótico, imunológico ou agente vacinal direcionado à prevenção e tratamento da influenza (US5032405A).

Continuando o caminho, observa-se que as patentes presentes na T-base culminam no desenvolvimento de duas patentes. A primeira de US6171586B1, que compreende um anticorpo não sujeito a liofilização prévia para o tratamento de choque hemorrágico, lesão térmica, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. A segunda WO2001077342A1 traz um novo anticorpo manipulado útil em aplicações terapêuticas, contendo um domínio de dimerização e três ou mais locais de ligação ao antígeno, podendo assim tratar diferentes doenças. Essas duas tecnologias convergem para WO2004091657A2 no tratamento de doenças autoimunes, como a artrite reumatóide, que tem uma resposta inadequada ao inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), administrando uma quantidade de um antagonista de ligação ao antígeno Linfócito B. O fato de todo o conhecimento da T-base estar agrupado nesta patente tornou esse nó considerado o mais central na rota.

No desenvolvimento da T-elo, observou-se que os anticorpos em evidência são administrados como antagonista de CD20 para doenças oculares, como uveíte, irite, doença ocular da tireoide (WO2005023302A2). Os anticorpos para CD20 e como agentes antimaláricos proporcionaram uma melhora nos sintomas da síndrome de Sjogren (WO2006012508A2). Ainda atuando na proteína CD20, o anticorpo 2H7 humanizado é útil no

tratamento de câncer positivo para CD20 e doenças autoimunes, como artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil ou colite ulcerativa (WO2006084264A2).

Outro alvo da RT é a proteína CD3, cuja ligação ao novo polipeptídeo (WO2008119567A2) e um novo anticorpo biespecífico de cadeia única (WO2007042261A2) são capazes de prevenir ou tratar um distúrbio proliferativo, tumoral ou imunológico. Ao se ligar à proteína CD3 e ao antígeno de maturação das células B, a patente WO2012066058A1 desenvolve o tratamento de distúrbios das células plasmáticas, como leucemia. Ao longo dos anos ocorreram diversas evoluções que culminaram em moléculas ligantes antigénicas biespecíficas para tratamento de câncer (WO2013026831A2), gerando o desenvolvimento tecnológico de duas vertentes. A primeira inicia com a WO2014131694A1 com uma molécula de ativação do antígeno biespecíficos de célula T, em que uma fração é obrigatoriamente uma molécula Fab. Na sequência, EP3409322A1 identificou a tecnologia emergente de anticorpos CD3 juntamente a um glucocorticoid para amenizar eventos adversos. A segunda vertente tem início com a patente WO2014131711A1 com moléculas de ativação do antígeno biespecíficos de célula T, em que duas frações são moléculas Fab, útil para induzir a destruição de uma célula cancerígena, destinado para câncer de mama, gerando duas tecnologias emergentes de 2017, que tem enfoque em um anticorpo específico para retardar a progressão do câncer (WO2018114754A1) e uma combinação dupla de anticorpos para tratamentos de câncer de mama (WO2018060301A1). A constatação da principal RT voltada para anticorpos direcionados ao tratamento de câncer ratifica com o estudo de Coccia e Wang (2015), que indicou a alta taxa de mortalidade de alguns tipos de câncer como o principal motor de trajetórias tecnológicas na área de saúde.

Destaca-se que apenas quatro patentes foram depositadas em parceria ao longo de 1983 até 1997, indicando uma tendência recente de priorização de desenvolvimento tecnológico proprietário por parte das empresas, corroborando com De Paulo e Porto (2018) que identificaram um comportamento similar na área de energia fotovoltaica. O grupo Roche é o principal assignee, com 17 patentes que estão localizadas no topo da rota. Apesar da diversificação na cobertura de áreas tecnológicas desta corporação (Basso, Kannebley Jr. & Porto, 2017), constatou-se um direcionamento de seus investimentos para tratamentos utilizando anticorpos contra câncer. Estes esforços tecnológicos têm sido realizados por meio do centro de P&D da subsidiária Roche Glycart, criada especificamente para atuar em biotecnologia, ou pela aquisição de outras companhias como a Genentech, uma das primeiras empresas a se destacar na área. As empresas de biotecnologia foram adquiridas não apenas por seus ativos intangíveis, como o conhecimento, mas também por seu portfólio de patentes e

desenvolvimento de estudos clínicos (Hussain & Terziovski, 2019). Verificou-se a presença de quatro empresas do setor químico Du Pont, Texaco, Asahi Chemical e Toray, evidenciando a transição do setor de fármacos da base química para a biotecnológica conforme Malerba & Orsenigo (2015) já haviam constatado.

Figura 11: Rota tecnológica do sistema imunológico.

Quadro 6: Patentes da RT do sistema imunológico.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2018060301A1	2017	Bispecific antibodies against CD3.	Hoffmann La Roche Ch Hoffmann La Roche Us
WO2018114754A1	2017	Combination therapy with targeted 4-1BB (CD137) agonists.	Hoffmann La Roche Ch Hoffmann La Roche Us
EP3409322A1	2017	Treatment method.	Hoffmann La Roche
WO2017055389A1	2016	Bispecific anti-CEAZCD3 T cell activating antigen binding molecules.	Hoffmann La Roche Ch Hoffmann La Roche Us
WO2016079076A1	2015	T cell activating bispecific antigen binding molecules agiant FOLR1 and CD3.	Hoffmann La Roche Ch Hoffmann La Roche Us
WO2014131694A1	2014	Bispecific T cell activating antigen binding molecules.	Roche Glycart Ag
WO2014131711A1	2014	Bispecific T cell activating antigen binding molecules.	Roche Glycart Ag
WO2013026831A1	2012	Bispecific antigen binding molecules.	Roche Glycart Ag

WO2008119567A2	2008	Cross-species-specific binding domain.	Micromet Ag (1)
WO2006084264A2	2006	Antibody variants and uses thereof.	Genentech Inc (2)
WO2007042261A2	2006	Compositions comprising cross-species-specific antibodies and uses thereof.	Micromet Ag
WO2006012508A2	2005	Method of treating Sjögren's syndrome.	Genentech Inc
WO2004091657A2	2004	Therapy of autoimmune disease in a patient with an inadequate response to a tnf-alpha inhibitor.	Genentech Inc
WO2005023302A2	2004	Anti-CD20 therapy of ocular disorders.	Genentech Inc
WO2001077342A1	2001	Multivalent antibodies and uses therefor.	Genentech Inc
WO2000042072A2	2000	Polypeptide variants with altered effector function.	Genentech Inc
WO1999037791A1	1999	Multipurpose antibody derivatives.	Vlaams Interuniv Inst Biotech
WO1999051642A1	1999	Antibody variants and fragments thereof.	Genentech Inc
WO1999060846A1	1999	Method for expanding primate B cells selectively in immunocompromised mice and producing large numbers of antigen-specific B lymphocytes for the production of primate monoclonal antibodies.	Innogenetics Nv (3)
WO1998043089A1	1998	Monoclonal antibodies to human CD6.	Squibb Bristol Myers Co
US6171586B1	1998	Antibody formulation.	Genentech Inc
US6066719A	1997	Antibody fragments.	Genentech Inc
WO1997044362A1	1997	Mutated nonactivating IgG2 domains and anti-CD3 antibodies incorporating the same.	Protein Design Labs Inc Hutchinson Fred Cancer Res
WO1998023289A1	1997	Modulation of IgG binding to FcRn.	Gen Hospital Corp Univ Brandeis
WO1996041164A1	1996	Buffer composition for reagents for immunoassay.	Abbott Lab
WO1997004807A1	1996	Methods for treatment of allergic asthma.	Genentech Inc
US5708156A	1996	Epidermal growth factor receptor-like gene product and its uses.	Ilekis; John V
US5648260A	1995	DNA encoding antibodies with altered effector functions.	Scotgen Biopharma Inc (4)
US5624821A	1995	Antibodies with altered effector functions.	Scotgen Biopharma Inc
US5739277A	1995	Altered polypeptides with increased half-life.	Genentech Inc
US5824311A	1994	Treatment of tumors with monoclonal antibodies against oncogene antigens.	Univ Pennsylvania
US5730980A	1994	Methods and compositions for ameliorating the symptoms of sepsis.	Scripps Res Inst Univ Rockefeller
US5506342A	1994	Stabilized antibody fragments.	Neorx Corp
WO1994029351A2	1994	Antibodies.	Celltech Ltd (5)
US5674492A	1994	Method of preventing or treating disease characterized by neoplastic cells expressing CD40.	Immunex Corp (6) Us Army
EP661060A2	1994	Highly concentrated immunoglobulin composition and method to prepare it.	Immuno Ag (7)
CA2138853A1	1994	Highly concentrated immunoglobulin preparation and method for its production.	Immuno Ag
WO1993021232A1	1993	Immunotoxins directed against c-erbB-2 (HER-2/neu) related surface antigens.	Res Dev Foundation
US5677165A	1993	Anti-CD40 monoclonal antibodies capable of blocking B-cell activation.	Chiron Corp (8)
US5307640A	1993	Apparatus and method for producing frozen particles of a liquid.	Du Pont (9)
US5208020A	1992	Cytotoxic agents comprising maytansinoids and their therapeutic use.	Immunogen Inc

EP517024A2	1992	Tetravalent bispecific receptors, their preparation and use.	Behringwerke Ag (10)
US5821337A	1992	Immunoglobulin variants.	Genentech Inc
US5182368A	1991	Ligands and methods for augmenting B-cell proliferation.	Ledbetter J. A. Clark E. A.
US5500362A	1991	Chimeric antibody with specificity to human B cell surface antigen.	Xoma Corp
WO1990011091A1	1990	formulations for stabilizing of IgM antibodies.	Centocor Inc (11)
WO1990014357A1	1990	HER2 extracellular domain.	Genentech Inc
WO1989009402A1	1989	Freeze-dried composition containing enzyme-labeled antihuman interferon- beta antibody and enzymatic immunoassay kit containing the composition.	Toray Industries
US5147637A	1989	Method of inhibiting the influx of leukocytes into organs during sepsis or other trauma.	Univ. Rockefeller
US5032405A	1989	Oral pharmaceutical composition for acid sensitive proteinaceous agents.	Warner Lambert Co (12)
WO1991005264A1	1989	Detection and quantification of neu related proteins in the biological fluids of humans.	Oncogenetics Partners
WO1988007089A1	1988	Altered antibodies.	Medical Res Council
US4940782A	1987	Monoclonal antibodies against IgE-associated determinants, hybrid cell lines producing these antibodies, and use therefore.	Searle & Co (13)
US4457916A	1983	Method for stabilizing Tumor Necrosis Factor and a stable aqueous solution or powder containing the same.	Asahi Chemical Ind Dainippon Pharma Co (14)

Legenda:

- 1 Micromet Ag- Adquirida em 2012 pela Amgen.
- 2 Genentech- Adquirida em 2009 pela Roche.
- 3 Innogenetics Nv- Adquirida em 2010 pela Fujirebio.
- 4 Scotgen Biopharmaceuticals Inc- Fusão em 1993 com a Vasocor originando a Scotgen Biopharm.
- 5 Celltech- Fusão em 2004 com a UCB Pharma originou a UCB Celltech.
- 6 Immunex Corp- Adquirida em 2002 pela Amgen.
- 7 Immuno Ag- Adquirida em 1996 pela Baxter.
- 8 Chiron- Adquirida em 2014 pela Novartis.
- 9 Du Pont- Fusão em 2017 com a Dow Chemical originando a DowDuPont.
- 10 Behringwerke Ag- Tornou-se parte da Hoechst Ag em 1952.
- 11 Centocor Inc- Adquirida em 1999 pela Johnson & Johnson.
- 12 Warner Lambert- Adquirida em 2000 pela Pfizer.
- 13 Searle & Co- Adquirida em 1885 pela Monsanto.
- 14 Dainippon Pharmaceutical Co- Fusão em 2005 com a Sumitomo Chemical originando a Sumitomo Dainippon.

4.2.1.2 RT de dispositivos de administração de fármacos.

O cluster verde é formado por 18.459 nós e 34.459 arestas, apesar da baixa conectividade entre seus nós, é relevante para a conexão da rede como um todo e por isso se localiza centralmente na figura da rede geral. Extraíu-se a rota tecnológica de dispositivos de administração de fármacos (Figura 12), formada por 36 patentes, 35 arestas e 17 assignees, cuja especificidade é para a aplicação de insulina (Quadro 7).

A T-base tem 27 patentes e tem início com a US4413760A (1981) que trata de uma seringa capaz de liberar uma quantidade predeterminada de material. Essa patente juntamente com outras 25 convergiram para o desenvolvimento de US5938642A, um dispositivo de injeção

com um mecanismo de lançamento, a fim de garantir que medicamentos autoaplicáveis sejam utilizados com a dose correta, principalmente aos diabéticos que podem ter alteração de doses ao longo das aplicações diárias. Essa patente é considerada a mais central tanto para a rota como para o cluster.

A RT é iniciada pelo conselho governamental de pesquisa da Escócia, que se destaca não só por iniciar o desenvolvimento tecnológico, mas também por ser um dos únicos players que não é corporação. Na base da rota foram identificados players de diversas localidades com no máximo duas patentes cada, como as empresas Terumo Corp (Japão), Owen Mumford Ltd (Reino Unido), Haselmeier Gbmh (Alemanha), Nosta Ag (Suíça) e Becton Dickinson (EUA). A Eli Lilly Corp. se destacou na base da rota com cinco patentes, porém a empresa pode ter enfrentado alta concorrência no desenvolvimento da tecnologia, já que não se destacou posteriormente.

Já entrando na fase T-elo, na patente WO201041838A1, os dispositivos de injeção portátil ganharam baterias elétricas, para aplicação da dose. Ao longo da T-elo outros aparatos tecnológicos foram acrescentados para deixar os dispositivos ainda mais seguros, com a inserção de um sistema de decodificação óptica, tipo caneta, para administração de drogas líquidas (WO2014111340A1). Finalizando a T-elo, a patente WO2016116566A1 discorre sobre um dispositivo para coletar informações da dosagem de medicamento da caneta injetora durante o tratamento, possuindo um arranjo de processamento para determinar a dosagem atual programada no dispositivo.

A patente emergente WO2018104289A1 dá continuidade no desenvolvimento de dispositivos de coleta de dados, voltados para os descartáveis. Por fim, a tecnologia da WO2018046660A1 combina um dispositivo que contém: leitura por infravermelho e aparato de administração de medicamentos configurado para emitir radiação infravermelha de pelo menos uma fonte de radiação eletromagnética.

A capacidade de armazenamento de informações sob as últimas dosagens injetadas no paciente adequa a necessidade de doses futuras, o que contribui para a segurança do paciente. Após o aperfeiçoamento da pureza da insulina, as indústrias passaram a investir em projetos de P&D com o objetivo criar dispositivos mais seguros para que os pacientes diabéticos tenham maior controle sobre a doença e autonomia trazendo melhores condições de vida (Rodbard, 2017).

A Novo Nordisk que detém duas patentes na T-base, deu continuidade ao desenvolvimento dos dispositivos com outras cinco tecnologias na T-elo, porém, apesar de ser

reconhecidamente um player relevante na pesquisa em diabetes, foram as tecnologias da Sanofi aquelas que se destacaram como as mais emergentes nesta rota.

Tratamentos para diabetes representam mais de 20% das vendas da Sanofi, por essa razão, mantém constantemente o P&D nesta área, para se antever a concorrência e lançar novos produtos sempre que uma tecnologia está para entrar em domínio público e geraria a possibilidade da entrada de biossimilares no mercado (Pfarma, 2015). Essa estratégia da empresa pode ser percebida quando seu principal produto para diabetes, o Lantus, teve suas patentes expiradas em 2015 e logo depois a empresa lançou a aperfeiçoada caneta Toujeo.

Figura 12: Rota tecnológica de dispositivos para administração de fármacos.

Quadro 7: Patentes de dispositivos de entrega de insulina .

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2018046660A1	2017	Reading device, drug delivery device and drug delivery device in combination with a reading device.	Sanofi Aventis De
WO2018104289A1	2017	Data collection device for attachment to an injection device.	Sanofi Sa
WO2016116566A1	2016	Supplemental device for attachment to a pen injector and determination of a set dose amount using optical incremental encoder.	Sanofi Aventis De
WO2014111340A1	2014	Pen-type drug injection device and optical dose value decoding system with additional sensor to	Sanofi Aventis De

		distinguish between dose dialing and dose delivery mode.	
WO2012140097A2	2012	Injection device incorporating dose monitoring.	Novo Nordisk As
WO2008116766A1	2008	An injection device comprising a locking nut.	Novo Nordisk As
WO2008037801A1	2007	An injection device with electronic detecting means.	Novo Nordisk As
WO2006076921A1	2006	An automatic injection device with a top release mechanism.	Novo Nordisk As
WO2001041838A1	2000	Injection device.	Novo Nordisk As
US5938642A	1998	Multiple dose medication dispensing device.	Lilly Co Eli
US5591136A	1995	Injection device.	Medico Dev Investment Co
US5308340A	1993	Multiple dose injection pen.	Lilly Co Eli
US5295976A	1993	Dose indicating injection pen.	Lilly Co Eli
US5383865A	1993	Medication dispensing device.	Lilly Co Eli
US5244465A	1992	Reusable injection device for distributing a preselected dose.	Byk Gulden Lomberg Chem Fab (1)
EP498737A1	1992	Dosing means for an injector.	Terumo Corp
WO1992018179A1	1992	Injection device.	Medico Dev Investment Co
WO1993007922A1	1992	Large dose pen.	Novo Nordisk As
US5279586A	1992	Reusable medication delivery pen.	Becton Dickinson Co
US5279585A	1992	Medication delivery pen having improved dose delivery features.	Becton Dickinson Co
US5391157A	1992	End of dose indicator.	Lilly Co Eli
US5232459A	1991	Multi-dose syringe.	Kabi Pharmacia (2)
US5304152A	1991	Dispensing device.	Sams B.
US5328486A	1991	Syringe for dispensing multiple dosages.	American Cyanamid Co (3)
US5114406A	1990	Injection device for injection, especially self-administered injection, of medicament, including mechanisms for nulling and for selecting dosage, especially for use with multi-dose ampules.	Haselmeier Wilhelm Gmbh
US5085641A	1990	Conveniently carried frequent use auto-injector with improved cap structure.	Survival Technology
US5017190A	1989	Dosage unit for dosing a number of measured quantities of a liquid, such as an insulin preparation, from a container, preferably a cartridge.	Dcp Af 1988 As
US5042977A	1989	Injection device which can be cocked only in the zero position.	Haselmeier Wilhelm Gmbh
US5112317A	1989	Injection device.	Nosta Ag
US4973318A	1989	Disposable syringe.	Dcp Af 1988 As
US5104380A	1989	Syringe with dose metering device.	Owen Mumford Ltd
US4936833A	1988	Cartridge-holder assembly for medication dispensing unit.	Hypoguard Uk Ltd
US4865591A	1988	Measured dose dispensing device.	Hypoguard Uk Ltd
US4883472A	1987	Injection device.	Disetronic Ag (4)
US4592745A	1984	Dispenser.	Novo Industri As (5)
US4413760A	1981	Dispensing device having ratchet member.	Greater Glasgow Health Board

Legenda:

1 Byk Gulden Lomberg Chem Fab- Mudou o nome para Altana Pharma Ag em 2007.

2 Kabi Pharmacia Ab- Mudou o nome para Pharmacia e em 1995 realizou fusão em 1995 originando a Pharmacia & Upjohn.

3 American Cyanamid Co- Fusão em 1994 com a American Home Products, para formar a Wyeth Corp.

4 Disetronic Ag- Adquirida em 2003 pela Roche.

5 Novo Industri As- Fusão em 1989 com a Nordisk Gentofte As, para formar a Novo Nordisk.

4.2.1.3 RT de tratamento para doenças vasculares.

O cluster azul claro é formado por 17.176 nós e 53.105 arestas, gerando uma média de três citações por patente. Dentre os nós mais centrais da rede, destaca-se o WO2007128761A2 que também é considerado a mais central no cluster. Esta rota de doenças vasculares (Figura 13) consiste em 23 patentes, 25 ligações e seis assignees (quadro 8) que buscam desenvolver tratamentos para doenças vasculares e doenças relacionadas, como diabetes e problemas cardíacos. Descobertas recentes apontam que a glicose alta no sangue, principal sintoma do diabetes, ativa a proteína quinase A (PKA), que aumenta a atividade dos canais de cálcio e contrai os vasos sanguíneos (Syed et al, 2019).

A primeira patente FR2116302A5 (1970) trata de um composto químico de aminoteofilina com atividades diuréticas, espasmolíticas, vasodilatadoras, anti-inflamatórias e analgésicas do broncodilador. Com outras quatro patentes de compostos de xantina usadas no tratamento de distúrbios alérgicos, degeneração neuronal e doenças vasculares periféricas, elas convergem para a patente T-elo WO2002024698A1 de novos derivados da xantina inibidores da fosfodiesterase V usados no tratamento de distúrbios urogenitais, hipertensão, diabetes e acidente vascular cerebral. Com o tempo, percebeu-se que esses inibidores também são relevantes na disfunção erétil (Thompson, 2005).

Com o enfoque para descobertas no tratamento do diabetes, a rota avança para inibidores da enzima DPP-4, também denominada gliptinas (WO2003004496A1). Com avanços incrementais na tecnologia resulta na patente WO2009022007A1, cujo método para prevenir, retardar a progressão e/ou tratar distúrbios metabólicos envolve a administração do derivado de benzeno, substituído com glucopiranosil em combinação ou alternância com inibidor de DPP-4.

A partir desse método, a tecnologia apresenta um desdobramento. O primeiro trata de uma composição farmacêutica com linagliptina e, opcionalmente, um inibidor de SGLT2 também conhecido como gliflozina, impedindo que os rins reabsorvam a glicose (WO2010092124A1). O segundo trata de um medicamento com inibidor de SGLT2, outro inibidor de DPP-4 e, opcionalmente, um agente antidiabético adicional (WO2010092125A1).

Passando para as patentes mais recentes da T-elo, com relações diretas às tecnologias consideradas emergentes na rota, têm-se duas patentes de 2014, cujos desenvolvimentos se concentram no tratamento de diferentes doenças usando o composto empagliflozina. Com base no desenvolvimento da WO2014161918A1, a empagliflozina é usada para o tratamento do diabetes tipo 1 e 2 em um paciente com ou em risco de estresse oxidativo, vascular e / ou disfunção endotelial. Já a WO2014170383A1 possui o uso de empagliflozina para tratamento,

prevenção, redução de risco ou atraso da ocorrência ou progressão da doença renal crônica em pacientes diabéticos. É importante ressaltar que atualmente a empagliflozina é encontrada em um medicamento da empresa detentora da patente a Boehringer Ingelheim.

As quatro patentes de Beecham, atualmente pertencentes ao portfólio da GSK, estão na T-base juntamente com a patente francesa do laboratório LeBun. Há também uma patente da Shering Corp, atualmente vinculada à Merck, uma da Astrazeneca, duas da Novo Nordisk e as outras 16 de domínio do grupo Boehringer Ingelheim. Quanto ao estabelecimento de parcerias para a construção dessa rota, houve três cooperações intra-organizacionais entre as subsidiárias e a matriz da Beecham, Astrazeneca e Boehringer Ingelheim. Isso corrobora com Delgado-Márquez et al. (2018), que descobriram que a colaboração com parceiros do mesmo grupo tem um impacto positivo no desempenho da inovação.

Finalmente, há as patentes consideradas emergentes na rota. Inicialmente, existe a patente WO2015173584A1, um método para suprimir a secreção de glucagon do hormônio pancreático de um inibidor da proteína SGLT2, buscando melhorar o controle glicêmico e tratar o diabetes. A tecnologia proposta pela Astrazeneca teve o medicamento aprovado em 2019 para diabetes tipo 2 (Integrity, 2019).

Outro player desta rota é a Novo Nordisks, cujo tratamento para diabetes utiliza o degludec para indivíduos com doença cardiovascular ou com risco de desenvolvimento (WO2018096164A1). Atualmente, a empresa já comercializa este medicamento, o que permitiu maior comodidade aos pacientes, uma vez que a duração da aplicação é de 42 horas, mais que o dobro do existente no mercado. Mas desde a sua aprovação, houve uma preocupação com o uso de diabéticos cardíacos, o que levou a empresa a novas descobertas, e a recente aprovação do FDA para incluir a CV SAFETY no medicamento (Schaffer, 2018).

Há ainda três patentes pertencentes a Boehringer Ingelheim. A WO2017064193A1 que procura inibir o tratamento com SGLT-2 da progressão da miopatia metabólica, afetando o músculo esquelético devido a um déficit enzimático. Já a patente WO2017211979A1 trata pacientes com diabetes que desenvolveram doença renal crônica, com a combinação de linagliptina e metformina. Esta patente pertence a um INPADOC, cujo desenvolvimento de medicamentos já está no mercado, mas novos estudos estão sendo anexados como uma tentativa de iniciar o teste de um novo alvo (Integrity, 2019). O mesmo se aplica à patente WO2017157816A1, cuja composição compreende empaglidlozina e a empresa tem procurado adicionar ações contra a insuficiência cardíaca crônica ou insuficiência cardíaca aguda ou doença renal crônica (Integrity, 2019).

Observa-se que nesta rota há uma competição entre as empresas Novo Nordisk, Astrazeneca e Boehringer Ingelheim por desenvolvimentos disruptivos nas áreas de doenças vasculares e diabetes. Há amplo escopo para a contínua pesquisa nessas áreas, pois aproximadamente 17,9 milhões de pessoas morrem a cada ano por doença cardiovascular, representando 31% do total de mortes no mundo, enquanto mais de 8,5% da população mundial adulta sofre de diabetes (OMS, 2017, 2018).

Figura 13: Rota tecnológica voltada para doenças vasculares, cardíacas e diabetes.

Quadro 8: As patentes pertencentes à RT de doenças vasculares.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2017157816A1	2017	Pharmaceutical composition comprising empagliflozin and uses thereof.	Boehringer Ingelheim Int
WO2017211979A1	2017	Combinations of linagliptin and metformin.	Boehringer Ingelheim Int
WO2018096164A1	2017	Insulin degludec for treating diabetes.	Novo Nordisk As
WO2017064193A1	2016	SGLT-2 inhibitor for use in the treatment of a metabolic myopathy.	Boehringer Ingelheim Int
WO2015173584A1	2015	Method for suppressing glucagon secretion of an SGLT2 inhibitor.	Astrazeneca Ab Astrazeneca Uk
WO2014161918A1	2014	Therapeutic uses of empagliflozin.	Boehringer Ingelheim Int

WO2014170383A1	2014	Pharmaceutical composition, methods for treating and uses thereof	Boehringer Ingelheim Int
WO2012107476A1	2012	Pharmaceutical composition, methods for treating and uses thereof	Boehringer Ingelheim Int
WO2013007557A1	2012	Pharmaceutical composition, methods for treating and uses thereof	Boehringer Ingelheim Int
WO2010092124A1	2010	Pharmaceutical composition comprising linagliptin and optionally a SGLT2 inhibitor, and uses thereof	Boehringer Ingelheim Int
WO2010092125A1	2010	Pharmaceutical composition comprising a SGLT2 inhibitor, A DPP-IV inhibitor and optionally a further antidiabetic agent and uses thereof	Boehringer Ingelheim Int
WO2009022007A1	2008	Pharmaceutical composition comprising a glucopyranosyl-substituted benzene derivative	Boehringer Ingelheim Int
WO2007128761A2	2007	Uses of DPP-IV inhibitors verwendungen von DPP IV inhibitoren	Boehringer Ingelheim Int Boehringer Ingelheim Pharma
WO2005082906A1	2005	8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthines, the production thereof, and the use of the same as medicaments	Boehringer Ingelheim Int Boehringer Ingelheim Pharma
WO2006029769A1	2005	Novel 3-methyl-7-butinyl-xanthines, production thereof, and use thereof as medicaments	Boehringer Ingelheim Int Boehringer Ingelheim Pharma
WO2004018468A2	2003	8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthines, the production thereof and the use of the same as medicaments	Boehringer Ingelheim Pharma
WO2003004496A1	2002	DPP-IV-inhibiting purine derivatives for the treatment of diabetes	Novo Nordisk As
WO2002024698A1	2001	Xanthine phosphodiesterase V inhibitors	Schering Corp (1)
US5409934A	1993	Xanthine derivatives	Beecham Group Plc (2)
WO1992005175A1	1991	Xanthine derivatives	Beecham Group Plc
WO1992005176A1	1991	Xanthines	Beecham Group Plc
EP389282A2	1990	Xanthinederivatives, process for their preparation and their pharmaceutical use.	Beecham Wuefing GmbH Beecham Group Plc
FR2116302A5	1970	8-aminotheophyllines - with coronary - vasodilator bronchodilator diuretic, spasmolytic, antiinflammatory and analgesic activity	Brun Lab Sa Le

Legenda:

1 Schering Corp- Adquirida em 2006 pela Bayer.

2 Smithkline Beecham Biolog- Fusão em 2002 com a Glaxo Wellcome originou a GSK.

4.2.1.4 RT de inibição de proteína fosfolipase.

O cluster amarelo é composto por 11.933 nós e 18.892 arestas e foi identificada uma rota com 15 patentes e 19 arestas (Quadro 4), cujo desenvolvimento é voltado para compostos para inibir a fosfolipase A2, associada a lipoproteína (Lp-PLA2) (

Figura 14). Uma única empresa foi responsável por todos os depósitos da rota, assim espera-se que haja pequenas evoluções incrementais na tecnologia, causada pela aparente falta de concorrentes. No entanto é possível identificar a evolução da organização ao longo dos últimos 40 anos.

A rota tecnológica para inibir a Lp-PLA2 inicia com a patente US4154834A (1977), percorrendo sobre um composto farmacêutico e seu método de preparo utilizado para bloquear a ação dos receptores de H1 e H2 da histamina, como agentes anti-inflamatórios e que atuam no sistema cardiovascular, evitando a vasodilatação. Juntamente com outras duas patentes da T-base, desenvolve-se um derivado de pirimidinona para tratamentos de aterosclerose, inflamação que causa a formação de placas de gordura, cálcio e outros elementos na parede das artérias causando obstrução e/ou coágulos (WO2000010980A1). Os primeiros depósitos da T-base são da Smith, Kline e French laboratórios empresa americana que a partir de 1929, passou a ter maior direcionamento na pesquisa para sustentar seus negócios e por isso alterou seu nome. Passados quase 20 anos houve um novo depósito, seguido de outros seis, porém para a Smithkline Beckman, já que o nome voltou a ser alterado após a fusão em 1982 com a Beckman Instruments (Ullyot, Ullyot & Slater, 2000).

Analisando a T-elo, tem-se a patente mais central WO2001060805A1 um novo derivado de pirimidinona, que busca inibir a Lp-PLA2 no tratamento de distúrbios cardiovasculares, artrite, diabetes e psoríase. Essa tecnologia desdobra-se para três patentes: WO2002030911A1 cujos novos inibidores da Lp-PLA2 derivados de pirimidinona são utilizados no tratamento para hipertensão; enquanto a patente WO2003016287A2 introduz um novo processo de preparação do composto de pirimidinoma inibidor da Lp-PLA2 utilizados no tratamento de eventos coronarianos agudos. Mudando o enfoque do tratamento a WO2003042179A1 traz novos derivados heterocíclicos da glicinamida úteis em aterosclerose, diabetes, artrite reumatoide, acidente vascular cerebral e lesão por reperfusão.

Após 10 anos, essas três patentes foram citadas por: WO2012080497A2 (2011) e WO2013013503A1 (2012). A primeira patente busca o tratamento ou prevenção de distúrbios oculares ou edema macular a partir da administração de um agente inibidor a atividade ou expressão da Lp-PLA2. Já a segunda discorre sobre um novo composto inibidor da Lp-PLA2 útil no tratamento de Alzheimer, aterosclerose, demência vascular, dislipidemia e acidente vascular cerebral. Finalizando a T-elo, a patente WO2014114694A1 realiza nova modificação no composto baseado em pirimidinona a fim de inibir Lp-PLA2. Neste período, as patentes foram depositadas pelo Glaxo Group, empresa do Reino Unido criada a partir da fusão do Laboratório Glaxo com a área comercial da fundação Wellcome, em 1995. Essa parceria criou a terceira maior empresa farmacêutica do mundo em receitas. A partir de 2014, as patentes já detêm como assignee a Glaxosmithkline (GSK), empresa resultante da fusão entre a Glaxo Wellcome e a Smithkline Beecham em 2002 (Gershon, 2000).

Já na T-emergente foram identificadas três patentes que trazem novos derivados de pirimidona úteis para tratamentos de doenças ou distúrbios mediados por Lp-PLA2. A diferença entre elas estão em suas composições. Na patente WO2016012916A1 são compostos bicíclicos de imidazo pirimidona, já na WO2016012917A1 tetrahydroimidazo de pirimidina, e por fim na US9783546B2 são compostos tricíclicos de imidazo-pirimidinona. As patentes emergentes ainda se encontram em teste biológico.

Apesar das pesquisas ainda não terem alcançado o mercado, a GSK continua apostando nessa abordagem. A tecnologia protegida pela patente WO2012080497A2, nomeada de Darapladib, alcançou estágio de desenvolvimento clínico 3, sendo interrompido em 2013, pois os resultados passaram a não ser satisfatórios para síndrome coronariana aguda (Carroll, 2013). Por outro lado, a aplicação da droga para edema macular teve resultados modestos o que tem gerado novas investigações da empresa (Staurenghi et al, 2015). Por fim, desde 2015, a GSK em parceria com a Teva Pharmaceutical reativou os estudos clínicos para doenças cardiovasculares.

A capacidade de adaptação das doenças e de um diagnóstico cada vez mais preciso traz um dinamismo alto para o setor, com a entrada constante de novas empresas (Achilladelis & Antonakis, 2001). Esse fragmento da história da GSK exemplifica a estratégia de fusão e aquisição adotada pelas indústrias do setor de fármacos para expansão e permanência no mercado.

Quadro 9: Patentes da RT para inibição da Lp-PLA2.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
US9783546B2	2017	Compounds.	Glaxosmithkline Ip Dev Ltd
WO2016012917A1	2015	1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,2-c]pyrimidine derivatives useful in the treatment of diseases and disorders mediated by Lp-PLA2.	Glaxosmithkline Ip Dev Ltd
WO2016012916A1	2015	1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,2-c]pyrimidine derivatives useful in the treatment of diseases and disorders mediated by Lp-PLA2.	Glaxosmithkline Ip Dev Ltd
WO2014114694A1	2014	2,3-dihydroimidazol[1,2-c]pyrimidin-5(1h)-one based lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) inhibitors.	Glaxosmithkline Ip Dev Ltd
WO2013013503A1	2012	2,3-dihydroimidazo[1,2-c] pyrimidin-5(1h)-one compounds use as Lp-PLA2 inhibitors.	Glaxo Group Ltd
WO2012080497A2	2011	Methods of treatment and prevention of eye diseases.	Glaxo Group Ltd
WO2003016287A2	2002	Novel processes.	Smithkline Beecham Plc
WO2003042179A1	2002	Heterocyclic derivatives of glycineamide and their medical use.	Smithkline Beecham Plc
WO2001060805A1	2001	Pyrimidine-4-one derivatives AS LDL-PLA2 inhibitors.	Smithkline Beecham Plc
WO2002030911A1	2001	Pyrimidinone derivatives and their use in the treatment of atherosclerosis.	Smithkline Beecham Plc
WO2000066567A1	2000	Pyrimidinone compounds.	Smithkline Beecham Plc
WO2000010980A1	1999	Pyrimidinone derivatives for the treatment of atherosclerosis.	Smithkline Beecham Plc
WO1999024420A1	1998	Pyrimidinone compounds and pharmaceutical compositions containing them.	Smithkline Beecham Plc
US4145546A	1977	4-Pyrimidone compounds.	Smith Kline French Lab
US4154834A	1977	Substituted isocytosines having histamine H ₂ antagonist activity.	Smith Kline French Lab

4.2.1.5 RT de tratamentos para infecções.

O cluster laranja é formado por 11.461 nós e 31.411 arestas, com diâmetro de 8 ligações, mesmo valor identificado no comprimento da rota. A RT de infecções (Figura 15) é formada por 22 patentes, 30 ligações e sete assignees todos corporações (Quadro 10).

A T-base é formada por seis patentes, sendo a precursora da tecnologia a EP2892A1 que traz um derivado de amida útil como agente antiandrógeno, capaz de prevenir a testosterona, e a di-hidrotestosterona (DHT), para uso humano ou animal. Agrupando o conhecimento da base da rota, tem-se a WO198054159A1 que traz um novo derivado de acilanilida com dupla atividade gestagênica e androgênica utilizados como contraceptivos, para Terapia de reposição hormonal (TRH) e para o tratamento de tensão pré-menstrual, endometriose, infertilidade e impotência. Na base da rota há a empresa do setor químico com 4 patentes Imperial Chemical Industries (ICI), adquirida pela Akzo Nobel em 2008, há uma

patente da empresa japonesa Ono Pharmaceutical e uma patente da Schering (adquirida pela Bayer em 2010) que também desenvolveu uma patente da T-elo.

Na T-elo tem-se a mudança no desenvolvimento tecnológico, já que a patente WO200032584A2 aborda um novo composto não esteroide com efeito anti-inflamatório e antialérgico, imunossupressor e antiproliferativo, dissociado de efeitos metabólicos. A relação entre essa tecnologia e as patentes desenvolvidas na T-base ocorre no intuito de identificar a ação do novo fármaco em relação a ação gestagênica. Há uma continuidade na identificação de novos compostos anti-inflamatórios e na patente WO2006015870A1 cujo composto de tetra-hidronaftleno é modulador de receptores de glicocorticoides úteis para o tratamento de artirite reumatoide, asma, alergia, rinite, eczema ou psoríase. Essa tecnologia é considerada a mais central da rota, já que trouxe suporte para o desenvolvimento de dois caminhos que buscam tratamentos para diferentes doenças.

As T-elo se ramificam em dois caminhos, o primeiro inicia com a patente W02012032065A1 que traz novos compostos indazol inibidores da fosfoinositida 3-hidroxiquinase, úteis no tratamento ou prevenção da infecção pelo vírus influenza. Esse caminho gera a T-emergente WO20171186880A1 que trata de novos ácidos pentanóicos funcionalizados úteis no tratamento da gripe e na inibição da replicação do vírus da gripe em amostra biológica ou no paciente. Esta tecnologia se encontra em fase de teste biológico e não houve a inclusão de informações complementares.

Já o segundo caminho tem a patente WO2013088404A1 que aborda a utilização de um inibidor de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) para o tratamento de imunopatologia em indivíduos que sofrem de malária, leishmaniose, tripanossomíase, toxoplasmose ou neurocisticercose. O inibidor da enzima PI3K continua sendo o alvo da patente da T-emergente WO2017118965A1 para o tratamento da Síndrome de Sjögren primária, uma doença reumática autoimune que ataca as células que produzem saliva e lágrimas, que atualmente não possui cura. Nomeada de leniolisib esse fármaco já se encontra em fase 2/3 nos estudos clínicos e neste ano foi licenciado para a Pharming, empresa de engenharia genética voltada à agropecuária e recentemente a fármacos.

A partir da T-elo tem-se três patentes da Boehringer Ingelheim e sete da Glaxo Group. Porém, as patentes depositadas a partir de 2012 são da Novartis e da Jassen Science. A Novartis teve três depósitos, entre eles a tecnologia que atualmente está licenciada para a Pharming. Já a Jassen, unidade de negócio desde 1961 da Johnson e Johnson, é responsável pelas pesquisas relacionadas a gripe que até então não se demonstraram uma alternativa viável.

Figura 15: Tecnologias relacionadas a infecções.

Quadro 10: Tecnologias pertencentes à RT relacionadas a infecções.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2017118680A1	2017	Functionalized pentanoic acids for use in influenza viral infections	Janssen Sciences Ireland Uc (1)
WO2017118965A1	2017	Use of inhibitors of the activity or function of PI3K for the treatment of primary sjögren's syndrome	Novartis Ag
WO2015162584A1	2015	Crystalline forms of the sulfate salt of n-[5-(3-imidazol-1-yl-4-methanesulfonyl-phenyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-acetamide	Novartis Ag
WO2016020526A1	2015	Indoles for use in influenza virus infection	Janssen Sciences Ireland Uc
WO2013088404A1	2012	Use of inhibitors of the activity or function of PI3K	Novartis Ag
WO2012032065A1	2011	Indazole derivatives for use in the treatment of influenza virus infection	Glaxo Group Ltd
WO2011067366A1	2010	Indazole derivatives as PI 3 - kinase inhibitors	Glaxo Group Ltd
WO2011067364A1	2010	Novel compounds	Glaxo Group Ltd
WO2011067365A1	2010	Benzpyrazole derivatives as inhibitors of P13 kinases	Glaxo Group Ltd
WO2009147190A1	2009	Novel compounds	Glaxo Group Ltd
WO2009147187A1	2009	4-carboxamide indazole derivatives useful as inhibitors of P13-kinases	Glaxo Group Ltd
WO2006015870A1	2005	Tetrahydro-naphthalene derivatives as glucocorticoid receptor modulators	Glaxo Group Ltd
WO2005030213A1	2004	1,1,1-trifluoro-4-phenyl-4-methyl-2-(1h-pyrrolo.	Boehringer Ingelheim Pharma
WO2003104195A1	2003	4-(aryl or heteroaryl) -2-butylamine derivatives and their use as glucocorticoid ligands	Boehringer Ingelheim Pharma
WO2004063163A1	2003	1-propanol and 1-propylamine derivatives and their use as glucocorticoid ligands	Boehringer Ingelheim Pharma
WO2000032584A2	1999	Nonsteroidal antiinflammatories	Schering Ag

WO1998054159A1	1998	Non-steroidal (hetero) cyclically substituted acylanilides with mixed gestagen and androgen activity	Schering Ag
EP253503A2	1987	Substituted anilides having antiandrogenic properties.	Ici Plc (2)
EP253500A2	1987	Acylanilide derivatives.	Ici Plc
EP173516A2	1985	(Fused)benz(thio)amides.	Ono Pharma
EP40932A1	1981	Amide derivatives, process for their manufacture and pharmaceutical or veterinary compositions containing them.	Ici Plc
EP2892A1	1978	Amide derivatives, process for their manufacture and pharmaceutical or veterinary compositions containing them.	Ici Plc

Legenda:

1 Janssen Science- Adquirida em 1961 pela Johnson & Johnson.

2 ICI Ltd- Adquirido em 2008 AkzoNobel.

4.2.1.6 RT de tratamentos imunológicos de doenças infectocontagiosas.

O cluster rosa é formado por 11.362 nós e 32.381 arestas cujos nó mais central WO2009111337A1 também tem alta intermediação na rede geral do setor. A RT extraída (figura 16) é formada por 26 patentes, 29 ligações e 12 assignees (Quadro 11), cujas tecnologias são direcionadas para tratamentos imunológicos de doenças infectocontagiosas. Essa trajetória tem como característica principal o fato de estar destinada a várias doenças infecciosas ao longo de seu desenvolvimento e terminar com o tratamento para o Zika, infecção causadora de microcefalia em recém nascidos e hemoglobinopatias desde 2015.

Essa rota começa pela patente EP301992A2 (1988), seguida por WO1993006861A1 (1992), WO1996033276A1 (1996) e WO1997026359A1 (1997), que apresentam tratamentos biotecnológicos para meningite e influenza. Esse conhecimento foi base para a WO1999024578A2 que trata de um antígeno para Neisserias, bactéria causadora da gonorreia e meningite.

A primeira patente na T-elo foi a WO2000066741A2, que garante o máximo de reconhecimento e reatividade dos anticorpos no combate à meningite e gonorreia. Já a WO2001052885A1 refere-se a uma vacina que elimina a membrana externa da bactéria causadora da meningite. Há ainda a criação de um soro que utiliza variações da proteína NMB1870 para combater o grupo de bactérias meningocócicas (WO2004048404A2).

A partir de 2011, as tecnologias direcionadas a doenças infecciosas migraram para métodos de tratamento da resposta imune do material genético, com foco no RNA (WO2011005799A2, WO2012006372A1, WO2012006372A1, WO2012006369A2, WO2012006376A2, WO2012006378A1). Agrupando esse conhecimento imunológico, a patente WO2012031043A1 traz componentes imunogênicos aplicáveis a várias composições

farmacêuticas direcionadas à imunização, isto é, o fortalecimento do sistema imunológico. Essa tecnologia gerou dois caminhos que culminaram nas tecnologias emergentes desta rota.

O primeiro caminho começa com a patente WO2014136086A1 sobre compostos lipídicos para a liberação de agentes ativos. A segunda WO2017208191A1 discute um anticorpo que compreende uma sequência genética para combater o vírus Zika. A tecnologia mais emergente WO2018091540A1 também possui abordagem imunogênica para tratamentos para o vírus Zika. O segundo caminho inicia pela patente WO2013006825A1 que contém lipossomos para a entrega das moléculas de RNA. Na sequência a WO2014140211A1 trata de um método de purificação de RNA para evitar possível contaminação de material genético sem a adição de solventes. Por fim, a T-emergente WO2017115268A1 apresenta um sistema de edição de genoma, reagentes e métodos para o tratamento de hemoglobinopatias, sendo a mais comum a anemia falciforme.

Existem ainda outras três tecnologias consideradas emergentes: a patente WO2016135675A1 relata um novo ácido nucleico isolado útil para expressão da proteína de interesse ou ácido nucleico que codifica a proteína de interesse, aumentando a resposta imune contra doenças causadas por flavivírus. Já em 2017, ainda existem duas outras patentes: o depósito WO2018060288A1 mostra um vetor recombinante usado na composição imunogênica como medicamento para o tratamento da condição do trato anogenital humano relacionado ao vírus do papiloma humano. Enquanto o documento WO2018065931A1 é uma composição imunogênica que compreende a proteína viral 2 e adjuvante do rinovírus humano ou polinucleotídeo com sequência de ácido nucleico.

Das 26 patentes (Quadro 11), quatro foram realizadas em cooperação. A primeira de 1996 é resultado da cooperação entre a empresa, Human Genome Sciences e a Universidade Johns Hopkins, que traz a sequência do genoma de uma bactéria que causa influenza e seu uso. Em 2009, IRM e Novartis cooperaram para identificar compostos de inibidores de atividade de bactérias gram-negativas. A Novartis também está em parceria com a Intellia Therapeutics para hemoglobinopatias. Finalmente, existe uma parceria entre a GSK e o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA para o tratamento do vírus Zika. Diferentemente de De Paulo e Porto (2018), que não identificaram tecnologias emergentes resultantes da cooperação em tecnologias de energia fotovoltaica, duas tecnologias emergentes dessa rota foram desenvolvidas em parceria. As empresas GSK e Novartis tinham conhecimento prévio sobre as áreas tecnológicas e, no entanto, procuraram o apoio de parceiros. No caso do Zika, o fato de a doença apresentar sintomas leves na maioria dos infectados, mas influenciar a má formação dos fetos, gerou uma mobilização rápida com pesquisas em conjunto (Kortepeter, Kwon,

Christopher, Hewlett & Cieslak, 2017). Apesar de ser comum as grandes corporações adquirirem empresas menores após realizarem projetos de P&D em cooperação (Basso, Kannebley Jr. & Porto, 2007), as alianças estratégicas entre a Novartis com IRM e Intellia não resultaram em aquisições.

A GSK e a Novartis são as empresas com o maior número de tecnologias, seja por desenvolvimento próprio ou pela aquisição de empresas como a Chiron pela Novartis e Human Genome Science pela GSK, ou ainda por fusão, como a GSK. Os processos de fusão e aquisição são tão intensos neste mercado que a GSK é detentora de 36,5% da Novartis, o que representa 100% da área da vacinas, o que faz da GSK a empresa líder em controle de vírus (Burger, Revill & Miller, 2018).

Figura 16: Rota tecnológica de tratamentos imunológicos para doenças infectocontagiosas.

Quadro 11: RT de imunologia para doenças infectocontagiosas.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2017208191A1	2017	Zika viral antigen constructs.	Glaxosmithkline Biologicals
WO2018060288A1	2017	Compositions and methods of treatment of persistent HPV infection.	Glaxosmithkline Biologicals
WO2018065931A1	2017	Vaccine.	Glaxosmithkline Biologicals

WO2018091540A1	2017	Zika viral antigen constructs.	Glaxosmithkline Biologicals US Dep. Health
WO2016135675A1	2016	Flavivirus replicons.	Novartis
WO2017115268A1	2016	Compositions and methods for the treatment of hemoglobinopathies.	Novartis Intellia Therapeutics
WO2014136086A1	2014	Lipids and lipid compositions for the delivery of active agents.	Novartis
WO2014140211A1	2014	RNA purification methods.	Novartis
WO2013006825A1	2012	Liposomes having useful N:P ratio for delivery of rna molecules.	Novartis
WO2012006378A1	2011	Liposomes with lipids having an advantageous pKa- value for RNA delivery.	Novartis
WO2012006376A2	2011	Virion-like delivery particles for self-replicating RNA molecules.	Novartis
WO2012006369A2	2011	Immunisation of large mammals with low doses of RNA.	Novartis
WO2012006372A1	2011	Delivery of RNA to different cell types.	Novartis
WO2012031043A1	2011	Pegylated liposomes for delivery of immunogen-encoding RNA.	Novartis
WO2011005799A2	2010	Self replicating RNA molecules and uses thereof.	Novartis
WO2009111337A1	2009	Compounds and compositions as TLR activity modulators.	Irm Llc Novartis
WO2006024946A2	2005	Improvements relating to meningococcal outer membrane vesicles.	Chiron
WO2004048404A2	2003	Multiple variants of meningococcal protein NMB1870.	Chiron
WO2001052885A1	2001	Outer membrane vesicle (OMV) vaccine comprising n. meningitidis serogroup b outer membrane proteins.	Chiron
WO2000066741A2	2000	Conserved neisserial antigens.	Chiron
WO1999055873A2	1999	BASB006 polynucleotide(s) and polypeptides from neisseria meningitis.	Smithkline Beecham Biolog
WO1999024578A2	1998	Neisserial antigens.	Chiron
WO1997026359A1	1997	System for the expression of heterologous antigens as fusion proteins.	Centro De Ingenieria Genetica Y Biotecnologia (CIGB)
WO1996033276A1	1996	Nucleotide sequence of the haemophilus influenzae rd genome, fragments thereof, and uses thereof.	Human Genome Sciences Inc (1) Univ. Johns Hopkins
WO1993006861A1	1992	Vaccine for neisseria meningitidis infections.	Pasteur Merieux Serums Vacc
EP301992A2	1988	Vaccine against group B Neisseria meningitidis, gammaglobulin and transfer factor.	Center Nacional De Biopreparados

Legenda:

1 Human Genome Sciences Inc- Adquirida em 2012 pela GSK.

4.2.1.7 RT de tratamentos para câncer e tumor.

O cluster azul escuro é formado por 10.295 nós e 16.853 arestas, cujo diâmetro é o mesmo da quantidade de ligações realizadas pela rota, um total de quatro. A RT (

Figura 17) é formada por 23 patentes, 22 ligações e nove assignees (quadro 12) com enfoque em métodos para verificar a atuação dos anticorpos monoclonais no tratamento de câncer e tumor.

A T-base inicia com a patente US4036945A (1977) e apresenta um método e composição para determinar o tamanho e a localização dos infartos do miocárdio. Há ainda fármacos imunogênicos para doenças cardíacas (US5198537A e US4495296A) e aparelhos de reação biológica automatizados para ensaios (US6352861B1, US6827901B2 e US6943029B2). Essa heterogeneidade de tecnologias é justificada pela invenção da patente subsequente.

O início ocorreu pelo depósito do dispositivo do Hospital Massachusetts General, conhecido por ser um dos principais centros de pesquisa em saúde do mundo. Na tentativa de aperfeiçoamento de dispositivos da área médica a partir de semicondutores, tem-se um depósito da Samsung, empresa que desenvolve uma área de negócios voltada para dispositivos médicos. Há a cooperação entre o conselho governamental do Reino Unido Medical Research Council e a Universidade da Califórnia, reforçando a necessidade de parcerias entre o governo e institutos de pesquisa e/ou universidades, a fim de desenvolver algumas áreas deficitárias da saúde (Ferguson, 2002; Perkmann & Schildt, 2015), mesmo que com parceiros estrangeiros.

Agrupando as tecnologias da T-base, a patente WO2008063378A2 traz os compostos de haptenos, haptenos conjugados, suas formulações e métodos para a sua preparação e uso, na realização de ensaio de diagnóstico multiplexado. O hapteno é um químico utilizado para reduzir pressão arterial, que pode gerar doenças autoimunes, o que levou a necessidade de contínuos aperfeiçoamentos, como na patente WO2012003476A2. Já na WO2014139980A1, o método é voltado para analisar a eficiência de um conjugado de biotina na detecção de alvos por ligação de proximidade. Essa técnica laboratorial auxilia na compreensão da via celular desordenada, o que facilita no diagnóstico e tratamento personalizado para câncer (Savoia et al., 2017). A partir desse método foi possível amplificar a detecção do alvo do composto orgânico metido de quinona (WO2015124703A1).

Por fim, foram identificadas 3 tecnologias emergentes. A WO2017085307A1 apresenta um método de identificação de células imunológicas positivas para ligante de morte programada (PD-L1) em tumores. Já a patente WO2017155996A1 aborda ensaios imunohistoquímicos multiplexados usando anticorpos recombinantes com epítipo, área que gera a resposta imune, capaz de identificar um ou mais alvos a serem tratados. A WO2017132276A1 discorre sobre um diagnóstico preditivo para tumores, utilizando a dissecação automatizada a fim de selecionar agentes terapêuticos para câncer ou tumor. Por se tratar de métodos de detecção e ensaios não foram identificados estudos clínicos para as patentes emergentes da rota, porém elas contribuíram para a identificação de alvos e caminhos para o tratamento de câncer e nos estudos do genoma.

Há a parceria entre a Roche e a unidade de negócio Ventana Medical System, que foi adquirida em 2008, mas apesar disso continua operando os projetos de P&D de sua expertise, sendo assignee de 15 das 23 patentes da rota. As aquisições em empresas de setores intensivos em tecnologia favorecem a obtenção de recursos tecnológicos, que complementam a necessidade das empresas adquirentes e podem ter continuidade de desenvolvimento (King, Slotegraaf & Kesner, 2008). Esse aspecto foi observado após a aquisição da Ventana Medical, já que a Roche apostou na capacidade de desenvolvimento da tecnologia.

