

# Aplicação da Química Verde na Produção de Insumos Farmacêuticos Ativos

## Application of Green Chemistry in the Active Pharmaceutical Ingredients Manufacturing

Marlon Daniel L. Tonini,<sup>a</sup> Raquel de O. Lopes,<sup>b</sup> Maria Letícia C. Barbosa<sup>c,d,\*</sup> 

<sup>a</sup>Marinha do Brasil, Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB), CEP 20725-090, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>b</sup>Marinha do Brasil, Laboratório Farmacêutico da Marinha (LFM), CEP 20911-291, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>c</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Departamento de Fármacos e Medicamentos, Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LaSOQuim), CEP 21941-902, Rio de Janeiro-RJ, Brasil

<sup>d</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, CEP 36036-900, Juiz de Fora-MG, Brasil

\*E-mail: [mletbarbosa@gmail.com](mailto:mletbarbosa@gmail.com)

Recebido: 29 de Julho de 2023

Aceito: 17 de Abril de 2024

Publicado online: 24 de Abril de 2024

The application of Green Chemistry principles in the Active Pharmaceutical Ingredients (API) production is extremely important, aiming to minimize or eliminate the generation of toxic substances during the chemical processes, to reduce costs and the negative environmental impact. As the pharmaceutical sector has the purpose of promoting health, it is expected its activities do not result in a significant impact on the environment and human health, so that the adequacy of the processes employed becomes mandatory for its survival and viability. In the development of new drugs, the API's synthesis processes should ideally be elaborated, from the beginning, based on the principles of Green Chemistry, thus avoiding future additional expenses and regulatory difficulties with its alteration. For products registered with the regulatory agency, changing the API's manufacturing process to a more eco-friendly one demands time and financial resources for both the manufacturer and the pharmaceutical industry in order to meet regulatory requirements and ensure quality of the final pharmaceutical product. Despite this, efforts must be made in favor of sustainability and of environmental protection. This article describes the concept and principles of Green Chemistry, the importance of its application in the API manufacturing and exemplifies API's manufacturing processes based on these principles.

**Keywords:** Green chemistry; active pharmaceutical ingredients (API); active pharmaceutical ingredients manufacture; pharmaceutical industry.

## 1. Introdução

A indústria química está ativamente envolvida em praticamente todas as cadeias produtivas e atividades industriais, desempenhando papel central na economia mundial, além dos inegáveis benefícios oriundos de sua intervenção na saúde, por meio da produção de insumos farmacêuticos ativos (IFAs), matérias-primas e intermediários para a síntese de IFAs.<sup>1,2</sup>

As indústrias de produtos farmacêuticos e de química fina reconhecidamente revolucionaram o modo e a expectativa de vida das pessoas, porém essa transformação foi acompanhada pelo emprego crescente de processos químicos complexos, gerando cada vez mais resíduos e culminando em uma realidade insustentável do ponto de vista ambiental. Ao final dos processos, os resíduos gerados precisam de tratamento e destinação adequada.<sup>3</sup> O resíduo gerado pode ter os seguintes destinos: *i*) tratamento dos resíduos em estações com esta finalidade, nas quais é feito o ajuste das cargas emitidas aos parâmetros estabelecidos para os lançamentos; *ii*) reciclagem e/ou reutilização; e *iii*) incineração.<sup>4</sup>

Neste contexto, a Química Verde surgiu como uma iniciativa pela adoção, priorização e promoção de metodologias inovadoras capazes de minimizar ou eliminar o emprego e a geração de substâncias tóxicas durante os processos químicos, diminuindo, assim, o impacto negativo desses processos no meio ambiente.<sup>4,5</sup> Deste modo, os chamados métodos “verdes” baseiam-se na minimização e racionalização do emprego de matérias-primas, na eleição de componentes menos tóxicos ou inertes e na otimização da eficiência dos processos.<sup>3,6</sup>

O modo como a mudança na indústria farmoquímica pode ocorrer, o impacto que ela pode ter na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos e a esperança de deixar um mundo melhor para as gerações futuras também dependem de como a pesquisa científica contribui para a geração de novos conhecimentos nessa área. A sustentabilidade no setor farmacêutico representa uma área de pesquisa ainda em ascensão, na qual a literatura acadêmico-científica ainda não se aprofundou adequadamente no que se refere às suas diversas particularidades, sejam elas ambientais, econômicas ou sociais.<sup>7</sup> É relevante salientar que se trata, *a priori*, de um setor de promoção da saúde, no qual o acesso aos produtos gerados não é igualitário dentro da população, mas cujos danos ambientais eventualmente promovidos têm impactos coletivos na saúde das

gerações atuais e futuras, sendo primordial a preocupação e aprimoramento do setor quanto à minimização do seu impacto ambiental.