Figura 17: RT da atuação dos anticorpos monoclonais no tratamento de câncer e tumor.

Quadro 12: Patentes da RT de anticorpos monoclonais para tratamento de câncer e tumor.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2017132276A1	2017	Predictive diagnostic workflow for tumors usnig automated dissection, next generation sequencing, and automated slide stainers.	Ventana Med Syst (1)
WO2017155996A1	2017	Multiplexed immunohistochemistry using recombinant antibodies with epitope tags.	Ventana Med Syst
WO2017085307A1	2016	Methods of identifying immune cells in PD-L1 positive tumor tissue.	Ventana Med Syst Roche
WO2015124703A1	2015	Quinone methide analog signal amplification.	Ventana Med Syst Roche
WO2014139980A1	2014	Proximity assay for in situ detection of targets.	Ventana Med Syst Roche
WO2012003476A2	2011	Hapten conjugates for target detection.	Ventana Med Syst

WO2008063378A2	2007	Haptens, hapten conjugates, compositions thereof and method for their preparation and use.	Ventana Med Syst
WO2005001889A2	2004	Alloyed semiconductor quantum dots and concentration-gradient alloyed quantum dots, series comprising the same and methods related thereto.	Advanced Res & Tech Inst
US20050012182A1	2004	Alloy type semiconductor nanocrystals and method for preparing the same.	Samsung Electronics Co Ltd
US20030211630A1	2003	Automated molecular pathology apparatus having independent slide heaters.	Ventana Med Syst
US20040052685A1	2003	Automated molecular pathology apparatus having independent slide heaters.	Ventana Med Syst
US6943029B2	2002	Automated biological reaction apparatus.	Ventana Med Syst
US6827901B2	2002	Automated biological reaction apparatus.	Ventana Med Syst
US6352861B1	1999	Automated biological reaction apparatus.	Ventana Med Syst
US6296809B1	1999	Automated molecular pathology apparatus having independent slide heaters.	Ventana Med Syst
US5650327A	1995	Method for mixing reagent and sample mounted on a slide.	Ventana Med Syst
WO1996017958A1	1995	Comparative fluorescence hybridization to nucleic acid arrays.	Univ. California Medical Res Council
US5198537A	1989	Digoxigenin derivatives and use thereof.	Boehringer Mannheim (2)
US4490473A	1983	Labeled antibodies and methods.	Biogenex Lab
US4469797A	1982	Digoxigenin immunogens, antibodies, labeled conjugates, and related derivatives.	Miles Lab (3)
US4495296A	1979	Labeled anti-hapten antibodies and their use as a universal reagent for solid phase radio- and/or enzyme-immunoassays.	New York Blood Center Inc
US4036945A	1976	Composition and method for determining the size and location of myocardial infarcts.	Massachusetts Gen Hospital

Legenda:

1 Ventana Med System- Adquirida em 2008 pela Roche.

2 Boehringer Mannheim GmbH- Adquirida em 1998 pela Roche.

3 Miles Lab- Adquirida em 1979 pela Bayer.

4.2.1.8 RT de tecnologia CAR-T.

O cluster verde escuro é formado por 5.077 nós e 16.297 arestas e se destacou com nós apresentando alta centralidade de intermediação na rede geral, como o WO2015142675A2, e também com alta excentricidade, como o WO201601535A1. Ambos os nós estão presentes na rota, que é formada por 58 patentes, 57 arestas e 18 assignees (Quadro 13) para o desenvolvimento da RT de CAR-T (Figura 18).

A T-base da rota é formada por três caminhos que apresentam diferentes abordagens para doenças relacionadas a imunologia. A patente USRE44768E1 (2013) utiliza um composto de rapamicina para induzir imunossupressão e tratar artrite reumatoide, rejeição de transplante, reestenose e infecções pulmonares. Há 38 patentes citadas pela tecnologia de 2013 e todas exploram o uso da rapamicina, incluindo tratamentos para doenças autoimune, diabetes mellitus, tumor e antifúngico. Dentre elas, há a patente mais antiga US3929992A (1974) que

aborda um produto antibiótico antifúngico de rapamicina. Já a patente WO2010019570A2 apresenta um novo anticorpo monoclonal humano que se liga a ativação do linfócito gene-3 (LAG-3) e estimula a resposta imune ao tratar infecção viral, bacteriana e câncer ósseo, pancreático, de ovário e renal. As nove patentes citadas por essa tecnologia tratam de anticorpos específicos, enquanto a patente WO2003064383A2 indica a genômica micobacteriana comparativa como ferramenta para identificar alvos para o diagnóstico, profilaxia ou tratamento de micobacterioses. Esse caminho tem ainda uma patente com aplicação da espiramicina (WO2001014387A1) e duas que utilizam a rapamicina em suas composições (WO1998009972A1 e WO1996041865A1). Essas abordagens culminaram em tratamentos para câncer.

Apesar da alta quantidade de patentes (Quadro 13), a rota é composta por 15 assignees, sendo a empresa com a maior quantidade de tecnologias, a American Home Product que desenvolveu 30 tecnologias. Porém esta empresa passou por fusão na década de 1940 com a canadense Ayerst McKenna & Harrison, o que acresce mais cinco patentes e com a mudança de nome em 2002 para Wyeth totaliza-se 36 patentes, que atualmente fazem parte do portfólio da Pfizer, já que a Wyeth foi adquirida em 2009.

No T-elo, a patente WO2015142675A2 traz uma composição útil para o tratamento do câncer a partir de uma molécula quimérica de receptor de antígeno (CAR-T). O tratamento de câncer protegido por WO2016014535A1 é uma nova molécula de ácido nucleico isolado que codifica o CAR-T para gerar células que contenham lectina do tipo anti-C humano 1 (CLL-1). Já a patente US9745368B2 discorre sobre um novo CAR-T de linfócitos naturais que compreende o domínio de antígeno extracelular de ligação, transmembrana e citoplasma, útil em células citotóxicas para o tratamento de doenças associadas ao câncer.

Por fim, a patente emergente US10174095B2 traz uma nova molécula de ácido nucleico isolado que codifica o CAR-T composto por domínio de ligação ao antígeno de maturação das células B (anti-BCMA), domínio transmembranar e o domínio de sinalização intracelular, para fornecer imunidade antitumoral. Essa tecnologia apesar de recente já se encontra em fase 1 nos estudos clínicos, com resultados preliminares promissores (Cohen, 2019).

Nesta rota há a participação de inúmeros institutos de pesquisa, como o Long Island Jewish, Pasteur e a parceria entre o Inst. National Sante Rech Medicine e o Gustavo Roussy, que ocorreu em conjunto com a empresa Applied Research Systems. Porém, a parceria mais relevante nessa rota ocorreu a partir de 2015, resultando nas patentes mais recentes e emergente da rota entre a Novartis e a Universidade da Pensilvânia. No desenvolvimento de tecnologias

CAR-T essas instituições são referências mundiais. A universidade da Pensilvânia é a maior depositante de patentes na área e a Novartis é uma das empresas que detém o licenciamento do produto, o Kymriah, aprovado pelo FDA (Picanço-Castro, Pereira, Swiech, Malmegrim, Covas & Porto, 2019).

Figura 18: RT culminando em tecnologia CAR-T.

Quadro 13: Patentes da evolução para tecnologia CAR-T.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
US10174095B2	2018	Nucleic acid encoding a humanized anti-BCMA chimeric antigen receptor.	Novartis Ag Univ. Pennsylvania
US9745368B2	2017	Targeting cytotoxic cells with chimeric receptors for adoptive immunotherapy.	Novartis Ag Univ. Pennsylvania
WO2016014535A1	2015	Treatment of cancer using a CLL-1 chimeric antigen receptor.	Novartis Ag Univ. Pennsylvania
WO2015142675A2	2015	Treatment of cancer using chimeric antigen receptor.	Novartis Ag Univ. Pennsylvania
USRE44768E1	2013	Rapamycin hydroxyesters.	Wyeth Llc (1)
WO2010019570A2	2009	Human antibodies that bind lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) and uses thereof.	Medarex Inc (2)
WO2008007648A1	2007	Method of classifying antigen, method of identifying antigen, method of obtaining antibody or antibody set, method of constructing antibody panel and antibody or antibody set and use of the same.	Inst Antibodies Co Ltd
US20060240024A1	2006	T cell regulation.	St Jude Childrens Res Hospital
WO2006007850A1	2005	Anti-rhesus D recombinant polyclonal antibody and methods of manufacture.	Symphogen As
US20060177442A1	2005	Method of treating CD30 positive lymphomas.	Medarex Inc
WO2005034733A2	2004	Methods and compositions for diagnosis and treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia.	Long Island Jewish Res Inst

WO2003064383A2	2003	Phosphorus-containing compounds & uses thereof.	Ariad Gene Therapeutics Inc
US20030129601A1	2002	Comparative mycobacterial genomics as a tool for identifying targets for the diagnosis, prophylaxis or treatment of mycobacterioses.	Institut Pasteur
US20020091137A1	2001	Use of CCI-779 as an antineoplastic agent.	American Home Prod (3)
WO2000069914A2	2000	Antibodies.	Oxford Biomedica Ltd
WO2001014387A1	2000	28-Epirapalogs.	Ariad Gene Therapeutics Inc
US6197524B1	1998	Methods for detecting, identifying, isolating, and selectively labelling and targeting Th1 lymphocyte by means of the LAG-3 protein.	Inst Nat Sante Rech Med Roussy Inst Gustave Applied Research Systems
WO1998009972A1	1997	Rapamycin derivatives with unnatural stereochemistries.	American Home Prod
WO1996041865A1	1996	Rapamycin-based regulation of biological events.	Ariad Gene Therapeutics Inc
WO1997003695A1	1996	Methods for detecting, identifying, isolating, and selectively labelling and targeting Th1 lymphocytes by means of the LAG-3 protein moyen de la proteine LAG-3.	Inst Nat Sante Rech Med Roussy Inst Gustave Applied Research Systems
US5378696A	1993	Rapamycin esters.	American Home Prod
US5302584A	1993	Carbamates of rapamycin.	American Home Prod
US5385908A	1993	Hindered esters of rapamycin.	American Home Prod
US5233036A	1992	Rapamycin alkoxyesters.	American Home Prod
EP507555B1	1992	Use of rapamycin for treating diabetes.	American Home Prod
EP507555A1	1992	Use of rapamycin for treating diabetes.	American Home Prod
EP509795A2	1992	Carbamates of rapamycin.	American Home Prod
US5194447A	1992	Sulfonylcarbamates of rapamycin.	American Home Prod
US5169851A	1992	Rapamycin analog as immunosuppressants and antifungals.	American Home Prod
US5177203A	1992	Rapamycin 42-sulfonates and 42-(N-carboalkoxy) sulfamates useful as immunosuppressive agents.	American Home Prod
US5262423A	1992	Rapamycin arylcarbonyl and alkoxycarbonyl carbamates as immunosuppressive and antifungal agents.	American Home Prod
US5260300A	1992	Rapamycin carbonate esters as immuno-suppressant agents.	American Home Prod
WO1992005179A1	1991	Carboxylic acid esters of rapamycin.	American Home Prod
US5221670A	1991	Rapamycin esters.	American Home Prod
US5130307A	1991	Aminoesters of rapamycin.	American Home Prod
US5080899A	1991	Method of treating pulmonary inflammation.	American Home Prod
US5078999A	1991	Method of treating systemic lupus erythematosus.	American Home Prod
US5120842A	1991	Silyl ethers of rapamycin.	American Home Prod
US5100883A	1991	Fluorinated esters of rapamycin.	American Home Prod
US5118678A	1991	Carbamates of rapamycin.	American Home Prod
US5091389A	1991	Lipophilic macrolide useful as an immunosuppressant.	Merck & Co Inc
US5102876A	1991	Reduction products of rapamycin.	American Home Prod
US5138051A	1991	Rapamycin analogs as immunosuppressants and antifungals.	American Home Prod
US5118677A	1991	Amide esters of rapamycin.	American Home Prod
US5151413A	1991	Rapamycin acetals as immunosuppressant and antifungal agents.	American Home Prod
US5023264A	1990	Rapamycin oximes.	American Home Prod
US5023263A	1990	42-oxorapamycin.	American Home Prod
US5023262A	1990	Hydrogenated rapamycin derivatives.	American Home Prod

US5100899A	1989	Methods of inhibiting transplant rejection in mammals using rapamycin and derivatives and prodrugs thereof.	Calne R.
EP227355A2	1986	Prodrugs of rapamycin.	Univ. Kansas
US4650803A	1985	Products of rapamycin.	Univ. Kansas
US4885171A	1984	Use of rapamycin in treatment of certain tumors.	American Home Prod
US4401653A	1981	Combination of rapamycin and picibanil for the treatment of tumors.	Ayerst McKenna & Harrison (4)
US4375464A	1981	Antibiotic AY24,668 and process of preparation.	Ayerst McKenna & Harrison
US4316885A	1980	Acyl derivatives of rapamycin.	Ayerst McKenna & Harrison
US3993749A	1975	Rapamycin and process of preparation.	Ayerst McKenna & Harrison
US3929992A	1974	Rapamycin and process of preparation.	Ayerst McKenna & Harrison

Legenda:

1 Wyeth- Adquirida em 2009 pela Pfizer.

2 Medarex Inc- Adquirida em 2009 pela Bristol-Myers Squibb.

3 American Home Prod- Mudou o nome para Wyeth em 2002.

4 Ayerst McKenna & Harrison- Fusão em 1943 com a American Home Prod. Ambas mantiveram o nome.

4.2.1.9 RT de inibição da tirosina quinase.

O cluster vermelho é formado por 4.778 nós e 10.468 arestas e gerou uma rota tecnológica de inibição da tirosina quinase (Figura 19), a qual é composta por 20 patentes, 20 arestas e 14 assignees (

Quadro 14). As patentes da T-base desenvolveram tecnologias derivadas de pirimidina inibidora da proteína quinase a fim de atuarem como antiasmáticos, antialérgicos, anti-inflamatórios e hipoglicêmicos (EP233461A2); no tratamento de infecção pelo HIV e aterosclerose (WO1995009852A1); doenças autoimunes, tumores, câncer, doença inflamatória intestinal (WO1997019065A1, WO2000012485A1 e WO2000053595A1); rejeição de transplante, esclerose múltipla e diabetes (WO2001000213A1 e WO2001060816A1). Há ainda a patente US5958934A em que a pirimidina é antagonista do receptor de serotonina 2B (5HT-2B) para o tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo, de ansiedade, do pânico, alcoolismo e depressão; e a patente US5902813A cujo composto de benzimidazol é utilizado para tratar distúrbios convulsivos em geral.

Já na T-elo, a patente WO2003018021A1 da continuidade ao uso de derivados de pirimidina direcionado ao tratamento de câncer e distúrbios causados pela proteína de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). O uso de derivados de pirimidina continua pela T-elo até a patente WO2009158571A1 cujo composto é um novo derivado heteroarilo substituído para inibição da proteína quinase, útil para o tratamento de diversas doenças. Essa patente é considerada a mais central da rota, já que dá continuidade as três tecnologias emergentes.

As três patentes da T-emergente desenvolveram um inibidor de tirosina quinase de Bruton, utilizado no tratamento de doenças autoimunes, distúrbios de lúpus, mastocitose, osteoporose ou reabsorção óssea, doença inflamatória e câncer, como o linfoma folicular e mieloma múltiplo. A tecnologia protegida pela patente WO2016196776A2 se encontra em teste clínico. Já as patentes WO2017040617A1 e US10010507B1 dão continuidade as pesquisas desenvolvidas que originaram o fármaco Ibrutinibe que já teve aprovação em 2013 e é considerado uma droga órfã, já que é utilizado no tratamento de linfoma não-Hodgkin de células manto, um tipo raro de linfoma (Pazdur, 2013). Atualmente os novos estudos clínicos se encontram em fase 1/2 para aplicação a outros tipos de câncer.

As patentes foram depositadas por 14 empresas diferentes (

Quadro 14), indicando uma heterogeneidade entre os atores. O fato de a tirosina quinase estar relacionada a diversos distúrbios, dá subsídio para que vários tratamentos sejam identificados. A Novartis é a empresa com o maior número de depósitos, todos os quatro localizados no T-elo, desenvolvidos em parceria entre as subsidiárias alemã e suíça. Isso indica que a empresa tem uma estratégia central para pesquisas na área de inibição da proteína, envolvendo inclusive mais de um centro de P&D.

Outra empresa que se destaca na quantidade de depósitos é a Pharmacyclics, que também estão entre os mais recentes. A empresa teve a droga Ibrutinibe aprovada em 2013, cujo estudo clínico foi desenvolvido em parceria com a Janssen Pharma (filial Johnson e Johnson) e adquirida em 2015 pela Abbvie, que optou em dar continuidade no desenvolvimento da pesquisa de Ibrutinibe para outros tipos de câncer. Higgins e Rodrigues (2006) apontam que as empresas farmacêuticas tendem a investir em aquisições quando as empresas-alvo já tem drogas aprovadas pelo FDA, pois o retorno financeiro é mais rápido, porém o acesso ao pipeline de conhecimento também justifica as aquisições.

Figura 19: RT para inibir a tirosina quinase.

Quadro 14: Patentes para inibição da tirosina quinase.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
US10010507B1	2018	Pharmaceutical formulations of a bruton's tyrosine kinase inhibitor.	Pharmacyclics Llc (1)
WO2016196776A2	2016	Inhibitors of bruton's tyrosine kinase.	Pharmacyclics Llc
WO2017040617A1	2016	Btk inhibitor combinations for treating multiple myeloma.	Pharmacyclics Llc
WO2015084998A1	2014	Inhibitors of bruton's tyrosine kinase.	Pharmacyclics Llc
WO2009158571A1	2009	Heteroaryl compounds and uses thereof.	Avila Therapeutics (2)
WO2008079719A1	2007	Pyrimidine kinase inhibitors.	Genentech Inc
WO2006021454A2	2005	Pyrimidine derivatives.	Novartis Ag Novartis Pharma Gmbh
WO2004080980A1	2004	2, 4- di (phenylamino) pyrimidines useful in the treatment of neoplastic diseases, inflammatory and immune system disorders.	Novartis Ag Novartis Pharma Gmbh
WO2005026158A1	2004	2,4 di (hetero) -arylamino-pyrimidine derivatives as ZAP-70 and/or Syk inhibitors.	Novartis Ag Novartis Pharma Gmbh
WO2003078404A1	2003	Pyrimidine derivatives.	Novartis Ag Novartis Pharma Gmbh
WO2003018021A1	2002	2,4-disubstituted pyrimidinyl derivatives for use as anticancer agents.	Amgen Inc
WO2001060816A1	2001	Kinase inhibitors.	Amgen Inc
WO2000053595A1	2000	Pyrimidine compounds.	Astrazeneca Ab
WO2001000213A1	2000	Src kinase inhibitor compounds.	Merck & Co Inc
WO2000012485A1	1999	Pyrimidine compounds.	Zeneca Ltd (3)
US5902813A	1998	Benzimidazole compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds and their use.	Neurosearch As
US5958934A	1997	Aryl pyrimidine derivatives and uses thereof.	Syntex Inc (4)
WO1997019065A1	1996	Substituted 2-anilinyrimidines useful as protein kinase inhibitors.	Celltech Therapeutics Ltd (5)
WO1995009852A1	1994	Further pyrimidine derivatives and their preparation.	Ciba Geigy Ag (6)
EP233461A2	1987	4,5,6-Substituted-2-pyrimidinamines.	American Cyanamid Co

Legenda:

1 Pharmacyclics Llc- Adquirida em 2015 pela Abbvie.

2 Avila Therapeutics- Adquirida em 2012 pela Celgene.

3 Zeneca- Fusão em 1999 com a Astra originou a AstraZeneca.

4 Syntex Inc- Adquirida em 1994 pela Roche.

5 Celltech Therapeutics- Adquirida em 2004 pela UCB. As empresas são conhecidas como UCB Celltech.

6 Ciba-Geigy- Fusão em 1996 com a Sandoz originou a Novartis.

4.2.1.10 RT de tratamentos para distúrbios metabólicos.

O cluster marrom é formado por 3.563 nós e 5.848 arestas, cuja escolha foi baseada na centralidade de intermediação do nó WO2015200078A1 para a rede geral. A rota de tratamento da obesidade e outras doenças relacionadas (figura 20) é formada por 21 patente, 25 arestas e 11 assignees (quadro 15).

A T-base é formada por 10 patentes que buscam desenvolver tecnologias em duas frentes. A primeira é voltada para tratamentos que utilizam a aromatase, enzima que age como mediador da aromatização de andrógenos em estrógeno (US525265A, US5972921A e US5906987A). A segunda aborda tratamentos para doenças cardíacas em geral, com destaque

para as composições de eprosartan (WO1997036874A1 e WO1999045779A1), e os inibidores da biossíntese de aldosterona (JP9071586A e WO2001076574A2), sendo que essa última patente agrupou todo o conhecimento da T-base.

Já na T-elo a patente WO2008119744A1 apresenta um espiro heterocíclico para o tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca, aterosclerose, obesidade, trombose, AVC entre outras, que se desdobra para dois caminhos. O primeiro caminho inicia pela patente WO2010136493A1 que aborda inibidores da enzima neprilina, enquanto a WO2015013169A2 apresenta um agonista do receptor de apelina. Já o segundo caminho tem na WO2011061271A1 o inibidor da enzima enpeptidase neutra, enquanto a patente WO2015013168A1 traz bioconjugados de polipeptídeos de apelina. Ambos os caminhos apresentam o enfoque para tratamento de insuficiência cardíaca e convergem para a patente WO2015200078A1 de um conjugado voltado para o tratamento e prevenção de distúrbios e/ou doenças metabólicas.

Após essa mudança na trajetória, as tecnologias emergentes WO2018215525A1 e WO2019048660A1 trazem compostos de citocina-1 inibidora de macrófagos úteis para prevenir e tratar distúrbios metabólicos, reduzindo a quantidade excessiva de gordura corporal e suprimindo o apetite em humanos adultos ou pediátricos. A obesidade é considerada um problema epidêmico no mundo e atinge mais que o triplo de pessoas comparativamente a 1975, sendo a principal causa de problemas cardíacos (WHO, 2018). Assim, combater a obesidade tornou-se um caminho para o desenvolvimento de fármacos.

Não foram identificados estudos clínicos com referência a patente WO2018215525A1. Enquanto a patente WO2019048660A1 é resultado de estudos mais antigos, cujos medicamentos já foram aprovados, porém há a inserção para novos alvos terapêuticos, como para o tratamento de diabetes, Parkinson, esteato-hepatite não alcoólica, que se encontram nas fases 3, 2 e 2 respectivamente. Além disso, um novo teste biológico já foi criado pela empresa.

Há a ocorrência de nove empresas e duas universidades entre os depositantes dessas patentes, sendo que a Universidade do Texas e a Schering Ag realizaram uma tecnologia em parceria. A outra cooperação ocorreu entre as subsidiárias da Novartis alemã e suíça. A Novartis tem o maior número de depósitos, referentes ao tratamento de insuficiência cardíaca, porém o domínio das tecnologias voltadas a redução da obesidade e também mais emergentes da rota pertencem ao portfólio da Novo Nordisk.

Figura 20: RT de tratamento da obesidade e outras doenças relacionadas.

Quadro 15: Patentes voltadas ao tratamento da obesidade e outras doenças relacionadas.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2019048660A1	2018	MIC-1 and GLP-1 for use in the treatment of obesity.	Novo Nordisk As
WO2018215525A1	2018	MIC-1 compounds and uses thereof.	Novo Nordisk As
WO2017109706A1	2016	Methods of treating or ameliorating metabolic disorders using growth differentiation factor 15 (GDF-15).	Novartis Ag
WO2015200078A1	2015	Fatty acids and their use in conjugation to biomolecules.	Novartis Ag
WO2015013169A2	2014	Bioconjugates of synthetic apelin polypeptides.	Novartis Ag
WO2015013168A1	2014	Cyclic polypeptides for the treatment of heart failure.	Novartis Ag
WO2014081702A2	2013	Synthetic linear apelin mimetics for the treatment of heart failure.	Novartis Ag
WO2010136493A1	2010	Substituted aminopropionic derivatives as neprilysin inhibitors.	Novartis Ag
WO2011061271A1	2010	Substituted carbamoylmethylamino acetic acid derivatives as novel nep inhibitors.	Novartis Ag
WO2008119744A1	2008	Heterocyclic spiro-compounds.	Speedel Experimenta (1)
WO2006128853A1	2006	Heterocyclic spiro-compounds as aldosterone synthase inhibitors.	Speedel Experimenta
WO2001076574A2	2001	Combination of organic compounds.	Novartis Ag Novartis Erfind Verwalt GmbH
WO1999045779A1	1999	Novel compositions of eprosartan.	Smithkline Beecham Corp
WO2000002543A2	1999	Method of treatment and pharmaceutical composition.	Novartis Ag Novartis Erfind Verwalt GmbH
WO1997036874A1	1997	Eprosartan dihydrate and a process for its production and formulation.	Smithkline Beecham Corp

WO1998003180A2	1997	Use of sex steroid function modulators to treat wounds and fibrotic disorders.	Univ. Manchester
US5906987A	1997	Treatment of male climacteric disorders with nitric oxide synthase substrates and/or donors, in combination with androgens and/or aromatase inhibitors.	Schering Ag Univ. Texas
FR2766821A1	1997	Derives de 1,3-oxazolinyl-biphenyle, leur procede de preparation et leur utilisation comme intermediaires de synthese.	Sanofi As (2)
US5972921A	1997	Use of an aromatase inhibitor in the treatment of decreased androgen to estrogen ratio and detrusor urethral sphincter dyssynergia in men.	Hormos Medical Oy Ltd
JP9071586A	1995	New bicyclic condensed imidazole derivative.	Yamanouchi Pharma Ltd (3)
US5252565A	1991	Haloethyl-substituted steroid enzyme inhibitors.	Merrell Dow Pharma

Legenda:

1 Speedel Experimenta Ag- Adquirida em 2009 pela Novartis.

2 Sanofi SA- Fusão em 2004 com a Aventis originou a Sanofi-Aventis.

3 Yamanouchi Pharma- Fusão em 2005 com a Fujisawa Pharma originou a Astellas Pharma.

4.2.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DO SETOR

As métricas de ARS permitiram identificar que a rede de citação do setor farmacêutico é pouco densa refletindo a diversidade das tecnologias exploradas. Essa diversidade influenciou o comprimento do diâmetro da rede de 12 ligações, já que tecnologias distintas não realizam citações entre si e as patentes levam mais ligações para se conectarem. O diâmetro também representa as etapas evolutivas que foram construídas por novos depósitos, como a excentricidade das patentes que está relacionada com a evolução do conhecimento, corroborando com Dotsika e Watkins (2017) que detectaram tecnologias emergentes e expertises tecnológicas a partir da alta excentricidade dos nós. A partir da medida de centralidade de intermediação foi possível identificar patentes que facilitam a interação com outros nós e, consequentemente, são essenciais para a conexão da rede e difusão do conhecimento gerado. Ao avaliar citações de patentes utilizando métricas de centralidade Lee, Kim, Lee e Jeon (2015) identificaram a alta capacidade de “corretagem” que as patentes mais centrais adquiriram na difusão e evolução do conhecimento.

O quadro 13 apresenta uma síntese dos resultados extraídos das RTs do setor farmacêutico. A primeira coluna apresenta o tema das RTs, a segunda traz um panorama geral a respeito da estratégia utilizada pelas empresas para desenvolvimento da sua tecnologia, indicando a forma e a quantidade de patentes desenvolvidas, variando desde tecnologia proprietária, aquisições, fusões e cooperação. Em seguida destacam-se as tecnologias emergentes identificadas no setor, a associação com a existência de estudos clínicos, a sua respectiva fase, o ano de depósito, quais são os titulares e a respectiva quantidade de patentes

depositadas por eles nas RTs e, por fim, qual a estratégia adotada por esses titulares para se tornarem o player central nesse desenvolvimento tecnológico.

Com relação ao direcionamento das RTs foram identificadas tecnologias distintas e apesar de algumas áreas serem complementares às outras, a especificidade dos tratamentos os transformam em objetos únicos de análise, porém há uma predominância para o tratamento de neoplasia. Várias T-emergentes buscam tratamentos para diferentes tipos de cânceres a partir de técnicas até então relacionadas à outras funções, como no caso da RT de tratamentos do sistema imunológico que utiliza combinações específicas ligadas ao sistema imunológico, para combater câncer de mama. No início dos anos 90, havia um crescente interesse industrial e científico no desenvolvimento de novos medicamentos seletivos para alvos moleculares específicos que estavam envolvidos no desenvolvimento do câncer. Isso promoveu a eficácia de novos tratamentos e o desenvolvimento econômico de empresas farmacêuticas envolvidas no desenvolvimento destas drogas (Falzone, Salomone & Libra, 2018). Ainda hoje, essa doença representa um problema de saúde global e um dos maiores desafios da área médica, apesar das importantes descobertas farmacológicas e terapêuticas que surgiram desde o período pós Segunda Guerra Mundial até os dias atuais (Gittelman, 2016).

Outra rota tecnológica que se destaca é a de tratamentos imunológicos de doenças infectocontagiosas, onde pode-se constatar a rapidez e capacidade de adaptação do P&D das corporações para as demandas da sociedade, quando estas são prioritárias. Há registros que pouco tempo após o surto de Zika Vírus de 2016 foi iniciado um estudo clínico para tratamento da doença. Para Wilder-Smith, Gubler, Weaver, Monath, Heymann e Scott (2017) novas alianças globais são necessárias para permitir a combinação de esforços e recursos para soluções mais eficazes e oportunas para arbovírus epidêmicos, dentre os principais dengue, chikungunya e doença do vírus Zika. Explorando o contexto da indústria para a descoberta de medicamentos para dengue Hernandez-Morales e Van Loock (2018) apontam que o retorno financeiro dos projetos de medicamentos contra a dengue pode não compensar o investimento inicial em P&D, e propõem que parcerias público-privadas, poderão impulsionar a aprovação de um medicamento antiviral no futuro.

Avaliando a perspectiva de parcerias para a solução de doenças tropicais negligenciadas, Magalhães, Boechat e Antunes (2012) creditam o sucesso para a P&D à implantação do modelo da Hélice Tripla com o intuito de favorecer a produção de medicamentos no Brasil. Seguindo o sentido da importância da cooperação para minimização dos custos e dos riscos do desenvolvimento tecnológico envolvendo parcerias público privadas, foi identificada uma parceria de uma T-emergente realizada entre a GSK e o Departamento de Saúde dos EUA para

o tratamento de Zika vírus, já que o combate a essas doenças é de interesse público e governamental (Painter, Plaster, Tjersland & Jacobsen, 2017). Houve ainda duas T-emergentes desenvolvidas em parceria, onde a Novartis foi a empresa que mais explorou a cooperação, inclusive buscando heterogeneidade dos parceiros: uma com a Universidade da Pensilvânia e a outra com a Intellia, uma startup, corroborando com Amoroso (2017) e Cheng e Hung (2016).

O surgimento da biotecnologia ocorreu nas universidades. Os resultados dos experimentos levaram os pesquisadores a criarem suas próprias organizações, fundando as primeiras startups (Link & Scott, 2017; Aaboen, Laage-Hellman, Lind & Oberg, 2016). Esse processo mantém-se até os dias atuais visto que a Intellia é um exemplo frente a tantos outros identificados no estudo. As startups tem maiores dificuldades comerciais, mas alta capacidade tecnológica, o que gera essa dinâmica no setor de fusões e aquisições, aspecto explorado não só pelas grandes corporações, mas que fez com que startups de biotecnologia se tornassem competidoras nesse mercado, como a Biogen e a Amgen, que cresceram a partir de fusão e aquisição com outras startups.

As universidades são atores relevantes para o desenvolvimento tecnológico de novos medicamentos e foram identificadas principalmente nas T-base, ou seja, atuando com pesquisa básica. Isso faz com que muitas empresas estabeleçam parcerias com estas instituições para complementar o processo de P&D. Para Bstieler, Hemmert e Barczak (2015) a principal dificuldade que as empresas enfrentam é quanto aos aspectos legislatórios sob os direitos de propriedade das tecnologias. Porém corroboram com Chen e Lin (2017) no aspecto de que as universidades não apenas se encarregam da disseminação do conhecimento, mas atuam como principais intermediários no processo de produção e comercialização de ciências e tecnologias e que esse processo tende a aumentar.

No intuito de manter o controle de algumas áreas do desenvolvimento tecnológico as empresas também optam pelo P&D proprietário, principalmente em tecnologias que elas detém alta expertise e podem complementar esse conhecimento a partir do envolvimento de filiais. Os resultados mostram o uso da estratégia de intra-cooperação, ou seja, a parceria entre filiais, no desenvolvimento das rotas. O objetivo é a exploração das expertises de unidades de negócio e subsidiárias adquiridas por meio da rede desenvolvida pelos funcionários e pela integração de conhecimentos advindos de parcerias e do ecossistema que estão inseridas (Um, 2017; Bhalla, Banerjee & Lampel, 2018).

Outra estratégia utilizada frequentemente foi a aquisição. Muitas empresas que foram adquiridas ganharam o status de unidades estratégica de negócio (UEN), principalmente por sua capacidade de desenvolvimento tecnológico, como foi o caso das empresas Janssen Pharma,

Ventana Med. e Pharmacyclics que inclusive foram as principais depositantes de algumas T-emergentes. As aquisições ocorrem principalmente para que as empresa adquirentes possam ter acesso a conhecimentos que até então não tinha domínio. Nesse sentido Miozzo, DiVito e Desyllas (2015) observaram que o conhecimento tácito incorporado pelas empresas adquirentes forneceu vantagens competitivas únicas que aumentaram a probabilidade de investimento nos ativos tecnológicos da empresa adquirida.

Mesmo após os processos de fusão e aquisição observa-se que o setor ainda apresenta alta heterogeneidade de atores. Dentre as tecnologias emergentes, foram identificados 12 players diferentes, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astrazeneca, Johnson e Johnson, Abbvie, Universidade da Pensilvânia, Intellia, Therapeutics e o Departamento de Saúde dos EUA, Roche, Novo Nodisk, GSK, Novartis, dos quais destacam-se os quatro últimos. Esses players estão presentes em mais de uma rota tecnológica e vem competindo para desenvolverem tecnologias disruptivas em algumas áreas como o tratamento de doenças vasculares e imunologia aplicada para doenças infectocontagiosas.

Com exceção dos dispositivos médicos, a maioria dos produtos farmacêuticos necessita do desenvolvimento de estudos clínicos. Isso permite o acompanhamento de todo o desenvolvimento das inovações farmacêuticas desde a bancada até o registro nos órgãos fiscalizadores. Por conta dos altos custos para a condução dos estudos clínicos é inviável que empresas iniciem esse desenvolvimento sem a intenção de comercializar ou licenciar o produto final e invistam em tecnologias que não sejam promissoras. Apesar das taxas de sucesso dos estudos clínicos serem baixas, já que apenas um a cada dez estudos são aprovados pelo FDA, um dos fatores que contribui para esse dado é o grande número de pequenas empresas de biotecnologia que tendem a desenvolver estudos de classes e metas de risco mais altas com menor validade do que grandes empresas (Hay, Thomas, Craighead, Economides & Rosenthal, 2014). Dessa forma, identificar que a maioria das T-emergentes se encontram em estudos clínicos ou testes biológicos traz maior relevância para o uso do SPLC na construção de RTs.

Quadro 13: Quadro resumo das RT do setor.

Rota tecnológica	Estratégias de P&D utilizadas nas patentes da Rota	Tema tratado nas T-emergentes	Estudo Clínico	Ano	Titulares Das T-Emergente	Estratégias de P&D utilizadas nas T-emergentes
Tratamentos do Sistema Imunológico (Roxo)	Cooperação: 8; P&D Interno: 46; Fusão: 4; Aquisição: 9;	Anticorpos para combate ao câncer de mama	Fase I/II Pré-clínico	2017	Roche (20 patentes)	Tecnologia proprietária; Intra-Cooperação
Dispositivos de administração de fármacos (Verde Claro)	P&D Interno: 36; Fusão: 3; Aquisição: 1.	Dispositivos de delivery de fármacos	Dispositivos	2017	Sanofi (4 patentes)	Tecnologia proprietária

Tratamento para doenças vasculares (Azul Claro)	Cooperação: 5; P&D Interno: 18; Fusão: 1; Aquisição: 1.	Desenvolvimentos de medicamentos para diabetes (para pacientes que sofrem de problemas cardíacos)	Fase I/II Aprovado	2017	Boehringer Ingelheim Int (16 patentes)	Tecnologia proprietária
			Aprovado	2016	Novo Nordisk (2 patentes)	
			Aprovado	2017	Astrazeneca (1 patente)	Intra-Cooperação
Inibição de proteína fosfolipase (Amarelo)	P&D Interno: 15; Fusão: 2.	Atuação para regular a lipoproteína.	Testes Biológicos	2017	GSK (15 patentes)	Tecnologia proprietária; Fusão
				2015		
Tratamento para infecções (Laranja)	P&D Interno: 22 Aquisição: 3.	Virus da gripe	Teste Biológico	2017	Jassen Pharma (2 patentes)	Tecnologia proprietária
		Síndrome de Sjögren	Fase II/III	2017	Novartis (3 patentes)	(Aquisição)
		HPV	Fase II	2017	GSK (5 patentes)	
Tratamentos imunológicos de doenças infectocontagiosas (Rosa)	Cooperação: 4; P&D Interno: 21; Fusão: 1; Aquisição: 2.	Zika vírus	Testes Biológicos	2017	GSK US Dep. Health	Tecnologia proprietária; Cooperação
		Hemoglobinopatias	-	2016	Novartis Intellia Thera	
		Flavivírus	-	2016	Novartis (16 patentes)	
Tratamentos para câncer e tumor (Azul escuro)	Cooperação: 4; P&D Interno: 19; Aquisição: 3;	Diagnóstico preditivo para tumores	Genoma	2017	Ventana Med Syst	Tecnologia proprietária; Intra-Cooperação
			Genoma	2016	Ventana Med Syst Roche	
Tecnologia CAR-T (Verde escuro)	Cooperação: 6; P&D Interno: 52. Fusão: 1; Aquisição: 2;	Tratamento de linfócito	Fase I	2018	Novartis Ag Univ. Pennsylvania	Cooperação
	Cooperação: 4; P&D Interno: 16; Fusão: 3; Aquisição: 4.	Linfoma não-Hodgkin	Fase II/III	2018	Pharmacyclics Llc	Tecnologia proprietária (aquisição)
Inibição da tirosina quinase (Vermelho)				2016		
Tratamentos para Distúrbios Metabólicos (Marrom)	Cooperação: 3; P&D Interno: 18; Fusão: 2; Aquisição: 1.	Diabetes	Fase III	2018	Novo Nordisk As (2 patentes)	Tecnologia proprietária
		Esteato-hepatite não alcoólica	Fase II			

4.3 Pfizer

A Pfizer possui o maior faturamento em vendas do setor farmacêutico com U\$49.417 bilhões e investimentos de U\$7.63 bilhões em P&D&I, o que representou 15,44% deste faturamento em 2017 (STATISTA, 2018). O portfólio da empresa engloba desde vacinas até tratamentos complexos, como dor, câncer, tabagismo, artrite reumatoide, infecção hospitalar, Alzheimer entre outras.

Com relação ao portfólio de patentes, identificou-se 9.092 depósitos de 1997 a 2018, sendo que 4.463 estão em domínio público, portanto a amostra analisada nesta pesquisa é de 4.629 INPADOCs. Os INPADOCs da Pfizer têm em média 26 patentes agrupadas por família, o escritório americano (USPTO) recebeu o maior número de depósitos, seguido pelo escritório

européu (EPO) e pelos depósitos PCTs. Outro aspecto relevante é o fato de que apenas 165 depósitos foram protegidos em apenas um escritório, o que indica a relevância dada a proteção em diversos mercados. Dentre esses, a maioria foi depositada nos últimos 3 anos e pode conter depósitos em sigilo que formarão novas famílias de patentes. A Tabela 10 traz os principais escritórios de depósito da empresa.

Tabela 10: Distribuição geográfica dos depósitos de patentes.

Países de depósito	Quantidade de tecnologias depositadas por país	Índice de cobertura de mercado (%)
1. Estados Unidos	4.192	90,56%
2. Europeu	4.160	89,87%
3. WO (PCT)	4.060	87,71%
4. Canadá	4.000	86,41%
5. Japão	3.939	85,09%
6. Austrália	3.387	73,17%
7. Brasil	2.882	62,26%
8. China	2.674	57,77%
9. México	2.390	51,63%
10. Coreia do Sul	2.166	46,79%
11. IL	2.068	44,73%
12. ZA	2.058	44,52%
13. ES	1.877	40,60%
14. AR	1.864	40,32%
15. AT	1.708	36,95%

* Foi considerado apenas um depósito de patente por país.

Com relação a evolução na distribuição dos depósitos de INPADOCs (gráfico 3), o ano de 2000 teve a maior ocorrência seguido de um longo período de declínio até 2014 e 2015, quando o número de tecnologias protegidas volta a superar o ano anterior. Há ressalvas para o ano de 2017 e 2018, pois há margem para estes depósitos em razão do período de sigilo.

Essa diminuição pôde impactar negativamente na formação de RT e na identificação de tecnologias emergentes, já que diminuiu a probabilidade de a empresa desenvolver invenções disruptivas encontradas no final das rotas. Por outro lado, esse declínio acentuado do esforço tecnológico pode indicar que a empresa está apostando em projetos que não resultaram em tecnologias passíveis de serem patenteadas, ou em projetos de temas incrementais. Há de se destacar que o aumento do valor investido em P&D está associado a tendência neste setor de projetos cada vez mais dispendiosos e da elevada dificuldade em se descobrir novas drogas. O redirecionamento de fármacos para novas indicações, o que tem se constatado como uma tendência crescente no mercado (Shameer et al., 2018), pode ser uma das estratégias utilizadas pela empresa.

Gráfico 3: Distribuição ano a ano.

Com relação as áreas tecnológicas das patentes (Quadro 16), constatou-se que 147 delas não continham a informação a respeito dos respectivos IPCs e retiradas da análise, a qual constatou uma média de 9,72 IPCs por patente, indicando a complexidade do desenvolvimento tecnológico de cada patente. Compõe o portfólio de patentes da Pfizer 4.030 IPCs diferentes, sendo que 1.639 foram indicados apenas 1 vez, e são considerados complementares ao escopo principal da empresa. Já com relação ao direcionamento das principais áreas tecnológicas deste portfólio, observa-se que os oito IPCs mais relevantes são da área A61P que corresponde a atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais. Analisando-se os IPC dos últimos 5 anos, não se constatou nenhuma mudança em termos do padrão de desenvolvimento nas áreas tecnológicas nas quais a empresa tem realizados seus esforços tecnológicos. Isso poderia indicar uma mudança na trajetória das tecnologias desenvolvidas pela empresa.

Quadro 16: As principais áreas tecnológicas do portfólio de patentes da Pfizer.

IPC	Quant. nas patentes.	Índice de cobertura tecnológico	Descrição
A61P004300	834	18%	Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos A61P;
A61P003500	724	16%	Agentes antineoplásicos;
A61P 25/00	521	11%	Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso;
A61K 29/00	500	11%	Agentes analgésicos não-centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios;
A61P 25/28	440	10%	Para tratamentos de distúrbio neurodegenerativos do sistema nervoso central;
A61P000910	388	8%	Para tratamento de doenças isquêmicas ou ateroscleróticas;

A61P000900	345	7%	Fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema cardiovascular;
A61P 03/10	314	7%	Fármacos para o tratamento de distúrbios do metabolismo, para hiperglicemia, p. ex. antidiabéticos
A61K 45/00	307	7%	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos, p. ex. compostos antiflogísticos e cardiológicos e/ou p. ex. anti-histamínico e substância tenso-ativa
C07D040112	305	7%	Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio (...): ligados por uma cadeia contendo heteroátomos como elos da cadeia;
C07D047104	303	7%	Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio como únicos heteroátomos do anel no sistema condensado, pelo menos um anel seis átomos de nitrogênio: sistemas condensados em orto;
A61P001902	302	7%	Fármacos para o tratamento de, para doenças reumáticas p. ex. artrite, artrose
C07D048704	279	6%	Compostos heterocíclicos contendo átomo de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel no sistema condensado: sistemas condensados em orto;
A61P003104	261	6%	Anti-infecciosos, i.e., antibióticos, antissépticos, quimioterápicos, Agentes antibacterianos

Após a contextualização geral das patentes depositadas pela Pfizer, na próxima seção são apresentados os dados referentes a análise de redes sociais, construídas a partir dos dados de citação, e as RTs identificadas a partir do portfólio de patentes da empresa.

4.3.1 APRESENTAÇÃO DAS ROTAS TECNOLÓGICAS

Do total de patentes em vigência continham a informação de citação 4.450 INPADOCs, com média de 9,47 citações e geraram uma rede de 28.094 nós e 43.924 arestas, cujo grau médio de ligações é de 3,127 e o grau ponderado 1,563. O diâmetro de sete indica que as RTs terão no máximo sete ligações, enquanto o comprimento médio do caminho, indica que há patentes que se conectam a no máximo uma patente. A densidade nula indica pouca conectividade entre os nós, confirmada pelo baixo coeficiente médio de clusterização, o que favorece a uma diversidade de desenvolvimentos tecnológicos com pouca conexão entre eles. Este fator corrobora para o cálculo da modularidade apresentar alta conectividade entre os cluster, cuja resolução ideal é de 94%, pois a falta de ligação entre os nós facilita a identificação dos agrupamentos (Tabela 11).

Tabela 11: Métricas gerais da rede da Pfizer.

Grau Médio	3,127
Grau Ponderado	1,563
Diâmetro da Rede	7
Densidade da Rede	0*
Modularidade	0,946
Quantidade de Clusters	1182

Coefficiente Médio de Clusterização	0,03
Comprimento Médio do Caminho	1,533

* O valor da densidade é tão baixo que não apresenta valores acima de três casas decimais após a vírgula.

Na Tabela 12, apresenta-se os nós com maior centralidade de intermediação, juntamente com a informação de grau de entrada, grau de saída, excentricidade e o cluster ao qual eles pertencem. Tanto as medidas de grau como de centralidade indicam as patentes mais relevantes para o fluxo de conhecimento no desenvolvimento tecnológico, já a excentricidade indica a quantidade de caminhos que um nó pode acessar a partir das citações que realizou. Patentes com alto grau de saída, como WO2013093809A1, WO2015015401A2 e WO2013068946A2, necessitaram de muito conhecimento para dar suporte à tecnologia protegida, e houve continuidade no desenvolvimento da tecnologia expresso pelo grau de saída. Já as patentes WO2005116034A1, WO2010140092A1 e WO2010079443A1 apresentam invenções robustas que são utilizadas para o embasamento de outras tecnologias. Os nós com alta centralidade de intermediação têm posição de mediação do conhecimento e por essa razão não tiveram excentricidade máxima ou nula. Assim espera-se que as patentes mais centrais estejam presentes na fase T-elo das RT.

Tabela 12: Estatísticas de rede hierarquizadas a partir da centralidade de intermediação.

Número de Publicação	Grau de Entrada	Grau de Saída	Grau	Excentricidade	Centralidade de Intermediação	Clusters
WO2013093809A1	7	249	256	1	1894,833	Roxo
WO2005116034A1	42	21	63	1	1158	Verde Escuro
WO2013072813A2	7	36	43	4	577,8333	Roxo
WO2004096810A1	4	8	12	3	548,5	Marrom
WO2012007896A1	5	19	24	3	481,5	Roxo
WO2015015401A2	1	168	169	2	469	Roxo
WO2013068946A2	1	101	102	2	446,5	Roxo
WO2002013798A2	3	12	15	2	436,5	Marrom
WO2016030791A1	2	21	23	5	388,1667	Roxo
WO2010140092A1	34	13	47	2	369	Verde Escuro
WO2015015448A2	6	12	18	3	368,1667	Roxo
WO2015168019A2	1	60	61	5	362	Roxo
US6277983B1	6	35	41	1	343	Cinza
WO2010079443A1	26	15	41	3	305,9333	Laranja
US6288082B1	7	24	31	2	296,7	Verde Claro

Na

Tabela 13 os nós foram ordenados considerando o valor máximo de excentricidade, podendo indicar as patentes emergentes em rotas que acessam maior número de caminhos. Essa proposição foi confirmada nos clusters verde claro e roxo. Porém, o SPLC pode identificar caminhos mais curtos em que a relevância das ligações seja maior, como nos casos dos clusters verde escuro e laranja, cujas patentes identificadas não estão presentes nas rotas que tem cinco ligações. Já no caso dos clusters cinza 1 e 2, esses não foram selecionados pois não se

enquadravam nos critérios definidos na metodologia. Após teste aplicando o SPLC, as patentes identificadas com alta excentricidade não foram apontadas como emergentes.

Tabela 13: Estatísticas de rede hierarquizadas a partir da excentricidade.

Número de Publicação	Grau de Entrada	Grau de Saída	Grau	Excentricidade	Centralidade de Intermediação	Clusters
WO2015150957A1	0	50	50	7	6,5	Verde Escuro
WO2010117633A1	0	11	11	7	0	Verde Claro
WO2015049616A1	1	50	51	6	47	Verde Escuro
WO2007056118A1	2	4	6	6	45	Verde Claro
WO2008032157A2	4	2	6	6	4	Laranja
WO2014125397A1	1	63	64	6	2,5	Verde Escuro
WO2013164730A1	3	58	61	6	1,5	Verde Escuro
WO2018025168A1	0	37	37	6	0	Roxo
US10131669B2	0	104	104	6	0	Cinza 1
WO2016055907A1	0	15	15	6	0	Cinza 2
WO2017051303A1	0	65	65	6	0	Verde Escuro
WO2016125048A1	0	48	48	6	0	Verde Escuro
WO2014097038A1	0	62	62	6	0	Verde Escuro
WO2014125394A1	0	62	62	6	0	Verde Escuro
WO2014045162A1	0	59	59	6	0	Verde Escuro

A Figura 21 traz a rede geral, com os clusters selecionados em diferentes cores, a partir deles serão extraídas as RTs. Esses clusters foram definidos de acordo com os critérios de tamanho dos clusters e a presença de nós com alta centralidade de intermediação, apresentados na metodologia (tabela 14). A baixa conectividade da rede impacta na descontinuidade do desenvolvimento tecnológico, o que pode gerar rotas com poucas ligações.

Figura 21: Rede Completa da Pfizer.

Tabela 14: Dados gerais dos Clusters

	Nós		Arestas		Grau Médio	Diâmetro	Comprimento médio do caminho
	Quant.	%	Quant.	%			
Cluster Roxo	1.406	5%	3.938	8,97	2,801	4	1,655
Cluster Verde claro	884	3,15	2.231	5,08	2,524	6	1,642
Cluster Azul claro	770	2,74	1.531	3,49	1,988	3	1,017
Cluster Amarelo	763	2,71	2.231	3,39	2,924	3	1,373
Cluster Laranja	761	2,44	1.487	1,79	1,954	5	1,634
Cluster Rosa	686	2,07	785	1,67	1,144	3	1,154
Cluster Azul escuro	570	2,03	1.381	3,14	2,423	3	1,068
Cluster Verde escuro	568	2,02	2.560	5,83	4,507	4	1,549
Cluster Vermelho	500	1,78	715	1,63	1,43	4	1,615
Cluster Marrom	224	0,8	312	0,71	1,158	5	2,814

4.3.1.1 RT de tratamentos utilizando anticorpos.

O cluster roxo é formado por 1.406 nós e 3.938 arestas e abriga dois nós entre os mais centrais da rede geral WO2013068946A2 e WO2016030791A1. A rota tecnológica voltada para tratamentos utilizando anticorpos (figura 22) é composta por 30 patentes, 29 ligações e 17 assignees (Quadro 17).

A T-base da RT é formada por dois caminhos distintos. O primeiro contém a patente mais antiga US4399216A (1980), voltada ao desenvolvimento de processos para inserir DNA em células eucarióticas e para produzir materiais proteicos. As descobertas nesse caminho abrangem outras 16 patentes que se ligam a WO2011143545A1 (2010) referente a proteínas heterodiméricas e métodos para produzir e purificá-las que se caracterizam por ser um antígeno da superfície celular associado com a ativação de linfócitos, atuando no transporte de aminoácidos e na regulação da fusão celular. Essas proteínas estão relacionadas a capacidade de defesa do organismo humano contra doenças.

O segundo caminho tem início com a patente WO1993006213A1 para a produção de anticorpos quiméricos, criados a partir da fusão de anticorpos de camundongos com imunoglobinas humanas. Na sequência a patente WO2001027160A1 otimiza as ligações dos anticorpos que auxiliaram no desenvolvimento da patente WO2004058184A1 que trata sobre um anticorpo anti-fator de crescimento nervoso que previne a dor de artrite reumatoide. Neste caminho há ainda 4 patentes, abordando sobre inibidores de câncer e animais transgênicos capazes de produzir anticorpos, as quais juntamente com a WO2004058184A2 convergem para a tecnologia, cujo desenvolvimento trata de um novo anticorpo isolado ligado especificamente a um antígeno de superfície celular de trofoblasto, útil para tratamento de câncer (WO2013068946A2).

Na fase T-elo há ainda duas tecnologias protegidas em 2014 e 2015 que desenvolveram novas drogas conjugadas: a WO2015015448A2 cujo polipeptídio manipulado é utilizado no tratamento do câncer, através da inibição do crescimento ou progressão do tumor em pacientes e a WO2016030791A1 para tratamento de câncer, inibição do crescimento e metástase em coriocarcinoma e leucemia. Esse último desenvolvimento contribui para as tecnologias mais recentes.

As patentes emergentes deste cluster surgem a partir de 2017, com a WO2018025168A1 para novos compostos ligantes, os quais são úteis para a preparação de conjugados de polipeptídio, incluindo conjugados de anticorpos (ADCs) e compostos relacionados a ligantes de carga útil (LPs). Por fim, com a WO2018138591A1 há os novos derivados de caliqueamicina úteis para matar ou inibir a proliferação de células tumorais ou células cancerígenas, atuando como antagonista do CD33, receptor de imunoglobulina cujo mau funcionamento está relacionado a leucemia mieloide. Destaca-se que para esta recente patente já foi iniciado no mesmo ano o estudo clínico, indicando fortes expectativas da empresa com esta tecnologia.

Desenvolvimentos tecnológicos anti-CD33 para leucemia mieloide podem ser aprovados com maior rapidez, pois são considerados drogas órfãs, quando estudos clínicos que desenvolvem diagnósticos e/ou tratamentos de doenças ou condições raras tem resultados promissores e se concede aprovação mais rápida para inserção no mercado (FDA, 2019). Até o presente momento, este tratamento da Pfizer é o único liberado como anti-CD33, tendo obtido o status de droga órfã durante sua aprovação. As pesquisas em anti-CD33 na Pfizer são antigas, tanto que a empresa já teve um medicamento comercializado e recolhido pela falta de efetividade. Porém, após novas descobertas e melhorias foi relançado no mercado em 2017 (FDA, 2017).

Na RT de tratamento com anticorpos há diversos atores buscando tecnologias, porém a partir da T-elo todo desenvolvimento concentrou-se na Pfizer. A base da rota tem cinco patentes desenvolvidas por universidades, sendo três da Universidade de Columbia, uma da Universidade de Iowa e uma da Universidade do Arizona, demonstrando a relevância do conhecimento científico para o desenvolvimento de tecnologias promissoras.

O portfólio da Pfizer contém 11 patentes, sendo três da Genetics Institute, adquirida em 1996 pela Wyeth, que posteriormente passou por fusão com a Pfizer em 2009, e seis pela Rinat Neuroscience, adquirida em 2006 e uma das principais unidades de negócio da Pfizer, operando como uma unidade de biotecnologia independente. Das três patentes onde originalmente a Pfizer é titular, uma é em cooperação com a Rinat e demonstra a relevância de parcerias com filiais da empresa, principalmente quando estas têm expertises complementares ao escopo tecnológico, corroborando com Delgado-Márquez et al. (2018) de que a colaboração com parceiros do mesmo grupo tem impacto positivo no desempenho da inovação.

Figura 22: Rota tecnológica de anticorpos.

Quadro 17: Patentes que compõem a rota de anticorpos.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2018138591A1	2018	Calicheamicin derivatives and antibody drug conjugates thereof.	Pfizer
WO2018025168A1	2017	Heteroaryl sulfone-based conjugation handles, methods for their preparation, and their use in synthesizing antibody drug conjugates.	Pfizer
WO2016030791A1	2015	Stability-modulating linkers for use with antibody drug conjugates.	Pfizer Rinat Neuroscience (1)
WO2015015448A2	2014	Engineered polypeptide conjugates.	Rinat Neuroscience
WO2013068946A2	2012	Antibodies specific for Trop-2 and their uses.	Rinat Neuroscience
WO2011143545A1	2011	Heterodimeric proteins and methods for producing and purifying them.	Rinat Neuroscience
WO2009089004A1	2009	Method for making antibody Fc-heterodimeric molecules using electrostatic steering effects.	Amgen Inc
WO2009006520A1	2008	Hinge domain engineering.	Medimmune (2)
WO2004058184A2	2003	Anti-NGF antibodies and methods using same.	Rinat Neuroscience
US7183076B2	2002	Method for making multispecific antibodies having heteromultimeric and common components.	Genentech (3)
WO2001027160A1	2000	Methods of optimizing antibody variable region binding affinity.	Applied Molecular Evolution (4)
US6517529B1	2000	Hemodialysis catheter.	Radius Int
US5731168A	1995	Method for making heteromultimeric polypeptides.	Genentech
US5807706A	1995	Method for making heteromultimeric polypeptides.	Genentech
US5625126A	1994	Transgenic non-human animals for producing heterologous antibodies.	Genpharm Int
US5663149A	1994	Human cancer inhibitory pentapeptide heterocyclic and halophenyl amides.	Univ. Arizona
US5661016A	1993	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies of various isotypes.	Genpharm Int
US5633425A	1992	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int

WO1993006213A1	1992	Production of chimeric antibodies.	Medical Res Council Cambridge Antibody Tech (5)
US5179017A	1991	Processes for inserting DNA into eucaryotic cells and for producing proteinaceous materials.	Univ. Columbia
US5168062A	1990	Transfer vectors and microorganisms containing human cytomegalovirus immediate-early promoter-regulatory DNA sequence.	Univ. Iowa
EP338841A1	1989	Recombinant DNA methods, vectors and host cells.	Celltech (6)
US4959455A	1987	Primate hematopoietic growth factors IL-3 and pharmaceutical compositions.	Genetics Inst (3)
US4912040A	1987	Eucaryotic expression system.	Genetics Inst
US4968615A	1985	Deoxyribonucleic acid segment from a virus.	Ciba Geigy (7)
US4634665A	1983	Processes for inserting DNA into eucaryotic cells and for producing proteinaceous materials.	Univ. Columbia
US4816567A	1983	Recombinant immunoglobulin preparations.	Genentech
US4740461A	1983	Vectors and methods for transformation of eucaryotic cells.	Genetics Inst
US4510245A	1982	Adenovirus promoter system.	Chiron (8)
US4399216A	1980	Processes for inserting DNA into eucaryotic cells and for producing proteinaceous materials.	Univ. Columbia

Legenda:

- 1 Rinat Neuroscience- Adquirida em 2006 pela Pfizer.
- 2 MedImmune- Adquirida em 2007 pela AstraZeneca.
- 3 Genentech- Adquirida em 2009 pela Roche.
- 4 Applied Molecular Evolution- Adquirida em 2004 pela Eli Lilly.
- 5 Cambridge Antibody Tech- Adquirida em 2006 pela AstraZeneca.
- 6 Celltech- Fusão em 2004 com a UCB Pharma originou a UCB Celltech.
- 7 Ciba-Geigy- Fusão em 1996 com a Sandoz originou a Novartis.
- 8 Chiron- Adquirida em 2014 pela Novartis.

4.3.1.2 RT de desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de câncer.

O cluster para tratamento de câncer (verde claro) é formado por 884 nós e 2.231 arestas. Apesar deste cluster contar com alguns depósitos dos últimos 5 anos, a rota identificada possui tecnologias emergentes de 2009 e 2010 e embora não sejam recentes foram mantidas na análise em razão de terem alta excentricidade, favorecendo a identificação de trajetórias mais longas no desenvolvimento tecnológico. Além disso, buscou-se evidências para a interrupção do desenvolvimento tecnológico a partir dos dados de estudo clínico.

Essa RT para o desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de câncer (Figura 23) é formada por 24 patentes, 30 arestas e 11 assignee (Quadro 18) e tem seu início com as patentes US5679683A, EP635507A1 e EP635498A1 (1994) que buscavam inibir o receptor do fator de crescimento epidérmico tirosina quinase, já que seu crescimento descontrolado pode levar a formação de células cancerosas. As outras 11 patentes presente na T-base também são direcionadas para a inibição de tirosina quinase, auxiliando no tratamento de distúrbios relacionados à vasculogênese, angiogênese, asma, psoríase e pancreatite.

As patentes na base da rota foram citadas por três patentes da T-elo, que buscam inibir o crescimento anormal da tirosina quinase utilizando como princípio ativo a droga baseada em

3-cianoquinolinas substituídas ou seus sais (WO2001047892A1, US6288082B1 e WO2003050090A1). Além do combate ao câncer há tratamentos para doenças renais policísticas, reestenose, aterosclerose, hemangiomas, diabetes, sarcoma de Kaposi e pólipos colônicos. A partir de 2004 surgem as tecnologias que apresentam fármacos combinados entre um inibidor de crescimento epidérmico com diferentes agentes citotóxicos para câncer colorretal e pancreático (WO2005018677A2) e câncer de mama, rins, bexiga, boca, laringe e esôfago (WO200502443A2). Estas tecnologias convergiram para a patente WO2006113151A2 voltada para um inibidor de receptor quinase de fator de crescimento epidérmico em pacientes resistentes a Gefitinib, tradicional tratamento para câncer. Na sequência surge um novo fármaco com combinações antineoplásicas voltado para câncer de mama (WO2007056118A1). As tecnologias com maior centralidade de intermediação estão na T-elo, sendo o mais central WO2006113151A2 conectando patentes mais recentes com as tecnologias constantes na base da rota.

Por fim, as duas patentes consideradas emergentes são a WO2010017163A1 (2009) de compostos de neratinib, bosutinib, erlotinib e capecitabina em regime de combinação para o tratamento de neoplasma, câncer de mama, câncer de mama metastático e câncer de pulmão, e a WO2010117633A1 (2010) de tratamento combinado entre a terapia com trastuzumab seguido do fármaco neratinib. Passados quase 10 anos esse tratamento se encontra em fase de testes clínicos I/II (BLACKWELL et al., 2019), o que confirma o Cancer Research UK (2019) que não existe um período de tempo típico necessário para que um medicamento seja testado e aprovado e pode levar de 10 a 15 anos.

Talvez, outras soluções não tenham sido vislumbradas nesse hiato de tempo ou a empresa percebeu a robustez da tecnologia e está apostando no desenvolvimento mercadológico deste medicamento. Destaca-se que o medicamento neratinib foi uma descoberta de uma das unidades de negócio da Pfizer, a Wyeth, enquanto o trastuzumab é um anticorpo monoclonal já disponível no mercado comercializado pela Roche, cuja descoberta foi realizada pela filial Genentech. O fato de a patente da Pfizer ter a tecnologia de outra empresa envolvida em sua descoberta, faz com que não haja liberdade de operação (*freedom to operate*). Assim, a Pfizer pode estar aguardando o fim da proteção da patente da Genentech em 2019 para poder explorar livremente o mercado, já que a combinação das terapias trouxe benefícios clínicos para pacientes que já se encontram em estágio avançado do câncer de mama, cuja sobrevida era pouco provável (BLACKWELL et al., 2019).

Destaca-se que todas as demais patentes pertencem atualmente ao portfólio da Pfizer, sendo que apenas uma foi depositada pela matriz da empresa. Observa-se que a fusão e

aquisição são estratégias adotadas pelas Pfizer para seu crescimento, uma maneira de criar alternativas de negócios e recombinar os recursos produtivos disponíveis, buscando ao menos reduzir a incerteza e os riscos (HAUCAP, RASCH, STIEBALE, 2019).

A American Cyanamid é titular de cinco patentes e produzia químicos agrícolas e introduziu fármacos em seu portfólio antes da Segunda Guerra Mundial. Essa passou por fusão com a American Home Products e posteriormente alterou-se o nome para Wyeth (fusão em 2009). Identificou-se duas patentes da Warner-Lambert, adquirida em 2000, após uma aliança de sucesso com a Pfizer nas vendas do medicamento Lipitor para colesterol. Por fim, a unidade de negócio Wyeth é responsável por oito depósitos todos presentes na T-elos e na T-emergente. Isso indica que a empresa que criou o neratinib, utilizado no combate ao crescimento anormal da célula, manteve sua expertise ao longo do tempo e em 2009 foi adquirida.

Apesar da Pfizer não ter dado continuidade no desenvolvimento tecnológico, houve a inserção da droga no mercado e na capacidade de tratamento para outros cânceres. Atualmente a patente inicial do neratinib está concedida e licenciada para a Puma Biotechnology, o que corrobora com Lichtenthaler (2011) que identificou que as empresas industriais tendem a ser mais abertas à transferência de tecnologia, ao invés de aplicar exclusivamente a tecnologia em seus próprios produtos.

Figura 23: Rota tecnológica para tratamento de câncer.

Quadro 18: Patentes presentes na rota para tratamentos de câncer.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2010117633A1	2010	Treatment regimen utilizing neratinib for breast cancer.	Wyeth Llc (1)
WO2010017163A1	2009	Antineoplastic combinations of 4-anilino-3-cyanoquinolines and capecitabine.	Wyeth Llc
WO2006113151A2	2006	Use of an epidermal growth factor receptor kinase inhibitor (EGFR) in gefitinib resistant patients.	Wyeth Llc
WO2007056118A1	2006	Antineoplastic combinations with mTOR inhibitor, herceptin, and/or HKI-272.	Wyeth Llc
WO2005018677A2	2004	Use of combination of an epidermal growth factor receptor kinase inhibitor and cytotoxic agents for treatment and inhibition of cancer.	Wyeth Llc
WO2005028443A2	2004	Protein tyrosine kinase enzyme inhibitors.	Wyeth Llc
WO2003050090A1	2002	3-cyanoquinolines as inhibitors of EGFR and Her2 kinases.	Wyeth Llc
WO2001047892A1	2000	Tricyclic protein kinase inhibitors.	American Home Prod (2)
US6288082B1	1999	Substituted 3-cyanoquinolines.	American Cyanamid (3)
WO2000018740A1	1999	Substituted 3-cyanoquinolines as protein tyrosine kinases inhibitors.	American Cyanamid
WO2000018761A1	1999	Substituted 3-cyanoquinolines as protein tyrosine kinases inhibitors.	American Cyanamid
WO1998043960A1	1998	Substituted 3-cyano quinolines.	American Cyanamid
EP787722A1	1997	Substituted quinazoline derivatives.	American Cyanamid
WO1997049688A1	1997	Phenylamino-substituted tricyclic derivatives for treatment of hyperproliferative diseases.	Pfizer
WO1998002437A1	1997	Bicyclic heteroaromatic compounds as protein tyrosine kinase inhibitors.	Glaxo Group Ltd (4)
WO1998002434A1	1997	Fused heterocyclic compounds as protein tyrosine kinase inhibitors.	Glaxo Group Ltd
WO1997013760A1	1996	Tricyclic fused compounds and pharmaceutical compositions containing them.	Glaxo Group Ltd
WO1997014681A1	1996	Heterocyclic compounds as H ⁺ -ATPases.	Fujisawa Pharma Co (5)
WO1995019970A1	1995	Tricyclic compounds capable of inhibiting tyrosine kinases of the epidermal growth factor receptor family.	Warner Lambert Co
WO1995021613A1	1995	Compounds for the treatment of disorders related to vasculogenesis and/or angiogenesis.	Sugen Inc (6) Yissum R&D
WO1996009294A1	1995	Substituted heteroaromatic compounds and their use in medicine.	Wellcome Found
EP635498A1	1994	Quinazoline derivatives and their use as anti-cancer agents.	Zeneca Ltd (7)
EP635507A1	1994	Tricyclic derivatives and their use as anti-cancer agents.	Zeneca Ltd
US5679683A	1994	Tricyclic compounds capable of inhibiting tyrosine kinases of the epidermal growth factor receptor family.	Warner Lambert Co (8)

Legenda:

- 1 Wyeth- Adquirida em 2009 pela Pfizer.
- 2 American Home Prod- Fusão em 1994 com American Cyanamid originou a Wyeth.
- 3 American Cyanamid – Fusão em 1994 com American Home Prod originou a Wyeth.
- 4 Glaxo Group- Fusão em 2002 com a Smithkline Beecham Biolog originou a GSK.
- 5 Fujisawa Pharma- Fusão em 2005 com a Yamanouchi Pharma originou a Astellas Pharma.
- 6 Sugen- Adquirida em 1999 pela Pharmacia & Upjohn.
- 7 Zeneca- Fusão em 1999 com a Astra originou a AstraZeneca.
- 8 Warner Lambert- Adquirida em 2000 pela Pfizer.

4.3.1.3 RT de atuação dos opioides e redução de efeitos adversos.

O cluster de atuação de opioides (azul) é composto por 770 nós e 1.531 arestas e apresenta no máximo três caminhos de ligação entre os nós, definido pelo seu diâmetro, o que impacta diretamente no resultado da RT, já que a distância entre o nó emergente e o último nó na base terá três ligações. Isso fez com que não fosse identificado o nó emergente deste cluster com alta excentricidade.

A rota tecnológica de atuação dos opioides e redução de efeitos adversos, principalmente relacionados a constipação (figura 24) é formada por 33 patentes, 34 arestas e 28 assignees (quadro 19). Constatou-se que os nós desta rota têm pouca conectividade entre si e há apenas três nós com centralidade, sendo o principal a patente US8546418B2, ela é o resultado da convergência de todas as patentes da T-base e T-elo. Essa patente trata do novo composto de morfina e do seu derivado de glucosil que visa diminuir os efeitos adversos do uso de opioides como: disfunção gastrointestinal, constipação, hipomotilidade intestinal, impactação, náusea, vômitos, sudorese, disforia, prurido e retenção urinária. As outras duas patentes que se destacam em termos dos valores de centralidade são uma composição farmacêutica útil para reduzir os efeitos colaterais da terapia opioide a partir de composto ativo de metilnaltrexona ou o seu sal, sal de cálcio e agente quelante em solução aquosa (WO2008019115A2) e a segunda utiliza derivados noroximorfona antagonistas do receptor de opioides, reduzindo os efeitos colaterais da terapia para tratamentos de câncer (WO2008016704A1), ambas protegidas em 2007. Essa última é um desdobramento da patente que deu início ao desenvolvimento da rota em 1978 e traz derivados de noroximorfona útil para aliviar a mobilidade intestinal, inibindo efeitos colaterais de analgésicos narcóticos (US4176186A).

Por fim, a tecnologia emergente US9879024B2 é voltada para o tratamento, prevenção, melhoria, atraso ou diminuição da gravidade e/ou incidência de efeitos secundários associados com a administração de opioides. Os efeitos colaterais dos opioides fazem com que muitos pacientes sintam tanto desconforto com seu uso que o abandonam (THORPE, 2001).

Um dos primeiros usos medicinais dos opiáceos foi para controle de diarreia (DUARTE, 2005), é comum que pessoas que o consomem para amenizar dores irão enfrentar desconfortos intestinais. Martin (1967) lista ainda outros efeitos causados pelo consumo de opioides: depressão respiratória, convulsão, tolerância física e dependência, efeitos cardiovasculares, mudanças neurofisiológicas e opacidade lenticular, indicando uma ampla capacidade de evolução dos antagonistas de opioides.

Destacam-se na quantidade de depósitos a universidade de Chicago e a Wieth Corp com quatro depósitos cada, sendo que desses dois foram realizados em cooperação. As parcerias entre a Wyeth e a Progenics originaram as duas patentes mais recentes da rota, ou seja, foi necessária a cooperação para que o desenvolvimento mais emergente fosse delineado. Em seu pipeline de medicamentos a Progenics já detém um medicamento aprovado desde 2008 para a dor, cujo desenvolvimento foi feito inicialmente pela universidade de Chicago, o que comprova a importância da instituição para o atual desenvolvimento tecnológico dessa área.

Mais uma vez, a Pfizer tem destaque na rota tecnológica por meio de uma de suas unidades de negócio, a Wyeth. Nessa rota, destaca-se a autonomia que algumas filiais podem assumir nos projetos de P&D, já que a patente mais emergente foi depositada cinco anos após a tramitação da aquisição e em cooperação com outra empresa concorrente.

Figura 24: Rota tecnológica para a atuação dos opioides.

Quadro 19: Patentes que compõe a rota tecnológica de opioides.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
US9879024B2	2015	Crystal forms of (R)-N-methylnaltrexone bromide and uses thereof.	Progenics Pharm Wyeth
US8546418B2	2011	Peripheral opioid receptor antagonists and uses thereof.	Progenics Pharm Wyeth
WO2008016704A1	2007	6-carboxy-normorphinan derivatives, synthesis and uses thereof.	Wyeth Corp
WO2008019115A2	2007	Formulations for parenteral delivery of compounds and uses thereof.	Wyeth Corp
WO2006096626A2	2006	Use of opioid antagonists to attenuate endothelial cell proliferation and migration.	Univ. Chicago
WO2006132963A2	2006	Modulation of microbial pathogen-host cell interactions.	Univ. Chicago

WO2004091623A1	2004	Pharmaceutical formulations containing methylnaltrexone.	Progenics Pharm
US6946556B1	2004	Preparation of opioid analgesics by a one-pot process.	Acura Pharma
WO2003077867A2	2003	Naltrexone hydrochloride compositions.	Euro Celtique As
WO2004043964A2	2003	Process for the preparation of quaternary N-alkyl morphinan alkaloid salts.	Mallinckrodt Inc
US6838469B2	2002	Pharmaceutical composition that exhibits reduced side-effects comprising o-(3-piperidino-2-hydroxy-1-propyl)nicotinic acid amidoxime and a pyrimidine derivative with known antitumor activity.	N Gene Res Lab Inc
US6794370B2	2002	Method for treating cancer using camptothecin derivatives and 5-fluorouracil.	Aventis Pharma (1)
US6734188B1	2002	Composition for treatment of constipation and irritable bowel syndrome.	Rhodes J. Kenneth E. B.
US6723712B2	2002	Antiviral agent for use in treatment of cancer.	Roussy Inst Gustave Univ Paris Sud XI
US6800639B2	2002	Pharmaceutical combination for the treatment of cancer.	Shire Biochem (2)
US6608075B2	2001	Use of methylnaltrexone and related compounds.	Univ. Chicago UR Labs
US6720336B2	2001	4,4-biaryl piperidine derivatives.	Pfizer Pfizer Prod Inc
US6833349B2	2001	Methods of treating inflammatory skin diseases.	Regeneron Pharma
US6756364B2	2001	Method of reducing gastrointestinal side effects associated with orlistat treatment.	Hoffmann La Roche
US6693125B2	2001	Combinations of drugs (e.g., a benzimidazole and pentamidine) for the treatment of neoplastic disorders.	Combinatorx Inc
US6559158B1	2000	Use of methylnaltrexone and related compounds to treat chronic opioid use side affects.	Ur Labs Inc Univ. Chicago
US6777534B1	2000	Peptide antagonists of vascular endothelial growth factor.	Childrens Medical Center
US6479500B1	2000	Agents for alleviating side effects.	Taiho Pharma (3)
US6426094B2	2000	Method of enhancing the efficacy of anti-tumor agents.	Health Research
US6455537B1	2000	Methods for treating opiate intolerance.	Cooper B. R.
US6451806B2	2000	Methods and compositions involving opioids and antagonists thereof.	Adolor Corp (4)
US6469030B2	2000	Methods for the treatment and prevention of ileus.	Adolor Corp
US6419959B1	1999	Galenic composition containing opioid antagonists.	Klinge Co Chem Pharm Fab (5)
US6884879B1	1997	Anti-VEGF antibodies.	Genentech Inc
US6900234B1	1995	Synergistic therapeutic compositions and methods.	Pfizer
US5686072A	1994	Epitope-specific monoclonal antibodies and immunotoxins and uses thereof.	Univ. Texas
EP663401A1	1994	Morphinan derivative and medicinal use.	Toray Industries
US4176186A	1978	Quaternary derivatives of noroxymorphone which relieve intestinal immobility.	Boehringer Sohn Ingelheim

Legenda:

- 1 Aventis Pharma- Fusão em 2004 com a Sanofi originou a Sanofi-Aventis.
- 2 Shire Biochem- Adquirida em 2019 pela Takeda.
- 3 Taiho Pharma- Faz parte do grupo Otsuka Holdings.
- 4 Adolor Corp- Adquirida em 2011 pela Cubist.
- 5 Klinge Pharma- Adquirida em 2002 pela Fujisawa Pharma.

4.3.1.4 RT de conjugados imunogênicos para utilização em vacinas antibacterianas.

O cluster amarelo é composto por 763 nós e 2231 arestas, o que representa uma média de menos de três ligações por nó. Ao avaliar que os nós da rede geral realizaram em média mais de três ligações, considera-se esse cluster pouco denso, o que gerou uma rota com baixa conexões entre os nós. A RT gerada é formada por 35 patentes, 45 ligações e 20 assignees (quadro 20) e trata sobre conjugados imunogênicos para utilização em vacinas antibacterianas (figura 25).

A RT vacinas antibacteriais inicia-se no final da década de 1980, cujas patentes tratam de peptídeos sintéticos para confecção de vacina para tratamento de tétano (EP378881A1), antissoro sintético útil no diagnóstico e tratamento de meningite (EP372501A2) e matriz moduladora contendo saponina extraído da planta Quillaja (WO1991001146A1). O uso da saponina é importante na preparação de complexos imunoestimulantes, além de aumentar as respostas imunes mediadas por anticorpos e células, o que fez com que esse componente se tornasse um adjuvante em vacinas de subunidade (MARTÍN e BRIONE, 1999). Ainda na T-base, a patente WO2004016805A2 resultou da convergência da contribuição de 11 tecnologias para reduzir as inflamações renais causadas pelo uso de ácidos nucleicos e oligonucleicos imunoestimuladores. Em 2007, a patente WO2007095316A2 que aborda um novo oligonucleótido imunoestimulante inclui uma ligação como domínio de ativação do receptor e, pelo menos, duas sequências palindrômicas, cujos filamentos genéticos têm a mesma sequência de nucleotídeos, mas com polaridade inversa. Os gens palindrômicos estão presentes em maior complexidade na tecnologia CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, ou seja, Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas).

Em relação às patentes presentes na T-elo, a patente WO2010125480A1 compreende uma vacina pneumocócica para imunizar pacientes imunocomprometidos contra doenças por *Streptococcus pneumoniae*, principalmente meningite e pneumonia. Ainda tratando o *Streptococcus pneumoniae*, a WO2015110941A2 aborda sobre composições imunogênicas com pelo menos um glicoconjugado de um serotipo *S. pneumoniae* não encontrado em medicamentos prévios como Synflorix e Prevnar. Na T-elo, encontra-se a composição imunogênica para proteção contra *S. pneumoniae*, em particular contra o serogrupo 9 de *S. pneumoniae*, limitando o número de conjugados (WO2016113644A1).

A patente considerada emergente nesta rota, incorpora mais um sorotipo em vacinas de composição imunogênica para *S. pneumoniae*, em particular contra sorogrupo 18 (WO2018134693A1). A pneumonia está entre as três principais causas de morte em todas as idades, atrás apenas das doenças cardíacas e das doenças cerebrovasculares. As taxas de casos

fatais podem ser altas para doença pneumocócica invasiva, variando em até 20% para sepse e 50% para meningite em países em desenvolvimento (WHO, 2018). A alta capacidade de adaptação da bactéria, aliada a falta de prevenção são as principais causas do avanço da doença, assim há a constante necessidade de do desenvolvimento de novos compostos, ou ainda o aperfeiçoamento dos já existentes no mercado.

Mais uma vez uma universidade, Iowa, é destaque na RT. Nesta oportunidade, na composição da T-base da tecnologia, a qual é titular de 11 patentes, sendo que destas sete foram em cooperação, cujos principais parceiros também se destacam pelo número de depósitos. A Coley Pharma depositou oito patentes, sendo que quatro delas foram em cooperação com sua subsidiária alemã, e o outro parceiro relevante é o Departamento de Saúde dos EUA.

A Pfizer adquiriu a Coley Pharma, uma empresa de biotecnologia com direcionamento tecnológico para produtos terapêuticos e profiláticos, em 2007. A Pfizer é a titular dos depósitos mais recentes, mesmo não tendo nenhum outro depósito nesta rota. Logo acredita-se que a expertise desenvolvida pela Coley deva ter contribuído para o desenvolvimento tecnológico da T-emergente.

As empresas de biotecnologia, em sua maioria, desenvolveram expertises específicas que levam a necessidade de parcerias para desenvolvimento de tecnologias, intensificando esse fenômeno na indústria (Howard, Steensma, Lyles & Dhanaraj, 2016). Ao mesmo tempo, o surgimento deste novo ramo fez com que as empresas tradicionais do setor buscassem nessas parcerias novos conhecimentos, que muitas vezes resultaram na aquisição das firmas menores (MALERBA & ORSENIGO, 2015). A contínua entrada de novos players com outras capacidades tecnológicas tem alterado os processos tradicionais de desenvolvimento de fármacos. Isso faz com que o setor seja tão dinâmico e com alto investimento em P&D.

Figura 25: Rota tecnológica para vacinas antibacteriais.

Quadro 20: Patentes presentes na rota tecnológica de vacinas antibacteriais.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2018134693A1	2018	Immunogenic compositions for use in pneumococcal vaccines	Pfizer
WO2016113644A1	2016	Immunogenic compositions for use in pneumococcal vaccines	Pfizer
WO2015110941A2	2015	Immunogenic compositions comprising conjugated capsular saccharide antigens and uses thereof	Pfizer
WO2010125480A1	2010	Pneumococcal vaccine and uses thereof	Coley Pharm Group (1)
WO2007095316A2	2007	Compositions and methods for oligonucleotide formulations	Coley Pharm GmbH Coley Pharm Group
WO2004016805A2	2003	Immunostimulatory Nucleic Acids	Coley Pharm Group Coley Pharm GmbH
WO2003015711A2	2002	Combination Motif Immune Stimulatory Oligonucleotides with Improved Activity	Coley Pharm Group Coley Pharm GmbH Univ. Iowa
WO2000048630A1	2000	Immunogenic Complexes and Methods Relating Thereto	Csl Ltd
WO2001022990A2	2000	Methods related to immunostimulatory nucleic acid-induced interferon	Coley Pharm Group Univ. Iowa
US6455673B1	1999	Multi-mutant diphtheria toxin vaccines	Harvard College
WO1999051259A2	1999	Methods and Products For Stimulating The Immune System Using Immunotherapeutic Oligonucleotides And Cytokines	Univ. Iowa
US6218371B1	1999	Methods and products for stimulating the immune system using immunotherapeutic oligonucleotides and cytokines	Univ. Iowa
WO1998033517A1	1998	Use of interferon alpha subtypes for enhancing immune response	Imperial College
WO1998036772A1	1998	Chelating immunostimulating complexes	Csl Ltd

US6214806B1	1998	Use of nucleic acids containing unmethylated CpG dinucleotide in the treatment of LPS-associated disorders	Univ. Iowa
WO1998052581A1	1998	Vectors and methods for immunization or therapeutic protocols	Ottawa Civic Hospital Univ. Iowa Qiagen GmbH
US6339068B1	1998	Vectors and methods for immunization or therapeutic protocols	Univ. Iowa Loeb Health Res Inst Coley Pharm GmbH
WO1998057659A1	1998	Adjuvant compositions for vaccines	Smithkline Beecham Biolog
WO1998018810A1	1997	Immunostimulatory nucleic acid molecules	Univ. Iowa
US6239116B1	1997	Immunostimulatory nucleic acid molecules	Univ. Iowa Coley Pharm Group US Health
EP855184A1	1997	Pharmaceutical composition comprising a polynucleotide and an antigen especially for vaccination	Grayson I. Hermann W. Klaus H.
US6207646B1	1996	Immunostimulatory nucleic acid molecules	Univ. Iowa Coley Pharm Group US Health
US6194388B1	1995	Immunomodulatory Oligonucleotides	Univ. Iowa US Health Coley Pharm Group
WO1996011711A1	1995	Saponin preparations and use thereof in iscoms	Iscotec Ab
EP689454A1	1994	Vaccine compositions containing 3-o deacylated monophosphoryl lipid A	Smithkline Beecham Biolog (2)
EP735898A1	1994	Vaccines	Smithkline Beecham Biolog
WO1993017712A2	1993	Conjugates formed from heat shock proteins and oligo- or polysaccharides	Sclavo Biocine Spa (3)
EP761231A1	1993	Vaccine composition containing adjuvants.	Smithkline Beecham Biolog
WO1994003208A1	1993	Conjugates of poorly immunogenic antigens and synthetic peptide carriers and vaccines comprising them.	Yeda Res & Dev
EP471177A2	1991	Filamentous hemagglutinin of bordetella pertussis as a carrier molecule for conjugate vaccines.	American Cyanamid
WO1991001146A1	1990	Cytokine and Hormone Carriers for Conjugate Vaccines.	Praxis Biolog Inc (4)
EP427347A1	1990	Synthetic peptides useful as universal carriers for the preparation of immunogenic conjugates and their use in the development of synthetic vaccines.	Eniricerche Spa
WO1990003184A1	1989	Matrix with immunomodulating activity.	Morein B. Loevgren K. Dalsgaard K. Thurin j. Sundquist B.
EP372501A2	1989	Synthetic antigens, method for their preparation and their use.	Behringwerke Ag (5)
EP378881A1	1989	Synthetic peptides and their use as universal carriers for the preparation of immunogenic conjugates suitable for the development of synthetic vaccines.	Eniricerche Spa

Legenda:

1 Coley Pharma- Aquirida em 2007 pela Pfizer.

2 Smithkline Beecham Biolog- Fusão em 2002 com a Glaxo Wellcome originou a GSK.

3 Sclavo Biocine: Joint Venture da Chiron e Ciba-Geig.

4 Praxis Biolog: Adquirida em pela American Cyanamid.

5 Behringwerke Ag.- Tornou-se parte da Hoechst Ag em 1952.

4.3.1.5 RT de tratamento da dor.

O cluster laranja é composto por 761 nós e 1487 arestas, cujo grau médio é de 1,954. Apesar da baixa conectividade entre os nós, a partir dos valores de diâmetro e excentricidade, cujo valor máximo é cinco, é possível prever que a rota terá ao menos cinco ligações. Outro aspecto relevante é que as patentes com maior centralidade de intermediação no cluster WO2010079443A1 e WO2008135826A2 estão presentes na rota e também se destacam por sua posição de ligação.

A RT para tratamento da dor é formada por 16 patentes, 24 arestas e nove assignees (Quadro 21), inicia com dois caminhos (figura 26). O primeiro caminho começa com a abordagem sobre derivados químicos de pirazol como herbicidas e algicidas (US4620865A). O fato dos medicamentos em sua maioria terem a composição química, faz com que pesquisas desenvolvidas em outros setores sejam aproveitadas para composições farmacêuticas. Utilizando-se deste e outros conhecimentos, a patente WO2003037274A2, cujo derivado químico também é o pirazol, diminui a fluidez de íons através dos canais de sódio dependentes de voltagem em uma célula para o tratamento de dor.

Já o outro caminho tem início com a WO2004089874A1 e trata do derivado de amida-bifenil-carboxílico inibidores da proteína quinase para tratar artrite reumatoide, osteoartrite, asma, psoríase, eczema, rinite alérgica, tuberculose, aterosclerose e doença de Alzheimer. Dando sequência, WO2006011050A2 apresenta novos derivados de pirimidina úteis como moduladores do canal de sódio dependentes de voltagem no tratamento de dor, osteoartrite, distúrbios neurodegenerativos e enxaqueca.

Esses dois caminhos convergem para a identificação da primeira patente presente na T-elo de um novo derivado de pirimidina para o tratamento da dor (WO2008135826A2). A WO2012137089A1 aborda novos derivados de pirrolo (2,3-d) pirimidina antagonistas de tropomiosina quinase, utilizados para tratamento da dor, entre elas: mialgia, fibromialgia, angina, dor visceral, enxaqueca, cefaleia do tipo tensional, dor dentária, zumbido e dor nas costas. Essa patente é a mais central na rede, pois leva ao desenvolvimento de todas as mais recentes da rota.

Na T-emergente ambas as patentes foram depositadas em 2015 e tratam a dor inibindo a tropomiosina quinase (TrKA), porém utilizando compostos químicos diferentes. Na patente WO2016009296A1 tem-se o éter de n-acilpiperidina para a clivagem de nucleotídeos modificados e para síntese de peptídeos em fase sólida. Já para a patente WO2016020784A1 tem-se éter de N-acilpirrolidina, encontrado em drogas farmacêuticas tais como prociclidina e

bepiridil. Ambas as tecnologias se encontram em estágio pré-clínico, cujo grupo terapêutico é analgésico não-opioide.

Apesar de seu controverso uso, os remédios para dores crônicas muitas vezes são a única condição para aliviar o sofrimento de pacientes e ministrados de maneira correta diminuem o risco de dependência, morte acidental e overdose (OMS, 2019). Aliado ao uso correto, drogas mais seguras são apostas da Pfizer, a fim de amenizar os inúmeros casos de vício e overdose identificados no mundo ao longo dos anos.

Esta rota caracteriza-se por ser composta apenas por empresas, seis no total, sendo que quatro tem apenas uma patente (Quadro 21). A Icagen depositou duas patentes, a primeira em 2002 e a segunda em parceria com a Pfizer em 2010, que é a tecnologia considerada mais central para a rota e também para o cluster laranja como um todo. Esta não foi a única cooperação, já que houve parceria entre as filiais da Pfizer Grã-Bretanha e Pfizer EUA em 2005. Nesta rota, não houve a identificação de fusões e aquisições entre as empresas presentes nas tecnologias e o domínio da Pfizer ocorre em função do investimento proprietário em drogas para dor crônica.

Quadro 21: Patentes para o tratamento da dor.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2016009296A1	2015	N-acylpiperidine ether tropomyosin-related kinase inhibitors.	Pfizer Inc

WO2016020784A1	2015	N-acylpyrrolidine ether tropomyosin-related kinase inhibitors.	Pfizer Inc
US20160221989A1	2015	N-acylpyrrolidine ether tropomyosin-related kinase inhibitors.	Pfizer Inc
WO2015092610A1	2014	N-acylpiperidine ether tropomyosin-related kinase inhibitors.	Pfizer Ltd
WO2014053968A1	2013	Pyrrolo[3,2-c] pyridine tropomyosin-related kinase inhibitors.	Pfizer Ltd
WO2014053965A1	2013	Tropomyosin-related kinase inhibitors.	Pfizer Ltd
WO2014053967A1	2013	Pyrrolo [2,3-d] pyrimidine tropomyosin-related kinase inhibitors.	Pfizer Ltd
WO2012137089A1	2012	Pyrrolo [2, 3 -d] pyrimidine derivatives as inhibitors of tropomyosin- related kinases.	Pfizer Ltd
WO2012158413A2	2012	Pyrrolidinyl urea and pyrrolidinyl thiourea compounds as trka kinase inhibitors.	Array Biopharma (1)
WO2013088257A1	2012	Substituted heterocyclic compounds as tropomyosin receptor kinase a (TrkA) inhibitors.	Reddys Lab Ltd
WO2010079443A1	2010	Sulfonamide derivatives.	Pfizer Ltd Icagen Inc
WO2010141809A1	2010	Aryl-substituted heterocyclic urea modulators of fatty acid amide hydrolase.	Janssen Pharma
WO2008135826A2	2008	Pyridine derivatives.	Pfizer Ltd
WO2006011050A2	2005	Pyridine derivatives.	Pfizer Ltd Pfizer Inc
WO2004089874A1	2004	Biphenyl carboxylic amide p38 kinase inhibitors.	Smithkline Beecham
WO2003037274A2	2002	Pyrazole-amides and-sulfonamides.	Icagen Inc
US6172085B1	1999	Cyclic ether compounds as sodium channel modulators.	Takeda Chemical
US6300363B1	1999	Indole compounds as COX-2 inhibitors.	Pfizer Inc
US5688830A	1997	Treatment of neuropathic pain.	Syntex Inc (2)
US4620865A	1986	Herbicidal and algicidal 1,5-disubstituted-1h-pyrazole-4-carboxamides.	Lilly Co Eli

Legenda:

Array Biopharma- Adquirida em 2009 pela Pfizer.

Syntex Inc- Adquirida em 1994 pela Roche.

4.3.1.6 RT de anticorpos monoclonais.

O cluster rosa é formado por 686 nós e 785 arestas, o que implica em uma média baixa de ligações, 1,144. O nó com maior grau de centralidade de intermediação WO2009052439A2 também foi considerado o nó mais central para a rota, sendo o elo de ligação entre a tecnologia considerada mais emergente e as tecnologias bases. A rota formada é composta por 30 patentes, 29 arestas e 20 assignees (Quadro 22) e tem como escopo tecnológico o desenvolvimento de anticorpos monoclonais (figura 27).

Constatou-se que a RT de anticorpos monoclonais tem três caminhos principais, já que a patente WO2002046237A2 agrega a informação de quatro patentes que não estariam presentes na rota. Este primeiro caminho tem início com o anticorpo monoclonal utilizado no tratamento de alergias (JP7165799A). Posteriormente na patente WO2002046237A2 os anticorpos humanizados são voltados para o tratamento de doença amiloide gênica, que é causada pelo acúmulo de proteínas e pode causar diversas insuficiências.

O segundo caminho tem início com a EP597101A1 e busca garantir que os anticorpos monoclonais estabilizados tenham mais resistência e durabilidade a partir da inclusão de D-manitol. Já a patente WO2006083689A2 utiliza essa capacidade de maior resistência voltada para os anticorpos beta-amiloide para tratamento da doença de Alzheimer.

No terceiro caminho encontra-se a patente mais antiga da rota de EP394827A1 (1988) trazendo um anticorpo modificado da classe IgG, cuja ação é mais específica no tratamento de tumores. Incorporado ao conhecimento dos outros dois caminhos anteriores encontra-se a patente mais central da rede a WO2009052439A2, que desenvolve um tratamento para Alzheimer e doenças similares, nas quais o regime de administração a um paciente é dependente do genótipo da ApoE (apolipoproteína E) do paciente, uma proteína que auxilia no metabolismo do colesterol.

Todo esse desenvolvimento tecnológico convergiu para a patente emergente da rota, US9067981B1 (2009), cujo anticorpo híbrido que combate o beta-amiloide é útil para o tratamento e prevenção da doença de Alzheimer, Síndrome de Down ou comprometimento cognitivo leve. Esta rota não tem uma patente emergente recente, o que nos leva a crer que a organização está apostando em seu desenvolvimento clínico, já que foram identificados dois estudos referentes a descoberta de anticorpos para beta-amiloide, sendo que um está em fase 2/3 cujas últimas informações de 2017 são referentes a diminuição de efeitos colaterais e o outro foi abandonado.

Esta rota é formada por oito cooperação que se estendem da T-base, até T-emergente. Dentre essas, destaca-se a cooperação entre a Neuralab e a Wyeth que ocorreu em três ocasiões: em 2004, em 2006, após a aquisição da Neuralab pela Elan Pharma, e em 2008. Por fim, tem-se a patente emergente que foi depositada em cooperação entre a Janssen, a Wyeth e a Universidade de Leland Stanford Jr, a única universidade presente na rota. Por meio da aquisição Pfizer e Johnson e Johnson se configuram como proprietárias da tecnologia mais emergente da rota, sendo que a Janssen se mantém no portfólio de unidades estratégica de negócio da Johnson e Johnson.

A observação da dinâmica de fusão e aquisição a avaliação de quais empresas podem explorar essas tecnologias é fundamental para se evitar erros de análise. Neste sentido, verificou-se que a empresa Elan Pharma assume o domínio dessa tecnologia, por meio de fusões e aquisições, uma vez que a empresa desenvolveu apenas uma tecnologia com P&D próprio, porém adquiriu outras empresas do setor para complementar sua expertise. Posteriormente ao período de abrangência desta RT, em 2013, a Elan Corp foi adquirida pela Perrigo. As estruturas organizacionais das empresas do setor farmacêutico são resultantes de

um processo co-evolutivo e apesar da tentativa de crescimento das empresas, principalmente por meio de fusões e aquisições, características distintas dos produtos farmacêuticos fizeram com que a concentração permanecesse baixa em comparação com outros setores intensivos em P&D (Malerba, Orsenigo, 2015). Vale ressaltar que essa baixa concentração considera a quantidade de empresas no mercado e há muitas startups farmacêuticas.

Figura 27: Rota tecnológica de anticorpos monoclonais.

Quadro 22: Patentes do desenvolvimento de anticorpos monoclonais.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee – Standardized
US9067981B1	2009	Hybrid amyloid-beta antibodies.	Janssen Science (2) Wyeth Univ. Leland Stanford Jr.
WO2009052439A2	2008	Immunotherapy regimes dependent on apoe status.	Elan Pharma Int (2) Wyeth
WO2006083689A2	2006	Anti a beta antibody formulation.	Neuralab Wyeth
US20050142131A1	2005	Humanized antibodies.	Lilly & Co Eli
US20060134098A1	2005	Immunoglobulin variable region cassette exchange.	Kalobios
US20060160184A1	2005	Fab library for the preparation of anti VEGF and anti rabies virus Fabs.	Merus Biopharma
US20040197324A1	2004	High concentration antibody and protein formulations.	Genentech
WO2004080419A2	2004	Humanized antibodies that recognize beta amyloid peptide.	Neuralab Wyeth
US20050008625A1	2004	Antibody affinity engineering by serial epitope-guided complementarity replacement.	Kalobios
US20050130266A1	2004	Prosdution of antibodies or (functionalized) fragments thereof derived from heavy chain immounogobulins of camelidae.	Conopco
US20030202972A1	2003	Protein formulation.	Genentech
WO2003105894A1	2003	Stabilized liquid anti-RSV antibody formulations.	Medimmune
WO2004055164A2	2003	System and method for stabilizing antibodies with histidine.	Abgenix

EP1481008A2	2003	Anti-amyloid beta antibodies and their use.	Hoffmann La Roche Morphosys
US20040038317A1	2003	Breakpoint fusion fragment complementation system.	Kalobios
US20040132066A1	2003	Methods for affinity maturation.	Kalobios
WO2002088306A2	2002	Humanized antibodies.	Lilly Co Eli
WO2002088307A2	2002	Humanized antibodies.	Lilly Co Eli
WO2003009817A2	2002	Stable lyophilized pharmaceutical formulation of igG antibodies.	Protein Design Labs
WO2003016466A2	2002	Anti-A beta antibodies.	Lilly Co Eli
WO2003039485A2	2002	Stable liquid pharmaceutical formulation of igG antibodies.	Protein Design
WO2002046237A2	2001	Humanized antibodies that recognize beta amyloid peptide.	Neuralab Ltd Wyeth Corp
WO2000072880A2	2000	Prevention and treatment of amyloidogenic disease.	Neuralab LTD
WO2000023082A1	1999	Treatment of systemic lupus erythematosus by down-regulating the autoimmune response to autoantigens.	Yeda Res & Dev
JP7165799A	1993	polypeptide having amino acid sequence related to antihuman highly affinitive ige receptor monoclonal antibody and DNA fragment capable of coding the same.	Asahi Breweries Ltd Torii Yakuhi Kk
US5612486A	1993	Transgenic animals harboring APP allele having swedish mutation.	Athena Neurosciences Lilly Co Eli
EP597101A1	1992	Stabilized human monoclonal antibody preparation.	Hagiwara H.
EP394827A1	1990	Chimaeric CD4-immunoglobulin polypeptides.	Hoffmann La Roche
EP367166A1	1989	Modified interleukin-2 and production thereof.	Takeda Chemical
EP307434A1	1988	Altered antibodies.	Medical Res Council

Legenda:

1 Janssen Science- Adquirida em 1961 pela Johnson & Johnson.

2 Elan Corp- Adquirida em 2013 pela Perrigo.

4.3.1.7 RT de tratamentos de dislipidemia.

O cluster azul escuro é formado por 570 nós e 1381 arestas, o que indica uma média de citação de patentes de 2,43 por nó. A RT dislipidemia é formada por 31 patentes, arestas e 19 assignees (Quadro 23) e trata sobre o desenvolvimento de um fármaco-químico para tratamento da dislipidemia, uma elevação de colesterol e triglicerídeos no plasma ou a diminuição dos níveis de HDL (*High Density Lipoproteins*, que significa lipoproteínas de alta densidade, também conhecido como bom colesterol), fatores que contribuem para a aterosclerose (Figura 28). Entretanto, essa rota tem início com a AT168063B (1948) com o desenvolvimento do químico 2,4-diamino-1,3,5-triazina presente em herbicidas. A variação deste químico para ser utilizado na área da saúde levou 10 anos, com a patente CH366523A (1959) cuja frutose tetranicotinoil é utilizada como um vasodilatador.

Esta rota tem alta heterogeneidade de atores, já que as 31 patentes foram depositadas por 19 atores. Além disso, houve várias aquisições de atores cujo desenvolvimento foram nos

primeiros anos de pesquisa, como Ciba Geigy, Dausse Lab e Eprova Ag, adquiridas por Novartis, Sanofi e Merck, respectivamente.

As variações químicas deram continuidade e utilizando como base três patentes presentes na rota. A WO1998023593A1 origina derivados de amida para tratamento de obesidade e aterosclerose composto de apolipoproteína B e atividades inibidoras da proteína de transferência de triglicerídeo microssômico. Ainda em 1997, a patente WO1998005331A2 desenvolvida para prevenção ou tratamento do diabetes do tipo 2 ou doença cardiovascular com moduladores PPAR (proliferadores de peroxissoma) foi utilizada como referência para duas patentes de 2002. A primeira é a WO2002064549A1 cujos agonistas do PPAR formados por novos derivados de fenetilamina são úteis no tratamento da obesidade, hiperlipidemia, diabetes, aterosclerose, hipertensão e doença cardíaca coronária. Enquanto a segunda WO2002064130A1 também trata de novos derivados de fenetilamina, porém com o acréscimo do tratamento da Síndrome X (disfunção ou constrição microvascular cardíaca que causa deficiência intelectual).

Na T-elo, a WO2014170786A1 converge a informação de 19 patentes presentes na T-base, tornando-se o nó mais central da rede, e desenvolve derivados da n-piperidina-3-ilbenzamida para o tratamento de doenças cardiovasculares. Por fim, a patente considerada emergente nessa rota WO2016055901A1 emprega um novo composto amida com inibidor de tradução da enzima pró proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9), utilizado na composição farmacêutica para tratamento de dislipidemia, que se encontra na fase de estudo pré-clínico.

Antes da descoberta da PCSK9 não haviam novas maneiras de diminuir, de maneira significativa, o colesterol e a fração LDL (*Low Density Lipoproteins*, que significa lipoproteínas de baixa densidade, também conhecido como mau colesterol) (FERREIRA et al., 2012) e este tratamento é considerado o último avanço para combater o LDL (GOLDSTEIN e BROWN, 2016). A doença cardíaca coronária corresponde a 1/4 das mortes em países industrializados (GOLDSTEIN e BROWN, 2016), dessa forma, o desenvolvimento por novas variações que inibam o LDL é a grande busca das empresas farmacêuticas, corroborando com dados identificados no Integrity (2019), já que de 223 entradas de testes clínicos para a enzima PCSK9, apenas duas drogas foram lançadas.

Diferente das outras rotas avaliadas, observa-se que a empresa foco da análise, a Pfizer, realizou o desenvolvimento tecnológico por meio da sua equipe interna de P&D buscando manter a tecnologia desenvolvida internamente, sendo titular da maioria das patentes listadas, seis ao todo, e também das mais recentes (quadro 23). Em seguida, destaca-se a GSK com

quatro patentes e a Universidade da Carolina do Sul com três, que protegeu sua primeira patente da rota em 1991 com a parceria da londrina Wellcome Foundation. Esta instituição inglesa visa financiar pesquisas médicas de interesse e até 1995 era administrada nos moldes empresariais, quando vendeu todo seu portfólio de pesquisas para a Glaxo, resultando no surgimento da empresa GlaxoWellcome (Wellcome, 2019). Passados alguns anos, em 1995, a universidade da Carolina do Sul volta a desenvolver tecnologia com o mesmo enfoque, desta vez sem parceiros e em 1999 durante o processo de transição da fusão que daria origem à GSK, a universidade e a empresa desenvolvem uma tecnologia conjunta.

Figura 28: Rota tecnológica de dislipidemia.

Quadro 23: Patentes presentes na rota tecnológica de dislipidemia.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2016055901A1	2015	Substituted amide compounds.	Pfizer
WO2014170786A1	2014	N-piperidin-3-ylbenzamide derivatives for treating cardiovascular diseases.	Pfizer
WO2002064130A1	2002	Proliferative activator receptor (PPAR) compounds.	Pfizer Prod Inc
WO2002064549A1	2002	PPAR agonists.	Pfizer Prod Inc
US6306854B1	2001	Chemical compounds.	Glaxosmithkline
WO2000023407A2	1999	Chemical compounds.	Glaxo Group Ltd Univ. South Carolina
EP1000935A1	1998	Pyridylacrylamide derivatives and nephritis remedies and TGF- β (B) inhibitors containing the same.	Tsumura & Co
US6028109A	1998	Use of agonists of the peroxisome proliferator activated receptor alpha for treating obesity.	Glaxo Wellcome Inc
WO1998023593A1	1997	Apo B-secretion/MTP inhibitory amides.	Pfizer
WO1997036579A1	1997	Use of agonists of the peroxisome proliferator activated receptor alpha for treating obesity.	Glaxo Group Ltd

WO1998005331A2	1997	Prevention or treatment of type 2 diabetes or cardiovascular disease with PPAR modulators.	Ligand Pharm Inc
WO1996026205A1	1996	Inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein and method.	Squibb Bristol Myers Co
WO1996040640A1	1995	Biphenyl-2-carboxylic acid-tetrahydro-isoquinolin-6-yl amide derivatives, their preparation and their use as inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein and/or apolipoprotein b (APO B) secretion.	Pfizer
US5658944A	1995	Anti-atherosclerotic aryl compounds.	Univ. South Carolina
EP643057A1	1994	Inhibitors of microsomal triglyceride transfer protein.	Squibb Bristol Myers Co
WO1992010468A1	1991	Anti-atherosclerotic aryl compounds.	Wellcome Found Univ. South Carolina
EP381033A1	1990	Carboxylic-acid and sulphonic-acid amides.	Hoffmann La Roche
BE893553A	1982	Derives de la proline et procede pour les preparer.	Chugai Pharmaceutical (1)
US4022900A	1972	Compositions containing 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines used as hypotensive agents.	Marion Laboratories
BE730345A	1969	Cinnamoyl piperazines.	Delalande Sa
US3360518A	1966	Tetrahydro-halo-sulfamyl quinazolinones.	Wallace & Tiernan Inc
US3371014A	1965	Method of combating angina pectoris and a pharmaceutical preparation suitable for this purpose.	Recip Ab
US3384642A	1965	Nicotinic acid esters of 1, 3-propane diols.	Hoshitomi Pharmaceutical
US3399192A	1965	1-oxa-2-oxo 3, 8-diaza spiro (4, 5) decanes.	Science Union & Cie
US3408387A	1965	Amidoaroxalkanolamines.	Ici Ltd
US3422107A	1965	Certain oxoalkyldimethylxanthines and a process for the preparation thereof.	Albert Ag Chem Werke
US3432545A	1964	3-aryloxy-1-amino-2-propanols and salts thereof saltsthereof.	Ici Ltd
BE620829A	1962	Dérivé de benzo thiadiazine et médicaments qui en contiennent.	Dausse Lab
BE587225A	1960	Procédé de préparation de dérivés du 1,1-dioxyde de la 3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine.	Ciba Geigy
CH366523A	1958	Verfahren zur herstellung der neuen 1,3,4,6- und 1,3,4,5-tetranicotinoyl-fructose.	Eprova Ag
AT168063B	1949	Verfahren zur herstellung von neuen asymmetrischen substitutionsprodukten des 2,4-diamino-1,3,5-triazins.	Richter Gedeon Vegyeszet

Legenda:

1 Chugai Pharma- Adquirida em 2017 pela Roche.

2 Marion Laboratories- Adquirido em 1995 pela Hoechst.

3 ICI Ltd- Adquirido em 2008 AkzoNobel.

4 Dausse Lab- Originou a Sanofi.

4.3.1.8 RT de tratamentos de Alzheimer.

O cluster verde escuro tem média de 4,5 citações por patente, já que é formado por 568 nós e 2.560 arestas. O nó mais central no cluster também é o mesmo na rota, o WO2005116034A1, pois ele agrupou as patentes presentes na T-base e foi citado por 5 patentes presentes na T-elo, que trouxeram uma nova perspectiva no desenvolvimento tecnológico.