Paul Anastas, professor da Universidade de Yale (New Haven, Connecticut, EUA) e pioneiro no campo da Química Verde, fez contribuições significativas para a pesquisa química e farmacêutica. Desde que cunhou o termo “Química Verde” no início dos anos 1990, Paul Anastas passou mais de duas décadas desenvolvendo pesquisas neste campo, motivo pelo qual ele passou a ser amplamente conhecido como o “pai da Química Verde”.<sup>8</sup>

Ao longo da década de 90, Paul Anastas e seu colaborador John Warner trabalharam no desenvolvimento dos princípios norteadores da Química Verde e finalmente, em 1998, publicaram o livro seminal *Green Chemistry: Theory and Practice*, que finalmente trouxe uma definição mais precisa para a Química Verde e enumerou os seus 12 princípios fundamentais, fornecendo as diretrizes até hoje aceitas para este ramo da química.<sup>5</sup>

Os 12 princípios da Química Verde estão elencados a seguir:

- 1. Prevenção de rejeitos:** segundo este princípio, prevenir a formação de rejeitos ou resíduos é mais eficiente que tratá-los depois de gerados.<sup>3,5</sup>
- 2. Economia atômica:** parâmetro que se refere à eficiência sintética de uma reação. Os métodos sintéticos devem ser projetados para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes nos produtos finais. A reação ideal é aquela em que toda a massa dos reagentes está contida no produto, garantindo melhor aproveitamento das matérias-primas e minimizando a geração de resíduos.<sup>1,4,5</sup>
- 3. Síntese com reagentes e produtos menos perigosos ou tóxicos:** processos químicos devem ser projetados, quando possível, com emprego reduzido ou ausente de substâncias tóxicas à saúde e ao meio ambiente.<sup>3,5</sup>
- 4. Planejamento de substâncias químicas seguras e eficientes:** produtos químicos para diferentes finalidades deverão ser projetados para exercerem adequadamente sua função com mínimo risco de induzir toxidez.<sup>3,5</sup>
- 5. Uso de solventes e auxiliares mais seguros:** o emprego desnecessário de solventes orgânicos e outros auxiliares (*e.g.* agentes de separação) deverá ser evitado e, quando necessário, deverá ser priorizado o uso de solventes e auxiliares seguros e com menor toxidez associada.<sup>3,5</sup> A utilização de solventes orgânicos (voláteis ou não) em processos químicos representa um gargalo importante da indústria de química fina, já que, dependendo do solvente utilizado, sua manufatura, transporte, estoque, manuseio e descarte representam riscos e custos adicionais.<sup>4,9</sup>
- 6. Eficiência energética:** a fonte de energia empregada nos processos químicos deve ser avaliada no que se refere ao seu impacto ambiental e econômico, priorizando-se o emprego de fontes de energia alternativas, mais eficientes e sustentáveis. Se possível, as transformações químicas deverão ser conduzidas à temperatura e pressão ambientes.<sup>1,3,5</sup>
- 7. Uso de fontes renováveis de matéria-prima:** fontes renováveis de matéria-prima deverão ser priorizadas, quando possível, em substituição às fontes não renováveis (ou esgotáveis, como aquelas provenientes da petroquímica).<sup>3,5</sup>
- 8. Minimização de derivatizações:** derivatização desnecessária (*e.g.* uso de grupos químicos de proteção/desproteção) deve ser minimizada ou evitada, se possível, uma vez que tais etapas requerem reagentes adicionais e resultam na geração de resíduos, diminuindo assim a eficiência sintética.<sup>3-5</sup>
- 9. Catálise:** o uso de catalisadores, preferencialmente os mais seletivos, deverá sempre ser priorizado em detrimento do uso de reagentes estequiométricos.<sup>1,3,5</sup>
- 10. Desenho para a degradação:** os produtos químicos devem ser idealizados de forma que, ao fim de sua função, decomponham-se facilmente em produtos de degradação inócuos e que não persistam no meio ambiente.<sup>1,3,5</sup>
- 11. Análise em tempo real para prevenção de poluição:** emprego de metodologias analíticas que permitam o monitoramento e controle do processo químico em tempo real, permitindo a detecção imediata de desvios indesejados ou da formação de substâncias perigosas à saúde e ao meio ambiente.<sup>1,3,5</sup>
- 12. Química intrinsecamente segura para prevenção de acidentes:** processos químicos deverão ser idealizados de modo a amenizar o risco de acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.<sup>1,3,5</sup>