Na RT de tratamentos de Alzheimer, formada por 20 nós, 23 arestas e 11 assignees (Quadro 24), destaca-se a mudança do alvo terapêutico que inicia com anticonvulsivos, passa para doenças coronárias e suas causas e finaliza com um novo composto para doença de Alzheimer (Figura 29). A rota tem início com o desenvolvimento de um fármaco-químico, da classe das benzodiazepinas, que são considerados fármacos psicotrópicos para o tratamento de convulsões (DE2318673A1). Agregando outras 11 patentes presentes na T-base, a WO2005116034A1 desenvolve derivados de tetraazabeno [e] azuleno cuja formula é agonista ao receptor do hormônio colecistoquinina (CCK-A), utilizado para a manutenção de peso, obesidade e diabetes associada. Essa patente é relevante pois contribuiu para o desenvolvimento de cinco patentes de 2010. A primeira delas WO2010103438A1 traz novos compostos de indazol e seu uso como ativadores de glucoquinase para o tratamento de diabetes, aterosclerose e angina de peito, enquanto que na patente WO2010103437A1, os derivados de benzofuranil são usados como inibidores de glucoquinase para o tratamento e distúrbios relacionados à obesidade e diabetes tipo 2. Na sequência, muda-se o alvo das terapias, já que a patente WO2010140092A1 aborda sobre novos derivados de piperidina atuando como moduladores de receptores insulíntrópicos dependente de glicose úteis para tratamento de diabetes, doenças cardíacas, Acidente Vascular Cerebral. Na patente WO2010106457A2 os novos compostos de azabiclononano atuam como agonistas de receptores insulíntrópicos dependente de glicose, para o tratamento de desordens metabólicas, diabetes, infarto do miocárdio, artrite, obesidade, osteoporose e hipertensão. Por fim, há um composto químico inibidor da enzima Diacilglicerol Aciltransferases (DGAT-1), útil no tratamento de nefropatia diabética, hipertensão e câncer de pele (WO2010086820A1).

Esse desenvolvimento converge para a patente WO2013164730A1, cujo composto de hexahidropirano é inibidor de Proteína Precursora Amiloide (APP) e enzimas beta-secretase (BACE1 e BACE2) relacionadas a doença de Alzheimer e se encontra em estudo pré-clínico. Já a WO2014125397A1 incorpora um composto fenil ao hexahidropirano e os testes biológicos preveem o tratamento para doença de Alzheimer, diabetes tipo 2 e demência. A WO2017051303A1 apresenta um novo composto de oxamidina usado na composição farmacêutica para inibir a enzima-1 de clivagem da proteína precursora de amiloide no local beta em pacientes com doença de Alzheimer, cujo desenvolvimento se encontra em testes biológicos.

Novamente tem-se a própria Pfizer como a desenvolvedora das tecnologias, e com a maioria dos depósitos. Com esse domínio da empresa, observa-se que a tecnologia foi desenvolvida em pequenas etapas, utilizando como estratégia bloquear a concorrência no

desenvolvimento de determinada área. Apesar de esse fenômeno ter sido identificado na rota para Alzheimer, de acordo com Woo, Jang e Kim (2015) o efeito de bloqueio utilizando patentes foi pouco identificado e considerado menos prejudicial em tecnologias da área química se comparado a setores de eletrônicos, por exemplo.

Figura 29: Rota tecnológica para tratamento de Alzheimer.

Quadro 24: Patentes presentes na rota voltada para tratamento de Alzheimer.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2017051303A1	2016	Tetrahydropyrano[3,4-d][1,3]oxazin derivatives and their use as bace inhibitors.	Pfizer
WO2014125397A1	2014	Substituted phenyl hexahydropyrano[3,4-d][1,3]thiazin-2-amine compounds.	Pfizer
WO2013164730A1	2013	Heterocyclic substituted hexahydropyrano [3,4-d] [1,3] thiazin- 2 -amine compounds as inhibitors of app, bace1 and bace 2.	Pfizer
WO2010086820A1	2010	4-amino-5-oxo-7, 8-dihydropyrimido [5,4-f] [1,4] oxazepin-6 (5h) -yl) phenyl derivatives, pharmaceutical compositions and uses thereof.	Pfizer
WO2010103438A1	2010	Substituted indazole amides and their use as glucokinase activators.	Pfizer
WO2010103437A1	2010	Benzofuranyl derivatives used as glucokinase inhibitors.	Pfizer
WO2010106457A2	2010	3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanes.	Pfizer
WO2010140092A1	2010	1- (piperidin-4-yl) -pyrazole derivatives as GPR 119 modulators.	Pfizer
WO2005116034A1	2005	Tetraazabenz[e]azulene derivatives and analogs thereof.	Pfizer Prod Inc
EP901786A2	1998	Solid pharmaceutical dispersions with enhanced bioavailability.	Pfizer Prod Inc
US5798353A	1997	Polysubstituted 3-acylamino-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one derivatives, process for their	Sanofi Sa

		preparation and the pharmaceutical compositions containing them.	
US5939099A	1997	Solid active extrusion compound preparations containing low-substituted hydroxypropylcellulose.	Basf Ag
WO1995028391A1	1995	CCK or gastrin modulating 1,5 benzodiazepines derivatives.	Glaxo Wellcome Inc
US5707646A	1994	Taste masking pharmaceutical composition.	Taisho Pharma
US5456923A	1993	Method of manufacturing solid dispersion.	Nippon Shinyaku
US5340591A	1993	method of producing a solid dispersion of the sparingly water-soluble drug, nilvadipine.	Fujisawa Pharma Co
US4673564A	1985	Sustained release pharmaceutical composition of solid medical material.	Yamanouchi Pharma Co Ltd
US4894235A	1985	Nifedipine-containing form of administration and method for its production.	Rentschler Arzneimittel Gmbh
DE2426305A1	1974	4h-s-triazolo eckige klammer auf 4,3-a eckige klammer zu eckige klammer auf 1,5 eckige klammer zu benzodiazepin-5-one, verfahren zu ihrer herstellung und arzneipraeparate.	Squibb & Sons Inc (1)
DE2318673A1	1973	Neue substituierte triazolo-1,5benzodiazepine.	Boehringer Sohn Ingelheim

Legenda:

Squibb & Sons- Fusão em 1989 com a Bristol Myers originando a Bristol-Myers Squibb.

4.3.1.9 RT de inibição da proteína quinase.

O cluster vermelho é composto por 500 nós e 715 arestas, e gerou uma rota tecnológica para inibição da proteína quinase composta por 13 patentes e 26 arestas (Quadro 25), indicando alto volume de conexão das patentes presentes na rota. Comparativamente as outras rotas encontradas no escopo de desenvolvimento tecnológico da Pfizer, a rota vermelha tem um início recente em 1997 e apresentam pouca variação na evolução da tecnologia, com direcionamento para inibir proteína quinase, cujo mau funcionamento está relacionado a várias enfermidades (figura 30).

A primeira WO1997027199A1 refere-se a derivados de pirrol pirimidina e a processos e novos intermediários para a sua preparação, sendo um inibidor da proteína quinase e tem atividades antitumorais. Na sequência do caminho, a patente WO1999065909A1 apresenta maior especificidade, ao inibir a enzima tirosina-quinase Janus quinase 3 (JAK3) útil na rejeição de transplante de órgãos, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatóide, psoríase, diabetes e câncer. Buscar tratamento para essa enzima é relevante, pois as mutações que anulam a função da Janus quinase 3 causam uma SCID autossômica (doença grave de imunodeficiência combinada), enquanto a ativação das mutações da enzima leva ao desenvolvimento de leucemia (DEGRYSE et al, 2014).

Em 2001, os componentes de pirrol pirimidina atuaram como agentes imunossupressores para o tratamento e prevenção da rejeição nos transplantes de órgãos (WO2002000661A1). Já na patente WO2002096909A1 o composto pirrol pirimidina tem o

acréscimo de uma mistura racêmica e é voltado para o tratamento de câncer. Misturas racêmicas são definidas como uma mistura de dois enantiômeros, com quantidades iguais, sendo um dextrógiro (d-) e o outro levógiro (l-) e podem trazer algumas vantagens para os medicamentos, como maior seletividade para alvos biológicos, índices terapêuticos aprimorados e/ou melhor farmacocinética (MCCONATHY e OWENS, 2003).

as patentes presentes na T-elo WO2011075334A1 e WO2011045702A1, diferem entre si apenas pela composição de pirrol pirimidina dos tratamentos, já que ambas buscam a inibição da enzima janus quinase (JAK). Por fim, a WO2014128591A1 e a patente considerada emergente na rota WO2016024185A1, identificaram um novo composto de pirrol pirimidina com enfoque para inibição da enzima janus quinase 1 (JAK1) cuja ação é eficaz para distúrbios imunológicos, com ação para dermatite atópica na patente de 2016. A empresa deu início a estudos clínicos referentes a patente de 2014, porém em 2018 mudou a designação da droga para dermatite atópica e recentemente anunciou resultados positivos para a fase 3. Essa doença inflamatória crônica atinge 7% da população adulta e 25% de crianças no Brasil e tem medicamentos disponíveis apenas para proporcionar alívio aos pacientes. As principais apostas do setor são os fármacos imunobiológicos (SANTOS, 2019).

Esta RT é formada por apenas quatro empresas, Ciba Geigy, cuja fusão com a Sandoz originou a Novartis, a Pharmacia & Up John, adquirida pela Pfizer, a Basf e a Pfizer. Observa-se que quando há pouca heterogeneidade de atores, o desenvolvimento tecnológico é mais restrito, pois não há empresas concorrendo.

Figura 30: Rota tecnológica voltada para a inibição da proteína quinase.

Quadro 25: Rota Tecnológica de inibição da proteína quinase.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2016024185A1	2015	Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives useful for inhibiting janus kinase.	Pfizer
WO2014128591A1	2014	Pyrrolo [2, 3 -d]pyrimidine derivatives as inhibitors of janus- related kinases (JAK).	Pfizer
WO2011045702A1	2010	Pyrrolo[2,3-d] pyrimidine compounds.	Pfizer
WO2011075334A1	2010	Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compounds.	Pfizer
WO2010020905A1	2009	Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compounds.	
WO2002096909A1	2002	Optical resolution of (1-benzyl-4-methylpiperidin-3-yl)-methylamine and the use thereof for the preparation of pyrrolo 2,3-pyrimidine derivatives as protein kinases inhibitors.	Pfizer Prod
WO2002000661A1	2001	Pyrrolo[2,3-d] pyrimidine compounds as immunosuppressive agents.	Pfizer Prod
WO2001042246A2	2000	Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compounds.	Pfizer Prod
WO1999065908A1	1999	Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compounds.	Pfizer Prod
WO1999065909A1	1999	Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine compounds.	Pfizer Prod
WO2000017203A1	1999	Pyrrolopyrimidines as protein kinase inhibitors.	Basf Ag
EP795556A1	1997	4-substituted pyrrolopyrimidine compounds as tyrosin kinase inhibitors.	Pharmacia & Up John Spa
WO1997027199A1	1997	Pyrrolopyrimidines and processes for their preparation.	Ciba Geigy Ag

Legenda:

Pharmacia & Upjohn- Adquirida em 2002 pela Pfizer.

4.3.1.10 RT de tratamento de disfunção erétil e nefropatia diabética.

O cluster marrom foi identificado a partir da avaliação dos nós com maior índice de centralidade de intermediação das patentes da Pfizer. As patentes WO2004096810A1 e WO2002013798A2 são conexões importantes para a rede como um todo e visto que a técnica do SPLC avalia a relevância das conexões dos nós, torna-se coerente incluir os clusters que mesmo sendo menores tem nós com alta intermediação. Este cluster é formado por 224 nós e 312 arestas e gerou uma rota tecnológica para tratamento de disfunção erétil e nefropatia diabética (Figura 31) com 19 patentes e 22 arestas (quadro 26). Essa rota tem dois caminhos de desenvolvimento: a patente de 2004 tratando de disfunção erétil e a patente de 2013 sobre nefropatia diabética. Apesar da patente considerada emergente ter sido depositada a mais de cinco anos, avaliou-se a rota a fim de identificar a relação entre rotas descontinuadas e avanço em estudos clínicos.

A rota tem início com a patente EP201188A2 (1986) referente a um composto de pirazol pirimidina utilizado no tratamento de insuficiência cardíaca e no tratamento da bronco constrição. Após 20 anos de pesquisas, a patente WO1998049166A1 apresenta o uso de compostos pirazol pirimidina, como inibidor da enzima fosfodiesterase, para tratamento de disfunção sexual, trabalho de parto prematuro e dismenorreia, gerando o desmembramento de dois caminhos de desenvolvimento.

No primeiro caminho tem-se a continuidade do desenvolvimento de estudos do inibidor da fosfodiesterase para disfunção sexual. No topo, a patente WO2005007166A1 apresenta um inibidor da fosfodiesterase tipo cinco em combinação com um agonista da hidroxitriptamina 1A, particularmente relacionado ao distúrbio de excitação sexual feminina (FSAD) com transtorno concomitante de desejo sexual hipoativo (HSDD).

Já no segundo caminho passa a avaliar tratamentos relacionados a diabetes, com início em 2001 compreendendo um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 para tratamento da síndrome de resistência à insulina, incluindo dislipidemia, hipertensão, diabetes mellitus tipo II, tolerância à glicose diminuída, aterosclerose ou obesidade do tronco (WO2002013798A2). No fim, a patente WO2014064566A1, aborda sobre o uso de um composto pirrazol pirimidina tetra substituído para tratamento da nefropatia diabética, uma alteração nos vasos sanguíneos dos rins, que reduz sua função lentamente até a paralização.

Em ambos os caminhos há o desenvolvimento de testes clínicos. Para o tratamento de disfunção sexual, optou-se por concentrar esforços para a disfunção erétil e a última atualização da empresa foi em 2013. Já para o tratamento dos rins investiu-se em testes para sete aplicações, hipertensão, nefropatia diabética, doença de Raynaud, Doença pulmonar obstrutiva crônica-

DPOC, Hipertensão arterial pulmonar, Neuralgia pós-herpética (PHN) e Insuficiência renal crônica. Porém, após alcançar a fase 2 a empresa interrompeu as pesquisas em 2017.

Novamente, há uma rota com poucos nós e atores. Inicia-se com o depósito da Warner Lambert, empresa norte-americana adquirida pela Pfizer em 2000, seguido pela empresa Smith Kline French, que posteriormente tornou-se a GSK. Com exceção dessas empresas todo o restante das patentes foi depositado pela Pfizer. Destaca-se a atuação em conjunto das subsidiárias da Grã-Bretanha, dos EUA, e da subsidiária de pesquisa criada pela organização. Observa-se que a distância geográfica não foi uma barreira para que ocorressem as parcerias entre as filiais, que naturalmente buscam complementar suas expertises para o desenvolvimento tecnológico.

Figura 31: Rota tecnológica de disfunção erétil e nefropatia diabética.

Quadro 26: Patentes presentes na rota tecnológica de disfunção erétil e nefropatia diabética.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2014064566A1	2013	Use of a tetrasubstituted pyrazolo[4,3-d]pyrimidine compound for treating diabetic nephropathy.	Pfizer
WO2007054778A1	2006	Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)derivative used as PDE5 inhibitors.	Pfizer Prod Inc
WO2004096810A1	2004	5,7-diaminopyrazolo`4,3-d!pyrimidines useful in the treatment of hypertension.	Pfizer Ltd
WO2005007166A1	2004	Treatment of sexual dysfunction.	Pfizer Ltd GB Pfizer US
WO2005049617A1	2004	Pyrazolopyrimidines.	Pfizer Ltd GB Pfizer US
WO2002072586A1	2002	Pyrazolo'4,3-d-pyrimidine for inhibiting cGMP PDE.	Pfizer Ltd GB Pfizer US
WO2002013798A2	2001	Treatment of the insulin resistance syndrome.	Pfizer Ltd GB Pfizer US

WO2001027112A1	2000	5-(2-substituted-5-heterocyclylsulphonylpyrid-3-yl)-dihydropyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ones as phosphodiesterase inhibitors.	Pfizer Ltd GB Pfizer US
WO1999054333A1	1999	Pyrazolopyrimidinone cGMP PDE5 inhibitors for the treatment of sexual dysfunction.	Pfizer Ltd GB Pfizer US
WO1998049166A1	1998	Pyrazolopyrimidinones which inhibit type 5 cyclic guanosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase (cGMP PDE5) for the treatment of sexual dysfunction.	Pfizer Ltd GB Pfizer US
WO1996016644A1	1995	CGMP-PDE inhibitors for the treatment of erectile dysfunction.	Pfizer Ltd GB Pfizer Res & Dev Pfizer US
WO1994028902A1	1994	Pyrazolopyrimidinones for the treatment of impotence.	Pfizer Ltd GB Pfizer US Pfizer Res & Dev
EP352960A2	1989	Purine compounds, process for their preparation and pharmaceutical compositions.	Smith Kline French Lab
EP201188A2	1986	5-substituted pyrazolo-4,3-d pyrimidine-7-ones, process for preparing the compounds and pharmaceutical compositions comprising the compounds.	Warner Lambert Co

4.3.2 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS DA PFIZER

O quadro 27 apresenta uma síntese dos resultados extraídos das RTs da Pfizer. A primeira coluna apresenta o tema das RTs, a segunda traz um panorama geral a respeito da estratégia utilizada pela empresa para desenvolvimento das patentes, variando desde tecnologia proprietária, aquisições, fusões e cooperação. Em seguida destacam-se as tecnologias emergentes identificadas, a associação com a existência de estudos clínicos, a sua respectiva fase e o ano de depósito. Por fim, qual a estratégia adotada pela Pfizer para alcançar a expertise na temática tratada pela T-emergente.

As RTs da Pfizer indicam um portfólio de patentes heterogêneo, já que as tecnologias são distintas umas das outras. Apesar disso, destaca-se as áreas de pesquisa voltadas para o tratamento da dor e os anticorpos monoclonais. Observou-se que enquanto o setor tem mantido sua quantidade de depósitos a Pfizer vem em crescente queda desde 2009, período de grande mudança organizacional ocasionada por aquisições. Assim, foi identificado na literatura três possíveis panoramas para o que ocorreu com a empresa.

A primeira abordagem trata sobre a possibilidade da empresa estar explorando comercialmente os ativos adquiridos (Archibugi, 2017). Já a segunda apresenta a possibilidade de ter ocorrido divergências internas após as aquisições, o que afetou no desenvolvimento de novas pesquisas. Na terceira, a empresa busca ter mais especificidade no desenvolvimento tecnológico, o que tem gerado uma queda nos depósitos de patente (Krogh, Nonaka & Aben, 2001).

Por conta da queda no número de patentes, algumas rotas tecnológicas não identificaram tecnologias recentes. Porém, buscou-se explorar essas rotas a fim de entender um pouco melhor esse portfólio de patentes. Em uma dessas rotas a tecnologia está nas últimas etapas dos estudos clínicos, o que confirma o tempo médio para o desenvolvimento de um novo medicamento (CSDD, 2014). Enquanto na outra rota, a empresa está explorando o segundo uso de uma das patentes, voltada para disfunção sexual.

A Wyeth, uma das principais unidades de negócio, tem atuado estabelecendo parcerias com outras empresas a fim de buscar complementariedade para o portfólio de patentes da Pfizer. A capacidade que as filiais têm de acionar atores locais, torna sua atividade de P&D ainda mais relevante, pois gera internalização de conhecimentos para a empresa que não seriam exploradas (Birkinshaw, 1998).

Por fim, identificou-se que a empresa visou a aquisição de empresas mais tradicionais no mercado, ao invés de realizar apostas em startups. Isso indica que a empresa preferiu buscar por negócios cujo portfólio de tecnologias seja similar ao seu. De acordo com Shin, Han, Marhold e Kang (2017), por um lado a empresa sente mais segurança ao realizar a negociação, porém, o retorno em novos desenvolvimentos tecnológicos será mais demorado.

Quadro 27: Resumo das informações apresentadas sobre a PFIZER.

ROTA TECNOLÓGICA	ESTRATÉGIAS DE P&D UTILIZADAS NAS PATENTES DA EMPRESA	TEMA TRATADO NAS T-EMERGENTES	FASE ESTUDO CLÍNICO	ANO T-EMERGENTE	ESTRATÉGIAS DE P&D UTILIZADAS NAS T-EMERGENTES
TRATAMENTOS UTILIZANDO ANTICORPOS (ROSA)	Intra-Cooperação; P&D Interno; Aquisição;	Anticorpos para combate ao câncer de mama (Anti-CD33)	Pré-clínico Fase I/II (aprovado)	2018 2017	P&D Interno
NOVOS FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE CÂNCER (VERDE CLARO)	Aquisição. P&D Interno;	Neratinib em combinação com trastuzumab	Fase I/II	2010 2019	Aquisição
ATUAÇÃO DOS OPIOIDES REDUÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS (AZUL CLARO)	Cooperação; P&D Interno; Aquisição.	Diminuição da constipação	Fase I/II	2015	Cooperação/Aquisição
CONJUGADOS IMUNOGÊNICOS PARA UTILIZAÇÃO EM VACINAS ANTIBACTERIANAS (AMARELO)	P&D Interno; Fusão.	Sorotipo em vacinas de composição imunogênica para <i>S. pneumoniae</i> , em particular contra sorogrupo 18	Testes Biológicos	2018	P&D Interno

TRATAMENTO PARA DOR (LARANJA)	P&D Interno; Aquisição.	Grupo terapêutico e analgésico não-opioide	Pré-Clínico	2015 2015	P&D Interno
ANTICORPOS MONOCLONAIS (ROSA)	Cooperação; P&D Interno; Aquisição.	Anticorpo híbrido que combate o beta-amiloide é útil para o tratamento e prevenção da doença de Alzheimer, síndrome de Down ou comprometimento cognitivo leve.	Fase II/III	2009	Cooperação/Aquisição
TRATAMENTOS DE DISLIPIDEMIA (AZUL ESCURO)	P&D Interno; Aquisição;	Novo composto amida com inibidor de tradução da enzima pró proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9)	Pré-Clínico	2015	P&D Interno
TRATAMENTOS DE ALZHEIMER (VERDE ESCURO)	P&D Interno;	Novo composto de oxamidina	Testes Biológicos	2016	P&D Interno
INIBIÇÃO DA TIROSINA QUINASE (VERMELHO)	P&D Interno;	Novo composto de pirrol pirimidina com enfoque para inibição da enzima janus quinase 1 (JAK1) cuja ação é eficaz para distúrbios imunológicos, porém a patente de 2016 tem ação para dermatite atópica.	Fase III	2016	P&D Interno
DISFUNÇÃO ERÉTIL NEFROPATIA DIABÉTICA (MARROM)	P&D Interno; E	Disfunção erétil Nefropatia diabética e mais seis indicações	Abandonada Fase II	2005 2013	P&D Interno

4.4 Hoffmann La Roche (Roche)

A companhia suíça Roche fundada em 1896 iniciou suas atividades produzindo preparações e derivados de vitaminas e conta atualmente com duas divisões principais de negócio: farmacêutica e diagnósticos. Em 2018, a empresa apresentou o segundo maior faturamento em vendas do setor U\$ 44.552 milhões e os maiores investimentos em P&D, que correspondem a 22% deste faturamento.

Entre 1997 a 2018 a empresa depositou 10.068 INPADOCs, destes 7.851 ainda estão sob proteção e representam 76.973 patentes, o que indica que em média cada INPADOC foi protegido em 9,8 autoridades patentetárias. Essa cobertura geográfica é realizada visando uma oportunidade mercadológica ou a proteção em países com capacidade de reprodução das tecnologias. Dentre os principais países de cobertura, os Estados Unidos apresentam quase que a totalidade de patentes protegidas no país, cerca de 90% (Tabela 15), assim como foi observado

nas redes do setor e da Pfizer. Um aspecto que chama atenção é que a Roche prioriza os depósitos nacionais frente aos PCTs, enquanto para o setor como um todo, e para a Pfizer os depósitos PCTs ocupam a segunda posição. Há uma maior preocupação em proteger suas tecnologias na China, 5º maior país em número de depósitos, o que justifica-se pela capacidade de logística reversa que as indústrias no país possuem, além de ser um mercado consumidor em expansão para a saúde, já que a crescente classe média do país busca melhorar sua qualidade de vida (Rubini, Tommaso & Schweitzer, 2017). O fato de Hong Kong estar presente entre os 15 países de prioridade da proteção tecnológica, corrobora com a capacidade das empresas chinesas de reprodução.

Tabela 15: Países prioritários no depósito de patentes da Roche.

Países de depósito	Quantidade de tecnologias protegidas depositada no país	Índice de cobertura de mercado (%)
1. EUA	7.081	90,19%
2. UE	6.828	86,97%
3. PCTs (WO)	6.710	85,47%
4. Japão	5.805	73,94%
5. China	5.046	64,27%
6. Canadá	5.041	64,21%
7. Austrália	3.343	42,58%
8. Coreia Do Sul	3.338	42,52%
9. México	2.832	36,07%
10. Brasil	2.673	34,05%
11. Espanha	2.635	33,56%
12. Rússia	1.909	24,32%
13. Israel	1.832	23,33%
14. Áustria	1.777	22,63%
15. Hong Kong	1.761	22,43%

A distribuição das patentes ao longo do período estudado apresenta uma tendência de crescimento no número de depósitos (Gráfico 4), inclusive maior do que a observada no setor, o que pode ser resultado de projetos de P&D que são passíveis de serem patenteados, ou seja, cumprem os requisitos de novidade e ato inventivo. É relevante observar que durante o período da crise imobiliária americana e da dívida nacional na União Europeia, com início em 2008 e 2009 respectivamente, a Roche manteve alto o volume de depósitos, enquanto os dados da WIPO (2010) identificaram decréscimo nos pedidos de patente a partir de 2009 (WIPO, 2010). Isso indica que a empresa apresentava tecnologias sólidas e que garantiriam um diferencial competitivo alto, a ponto de arriscar maiores investimentos em período de recessão.

Gráfico 4: Distribuição temporal e tendência no depósito de patentes.

Com relação as áreas tecnológicas (Quadro 28), apenas 127 patentes não continham a informação de IPCs, o que totalizou uma média de 4,7 áreas tecnológicas por INPADOC, indicando maior especificidade no desenvolvimento das tecnológicas, se comparado com a média do setor. Observa-se que a Roche tem direcionado suas patentes para tratamentos para tumor e cancer, anticorpos e engenharia genética, pois esses Ipcs aparecem com maior incidência e são contemplados em mais de uma área. Outro aspecto que difere o posicionamento tecnológico da Roche para o setor é a diversidade de classes encontradas, incluindo C12Q, C12N e G01N que complementam pesquisas voltadas a engenharia genética e peptídeos.

Quadro 28: Abrangência das áreas tecnológicas dos IPCs da Roche.

IPCs	Quant. nas patentes	Cobertura dos IPCs nas patentes	Descrição
A61P003500	846	10,95%	Agentes antineoplásicos;
A61K0039395	629	8,14%	Anticorpos; Imunoglobulinas; Imunosoro, p. ex. soro antilinfocítico);
C12Q000168	609	7,88%	Processos de medição ou ensaio envolvendo, ácidos nucleicos; Composições para esse fim; Processos de preparação de tais composições;
C07K001628	473	6,12%	Imunoglobulinas, p. ex. anticorpos mono ou policlonais contra receptores, antígenos de superfície de célula ou determinantes de superfície de célula;
A61P004300	382	4,95%	Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos A61P;
A61P002500	353	4,57%	Fármacos para o tratamento de doenças do sistema nervoso;
C12N001509	321	4,16%	Mutação ou engenharia genética; DNA ou RNA concernentes à engenharia genética, vetores, p. ex. plasmídeos ou seu isolamento, preparação ou purificação; Uso de seus hospedeiros: Tecnologia do DNA recombinante;

A61P002900	314	4,07%	Agentes analgésicos não-centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios;
C07D047104	303	3,92%	Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio como únicos heteroátomos do anel no sistema condensado, pelo menos um anel seis átomos de nitrogênio: sistemas condensados em orto;
A61P002528	290	3,75%	Para tratamentos de distúrbio neurodegenerativos do sistema nervoso central;
C07D048704	275	3,56%	Compostos heterocíclicos contendo átomo de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel no sistema condensado: sistemas condensados em orto;
G01N003368	255	3,30%	Investigação ou análise envolvendo proteínas, peptídeos ou aminoácidos;
C07D040112	251	3,25%	Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio (...): ligados por uma cadeia contendo heteroátomos como elos da cadeia;
C07D040114	246	3,18%	Compostos heterocíclicos contendo três ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel, pelo menos um dos anéis sendo de um de seis membros com apenas um átomo de nitrogênio;
A61K003800	240	3,11%	Preparações medicinais contendo peptídeos;

4.4.1 ANÁLISE DAS ROTAS TECNOLÓGICAS DA ROCHE

Para a construção das Rotas Tecnológicas conforme descrito na metodologia, utilizou-se as 7.528 patentes que continham a informação de citação realizada, gerando uma rede com 47.417 nós e 117.392 arestas, uma média de 15 citações por patente.

Com relação as métricas gerais da rede (Tabela 16: Métricas de Rede Geral da Roche.) observa-se que os nós se conectam em média a pelo menos outros 4 nós, e com grau ponderado de 2. Os valores do grau ponderado são menores em redes de citação, pois todas as ligação tem valor igual a 1. O diametro da rede é igual a nove indicando o comprimento máximo que as rotas podem ter e os maiores valores de excentricidade que variam para cada nó e são analisados adiante. Se a rede fosse altamente conectada, o que apontaria para um valor válido para a densidade que foi nula, o diametro seria menor.

Uma vez que o comprimento médio do caminho revela o menor caminho para um nó alcançar outros, a obtenção do resultado de 1,908 poderia indicar alta relação entre os nós. Porém como o valor da densidade é nulo e representa que a rede é pouco conectada, o comprimento médio baixo indica que existem patentes que são relevantes para a intermediação da ligação da rede. Constatou-se um coeficiente médio de clusterização baixo, corroborando com a densidade, de que a rede é pouco conectada.

Ao todo foram identificados 1.390 clusters, sendo que dentre eles apenas 48 tem mais de 100 patentes, ou seja há muitos clusters com poucas patentes, o que favorece a escolha dos dez clusters para a construção das rotas que representam 41% dos nós e 50% das arestas da rota.

Embora o valor da modularidade da rede da Roche tenha sido o mais baixo que das demais redes, este ainda é considerado alto, com 79,8% de certeza na formação dos grupos. Esse valor foi afetado pelo valor baixo do comprimento médio do caminho, que indicaria uma rede de patentes mais coesa.

Tabela 16: Métricas de Rede Geral da Roche.

Grau Médio	4,951
Grau Ponderado	2,476
Diâmetro da Rede	9
Densidade da Rede	0*
Modularidade	0,798
Quantidade de Clusters	1.390
Coeficiente Médio de Clusterização	0,016
Comprimento Médio do Caminho	1,908

* O valor da densidade é tão baixo que não apresenta valores acima de três casas decimais após a vírgula.

Os quadros 4 e 5 detalham duas métricas de redes, a centralidade de intermediação e a excentricidade, utilizadas para identificar os nós mais relevantes na difusão do conhecimento e relacionar os resultados com outras métricas. A tabela 17 traz o ranking dos nós a partir da centralidade de intermediação e a tabela 18 a partir da excentricidade.

A centralidade de intermediação apresenta as patentes com posicionamento estratégico para a conexão dos nós (Tabela 17: A centralidade de intermediação na rede da Roche.). Observa-se que os nós mais centrais da rede, estão aglomerados em quatro clusters e todos tem valores medianos de citações recebidas (grau de entrada e citações realizadas (grau de saída), o que favorece o fluxo de conhecimento. Os nós do cluster azul claro foram os que mais se destacaram, e provavelmente apresentam tecnologias mais relevantes para o portfólio da Roche.

Tabela 17: A centralidade de intermediação na rede da Roche.

Número de Publicação	Cluster	Excentricidade	Centralidade de Intermediação	Grau de Entrada	Grau de Saída	Grau
US6171586B1	Azul Claro	1	10092,29	179	38	217
WO2005100402A1	Azul Claro	1	7859,144	198	33	231
WO2010108127A1	Rosa	3	6591,852	9	336	345
WO2010112193A1	Azul Claro	5	5140,141	41	42	83
WO2010115589A1	Azul Claro	2	4926,606	44	42	86
WO2006103100A2	Vermelho	1	4480,85	20	47	67
WO2006044908A2	Azul Claro	2	4473,357	178	18	196
WO2010077634A1	Laranja	2	4208,233	40	105	145
WO2013174873A1	Vermelho	3	4031,671	5	30	35
WO2005044859A2	Vermelho	2	3891,482	40	32	72
WO2008017963A2	Azul Claro	4	3804,369	11	27	38
WO2015101588A1	Azul Claro	6	3603,543	13	110	123
WO2007031875A2	Vermelho	3	3361,5	29	14	43
WO2015150447A1	Azul Claro	6	3358,896	3	48	51
WO2012020006A2	Azul Claro	3	2950,275	13	125	138

Já a excentricidade, identifica os nós que percorrem o maior caminho nas redes (Tabela 18). Por estarem em posição extrema na rede, há uma probabilidade desses nós serem considerados emergentes, ou serem elos de ligação, quando indicam grau de entrada diferente de 0. Assim, o fato de estarem no extremo da rede, faz com que os valores da centralidade de intermediação, sejam mais baixos ou nulos. Novamente os nós presente no cluster azul claro, são a maioria entre os nós com alta excentricidade, com 7 no total, e várias dessas patentes também tiveram valores de intermediação diferente de 0, o que corrobora com a proposição de que no cluster azul claro há tecnologias-chave para o portfólio da Roche.

Tabela 18: A excentricidade de conexão entre os nós.

Número de Publicação	Cluster	Excentricidade	Centralidade de Intermediação	Grau de Entrada	Grau de Saída	Grau
WO2017022651A1	Azul Escuro	9	0	0	1	1
WO2015099165A1	Azul Escuro	8	386	1	42	43
WO2017148967A1	Cinza	8	0	0	4	4
WO2016131856A1	Vermelho	8	0	0	8	8
WO2017031476A2	Cinza	8	0	0	9	9
WO2016073791A1	Azul Claro	8	0	0	85	85
EP3409322A1	Azul Claro	8	0	0	42	42
WO2017055389A1	Azul Claro	7	836,8643	1	55	56
WO2016020309A1	Azul Claro	7	831,5675	2	4	6
WO2015127405A2	Azul Claro	7	724,0833	2	153	155
WO2014096015A1	Vermelho	7	329	1	4	5
WO2013012022A1	Azul Escuro	7	319	1	37	38
WO2016135070A1	Cinza	7	20	1	2	3
WO2018060301A1	Azul Claro	7	0	0	47	47
WO2017055539A1	Azul Claro	7	0	0	2	2

Os nós com alta centralidade de intermediação são relevantes para a difusão do conhecimento, e no caso de redes direcionadas, como no caso das citações de patentes, a tecnologia protegida pode ser considerada precursora de determinado conhecimento, foi utilizada como fonte de informação para que outros direcionamentos tecnológicos fossem alcançados. Já a excentricidade apresenta a distância das trajetórias das tecnologias, já que identifica a quantidade máxima de caminhos percorridos desde o início do desenvolvimento tecnológico até os dias atuais.

A Figura 32: A rede geral da Roche. apresenta a rede geral da Roche, com os principais clusters em destaque. A partir destes clusters foram extraídas as 10 principais rotas tecnológicas da empresa, as quais indicam as suas tecnologias promissoras e o caminho percorrido pelo conhecimento. A escolha dos clusters seguiu os critérios estabelecidos na metodologia: tamanho e centralidade de intermediação dos nós.

Figura 32: A rede geral da Roche.

Tabela 19: Dados gerais dos Clusters

	Nós		Arestas		Grau Médio	Diâmetro	Comprimento médio do caminho
	Quant.	%	Quant.	%			
Cluster Roxo	5261	11,1	8326	7,09	1,583	5	1,526
Cluster Verde claro	2662	5,61	3705	3,16	1,392	5	1,534
Cluster Azul claro	2376	5,01	21205	18,06	8,925	7	1,754
Cluster Amarelo	2023	4,27	3.809	3,24	1,883	3	1,152
Cluster Laranja	1766	3,72	6400	5,45	3,624	4	1,218
Cluster Rosa	1535	3,24	5976	5,09	3,893	4	1,261
Cluster Azul escuro	1393	2,94	2638	2,25	1,894	4	1,685
Cluster Verde escuro	1313	2,77	4171	3,55	3,177	6	1,852
Cluster Vermelho	908	1,91	1704	1,45	1,877	4	1,617
Cluster Marrom	557	1,17	1224	1,04	2,197	5	1,785

4.4.1.1 RT de biossensores para diagnósticos.

O cluster roxo é o mais volumoso da rede Roche com 5.261 patentes (nós) e 8.326 arestas. Dentre os nós com maior intermediação do cluster, o WO2014120170A1 também se destacou como mais central na RT de biossensores (Figura 33: RT de Biossensores.) que

abrange o período de 1977 a 2017 com um total de 46 patentes (nós), 55 arestas e 19 assignees (Quadro 29).

A T-base é formada por três caminhos: o primeiro tem início com a patente US4161437A (1977) e trata sobre sondas capazes de medir a pressão parcial de gases para determinação de oxigênio, enquanto as outras patentes deste caminho buscam apresentar eletrodos para sensores eletroquímicos com capacidade de medir glicose. Este primeiro caminho culmina na patente US6562210B1 que apresenta uma célula para análise eletroquímica de uma amostra líquida, como fluidos corporais ou produtos de fermentação. O segundo caminho trata de biossensores utilizados no controle da glicose e para medir com precisão a quantidade de açúcar no processo de fabricação de alimentos e no tratamento de diabetes e converge para a patente US6447657B1 cujo biossensor determina a concentração de amostras biológicas. Já o terceiro caminho apresenta como tecnologia principal biossensores eletroquímicos, com capacidade para detectar diabetes (US5762770A e US6258229B1), chumbo ou hemócitos no sangue (US5798031A). Essas tecnologias são citadas pela patente US6540890B, cujo biossensor determina a concentração de analitos de amostras biológicas, particularmente de sangue, alinhado com pelo menos parte do reagente.

As tecnologias dos três caminhos convergem para a T-elo, cuja patente com maior centralidade de intermediação é a US7473398B2, um biossensor determina a concentração de vários analitos (componente químico) a partir de amostras biológicas. Já a WO2014140170A1 traz um método de escalonamento de dados amperométricos obtidos durante análise eletroquímica do analito para compensar variações na condutividade do eletrodo a fim de evitar falhas.

Por fim, na T-emergente WO2018080637A1 apresenta um método para compensar, corrigir ou minimizar as resistências não compensadas no biossensor para uso na determinação da concentração do analito. A partir dos biossensores, é possível identificar a quantidade e qualidade de compostos bioquímicos de pacientes, melhorando a triagem dos pacientes, agilizar seu atendimento, facilitar terapias e reduzir os riscos das medicações (Cooper, 2002). O mercado global em biossensores está em plena ascensão: em 2016 foi avaliado em aproximadamente US\$16,34 bilhões, em 2018 chegou a US\$19,3 bilhões e deve alcançar em 2025 US\$ 36 bilhões (Data Bridge Market Research, 2019). Dentre as soluções que os sistemas de informação podem fornecer aliados aos biossensores, destacam-se o atendimento personalizado e atendimento domiciliar, além de reunir informações sobre localização e eventos fisiológicos, incluindo marcações da hora que os pacientes utilizam o dispositivo (Wang, Kung & Byrd, 2018).

A Roche Diagnostic têm 19 patentes, já considerando a adquiridas por parte da Boehringer Mannheim, que domina as T-base. De acordo com o relatório da Companion Diagnostics (2019). A Roche Diagnostics, é a líder no mercado de aparelhos para diagnóstico. Internamente a empresa está organizada em cinco subdivisões responsáveis pelas principais áreas de negócio: Roche Applied Science, Roche Professional Diagnostics, Roche Diabetes Care, Roche Molecular Diagnostics e Roche Tissue Diagnostics. Essa divisão pode ser verificada na rota, já que as patentes mais recentes da empresa foram depositadas em parceria entre suas subsidiárias: Roche Diagnostics GmbH, Hoffmann La Roche e Roche Diagnostics Operations. As patentes da área da saúde vêm integrando tecnologias de comunicação e de processamento de dados, que de acordo com Yun e Geun (2019), incluem a comunicação de registros médicos por meio de um ambiente de comunicação sem fio, sistemas para processamento e análise de registros de imagens médicas, sistemas de telemedicina e um sistema de gerenciamento de saúde personalizado.

Figura 33: RT de Biossensores.

Quadro 29: Patentes referentes à tecnologia de Biossensores.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2018080637A1	2017	Methods of correcting for uncompensated resistances in the conductive elements of biosensors, as well as devices and systems	Roche Diabetes Care Inc Hoffmann La Roche Roche Diabetes Care GmbH
WO2014140170A1	2014	Methods of scaling data used to construct biosensor algorithms as well as devices, apparatuses and systems incorporating the same.	Roche Diagnostics GmbH Hoffmann La Roche Roche Diagnostics operations
US7473398B2	2001	Biosensor.	Roche Diagnostics Operations

US6156173A	2000	Enzyme electrode structure.	Nok Corp
WO2000073785A2	2000	Disposable sensor and method of making.	Nova Biomedical Corp
WO2000073778A1	2000	Disposable sub-microliter volume sensor and method of making.	Nova Biomedical Corp
US6540890B1	2000	Biosensor.	Roche Diagnostics Corp
US6447657B1	2000	Biosensor.	Roche Diagnostics Corp
EP964059A2	1999	Biosensor comprising a working and a counter electrode, the counter electrode having a base plate with a curved portion.	Matsushita Electric Ind Co Ltd (1)
US6299757B1	1999	Small volume in vitro analyte sensor with diffusible or non-leachable redox mediator.	Therasense Inc (2)
US6168699B1	1999	Easy to handle electrochemical sensor in the shape of a strip.	Asulab As (3)
US6258229B1	1999	Disposable sub-microliter volume sensor and method of making.	Winarta H. Cai x. Seto Fung Young C. C.
US6562210B1	1999	Cell for electrochemical analysis of a sample.	Roche Diagnostics Corp
WO1998035255A1	1998	Selective interferometry.	Bio Rad Micromasurements Ltd
WO1999018439A1	1998	Testing device for determining analytes in a liquid dairy product.	Ucb Bioproducts
EP851224A1	1997	Biosensor with C-shaped counter electrode.	Matsushita Electric Ind Co Ltd
US5798031A	1997	Electrochemical biosensor.	Bayer Ag
US5948695A	1997	Device for determination of an analyte in a body fluid.	Mercury Diagnostics Inc (4)
JP11125618A	1997	Biosensor.	Nok Corp
US5997817A	1997	Electrochemical biosensor test strip.	Roche Diagnostics Corp
US5593739A	1996	Method of patterned metallization of substrate surfaces.	Lpkf Cad Cam Systeme Gmbh
US5762770A	1995	Electrochemical biosensor test strip.	Boehringer Mannheim Corp (5)
US5576073A	1995	Method for patterned metallization of a substrate surface.	Lpkf Cad Cam Systeme Gmbh
US5723345A	1995	Method and device for specific binding assay.	Mochida Pharm Co Ltd
US5438271A	1994	Biosensing meter which detects proper electrode engagement and distinguishes sample and check strips.	Boehringer Mannheim Corp
US5437999A	1994	Electrochemical sensor.	Boehringer Mannheim Corp
US5320732A	1993	Biosensor and measuring apparatus using the same.	Matsushita Electric Ind Co Ltd
US5405511A	1993	Biosensing meter with ambient temperature estimation method and system.	Boehringer Mannheim Corp
US5366609A	1993	Biosensing meter with pluggable memory key.	Boehringer Mannheim Corp
US5352351A	1993	Biosensing meter with fail/safe procedures to prevent erroneous indications.	Boehringer Mannheim Corp
US5413690A	1993	Potentiometric biosensor and the method of its use.	Boehringer Mannheim Corp
US5264103A	1992	Biosensor and a method for measuring a concentration of a substrate in a sample.	Matsushita Electric Ind Co Ltd
US5165407A	1991	Implantable glucose sensor.	Univ. Kansas
US5030310A	1990	Electrode for electrochemical sensors.	Miles Inc (6)
US5120420A	1990	Biosensor and a process for preparation thereof.	Matsushita Electric Ind Co Ltd

US5288636A	1990	Enzyme electrode system.	Boehringer Mannheim Corp
US5141868A	1989	Device for use in chemical test procedures	Octropa Bv
US5128015A	1989	Method and apparatus for amperometric diagnostic analysis.	Tall Oak Ventures
US4957582A	1989	Capillary transport zone coated with adhesive.	Eastman Kodak Co
US4963814A	1989	Regulated bifurcated power supply.	Boehringer Mannheim Corp
US5243516A	1989	Biosensing instrument and method.	Boehringer Mannheim Corp
US4999632A	1989	Analog to digital conversion with noise reduction.	Boehringer Mannheim Corp
US4999582A	1989	Biosensor electrode excitation circuit.	Boehringer Mannheim Corp
US4938860A	1985	Electrode for electrochemical sensors.	Miles Inc
JP57156564A	1981	Solid electrochemical element and its preparation.	Matsushita Electric Ind Co Ltd
US4161437A	1977	Measuring probe for the polarographic determination of partial gas pressures.	DraegerWerk Ag

Legendas:

- 1 Matsushita Electric Industrial- Mudou o nome para Panasonic Corp.
- 2 TheraSense- Adquirida em 2004 pela Abbott Laboratories.
- 3 Asulab As- Laboratório de P&D Swatch Group.
- 4 Mercury Interactive- Adquirida em 2017 pela Hewlett-Packard.
- 5 Boehringer Mannheim- Adquirida em 1997 pela Roche Diagnostics.
- 6 Miles Lab- Adquirida em 1979 pela Bayer.

4.4.1.2 RT de dispositivos de administração de fluidos medicamentosos.

O cluster verde claro é composto por 2.662 patentes e 3.705 arestas e ao avaliar os nós com maior centralidade de intermediação do cluster, destacaram-se os quatro nós presentes na T-elo da rota, indicando a relevância na intermediação do conhecimento nesse conjunto de patentes. A RT de dispositivos de administração de fluidos medicamentosos (figura 34) se estende de 1996 a 2017 e é formada por 23 nós, 23 arestas e 12 assignees (quadro 30).

A T-base é dividida em duas abordagens que apresentam soluções para a administração de insulina pelo paciente. Inicia-se com a FR2753236A1 apresentando uma bomba peristáltica em miniatura para administração de medicamentos solúveis por via subcutânea ou intravenosa. Ao longo do tempo as tecnologias vão buscando garantir maior conforto ao paciente e, controle e segurança para a dosagem, a partir das patentes US20040073795A1, EP1626579A1 e WO2006015301A2, que programa as bombas por meio de senha. Há a patente EP1384490A1, cujo aparelho é equipado com memória e microprocessador para controle do regime de dosagens, ou ainda garantir a compatibilidade entre as unidades de comando e distribuição da dose (WO2008053368A2). O cuidado com a agulha é considerado nas tecnologias que as retraem automaticamente após o uso (US20050101932A1 e US20050107743A1). O primeiro caminho converge para a patente WO2008122983A1, cuja invenção refere-se a métodos, sistemas e aparelhos para fornecer um fluido terapêutico, com porções reutilizáveis. Já o segundo caminho direciona para o desenvolvimento de uma peça presa ao corpo do paciente

para fixação do dispositivo terapêutico de infusão (WO2008078318A2). Essas patentes foram depositadas por diferentes atores, o que pode indicar que havia vários competidores, buscando o mercado em dispositivos de entrega medicamentosa. Uma característica do setor de aparelhos médicos é a participação de pessoas físicas, em geral, da área da saúde, que contribuem com 20% dos depósitos de patentes nos Estados Unidos (Chatterji, Fabrizio, Mitchell & Schulman, 2008).

Na T-elo as patentes continuam buscando automação dos pacientes que necessitam de tratamentos contínuos, como a diabetes. A patente WO2009016636A2 agrega os conhecimentos gerados na T-base, e propõem um dispositivo portátil para a liberação de fluído terapêutico com uma unidade que monitora e controla a entrega de medicamento. Após alguns ajustes incrementais no dispositivo, a WO2012059209A1 apresenta o dispositivo com detecção do fluxo do medicamento para diabetes mellitus, enquanto a patente WO2012025388A1 otimiza os níveis de alerta a partir de frequências sonoras.

Por fim na T-emergente foram identificadas três patentes, WO2018046420A1, WO2018029162A1 e WO2018007502A1 que apresentam dispositivos para supervisionar o fluxo de medicamento no canal do fluxo, controle eletroacústico, com emissor de ruído e polarizado. Esses dispositivos em uso ambulatorial envolvem tratamentos para quimioterapia, nutrição parenteral para pacientes com distúrbios gastrointestinais, administração de insulina para pacientes diabéticos, analgésicos para aliviar a dor ou antibióticos para tratar infecções, cujo uso é contínuo e fornece mobilidade aos pacientes. Porém o cuidado com a dose ainda é um dos principais problemas relatados e podem causar desde contaminação, formação de coágulos, infusão de ar e síndrome de choque tóxico (WHO, 2012). Assim, justifica-se as continuas melhorias desenvolvidas pelas empresas, voltadas para controle das dosagens.

A Medingo é a única empresa titular a partir da T-elo, além das subsidiárias da Roche. Em 2009, ano de aquisição pela Roche, a Medingo depositou outras duas patentes, porém após este período a área de diagnósticos da Roche deu continuidade ao desenvolvimento dos dispositivos e posteriormente, agregou os avisos sonoros para equipamentos ambulatoriais. Nesse sentido de dar continuidade a tecnologias já maduras, King, Slotegraaf e Kesner (2008), identificaram que empresas adquirentes, obtiveram um desempenho maior após adquirirem empresas com tecnologias já desenvolvidas, quando apresentam a capacidade de substituição e combinação dos recursos.

Figura 34: RT de dispositivos de administração de fluidos medicamentosos.

Quadro 30: Patentes de dispositivos de administração de fluidos medicamentosos.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2018007502A1	2017	Flow detector.	Roche Diabetes Care GmbH F Hoffmann-La Roche Ag Roche Diabetes Care Inc
WO2018029162A1	2017	Ambulatory infusion device.	Roche Diabetes Care GmbH Hoffmann La Roche Roche Diabetes Care Inc
WO2018046420A1	2017	Supervision device for ambulatory infusion.	Roche Diabetes Care GmbH Hoffmann La Roche Roche Diabetes Care Inc
WO2012025388A1	2011	Acoustic warning level optimization in ambulatory medical systems.	Hoffmann La Roche Roche Diagnostics GmbH
WO2012059209A1	2011	Fluid dispensing device with a flow detector.	Roche Diagnostics GmbH Hoffmann La Roche
WO2009125398A2	2009	Systems, devices and methods for fluid delivery.	Medingo Ltd (1)
WO2010026580A2	2009	Auditory notification device.	Medingo Ltd
WO2008122983A1	2008	Apparatus for pumping fluid.	Medingo Ltd
WO2009016636A2	2008	Portable infusion device provided with means for monitoring and controlling fluid delivery.	Medingo Ltd
WO2008053368A2	2007	Fluid delivery device and methods of its operation.	Medingo Ltd
WO2008078318A2	2007	Systems, devices and methods for sustained delivery of a therapeutic fluid.	Medingo Ltd
WO2006108809A1	2006	Medical skin mountable device and system.	Novo Nordisk As
WO2006015301A2	2005	Medication infusion system and method.	Breg inc (2)
EP1626579A1	2004	Device pairing.	Diehl, E. Andreaux, J.P.

US20050101932A1	2003	Subcutaneous infusion device and device for insertion of a cannula of an infusion device and method.	Smiths Medical Md
US20050107743A1	2003	Infusion set.	Icu Medical Inc
US20020169439A1	2002	Modular infusion device and method.	Insulet Corp
EP1384490A1	2002	Programmable pump for medicament injection.	Precimedix Sa
US20040073795A1	2002	Systems and methods for password-based connection.	Phoenix Technologies
US20010053889A1	2001	Catheter head for subcutaneous administration of an active substance.	Roche Diabetes Care
WO1998058693A1	1998	Subcutaneous infusion set.	Maersk Medical As
US5984894A	1997	Infuser.	Novo Nordisk As
FR2753236A1	1996	Pompe peristaltique miniature.	Conseilray Sa

Legenda:

1 Medingo Ltd- Adquirida em 2009 pela Roche Diagnostics.

2 Breg Inc.- Fusão em 2014 com a United Orthopedic Group. Manteve-se os nomes das companhias.

4.4.1.3 RT de tratamentos imunológicos.

O cluster azul claro, é composto por 2.376 nós e 2.1205 arestas e a alta conexão entre os nós fez com que nove patentes tenham alto valor de intermediação na rede geral da Roche, e dentre eles dois estão presentes na rota: o WO2006044908A2 e WO2012020006A2. O volume de conexões fez com que a distância percorrida pelos nós também fosse alta e sete nós tiveram alta excentricidade, como as patentes consideradas emergentes WO2018060301A1 e EP3409322A1. A rota identificada do cluster azul claro, apontou como tecnologias emergentes as mesmas patentes destacadas na rota de tratamentos para o sistema imunológico apresentada no setor. Porém o caminho identificado foi diferente em detrimento das citações de patentes disponíveis, o que gerou uma rota específica iniciada em 1995 de tratamentos imunológico para câncer (Figura 35) com 26 patentes, 28 arestas e 13 assignees (quadro 31).