A inovação, em especial a que se refere ao setor farmacêutico, deve transcender os processos sintéticos convencionais, pois este setor tem o compromisso de disponibilizar medicamentos inovadores voltados à melhoria da qualidade de vida das pessoas em todo o mundo. E, a fim de alcançar esse objetivo de maneira sustentável e ecológica, é essencial que o IFA seja também obtido em conformidade com os princípios da Química Verde. Neste sentido, a indústria farmoquímica desempenha papel central rumo à sustentabilidade no ramo farmacêutico.

## 2. A Química Verde na Indústria Farmoquímica

Embora a aplicação dos princípios da Química Verde na fabricação de IFAs possa parecer, a princípio, bastante óbvia e vantajosa, ela implica o desenvolvimento de novos processos orgânicos e metodologias sintéticas, o que pode representar uma barreira regulatória inicial. Isso ocorre porque eventuais alterações no processo de produção de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) utilizados na produção de medicamentos que já possuem registro na respectiva agência reguladora, no caso do Brasil - a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), geram impacto regulatório para as indústrias farmoquímica e farmacêutica, requerendo a adequação e a revisão dos documentos necessários para

obtenção da nova autorização junto à agência relativa ao emprego desse IFA na fabricação do medicamento acabado.<sup>10,11</sup>

O Guia ICH (do inglês, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) Q7 apresenta as orientações e requisitos para os processos de fabricação de IFAs. Nesse manual está postulado que qualquer mudança proposta no processo de fabricação deve ser avaliada quanto ao impacto sobre a qualidade do IFA e, quando necessário, do medicamento acabado. Essa avaliação deve ser baseada na compreensão e no domínio adequado do processo de fabricação, determinando conseqüentemente as análises necessárias para determinação do possível impacto da mudança proposta.<sup>12</sup>

Desta forma, alterações no processo de fabricação de IFAs após o registro do medicamento podem acabar sendo desencorajadas, mesmo oferecendo benefícios do ponto de vista ambiental ou até mesmo econômico. Por esse motivo, a realidade é que os métodos de síntese de IFAs comercialmente disponíveis nem sempre refletem as melhores estratégias sintéticas, culminando em prejuízos ambientais e econômicos que não devem ser desconsiderados ou negligenciados.<sup>11</sup>

Além disso, cabe destacar que, mesmo que um novo processo “verde” seja economicamente favorável quando diretamente comparado ao processo sintético original, essa comparação nem sempre reflete na adoção imediata deste novo processo pela indústria farmoquímica, uma vez que é necessário significativo aporte financeiro para viabilizar as adaptações estruturais requeridas na implementação do novo método, além do desenvolvimento das técnicas analíticas de controle e garantia da qualidade, e da submissão dos documentos suplementares para aprovação do novo processo de fabricação.<sup>11</sup> A indústria farmoquímica deverá estar engajada no compromisso com a sustentabilidade e deverá ter uma visão de longo prazo que permita justificar o investimento necessário.

Devido às questões regulatórias destacadas, o ideal é que as otimizações e melhorias de processos para a preparação de IFAs sejam realizadas nos estágios iniciais de desenvolvimento do processo de fabricação.