A T-base é composta por três caminhos de desenvolvimento: o primeiro tem início por um método de ensaio para ativação do receptor da tirosina quinase para identificar e caracterizar potenciais agonistas (WO1995014930A1). Esse método levou a identificação de anticorpos monoclonais e novos compostos, que se ligam ao receptor do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) e inibe sua ligação para o tratamento de câncer (WO2002053596A2, WO2003100008A2 e WO2005005635A2), culminando no anticorpo específico que se liga ao IGF-I, sendo glicolisado a uma cadeia de açúcar Asn297, para tratamento de câncer pancreático ou de mama (WO2008077546A1). Já o segundo caminho tem métodos generalistas para avaliar as capacidades de ligação dos anticorpos (WO1994029351A2 e WO1999051642A1), e a utilização de anticorpos anti-CD-3, na patente WO1997044362A1, para uso como imunossuppressores com efeitos colaterais reduzidos. Agrupando essas aplicações tem se um anticorpo monoclonal da patente WO2006044908A2 útil para tratamento de câncer sólido ou linfoma não-Hodgkin. O terceiro caminho começa com uma tecnologia de ensaio de ativação

do receptor quinase (WO1995014930A1), que evolui para um anticorpo contra o receptor do fator de crescimento capaz de inibir a ligação da insulina (WO2005005635A2) (IGF-I e IGFII), que por sua vez é referenciado na patente WO2008077546A1 que apresenta uma nova ligação ao anticorpo ao receptor IGF-1 e glicosilada com uma cadeia de açúcar em uma proteína específica.

Das patentes presentes na T-base três foram realizadas em cooperação. A primeira ocorreu entre a Protein Design Lab e o Instituto Fred Hutchinson câncer, a segunda entre o Departamento de Saúde dos EUA, a universidade do Alabama e a Wisconsin Alumni Foundation e a terceira entre a Pfizer e a Abgenix. Parcerias envolvendo diferentes atores como empresas, universidades, institutos de pesquisa e governo podem trazer benefícios mútuos como acesso ao conhecimento e compartilhamento de riscos e custos que gera desenvolvimento tecnológico (Etzkowitz & Leydesdroff, 2000).

Passando para a T-elo, a patente WO2012020006A2, apresenta um novo anticorpo aglutinante de proteínas de ativação de fibroblastos, útil no tratamento de câncer de pulmão, que culminou no desenvolvimento tecnológico em duas vertentes. O primeiro caminho inicia com a moléculas ligantes antigénicas biespecíficas para tratamento de câncer (WO2013026831A2). Já na patente WO2014131694A1 há uma molécula de ativação do antígeno biespecíficos de célula T, em que uma fração é obrigatoriamente uma molécula Fab. Na sequência, em 2017, identificou-se a tecnologia emergente de anticorpos CD3 juntamente a um glicocorticoide para amenizar eventos adversos causados pelo CD3 (EP3409322A1). A segunda vertente inicia com a patente WO2013026833A1 que apresenta uma nova molécula de ligação ao antígeno biespecífico de ativação de células T.

Já a patente WO2014131711A1 acrescenta duas frações de moléculas Fab, útil para induzir a destruição de uma célula cancerígena, destinado para câncer de mama, gerando as duas tecnologias emergentes: WO2018114754A1 que tem enfoque em um anticorpo específico para retardar a progressão do câncer e a WO2018060301A1 uma combinação dupla de anticorpos para tratamentos de câncer de mama.

Observa-se que a estratégia de aquisição da Roche busca por conhecimento, a fim de aumentar sua capacidade de P&D, já que várias empresas adquiridas, se tornam unidades de negócio com autonomia para continuarem suas pesquisas e estabelecerem parcerias. Um desses exemplos é a Glycart Biotechnology, que foi fundada como uma em 2001 como spin-off do ETH Zurich e foi adquirida em 2005. As aquisições podem mudar a maneira pela qual as empresas utilizam seus recursos e capacidades existentes e pode impactar o crescimento orgânico futuro (Lockett, Wiklund, Davidsson, 2007), ou seja, utilizando-se das expertises das

empresas adquiridas, desenvolve-se novas ou aperfeiçoadas áreas de negócio, que com o passar do tempo, se tornam a expertise principal da empresa.

O estudo clínico da patente WO2018114754A1 se encontra em estágio I/II e é considerado uma droga órfã, medicamento voltado para tratamentos de doenças raras ou com poucos medicamentos no mercado (Integrity, 2019). Já a patente WO2018060301A1 se encontra em estágio pré-clínico desde 2018 e está sendo realizado em parceria com o Instituto de Oncologia Vall d'Hebron. Assim como as alianças para desenvolvimento de P&D são relevantes identificar parcerias para estudos clínicos pode facilitar o andamento do projeto.

Figura 35: RT de tratamentos imunológico para câncer.

Quadro 31: Patentes da RT de tratamentos imunológico para câncer.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2018060301A1	2017	Bispecific antibodies against CD3.	Hoffmann La Roche Hoffmann La Roche
WO2018114754A1	2017	Combination therapy with targeted 4-1BB (CD137) agonists.	Hoffmann La Roche Hoffmann La Roche
EP3409322A1	2017	Treatment method.	Hoffmann La Roche
WO2017055389A1	2016	Bispecific anti-CEAXCD3 T cell activating antigen binding molecules.	F Hoffmann-La Roche Ag Hoffmann-La Roche Inc
WO2016079076A1	2015	T cell activating bispecific antigen binding molecules against FolR1 and CD3.	Hoffmann La Roche Hoffmann La Roche
WO2014131694A1	2014	Bispecific t cell activating antigen binding molecules.	Roche Glycart Ag

WO2014131711A1	2014	Bispecific t cell activating antigen binding molecules.	Roche Glycart Ag
WO2013026833A1	2012	Bispecific t cell activating antigen binding molecules.	Roche Glycart Ag
WO2013026831A1	2012	Bispecific antigen binding molecules.	Roche Glycart Ag
WO2012020006A2	2011	Anti-FAP antibodies and methods of use.	Roche Glycart Ag
WO2011020783A2	2010	Targeted immunoconjugates.	Roche Glycart Ag
WO2009017823A2	2008	A fold-back diabody diphtheria toxin immunotoxin and methods of use.	Us Gov Health & Human Serv
WO2008077546A1	2007	Antibodies against insulin-like growth factor I receptor and uses thereof.	Hoffmann La Roche
WO2006100582A1	2006	Antigen binding molecules directed to MCSP and having increased Fc receptor binding affinity and effector function.	Glycart Biotechnology Ag (1)
WO2006044908A2	2005	Antibody formulations.	Genentech Inc (2)
US20040241817A1	2004	Fusion constructs and use of same to produce antibodies with increased Fc receptor binding affinity and effector function.	Glycart Biotechnology Ag
WO2005000349A2	2004	Passive immune therapy against malignant melanoma.	Biolife Science Forschungs Ung
WO2005005635A2	2004	Antibodies against insulin-like growth factor i receptor and uses thereof.	Hoffmann La Roche
WO2003100008A2	2003	Neutralizing human anti-IGFR Antibody.	Schering Corp (3)
WO2002053596A2	2001	Antibodies to insulin-like growth factor i receptor.	Pfizer Abgenix Inc (4)
WO1999051642A1	1999	Antibody variants and fragments thereof.	Genentech Inc
WO1998039363A2	1998	Immunotoxins and methods of inducing immune tolerance.	Us Health Univ. Alabama Res Found Wisconsin Alumni Res Found
WO1997044362A1	1997	Mutated nonactivating IgG2 domains and anti-CD3 antibodies incorporating the same.	Protein Design Labs Inc Hutchinson Fred Cancer Res
WO1994029351A2	1994	Antibodies.	Celltech Ltd (5)
WO1995014930A1	1994	Kinase receptor activation assay.	Genentech Inc

Legenda:

1 Glycart Biotechnology- Adquirida em 2005 pela Roche.

2 Genentech- Adquirida em 2009 pela Roche.

3 Schering Ag- Adquirida em 2006 pela Bayer.

4 Abgenix Inc.- Adquirida em 2006 pela Amgen.

5 Celltech- Fusão em 2004 com a UCB Pharma originou a UCB Celltech.

4.4.1.4 RT de métodos de diagnósticos: vírus e câncer.

O cluster amarelo é formado por 2.023 nós e 3.809 arestas e foi o único a gerar dois caminhos com abordagens voltadas para diagnósticos. Com início em 1989 a RT com enfoque para vírus (figura 36) é formada por 10 patentes, 10 arestas e quatro assignees (Quadro 32) enquanto a RT direcionada para câncer (Figura 37) teve início em 1993 e contém 15 patente, 18 arestas e nove assignees (Quadro 33).

A RT de métodos de diagnósticos para vírus, tem início com três patentes que tratam de novos derivados de pirazolo-pirimidina em que os análogos de oligonucleotídeos são úteis como sondas de hibridação de ácidos nucleicos (WO1990003370A1). Já na WO1999051775A1 há oligonucleotídeos úteis para reações de hibridação, detecção, amplificação e síntese de

ácidos nucleicos, utilizados no mapeamento de genes e na triagem de doenças. Por fim a patente DE19823454A1 apresenta a produção fotolitográfica de matrizes de oligonucleotídeos para fabricação de chips de DNA. Essas patentes convergem para a WO2002012263A1 cujos novos compostos de ligação a ácido nucleico, contém análogos de pirazolo-pirimidina e são úteis para reações de hibridação, como sondas de captura e para detecção ou quantificação de ácidos nucleicos em amostras utilizando marcadores fluorescentes. A partir dessa tecnologia originou-se três caminhos que levaram as tecnologias emergentes. O primeiro tem a patente US10059993B2 com um novo oligonucleotídeo que controla a detecção de múltiplos ácidos nucleicos alvo. Já no segundo a patente EP3299471A1 apresenta um método para determinar a quantidade de ácido nucleico de interesse há em uma amostra. Por fim, a T-emergente da patente WO2018069267A1 cuja composição realiza a análise da carga viral em uma amostra e em outra com carga viral de hepatite. Essa técnica é utilizada para detectar a presença de um DNA (viral e não viral) e assim verificar o estágio da doença e a eficiência de um tratamento (Puren, Gerlach, Weigl, Kelso & Domingo, 2010).

Com a exceção das três patentes mais antigas da rota, que foram depositadas pelas empresas Epoch Pharma, Epigenomics GmbH e Microprobe Corp, todas as demais são de titularidade do Grupo Roche, sete ao total, sendo que seis foram entre subsidiárias da empresa, indicando a necessidade de complementariedade de expertises nessa área. As parcerias entre subsidiárias são uma fonte de compartilhamento de conhecimentos adquiridos a partir da posição geográfica ou expertises de suas equipes de P&D (Belderbos, Lykogiannis & Veugelers, 2008; Ferraris, Santoro & Dezi, 2017).

Já a RT de métodos de diagnósticos para câncer inicia com a patente US5871908A (1993) que introduz um processo para a determinação de ácidos nucleicos amplificados *in vitro*, permitindo detectar, amplificar e quantificar DNA e RNA para diagnósticos de doenças. Após quase 10 anos surge um novo método com a capacidade de detectar e discriminar sequências de ácidos nucleicos. Investindo em novas técnicas, as patentes da T-base passaram a concentrar-se na detecção de tumores, a partir da presença do gene ou proteína do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) com mutação. As patentes da T-elo WO2012065705A1 e WO2013068103A1 consolidam as tecnologias da T-base e criam novos oligonucleotídeos, para inibir a tirosina quinase e detectar mutações em genes.

Por fim, a tecnologia emergente refere-se a um diagnóstico de câncer, que detecta mutações que são úteis para o prognóstico, bem como para prever a eficácia do tratamento de câncer (WO2016055380A1). Sendo assim, o paciente com câncer seria submetido ao melhor tratamento, de acordo com a mutação encontrada. Assim como ocorreu na rota para diagnóstico

de vírus, a Roche Diagnostic detém todas as tecnologias da T-elo e T-emergente, a partir de desenvolvimento interno. Na visão de Grigoriou e Rothaermel (2015), as empresas farmacêuticas que têm capacidade de combinar ativos advindos de parcerias passadas e/ou de aquisições, terão maior vantagem competitiva, desenvolvendo o P&D interno. Assim como observado na Roche, que adquiriu as empresas com patentes na T-base, Genentech e Chugai Pharma, e buscou desenvolver as tecnologias internamente, demonstrando que a empresa tem um portfólio tecnológico para diagnóstico amplo, e cresceu expertises a partir de aquisições (Corrini, 2004; Yoon & Lee, 2016).

Observa-se que com o aumento das pesquisas em engenharia genética, foi possível identificar a composição dos vírus e também as mutações dos genes humanos que causam câncer (Phan, 2014). Ambas as rotas, buscaram explorar novos diagnósticos, a fim de alcançar maior acurácia para os tratamentos, o que impacta na capacidade de sobrevivência dos pacientes.

Figura 36: RT de métodos de diagnósticos para vírus.

Figura 37: RT de métodos de diagnósticos para câncer.

Quadro 32: Patentes referentes a RT de métodos de diagnósticos para vírus.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2018069267A1	2017	Phi6 internal control compositions, devices & methods.	Roche Diagnostics Gmbh Hoffmann La Roche Roche Molecular Systems
EP3299471A1	2016	Methods for determining the amount of a nucleic acid of interest in an unprocessed sample.	Roche Diagnostics Gmbh Hoffmann La Roche
US10059993B2	2015	Oligonucleotides for controlling amplification of nucleic acids.	Roche Molecular Systems
WO2012013734A1	2011	Control nucleic acids for multiple parameters.	Hoffmann La Roche Roche Diagnostics Gmbh
WO2012013733A1	2011	Generic sample preparation.	Hoffmann La Roche Roche Diagnostics Gmbh
WO2012013732A1	2011	Generic PCR.	Hoffmann La Roche Roche Diagnostics Gmbh
WO2002012263A1	2001	Nucleic acid binding compounds containing pyrazolo[3,4-d]pyrimidine analogues of purin-2,6-diamine and their uses.	Roche Diagnostics Gmbh Hoffmann La Roche
WO1999051775A1	1999	Oligonucleotides containing pyrazolo[3,4-d]pyrimidines for hybridization and mismatch discrimination.	Epoch Pharmaceuticals Inc
DE19823454A1	1998	Photolithographic production of oligonucleotide array for manufacture of DNA chips.	Epigenomics Gmbh
WO1990003370A1	1989	Derivatives of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine.	Microprobe Corp

Quadro 33: Patentes da RT de métodos de diagnósticos para câncer.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2016055380A1	2015	Mutations in the epidermal growth factor receptor kinase domain.	Roche Diagnostics Gmbh Hoffmann La Roche Roche Molecular Systems
WO2014086707A1	2013	Novel mutations in the epidermal growth factor receptor kinase domain.	Roche Diagnostics Gmbh Hoffmann La Roche
WO2013068103A1	2012	Novel complex mutations in the epidermal growth factor receptor kinase domain.	Roche Diagnostics Gmbh Hoffmann La Roche
WO2012065705A1	2011	Novel complex mutation in the epidermal growth factor receptor kinase domain.	Roche Diagnostics Gmbh Hoffmann La Roche
WO2011131145A1	2011	Liquid chip for detecting EGFR gene mutations.	Guangzhou Surexam Bio Tech Co
US20100099110A1	2009	Allele-Specific Amplification.	Roche Molecular Systems
US7960118B2	2008	EGFR mutations.	Genentech Inc
US20100297615A1	2008	EGFR mutations.	Genentech Inc
EP2175016A1	2008	Anti-prominin-1 antibody having adcc activity or cdc activity.	Forerunner Pharma Res Co Ltd (1)
US20100143901A1	2008	Nuclease-Free Real-Time Detection of Nucleic Acids.	Roche Molecular Systems
US7294468B2	2005	Method to determine responsiveness of cancer to epidermal growth factor receptor targeting treatments.	Gen Hospital Corp Dana Farber Cancer Inst Inc
US20060147959A1	2005	Method to determine responsiveness of cancer to epidermal growth factor receptor targeting treatments.	Dana Farber Cancer Inst Inc
US20050272083A1	2005	EGFR mutations.	Genentech Inc
US6627402B2	2001	Method of detecting and discriminating between nucleic acid sequences.	Hope City R&D
US5871908A	1993	Process for the determination of in vitro amplified nucleic acids.	Evotec Biosystems Gmbh

Legenda:

1 Forerunner Pharma Res- Joint Venture da Chugai Pharma.

4.4.1.5 RT de mutação do câncer e terapias gênicas.

O cluster laranja é formado por 1.766 nós e 6.400 arestas, e apesar do grau médio de ligação de 3,624 a maioria dos nós não realizaram conexões, já que poucos nós tiveram muitas ligações, o que ajuda a gerar rotas mais curtas e com muitos nós na T-base. Assim a RT de mutação do câncer e terapias gênicas (Figura 38) é formada por 53 patentes, 52 arestas e 34 assignees (Quadro 34).

A RT inicia em 1968 com a patente US3720760A que apresenta um método para determinar a presença de imunoglobulinas *reagin* contra alguns alergênicos. Há novos processos e tecnologias direcionados principalmente para: processos para meio de culturas de células sem soro ou livres de proteínas (USRE30985E1, US4560655A e US4767704A); métodos para preparação de antígenos de superfície da hepatite B (EP73657A1); antibióticos antitumorais (US4970198A e US5606040A); novo fator VIII funcional recombinante ou derivado humano (US4965199A); produção de anticorpos xenogênicos e heterólogos (WO1991010741A1 e US5545806A); e tratamentos voltados para infecções como HIV (WO1991000360A1). Assim, apesar de inúmeros tratamentos para áreas distintas, sobressai a escolha por terapias gênicas.

Já a partir da T-elo as patentes desenvolveram tecnologias voltadas a identificar mutações específicas do câncer para melhorar as terapias gênicas. O surgimento de mutações nas tirosina-quinases após o tratamento de pacientes com câncer com terapia molecular-alvo representa um importante mecanismo de resistência adquirida aos medicamentos.

Logo as patentes da T-elo e T-emergente referem-se aos métodos de rastreio para ácidos nucleicos Smoothened (SMO) mutante isolado e proteínas relacionadas a resistência quimioterapêutica de tumores, a fim de detectar as mutações que são resistentes a medicamentos. Assim, é possível dar maior especificidade para cada gene a partir de pacientes com câncer que não tiveram sucesso com o tratamento de Vismodegib. Esse medicamento é resultado da parceria entre a Genentech e a Curis e foi aprovado pelo FDA em 2012 (Integrity, 2019). Porém as empresas mantem a parceria, desenvolvendo em cooperação as duas patentes mais recentes da rota, além da continuidade dos testes clínicos. Recentemente os estudos clínicos dessas empresas, identificou que leucotrienos representam um alvo terapêutico promissor para o tratamento de meduloblastoma, um câncer que começa no cerebelo e atinge principalmente crianças (Fang et. al. 2019).

Para grandes empresas a parceria com startups de biotecnologia é tida como uma estratégia de diversificação tecnológica (Vonortas & Zirulia, 2015) e aceleração do processo de descobertas de novos medicamentos (Coccia, 2014). Ao mesmo tempo, que pode ser vantajoso para a empresa nascente, que apesar de deter a tecnologia enfrenta barreiras, para desenvolver e difundir seus produtos (Coccia, 2018). Assim, por mais que a Roche já tenha adquirido muitas capacidades ao longo dos últimos anos, mantém relações que trouxeram resultados positivos para a empresa, enquanto a Curis, startup de biotecnologia localizada em Boston um dos principais ecossistemas de inovação em biotecnologia da atualidade, utiliza da estrutura mercadológica da Roche e pode dar continuidade no desenvolvimento de novas moléculas.

Figura 38: RT de mutação do câncer e terapias gênicas.

Quadro 34: Patentes da RT de mutação do câncer e terapias gênicas.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2017136558A1	2017	Mutant smoothened and methods of using the same.	Curis Inc Genentech Inc
WO2015120075A2	2015	Mutant smoothened and methods of using the same.	Genentech Inc Curis Inc
WO2011028950A1	2010	Mutant smoothened and methods of using the same.	Genentech Inc Hoffmann La Roche
US20060258841A1	2006	Pancreatic cancer associated antigen, antibody thereto, and diagnostic and treatment methods.	Univ. New York State

WO2004092219A2	2004	Alteration of FcRn binding affinities or serum half-lives of antibodies by mutagenesis.	Protein Design Labs Inc
US7078492B2	2003	Human antipneumococcal antibodies from non-human animals.	Abgenix Inc
US20030083299A1	2002	Non-invasive delivery of polypeptides through the blood-brain barrier.	Ferguson I. A.
EP1391213A1	2002	Compositions and methods for treating cancer using maytansinoid CD44 antibody immunoconjugates and chemotherapeutic agents.	Boehringer Ingelheim Int
WO1997033551A2	1997	Compositions and methods for the diagnosis, prevention, and treatment of neoplastic cell growth and proliferation.	Millennium Pharmaceuticals (1)
WO1998024893A2	1997	Transgenic mammals having human ig loci including plural VH and V kappa regions and antibodies produced therefrom.	Abgenix Inc
US5719262A	1996	Peptide nucleic acids having amino acid side chains.	Egholm; M. Nielsen; P. E. Berg; R. H.
US5585089A	1995	Humanized immunoglobulins.	Protein Design Labs Inc
US5536821A	1994	Aminoalkylphosphorothioamidate oligonucleotide derivatives.	Worcester Found Ex Biology
US5541306A	1994	Aminoalkylphosphotriester oligonucleotide derivatives.	Worcester Found Ex Biology
US6004940A	1994	Intracellular targeting of endogenous proteins.	Dana Farber Cancer Inst Inc
US5606040A	1993	Antitumor and antibacterial substituted disulfide derivatives prepared from compounds possessing a methyl-trithio group.	American Cyanamid Co (2)
US5403711A	1993	Nucleic acid hybridization and amplification method for detection of specific sequences in which a complementary labeled nucleic acid probe is cleaved.	Univ. Iowa Res Found
US5700922A	1993	PNA-DNA-PNA chimeric macromolecules.	Isis Pharmaceuticals Inc (3)
WO1993025673A1	1993	In vivo gene therapy with intron-free sequence of interest.	Univ. California
WO1994004690A1	1993	Bispecific immunoadhesins.	Genentech Inc
US5539082A	1993	Peptide nucleic acids.	Nielsen; Peter E Buchardt; Ole Egholm; Michael Berg; Rolf H
US5545806A	1992	Transgenic non-human animals for producing heterologous antibodies.	Genpharm Inc (4)
US5283187A	1991	Cell culture-containing tubular capsule produced by co-extrusion.	Univ. Brown Res Found
WO1991010741A1	1991	Generation of xenogeneic antibodies.	Cell Genesys Inc
WO1992000373A1	1991	Melanin production by transformed microorganisms.	Biosource Genetics Corp
US5569825A	1991	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies of various isotypes.	Genpharm Int
US5371241A	1991	Fluorescein labelled phosphoramidites.	Pharmacia P L Biochemicals Inc (5)
US5362852A	1991	Modified peptide derivatives conjugated at 2-hydroxyethylamine moieties.	Pfizer
WO1990013646A1	1990	Application of novel DNA fragments as a coding sequence for a signal peptide for the secretion of mature proteins by recombinant yeast, expression	Transgene As (6)

		cassettes, transformed yeasts and corresponding process for the preparation of proteins.	
EP402226A1	1990	Transformation vectors for yeast yarrowia.	Agronomique Inst Nat Rech
WO1991000360A1	1990	Bispecific reagents for aids therapy.	Medarex Inc (7)
US5122469A	1990	Method for culturing Chinese hamster ovary cells to improve production of recombinant proteins.	Genentech Inc
US5079233A	1989	N-acyl derivatives of the LL-E33288 antitumor antibiotics, composition and methods for using the same.	American Cyanamid Co
US5053394A	1989	Targeted forms of methyltrithio antitumor agents.	American Cyanamid Co
US5013556A	1989	Liposomes with enhanced circulation time.	Liposome Technology Inc
US4965199A	1987	Preparation of functional human factor VIII in mammalian cells using methotrexate based selection.	Genentech Inc
US4970198A	1987	Antitumor antibiotics (LL-E33288 complex).	American Cyanamid Co
EP244234A2	1987	Transformation of trichoderma.	Alko Ltd
US4892538A	1987	In vivo delivery of neurotransmitters by implanted, encapsulated cells.	Univ. Brown Res Found
WO1987000195A1	1986	Animal cell culture.	Celltech Ltd
EP183070A2	1985	Transformation of yeasts of the genus pichia.	Phillips Petroleum Co
US4657866A	1984	Serum-free, synthetic, completely chemically defined tissue culture media.	Kumar S.
DD266710A3	1983	Verfahren zur biotechnischen Herstellung van alkalischer Phosphatase.	Forschungszentrum Biotechnologie
US4767704A	1983	Protein-free culture médium.	Univ. Columbia
EP73657A1	1982	Preparation of hepatitis B surface antigen in yeast.	Genentech Inc
US4601978A	1982	Mammalian metallothionein promoter system.	Univ. California
US4560655A	1982	Serum-free cell culture medium and process for making same.	Immunex Corp (8)
USRE30985E1	1981	Serum-free cell culture media.	Cartaya O. A.
US3720760A	1968	Method for determining the presence of reagin-immunoglobulins(reagin-ig)directed against certain allergens,in aqueous samples.	Pharmacia Ab (9)

Legendas:

- 1 Millennium Pharma- Adquirida em 2008 pela Takeda.
- 2 American Cyanamid – Fusão em 1994 com American Home Prod originou a Wyeth.
- 3 Isis Pharma- Alterou o nome em 2015 para Ionis Pharma.
- 4 GenPharma- Adquirida em 1997 pela Medarex Inc.
- 5 Fusão em 1995 com a Upjohn, criando a Pharmacia & Upjohn.
- 6 Transgene- Faz parte de um conglomerado de empresas de biotecnologia, nomeado de Instituto Mérieux, no qual é a empresa majoritária.
- 7 Medarex Inc- Adquirida em 2009 pela Bristol Myers Squibb.
- 8 Immunex Corp- Adquirida em 2002 pela Amgen.
- 9 Pharmacia AB- Fusão em 1995 com a Upjohn para formar a Pharmacia & Upjohn.

4.4.1.6 RT de anticorpos monoclonais e a tecnologia emergente para tratamento do câncer de mama.

O cluster rosa é formado por 1.535 nós e 5.976 arestas, cujos nós com maior valor de intermediação WO2013055874A2 e WO2004008099A2 estão presentes na RT de anticorpos monoclonais (Figura 39) composto de 16 patentes, 22 arestas e cinco assignees (Quadro 35).

Apesar de ter poucas patentes, observa-se bastante relação de citação entre elas e por se tratar de uma tecnologia recente teve início em 1994.

A T-base é composta por quatro patentes que abordam sobre tratamentos para câncer utilizando anticorpos monoclonais para os receptores do fator de crescimento HER-2 (p185neu), em específico o receptor ErbB2, sendo que a patente WO1999031140A1 oferece o tratamento de anticorpo com a complementação de um agente quimioterápico.

Pode-se considerar que a T-base é formada pelos precursores dos anticorpos monoclonais: Genentech, Amgen e a Universidade da Pensilvânia. A Genentech foi criada em 1976 e é considerada a precursora da biotecnologia industrial. A Amgen, também tem seu portfólio voltado para a biotecnologia, foi criada em 1980, sobreviveu ao mercado de fusões e aquisições do setor farmacêutico, e atualmente figura entre os 10 maiores faturamentos do setor. Já a universidade da Pensilvânia é reconhecida por sua capacidade de gerar biotecnologia voltada para tratamentos de câncer e doenças genéticas raras.

As patentes da T-elo dão continuidade aos estudos de anticorpos monoclonais voltados para o ErbB2, sendo que a patente WO2001015730A1 discorre sobre o tratamento e as dosagens necessárias do anticorpo anti-ErbB2. No intuito de uma maior eficácia dos tratamentos já propostos, propõem-se um ensaio de detecção de gene para melhorar a probabilidade de uma resposta eficaz (WO2001089566A1) e um método para identificar os tumores responsivos a uma terapia de câncer anti-ErbB2 (WO2004008099A2). Assim, a patente WO2010108127A1 apresenta um anticorpo multiespecífico para o tratamento de câncer de mama e colorretal, que levou ao desenvolvimento de dois métodos: o primeiro para a descoberta de múltiplos eventos mutacionais somáticos no receptor ERBB3 que fornece agentes de detecção de câncer gástricos e de cólon (WO2013081645A2) e o segundo para diagnosticar carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, com base na detecção de superexpressão de NRG1 e VPS33B em amostra de tecido (WO2013148315A1). Por se tratar de descobertas genéticas não houve detecção de estudos clínicos, porém as patentes contribuíram para o banco de dados genômicos. Há uma mudança no alvo da patente WO2011103242A1 cujo anticorpo é antagonista de neuregulina, uma proteína que faz parte do grupo do fator de crescimento epidérmico, que continuou a ser desenvolvido na patente WO2013025853A1 para o tratamento de câncer de pulmão de células não-pequenas, cujo teste clínico não teve atualizações desde 2013. Por fim, na T-elo a patente WO2013055874A2 aborda sobre a administração combinada de pertuzumabe, trastuzumabe e o quimioterápico docetaxel, para trazer a extensão da sobrevida livre de progressão, em uma população de pacientes com câncer de mama positivo para o receptor HER-2 por pelo menos seis meses.

Por fim, na T-emergente, há o método para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo, em que é realizada uma administração neoadjuvante de pertuzumabe e trastuzumabe seguida de quimioterapia à base de antraciclina (WO2018085513A1). Identificou-se um estudo clínico em fase III relacionado à patente, sob execução da Roche e da Chugai Pharmaceutical, que conta com participação direta da Genentech, já que em setembro foi informado um novo avanço do tratamento por meio de *press release* (Integrity, 2019).

O câncer de mama HER2 positivo ocorre quando há mais células do que o normal e ele tende a crescer e se disseminar mais rapidamente do que outros tipos. A principal terapia em mercado é o trastuzumabe, comercializado pela Genentech, cuja patente expirou em 2019. Já o Pertuzumabe, é uma tecnologia mais recente da Genentech, indicada para uso em combinação com o trastuzumabe, a fim de aumentar a sobrevida dos pacientes e evitar a reincidência do câncer. Todos esses desdobramentos tecnológicos, transformou a Roche especialista em tratamento de câncer com enfoque em HER2+, que se originaram das aquisições das empresas de biotecnologia, dentre elas a Genentech e a Chugai.

Figura 39: RT de anticorpos monoclonais

Quadro 35: Patentes relacionadas à anticorpos monoclonais.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2018085513A1	2017	Treatment of HER2-positive breast cancer.	Genentech Inc Hoffmann La Roche
WO2013148315A1	2013	Diagnosis and treatments relating to HER3 inhibitors.	Genentech Inc Hoffmann La Roche
WO2013025853A1	2012	Neuregulin antibodies and uses thereof.	Genentech Inc Hoffmann La Roche
WO2013055874A2	2012	Uses for and article of manufacture including HER2 dimerization inhibitor pertuzumab.	Genentech Inc Hoffmann La Roche Roche Products Ltd
WO2013081645A2	2012	ErbB3 mutations in câncer.	Genentech Inc Hoffmann La Roche
WO2011103242A1	2011	Neuregulin antagonists and use thereof in treating cancer.	Genentech Inc Univ. Leland Stanford Jr
WO2010108127A1	2010	Bispecific anti-her antibodies.	Genentech Inc
WO2004008099A2	2003	Methods for identifying tumors that are responsive to treatment with anti-ErbB2 antibodies.	Genentech Inc Hoffmann La Roche
WO2001089566A1	2001	Gene detection assay for improving the likelihood of an effective response to an ErbB antagonist cancer therapy.	Genentech Inc
WO2001000245A2	2000	Humanized anti-ErbB2 antibodies and treatment with anti-ErbB2 antibodies.	Genentech Inc
WO2001000238A1	2000	Treating prostate cancer with anti-ErbB2 antibodies.	Genentech Inc Sloan Kettering Inst Cancer
WO2001015730A1	2000	Dosages for treatment with anti-ErbB2 antibodies.	Genentech Inc
WO1999031140A1	1998	Treatment with anti-ErbB2 antibodies.	Genentech Inc
WO1997020858A1	1996	Apoptosis induced by monoclonal antibody anti-HER2.	Amgen Inc
US5677171A	1994	Monoclonal antibodies directed to the HER2 receptor.	Genentech Inc
US5705157A	1994	Methods of treating cancerous cells with anti-receptor antibodies.	Univ. Pennsylvania

4.4.1.7 RT de diagnósticos preditivos para câncer.

O cluster azul escuro é formado por 1.393 nós e 2.638 arestas, a rota originada já foi identificada, na rede geral, porém nesta apresentação detalhou-se um pouco mais o caminho percorrido, tendo início em 1980. Apesar de três nós terem se destacado com alta excentricidade, nenhum deles está presente na RT de diagnósticos preditivos para câncer (

Figura 40), que contêm 24 patentes, 23 arestas e 17 assignees (Quadro 36).

A T-base é formada por 16 patentes que tratam sobre tecnologias voltadas a métodos de detecção, localização e terapia de tumores usando anticorpos ou fragmentos radiomarcados (US4331647A e WO1996017958A1), sendo esses métodos envolvendo ou não a digoxigenina, considerado um marcador imunológico para ensaios biológicos (US4469797A e US5198537A). Há ainda as moléculas de ácido nucleico imunoestimuladoras para tratar leucemias e doenças infecciosas ou alérgicas (US6429199B1 e US6207646B1), além dos métodos para estimular o sistema imunológico (US6218371B1, US6406705B1 e US6339068B1). Por fim, tem-se três patentes voltadas para identificar métodos e materiais que auxiliam no transporte de composições (US20040057958A1, US20050012182A1 e WO2005001889A2).

Nas patentes da T-elo WO2008063378A2 e WO2012003476A2 apresentam ensaios de diagnósticos multiplexados para alvos em amostras que entram em contato com ligações específicas de conjugados com haptenos. A patente final da T-elo, apresenta à amplificação da atuação de metetos de quinona, composta base mecanicista de muitos medicamentos anticâncer fenólicos.

Por fim, as patentes da T-emergente, apresentam métodos para identificação de células imunológicas no tecido de tumor positivo PD-L1 (WO2017085307A1), um método de fluxo de trabalho diagnóstico preditivo para tumores, a partir da seleção de agentes terapêuticos para câncer ou tumor, excisando regiões com ferramenta de dissecação automatizada, detectando mutações preditivas (WO2017132276A1). Por fim, o método e sistemas para pontuar biomarcadores de matriz extracelular em amostras de tumor (WO2018055014A1).

A partir da T-elo os depósitos têm domínio da Ventana Medical System, empresa fundada por um professor universitário americano, com escopo voltado para medicina personalizada, análises de imagem e patologia digital, adquirida em 2008 pela Roche. Observa-se que o escopo da empresa, é complementar ao direcionamento tecnológico que a Roche desenvolveu nos últimos anos. A constante criação de startups de biotecnologia, com alta expertise em determinados insumos, auxilia na dinamicidade do setor, já que muitas vezes essas empresas não têm estrutura organizacional para atuar no mercado, mas detém o conhecimento disruptivo buscados pelas empresas multinacionais (Rossi, Tarba, Raviv, 2013).

Figura 40: RT de diagnósticos preditivos para câncer.

Quadro 36: As patentes de diagnóstico preditivo para câncer.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2017132276A1	2017	Predictive diagnostic workflow for tumors using automated dissection, next generation sequencing, and automated slide stainers.	Ventana Med Syst Inc (1)
WO2018055014A1	2017	Methods and systems for scoring extracellular matrix biomarkers in tumor samples.	Ventana Med Syst Inc Hoffmann La Roche
WO2017085307A1	2016	Methods of identifying immune cells in PD-L1 positive tumor tissue.	Ventana Med Syst Inc Hoffmann-La Roche Ag
WO2015124703A1	2015	Quinone methide analog signal amplification.	Ventana Med Syst Inc Hoffmann La Roche
WO2014139980A1	2014	Proximity assay for in situ detection of targets.	Ventana Med Syst Inc Hoffmann La Roche
WO2012003476A2	2011	Hapten conjugates for target detection.	Ventana Med Syst Inc
WO2008063378A2	2007	Haptens, hapten conjugates, compositions thereof and method for their preparation and use	Ventana Med Syst Inc
WO2005001889A2	2004	Alloyed semiconductor quantum dots and concentration-gradient alloyed quantum dots, series comprising the same and methods related thereto.	Advanced Res & Tech Inst
US20050012182A1	2004	Alloy type semiconductor nanocrystals and method for preparing the same.	Samsung Electronics Co Ltd
US20040057958A1	2003	Immunogenicity-enhancing carriers and compositions thereof and methods of using the same.	Coon M E Waggoner D W

US6406705B1	1999	Use of nucleic acids containing unmethylated CpG dinucleotide as an adjuvant.	Univ. Iowa Coley Pharm Gmbh (2) Ottawa Health Research Inst
US6218371B1	1999	Methods and products for stimulating the immune system using immunotherapeutic oligonucleotides and cytokines.	Univ. Iowa
US6429199B1	1998	Immunostimulatory nucleic acid molecules for activating dendritic cells.	Univ. Iowa
US6339068B1	1998	Vectors and methods for immunization or therapeutic protocols.	Univ. Iowa Ottawa Health Research Inst Coley Pharm Gmbh
US6207646B1	1996	Immunostimulatory nucleic acid molecules.	Univ. Iowa Coley Pharm Group Inc US Health
US5800988A	1995	Immunoglobulins devoid of light chains.	Univ. Bruxelles
WO1996017958A1	1995	Comparative fluorescence hybridization to nucleic acid arrays.	Univ. California Medical Res Council
US5143854A	1990	Large scale photolithographic solid phase synthesis of polypeptides and receptor binding screening thereof.	Affymax Tech Nv (3)
US5198537A	1989	Digoxigenin derivatives and use thereof.	Boehringer Mannheim Gmbh
US4675189A	1985	Microencapsulation of water soluble active polypeptides.	Syntex Inc (4)
US4677191A	1985	Copolymer and method for producing the same.	Wada Pure Chemical Ind Takeda Chemical Industries Ltd
US4469797A	1982	Digoxigenin immunogens, antibodies, labeled conjugates, and related derivatives.	Miles Lab
US4331647A	1980	Tumor localization and therapy with labeled antibody fragments specific to tumor-associated markers.	Goldenberg M. D.

Legenda:

1 Ventana Medical System- Adquirida em 2008 pela Roche.

2 Coley Pharma- Adquirida em 2007 pela Pfizer.

3 Affymax Tech Nv- Adquirida em 1995 pela Glaxo Group.

4 Syntex- Adquirida em 1995 pela Glaxo Group.

4.4.1.8 RT de métodos de produção e novos anticorpos monoclonais.

O cluster verde escuro é formado por 1313 nós e 4171 arestas, cujos nós com maior centralidade se encontram na rota e também são os responsáveis pela intermediação do conhecimento. A RT de anticorpos monoclonais (Figura 41) é formada por 17 patentes, 17 arestas e sete assignees (Quadro 37).

A rota já inicia com tecnologias voltadas para anticorpos, como recombinantes e métodos para sua produção, usadas no tratamento da doença de Alzheimer (WO1989001975A1), anticorpos com transportador carregado ligado à porção de carboidrato, com ligação de base reduzida de Schiff (US5057313A), anticorpo quimérico (WO1992019759A1). Há ainda derivados de porfirina (US5156840A), composições

imunogênicas (US20010019715A1) e processos para produção de polipeptídios (WO2003046162A2).

Entrando na fase T-elo, a patente WO2007142325A1 trata de um agente terapêutico ou preventivo de dermatite atópica ou crônica, reumatismo ou osteoartrite com antagonista da NR10. Já as patentes WO2009125825A1 e WO2011122011A2 abordam sobre novas moléculas de ligação ao antígeno, preferencialmente anticorpo, com domínio de ligação ao receptor da região cristalizável do fragmento neonatal humano (Fc) (FcRn). Por fim, apresenta-se o método para produção de heteromulímero de polipeptídio na composição de tratamento para o câncer.

Por fim, na T-emergente foram identificadas cinco patentes: três descrevem métodos e duas apresentam novos anticorpos. Referente a métodos tem-se a WO2016159213A1 identifica um método para produção de hetero-oligômero de polipeptídio fornecendo homozigotos de polipeptídios que compreendem a região constante da cadeia pesada e atividade de ligação ao antígeno e realizando a incubação. Em seguida, a patente WO2017086419A1 traz um método para aumentar a resposta imunológica humoral, e a WO2017086367A1 discorre sobre uma terapia de combinação usando molécula de ligação de antígenos de células t contra células que tem função imunossupressora. Já com relação aos novos anticorpos ambos são biespecíficos sendo que na patente WO2017159287A1 um domínio se liga ao glupican-3 e o outro se liga a uma célula T, já na WO2017110980A1 é voltada para o fator IX de coagulação sanguínea modificado e /ou ativado e fator X de coagulação sanguínea, útil no tratamento de distúrbios hemorrágicos. Com relação aos estudos clínicos, identificou-se que apenas as tecnologias relacionadas às patentes WO2017086367A1 e WO2017159287A1 se encontram em testes clínicos.

A partir da T-elo todas as patentes foram depositadas pela Chugai Pharma mesmo após a aquisição pela Roche em 2014. A Chugai é uma empresa farmacêutica japonesa, cuja aquisição permitiu a Roche explorar não só os desenvolvimentos tecnológicos, mas também conhecimentos específicos do mercado, as alianças estratégicas locais e acelerar os processos de aprendizado que ajudam as empresas adaptar-se ao contexto local (Meyer, Wright & Pruthi, 2009), principalmente o setor farmacêutico que necessita se adaptar a legislações nacionais.

Figura 41: RT de anticorpos monoclonais.

Quadro 37: Patentes referentes a RT de anticorpos monoclonais.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2017159287A1	2017	Cell injury inducing therapeutic drug for use in cancer therapy.	Chugai Pharma Co Ltd (1)
WO2016159213A1	2016	Method for producing polypeptide hetero-oligomer.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2017086419A1	2016	Method for enhancing humoral immune response.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2017086367A1	2016	Combination therapy using t cell redirection antigen binding molecule against cell having immunosuppressing function.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2017110980A1	2016	Antibody having enhanced activity, and method for modifying same.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2015046467A1	2014	Method for producing polypeptide heteromultimer.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2013002362A1	2012	Heterodimerized polypeptide.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2011122011A2	2011	Antigen-binding molecules that promote antigen clearance.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2009125825A1	2009	Antigen-binding molecule capable of binding to two or more antigen molecules repeatedly.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2007142325A1	2007	Preventive or remedy for inflammatory disease.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2005005636A1	2004	IgM production by transformed cell and method of quantifying the same.	Chugai Pharma Co Ltd
WO2003046162A2	2002	Process for the production of polypeptides in mammalian cell cultures.	Polymun Scient Immunbio Forsch
US20010019715A1	2001	Synergistic composition and methods for treating neoplastic or cancerous growths and for restoring or boosting hematopoiesis.	Idec Pharma Corp

WO1992019759A1	1992	Reconstituted human antibody against human interleukin 6 receptor.	Chugai Pharma Co Ltd
US5156840A	1989	Amine-containing porphyrin derivatives.	Cytogen Corp (2)
US5057313A	1988	Diagnostic and therapeutic antibody conjugates.	Molecular Medicine Center
WO1989001975A1	1988	Recombinant antibodies and methods for their production.	Celltech Ltd

Legenda:

1 Chugai Pharma- Adquirida em 2014 pela Roche.

2 Cytogen- Adquirida em 2008 pela EUSA Pharma (3).

3 EUSA Pharma- Adquirida em 2012 pela Jazz Pharmaceutical.

4.4.1.9 RT de anticorpos e terapias combinatórias.

O cluster vermelho é formado por 908 nós e 1704 arestas e apesar da baixa conexão entre os nós, teve a patente WO2007031875A2 entre as mais centrais da rede geral, mantendo a posição de intermediação na rota, já que direciona para os três direcionamentos tecnológicos emergentes. A RT de anticorpos (Figura 42) é formada por 22 patentes 23 arestas e 11 assignees (Quadro 38)

A T-base inicia com a US4093621A única patente da rota da era fármaco-química com o processo de preparação do heterocíclico cianoguanidinas e tioureias útil para inibição da secreção de ácido gástrico. Salvo essa exceção, as patentes estão direcionadas para métodos, formulações ou novos anticorpos. Para novas formulações e métodos de produção há o desenvolvimento de células hospedeiras utilizadas para produção de anticarcinoma a partir da glicosilação (WO1999054342A1 e WO2001031045A1), formulações para estabilização (WO1998056418A1), variações e métodos de Fc otimizados para diagnosticar e tratar câncer, inflamações ou doenças cardiovasculares (US20040132101A1) e construções de fusão e seu uso para produzir anticorpos com afinidade de ligação e recepção de receptores Fc aumentadas (WO2004065540A2). Já para novos anticorpos, tem-se os alterados recombinante (US5225539A e US20030003097A1), o anti-CD20 quimérico, útil no tratamento de linfoma não-Hodgkin e doença autoimune (US20020128448A1), o anticorpo humanizado, útil para modular a expressão de gp39 ou a sua integração com o CD40 (US20030175269A1) e por fim o anticorpo específico para FcγRIIB e seus métodos de uso (US20040185045A1).

Já na T-elo a patente WO2005044859A2 apresenta novas moléculas de ligação de antígenos com aumento de afinidade de ligação para prevenir ou tratar distúrbios proliferáveis das células B. Na WO2007031875A2 a nova molécula de ligação ao antígeno modificada tem atividade de sinalização celular alterada. A partir dessa tecnologia há a criação de três caminhos para as tecnologias emergentes. O primeiro trata de anticorpos anti-CDP1 humanizados (WO2011023389A1 e WO2011023390A1) e culmina na tecnologia emergente da patente

WO2015082446A1 de um tratamento de câncer usando um anticorpo anti-CDCP1 e um taxano para o tratamento de câncer. Já o segundo caminho a WO2012080389A1 apresenta uma terapia de combinação de um anticorpo CD20 afucosilado com um inibidor MDM2, para tratamento de leucemia e a tecnologia emergente da WO2016188935A1 mantém a combinação proposta, mas com inibidor de linfoma de células B. Por fim o terceiro caminho inicia com a patente WO2014108484A2 que trata a terapia de combinação de anticorpos anti-HER3 para câncer de pulmão e mama e finaliza com a patente emergente, WO2017102789A1 cuja terapia combina anticorpos ANTI-HER3 e ANTI-HER2 no tratamento de câncer de mama.

A partir de 2005 as patentes passam a ter o domínio da Glycart Biotechnology e que mesmo após sua aquisição em 2005 manteve-se como titular das tecnologias desenvolvidas até 2010, quando as subsidiárias da Roche suíça e americana assumem as áreas de desenvolvimento. É comum que as empresas adquirentes, assumam projetos de P&D das empresas após a aquisição, e isso demonstra uma alta capacidade de gerenciar o conhecimento dentro das filiais (Schuhmacher, Gassmann & Hinder, 2016).

Com relação aos estudos clínicos, identificou-se que a tecnologia da patente WO2015082446A1, está em fase pré-clínica e que após um período sem atualizações, a empresa Roche voltou a registrar resultados identificados da terapia. Já a tecnologia da patente WO2016188935A1 já está em fase III e o estudo vem sendo conduzido em parceria com a Mayo Clinic. O fracasso de estudos clínicos, não depende apenas da robustez tecnológica, mas também a falta de recursos, a insuficiência de conhecimentos e cuidados no desenho dos ensaios, a prazos excessivamente ambiciosos e a estudos insuficientes (Alisson, 2012). Isso faz com que muitas empresas busquem por parceiros para auxilia-los a conduzir os testes clínicos, principalmente hospitais, pois em geral são organizações que seguem protocolos pré-estabelecidos e tem maior facilidade de alcançar a amostra necessária para cada fase do estudo (Johnson et. al., 2014). Por fim, a tecnologia da patente WO2017102789A1 já é continuidade de uma linha de desenvolvimento da Roche para câncer de mama, por essa razão a empresa já tem um medicamento aprovado no mercado, mas com as novas perspectivas, voltou a atualizar o estudo clínico com novas informações.

Figura 42: RT de anticorpos.

Quadro 38: Patentes da RT de anticorpos.

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2016188935A1	2016	Combination therapy of an anti CD20 antibody with a Bcl-2 inhibitor and a mdm2 inhibitor.	F Hoffmann-La Roche Ag Hoffmann-La Roche Inc
WO2017102789A1	2016	Combination therapy of anti-HER3 antibodies and anti-HER2 antibodies.	F Hoffmann-La Roche Ag Hoffmann-La Roche Inc
WO2014108484A2	2014	Combination therapy of anti-HER3 antibodies.	Hoffmann La Roche Hoffmann La Roche
WO2015082446A1	2014	Treatment of cancer using an anti-CDCP1 antibody and a taxane.	Hoffmann La Roche Hoffmann La Roche
WO2012080389A1	2011	Combination therapy of an afucosylated CD20 antibody with a MDM2 inhibitor.	Roche Glycart Ag
WO2011023390A1	2010	Antibodies against CDCP1 for the treatment of cancer.	Hoffmann La Roche
WO2011023389A1	2010	Humanized anti-CDCP1 antibodies.	Roche Glycart Ag
WO2007031875A2	2006	Modified antigen binding molecules with altered cell signaling activity.	Glycart Biotechnology Ag
WO2004065540A2	2004	Fusion constructs and use of same to produce antibodies with increased fc receptor binding affinity and effector function.	Glycart Biotechnology Ag
WO2005044859A2	2004	Antigen binding molecules with increased fc receptor binding affinity and effector function	Glycart Biotechnology Ag
US20040185045A1	2003	FcgammaRIIB-specific antibodies and methods of use thereof.	Macrogenics Inc

US20040132101A1	2003	Optimized Fc variants and methods for their generation.	Xencor Inc
US20030175269A1	2002	Humanized antibodies to human gp39, compositions containing and therapeutic use thereof.	Idec Pharma Corp (1)
US20030003097A1	2002	Recombinant antibodies coexpressed with GnTIII.	Idec Pharma Corp
US20020128448A1	2001	Variant IgG3 Rituxan and therapeutic use thereof.	Idec Pharma Corp
WO2001029242A2	2000	Post-translational modification of recombinant proteins produced in plants.	Monsanto Co (2)
WO2001031045A1	2000	Mammalian-type glycosylation in plants.	Stichting D. L. Bakker H. A. Bosch H. JA.
WO1999054342A1	1999	Glycosylation engineering of antibodies for improving antibody-dependent cellular cytotoxicity.	Umana P. Jean M. J. Bailey J. E.
WO1998056418A1	1998	Stabilized antibody formulation.	Genentech Inc
US5225539A	1991	Recombinant altered antibodies and methods of making altered antibodies.	Medical Res Council
US4093621A	1976	Process for preparing heterocyclicalkylthioalkyl-N-cyanoguanidines and thioureas.	Smith Kline French Lab (3)

Legenda:

1 Idec Pharma- Fusão em 2003 com a Biogen e renomeada como Biogen Idec.

2 Monsanto- Adquirida em 2018 pela Bayer.

3 Smith Kline French Lab- Fusão em 1982 com a Beckman Instruments. Renomeada Smithkline Beckman.

4.4.1.10 RT de conjugados de oligonucleotídeos.

A rede do cluster marrom é formada por 557 nós e 1224 arestas, sendo que os nós mais centrais da rede são os identificados na T-elo da rota, que também se destacam na métrica de centralidade da rota. A RT de conjugados de oligonucleotídeos (Figura 43) é formada por 18 patentes, 17 arestas e 9 assignees (Quadro 39).

A T-base tem início com a patente WO1998016540A1 com ativadores de acoplamento melhorados para a síntese de oligonucleotídeos, sendo que há outras patentes que exploram os oligonucleotídeos (WO2001025248A2, WO2000066604A2 e WO2002094250A2). Porém há ainda patentes voltadas para moléculas do complexo de histocompatibilidade principal úteis para manipulação de células T específicas de antígenos (WO1999014236A1), método para a síntese de análogos de ácidos nucleicos bloqueados (*Locked Nucleic Acid* – LNA) com purina (WO2002028875A2), sendo que o ácido nucleico também é explorado na patente WO2003070969A2 a fim de diminuir a expressão do gene BCL2 para tratamento e diagnóstico de câncer ou doença autoimune.

Na T-elo, há continuidade no desenvolvimento de composição de oligonucleotídeo, sendo que na patente WO2005061710A1 é voltado para o tratamento de câncer como linfoma, carcinoma retal ou de cólon. Já na patente WO2007112754A2 o novo oligonucleotídeo é utilizado para distúrbios associados à superexpressão do microRNA para câncer ou diabetes. E na patente que leva às tecnologias emergentes o conjugado é utilizado para doença ou distúrbio metabólico.

A fusão da Pantceo e Cureon formou a Santaris, empresa que domina as tecnologias da T-elo, demonstrando o processo de fusão e aquisição pode ser benéfica para empresas nascentes, como uma forma de agrupar conhecimentos e manter-se no mercado (Lange & Wagner, 2019) . Esse domínio chamou a atenção da Roche que acabou adquirindo a empresa, e passou a dominar as patentes da T-emergente. Dentre as filiais da Roche presentes na rota, destaca-se a Roche Innovation Center Copenhagen criado pela empresa para desenvolver medicamentos direcionados a RNA, explorando a plataforma proprietária de LNA.

Por fim na T-emergente as patentes continuam abordando compostos de oligonucleotídeos, com exceção da patente WO2017178656A1 cujo composto baseado em acetilgalactosamina é utilizado incorporação em biomoléculas para tratar infecção hepática viral, hiperglicemia, obesidade, resistência à insulina, porfiria, câncer de fígado e anemia. A patente WO2017157899A1 trata o novo conjugado oligonucleotídeo anti-sentido que visa o receptor de asialoglicoproteína útil para restauração da resposta imune contra vírus e parasitas. Já o WO2018220034A1 os oligonucleotídeos anti-sentido são utilizados para modular a expressão do ácido nucléico HtrA serina peptidase 1, útil para tratar ou prevenir doenças, p. degeneração macular A, doença de Parkinson, a doença de Alzheimer, a distrofia muscular de Duchenne e a artrite. Essa tecnologia foi a única a ter teste biológico identificado. Por fim, o WO2018215391A1 traz um processo para conjugados de oligonucleotídeos de cluster N-acetil galactosamina (GalNAc).

Figura 43: RT de conjugados de oligonucleotídeos.

Quadro 39: Patentes de conjugados de oligonucleotídeos

Número de publicação	Data de aplicação	Título	Titular (Assignee)
WO2018215391A1	2018	Process for galnac oligonucleotide conjugates.	Hoffmann La Roche Hoffmann La Roche
WO2018220034A1	2018	Antisense oligonucleotides for modulating HTRA1 expression.	Hoffmann La Roche Hoffmann La Roche
WO2017157899A1	2017	Oligonucleotides for reduction of PD-L1 expression.	F Hoffmann-La Roche Ag Hoffmann-La Roche Inc Roche Innovation Ct Copenhagen As
WO2017178656A1	2017	Trityl-mono-GalNAc compounds and their use.	Roche Innovation Ct Copenhagen As
WO2014076195A1	2013	Oligonucleotide conjugates.	Santaris Pharma As (1)
WO2009043353A2	2008	Micromirs.	Santaris Pharma As
WO2007112754A2	2007	Pharmaceutical composition.	Santaris Pharma As
WO2005061710A1	2004	Oligomeric compounds for the modulation of Bcl-2.	Santaris Pharma As
WO2003070969A2	2003	RNA interference mediated inhibition of BCL2 gene expression using short interfering nucleic acid (siNA).	Sirna Therapeutics Inc (2)
WO2002094250A2	2002	Therapeutic uses of LNA-modified oligonucleotides in infectious diseases.	Cureon As (3)
WO2003006475A2	2002	Method for preparation OF LNA phosphoramidites.	Cureon As
WO2002028875A2	2001	Improved synthesis of purine locked nucleic acid analogues.	Cureon As
WO2000056748A1	2000	Xylo-LNA analogues.	Exiqon As (4)

WO2000056746A2	2000	Improved synthesis of [2.2.1]bicyclo nucleosides.	Exiqon As
WO2000066604A2	2000	L-ribo-LNA analogues	Exiqon As
WO2001025248A2	2000	Design of high affinity RNase H recruiting oligonucleotide	Exiqon As
WO1999014236A1	1998	Recombinant MHC molecules useful for manipulation of antigen-specific t-cells	Burrows G. G. Vandenbark A. A.
WO1998016540A1	1997	Improved coupling activators for oligonucleotide synthesis	Nexstar Pharmaceuticals Inc (5)

Legenda:

1 Santaris Pharma- Adquirida em 2014 pela Roche.

2 Sirna Therapeutics- Adquirida em 2006 pela Merck.

3 Cureon As- Subsidiária da Exiqon, que foi incorporada pela Panteco para formar a Santaris Pharma em 2003.

4 Exiqon As- Aquisição em 2016 pela Qiagen.

5 Nexstar Pharmaceutical- Aquisição em 1999 pela Gilead Science.

4.4.2 Discussão dos Resultados da Roche

O quadro 40 apresenta uma síntese dos resultados extraídos das RTs da Roche. A primeira coluna apresenta o tema das RTs, a segunda traz um panorama geral a respeito da estratégia utilizada pela empresa para desenvolvimento das patentes, variando desde tecnologia proprietária, aquisições, fusões e cooperação. Em seguida destacam-se as tecnologias emergentes identificadas, a associação com a existência de estudos clínicos, a sua respectiva fase e o ano de depósito. Por fim, qual a estratégia adotada pela Roche para alcançar a expertise na temática tratada pela T-emergente.

As RTs da Roche estão voltadas para métodos de diagnósticos de doenças e tratamentos imunológicos com enfoque em anticorpos monoclonais, o principal alvo das pesquisas é o câncer. Ao longo dos últimos 20 anos a Roche tem adquirido empresas ao redor do mundo com expertises para complementar seu portfólio de patentes e conhecimento, como nos casos das titulares das T-emergentes: Genentec, Chugai Pharma e Ventana Medical System. Essas empresas se tornaram unidades de negócio com autonomia para manter e dar continuidade para seus projetos.

De acordo com Miozzo, DiVito e Desyllas (2016) quando as empresas adquiridas detêm conhecimentos complementares aos da empresa adquirente os resultados de P&D são mais expressivos ao longo do tempo, já que há um acréscimo nas competências tecnológicas. A Genentech foi adquirida em 2009 e é conhecida por ter sido a precursora da biotecnologia e por ter criado o antineoplásico Trastuzumab, que além de ser o principal medicamento para o câncer de mama é utilizado em combinação com novos medicamentos, tanto da Roche como de outras empresas, como a Pfizer. No momento de sua aquisição a empresa já havia adquirido maturidade tecnológica e fixado parcerias que se conservam ativas até os dias atuais. Há corporações que optam por manterem as adquiridas em atuação, principalmente se estas podem

trazer ativos relevantes como: parcerias e tecnologias já desenvolvidas. Muitas vezes esse aspecto facilita no processo de adaptação pós aquisição (Bettinazzi & Zollo, 2017).

Outro aspecto que influencia a decisão de aquisição é ter maior acesso a mercados alvo mais fechados e facilidade em questões regulatórias (Schweizer, 2009). Nesse sentido, a empresa japonesa Chugai Pharma foi mantida como unidade de negócio, desenvolvendo parcerias com outras empresas japonesas, facilitando o acesso ao mercado consumidor e agentes regulatórios da saúde, por conta da proximidade geográfica e cultural, acrescentando assim, novos ativos para a Roche em anticorpos monoclonais (Basso, Kannebley Jr. & Porto, 2017).

A convergência do conhecimento de outros setores industriais com o farmacêutico geraram novas descobertas, como tem ocorrido com as tecnologias de diagnóstico e precisão médica (Mazzucato & Dosi, 2006; Caviggioli, 2016). Esse é o caso da Ventana Medical System, adquirida em 2008 que desenvolveu um portfólio de produtos em oito áreas diferentes voltados para diagnósticos, além de ter adquirido uma empresa voltada para a produção de anticorpos monoclonais, o que intensificou sua expertise. Com o uso de tecnologias de big data é possível sequenciar genomas humanos para entender as vias biológicas e a variação genômica de, por exemplo, tumores, que levaram à medicina personalizada oferecendo diferentes esquemas terapêuticos com base nos biomarcadores de um paciente (Galetsi & Katsaliaki, 2018).

Dentre as T-emergentes ainda houve a parceria entre a Roche e a Curtis, que já havia estabelecido parcerias com a Genentech em outros projetos, o que favoreceu a conexão com a matriz da empresa. Para Ower-Smith e Powell (2004) quando as empresas estabelecem cooperações a localização e os aspectos institucionais são relevantes. Quanto a localização o parceiro tem a capacidade de acessar os conhecimentos locais, e quanto mais forte o ecossistema for, como o de Boston, mais relevantes serão as contribuições do parceiro. Já com relação aos aspectos institucionais, se os parceiros têm estruturas similares mais fácil será o estabelecimento da parceria, o que faz da Genentech uma unidade de negócio mediadora entre a grande empresa com procedimentos complexos e outras startups.

Quadro 40: Resumo das informações referentes as RTs da Roche.

<i>ROTA TECNOLÓGICA</i>	<i>ESTRATÉGIAS DE P&D UTILIZADAS NAS PATENTES DA EMPRESA</i>	<i>TEMA TRATADO NAS T-EMERGENTES</i>	<i>FASE ESTUDO CLÍNICO</i>	<i>ANO T-EMERGENTE</i>	<i>ESTRATÉGIAS DE P&D UTILIZADAS NAS T-EMERGENTES</i>

BIOSSENSORES PARA DIAGNÓSTICOS (ROSA)	Intra-Cooperação; P&D Interno; Aquisição;	Método para compensar, corrigir ou minimizar as resistências não compensadas no biosensor.	-	2017	Intra-cooperação
DISPOSITIVOS DE ADMINISTRAÇÃO DE FLUIDOS MEDICAMENTOSOS (VERDE CLARO)	Intra-Cooperação; Aquisição; P&D Interno;	Dispositivo para supervisionar o fluxo de medicamento para quimioterapia.	-	2017 2017 2017	Intra-cooperação
TRATAMENTOS IMUNOLÓGICOS PARA CÂNCER (AZUL CLARO)	Intra-Cooperação; P&D Interno; Aquisição;	Anticorpos para tratamento de câncer de mama e diminuição dos efeitos colaterais do CD3.	Fase I/II Pré-clínico	2017 2017 2017	Intra-cooperação P&D Interno
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA VÍRUS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA CÂNCER (AMARELO)	P&D Interno; Aquisição; Intra-cooperação;	Diagnóstico de mutações de câncer. Diagnóstico para carga viral de hepatite.	Pesquisa genética	2015 2017	Intra-cooperação; P&D Interno
MUTAÇÃO DO CÂNCER E TERAPIAS GÊNICAS. (LARANJA)	Cooperação; Intra-cooperação Aquisição.	Métodos de rastreio para SMO relacionados a resistência quimioterapêutica de tumores.	Fase I/II	2017	Cooperação
ANTICORPOS MONOCLONAIS (ROSA)	Intra-cooperação; Aquisição.	Método para o tratamento do câncer de mama HER2 positivo com terapias combinatórias.	Fase III	2017	Intra-cooperação
DIAGNÓSTICOS PREDITIVOS PARA CÂNCER (AZUL ESCURO)	Intra-cooperação Aquisição;	Método e sistemas para pontuar biomarcadores de matriz extracelular em amostras de tumor.	-	2017 2017 2016	Aquisição
TRATAMENTOS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS (VERDE ESCURO)	Aquisição	Patentes que descrevem métodos e apresentam novos anticorpos monoclonais	Fase I/II	2017 2016	Aquisição
ANTICORPOS E TERAPIAS COMBINATÓRIAS (VERMELHO)	P&D Interno; Aquisição; Intra-cooperação	Terapia que combina anticorpos ANTI-HER3 e ANTI-HER2 para câncer de pulmão e mama	Pré-clínico Fase III	2016 2016 2014	Intra-cooperação

CONJUGADOS DE OLIGONUCLEOTÍDEOS (MARROM)	P&D Interno; Aquisição; Intra-cooperação;	Conjugados utilizados no tratamento de: infecções, vírus e parasitas; neuropatias.	Teste Biológico	2018 2017	Intra-cooperação
---	---	--	-----------------	--------------	------------------

4.5 Novartis

A Novartis é uma empresa suíça formada a partir da fusão das empresas Ciba Geigy e Sandoz em 1996. Nos últimos três anos figura entre os três maiores faturamentos do setor farmacêutico, atingindo em 2018 U\$ 43.481 bilhões, além de ser uma das empresas que mais investe em P&D, com cerca de 18% sob o faturamento anual. Neste mesmo período, a empresa vem passando por uma reestruturação dos seus negócios e áreas tecnológicas prioritárias, com a venda da unidade de negócios de vacinas para a GSK em 2018 e realizou a cisão da filial Alcon em 2019 (Novartis, 2019).

Desde 1997 a empresa realizou teve 8.271 depósitos, dos quais 6.072 INPADOCs ainda estão sob proteção. Esses INPADOCs representam 66.427 depósitos de patentes com uma média de 11 autoridades patentárias protegidas por cada INPADOC. Do total de patentes apenas 344 não indicavam outros mercados de proteção, demonstrando alta preocupação da empresa em proteger suas tecnologias em diversos países de interesse. A Tabela 20 traz os 15 principais países de cobertura destas tecnologias. Observa-se que a Novartis solicita o PCT em 91% das patentes depositadas, a fim de assegurar mais tempo para dar entrada com o pedido de proteção em outros países. Mais uma vez os Estados Unidos é um dos principais países alvo da proteção, seguido da União Europeia e Japão demonstrando a estratégia de garantir o direito sob as tecnologias em países com habilidades tecnológicas para produção e com mercado consumidor abrangente. Dentre os países que preenchem esses requisitos tem-se o Brasil que conta com empresas farmacêuticas que atuam na produção de medicamentos genéricos com capacidade de produção e comercialização, além de empresas de base biotecnológicas que buscam aproveitar essa nova tendência do setor farmacêutico para crescer em face ao amplo mercado consumidor impulsionado pelo Sistema Único de saúde (SUS) (Tigre, Nascimento & Costa, 2016).

Tabela 20: Países de Depósito.

Países de depósito	Quantidade de tecnologias protegidas depositada no país	Índice de cobertura de mercado (%)
1. PCTs	5.498	91%
2. EUA	5.440	90%
3. EU	4.980	82%
4. Japão	4.096	68%
5. Canadá	3.990	66%
6. Austrália	3.839	63%
7. China	3.530	58%
8. Brasil	2.570	42%
9. Coreia do Sul	2.335	38%

10. México	2.298	38%
11. Espanha	2.194	36%
12. Rússia	1.659	27%
13. Áustria	1.508	25%
14. Taiwan	1.500	25%
15. Alemanha	1.413	23%

O volume de depósitos de INPADOCS demonstra uma tendência de crescimento, assim como a identificada pelo setor, porém observa-se que o volume de patentes tem diminuído, assim como a aprovação de novas moléculas, o que aumenta os custos de P&D (Mah, Singh & Smith, 2013). Este cenário, faz com que algumas empresas revejam suas estratégias para desenvolvimento de novos produtos e processos.

Observa-se no Gráfico 5 que houve uma maior variação no número de depósitos por ano, sendo que entre 2005 e 2006 houve um aumento de 81 INPADOCS. Esse aspecto não foi observado no setor e nas outras empresas analisadas, que geralmente apresentaram pouca variação de um ano para outro.

Gráfico 5: INPADOCS por ano de depósito.

Os dados dos IPCs estavam presentes em 5.778 INPADOCS com uma média de 4,82 IPCs por patente. Dentre as áreas tecnológicas que concentram as tecnologias desenvolvidas pela Novartis destacam-se os agentes antineoplásicos, que correspondem a 11% das patentes,

seguido de métodos ou dispositivos para cirurgia dos olhos, preparações medicinais com formas físicas especiais e fármacos não previstos (todas com 5%). A Novartis tradicionalmente é reconhecida por sua área de pesquisa em oftalmologia, advinda da subsidiária Ciba-Geigy Vision e Alcon, porém com o advento e o sucesso dos tratamentos oncológicos da empresa, observa-se o crescimento para tratamentos de câncer (Quadro 41).

Quadro 41: Áreas Tecnológicas mais relevantes.

IPCs	Quant. nas patentes	Cobertura dos IPCs nas patentes	Descrição
A61P003500	609	11%	Agentes antineoplásicos;
A61F0009007	317	5%	Métodos ou dispositivos para cirurgia dos olhos;
A61K000900	280	5%	Preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais;
A61P004300	262	5%	Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos A61P;
A61P002900	224	4%	Agentes analgésicos não-centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios;
A61K004506	211	4%	Misturas de ingredientes ativos sem caracterização química, p. ex. compostos antiflogísticos e cardiológicos;
A61K000920	198	3%	Supositórios; ou similares; Bases para supositórios ou similares;
A61F000216	197	3%	Lentes intraoculares;
A61K0039395	197	3%	Anticorpos; Imunoglobulinas; Imunosoro, p. ex. soro antilinfócito;
A61K0031506	188	3%	Pirimidinas; Pirimidinas hidrogenadas, não-condensadas e contendo anéis heterocíclicos adicionais;
A61K003900	187	3%	Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos;
A61K003800	184	3%	Preparações medicinais contendo peptídeos;
C07D047104	181	3%	Compostos heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio como únicos heteroátomos do anel no sistema condensado, pelo menos um anel sendo um anel de seis membros com um átomo de nitrogênio, não previsto nos grupos C07D 451/00-C07D 463/00: Sistemas condensados em orto;
B29D001100	170	3%	Produção de elementos de óptica, p. ex. lentes ou prismas
C07D040114	167	3%	Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais heteroanéis tendo átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel, pelo menos um dos anéis sendo de um de seis membros com apenas um átomo de nitrogênio, contendo três ou mais heteroanéis.

4.5.1 ANÁLISE DAS ROTAS TECNOLÓGICAS DA NOVARTIS

Para a construção da rede geral de citação desta empresa, da qual originam-se as RT, utilizou-se as 5.900 patentes que continham as citações realizadas. Ao todo foram encontradas 99.364 citações e isso representam uma média de 16,84 por patentes. Esse conjunto de dados gerou uma rede com 42.268 nós e 99.363 arestas, cuja média de ligações é de 2,351 (Tabela 21: Métricas de Rede Geral da Novartis.). Embora a média seja baixa, destaca-se que a mesma é impactada tanto por patentes mais recentes, as quais em geral começam a receber citações por

volta do terceiro ano após seu depósito, quanto por patentes sem indicação de suas citações porque as mesmas não fazem parte da rede da Novartis.

O valor da modularidade de 0,90 indica que há grupos distintos na rede e mesmo que haja uma nova avaliação nos clusters ocorrerão pequenas variações. Essa métrica é inversamente proporcional ao coeficiente médio de clusterização, que obteve um valor baixo, pois a chance de um nó pertencer ao mesmo grupo é pequeno, pois faltam conexões entre eles, assim como indica o valor nulo da densidade. Por fim, o comprimento médio do caminho também é baixo, indicando que qualquer nó pode se ligar a outros com apenas mais uma ligação. Esses resultados aliados as informações de diâmetro alto e densidade nula indicam que há patentes na rede que desempenham o papel de intermediador do conhecimento contido nas tecnologias desenvolvidas pela Novartis. Assim, a rede de citações é caracterizada como pouco densa, com cluster bem distintos que podem representar desenvolvimentos tecnológicos em diferentes áreas, já que não apresentam conexões entre si, o que favorece ao diâmetro da rede ser longo.

Tabela 21: Métricas de Rede Geral da Novartis.

Nós	42.268
Arestas	99.363
Grau Médio	2,351
Grau Ponderado	2,351
Diâmetro da Rede	9
Densidade da Rede	0*
Modularidade	0,904
Quantidade de Clusters	1.262
Coeficiente Médio de Clusterização	0,02
Comprimento Médio do Caminho	1,789

* O valor da densidade é tão baixo que não apresenta valores acima de três casas decimais após a vírgula.

As Tabela 22 e Tabela 23 exploram a importância de alguns nós para a conectividade da rede, o fluxo e caminhos da evolução do conhecimento na rede. Apresentam as informações referentes ao cluster que os nós pertencem, a excentricidade, a centralidade de intermediação o grau e os graus de entrada e de saída. A

Tabela 22 apresenta os nós mais relevantes a partir da centralidade de intermediação, enquanto a

Tabela 23 apresenta os nós de acordo com a alta excentricidade.

Com relação aos nós com alta centralidade de intermediação destacam-se principalmente os presentes no cluster verde claro, indicando que este agrupa patentes que são centrais para o portfólio da Novartis, já que foram acessadas por outras patentes que também tem ligações relevantes com outros nós, além disso, a não existência dessas patentes afetaria a

evolução das tecnologias. Os valores de grau são relevantes, pois eles indicam a capacidade de dispersão e agrupamento de conhecimento tecnológico que essas patentes tiveram. Quanto menos conexões e menor a relação entre os valores de grau de entrada e grau de saída, menor o valor da centralidade de intermediação. Por fim observa-se que patentes com alta intermediação nunca terão valores de excentricidade máximos ou mínimos, pois afetam a capacidade de conexão dos nós.

Tabela 22: Métricas dos principais nós de acordo com a Centralidade de Intermediação.

Número de Publicação	Cluster	Excentricidade	Centralidade de Intermediação	Grau de Entrada	Grau de Saída	Grau
WO2009111337A1	Verde Claro	3	6.206,598	25	74	99
WO2006122806A2	Rosa	2	4.344,083	83	26	109
WO2007084786A1	Verde Claro	5	4.070,083	53	25	78
WO2011005799A2	Verde Claro	4	4.065,635	23	54	77
WO2015142675A2	Amarelo	3	4.027,783	19	316	335
WO2011008974A2	Verde Claro	4	3.902,448	9	125	134
WO2016061142A1	Amarelo	5	2.245	2	430	432
WO2005028444A1	Cinza	4	2.047,5	2	9	11
WO2007024945A1	Vermelho	2	1.701,833	12	102	114
US7387759B2	Laranja	2	1.695,5	53	10	63
WO2012031140A1	Verde Claro	3	1.634,664	10	66	76
US6719929B2	Laranja	1	1.560	24	23	47
WO2004080464A1	Cinza	3	1.411,5	1	10	11
WO2013006842A2	Verde Claro	4	1.402,685	3	99	102
WO2011024072A2	Verde Claro	2	1.270,047	4	124	128

Com relação a excentricidade, observa-se que os nós do cluster amarelo detém os valores mais altos. No entanto ao visualizar o diâmetro desse cluster (Tabela 24) observa-se uma diminuição de caminhos necessários entre as ligações dos nós, o que indica que as tecnologias patenteadas presentes nesse cluster são mais heterogêneas, pois realizaram muitas conexões com patentes não tão relacionadas a elas. Já no cluster verde claro, mantém-se o comprimento da rede, o que indica que o cluster agrupa patentes com maior especificidade tecnológica. O que ambos os clusters tem em comum é o fato de serem apostas da empresa, já que há constante evolução nessas áreas de tecnologia e, portanto, contínuo depósito de patentes. Observa-se que quanto maior a excentricidade, menor será o grau de entrada, já que nenhuma citação foi realizada e também será menor a centralidade de intermediação. Assim se essas tecnologias estiverem nas serão consideradas emergentes.

Tabela 23: Métricas dos principais nós de acordo com a Excentricidade.

Número de Publicação	Cluster	Excentricidade	Centralidade de Intermediação	Grau de Entrada	Grau de Saída	Grau
WO2018096402A1	Amarelo	9	0	0	18	18
WO2016185443A1	Amarelo	8	75	1	17	18
WO2017050218A1	Amarelo	8	0	0	5	5
US9359400B2	Verde Claro	8	0	0	41	41
WO2013064567A1	Amarelo	8	0	0	3	3

WO2013009564A1	Verde Claro	8	0	0	74	74
WO2014095771A1	Verde Claro	8	0	0	44	44
WO2015121795A1	Amarelo	8	0	0	23	23
WO2013068568A1	Verde Claro	8	0	0	35	35
WO2007054820A2	Verde Claro	7	421,1643	6	34	40
WO2012110953A1	Marrom	7	148	1	6	7
WO2012148846A1	Amarelo	7	137,1667	2	21	23
WO2015148379A1	Amarelo	7	130	1	59	60
WO2008084411A2	Verde Claro	7	105	4	2	6
WO2014028566A1	Amarelo	7	3	1	3	4

Portanto, as métricas de centralidade de intermediação e excentricidade indicam nós que podem ser mais relevantes para o desenvolvimento tecnológico, pois foram centrais para a evolução de determinada tecnologia, e ou evidenciam as etapas evolutivas, a partir dos caminhos mais extensos.

Da rede geral de citações da Novartis (Figura 44) com os clusters em destaque foram extraídas as 10 RTs, que indicam algumas apostas tecnológicas da empresa e o caminho evolutivo do conhecimento. O destaque dos clusters seguiu os critérios estabelecidos na metodologia: tamanho e centralidade de intermediação dos nós. Esses clusters juntos representam 34,28% dos nós presentes na rede e 55,09% das arestas.

Figura 44: Rede geral da Novartis.

Tabela 24: Dados gerais dos clusters.

	Nós		Arestas		Grau Médio	Diâmetro	Comprimento médio do caminho
	Quant.	%	Quant.	%			
Cluster Roxo	2.644	6,26	11.650	11,72	4,406	4	1,267
Cluster Verde claro	2.438	5,77	10.337	10,4	4,24	8	2,32
Cluster Azul claro	1.730	4,09	2.959	2,98	1,71	4	1,373
Cluster Amarelo	1.711	4,05	9.048	9,11	5,288	4	1,495
Cluster Laranja	1.577	3,73	4.635	4,66	2,939	4	1,759
Cluster Rosa	1.350	3,19	7.258	7,3	5,376	5	1,626
Cluster Azul escuro	1.107	2,62	3.841	3,87	3,47	3	1,089
Cluster Verde escuro	753	1,78	936	0,94	1,243	3	1,096
Cluster Vermelho	648	1,53	1.610	1,62	2,485	4	1,771
Cluster Marrom	530	1,25	683	0,69	1,289	4	1,595
Totalidade dos Clusters	14.488	34,28	54.735	55,09			

4.5.1.1 RT de antagonista da miostatina.

O cluster roxo é formado por 2.644 patentes e 11.650 arestas. Apesar da intensidade de arestas no cluster, isso não se refletiu na rota e também não favoreceu à indicação de um nó com maior centralidade de intermediação na rede geral. O nó mais central desta rede é o

WO2010125003A1 que também se destacou como nó central da RT de antagonista da miostatina (Figura 45) composta por 45 patentes e 45 arestas e 15 assignees (Quadro 42).

A T-base é constituída de 39 tecnologias e inicia com a patente US4816567 (1983) da preparação de imunoglobulinas recombinantes úteis como um análogo aos anticorpos. Posteriormente, na década de 1990 apresentou-se um método para isolar sequências de codificação de anticorpos, ou de fragmentos de DNA (US5427908A) que permitiram o desenvolvimento de 20 patentes de anticorpos transgênicos não-humanos. Houve também a criação de métodos para produzir pares de ligação específicas por expressão recombinante (US5969108A, US5403484A e US6172197B1). Há ainda a produção de anti-auto-anticorpos úteis para o tratamento de doenças autoimunes (US5885793A, US6521404B1, US6544731B1, US6521404B1 e US654473B1).

Nota-se que existe um caminho secundário na T-base, cujas patentes utilizam peptídeos do fator de crescimento semelhantes a insulina para o tratamento de distúrbios neurológicos e musculares, que culminam na patente WO2007146689A2 cujo novo polipeptídeo compreende uma proteína precursora do fator de crescimento-1, semelhante à insulina humana.

Analisando a T-Elo identificou-se que a patente WO2010125003A1 agrupa as tecnologias da T-base em um novo anticorpo terapêutico do receptor anti-activina tipo IIB útil para doenças musculoesqueléticas, doença ou insuficiência renal aguda ou crônica e miosite. Essa tecnologia gera dois caminhos: o primeiro aborda um método para tratar distúrbios metabólicos ou musculares a partir de uma ligação de anticorpo ao ActRIIB que aumenta o tecido adiposo marrom sem aumentar os níveis de glóbulos vermelhos (WO2013006437A1), já o segundo trata de um antagonista da miostatina para tratamento de miosite (WO2015022658A2). Por sua vez, esses caminhos levam às duas tecnologias emergentes e também à patente WO2016092439A1 que trata a sarcopenia relacionada à idade, a partir do antagonista de miostatina.

Por fim, as T-emergentes utilizam compostos antagonistas de miostatina voltados para outros tratamentos não abordados na T-elo. A patente WO2018116201A1 protege antagonistas da miostatina para o tratamento da obesidade e condições relacionadas, como diabetes tipo II, resistência à insulina e intolerância à glicose. Enquanto a patente WO2019003104A1 utiliza o antagonista do receptor ActRII para o tratamento de incontinência urinária. As patentes emergentes dão subsídio para o estudo clínico que se encontra em fase II para tratamento de diabetes tipo 2, desenvolvido em parceria com a MorphoSys, empresa de biotecnologia. Houve estudos clínicos para sarcopenia e atrofia muscular, mas foram descontinuados após alcançarem

a fase II. Destaca-se que os estudos clínicos de fase II apresentam a maior taxa de insucesso, visto que nesta etapa os estudos clínicos passam a ser ainda mais rigorosos, e se as taxas de sucesso não forem suficientes as empresas preferem interrompe-lo e voltar para o desenvolvimento de bancada (Hay, Thomas, Craighead, Economides & Rosenthal, 2014).

A Novartis desenvolveu todas as tecnologias desde a fase T-elo de forma proprietária, além de não haver sido identificada nenhuma fusão ou aquisição envolvendo a empresa na rota. Isso indica que internamente a empresa tem expertises para o desenvolvimento da tecnologia antagonista de miostatina voltada para o tratamento de diabetes. Por outro lado, no estudo clínico a empresa fez em parceria com a Morphosys especializada em anticorpos terapêuticos.

Com o advento da inovação aberta, a cooperação como uma estratégia para o desenvolvimento de P&D se tornou cada vez mais utilizada na busca da redução de custos e riscos e aumento da possibilidade de acesso a novas expertises (Shin, Han, Marhold & Kang, 2017). As alianças de P&D não substituem a necessidade das empresas executarem atividades internas de pesquisa e desenvolvimento (Martínez & Narula, 2018), assim, segue importante que alguns desenvolvimentos tecnológicos sejam realizados internamente, tornando-se mais um ativo estratégico para as empresas.

Figura 45: RT de antagonistas da miostatina.

Quadro 42: Patentes presentes na RT de antagonistas da miostatina.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2019003104A1	2018	Methods for preventing and treating urinary incontinence.	Novartis Ag.
WO2018116201A1	2017	Myostatin, activin or activin receptor antagonists for use in treating obesity and related conditions.	Novartis Ag.
WO2016092439A1	2015	Myostatin or activin antagonists for the treatment of sarcopenia.	Novartis Ag.
WO2015022658A2	2014	Methods of treating sporadic inclusion body myositis.	Novartis Ag.
WO2013006437A1	2012	Method for treating metabolic disorders.	Novartis Ag.
WO2010125003A1	2010	Compositions and methods for increasing muscle growth.	Novartis Ag.
WO2007146689A2	2007	Stabilized insulin-like growth factor polypeptides.	Novartis Ag. Novartis Pharma GmbH.
WO2006074390A2	2006	IGF-I fusion polypeptides and therapeutics uses thereof.	Regeneron Pharma
WO2006097682A1	2006	Mechano growth factor peptides and their use.	UCL Biomedica Plc. Univ Illinois
WO2002043478A2	2001	Transgenic transchromosomal rodents for making human antibodies.	Medarex Inc. (1)
US6555313B1	2000	Production of anti-self-antibodies from antibody segment repertoires and displayed on phage.	Medical Res. Council Cambridge Antibody Tech. (2)

US6582915B1	2000	Production of anti-self-bodies from antibody segment repertoires and displayed on phage.	Medical Res. Council Cambridge Antibody Tech.
WO2001014424A2	2000	Human CTLA-4 antibodies and their uses.	Medarex Inc.
WO2001036483A1	2000	Use of the insulin-like-growth factor i isoform MGF for the treatment of neurological disorders.	Univ. London
WO1999045962A1	1999	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int. (3)
US6544731B1	1998	Production of anti-self-antibodies from antibody segment repertoires and displayed on phage.	Medical Res. Council Cambridge Antibody Tech.
US6521404B1	1998	Production of anti-self-antibodies from antibody segment repertoires and displayed on phage.	Medical Res. Council Cambridge Antibody Tech.
US5874299A	1997	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
WO1998024884A1	1997	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
WO1997033997A1	1997	Method of treating muscular disorders.	UCL Medical School
US6150584A	1996	Human antibodies derived from immunized xenomice.	Abgenix Inc. (4)
WO1997013852A1	1996	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
US5698767A	1995	Human immune system in non-human animal.	Lidak Pharma (5)
US6114598A	1995	Generation of xenogeneic antibodies.	Abgenix Inc.
US6075181A	1995	Human antibodies derived from immunized xenomice.	Abgenix Inc.
US5580717A	1995	Recombinant library screening methods.	Affymax Tech. Nv. (6)
US6172197B1	1995	Methods for producing members of specific binding pairs.	Medical Res. Council Cambridge Antibody Tech.
US5770429A	1995	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
US5545807A	1994	Production of antibodies from transgenic animals.	Babraham Inst. Medical Res. Council
US5885793A	1994	Production of anti-self-antibodies from antibody segment repertoires and displayed on phage.	Medical Res. Council Cambridge Antibody Tech.
US5877397A	1994	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies of various isotypes.	Genpharm Int.
US5625126A	1994	Transgenic non-human animals for producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
WO1994025585A1	1994	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
US5476996A	1993	Human immune system in non-human animal.	Lidak Pharma
US5403484A	1993	Viruses expressing chimeric binding proteins.	Protein Eng. Corp (7)
US5969108A	1993	Methods for producing members of specific binding pairs.	Medical Res. Council Cambridge Antibody Tech.
US5661016A	1993	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies of various isotypes.	Genpharm Int.
US5814318A	1993	Transgenic non-human animals for producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.

WO1993012227A1	1992	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
US5545806A	1992	Ransgenic non-human animals for producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
US5633425A	1992	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies.	Genpharm Int.
US5223409A	1991	Directed evolution of novel binding proteins.	Protein Eng. Corp.
US5569825A	1991	Transgenic non-human animals capable of producing heterologous antibodies of various isotypes.	Genpharm Int.
US5427908A	1990	Recombinant library screening methods.	Affymax Tech. Nv.
US4816567A	1983	Recombinant immunoglobulin preparations.	Genentech Inc. (8)

Legenda:

1 Medarex- Adquirida em 2009 pela Bristol Myers Squibb.

2 Cambridge Antibody Tech- Adquirida em 2006 pela AstraZeneca.

3 Genpharma- Adquirida em 1996 pela Wyeth.

4 Abgenix Inc.- Adquirida em 2005 pela Amgen.

5 Lidak Pharmaceuticals- Mudou o nome em 1998 para Avair Pharma.

6 Affymax- Adquiria em 1995 pela GSK.

7 Protein Eng- Fusão em 1995 com a Biotage, formando a Dyax Corp, sendo adquirida em 2015 pela Shire Pharma.

8 Genentech- Adquirida em 2009 pela Roche.

4.5.1.2 RT de edição de genes de bactérias até o CRISPR.

O cluster verde, claro é formado por 2.438 patentes e 10.338 arestas. Seus nós estão altamente relacionados com a intermediação das citações na rede total da Novartis, já que nove nós se destacaram entre os 15 mais centrais da rede. Dentre esses, WO2009111337A1 e WO2011005799A2 se encontram na RT de edição de genes de bactérias até culminar no desenvolvimento de CRISPR (Figura 46), formada por 33 nós, 39 arestas e 24 assignees (Quadro 43). A tecnologia emergente desta rota também está presente na RT de Zika vírus identificado na análise do setor, porém o caminho para identificá-la não foi o mesmo sendo possível explorar com maior detalhamento a formação deste desenvolvimento tecnológico.

A T-base dessa RT é formada por 20 patentes, que de maneira geral tratam de polipeptídeos voltados para tratamento de infecções causadas pela *Neisseria*. Há dois gêneros mais conhecidos, o primeiro, o *gonorrhoeae*, que atinge anualmente 106 milhões de indivíduos e para o qual não existe vacina, enquanto o segundo, a *meningitidis*, pode causar a sepse e a meningite, e apesar de várias vacinas se encontrarem no mercado, ainda são encontradas vulnerabilidades na sua eficácia (Weyand, 2017).

Passando para a T-elo a patente WO2001052885A1 mantém as pesquisas para *Neisseria meningitidis* com enfoque para vacinas para o sorogrupo B, alvo que até 2013 não apresentava um método de prevenção eficaz em termos de segurança para os pacientes (Bianchi, Fantoni & Prugnola, 2015), ou seja, a Novartis detém a tecnologia para esta vacina. Passados 10 anos, a patente WO2011005799A2 apresenta moléculas de RNA autorreplicavas utilizadas para prevenção de doenças infecciosas, indução de resposta imune ou vacinação de um

indivíduo. Essa tecnologia desencadeou outras quatro patentes que protegem a administração de RNA para diferentes tipos de célula (WO2012006372A1), a capacidade de imunização de grandes mamíferos com baixas doses de RNA (WO2012006369A2), nova partícula similar a um virião (partícula viral) para melhorar a resposta imune contra vírus e bactérias (WO2012006376A2) e lipossomos lipídicos em vacinas para entrega de RNA, aumentando a resposta imune de animais (WO2012006378A1). Assim, as patentes subsequentes também visam a entrega do RNA, enquanto a última patente da T-elo WO2014140211A1, volta-se para o processo de purificação do RNA envolvendo as etapas de: filtro de fluxo tangencial, cromatografia de hidroxapatita e/ou cromatografia de fluxo de núcleo.

Por fim, a T-emergente apresenta novas moléculas de RNA guia compreendendo repetições palindrômicas curtas para o tratamento de doenças hemoglobinopatia, como a talassemia beta (WO2017115268A1). Essa doença genética exige que o paciente faça tratamento contínuo ao longo da vida, que ocorre por meio de transfusão de sangue em combinação com quelantes para evitar a absorção de ferro em excesso. Não foram identificados estudos clínicos relacionados a patente, porém para a doença foram registrados apenas 12 estudos clínicos, sendo que dos dois aprovados, um é referente a um quelante e o outro é o uso de Rapamycin no tratamento, considerado droga órfã.

Desde a T-base a Chiron, empresa adquirida pela Novartis, vinha desenvolvendo as patentes referentes aos tratamentos voltados para prevenção de infecções de *Neisseria*, a partir de fragmentos da proteína e ácido nucleico correspondente da bactéria. Em 2006 com sua aquisição por parte da Novartis, os conhecimentos sobre os métodos para codificação do RNA foram utilizados e ajudaram a definir novos direcionamentos para a empresa.

Para o depósito da tecnologia emergente da rota foi desenvolvida uma parceria com a empresa Intellia Therapeutics, conhecida por desenvolver produtos farmacêuticos usando o método de edição de genes o CRISPR. As parcerias podem ocorrer por vários fatores visando alcançar algum aspecto que acrescente para as empresas (Vonortas & Zirulia, 2015). Assim, para a Novartis a cooperação ocorreu no intuito de gerar e explorar os avanços técnicos em CRISPR alcançados pela Intellia até o momento. Já a Intellia visava o acesso a estrutura comercial e financiamento da Novartis, que são em geral ativos buscados por empresas nascentes.

Figura 46: RT de edição de genes de bactérias até o CRISPR.

Quadro 43: Patentes que configuram a edição de genes de bactérias até o CRISPR.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2017115268A1	2016	Compositions and methods for the treatment of hemoglobinopathies.	Novartis Ag. Intellia Therapeutics Inc.
WO2014140211A1	2014	RNA purification methods.	Novartis Ag.
WO2013006825A1	2012	Liposomes having useful N:P ratio for delivery of RNA molecules.	Novartis Ag.
WO2012006378A1	2011	Liposomes with lipids having an advantageous pKa- value for RNA delivery.	Novartis Ag.
WO2012006376A2	2011	Virion-like delivery particles for self-replicating RNA molecules.	Novartis Ag.
WO2012006369A2	2011	Immunisation of large mammals with low doses of RNA.	Novartis Ag.
WO2012006372A1	2011	Delivery of RNA to different cell types.	Novartis Ag.
WO2012031043A1	2011	Pegylated liposomes for delivery of immunogen-encoding RNA.	Novartis Ag.
WO2011005799A2	2010	Self-replicating RNA molecules and uses thereof.	Novartis Ag.
WO2009111337A1	2009	Compounds and compositions as TLR activity modulators.	Irm Llc. Novartis Ag.
WO2006024946A2	2005	Improvements relating to meningococcal outer membrane vesicles.	Chiron Spa. (1)

WO2004048404A2	2003	Multiple variants of meningococcal protein NMB1870.	Chiron Spa.
WO2001052885A1	2001	Outer membrane vesicle (OMV) vaccine comprising n. meningitidis serogroup b outer membrane proteins.	Chiron Spa.
WO2000066741A2	2000	Conserved neisserial antigens.	Chiron Spa.
WO1999036544A2	1999	Neisseria meningitidis antigens	Chiron Spa.
WO1999055873A2	1999	BASB006 polynucleotide(s) and polypeptides from neisseria meningitis.	Smithkline Beecham Biolog (2)
WO1999057280A2	1999	Neisseria meningitidis antigens and compositions.	Chiron Corp. Inst. Genomic Research
WO1999024578A2	1998	Neisserial antigens.	Chiron Spa.
WO1999031132A1	1998	Novel surface protein of neisseria meningitidis.	Univ. Queensland Isis Innovation
WO1997037044A1	1997	Nucleic acid and amino acid sequences relating to helicobacter pylori and vaccine compositions thereof.	Astra Ab. (3)
WO1996029412A1	1996	Proteinase K resistant surface protein of neisseria meningitidis	Iaf Bio Vac Inc.
WO1996030519A1	1996	Haemophilus adhesion proteins.	Univ. Washington Univ. St. Louis
WO1996031618A1	1996	Isolated FrpB nucleic acid molecule and vaccine.	Univ. North Carolina
WO1996033276A1	1996	Nucleotide sequence of the haemophilus influenzae Rd genome, fragments thereof, and uses thereof.	Human Genome Sciences Inc. (4) Univ. Johns Hopkins
WO1997013860A1	1996	Neisseria meningitidis subunit Tbp2.	Pasteur Merieux Serums Vaccine
EP818465A1	1996	Genomic sequence of Rhizobium sp. NGR234 symbiotic plasmid.	Inst. Of Molecular Biotechnolog Biolog Moleculaire Des Plantes
WO1995033049A2	1995	Tbp2 fragments of the transferrine receptor of neisseria meningitidis.	Pasteur Merieux Serums Vaccine Transgene Sa.
WO1996001901A1	1995	Streptogramins and method for preparing same by mutasynthesis.	Rhone Poulenc Rorer As. (5)
WO1996012020A2	1995	Hemoglobin receptors from neisseriae.	Univ. Oregon Health Sciences
WO1995003413A1	1994	High level expression, purification and refolding of the neisseria meningitidis outer membrane group B porin proteins.	Univ. Rockefeller North American Vaccine Inc. (6)
WO1994008013A1	1993	Pilin variants and uses thereof.	Oregon State
WO1992013871A1	1992	Polypeptides and polynucleotides useful for the diagnosis and treatment of pathogenic Neisseria.	Univ. Washington
EP273116A2	1987	Gonococcal and meningococcal polypeptides, vaccines and diagnostics.	Max Planck Gesellschaft

Legenda:

1 Chiron Corp- Adquirida em 2014 pela Novartis.

2 Smithkline Beecham Biolog- Fusão em 2002 com a Glaxo Wellcome originou a GSK.

3 Astra Ab- Fusão em 1999 com a Zeneca originou a AstraZeneca.

4 Human Genome Sciences- Adquirida em 2012 pela GSK.

5 Rhône-Poulenc- Fusão em 1999 com a Hoechst Ag. para formar a Aventis, que em 2004 fez fusão com a Sanofi.

6 North American Vaccine- Adquirida em 1999 pela Baxter.

4.5.1.3 RT de dispositivos oftalmológicos.

O cluster azul claro é formado por 1.730 nós e 2.959 arestas, cujo baixo volume de ligações impacta na quantidade máxima de caminhos que a rota pode conter. Assim a RT de dispositivos oftalmológicos (

Figura 47) é formada por 48 patentes, 48 arestas e 26 assignees (Quadro 44).

A T-base inicia com a patente US4688941A que protege um dispositivo para analisar e corrigir superfícies de frente de onda em tempo real, cujo uso era voltado para ações militares. A patente US5026977A voltada para a detecção e correção de feixes de luz com espelho deformável, também foi desenvolvida para fins militares. Essas tecnologias auxiliaram a medicina a desenvolver tratamentos para a oftalmologia. É comum ao longo da história, tecnologias de uso militar apresentarem um segundo uso aplicável para o uso civil (Extance, 2015). Assim, para a área médica as tecnologias para correção de ondas, beneficiaram aparelhos e métodos para examinar os olhos (US4838679A, US5936720A e US5966197A), métodos para remodelar e mapear o olho (US4907586A, US4988348A e US5062702A), lasers cirúrgicos (US4881808A, US4991953A e US5279611A), métodos e aparelho para melhorar a visão e a resolução de imagens da retina e/ou córnea (US5777719A, US5822035A, US5861955A, US5920373A e US6095651A).

Essas tecnologias convergem para a patente da T-elo US6497483B2, que refere-se a um aparelho para medição objetiva de sistemas ópticos, utilizando análise de frente de onda, já que o raio laser é direcionado para a retina do olho e refletido de volta. Essa tecnologia é então inserida em microscópios cirúrgicos (US7883505B2). Já a patente US8313196B2 aborda um método de substituição da lente natural ocular do paciente para uso durante a cirurgia ocular que determina o poder da lente artificial usando propriedades ópticas. Essa tecnologia gerou dois desdobramentos: o primeiro trata de um sensor que mede as características de frente da onda (US9295381B2), e o segundo, que é considerado a tecnologia emergente a US9603516B2 constitui-se em um dispositivo oftálmico conhecido por aberrômetro de frente da onda para uso em conjunto com o microscópio cirúrgico para a execução de cirurgias de catarata. Por se tratar de um dispositivo, não foram desenvolvidos estudos clínicos para a tecnologia, porém foi identificado um dispositivo no portfólio de produtos da Alcon com as mesmas características descritas na patente, nomeado de *ORA System with VerifEye+ Technology*.

A empresa Wavetec Vision Systems é detentora das tecnologias mais recentes da rota. A T-emergente é uma patente depositada em 2014, mesmo ano em que a empresa foi adquirida pela Alcon. Por sua vez, a Alcon já fazia parte do grupo Novartis desde 2011 e tinha autonomia para gerenciar o portfólio de patentes voltadas a oftalmologia, inclusive a filial da CibaVision

passou para supervisão da Alcon (EyewireToday, 2011). Recentemente, em 2019, a Alcon e a Novartis finalizaram o processo de cisão da empresa, sendo que as tecnologias desenvolvidas ao longo dos anos continuam sob o domínio da Novartis (Keown, 2019). A Alcon irá continuar a atuar em dispositivos de cuidados com os olhos, mas irá investir em novas áreas de negócio ainda não informados por seus CEOs. Há muitos estudos que buscam identificar aspectos relevantes para que fusões e aquisições obtenham sucesso (Wei & Clegg, 2014; Miczka & Greöbler, 2010; Angwin & Meadows, 2015), sendo consenso que questões sociais e culturais, gestões incompatíveis e problemas de comunicação são os principais fatores de insucesso (Steigenberger, 2017). Apesar de ser considerada uma empresa suíça a Alcon nasceu nos Estados Unidos, o que implica em uma cultura diferente e mesmo participando do grupo Nestle por muitos anos, tinha maior autonomia dentro de sua área de negócios e posteriormente passou a atuar com um de seus principais concorrentes a Novartis, porém qualquer inferência a respeito dos motivos que levaram a separação desta unidade necessitam de pesquisas específicas.

Figura 47: RT de dispositivos oftalmológicos.

Quadro 44: Patente da RT de dispositivos oftalmológicos.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
US9603516B2	2014	Objective quality metric for ocular wavefront measurements.	Wavetec Vision Systems Inc. (1)

US9295381B2	2013	Wavefront sensor.	Wavetec Vision Systems Inc.
US8313196B2	2009	Intraoperative estimation of intraocular lens power.	Wavetec Vision Systems Inc.
US7883505B2	2005	Integrated surgical microscope and wavefront sensor.	Wavetec Vision Systems Inc.
US6497483B2	2002	Apparatus and method for objective measurement of optical systems using wavefront analysis.	Alcon Inc. (2)
US6394605B1	2001	Fogging method for a wavefront sensor.	Alcon Inc.
US6095651A	1999	Method and apparatus for improving vision and the resolution of retinal images.	Univ. Rochester
WO2000010448A1	1999	Apparatus and method for measuring vision defects of a human eye.	Autonomous Technologies Corp.
US6155684A	1999	Method and apparatus for precompensating the refractive properties of the human eye with adaptive optical feedback control.	Perfect Vision Optische Geraet
US5936720A	1998	Beam characterization by wavefront sensor.	Alford W. J. Gruetzner J. K. Neal D. R.
US5949521A	1998	Method and apparatus for improving vision and the resolution of retinal images.	Univ. Rochester
US6057913A	1998	Compact shearing wavefront sensor and method.	Mems Optical Inc.
US5966197A	1998	Linear array eye tracker.	Visx Inc.
US6007204A	1998	Compact ocular measuring system.	Welch Allyn Inc.
US5920373A	1997	Method and apparatus for determining optical characteristics of a cornea.	Heidelberg Engineering Optisch
US5861955A	1996	Topographical cornea mapping for corneal vision correction.	Medjet Inc. (3)
US5825746A	1996	Disk drive having eccentricity correction device.	Samsung Electronics Co.
US5785704A	1996	Method for performing stereotactic laser surgery.	Mrc Systems Gmbh
US5822035A	1996	Ellipsometer.	Heidelberg Engineering Optisch
US5735283A	1996	Surgical keratometer system for measuring surface topography of a cornea during surgery.	Snook R. K.
US5777719A	1996	Method and apparatus for improving vision and the resolution of retinal images.	Univ. Rochester
US5521657A	1995	Method and system for topographic measurement by measuring the distance between a rigid reference member and a surface of an eye.	Summit Technology Inc.
EP697611A2	1995	Optical coherence tomography assisted surgical apparatus.	Carl Zeiss Vision
US5684545A	1995	Adaptive optics wave measurement and correction system.	Univ. New Mexico State Tech Tra
US5512965A	1994	Ophthalmic instrument and method of making ophthalmic determinations using Scheimpflug corrections.	Orbtek Inc.
US5475452A	1994	Device and method for mapping objects.	Keravision Inc.
US5442412A	1994	Patient responsive eye fixation target method and system.	Autonomous Technologies Corp
US5632742A	1994	Eye movement sensing method and system.	Autonomous Technologies Corp

US5493391A	1994	One dimensional wavefront distortion sensor comprising a lens array system.	Sandia Gov. Lab.
US5563709A	1994	Apparatus for measuring, thinning and flattening silicon structures.	Integrated Process Equipment C
US5803923A	1994	Presbyopia correction using a protected space pattern, methods and apparatus.	Singh-Derewa J. I.
US5279611A	1992	Laser shaping of ocular surfaces using ablation mask formed in situ.	Mcdonnell P. J. Trokel S. L.
US5473392A	1992	Method and system for topographic measurement.	Summit Technology Inc.
US5243367A	1991	Optical system for measuring the human cornea.	Spellitz F.
US5221834A	1991	Method for providing feedback correction for an imaging device.	Eastman Kodak Co
US5263950A	1991	Phaco-extractor for fragmenting cataractous-lens situs of fragmentation.	Esperance Med Tech
US5339121A	1991	Rectilinear photokeratoscope.	Visx Incorporated
US5159361A	1990	Method and apparatus for obtaining the topography of an object.	Par Technology Corp
US5026977A	1990	Wavefront sensing and correction with deformable mirror.	Draper Lab (MIT)
US5062702A	1990	Device for mapping corneal topography.	Intelligent Surgical Lasers
US4991953A	1989	Scanning laser vitreous camera.	Retina Found Eye Res Inst
US4988348A	1989	Method for reshaping the cornea.	Intelligent Surgical Lasers
US4764930A	1988	Multiwavelength laser source.	Intelligent Surgical Lasers
US4881808A	1988	Imaging system for surgical lasers.	Intelligent Surgical Lasers
US4907586A	1988	Method for reshaping the eye.	Intelligent Surgical Lasers
US4941093A	1986	Surface erosion using lasers.	Summit Technology Inc.
US4838679A	1985	Apparatus for, and method of, examining eyes.	Bille J.
US4688941A	1985	Device for analyzing and correcting wavefront surfaces in real time using a polarization interferometer.	Onera (Gov Aerospatiale)

Legenda:

1 WaveTec Vision- Adquirida em 2014 pela Alcon Inc.

2 Alcon Inc.- Adquirida em 2011 pela Novartis. Realizada a Cisão das empresas em 2019.

3 MedJet- Mudou o nome em 2011 para For The Earth Corp.

4.5.1.4 RT de CAR-T.

O cluster amarelo é formado por 1.711 nós e 9.048 arestas, no qual tem destaque a patente WO2016061142A1 que detém alta capacidade de intermediação das relações e alto valor de excentricidade, indicando posicionamento emergente na rede geral da Novartis. Além disso, outros oito nós do cluster se destacaram com alto valor de excentricidade. A RT de CAR-T (

Figura 48) é formada por 53 patentes, 52 arestas e 45 assignees (

Quadro 45). Esta rota também emergiu como relevante na análise do setor, porém como ocorrido em outros casos a base da rota apresentou outras tecnologias.

O início da T-base é marcado pela heterogeneidade das tecnologias, envolve desde composições com a bactéria *Streptomyces* (US4916138A), método de tratamento para lúpus (US5078999A), e composições contendo rampamicina (EP533433A1 e EP650730A1), que culminam na patente US6004973A cujo tratamento envolvendo a rapamicina ou ascomicina é útil no tratamento da asma, rejeição de transplante e doenças autoimunes. Essas patentes fazem parte de um primeiro estágio da T-base. Já no segundo estágio as tecnologias se concentram no desenvolvimento de tratamentos e métodos envolvendo anticorpos. Dentre essas patentes, destacam-se: a EP1013761A2 do anticorpo quimérico humanizado KM-871, a US20040242847A1 cujos anticorpos são agonistas da transdução de sinal para tratamento de distúrbios hormonais, a US7090843B1 cujo anti-CD30 é útil no tratamento da doença de Hodgkin, a US860346B2 em que o anticorpo é agonista do receptor do hormônio estimulador da tireóide e US20090297529A1 e WO011076922A1 que tratam do anti-FLT3 para o tratamento de leucemia ou linfoma.

Todos os 200 tipos de cânceres existentes surgem a partir do crescimento anormal celular, porém para cada tipo de câncer e muitas vezes para cada tipo de organismo, há um tratamento mais adequado. Em razão da complexidade dessas combinações muitos tratamentos ainda não são eficazes, cuja principal causa é a capacidade de mutação das células cancerígenas (Sharma & Allison, 2015). Assim, na T-elo a patente WO2015142675A2 protege uma composição útil para o tratamento do câncer usando um receptor de antígeno quimérico (CAR - *Chimeric Antigen Receptor*). Já a patente WO2016014535A1 mantém o desenvolvimento da tecnologia CAR contendo domínio de ligação à molécula do tipo anti-lectina tipo C (CLL-1). A patente US9745368B2 fornece um receptor de antígeno quimérico que representam proteínas sintéticas expressas nas células T (CAR-T) úteis em células citotóxicas para o tratamento de doenças associadas ao câncer.

Por fim, a patente T-emergente US10174095B2 protege uma nova molécula de ácido nucleico isolada que codifica o receptor de antígeno quimérico com ligação para células anti-BCMA. As patentes da T-elo também foram identificadas como centrais para o desenvolvimento da tecnologia CAR-T no estudo de Picanto-Castro et al. (2019) cujo objetivo é explorar as patentes e terapias CAR-T. Por outro lado, a patente emergente identificada neste trabalho foi depositada em 2018, período não contemplado pelo estudo citado.