### 2.1. A importância dos solventes na indústria farmoquímica

Estimativas apontam que, nas farmoquímicas, cerca de 80 a 90% do resíduo gerado é relacionado ao uso de solventes, indicando que a seleção racional, a minimização do uso, além do reuso/reciclagem dos solventes empregados poderiam contribuir sobremaneira para a redução do impacto ambiental deste ramo específico da indústria química.<sup>13,14</sup>

Como usualmente não são incorporados ao produto final, os solventes, em geral, contribuem substancialmente para a geração de resíduos, fato que é agravado em processos multietapas, devido ao uso de vários solventes e das diversas operações de purificação. Sempre que possível, os químicos

devem optar por reações sem solvente, além de buscar substitutos que tenham um ciclo funcional mais “verde”, reduzindo o impacto ambiental, *e.g.* a água; os solventes orgânicos de menor toxidez; os solventes renováveis derivados de biomassa; os líquidos iônicos; e os líquidos supercríticos.<sup>2,4</sup>

Os solventes empregados nos processos de preparação de IFAs devem ser monitorados de acordo com o seu potencial de toxidez, conforme definido no Guia ICH Q3C (Tabela 1). Solventes classificados como de Classe 1 devem ser evitados devido à elevada toxidez associada, enquanto os solventes de Classe 2 são considerados aceitáveis para utilização na fabricação de IFAs, porém, por ainda apresentarem uma toxidez significativa, devem ter seu uso limitado segundo os manuais da ICH, devendo, quando possível, ser substituídos por solventes de Classe 3.<sup>15</sup>

### 2.2. Análise do impacto ambiental causado pela indústria farmoquímica

Diversos fatores numéricos são empregados na literatura para determinar “quão verde” é um processo sintético, a exemplo da economia de átomos (do inglês, *atom economy* - AE), do índice carbono eficiente (do inglês, *carbon efficiency* - CE) e do fator de impacto ambiental (do inglês, *environmental impact factor* - *E factor*).<sup>11</sup> O *E factor*, índice mais comumente empregado para esta finalidade, expressa a eficiência de um processo pela razão entre a massa de resíduos gerados sobre a massa final obtida do produto. O conceito de *E factor*, introduzido há trinta anos,<sup>16</sup> constituiu uma mudança de paradigma na medição da eficiência dos processos químicos, passando daqueles baseados principalmente no rendimento químico para uma alternativa que valoriza a eliminação da geração de resíduos.<sup>17</sup> Deste modo, o *E factor* reflete conjuntamente o rendimento do processo e o gasto de reagentes e solventes, sendo que algumas vezes o emprego da água como solvente não é contabilizado no cálculo, embora não exista ainda na literatura um consenso quanto a esse critério.<sup>18</sup>

Vale destacar também que o *E factor* “clássico” não leva em consideração as demandas de energia (aquecimento, resfriamento, agitação, bombeamento etc.) de uma reação. Normalmente a energia utilizada nos processos industriais é derivada da energia elétrica, no entanto, significativa parcela da eletricidade utilizada atualmente ainda é obtida da queima de combustíveis fósseis (gás, petróleo, carvão) resultando na emissão de CO<sub>2</sub> na atmosfera.<sup>19,20</sup> Para estes casos, há também a definição do *E<sup>+</sup>-factor* compreendendo o *E factor* “clássico” somado às emissões de CO<sub>2</sub> causadas pela geração de eletricidade, ou seja, o cálculo engloba a energia elétrica utilizada e a média da emissão de CO<sub>2</sub> oriunda da geração dessa energia.<sup>18,21</sup>

De modo geral, obviamente, um *E factor* elevado indica uma grande geração de resíduos no processo, sendo o valor ideal igual a zero. No que se refere à eficiência calculada pelo *E factor* (Tabela 2), o setor farmacêutico apresenta

**Tabela 1.** Classificação dos solventes residuais a serem monitorados em IFAs, de acordo com o potencial de toxidez, conforme o Guia ICH Q3C (R8)