A T-emergente já se encontra em estudo clínico em fase I. O primeiro tratamento utilizando a tecnologia CART foi aprovado em 2017 com indicação de droga órfã, resultante

da parceria entre a Universidade da Pensilvânia e a Novartis, instituições que também são titulares das patentes a partir da T-elo. No que diz respeito a patentes de CAR-T a Universidade da Pensilvânia é a maior detentora de patentes, seguida pelo Departamento de saúde dos EUA enquanto a Novartis é a terceira junto com o Centro de câncer Memorial Sloan Kettering, sendo que a empresa depositou em cooperação 93% de seu portfólio de patentes CAR-T (Picanto-Castro et al., 2019). A partir do volume de patentes a universidade da Pensilvânia já demonstrava conhecimentos necessários para desenvolver as tecnologias CAR-T, o que gerou a atenção da Novartis. Martinez-Noya e Narula (2018) apontam que as empresas buscam a cooperação institucional, que envolve universidades e/ou centros de pesquisa, pois ajuda no desenvolvimento para pesquisas básicas e quando o objetivo principal da cooperação em P&D é acessar novos conhecimentos científicos necessários para inovações revolucionárias. Há de se destacar que a tecnologia de CAR-T é atualmente uma das mais promissoras em termos de tratamentos de tumores moles, e tem potencial para ser utilizada em outros tipos de tumores, desta forma há uma corrida entre os titulares destas tecnologias no sentido de encontrarem as melhores soluções tecnológicas utilização este tipo de abordagem.

Figura 48: RT de CAR-T.

Quadro 45: Patentes referentes a RT de CAR-T.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
US10174095B2	2018	Nucleic acid encoding a humanized anti-BCMA chimeric antigen receptor	Novartis Ag Univ. Pennsylvania
US9745368B2	2017	Targeting cytotoxic cells with chimeric receptors for adoptive immunotherapy	Novartis Ag Univ. Pennsylvania
WO2016014535A1	2015	Treatment of cancer using a CLL-1 chimeric antigen receptor	Novartis Ag Univ. Pennsylvania
WO2015142675A2	2015	Treatment of cancer using chimeric antigen receptor	Novartis Ag Univ. Pennsylvania
WO2014055657A1	2013	Use of a trans-signaling approach in chimeric antigen receptors	Univ. Pennsylvania
WO2013060867A2	2012	Production of heterodimeric proteins	Genmab As
WO2012163805A1	2012	BCMA (CD269/TNFRSF17) -binding proteins	Glaxo Group Ltd
WO2012135854A2	2012	Antibodies to cytosolic peptides	Sloan Kettering Inst Cancer
US20120288506A1	2012	C-Kit antibodies and uses thereof	Imclone Llc (1)
US20120009181A1	2011	Folate receptor 1 antibodies and Immunoconjugates and uses thereof	Immunogen Inc
WO2011076922A1	2010	Anti-FLT3 antibodies and methods of using the same	Synimmune Gmbh
US8603466B2	2010	Agonist antibodies against TSHR	Kings College London

US8440798B2	2009	Generation of a cancer-specific immune response toward MUC1 and cancer specific MUC1 antibodies	Univ. Koebenhavn Cancer Rec Tech Ltd
US8207308B2	2009	Anti ganglioside GD3 antibodies and uses thereof	Sloan Kettering Inst Cancer
US20090297529A1	2009	Anti-FLT3 antibodies	Imclone Llc
WO2009068630A1	2008	Immunoglobulin constructs	Ablynx Nv (2)
US8309693B2	2008	Epitope regions of a thyrotrophin (TSH) receptor, uses thereof and antibodies thereto	Rsr Ltd
US20090162360A1	2008	Bivalent, bispecific antibodies	Hoffmann La Roche Inc
WO2007137760A2	2007	Dimeric molecular complexes	Bayer Schering Pharma Ag
US20080152645A1	2007	Genetically Encoded Multifunctional Compositions Bidirectionally Transported Between Peripheral Blood and the CNS	Armagen Technologies Inc
US7527787B2	2006	Multivalent immunoglobulin-based bioactive assemblies	Ibc Pharmaceuticals Inc
US20070154901A1	2006	Trimerising module	Protein Engineering Technology
US20070004909A1	2006	Covalent diabodies and uses thereof	Macrogenics Inc
US20060263367A1	2005	Bispecific antibody devoid of Fc region and method of treatment using same	Bruenke J Fey G H
US20060083747A1	2005	Fc fusion	Domantis Ltd (3)
US7091213B2	2004	Phosphorus-containing compounds and uses thereof	Ariad Gene Therapeutics Inc (4)
US20050079170A1	2004	Dimeric and multimeric antigen binding structure	Affimed Therapeutics Ag (6)
US20040242847A1	2003	Degraded agonist antibody	Chugai Pharm Co Ltd Chugai Seiyaku Kk (5)
WO2003014161A2	2002	Antigen binding domains	Univ. Aberdeen Univ. Maryland
WO2002072635A2	2002	Specific binding members	Univ. London
US20040220388A1	2002	Novel heterodimeric fusion proteins	Vlaams Interuniversitair Inst Biotechnog
US20030211078A1	2002	Pseudo-antibody constructs	Centocor Inc (7)
US20020103345A1	2001	Bispecific immunoglobulin-like antigen binding proteins and method of production	Imclone Systems Inc
US20020004587A1	2001	Multivalent antibodies and uses therefor	Genentech Inc
WO2001014387A1	2000	28-epirapalogs	Ariad Gene Therapeutics Inc
WO2001012812A2	2000	BAFF receptor (BCMA), an immunoregulatory agent	Biogen Inc (8) Apotech R & D Sa
US7090843B1	2000	Recombinant anti-CD30 antibodies and uses thereof	Seattle Genetics Inc
US6333396B1	1999	Method for targeted delivery of nucleic acids	Enzon Inc
US6004973A	1998	Pharmaceutical compositions comprising rafamycin coprecipitates	Novartis Ag
US6294353B1	1997	Targeted hetero-association of recombinant proteins to multi-functional complexes	Morphosys Ag
WO1997002017A1	1996	Controlled release formulations for poorly soluble drugs	Elan Corp Plc (9)
WO1996014833A1	1995	Small particle formation	Univ. Ohio State Res Found
US5731168A	1995	Method for making heteromultimeric polypeptides	Genentech Inc

EP650730A1	1994	Rapamycin formulations for oral administration.	American Home Prod (10)
US5635602A	1993	Design and synthesis of bispecific DNA-antibody conjugates	Univ. California
US5534254A	1993	Biosynthetic binding proteins for immuno-targeting	Chiron Corp Creative Biomolecules Inc (11)
US5456923A	1993	Method of manufacturing solid dispersion	Nippon Shinyaku Co Ltd
US5387589A	1992	Method of treating ocular inflammation	Univ. Louisville Res Found
EP533433A1	1992	Use of rapamycin for the manufacture of a medicament for the treatment of immunoinflammatory diseases.	American Home Prod
EP1013761A2	1992	Humanized chimeric antibodies against ganglioside GD3	Kyowa Hakko Kogyo Kk
US5078999A	1991	Method of treating systemic lupus erythematosus	American Home Prod
EP393575A1	1990	Neoplasia treatment compositions containing antineoplastic agent and side-effect reducing protective agent.	Searle & Co (12)
US4916138A	1988	Solid dispersion composition of FR-900506 substance	Fujisawa Pharmaceutical Co (13)

Legenda:

- 1 Imclone Llc- Adquirida em 2008 pela Eli Lilly.
- 2 Ablynx Nv- Adquirida em 2018 pela Sanofi.
- 3 Domantis Ltd- Adquirida em 2006 pela GSK.
- 4 Ariad Gene Therapeutics Inc- Adquirida em 2017 pela Takeda.
- 5 Chugai Pharma- Adquirida em 2014 pela Roche.
- 6 Affimed Therapeutics Ag- Adquirida em 2008 pela Novo Nordisk.
- 7 Centocor Inc-Adquirida em 1999 pela Johnson & Johnson.
- 8 Biogen- Fusão em 2003 com a IDEC, formando a Biogen Idec.
- 9 Elan Corp Plc- Fusão em 2013 com a Perrigo para formar a Perrigo Corp. Plc.
- 10 American Home Prod- Fusão em 1994 com American Cyanamid originou a Wyeth.
- 11 Creative Biomolecules Inc- Fusão em 2000 com Ontogeny e Reprogenesis para formar a Curis Inc.
- 12 Searle & Co-Adquirida em 1885 pela Monsanto.
- 13 Fujisawa Pharma- Fusão em 2005 com a Yamanouchi Pharma originou a Astellas Pharma.

4.5.1.5 RT de tecnologias para produtos oftalmológicos.

O cluster laranja é formado por 1.577 patentes e 4.635 arestas, e dentre os nós destacam-se como mais centrais da rede geral as patentes US7387759B2 e US6719929B2 que também estão presentes na T-elo da rota, atuando como intermediador do conhecimento tecnológico. A RT de produtos oftalmológicos (Figura 49) é formada por 30 patentes, 29 arestas e 17 assignees (Quadro 46).

A T-base é formada por 22 patentes cujas primeiras tecnologias tratam de soluções para umedecer lentes de contato a partir de polímeros, sejam eles iônico, caiônica ou reticulado (US4168112A, US4321261A, JP1158412A, WO1995000618A1 e EP32443A2). Há ainda a patente GB2102070A cujo dispositivo de fluxo de gás é posteriormente utilizado como um método de tratamento de lentes de contato gás permeáveis (US5529727A) e corante anfifílico que apresentam características hidrofílicas e hidrofóbicas (US5068318A e US4941997A). Por

fim há as patentes que apresentam novos materiais ou a combinação e reuso de materiais já conhecidos para a preparação de superfícies biocompatíveis e que tenham superfícies hidrofílicas duráveis com desgaste estendido.

Na análise da T-elo, a primeira patente, a US6719929B2, apresenta um método para modificar uma superfície buscando integrar as camadas necessárias para a formação de lentes de contato que mantenham o olho saudável. Dando continuidade no cuidado e redução do custo do processo de produção de lentes de contato a patente US7387759B2 protege sistemas e métodos aprimorados para moldar e incluir um fotoiniciador no material, que inicia a reticulação após exposição à luz com um comprimento de onda apropriado, atividade conhecida como curar moldes poliméricos. Já a patente US8211955B2 trata de uma lente intra-ocular que compreende um material de hidrogel de silicone, reticuláveis, que gerou quatro tecnologias e dentre elas a tecnologia emergente dessa rota. As patentes de 2013 abordam novas composições de polímeros para a composição de lentes de contato, como a mistura de polissiloxano com polioxazolina (WO20140933756A1) ou monômero anfifílico de acrilamida com siloxano (WO2014093764A1 e WO2014093751A2).

Por fim a patente T-emergente WO2015164630A1 apresenta uma lente oftálmica de hidrogel de silicone com estabilidade térmica que utiliza carbosiloxano vinílico, composto que permite maior oxigenação das córneas, evitando o crescimento indesejável de vasos sanguíneos. Mais uma vez a Novartis desenvolveu a tecnologia de forma proprietária, e apesar de ser voltada para a área oftalmológica, não houve envolvimento da unidade de negócio responsável por esta área, a Alcon.

Os avanços para garantir materiais mais seguros ao usuário de lentes de contato ocorrem pois podem ocasionar a cegueira ou a necessidade de transplante de córneas (Bruce, 2003). De acordo com o relatório da Zion Market Research (2019), o mercado global de dispositivos oftalmológicos movimentou aproximadamente US\$ 48,08 bilhões em 2018 e deverá gerar cerca de US\$ 64,56 bilhões até 2025, uma taxa de crescimento de cerca de 4,3% entre 2019 e 2025.

Figura 49: RT de tecnologias para produtos oftalmológicos.

Quadro 46: Patentes presentes na RT de tecnologias para produtos oftalmológicos.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2015164630A1	2015	Carbosiloxane vinylic monomers.	Novartis Ag.
WO2014093756A1	2013	Actinically-crosslinkable amphiphilic prepolymers.	Novartis Ag.
WO2014093764A1	2013	Amphiphilic siloxane-containing (meth)acrylamides and uses thereof.	Novartis Ag.
WO2014093751A2	2013	Amphiphilic siloxane-containing vinylic monomers and uses thereof.	Novartis Ag.
US8211955B2	2011	Actinically-crosslinkable silicone-containing block copolymers.	Novartis Ag.
US7387759B2	2003	System and method for curing polymeric moldings having a masking collar.	Novartis Ag.
US6719929B2	2001	Method for modifying a surface.	Novartis Ag.
US6451871B1	2000	Methods of modifying surface characteristics.	Novartis Ag.
US6011082A	1997	Process for the modification of elastomers with surface interpreting polymer networks and elastomers formed therefrom.	Pharmacia & Upjohn Ab. (1)
JP11058412A	1997	Demolding device of elastic molding mold.	Okamoto Ind. Inc.
WO1996031792A1	1996	Extended wear ophthalmic lens.	Ciba Geigy Ag. (2) CSIRO
WO1996037241A1	1996	Process for producing biocompatible surfaces.	3M Corp.
WO1995020407A1	1995	New materials and their use in the preparation of biocompatible surfaces.	Biocompatibles Ltd.
WO1996018498A1	1995	Durable hydrophilic surface coatings.	Advanced Surface Tech. Inc.
WO1995000618A1	1994	Contact lens solution containing PEO and cationic cellulose.	Polymer Technology Corp. (3)
WO1995002251A2	1994	Molecular self-assembly of electrically conductive polymers.	Massachusetts Inst. Technology

US5536573A	1994	Molecular self-assembly of electrically conductive polymers.	Massachusetts Inst. Technology
US5529727A	1994	Method of treating contact lenses.	Bausch & Lomb (4)
US5518767A	1993	Molecular self-assembly of electrically conductive polymers.	Massachusetts Inst. Technology
JP5318118A	1992	Method for controlling arc length for GMA welding.	Daihen Corp.
US5068318A	1990	Diamenodinitroazo Dyes.	Ciba Geigy Corp.
US4973429A	1989	Organic materials with non-linear optical properties.	Ciba Geigy Corp.
US4941997A	1988	Amphiphilic azo dyes and molecular aggregates thereof.	Ciba Geigy Corp.
JP1158412A	1986	Cleaning and preserving liquid for contact lens.	Daicel Chem.
EP138385A2	1984	Hydrophilic biopolymeric copolyelectrolytes, and biodegradable wound dressings comprising same.	Univ. Illinois
EP32443A2	1981	Cross-linked polymers for contact lenses.	Coopervision UK
GB2102070A	1981	Assisted gas flow device.	Anglo-Dutch Engineering Corp.
US4321261A	1979	Ionic ophthalmic solutions.	Polymer Technology Corp.
US4168112A	1978	Contact lens with a hydrophilic, polyelectrolyte complex coating and method for forming same.	Polymer Technology Corp.
JP53018118A	1977	Arrangement for sustaining load supporting frame of vehicle.	Nordmark M.

Legenda: 1 Pharmacia & Upjohn- Adquirida em 2002 pela Pfizer.

2 Ciba-Geigy- Fusão em 1996 com a Sandoz originou a Novartis.

3Polymer Technology Corp- Adquirida em 2008 pela Royal DSM Nv.

4 Bausch & Lomb- Adquirida em 2013 pela Valeant Pharma.

4.5.1.6 RT de terapias combinatórias.

O cluster rosa é formado por 1.350 nós e 7.258 arestas. A quantidade de conexão dos nós influenciou para a alta intermediação do nó WO2006122806A2 na rede geral, por isso o seu destaque, além disso quanto mais conexões uma rede tiver, maior sua relação de citação entre as patentes. A RT de terapias combinatórias (

Figura 50) é formada por 22 patentes, 25 arestas e 11 assignees (Quadro 47).

A T-base é formada por dois caminhos químicos de compostos heterocíclicos. No primeiro as patentes discorrem sobre o uso da ftalazina, utilizada como inibidor da tirosina quinase usado no tratamento de doenças neoplásicas, psoríase e retinopatias (WO1998018796A1). Já no segundo caminho, as patentes exploram novos derivados a partir de três compostos: o primeiro a ser abordado é a isoquinolina (JP54138572A, JP57203068A e EP172058A1) utilizado como anti-inflamatório e para bronquiectasia, já o segundo é a isoquinolina, utilizada como broncodilator, agente profilático e para ativação plaquetária (FR2625743A1 e US4956371A). E por fim há a naftiridina que são úteis como inibidores da fosfodiesterase IV para tratamento da asma (US5466697A e WO1998018796A1).

No início da T-elo, nas patentes WO2000009495A1, WO2000059509A1 e WO2003039544A1 nota-se a utilização dos compostos químicos identificados na t-base, porém com enfoques para tratar o fator de crescimento endotelial vascular, inibidores de angiogênese, doenças reumáticas e doença obstrutiva e inflamatória das vias aéreas. Já a partir do ano de 2010 novos compostos heterocíclicos são utilizados, como a hidrazona e a oxima que agem como moduladores do fator de crescimento de hepatócitos e são úteis para tratamento de câncer e condições inflamatórias (WO2011018454A1 e WO2011020861A1). Ainda para o tratamento de câncer há os novos compostos de triazolo piridina que são inibidores de c-Met tirosina quinase (WO2012107500A1 e WO2013038362A1). Por fim, tem-se uma combinação de inibidor de proto-oncogene tirosina quinase, inibidor do fator de crescimento epidérmico e um transportador (WO2013149581A1), que converge para as patentes emergentes da RT.

As T-emergentes tratam de terapias de combinação. A patente WO2016016822A1 traz um composto inibidor do proto-oncogene c-MET que é o INC280 e um anticorpo monoclonal como cetuximab ou panitumumab, inibidor de EGFR, porém não foram identificados estudos clínicos relacionados a ela. Já a patente WO2016011658A1 traz um composto de benzamida com um anticorpo monoclonal e um transportador. Essa tecnologia já está em estudo clínico fase III e foi concedida a condição de droga órfã para tratamento de câncer de pulmão (Integrity, 2019), nomeada de Capmatinib, sendo utilizada em tratamentos de células não pequenas com metástase.

O desenvolvimento da tecnologia começou na T-base com as empresas Sandoz e Ciba Geigy, cuja fusão formou a Novartis, titular de todas as patentes a partir da T-elo. A fusão permitiu a combinação de conhecimento para o desenvolvimento proprietário das tecnologias, que é avaliado por Shin, Han, Marhold e Kang (2017) como similaridade tecnológica quando as empresas têm conhecimentos e experiências tecnológicas semelhantes, o que facilita no aprimoramento de áreas centrais do P&D.

Figura 50: RT de terapias combinatórias.

Quadro 47: Patentes referente a RT de terapias combinatórias.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2016016822A1	2015	Combination therapy.	Novartis Ag.
WO2016011658A1	2014	Combination therapy.	Novartis Ag.
WO2013149581A1	2013	Combination products with tyrosine kinase inhibitors and their use.	Novartis Ag.
WO2012107500A1	2012	[1, 2, 4] triazolo [4, 3 -b] pyridazine compounds as inhibitors of the c-met tyrosine kinase.	Novartis Ag.
WO2013038362A1	2012	6 - substituted 3 - (quinolin- 6 - ylthio) - [1,2,4] triazolo [4, 3 -a] pyridines as tyrosine kinase.	Novartis Ag.
WO2011018454A1	2010	Heterocyclic hydrazone compounds and their uses to treat cancer and inflammation.	Novartis Ag.
WO2011020861A1	2010	Heterocyclic oxime compounds.	Novartis Ag.
WO2003039544A1	2002	Naphthyridine derivatives, their preparation and their use as phosphodiesterase isoenzyme 4 (PDE4) inhibitors.	Novartis Ag. Novartis GmbH.
WO2000059509A1	2000	Phthalazine derivatives for treating inflammatory diseases.	Novartis Ag. Novartis GmbH.
WO2000009495A1	1999	Isoquinoline derivatives with angiogenesis inhibiting activity.	Novartis Ag. Novartis GmbH.
WO1998035958A1	1998	Phthalazines with angiogenesis inhibiting activity.	Ciba Geigy Ag. Novartis GmbH.
WO1997026258A1	1997	Angiogenesis inhibiting pyridazinamines.	Janssen Pharma Nv. (1)
WO1998018796A1	1997	Naphthyridine derivatives.	Ciba Geigy Ag.
EP722936A1	1995	Fused pyridazine compound.	Eisai Co Ltd.
US5466697A	1994	8-phenyl-1,6-naphthyridin-5-ones.	Syntex Inc. (2)
EP600831A1	1993	Phthalazinon derivatives.	Ciba Geigy Ag.
FR2625743A1	1989	Isoquinoline derivatives, their preparation and their use.	Sandoz Sa. (3)
US4956371A	1989	Substituted isoquinolines and methods of using same.	Euro Celtique Sa.

EP172058A1	1985	Phenyl-naphthyridines, process for their preparation, medicaments containing them, particularly as anti-ulcer agents.	CARPIBEM
JP57203068A	1981	Novel 1-phenylisoquinoline derivative.	Teikoku Hormone Co
JP54138572A	1978	Novel isoquinoline derivative.	Kyowa Hakko Kogyo Kk.
DE2021195A1	1970	Neue Phthalazine.	Aspro Nicholas Ltd. (4)

Legenda:

1 Janssen Science- Adquirida em 1961 pela Johnson & Johnson.

2 Syntex Inc- Adquirida em 1994 pela Roche.

3 Sandoz- Fusão em 1996 com a Ciba-Geigy originou a Novartis.

4 Aspro Nicholas Ltd.- Adquirida em 1988 pelo Piramal Group.

4.5.1.7 RT de dispositivos para monitorar pressão intraocular.

O cluster azul escuro é formado por 1.107 nós e 3.841 arestas. Este agrupamento tem o diâmetro de 3 o que indica que entre a patente mais emergente e a T-base há apenas 3 ligações, justificando o destaque dessa RT. A RT de tecnologias para pressão intraocular (

Figura 51) é formada por 23 patente, 22 arestas e 11 assignees (Quadro 48).

A T-base inicia com dispositivos voltados para monitorar a pressão intraocular, seja por meio de um monitor (US4089329A), sensor (US4922913A, WO2003102632A2 e WO2009026499A1), portátil (US5179953A), microchip (US20020099359A1), sistemas de registro (WO2003001991A1), vinculados a lentes de contato (WO2009049686A1 e WO2007136993A1). Já a patente US20090275924A1 aborda um método para monitorar uma válvula que permite controlar a pressão intraocular de pacientes de glaucoma. As tecnologias presentes na T-base originaram dois caminhos na T-elo. O primeiro caminho inicia com a patente WO2012012017A1 com sistema de entrega de drogas de glaucoma que age de acordo com o sinal de um processador que mede a pressão ocular.

Dando sequência a esse caminho tem-se a patente US9283115B2 apresentando um dispositivo de drenagem capaz de ajustar o fluxo de fluido ocular para controlar a pressão intraocular. Essa patente leva a duas tecnologias emergentes: a patente US9681983B2 com um sistema de controle de pressão intraocular que remove o acúmulo de detritos que podem ser gerados, enquanto a patente US9603742B2 traz um sistema de fluxo magnético remoto que controla e regula o sistema de fluxo através do dispositivo. Já o segundo caminho tem início pela patente WO201012944A1 que se refere a um sensor de pressão intraocular implantável para pacientes com glaucoma com fio de extensômetro incorporado que indica a condição da pressão. Na sequência tem-se a patente US8579848B2 com um sistema de sensor implantável para controlar a pressão intraocular no olho do paciente, que possui uma válvula de drenagem

do fluxo extra identificado. Essa patente leva a outras duas tecnologias emergentes: a US9572713B2 que traz um sistema sensor de pressão intraocular para drenagem do segmento posterior, e a US9345619b2 que apresenta um método para implantar um dispositivo de drenagem de glaucoma no olho que envolve a inserção de uma cânula. Esses dispositivos visam diminuir a incidência de cirurgias para glaucoma, que apesar de pouco invasivas, podem causar complicações no pós-operatório. Com o aperfeiçoamento dos aparelhos, houve melhora na pressão intraocular e os problemas relatados por pacientes são resultado de cirurgias anteriores (Ashburn & Netland, 2018).

É comum as empresas incentivarem parcerias entre filiais a fim de explorar e recombinar os ativos que cada uma conseguiu desenvolver, seja pela localização geográfica ou pela rede desenvolvida por seus pesquisadores (Ferrari, Santoro & Dezi, 2017). Esse é o caso da Alcon, uma unidades estratégica de negócio, que desenvolvia parcerias com outras empresas e tinha o poder decisório inclusive para aquisição de outras empresas (Basso, Kannebley Jr. & Porto, 2017), e assim conseguiu desenvolver projetos em P&D com outras áreas da empresa beneficiando o desenvolvimento da organização como um todo.

Quadro 48: Patentes referentes a RT de dispositivos para monitorar pressão intraocular.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
US9681983B2	2014	Debris clearance system for an ocular implant.	Alcon Res Ltd Novartis Ag
US9603742B2	2014	Remote magnetic driven flow system.	Novartis Ag
US9345619B2	2014	Devices, systems and methods for posterior segment drainage.	Novartis Ag
US9572713B2	2014	Intraocular pressure sensing system for posterior segment drainage.	Novartis Ag
US9572712B2	2013	Osmotically actuated fluidic valve.	Novartis Ag
US9283115B2	2013	Passive to active staged drainage device.	Alcon Res Ltd Novartis Ag

WO2012012017A1	2011	Closed loop glaucoma drug delivery system.	Alcon Res Ltd
US8579848B2	2011	Active drainage systems with pressure-driven valves and electronically-driven pump.	Alcon Res Ltd
WO2010129446A1	2010	Intraocular pressure sensor.	Alcon Res Ltd
US20090275924A1	2009	Systems and Methods for Monitoring and Controlling Internal Pressure of an Eye or Body Part.	Eastern Virginia Med School
WO2009026499A1	2008	Intra-ocular pressure sensor.	Purdue Research Foundation
WO2007136993A1	2007	Monitoring intraocular pressure.	Mayo Foundation
WO2009049686A1	2007	Intraocular pressure monitoring device.	Sensimed Ag
US20070212397A1	2006	Pharmaceutical delivery device and method for providing ocular treatment.	Forsight Vision4 Inc (1)
WO2003102632A2	2003	Intraocular pressure sensor.	Montegrando K Montegrando K S Montegrando V
US20020099359A1	2002	Flexible microchip devices for ophthalmic and other applications.	Microchips Inc (2)
US20020049374A1	2001	Method and apparatus for signal transmission and detection using a contact device.	Abreu M M A M Abreu M M
US6682500B2	2001	Synthetic muscle-based diaphragm pump apparatuses.	Shahinpoor M Soltanpour D
WO2003001991A1	2001	Intraocular pressure recording system.	Ecole Polytech
WO1993003665A1	1992	Portable intraocular pressure measurement method and apparatus.	Jermik Systems Ltd
US5179953A	1991	Portable diurnal intraocular pressure recording system.	Jermik Systems Ltd
US4922913A	1987	Intraocular pressure sensor.	Waters E
US4089329A	1976	Noninvasive, continuous intraocular pressure monitor.	Univ. Utah Research Inst

Legenda: 1 Forsight Vision4 Inc- Adquirida em 2017 pela Roche.

2 Microchips Inc- Adquirida em 2019 pela Dare Bioscience.

4.5.1.8 RT de instrumentos para cirurgia ocular.

O cluster verde escuro é formado por 753 nós e 938 arestas e apesar de ter poucas ligações entre os nós, uma média de 1,243, apresenta um dos menores comprimentos médios do caminho de 1,096 o que indica que há nós intermediários relevantes para a conectividade da rede. Assim a RT de instrumentos para cirurgia ocular (Figura 52) é formada por 24 patentes e arestas e 10 assignees com início em 1983 (Quadro 49).

A T-base caracteriza-se por ter 3 caminhos: o primeiro agrupamento traz instrumentos para cirurgias oculares a fim de iluminar o globo ocular utilizando fibra óptica sendo que esse caminho se conecta a patente da T-elo WO2006088938A1 que apresenta um iluminador para cirurgia vítreo-retiniana, a partir de fibra óptica. Já o segundo caminho mistura tecnologias de iluminação, como a luva de fibra óptica (WO1997022304A1) e o instrumento microcirúrgico útil na injeção de líquidos no vaso sanguíneo da retina (US20030171722A1), que culminam na patente da T-elo WO2007053590A1 com um sistema cirúrgico extensível de iluminação para cirurgia vítreo-retiniana. Essa patente leva ao desenvolvimento da patente WO2007053666A1

que também se concentra em iluminador para cirurgia ocular. Esses dois caminhos levam ao desenvolvimento da patente da T-emergente WO2017093927A1 que aborda sobre um aparelho de iluminação oftálmica para iluminar o campo cirúrgico, a partir de uma fibra óptica. Já o terceiro caminho inicia na T-base com sistemas de iluminação e infusão de líquidos para cirurgia de retina e há também na patente US6936053B1 de uma agulha de implante ocular para tratamento de oclusão de veias e artérias. Esse caminho converge para a WO2007133267A1 cuja cânula de infusão é iluminada e permite a irrigação da região ao mesmo tempo.

Por fim a patente da T-emergente WO2018215858A1 apresenta um endoiluminador oftálmico, que agrega num único instrumento a agulha, a iluminação e o sistema de fluidos. Mais uma vez em tecnologias voltadas para atender a área de oftalmologia a Alcon, desenvolve as patentes da T-elo, quando ainda era subsidiária da Nestle, porém diferentemente do que ocorreu em outras rotas, a Novartis assume o desenvolvimento sem a parceria da unidade de negócio.

Quadro 49: Patentes referentes a instrumentos de cirurgias oculares.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2018215858A1	2018	Ophthalmic endoiluminator.	Novartis Ag.
WO2017093927A1	2016	Optical fiber having proximal taper for ophthalmic surgical illumination.	Novartis Ag.
EP1949877B1	2008	Thermally robust illuminator probe.	Novartis Ag.
WO2006088938A1	2006	High throughput endo-illuminator probe.	Alcon Inc.
WO2007053590A1	2006	Extending small-gauge illuminator.	Alcon Inc.
WO2007053666A1	2006	Surgical wide-angle illuminator.	Alcon Inc.
WO2007133267A1	2006	Illuminated infusion cannula.	Alcon Inc.
WO2005070490A2	2005	Composite ophthalmic microcannula.	Iscience Surgical Corp.
WO2005086693A2	2005	Microsurgical tubing with infusion cannula and chandelier illuminator.	Synergetics Inc.

EP1522290A1	2004	Surgical wide angle illuminator.	Alcon Inc.
US6936053B1	2003	Ocular implant needle.	Weiss J. N.
US20030171722A1	2003	Microsurgical injection and/or distending instruments and surgical method and apparatus utilizing same.	MPNB Ltd.
US20040215065A1	2003	Materials and methods for visualizing and illuminating the lens and anterior lens capsule of the eye.	Setten G. V. Van Setten G.
WO2004006749A2	2003	Ophthalmic surgery light transmitting apparatus.	Synergetics Inc. (1)
US20050075628A1	2003	Variable intensity wide-angle illuminator.	Booth D. E. Cazzini K.
DE10051057A1	2000	Operation field lighting device for ophthalmic surgery has optical fibre with tapered end displaced longitudinally relative to handpiece.	Geuder Ag.
US5729643A	1997	Tapered composite optical fiber and method of making the same.	Coherent Inc.
US5725514A	1996	Adjustable miniature panoramic illumination and infusion system for retinal surgery.	AVI Advanced Visual Instr Inc.
US5888194A	1996	Endoscope including an improved lighting apparatus.	Mitsubishi Cable Inc.
WO1997022304A1	1995	Fiber optic sleeve for surgical instruments.	Reynard M.
US5624438A	1994	Retinal wide-angle illuminator for eye surgery.	Turner R. S.
EP201280A2	1986	Infusion instrument.	Tokyo Optical
DE3630351A1	1986	Optische vorrichtung.	Ord Inc.
US4551129A	1983	Technique and apparatus for intraocular and microsurgery including lighter-irrigator hypodermic tube.	Coleman D. J.

Legenda:

1 Synergetics Inc- Adquirida em 2015 pela Valeant Pharma.

4.5.1.9 RT de tratamentos para síndromes metabólicas.

O cluster vermelho é composto por 648 patentes e 1610 arestas, e apesar de conter poucos nós a intensidade de arestas se sobressaiu nas métricas dos clusters, além de ter um nó com alta centralidade na rede geral, a patente WO2007024945A1. Esse cluster gerou a RT de tratamentos para síndromes metabólicas (Figura 53) que é formada por 17 patentes, 19 arestas e nove assignees (Quadro 50).

Na T-base há patentes que abordam sobre aspectos relacionados com hormônios como os inibidores da biossíntese de aldosterona que agem como anti-fertilidade (US5252565A). Já a WO1998003180A2 apresenta o composto que influencia o sistema de hormônios sexuais para o tratamento de feridas e condições fibróticas. Uma alteração hormonal também pode gerar incontinência urinária, passível de tratamento com o inibidor de aromatase como descrito na patente US5972921A. Por fim, o inibidor da aromatase em combinação com o óxido nítrico são utilizados no tratamento da andropausa masculina (US5906987A). Há ainda outras que buscam desenvolver tratamentos para problemas cardíacos, como os novos derivados bi-cíclicos de imidazol que atuam como inibidores da biossíntese de aldosterona para insuficiência cardíaca (JP9071586A). A patente FR2766821A1 traz novos derivados de oxazolin e bifeneno

intermediários aos agentes cardiovasculares. Já a WO2000002543A2 discorre sobre um método de tratamento de infarto do miocárdio e hipertensão a partir de composição de valsartan e um bloqueador dos canais de cálcio que funcionam como antagonista de AT1. Por fim a patente WO2001076574A2 traz uma combinação entre um inibidor da aldosterona com o antagonista específico do receptor no tratamento de hipertensão.

A T-elo dá continuidade na em pesquisas para tratar doenças cardiovasculares com compostos esperi-heterocíclicos como inibidores da aldosterona sintase (WO2006128853A1 e WO2008119744A1). Já as patentes de 2010, WO2010136493A1 e WO2011061271A1, tratam as doenças cardiovasculares a partir de derivados compostos substituídos como inibidores de neprilisina, enquanto as patentes WO2015013168A1 e WO2015013169A2 utilizam novas composições baseadas em polipeptídeos como agonistas do receptor de apelina. Por fim na T-elo há uma mudança para o tratamento e prevenção de doenças ou distúrbios metabólicos como a diabetes e obesidade com a utilização de ácidos graxos em conjugação com biomoléculas (WO2015200078A1).

Por fim, na T-emergente a patente WO2016116842A1 apresenta um conjugado de ácido graxo de apelina sintética utilizado para tratar e. insuficiência cardíaca crônica, hipertensão pulmonar, fibrilação atrial e taquicardia ventricular. Essa tecnologia se encontra em teste biológico. Já a patente WO2017109706A1 discorre sobre um método utilizando o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF-15) para tratamento de doenças hepática não alcoólica e doença hepática terminal. Por se tratar de um método de tratamento, foi identificado um modelo experimental vinculado a esta patente. Assim, observa-se que a RT desenvolveu tratamentos que abrangem as síndromes metabólicas, que compreendem um conjunto de fatores de risco que se manifestam num indivíduo e aumentam as chances de desenvolver doenças cardíacas, derrames e diabetes.

Em 2008, a Novartis adquire a Speedel Experimenta e dá continuidade no desenvolvimento da tecnologia, buscando combinar as expertises da empresa recém, o que trouxe novos tratamentos para doenças que até então não haviam sido exploradas. Essa pode ser uma estratégia para a minimização dos riscos e custos do P&D e que é pouco explorada pelas empresas atualmente, já que Neuberger, Oraiopoulos e Drakeman (2019) identificaram que das 834 novas moléculas que entraram em ensaios clínicos, menos de 2% foram lançadas em uma área terapêutica diferente daquela em que foram testadas originalmente.

Figura 53: RT de tratamientos para síndromes metabólicas.

Quadro 50: Patentes de RT de tratamientos para síndromes metabólicas.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2016116842A1	2016	Synthetic apelin fatty acid conjugates with improved half-life.	Novartis Ag.
WO2017109706A1	2016	Methods of treating or ameliorating metabolic disorders using growth differentiation factor 15 (GDF-15).	Novartis Ag.
WO2015200078A1	2015	Fatty acids and their use in conjugation to biomolecules.	Novartis Ag.
WO2015013168A1	2014	Cyclic polypeptides for the treatment of heart failure.	Novartis Ag.
WO2015013169A2	2014	Bioconjugates of synthetic apelin polypeptides.	Novartis Ag.
WO2010136493A1	2010	Substituted aminopropionic derivatives as neprilysin inhibitors.	Novartis Ag.
WO2011061271A1	2010	Substituted carbamoylmethylamino acetic acid derivatives as novel NEP inhibitors.	Novartis Ag.
WO2008119744A1	2008	Heterocyclic spiro-compounds.	Speedel Experimenta Ag. (1)
WO2006128853A1	2006	Heterocyclic spiro-compounds as aldosterone synthase inhibitors.	Speedel Experimenta Ag.
WO2001076574A2	2001	Combination of organic compounds.	Novartis Ag. Novartis GmbH.
WO2000002543A2	1999	Method of treatment and pharmaceutical composition.	Novartis Ag. Novartis GmbH.
WO1998003180A2	1997	Use of sex steroid function modulators to treat wounds and fibrotic disorders.	Univ. Manchester

US5906987A	1997	Treatment of male climacteric disorders with nitric oxide synthase substrates and/or donors, in combination with androgens and/or aromatase inhibitors.	Schering Ag. (2) Univ. Texas
FR2766821A1	1997	Derives de 1,3-oxazolinyl-biphenyle, leur procede de preparation et leur utilisation comme intermediaires de synthese.	Sanofi Sa. (3)
US5972921A	1997	Use of an aromatase inhibitor in the treatment of decreased androgen to estrogen ratio and detrusor urethral sphincter dyssynergia in men.	Hormos Medical Oy Ltd.
JP9071586A	1995	New bicyclic condensed imidazole derivative.	Yamanouchi Pharma Co. Ltd. (4)
US5252565A	1991	Haloethyl-substituted steroid enzyme inhibitors.	Merrell Dow Pharma

Legenda: 1 Speedel Experimenta Ag- Adquirida em 2008 pela Novartis.

2 Schering Ag- Adquirida em 2006 pela Bayer.

3 Sanofi- Fusão em 2004 com a Aventis Pharma originou a Sanofi-Aventis.

4 Yamanouchi Pharma- Fusão em 2005 com a Fujisawa Pharma originou a Astellas Pharma.

4.5.1.10 RT de tratamentos para câncer

O cluster marrom é formado por 530 nós e 683 arestas e a pequena diferença entre a quantidade de nós e arestas é resultado de baixa relação de citação entre as patentes, o que dificulta a conectividade da rede como um todo e resulta num diâmetro de quatro. A RT de tratamentos para câncer (

Figura 54) iniciou apenas em 2003 e contém 19 patentes, 20 arestas e 11 assignees (Quadro 51).

A T-base inicia com patentes que contém novos derivados de pirimidina em combinação, com piridina bicíclica para inibição da proteína quinase P38 útil para o tratamento de doença de Crohn e Alzheimer (WO2003074530A1), ou derivados de pirrolo pirimidina em combinação com excipiente que induzem os queratinócitos a atuarem corretamente (WO2005107760A1). Há também as patentes que apresentam novos compostos de pirimidinas úteis no tratamento de HIV, sarcoma de Kaposi, infecções virais (WO2006045828A1), doenças proliferativas, neurodegenerativas, Alzheimer (WO2006074985A1), obesidade, perda de cabelo, câncer, inflamação, AVC, insuficiência cardíaca (WO2006091737A1) e na prevenção de doenças respiratórias (JP2006241089A). Finalizando a T-base, houve tecnologias que buscaram auxiliar o tratamento dessas mesmas doenças, utilizando compostos de aminopurinas ou seus derivados (WO2006076595A1, WO2007127382A1, WO2007030438A2 e WO2007104053A2).

Já a T-elo é caracterizada por dar continuidade para o desenvolvimento de novos compostos baseados em pirrolo pirimidina, seja para tratamentos de distúrbios, metabólicos, fibróticos proliferativos dos vasos sanguíneos (WO2007140222A2), ou na rejeição de

transplante, doença autoimune, diabetes e câncer atuando como inibidores de quinases dependentes de ciclina, (CDK) (WO2010020675A1). A patente WO20120020675A1 mantém essa busca para inibidor de CDK a partir de novos compostos pirrolo pirimidina para tratar câncer geniturinário. Por fim a T-elo apresenta uma combinação farmacêutico utilizando o binimetinib com pirrolo pirimidina útil no tratamento de câncer de pâncreas, mama e linfoma (WO2014097125A1).

Considerou-se nas T-emergentes as quatro patentes mais recentes, mesmo que uma delas já tenha gerado outra tecnologia. A patente WO2016166703A1 aborda sobre um comprimido oral de ribociclibe que atua como um inibidor de CDK4 ou CDK6 e já se encontra em teste biológico, realizado em parceria com a Astex Pharma. Já a WO2017037574A1 combina dois inibidores para as enzimas CDK4/6 e quinase ativada por mitogênio (MEK1/2), e ocasionalmente o inibidor PI3K BYL719 para o tratamento de câncer de pâncreas, mama e melanoma. A Novartis já tem um tratamento de inibição de CDK4/6 aprovado desde 2017 para o tratamento de câncer de mama HER2 negativo. Porém com essa nova combinação a empresa deu continuidade nos estudos clínicos para o tratamento de câncer de mama HER2+ que é o principal causador de mortes. Há ainda testes dessa combinação para melanoma câncer de pâncreas e colorretal e glioma e todos se encontram em fase II. Neste estudo clínico a Novartis vem desenvolvendo em parceria com a Astex Pharma, St. Joseph Hospital Medical Center, Univ. Califórnia e Mayo Clinic. Já a patente WO2016151501A1 traz uma combinação farmacêutica de compostos piridina, oxopiperazina, naftiridina e carbozamida para tratamento de câncer de fígado. Essa tecnologia está em estudo clínico fase I/II e foi licenciada em 2018 para a Everest Medicines, desenvolver e comercializar globalmente. Dando sequência nesse desenvolvimento e finalizando a rota há a patente WO2018083603A1 cuja composição busca reduzir ou prevenir os efeitos colaterais do câncer de fígado a partir de um inibidor seletivo do receptor 4 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR4) e “sequestrante” de ácidos biliares. Essa tecnologia se encontra em teste biológico e não houve atualizações desde 2018.

Apesar de as tecnologias mais recentes terem sido desenvolvidas proprietariamente pela Novartis, as patentes da T-elo WO2010020675A1 e WO20120020675A1 são em parceria com a Astex Pharma, empresa que está no desenvolvimento do estudo clínico referente a patente WO2017037574A1. Isso demonstra que a Novartis percebeu as competências tecnológicas da Astex e mesmo após a aquisição da empresa manteve a parceria em projetos em andamento, porém sem estabelecer novas colaborações. Outro aspecto que chama a atenção no desenvolvimento desta rota é o licenciamento de uma inovação que está em estudo clínico. Tanto a parceria como o licenciamento fazem parte de estratégias apresentadas pela inovação

aberta (Chesbrought, 2006) em que a empresa busca em um parceiro complementar suas competências e dá continuidade nos projetos a partir da aprendizagem organizacional, ao mesmo tempo que traz recursos financeiros a partir do licenciamento.

Quadro 51: Patentes referentes a RT de tratamentos para câncer.

Publication Number	Application Year	Title	Assignee - Standardized
WO2018083603A1	2017	Combinations of FGFR4 inhibitors and bile acid sequestrants.	Novartis Ag
WO2016151501A1	2016	Pharmaceutical combinations.	Novartis Ag
WO2016166703A1	2016	Ribociclib tablet.	Novartis Ag
WO2017037574A1	2016	Combinations of the CDK4/6 inhibitor LEE011 and the MEK1/2 inhibitor trametinib, optionally further comprising the PI3K inhibitor BYL719 to treat cancer.	Novartis Ag
WO2014097125A1	2013	Pharmaceutical combination comprising binimetinib.	Novartis Ag
WO2012064805A1	2011	Salt(s) of 7-cyclopentyl-2 -(5-piperazin-1-yl-pyridin-2-ylamino)-7h-pyrrolo[2,3-d] pyrimidine-6-carboxylic acid dimethylamide and processes of making thereof.	Novartis Ag Astex Therapeutics (1)
WO2010020675A1	2009	Pyrrolopyrimidine compounds as CDK inhibitors.	Novartis Ag Astex Therapeutics
WO2007127382A1	2007	Haloaryl substituted aminopurines, compositions thereof, and methods of treatment therewith.	Signal Pharm Llc (2)
WO2007104053A2	2007	8-heteroarylpyrimine MNK2 inhibitors for treating metabolic disorders.	Pharmacoepia Inc (3)
WO2007140222A2	2007	Pyrrolopyrimidine compounds and their uses.	Novartis Ag Novartis Pharma GmbH
WO2006076595A1	2006	Haloaryl substituted aminopurines, compositions thereof, and methods of treatment therewith.	Signal Pharm Llc
WO2006074985A1	2006	5-membered annelated heterocyclic pyrimidines as kinase inhibitors.	Janssen Pharma Nv
WO2006091737A1	2006	Modulators of GSK-3 activity.	Kemia Inc

WO2007030438A2	2006	Aminopurine derivatives for treating neurodegenerative diseases.	Pharmacopeia Inc.
WO2007058990A2	2006	Therapy using cytokine inhibitors.	Kemia Inc
WO2005107760A1	2005	Compounds and compositions as inducers of keratinocyte differentiation.	Irm Llc
WO2006045828A1	2005	HIV inhibiting bicyclic pyrimidine derivatives.	Tibotec Pharma (4)
JP2006241089A	2005	Pyrrolopyrimidine derivative or its salt.	Astellas Pharma
WO2003074530A1	2003	Bicyclic pyridine and pyrimidine p38 kinase inhibitors.	Hoffmann La Roche

Legenda: 1 Astex Therapeutics Ltd- Adquirida em 2013 pela Otsuka Pharma.

2 Signal Pharm Llc- Adquirida em 2000 pela Celgene Corp.

3 Pharmacopeia Inc- Adquirida em 2008 pela Ligand Pharma.

4 Tibotec Pharma- Adquirida em 1994 pela Johnson & Johnson e passou para a unidade de negócio Janssen Pharma em 2002.

4.5.2 Discussão dos Resultados da Novartis

O quadro 52 apresenta uma síntese dos resultados extraídos das RTs da Novartis. A primeira coluna apresenta o tema das RTs, a segunda traz um panorama geral a respeito da estratégia utilizada pela empresa para desenvolvimento das patentes, variando desde tecnologia proprietária, aquisições, fusões e cooperação. Em seguida destacam-se as tecnologias emergentes identificadas, a associação com a existência de estudos clínicos, a sua respectiva fase e o ano de depósito. Por fim, qual a estratégia adotada pela Novartis para alcançar a expertise na temática tratada pela T-emergente

Observa-se a partir da análise das RTs da Novartis que as mesmas estão voltadas para a busca de tecnologias emergentes em três áreas principais: tratamentos para câncer, síndromes metabólicas e cuidados oftalmológicos.

Com relação aos tratamentos para câncer, as tecnologias utilizadas são baseadas na modificação genética, imunoterapia e combinação de terapias tradicionais com novos compostos biotecnológicos. Para tanto foram realizadas parcerias com a Universidade da Pensilvânia e a startup Intellia, para explorar o potencial tecnológico que essas instituições já possuíam, colocando a Novartis a frente de seus concorrentes nesses desenvolvimentos. A necessidade de a indústria farmacêutica se reinventar por conta da ascensão da biotecnologia fez com que a colaboração com universidades e startups da área se tornasse uma estratégia muito explorada para aquisição de conhecimento e desenvolvimento de tecnologia (Schuhmacher, Gassmann & Hinder, 2016).

Analisando a RT para cuidados oftalmológicos, apesar da cisão ocorrida com a Alcon, principal unidade de negócios voltada para esta área, a Novartis poderá explorar mercadologicamente as inovações, que tem a vantagem de terem regulamentações mais brandas se comparadas com outras áreas de atuação das empresas. O desenvolvimento dessas

tecnologias foi feito a partir de parcerias intra-firma, competências próprias e a partir da aquisição de um concorrente. Grigorijs e Rothaermel (2015) afirmam que quando as empresas têm alta capacidade de recombinação do conhecimento interno ou os custos da parceria são altos ou duvidosos, a busca por parcerias externas é menos eficaz.

Por fim, de acordo com Carayannis e Meissner (2017), o principal desafio das empresas que passam por fusão é estabelecer novos objetivos estratégicos que devem levar em conta a integração dos portfólios de tecnologia e inovação, que incluem portfólios de P&D e equipamentos e recursos humanos relacionados. No caso da Novartis, a partir das expertises da Ciba-Geigy e Sandoz estabeleceu-se as RTs relacionadas a tratamento de distúrbios metabólicos, utilizando a combinação de compostos heterocíclicos e também a terapia gênica.

Quadro 52: Quadro resumo sobre as informações avaliadas nas RTs da Novartis.

<i>ROTA TECNOLÓGICA</i>	<i>ESTRATÉGIAS DE P&D UTILIZADAS NAS PATENTES DA EMPRESA</i>	<i>TEMA TRATADO NAS T-EMERGENTES</i>	<i>FASE ESTUDO CLÍNICO</i>	<i>ANO T-EMERGENTE</i>	<i>ESTRATÉGIAS DE P&D UTILIZADAS NAS T-EMERGENTES</i>
ANTAGONISTAS DA MIOSTATINA (ROSA)	Intra-Cooperação; P&D Interno;	Compostos antagonistas da miostatina voltados para o tratamento da obesidade e condições relacionadas e incontinência urinária.	Fase II	2018 2017	Tecnologia proprietária;
EDIÇÃO DE GENES DE BACTÉRIAS ATÉ O CRISPR (VERDE CLARO)	Aquisição; Cooperação; P&D interno.	Novas moléculas de RNA guia compreendendo repetições palindrômicas curtas para o tratamento de hemoglobinopatias .	-	2016	Cooperação
DISPOSITIVOS OFTALMOLÓGICOS (AZUL CLARO)	Aquisição.	Dispositivo aberrômetro utilizado em conjunto com microscópio cirúrgico para execução de cirurgias de catarata.	-	2014	Aquisição
CAR-T (AMARELO)	P&D Interno; Cooperação.	Nova molécula de ácido nucleico isolada que codifica o CAR-T com ligação para	Fase I	2018	Cooperação

		células anti-BCMA.			
TECNOLOGIAS PARA PRODUTOS OFTALMOLÓGICOS (LARANJA)	P&D Interno; Fusão	Lente oftálmica de hidrogel de silicone com estabilidade que permite maior oxigenação das córneas.	-	2015	P&D Interno
TERAPIAS COMBINATÓRIAS (ROSA)	Intra-Cooperação; P&D Interno; Fusão.	Composto inibidor do proto-oncogene c-MET e um anticorpo monoclonal. Composto de benzamida com um anticorpo monoclonal e um transportador.	Fase III	2015 2014	P&D Interno
DISPOSITIVOS PARA MONITORAR PRESSÃO INTRAOCULAR (AZUL ESCURO)	P&D Interno; Aquisição; Intra-cooperação.	Dispositivo de drenagem de glaucoma. Sistema sensor de pressão intraocular para drenagem.	-	2014	P&D Interno Intra-cooperação
INSTRUMENTOS PARA CIRURGIA OCULAR (VERDE ESCURO)	P&D Interno; Aquisição	Endoilluminador oftálmico. Aparelho de iluminação oftálmica para iluminar o campo cirúrgico.	-	2018 2016	P&D Interno
TRATAMENTO PARA SÍNDROMES METABÓLICAS (VERMELHO)	P&D Interno; Aquisição Intra-cooperação.	Conjugado de ácido graxo de apoliproteína sintética para tratamento de insuficiência cardíaca. Método utilizando o fator GDF-15 para tratamento de doenças hepáticas não alcoólicas.	Fase III	2016	P&D Interno
TRATAMENTOS PARA CÂNCER (MARROM)	P&D Interno; Cooperação; Intra-cooperação	Inibidor de CDK4 ou CDK6 Inibidor e quinase para tratamento de câncer de pâncreas, mama e melanoma. Compostos piridina, oxopiperazina, naftiridina e carbozamida para câncer de fígado.	Teste biológico Fase II Fase I/II	2017 2016	P&D Interno; Cooperação

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Esta pesquisa identificou a evolução das trajetórias tecnológicas do setor farmacêutico resultantes do esforço de P&D&I das 20 maiores indústrias, que culminaram em depósitos de patentes nos últimos 22 anos, utilizando técnicas de análise de redes sociais. Também foi realizada uma análise mais detalhada a respeito das três maiores empresas da área.

Identificou-se as principais áreas emergentes nos depósitos de patentes, verificou-se a continuidade desse desenvolvimento por meio dos estudos clínicos e apresentou-se as mudanças ocorridas nas empresas durante sua história. Todo esse processo visa colaborar com uma nova vertente de análise do portfólio de tecnologias, no intuito de apresentar a variação ocorrida e explorar as fases encontradas nesse percurso. Esta análise contribui com aspectos metodológicos para a Análise de Redes Sociais, já que a avaliação longitudinal dos dados e a capacidade da rede em variar a intensidade das arestas é algo pouco explorado pela literatura de ARS. O setor farmacêutico demonstrou-se dinâmico, tanto no que tange a tecnologia como na composição das empresas, já que a fusão e a aquisição são estratégias utilizadas visando o crescimento interno de competências tecnológicas e de mercado.

Observou-se uma pequena tendência de crescimento no depósito de patentes. Após um pico nos depósitos em 2009 e 2010, a quantidade voltou a ser normalizada com a média dos anos anteriores. As principais autoridades patentárias são os Estados Unidos e a União Europeia. Observou-se uma elevada utilização dos mecanismos de PCTs, porém, tanto o setor como as empresas em particular vem aumentando a proteção das tecnologias em países emergentes.

No agregado dos 22 anos analisados, constatou-se que as principais áreas tecnológicas das patentes são de agentes antineoplásicos (A61K39/00), seguido de fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos A61P (A61P43/00), com aproximadamente 10% e 7% respectivamente. Já ao observar a dinâmica da evolução das áreas tecnológicas constatou-se que o grupo tecnológico A61P43/00 é muito amplo e ao longo do período foi deixando de ser utilizado nas patentes.

Desta forma foi possível verificar que no início do período avaliado o IPC A61P43/00 se destaca nas métricas da rede, porém, com o passar do tempo torna-se secundário. A partir de 2004, as tecnologias de compostos heterocíclicos, pertencentes ao grupo C07D, se fortalecem com destaque para os componentes piridina e pirimidina, que se mantém predominantes até os anos finais. Ao longo do período tornou-se relevante a relação entre anticorpos e

antineoplásicos que evidenciam os novos tratamentos considerados tendências na atualidade: as modificações e o fortalecimento do sistema imunológico do paciente para o combate ao câncer. Por fim, constatou-se a ascensão da área voltada para diagnóstico, cirurgias e identificação. Essa avaliação é outra contribuição metodológica alcançada neste estudo, já que inclui aspectos dinâmicos e evolutivos, tornando possível apontar as principais mudanças no desenvolvimento da tecnologia ocorridas em um determinado momento no tempo.