Classe 1 <sup>a</sup>	Classe 2 <sup>b</sup>	Classe 3 <sup>c</sup>
Benzeno	Acetonitrila	Ácido acético
Tetracloroeto de carbono	Clorobenzeno	Acetona
1,2-dicloroetano	Clorofórmio	Metoxibenzeno (Anisol)
1,1-dicloroetano	Cumeno	1-butanol
1,1,1-tricloroetano	Ciclohexano	2-butanol
	1,2-dicloroetano	Acetato de butila
	Diclorometano	Éter metil <i>terc</i> -butílico (MTBE)
	1,2-dimetoxietano	Dimetilsulfóxido (DMSO)
	<i>N,N</i> -dimetilacetamida	Etanol
	<i>N,N</i> -dimetilformamida (DMF)	Acetato de etila
	1,4-dioxano	Éter etílico
	2-etoxietanol	Metanoato de etila
	Etilenoglicol	Ácido fórmico
	Formamida	Heptano
	Hexano	Acetato de isobutila
	Metanol	Acetato de isopropila
	2-metoxietanol	Acetato de metila
	Metilbutilcetona (MBK)	3-metil-1-butanol
	Metilciclohexano	Butanona (MEK)
	Metilisobutilcetona (MIBK)	2-metil-1-propanol
	<i>N</i> -metilpirrolidona (NMP)	2-metil-tetrahidrofurano
	Metoxiciclopentano (CPME)	Pentano
	Nitrometano	1-Pentanol
	Piridina	1-Propanol
	Sulfolano	2-Propanol
	<i>terc</i> -butanol	Acetato de propila
	Tetrahidrofurano	Trietilamina (TEA)
	Tetralina	
	Tolueno	
	1,1,2-tricloroetano	
	Xileno <sup>d</sup>	

<sup>a</sup>Devem ser evitados devido à elevada toxidez associada. Caso seja imprescindível, o uso deve ser devidamente justificado na documentação regulatória; <sup>b</sup>Devem ter uso limitado à impossibilidade de substituição por um solvente de Classe 3. Toxidez inferior aos solventes de Classe 1, porém ainda significativa; <sup>c</sup>Devem ser priorizados em relação aos solventes das Classes 1 e 2, uma vez que apresentam menor risco de indução de toxidez. Considera-se que quantidades de solventes residuais de Classe 3 de 50 mg/dia ou menos seriam aceitáveis sem justificativa; <sup>d</sup>Geralmente 60% de *m*-xileno, 14% de *p*-xileno, 9% de *o*-xileno com 17% de etilbenzeno.

um dos piores desempenhos entre os diferentes ramos da indústria química.<sup>11,17,18</sup>

Os dados da Tabela 2 devem, no entanto, ser contextualizados para não conduzirem a uma interpretação equivocada, uma vez que a preparação de quantidades proporcionalmente menores de substâncias altamente complexas e os rígidos requisitos regulatórios de pureza para uso humano embutem no setor farmacêutico uma maior exigência, justificando parcialmente a diferença na geração de resíduos em relação a ramos industriais

responsáveis pela preparação de substâncias menos sofisticadas e com requisitos de pureza mais flexíveis. No entanto, ainda assim, ficam evidentes o desafio e a oportunidade encarados pelas farmoquímicas quanto a real possibilidade de melhorias em sua performance e eficiência.<sup>14</sup>

Outro ponto importante a ser levado em consideração é o desenvolvimento e a aplicação de novas tecnologias no processo. Inovações tecnológicas podem trazer não apenas benefícios do ponto de vista do aumento da produtividade

**Tabela 2.** Valores obtidos para produtividade, eficiência (*E factors*), geração de resíduos e complexidade dos processos envolvidos nos principais ramos da indústria química<sup>a</sup>

Segmento industrial	Produtividade (toneladas/ano)	<i>E factor</i> (kg resíduos/kg produto)	Geração de resíduos (toneladas/ano)	Número médio de etapas
Refinaria de petróleo	10 <sup>6</sup> -10 <sup>8</sup>	~ 0,1	10.000.000	Separações
<i>Commodities</i> químicas (substâncias produzidas em grande escala para atender ao mercado global. São geralmente empregadas como matérias-primas (amônia, carbonato de sódio, ureia, etc)	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	<1 - 5	5.000.000	1 – 2
Química fina (substâncias puras usadas como intermediários ou produtos finais)	10 <sup>2</sup> -10 <sup>4</sup>	5 - >50	500.000	3 – 4
Setor farmacêutico	10-10 <sup>3</sup>	25 - >100	100.000	> 6

<sup>a</sup>Adaptado de Roschagar et al. 2015, Sheldon 2017, Sheldon 2023<sup>11,17,18</sup>

e da qualidade do produto obtido, mas também benefícios ambientais. Assim, a Química Verde e a “Engenharia Verde” atraíram mais atenção na última década, tanto no meio acadêmico quanto no setor farmacêutico.<sup>22</sup> No caminho para alcançar a fabricação contínua de produtos farmacêuticos, deve-se entender que a sinergia entre a Química Verde e a Engenharia Verde abre caminho para um futuro mais sustentável.<sup>23</sup> Atualmente, a maioria dos IFAs são produzidos pelas farmoquímicas em diversas etapas de síntese, e em seguida, enviados para a indústria farmacêutica, uma instalação completamente diferente, onde serão utilizados para a formulação e transformação final em comprimidos, cápsulas ou outras formas farmacêuticas acabadas. Uma forma de sinergia entre a Química Verde e a Engenharia Verde seria a possibilidade de realização de todo o processo em etapas contínuas, desde a produção do IFA até a obtenção do produto farmacêutico final disponível no mercado, que foi proposta por Hu e colaboradores em uma planta piloto.<sup>24</sup>

Hu e colaboradores relataram uma planta piloto de fabricação contínua integrada (ICM, do inglês: *integrated continuous manufacturing*) totalmente automatizada de ponta a ponta, na qual a síntese do IFA e as formas de dosagem finais são integradas em um único processo contínuo, sem interrupções. A eliminação das sequências *stop-and-start*, com reduzida intervenção humana, aliada à implementação de sistemas em linha de sensores para determinar a qualidade do produto em tempo real, oferece melhor garantia da qualidade do produto final.<sup>24</sup> Além disso, foi detectado que há um ganho significativo do *E-factor* do processo ICM quando comparado com o processo em lote correspondente. O *E-factor* do ICM (0,770) foi significativamente menor neste estudo (~53% de redução) do que o processo em lote (1,627).<sup>22</sup>

Assim, não pode ser descartada a importância da transição de um sistema de produção em várias etapas para operações contínuas, devido às ineficiências e qualidade inferior dos sistemas fragmentados em comparação com outros processos industriais que trabalham de modo contínuo.<sup>25</sup> Caminhando um pouco neste sentido, alguns produtos farmacêuticos produzidos em fluxo contínuo foram aprovados nos Estados Unidos (*e.g.* Orkambi® e Symdeko®

da Vertex; Prezista® da Johnson & Johnson; Verzenio® da Eli Lilly; e Daurismo® da Pfizer) e na União Europeia (*e.g.* Orkambi® e Symkevi® da Vertex; Prezista® da Johnson & Johnson; e Verzenios® da Eli Lilly).

### 2.3. Aplicação dos princípios da Química Verde na fabricação de IFAs

Alguns medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico tiveram o processo de fabricação do IFA alterado pela aplicação dos princípios da Química Verde, gerando assim mudanças ambientais significativamente positivas e representando exemplos práticos emblemáticos da utilização destes conhecimentos no setor farmoquímico, dentre eles celecoxibe, sildenafil, olaparibe e pregabalina, os quais serão comentados detalhadamente a seguir.

#### 2.3.1. Celecoxibe

O fármaco celecoxibe (**5**, Celebra®, Pfizer), um anti-inflamatório não esteroide (AINE) inibidor seletivo da COX-2, é uma molécula relativamente simples obtida por uma metodologia sintética não tão complexa. No entanto, a primeira rota sintética comercialmente empregada pela Pfizer (Esquema 1) envolvia uma etapa final de recristalização visando a retirada de impurezas, principalmente o regioisômero **6**, formado na ordem de 2-3% da massa final obtida a partir deste método.<sup>26</sup>

As otimizações posteriores do método realizadas pela Pfizer foram decorrentes de uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na reação, indicando que a presença de água no meio levava à formação de um hidrato a partir da dicetona **3** (Esquema 1), o que favorecia a formação de maiores quantidades da impureza **6**.<sup>26</sup>

Outro fator que contribuía para a formação de maior quantidade de **6** como impureza era a presença do intermediário hidrazínico **4** em concentrações elevadas (Esquema 1). Por este motivo, o mesmo processo foi reprojetoado com pequenas modificações, como a redução da concentração de água no meio reacional e a adição do sal sódico **7** sobre uma suspensão contendo o sal cloreto da hidrazina **4**. Nestas novas condições o sal cloreto da hidrazina **4** apresentava baixa solubilidade, permanecendo