As empresas nos últimos 20 anos tem direcionado seus esforços para novas combinações de tratamentos a partir de áreas já exploradas anteriormente, indicando uma priorização da competitividade mercadológica. Estes resultados trazem contribuições práticas, pois apontam diretrizes para o entendimento de quais são as áreas tecnológicas exploradas pelas principais indústrias e quais já caíram em desuso.

A partir do mapeamento das rotas tecnológicas do setor farmacêutico, concluiu-se que há complementariedade nas tecnologias apontadas como emergentes, convergindo com os resultados obtidos pela rede dinâmica dos IPCs. Os principais T-emergentes identificados também são voltados para o tratamento de câncer, a partir de modificações imunológicas nos pacientes, sendo que alguns são considerados promissores pela medicina. Há também o direcionamento para tratamentos de doenças relacionadas com distúrbios metabólicos, cujos principais são: doença cardiovascular, obesidade e diabetes.

A avaliação das empresas que detêm as patentes das rotas tecnológicas do setor permitiu identificar quais são as mais relevantes e qual a participação efetiva individualmente. Constatou-se que 12 instituições detêm as tecnologias emergentes, sendo que a Roche, Novo Nordisk, GSK e Novartis possuem mais de uma. Empresas como a Novo Nordisk e Astrazeneca identificaram alvos potenciais e depositaram poucas patentes ao longo da T-base das rotas. Por outro lado, GSK e Boehringer Ingelheim também tiveram destaque no desenvolvimento inicial das tecnologias.

Em relação a abrangência e especificidade das RTs escolhidas pelas empresas detectou-se certa competição entre elas em apenas uma rota. Para tratamentos de doenças cardiovasculares, Boehringer Ingelheim, Astrazeneca e Novo Nordisk desenvolveram tecnologias similares, sendo que ambas tem medicamentos para esse fim disponíveis no mercado. Apesar da Novartis, da GSK e seus parceiros utilizarem o mesmo caminho por meio de modificação genética, suas tecnologias são destinadas a tratamentos distintos, sendo assim, não há concorrência neste caso. Já na rota de tratamentos para infecção as empresas Novartis e Janssen, visam doenças diferentes.

O mapeamento das rotas tecnológicas das três principais empresas permitiu observar que a Pfizer tem um portfólio mais heterogêneo e um direcionamento maior para os tratamentos de câncer e tecnologias relacionadas a dor. A Roche tem se voltado para tecnologias de diagnóstico, que corroboram com as áreas tecnológicas promissoras identificadas pela análise dinâmica de IPCs. A Novartis vem reestruturando suas áreas de P&D, porém ainda percebe-se um direcionamento nas pesquisas para produtos oftalmológicos e, seguindo a tendência do setor, tecnologias para câncer.

Algumas empresas utilizaram da fusão e aquisição para ampliar seus portfólios de patente e capacidades de desenvolvimento de P&D, o que nos permitiu constatar que Abbvie, Roche e Johnson e Johnson detêm tecnologias emergentes por conta da aquisição da Pharmacyclics, Ventana Medical Systems e Jassen Pharma, respectivamente. Ao longo do desenvolvimento tecnológico as empresas foram adquirindo outras que depositaram as patentes da T-base e T-elo, ou seja, que apresentaram capacidade de desenvolvimento tecnológico. Constatou-se que a Pfizer buscou essencialmente o desenvolvimento por meio de tecnologia proprietária e aquisição de empresas que já estavam consolidadas no mercado e que tinham similaridade com o portfólio da empresa. A Roche também demonstrou uma tendência ao desenvolvimento proprietário de tecnologias e de aquisição, porém buscou empresas que complementassem suas expertises, competências mercadológicas e acesso a novos parceiros. Assim, várias de suas aquisições se tornaram unidades estratégica de negócio. A Novartis, que nasceu da fusão da Ciba-Geigy e Sandoz, teve várias parcerias entre filiais, porém, também buscou estabelecer cooperações para o desenvolvimento tecnológico. Uma das justificativas visualizadas seria de que a empresa está buscando projetos inovadores, dos quais ainda não detém todas as competências e buscou em parceiros essa complementariedade.

Uma vez identificadas as principais tecnologias emergentes das rotas tecnológicas das empresas e do setor, verificou-se a evolução destas patentes a partir dos estudos clínicos, constatando-se que a maioria delas já se encontram em desenvolvimento. Muitas patentes trazem melhorias para medicamentos que já estão disponíveis no mercado, em alguns casos, objetivando um segundo uso, a partir de combinações terapêuticas. Há ainda tecnologias que preenchem os requisitos para serem consideradas drogas órfãs e já podem ser comercializadas. O fato de terem sido encontrados um grande número de estudos clínicos decorrentes de tecnologias emergentes, indica a robustez da técnica de Rotas Tecnológicas em identificar uma tecnologia promissora, dentre um grande volume de patentes. Esta é uma contribuição metodológica deste trabalho, voltada para a área de inovação, pois trouxe outra perspectiva de análise de dados para mensuração da inovação em indústrias intensivas em tecnologia. Ao

avaliar as patentes e posteriormente os estudos clínicos, houve a complementação dos dados de resultados de P&D com informações da iniciativa das indústrias, em incorporar essas descobertas no mercado.

O estudo de fusões e aquisições por meio de patentes abre precedentes para novas pesquisas na área de administração, mais precisamente no campo da inovação tecnológica. Ao avaliar o quanto o portfólio de patentes e de estudos clínicos em andamento foram alterados nas empresas, após a aquisição de outras, relaciona-se esta abordagem aos estudos do crescimento inorgânico das firmas e traz um novo panorama dentro das capacidades tecnológicas desenvolvidas pelos atores. Outro aspecto vislumbrado foi a abordagem das estratégias utilizadas pelas empresas para se destacarem no desenvolvimento de determinadas áreas, já que nem sempre a empresa que detém os direitos explora comercialmente o produto. Assim, ao agregar dados de mercado e do desenvolvimento tecnológico pode ser identificada uma nova agenda de pesquisas referentes a fusão e aquisição e o impacto no P&D.

Como contribuições metodológicas destacam-se ainda a aplicação dos clusters para identificar agrupamentos de tecnologias como uma estratégia eficiente tanto para a separação dos IPCs dinâmicos, como para os agrupamentos que geraram as rotas tecnológicas. Já com relação a aplicação das métricas de ARS, adaptou-se os conceitos para os objetos de estudo que não tem a capacidade de gerenciar e modificar as redes, mas que ao serem utilizados pelas organizações nas patentes passaram a ter um papel de mediador do conhecimento tecnológico.

Como limitação do estudo tem-se a utilização de apenas uma variável para avaliar o resultado tecnológico das empresas, já que nem todos os resultados de P&D são passíveis de serem patenteados. Em estudos futuros buscar-se-a utilizar entrevistas em profundidade, a fim de acrescentar a visão dos gestores a respeito da contribuição das fusões e aquisições para as empresas. Outra limitação, que buscar-se-a superar futuramente, é a ampliação da quantidade de empresas para caracterizar o setor. Para novos estudos, serão avaliadas as rotas tecnológicas oriundas de startups, as quais podem contribuir para a avaliação das tendências do setor e principalmente sob a questão de futuras fusões e aquisições.

REFERÊNCIAS

- Abiri, R.; Valdiani, A.; Maziah, M.; Shaharuddin, N. A.; Sahebi, M.; Yusof, Z. N. B.; ... & Talei, D. (2015). A Critical Review of the Concept of Transgenic Plants: Insights into pharmaceutical biotechnology and molecular farming. *Curr. Issues Mol. Biol*, v.18, p.21-42.
- Achilladelis, B. & Antonakis, N. (2001) The Dynamics of Technological Innovation: The case of the pharmaceutical industry. *Research Policy*, v. 30, n. 4, p. 535-588.
- Adner, R. & Kapoor, R. (2016) Innovation Ecosystems and the Pace of Substitution: Re-examining technology S-curves. *Strategic Management Journal*, v. 37, n. 4, p. 625-648.
- Affes, H. (2016) The Impact of the Extrinsic Innovative Entrepreneurs' Motivation and the Knowledge-Based Competitive Conditions on Technological Innovation. *International Journal of Economics & Management Sciences*.
- Allison, M. (2012). Reinventing clinical trials. *Nature Biotechnology*, v. 30, n. 1, p. 41.
- Almor, T.; Tarba, S. Y. & Margalit, A. (2014). Maturing, technology-based, born-global companies: Surviving through mergers and acquisitions. *Management International Review*, v.54, n.4, p.421-444.
- Altuntas, S.; Dereli, T. & Kusiak, (2015) A. Forecasting Technology Success Based on Patent Data. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 96, p.202-214.
- Ang, S. H. (2008) Competitive Intensity and Collaboration: Impact on firm growth across technological environments. *Strategic Management Journal*, v. 29, n. 10, p.1057-1075.
- Archibugi, D. (2017). Blade Runner Economics: Will innovation lead the economic recovery? *Research Policy*, v.46, n.3, p.535-543.
- Ashburn, F. S. & Netland, P. A. (2018). The evolution of glaucoma drainage implants. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, v.13, n.4, p.498.
- Barirani, A.; Agard, B. & Beaudry, C (2013). Discovering and Assessing Fields of Expertise in Nanomedicine: A patent co-citation network perspective. *Scientometrics*, v. 94, n. 3, p. 1111-1136.
- Basso, F. G.; Kannebley Junior, S. & Porto, G. S. (2017) Open Innovation in the Pharmaceutical Industry: A study using social network analysis in patents. In: *6th European Conference on Corporate R&D and Innovation - Concord*, 2017, Seville. IRI - Economics of Industrial Research and Innovation.
- Basso, F. G. & Porto, G. S. (2016) Inovação Aberta na Indústria Farmacêutica: um estudo utilizando análise de redes sociais em patentes. In: *XL Encontro da ANPAD - ENANPAD*, 2016, Costa do Sauípe. ENAPAD.

- Bekkers, R.; Duysters, G. & Verspagen, B (2002). Intellectual Property Rights, Strategic Technology Agreements and Market Structure: The case of GSM. *Research Policy*, v. 31, n. 7, p. 1141-1161.
- Belderbos, R., Lykogianni, E. & Veugelers, R. (2008). Strategic R&D Location by Multinational Firms: Spillovers, technology sourcing, and competition. *Journal of Economics & Management Strategy*, v.17, n.3, p.759-779.
- Benson, C. L. & Magee, C. L (2014). On Improvement Rates for Renewable Energy Technologies: Solar PV, wind turbines, capacitors, and batteries. *Renewable Energy*, v. 68, p. 745-751.
- Berry, M. M. & Taggart, J. H. (1994). Managing Technology and Innovation: A review. *R&D Management*, 24(4), 341-353.
- Bhupatiraju, S. et al (2012). Knowledge Flows: Analyzing the core literature of innovation, entrepreneurship and science and technology studies. *Research Policy*, v. 41, n. 7, p. 1205-1218.
- Bianchi, A., Fantoni, S. & Prugnola, A. (2015). Meningococcal B vaccine and the vision of a meningitis free world. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, v.56, n.3.
- Birkinshaw, J. (1997). Entrepreneurship in multinational corporations: The characteristics of subsidiary initiatives. *Strategic Management Journal*, v.18, n.3, p207-229.
- Borgatti, S. P. et al. (2009) Network Analysis in the Social Sciences. *Science*, v. 323, n. 5916, p. 892-895.
- Borgatti, S. P. & Halgin, D. S. (2011) On Network Theory. *Organization Science*, v. 22, n. 5, p. 1168-1181.
- Bruce, A. (2003). Local Oxygen Transmissibility of Disposable Contact Lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*, v.26, n.4, p.189-196.
- Cancer Research UK. (2019) *How Long a New Drug Takes to go Through Clinical Trials*. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/find-a-clinical-trial/how-clinical-trials-are-planned-and-organised/how-long-it-takes-for-a-new-drug-to-go-through-clinical-trials>, acessado em: setembro/2019.
- Caner, T. & Tyler, B. B. (2015) The Effects of Knowledge Depth and Scope on the Relationship Between R&D Alliances and New Product Development. *Journal of Product Innovation Management*, v. 32, n. 5, p. 808-824.
- Carayannis, E. G. & Meissner, D. (2017). Glocal targeted open innovation: challenges, opportunities and implications for theory, policy, and practice. *The Journal of Technology Transfer*, v.42, n.2, p.236-252.
- Carroll, J. (2013) *Updated: GlaxoSmithKline Loses its first big PhIII bet on heart drug darapladib. Fierce Biotech*. Disponível em: <https://www.fiercebiotech.com/r-d/updated-glaxosmithkline-loses-its-first-big-phiii-bet-on-heart-drug-darapladib>, acessado em novembro de 2019.

- Catini, R. et al. (2015) Identifying Geographic Clusters: A network analytic Approach. *Research Policy*, v. 44, n. 9, p. 1749-1762.
- Caviggioli, F. (2016). Technology fusion: Identification and analysis of the drivers of technology convergence using patent data. *Technovation*, v.55, p.22-32.
- Cesar, A., Ma, P. Singh, N. & Smith J. (2013) *What's driving the recent surge in new drug approvals?* Washington DC: McKinsey Center for Government.
- Chang, C. M. & Wei, C. P. (2016). The Effect of Innovation Strategy on Post-M&a Innovation Performance: An evidence from pharmaceutical Industry. *In: PACIS*, p. 390, 2016.
- Chatterjee, S. (1986). Types of synergy and economic value: The impact of acquisitions on merging and rival firms. *Strategic management journal*, v.7, n.2, p.119-139.
- Chatterjee, S. (1991). Gains in vertical acquisitions and market power: Theory and evidence. *Academy of Management Journal*, v.34, n.2, p.436-448.
- Chatterji, A. K., Fabrizio, K. R., Mitchell, W., & Schulman, K. A. (2008). Physician-industry cooperation in the medical device industry. *Health affairs*, v.27, n.6, p.1532-1543.
- Chen, P.C.; Hung, S.W. (2014) Collaborative Green Innovation in Emerging Countries: A social capital perspective. *International Journal of Operations & Production Management*, v. 34, n. 3, p. 347-363, 2014.
- Cheng, M. N. et al. (2016) A Scenario-Based Roadmapping Method for Strategic Planning and Forecasting: A case study in a testing, inspection and certification company. *Technological forecasting and social change*, v. 111, p. 44-62.
- Chesbrough, H. (2006). Open innovation: The new imperative for creating and profiting from technology. *Harvard Business Press*, p. 227.
- Cho, T. S., & Shih, H. Y. (2011). Patent citation network analysis of core and emerging technologies in Taiwan: 1997–2008. *Scientometrics*, v.89, n.3, p.795-811.
- Cho, Y.; Daim, T. (2013) *Technology Forecasting Methods*. *In: Research and Technology Management in the Electricity Industry*. Springer London, p. 67-112.
- Cho, Y.; Daim, T. (2016) Oled TV Technology Forecasting Using Technology Mining and the Fisher-Pry Diffusion Model. *Foresight*, v. 18, n. 2, p. 117-137.
- Choi, C.; Kim, S.; Park, Y (2007). A Patent-Based Cross Impact Analysis for Quantitative Estimation of Technological Impact: The case of information and communication technology. *Technological Forecasting and Social Change*, v.74, n.8, p. 1296–1314.
- Choi, C.; Park, Y. (2009) Monitoring the Organic Structure of Technology Based on the Patent Development Paths. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 76, n. 6, p. 754-768.
- Clarivate Analytics. (2017) *The State of Innovation 2016*. Disponível em: <http://stateofinnovation.com/>. Acessado em: julho.

Coates, V. et al. (2015) On the Future of Technological Forecasting. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 67, n. 1, p. 1-17.

Coccia, M. (2018). Disruptive firms and industrial change. *Journal of Economic and Social Thought*, v.4, n.4, p.437-450.

Coccia, M.; Wang, L. (2015) Path-Breaking Directions of Nanotechnology-Based Chemotherapy and Molecular Cancer Therapy. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 94, p. 155-169.

Codini, A. P. (2015) Business Networks Along Innovation Life Cycle. *Journal of Business & Industrial Marketing*, v. 30, n. 3/4, p. 329-341.

Coelho, G. M. et al. Caminhos para o Desenvolvimento em Prospecção Tecnológica: Technology Roadmapping um olhar sobre formatos e processos. *Parcerias Estratégicas*, v. 10, n. 21, p. 199-234, 2005.

Cohen, A. D., Garfall, A. L., Stadtmauer, E. A., Melenhorst, J. J., Lacey, S. F., Lancaster, E., ... & Plesa, G. (2019). B cell maturation antigen–specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma. *The Journal of clinical investigation*, v.129, n.6.

Cooper, M. A. (2002). Optical biosensors in drug discovery. *Nature reviews Drug discovery*, v.1, n.7, p.515.

Corte, V. F. D. A Inovação Tecnológica na Indústria de Derivados do Trigo no Brasil. Tese (Doutorado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Centro de Estudos e pesquisas em Agronegócios, Programa de Pós-Graduação em Agronegócios, Porto Alegre, p.138, 2014.

CSDD. (2014) *Cost to develop and win marketing approval for a new drug is \$2.6 billion*: Tufts Center for the Study of Drug Development.

Cyrino, A. B; Barcellos, E. P.(2016) Estratégias de Internacionalização: Evidências e reflexões sobre as empresas brasileiras. In: TANURE, B.; DUARTE, R. G. (Orgs.). *Gestão Internacional*. São Paulo: Saraiva, p.221-246.

DANZON, P. M.; EPSTEIN, A. & NICHOLSON, S. (2007) Mergers and acquisitions in the pharmaceutical and biotech industries. *Managerial and Decision Economics*, v. 28, n. 4-5, p. 307-328.

de Paulo, A. F., & Porto, G. S. (2018). Evolution of Collaborative Networks of Solar Energy Applied Technologies. *Journal of Cleaner Production*, v.204, p.310-320. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.08.344>

Degryse S, de Bock CE, Cox L, Demeyer S, Gielen O, Mentens N, Jacobs K, Geerdens E, Gianfelici V, Hulselmans G, Fiers M, Aerts S, Meijerink JP, Toussey T, Cools J (2014). "JAK3 mutants transform hematopoietic cells through JAK1 activation, causing T-cell acute lymphoblastic leukemia in a mouse model". *Blood*. v.124, n.20, p.3092–100. doi:10.1182/blood-2014-04-566687.

Delgado-Márquez, B. L. et al. (2018) A network view of innovation performance for multinational corporation subsidiaries. *Regional Studies*, v. 52, n. 1, p. 47-67.

Dong, J. Q.; Yang, C. H. (2016) Being Central is a Double-Edged Sword: Knowledge network centrality and new product development in US pharmaceutical industry. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 113, p. 379-385

Dong, J. Q.; Yang, C.H. (2015) Information Technology and Organizational Learning in Knowledge Alliances and Networks: Evidence from US pharmaceutical industry. *Information & Management*, v. 52, n. 1, p. 111-122.

dos Santos Ferreira, C. E., Helfenstein Fonseca, F. A., & Pitangueira Manguiera, C. L. (2012). A PCSK9 e sua relevância clínica com os novos alvos terapêuticos contra a dislipidemia. *Einstein*, v.10, n.4.

Dosi, G. (1982) Technological Paradigms and Technological Trajectories: A suggested interpretation of the determinants and directions of technical change, *Research Policy*, v.11, n.3, 147-162.

Dosi, G. (1988) Sources, Procedures, and Microeconomic Effects of Innovation. *Journal of economic literature*, p. 1120-1171.

Doz, Y. L. (1996). The evolution of cooperation in strategic alliances: initial conditions or learning processes? *Strategic Management Journal*, v.17, n.S1, p.55-83.

Du, F., Yuelling, L., Lee, E. H., Wang, Y., Liao, S., Cheng, Y., ... & Ng, J. M. (2019). Leukotriene synthesis is critical for medulloblastoma progression. *Clinical Cancer Research*, v.25, n.21, p.6475-6486.

Easley, D.; Kleinberg, J. (2010). *Networks, Crowds, and Markets: Reasoning about a highly connected world*. Cambridge University Press, p.711.

EPO - European Patent Office (2015). *Database containing European Union patent documents*. Disponível em: <http://www.epo.org/>. Acessado em: 2016.

Epstein, A. J., Groeneveld, P. W., Harhay, M. O., Yang, F., & Polsky, D. (2013). Impact of minimally invasive surgery on medical spending and employee absenteeism. *JAMA Surgery*, v.148, n.7, p.641-647.

Ernst, H. The Use of Patent Data for Technological Forecasting: The diffusion of CNC-technology in the machine tool industry. *Small Business Economics*, v. 9, n. 4, p. 361-381, 1997.

Ernst, H.; Conley, J.; Omland, N. (2016) How to Create Commercial Value from Patents: The role of patent management. *R&D Management*, v. 46, n. S2, p. 677-690.

Etzkowitz, H.; Leydesdorff, L. (2000) The Dynamics of Innovation: From National Systems and “Mode 2” to a Triple Helix of university–industry–government relations. *Research Policy*, v. 29, n. 2, p. 109-123.

Extance, A. (2015). Military Technology: Laser weapons get real. *Nature* v.521, p.408–410. doi:10.1038/521408^a

Farmer, J. D. & Lafond, F (2016). How Predictable is Technological Progress? *Research Policy*, v. 45, n. 3, p. 647-665.

FDA (2017). *FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia*. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-mylotarg-treatment-acute-myeloid-leukemia>, acessado em agosto/2019.

Ferguson, S. M. (2002). Products, partners & public health: transfer of biomedical technologies from the US government. *The Journal of Biolaw & Business*, v.5, n.2, p.35.

Ferraris, A., Santoro, G., & Dezi, L. (2017). How MNC's subsidiaries may improve their innovative performance? The role of external sources and knowledge management capabilities. *Journal of Knowledge Management*, v.21, n.3, p.540-552.

Filieri, R. et al. (2014). Structural Social Capital Evolution and Knowledge Transfer: Evidence from an Irish pharmaceutical network. *Industrial Marketing Management*, v. 43, n. 3, p. 429-440.

Firat, A. K.; Woon, W. L.; Madnick, S. (2008) Technological Forecasting: A review. *Composite Information Systems Laboratory (CISL)*, Massachusetts Institute of Technology.

Fontana, R.; Nuvolari, A.; Verspagen, B. (2009). Mapping Technological Trajectories as Patent Citation Networks: An application to data communication standards. *Economics of Innovation and New Technology*, v. 18, n. 4, p. 311-336.

Ford, D. Develop your Technology Strategy. (1989). *IEEE Engineering Management Review*, v.17, n.3, p.16-26.

Frantz, S. (2006). Pipeline problems are increasing the urge to merge. *Nature*.

Frew, S. E., Sammut, S. M., Shore, A. F., Ramjist, J. K., Al-Bader, S., Rezaie, R., ... & Singer, P. A. (2008). Chinese health biotech and the billion-patient market. *Nature Biotechnology*, v.26, n.1, p.37.

Frietsch, R.; Schmoch, U. (2010). Transnational Patents and International Markets. *Scientometrics*, v. 82, n. 1, p. 185-200.

Fukugawa, N. (2016) Knowledge Spillover from University Research before the National Innovation System Reform in Japan: Localisation, mechanisms, and intermediaries. *Asian Journal of Technology Innovation*, v. 24, n. 1, p. 100-122.

Furman, J. L.; Macgarvie, M. J. (2007). Academic Science and The Birth Of Industrial Research Laboratories In The Us Pharmaceutical Industry. *Journal of Economic Behavior & Organization*, v.63, n.4, p.756-776.

Galhardi, R. (2000) University and Small Biotechnology Firms Linkage: The evidence from Brazil. *International Journal of Biotechnology*, v. 2, n. 4, p. 374-390.

Gamba, S. (2017) The Effect of Intellectual Property Rights on Domestic Innovation in the Pharmaceutical Sector. *World Development*, v. 99, p.13-27.

Gershon, D. (2000) Partners resolve their differences and unite at the second attempt. *Nature*, v.405, n.258.

Gilsing, V., Cloudt, M., & Roijakkers, N. (2016). From birth through transition to maturation: The evolution of technology-based alliance networks. *Journal of Product Innovation Management*, v.33, n.2, p.181-200.

GLOBAL INNOVATION 100. (2015) *Top 20 R&D Spenders 2005-2015*. Disponível em: <http://www.strategyand.pwc.com/global/home/what-we-think/innovation1000/top-20-rd-spenders-2015>. Acessado em: 23 de dezembro de 2015

Goldstein, J. L.; B., Michael S. (2015) A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, v. 161, n. 1, p. 161-172.

Graf, H.; Kalthaus, M. (2016) International Research Networks: Determinants of country embeddedness. *Jena Economic Research Papers*, p. 1-33.

Grafström, J.; Lindman, Å. (2017) Invention, Innovation and Diffusion in the European Wind Power Sector. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 114, p. 179-191.

Grigoriou, K., & Rothaermel, F. T. (2017). Organizing for knowledge generation: Internal knowledge networks and the contingent effect of external knowledge sourcing. *Strategic Management Journal*, 38(2), 395-414.

Grimaldi, M. et al. (2015). The Patent portfolio Value Analysis: A new framework to leverage patent information for strategic technology planning. *Technological forecasting and social change*, v. 94, p. 286-302.

Grimaldi, M., Cricelli, L., Di Giovanni, M., & Rogo, F. (2015). The patent portfolio value analysis: A new framework to leverage patent information for strategic technology planning. *Technological Forecasting and Social Change*, v.94, p.286-302.

Grimpe, C.; Sofka, W. (2009) Search Patterns and Absorptive Capacity: Low-and high-technology Sectors in European countries. *Research Policy*, v. 38, n. 3, p. 495-506.

Grupp, H.; Linstone, H. A. (1999) National Technology Foresight Activities Around the Globe: Resurrection and new paradigms. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 60, n. 1, p. 85-94.

Hanneman, R. A; Riddle, M. (2005). *Introduction to Social Network Methods*. Riverside, CA: University of California, Riverside.

Haucap, J.; Stiebale, J. (2016) How Mergers Affect Innovation: Theory and evidence from the pharmaceutical industry. *DICE Discussion Paper*, p. 1-52.

Hay M, et al. (2014). Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*; 32:40–51.

He, J., Baxter, S. L., Xu, J., Xu, J., Zhou, X., & Zhang, K. (2019). The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nature medicine*, 25(1), 30-36.

Heijmans, R. et al. (2014) Dynamic Visualization of Large Transaction Networks: The daily Dutch overnight money market. *Netherlandsche Bank Working Paper*, n. 418, p.30.

- Higgins, M. J., & Rodriguez, D. (2006). The outsourcing of R&D through acquisitions in the pharmaceutical industry. *Journal of financial economics*, 80(2), 351-383.
- Ho, J. C. et al. (2014) Technological Barriers and Research Trends in Fuel Cell Technologies: A citation network analysis. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 82, p. 66-79, 2014.
- Hoang, H. & Rothaermel, F. T. (2005) The Effect of General and Partner-Specific Alliance Experience on Joint R&D Project Performance. *Academy of Management Journal*, v. 48, n. 2, p. 332-345.
- Horner, R. (2014) The Impact of Patents on Innovation, Technology Transfer and Health: A pre-and post-TRIPs analysis of India's pharmaceutical industry. *New Political Economy*, v. 19, n. 3, p. 384-406.
- Howells, J; James, A; Malik, K. (2003) The Sourcing of Technological Knowledge: Distributed innovation processes and dynamic change. *R&D Management*, v. 33, n. 4, p. 395-409.
- Hu, Y. et al. (2013) Is the United States Still Dominant in the Global Pharmaceutical Innovation Network? *PloS One*, v. 8, n. 11, p.1-6.
- Hu, Y. et al. (2015) R&D Internationalisation Patterns in the Global Pharmaceutical Industry: Evidence from a network analytic perspective. *Technology Analysis & Strategic Management*, v. 27, n. 5, p. 532-549.
- Hummon, N. P.; Doreian, P. (1989) Connectivity in a Citation Network: The development of DNA theory. *Social networks*, v. 11, n. 1, p. 39-63.
- INPI (2015). Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). *Guia Básico – Patentes*.
- İntepe, G.; Bozdag, E.; Koc, T. (2013) The Selection of Technology Forecasting Method Using A Multi-Criteria Interval-Valued Intuitionistic Fuzzy Group Decision Making Approach. *Computers & Industrial Engineering*, v. 65, n. 2, p. 277-285.
- Jackson, M. O. (Ed.). (2008) *Social and Economic Networks*. Princeton: Princeton University Press.
- Jeon, C., Lee, J., & Shin, J. (2015). Optimal subsidy estimation method using system dynamics and the real option model: Photovoltaic technology case. *Applied Energy*, 142, 33-43.
- Jiang, R. J., Tao, Q. T., & Santoro, M. D. (2010). Alliance portfolio diversity and firm performance. *Strategic Management Journal*, 31(10), 1136-1144.
- Johnson, K. E., Tachibana, C., Coronado, G. D., Dember, L. M., Glasgow, R. E., Huang, S. S., ... & Simon, G. E. (2014). A guide to research partnerships for pragmatic clinical trials. *Bmj*, v.349.
- Johnson, S. (2011) *De Onde Vem As Boas Ideias*. Rio De Janeiro: Zahar.
- Jun, S. P.; Sung, T. E.; Park, H. W. (2017) Forecasting by Analogy Using the Web Search Traffic. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 115, p. 37-51.

- Kahn, K.B. (2002) An Exploratory Investigation of New Product Forecasting Practices. *Journal of Product Innovation Management*, v.19, n.2, p.133-143.
- Kannebley Jr, S., Porto, G. S., & Pazello, E. T. (2005). Characteristics of Brazilian innovative firms: An empirical analysis based on PINTEC—industrial research on technological innovation. *Research Policy*, 34(6), 872-893.
- Kaplan, S.; Tripsas, M. (2008) Thinking About Technology: Applying A Cognitive Lens to Technical Change. *Research Policy*, v. 37, n. 5, p. 790-805.
- Kapoor, R; Klueter, T. (2015) Decoding the Adaptability–Rigidity Puzzle: Evidence from Pharmaceutical Incumbents’ Pursuit of Gene Therapy And Monoclonal Antibodies. *Academy of Management Journal*, V. 58, N. 4, P. 1180-1207.
- Kawai, M.; Wignaraja, G. Asian Ftas: Trends, Prospects and Challenges. *Journal of Asian Economics*, v. 22, n. 1, p. 1-22, 2011.
- KESSEL, Mark. The problems with today's pharmaceutical business—an outsider's view. *Nature biotechnology*, v. 29, n. 1, p. 27, 2011.
- Kidwai, M., Venktaramanan, R., Mohan, R., & Sapra, P. (2002). Cancer chemotherapy and heterocyclic compounds. *Current medicinal chemistry*, 9(12), 1209-1228.
- King, D. R., Slotegraaf, R. J., & Kesner, I. (2008). Performance implications of firm resource interactions in the acquisition of R&D-intensive firms. *Organization science*, 19(2), 327-340.
- Knoben, J., & Oerlemans, L. A. (2006). Proximity and inter-organizational collaboration: A literature review. *international Journal of Management Reviews*, 8(2), 71-89.
- Kupfer, D.; Tigre, P. B. (2004) Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. Capítulo 2: prospecção tecnológica. In: Organizacion Internacional Del Trabajo Cinterfor. Papeles de La Oficina Técnica. Montevideo: n. 14.
- Laamanen, T. (2007). On the role of acquisition premium in acquisition research. *Strategic Management Journal*, 28(13), 1359-1369.
- Lahiri, N. (2010). Geographic distribution of R&D activity: how does it affect innovation quality? *Academy of Management Journal*, 53(5), 1194-1209.
- Lahr, H., & Mina, A. (2016). Venture capital investments and the technological performance of portfolio firms. *Research Policy*, 45(1), 303-318.
- Larkey, L. S. (1999) A Patent Search and Classification System. In: *Proceedings of The Fourth Acm Conference On Digital Libraries*. Acm, p.179-187.
- Lawton Smith, H., Bagchi-Sen, S., & Edmunds, L. (2018). Innovation cycles and geographies of innovation: a study of healthcare innovation in Europe. *European Urban and Regional Studies*, 25(4), 405-422.
- Lee, J., Veloso, M. F., Hounshell, D.; Rubin E. (2010) Forcing Technological Change: A Case Of Automobile Emissions Control Technology Development In The U.S. *Technovation*, v.30, n.4, p. 249-264.

- Lichtenthaler, U. (2011) The evolution of technology licensing management: identifying five strategic approaches. *R&D Management*, v. 41, n. 2, p. 173-189.
- Lin, B. W., & Chen, J. S. (2005). Corporate technology portfolios and R&D performance measures: a study of technology intensive firms. *R&D Management*, 35(2), 157-170.
- Lin, Y.; Chen, J.; Chen, Y. (2011) Backbone of Technology Evolution In The Modern Era Automobile Industry: An Analysis By The Patents Citation Network. *Journal of Systems Science and Systems Engineering*, v.20, n.4, p.416-442.
- Liu, X.; Zhang, L.; Hong, S. (2011) Global Biodiversity Research During 1900–2009: A Bibliometric Analysis. *Biodiversity and Conservation*, v. 20, n.4, p.807-826.
- Lybbert, T. J.; Zolas, N. J. (2014) Getting Patents And Economic Data To Speak To Each Other: An ‘Algorithmic Links With Probabilities’ Approach For Joint Analyses Of Patenting And Economic Activity. *Research Policy*, v.43, n.3, p.530-542.
- Malerba, F. et al. (2001) Competition and Industrial Policies in A ‘History Friendly’ model of the Evolution of the Computer Industry. *International Journal of Industrial Organization*, v. 19, n. 5, p. 635-664.
- Malerba, F.; Orsenigo, L. (2002) Innovation and Market Structure in the Dynamics of the Pharmaceutical Industry and Biotechnology: Towards a history-friendly model. *Industrial and Corporate Change*, v. 11, n. 4, p. 667-703.
- Mansfield, E. (1986) Patents and Innovation: An Empirical Study. *Management Science*, v. 32, n. 2, p. 173-181.
- Martin, S., Brown, W. M., Klavans, R. & Boyack, K. (2011), "OpenOrd: An Open-Source Toolbox for Large Graph Layout," *SPIE Conference on Visualization and Data Analysis (VDA)*, v.7868, p. 786-806.
- Martinelli, A.; Nomaler, Ö. Measuring Knowledge Persistence: A Genetic Approach to Patent Citation Networks. *Journal of Evolutionary Economics*, v. 24, n. 3, p. 623-652, 2014.
- Martino, J. P. A Review of Selected Recent Advances In Technological Forecasting. *Technological Forecasting And Social Change*, v. 70, n. 8, p. 719-733, 2003.
- Matheus, R. F.; Silva, A. B. O. Análise De Redes Sociais Como Método Para A Ciência Da Informação. Datagramazero. *Revista De Ciência Da Informação*, v. 7, n. 2, 2006.
- Mayerhoff, Z. D. V. L. Uma Análise Sobre Os Estudos De Prospecção Tecnológica. *Cadernos De Prospecção*, V. 1, N. 1, P. 7 – 9, 2008
- Mazzucato, M., & Dosi, G. (Eds.). (2006). Knowledge accumulation and industry evolution: The case of Pharma-Biotech. Cambridge University Press.
- Mcconathy, J.; Owens, M. J. (2003) Stereochemistry in drug action. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry, v. 5, n. 2, p. 70.

Mckelvey, M.; Rake, B. Product Innovation Success Based On Cancer Research In The Pharmaceutical Industry: Co-Publication Networks And The Effects Of Partners. *Industry And Innovation*, V. 23, N. 5, P. 383-406, 2016.

Mcnamee, L. M.; Ledley, F. D. Modeling Timelines For Translational Science In Cancer: The Impact Of Technological Maturation. *Plos One*, V. 12, N. 3, 2017.

Mcsweeney, B. Dynamic Diversity: Variety And Variation Within Countries. *Organization Studies*, V. 30, N. 9, P. 933-957, 2009.

Meade, N.; Islam, T. Forecasting With Growth Curves: An Empirical Comparison. *International Journal Of Forecasting*, V. 11, N. 2, P. 199-215, 1995.

Meirelles, L. A.; Barbastefano, R. G.; Yamashita, E. C. Tendências Tecnológicas E Engenharia De Produção. *Xvii Encontro Nacional De Engenharia De Produção–Anais Enegep*. Niterói–Rj, 1998.

Methé, D. T. (1992). The influence of technology and demand factors on firm size and industrial structure in the DRAM market—1973–1988. *Research Policy*, 21(1), 13-25.

Methe, D.T., (1992). The influence of technology and demand factors on firm size and industrial structure in the DRAM market—1973–1988. *Research Policy* 21, 13–25.

Miranda, I. T. P.; Tutida, L.; Pilatti, L. A. Inovação Tecnológica: Produtividade, Custos E Resultados. *Espacios*. V. 36, N. 2, P. 9, 2015.

Momeni, A; Rost, K. Identification And Monitoring Of Possible Disruptive Technologies By Patent-Development Paths And Topic Modeling. *Technological Forecasting And Social Change*, V. 104, P. 16-29, 2016.

Nathan J. Weyand, Neisseria models of infection and persistence in the upper respiratory tract, *Pathogens and Disease*, Volume 75, Issue 3, April 2017, ftx031, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx031>

Netkovska, K. A. Et Al. Patents And Licensing In Pharmaceutical Industry. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*. V. 61, P. 51 – 59, 2015.

Neuberger, A., Oraiopoulos, N., & Drakeman, D. L. (2019). Renovation as innovation: is repurposing the future of drug discovery research?. *Drug discovery today*, 24(1), 1.

Newman, M. *Networks: An Introduction*. Oxford University Press, 2010.

Nogueira, E.; Alves Filho, A. G.; Torkomian, A. L. V. Empresas De Revestimento Cerâmico E Suas Estratégias Competitivas E De Produção. *Revista Gestão E Produção*, V. 8, N. 1, P. 84-99, 2001

Norcross, J. C.; Hedges, M.; Prochaska, J. O. The Face Of 2010: A Delphi Poll On The Future Of Psychotherapy. *Professional Psychology: Research And Practice*, V. 33, N. 3, P. 316, 2002.

Office of Orphan Products Development. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/office-special-medical-programs/office-orphan-products-development>, acessado em setembro/2019.

ORGANIZAÇÃO PARA A COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONOMICO - OCDE. Proposed Guidelines for Collecting and Interpreting Technological Innovation Data – Oslo Manual, OCDE, Paris, 2005.

Ornaghi, C.. Mergers And Innovation In Big Pharma. *International Journal Of Industrial Organization*, V. 27, N. 1, P. 70-79, 2009.

Öztemel, E.; Ayhan, M. B. Measuring Technological Forecasting. In: *Industrial Informatics*, 2009. Indin 2009. 7th Ieee International Conference On. Ieee, P. 49-53, 2009.

Park, H.; Magee, C. L. Tracing Technological Development Trajectories: A Genetic Knowledge Persistence-Based Main Path Approach. *Plos One*, V. 12, N. 1, P. 1-18, 2017.

Pavitt, K. Sectoral Patterns Of Technical Change: Towards A Taxonomy And A Theory. *Research Policy* V. 13, P.343–373, 1984.

Pereira, C. G., Lavoie, J. R., Garces, E., Basso, F., Dabić, M., Porto, G. S., & Daim, T. (2019). Forecasting of Emerging Therapeutic Monoclonal Antibodies Patents Based on a Decision Model. *Technological Forecasting and Social Change*, 139, 185-199. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2018.11.002>

Pereira, C. G., Picanco-Castro, V., Covas, D. T., & Porto, G. S. (2018). Patent mining and landscaping of emerging recombinant factor VIII through network analysis. *Nature biotechnology*, 36(7), 585-590. <https://www.nature.com/articles/nbt.4178>

Pérez-Suárez, R.; López-Menéndez, A. J. Growing Green? Forecasting Co 2 Emissions With Environmental Kuznets Curves And Logistic Growth Models. *Environmental Science & Policy*, V. 54, P. 428-437, 2015.

Petersen, A. M.; Rotolo, D.; Leydesdorff, L. A Triple Helix Model Of Medical Innovation: Supply, Demand, And Technological Capabilities In Terms Of Medical Subject Headings. *Research Policy*, V. 45, N. 3, P. 666-681, 2016.

Phan, N. K. (2014). Biological therapy: a new age of cancer treatment. *Biomedical Research and Therapy*, 1(02), 32-34.

Philippidis, A. (2019) Top 15 best-selling drugs of 2018. GENENGNEWS. Disponível em: <https://www.genengnews.com/a-lists/top-15-best-selling-drugs-of-2018/>, acessado em agosto/2019.

POLLACK, A. (2003) Idec to merge with Biogen in U\$ 6.8 billion deal. Disponível em: <https://www.nytimes.com/2003/06/24/business/idec-to-merge-with-biogen-in-6.8-billion-deal.html> Acessado em Setembro/2019.

Porter, A. Et Al. Technology Futures Analysis: Toward Integration Of The Field And New Methods. *Technological Forecasting & Social Change*, V. 71, N. 3, P. 287-303, 2004.

Porto, Et Al. Rotas Tecnológicas E Sistemas De Inovação. Relatório Final: Rotas Tecnológicas. Fundace: Bndes, Ribeirão Preto, 2012.

Quandt, C. O. Redes De Cooperação E Inovação Localizada: Estudo De Caso De Um Arranjo Produtivo Local. *Revista De Administração E Inovação - Rai*, V. 9, N. 1, P. 141-166, 2012.

Quintana-Garcia, C., & Benavides-Velasco, C. A. (2004). Cooperation, competition, and innovative capability: a panel data of European dedicated biotechnology firms. *Technovation*, 24(12), 927-938.

Quintana-Garcia, C; Benavides-Velasco, C. A. Cooperation, Competition, And Innovative Capability: A Panel Data Of European Dedicated Biotechnology Firms. *Technovation*, V. 24, N. 12, P. 927-938, 2004.

Quintella, C.C. Et. Al. Prospecção Tecnológica Como Uma Ferramenta Aplicada Em Ciência E Tecnologia Para Se Chegar À Inovação. *Revista Virtual Química*, V. 3, N.5, P.406-415, 2011.

Radaelli, V. Trajetórias Inovativas Do Setor Farmacêutico No Brasil: Tendências Recentes E Desafios Futuros. 2012. Tese De Doutorado. Universidade Estadual De Campinas (Unicamp). Instituto De Geociências, 2012.

Ramakrishnan, S. Et Al. Thermal Performance Of Buildings Integrated With Phase Change Materials To Reduce Heat Stress Risks During Extreme Heatwave Events. *Applied Energy*, V. 194, P. 410-421, 2017.

Randriamaromila, J. P., Simon, F., & Tellier, A. (2019). When intrapreneurs become entrepreneurs: the development of spin-offs' social networks. *Entreprendre Innover*, (1), 65-76.

Rappuoli, R. (2007). Bridging the knowledge gaps in vaccine design. *Nature biotechnology*, 25(12), 1361.

Recuero, R. Contribuições Da Análise De Redes Sociais Para O Estudo Das Redes Sociais Na Internet: O Caso Da Hashtag #Tamojuntodilma E #Calaabocadilma. *Revista Fronteiras (Online)*: Vol 16, P.1, 2014.

Rodbard, D. (2017). Continuous glucose monitoring: a review of recent studies demonstrating improved glycemic outcomes. *Diabetes technology & therapeutics*, 19(S3), S-25.

Roh, J.; Hong, P.; Min, H. Implementation Of A Responsive Supply Chain Strategy In Global Complexity: The Case Of Manufacturing Firms. *International Journal Of Production Economics*, V. 147, P. 198-210, 2014.

Ronde, P. Technological Clusters With A Knowledge-Based Principle: Evidence From A Delphi Investigation In The French Case Of The Life Sciences. *Research Policy*, V. 30, N. 7, P. 1041-1057, 2001.

Rout, S. Intellectual Property Rights And Its Application Toward Pharmaceutical Industry With Special Reference In India. *Innovare Journal Of Education*, V. 4 N. 4, 2016

Routley, M.; Phaal, R.; Probert, D. Exploring Industry Dynamics And Interactions. *Technological Forecasting And Social Change*, V. 80, N. 6, P. 1147-1161, 2013.

Rubenstein, D. I. Et Al. Similar But Different: Dynamic Social Network Analysis Highlights Fundamental Differences Between The Fission-Fusion Societies Of Two Equid Species, The Onager And Grevy's Zebra. *Plos One*, V. 10, N. 10, P. E0138645, 2015.

Sampieri, R.; Collado, C.; Lucio, P. Metodologia De Pesquisa. São Paulo: Mcgraw-Hill, 2006.

San Martín, R., & Briones, R. (1999). Industrial uses and sustainable supply of Quillaja saponaria (Rosaceae) saponins. *Economic Botany*, 53(3), 302-311.

Santo, M. M. Et Al. Text Mining As A Valuable Tool In Foresight Exercises: A Study On Nanotechnology. *Technological Forecasting And Social Change*, V. 73, N. 8, P. 1013-1027, 2006.

Santos, M. T. (2019) O que é dermatite atópica? Muitos não sabem os sintomas, tratamentos... Saúde. 26set. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/medicina/o-que-e-dermatite-atopica-muitos-nao-sabem-os-sintomas-tratamentos/>, Acessado em outubro/2019.

Santos-Arteaga, F. J. Et Al. Formalising The Demand For Technological Innovations: Rational Herds, Market Frictions And Network Effects. *International Journal Of Innovation Management*, V. 21, N. 02, P. 1750018, 2017.

Savoia, C., Volpe, M., Grassi, G., Borghi, C., Agabiti Rosei, E., & Touyz, R. M. (2017). Personalized medicine—a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clinical Science*, 131(22), 2671-2685.

Schenatto, F. Et Al. Análise Crítica Dos Estudos Do Futuro: Uma Abordagem A Partir Do Resgate Histórico E Conceitual Do Tema. *Gestão E Produção*, São Carlos, V. 18, N. 4, P. 739-754, 2011.

Schoemaker, P. J. (1995). Scenario planning: a tool for strategic thinking. *Sloan management review*, 36(2), 25-50.

Schuhmacher, A., Gassmann, O., & Hinder, M. (2016). Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *Journal of translational medicine*, 14(1), 105.

Schumpeter, J. A. *Business Cycles*. New York: Mcgraw-Hill, 1939.

Schweizer, L. (2005). Organizational integration of acquired biotechnology companies into pharmaceutical companies: The need for a hybrid approach. *Academy of management journal*, 48(6), 1051-1074.

Segarra-Ciprés, M.; Carlos Bou-Llusar, J.; Roca-Puig, V. Exploring And Exploiting External Knowledge: The Effect Of Sector And Firm Technological Intensity. *Innovation*, V. 14, N. 2, P. 203-217, 2012.

Segers, J. P. (2015). The interplay between new technology based firms, strategic alliances and open innovation, within a regional systems of innovation context. The case of the biotechnology cluster in Belgium. *Journal of Global Entrepreneurship Research*, 5(1), 16.

Severino, A.J. *Metodologia Do Trabalho Científico*. 23 Ed. São Paulo: Cortez, 2007.

Sexton, P. M., Albiston, A., Morfis, M., & Tilakaratne, N. (2001). Receptor activity modifying proteins. *Cellular signalling*, 13(2), 73-83.

SHARMA, P.; TRIPATHI, R. C. Patent citation: A technique for measuring the knowledge flow of information and innovation. *World Patent Information*, v. 51, p. 31-42, 2017.

Shibata, N. Et Al. Detecting Emerging Research Fronts In Regenerative Medicine By The Citation Network Analysis Of Scientific Publications. *Technological Forecasting And Social Change*, V. 78, N. 2, P. 274-282, 2011.

Slocum, M. S.; Lundberg, C. O. Technology Forecasting: From Emotional To Empirical. *Creativity And Innovation Management*, V. 10, N. 2, P. 139-152, 2001.

Solé, R.; Amor, D. R.; Valverde, S. On Singularities And Black Holes In Combination-Driven Models Of Technological Innovation Networks. *Plos One*, V. 11, N. 1, P. E0146180, 2016.

Statista (2019). Global top 10 companies based on ophthalmic medical technology revenues in 2017 and 2024. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/331754/top-global-companies-by-ophthalmic-medtech-revenues/> Acessado em junho/2019.

STATISTA: The Statistics Portal. Disponível em: <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry>. Acesso em: Setembro de 2007.

Staurenghi, G., Ye, L., Magee, M. H., Danis, R. P., Wurzelmann, J., Adamson, P., ... & Darapladib DME Study Group. (2015). Darapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, in diabetic macular edema: a 3-month placebo-controlled study. *Ophthalmology*, 122(5), 990-996.

Stock, G. N., Greis, N. P., & Fischer, W. A. (2002). Firm size and dynamic technological innovation. *Technovation*, 22(9), 537-549.

Strategy&. (2019) The 2018 Global Innovation 1000 Study. Disponível em: <https://www.strategyand.pwc.com/gx/en/insights/innovation1000.html>, Acessado em: Agosto/2019.

SU, C. Y.; LIN, B. W.; Chen, C. J.. Knowledge Co-Creation Across National Boundaries: Trends And Firms' Strategies. *Knowledge Management Research & Practice*, V. 14, N. 4, P. 457-469, 2016.

Tigre, P. B., Nascimento, C. V. M. F. D., & Costa, L. S. (2016). Windows of opportunities and technological innovation in the Brazilian pharmaceutical industry. *Cadernos de saude publica*, 32, e00103315.

Tseng, Y.H.; Lin, C. J.; Lin, Y. I. Text Mining Techniques For Patent Analysis. *Information Processing And Management*, V.43, P.1216-1247, 2007.

Ullyot, G. E., Ullyot, B. H., & Slater, L. B. (2000). The Metamorphosis of Smith-Kline & French Laboratories to Smith Kline Beecham: 1925–1998. *Bulletin of the History of Chemistry*, 25, 16-20.

UNAIDS. (2019). Estatísticas Globais sobre HIV 2019. Disponível em: <https://unaid.org.br/estatisticas/>, acessado em: setembro/2019.

Us Food & Drug Administration - Fda, 2017
<https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/ucm405382.htm>

Vafeiadis, T., Diamantaras, K. I., Sarigiannidis, G., & Chatzisavvas, K. C. (2015). A comparison of machine learning techniques for customer churn prediction. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 55, 1-9.

Verspagen, B. Mapping Technological Trajectories As Patent Citation Networks: A Study On The History Of Fuel Cell Research. *Advances In Complex Systems*, V. 10, N. 1, P.93-115, 2007.

Wang, H.; Xu, Z.; Pedrycz, W. An Overview On The Roles Of Fuzzy Set Techniques In Big Data Processing: Trends, Challenges And Opportunities. *Knowledge-Based Systems*, V. 118, P. 15-30, 2017.

Wasserman, S.; Faust, K. *Social Network Analysis: Methods And Applications*. Cambridge University Press, 1994.

Wellcome. (2019) History of Wellcome. Disponível em: <https://wellcome.ac.uk/about-us/history-wellcome>, acessado em: setembro/2019.

White, S. R. Density Matrix Formulation For Quantum Renormalization Groups. *Physical Review Letters*, V. 69, N. 19, P. 2863, 1992.

WHO- World Health Organization. Vaccine-Preventable Diseases: Pneumococcus, September 5, 2018. Disponível em: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_Surveillance_VaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1 Acessado em agosto 2019.

WHO, (2012) Infusion pumps, ambulatory. https://www.who.int/medical_devices/innovation/hospt equip_15.pdf?ua=1, Acessado em junho/2019.

WHO. (2018) Obesity and Overweight. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, acessado em Outubro/2019.

WHO. (2019) Web statement on pain management guidance. Disponível em: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/children_persisting_pain/en/, acessado em agosto/2019.

WIPO (2017). *World Intellectual Property Indicators 2017*. Geneva: World Intellectual Property Organization.

WIPO. (2010) *World Intellectual Property Indicators*. Disponível em: https://www.wipo.int/edocs/pubdocs/en/intproperty/941/wipo_pub_941_2010.pdf acessado em junho/2019.

Wipo. World Intellectual Property Organization. Disponível Em <Http://Www.Wipo.Int/Pct/Pt/>. Acesso Em: Julho De 2017.

Woo, S., Jang, P., & Kim, Y. (2015). Effects of intellectual property rights and patented knowledge in innovation and industry value added: A multinational empirical analysis of different industries. *Technovation*, 43, 49-63.

Wood, G.; Wilson, M. R. Quiet-Eye Training For Occer Penalty Kicks. *Cognitive Processing*, V. 12, N. 3, P. 257-266, 2011.

Wu, C. C. Constructing A Weighted Keyword-Based Patent Network Approach To Identify Technological Trends And Evolution In A Field Of Green Energy: A Case Of Biofuels. *Quality & Quantity*, V. 50, N. 1, P. 213-235, 2016.

Yang, C. H.; Shyu, J. Z. Cross-National And Cross-Industrial Comparison Of Two Strategy Approaches For Global Industrial Evolution. *Technological Forecasting And Social Change*, V. 76, N. 1, P. 2-25, 2009.

Yang, H.; Jung, W. S. Structural Dynamics Of Keyword Networks: Liquid Crystal Display And Plasma Display Panel Cases. *Journal Of Engineering And Technology Management*, V. 40, P. 64-75, 2016.

Yoon, B. (2008) On The Development Of A Technology Intelligence Tool For Identifying Technology Opportunity. *Expert Systems With Applications*, V.35, P.124-135, 2008.

Yoon, B.; Park, Y. (2005) A Systematic Approach For Identifying Technology Opportunities: Keyword-Based Morphology analysis. *Technological Forecasting and Social Change*, v. 72, n. 2, p. 145-160.

Yoon, H., & Lee, J. J. (2016). Technology-acquiring cross-border M&As by emerging market firms: role of bilateral trade openness. *Technology Analysis & Strategic Management*, 28(3), 251-265.

Yoon, J. Et Al. (2015) Technology Opportunity Discovery (Tod) From Existing Technologies and Products: A Function-Based Tod Framework. *Technological Forecasting and Social Change*, V. 100, P. 153-167.

Zion Market Research Ophthalmology Devices Market by Product (Diagnostics & Monitoring Devices, Surgical Instruments, and Vision Care Products) and by End-User (Hospitals, Ophthalmic Clinics and Centers, and Ambulatory Surgical Centers): Global Industry Perspective, Comprehensive Analysis, and Forecast, 2018–2025 Disponível em: <https://www.zionmarketresearch.com/sample/ophthalmology-devices-market>, acessado em setembro/2019.