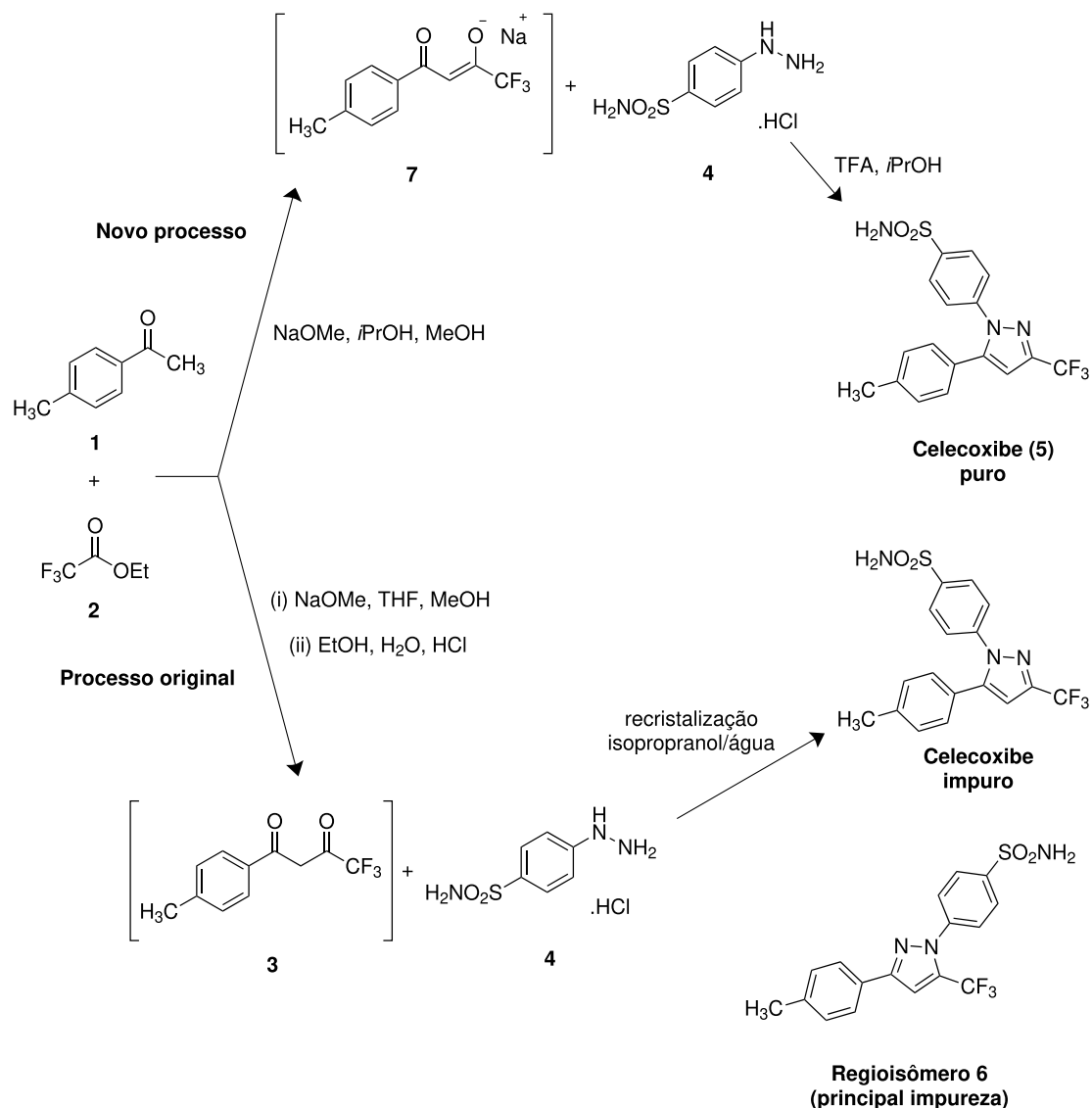
majoritariamente em suspensão, com dissolução gradativa e dependente da adição de **7**. Este novo processo reduziu a formação do regioisômero **6** como impureza a uma taxa de 0,5%, permitindo que o celecoxibe (**5**) fosse isolado puro, por filtração, diretamente do meio reacional após adição de água e resfriamento do meio, o que eliminou a necessidade da etapa de purificação por recristalização (Esquema 1).<sup>26</sup>

Ambos os processos consistem essencialmente na mesma rota sintética, porém o novo processo foi suficientemente diferente para que houvesse a necessidade de um pedido suplementar de aprovação para o novo método frente às agências reguladoras. O FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) aprovou o processo revisado em menos de 100 dias, permitindo que a Pfizer implementasse rapidamente as alterações ao menos para comercialização no mercado americano, o que propiciou significativos benefícios ambientais. Em seguida, o novo processo passou a ser aplicado mundialmente conforme a liberação pelas demais agências.<sup>26</sup> O método reduziu

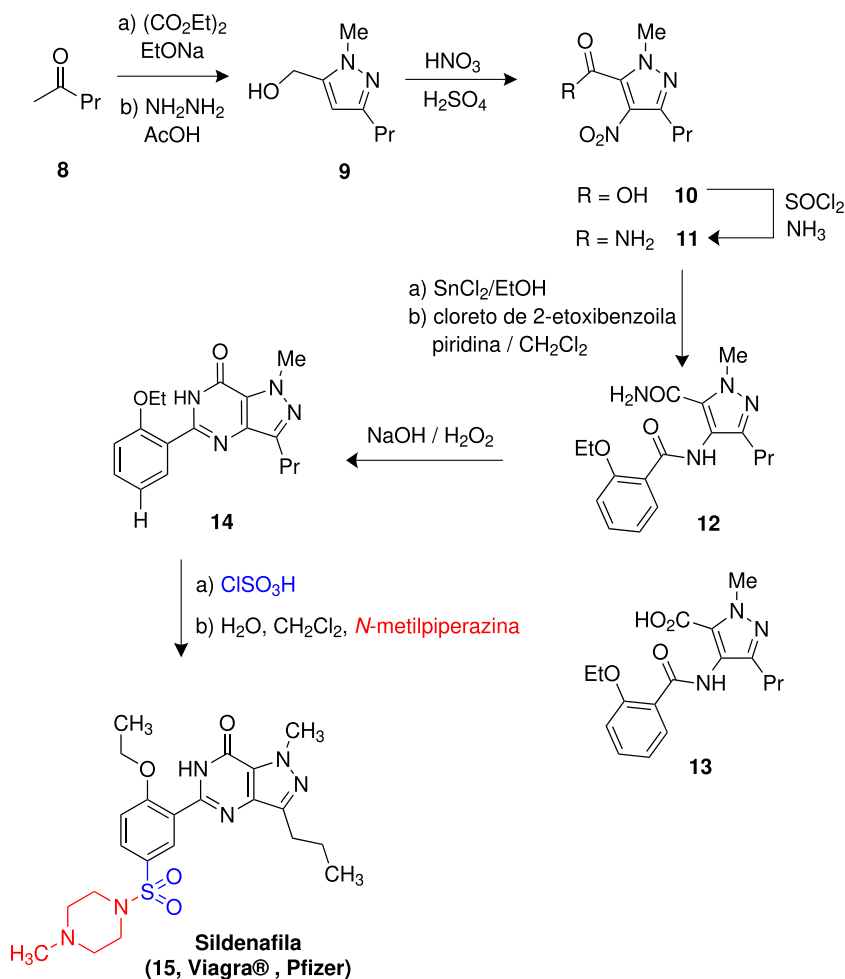
o emprego de solventes e o rendimento reacional foi otimizado de 63% a 84%, reduzindo em 35% a geração de resíduos.<sup>14</sup> Pelos cálculos da própria Pfizer, durante o período de proteção patentária, o emprego do novo método garantiu a eliminação de cerca de 80.000 toneladas de solvente, 80.000 toneladas de outros reagentes químicos, além de uma economia de energia equivalente à emissão de 10.250 toneladas de CO<sub>2</sub>.<sup>26</sup>

### 2.3.2. Sildenafil

A metodologia sintética originalmente empregada pelo grupo de Química Medicinal para obtenção do fármaco sildenafil (**15**, Viagra®, Pfizer),<sup>27,28</sup> um inibidor seletivo da fosfodiesterase 5 (PDE5) utilizado no tratamento da disfunção erétil, consistia em uma rota linear de 9 etapas, na qual a penúltima correspondia à etapa de clorossulfonação do intermediário pirazolopirimidinona **14**, resultando na introdução da função sulfonamida (Esquema 2).<sup>29-31</sup> O rendimento global de **9** até a sildenafil (**15**) foi de 7,5%.<sup>30</sup>



Esquema 1. Síntese comercial original e otimizada do fármaco anti-inflamatório celecoxibe (**5**, Celebra®, Pfizer)

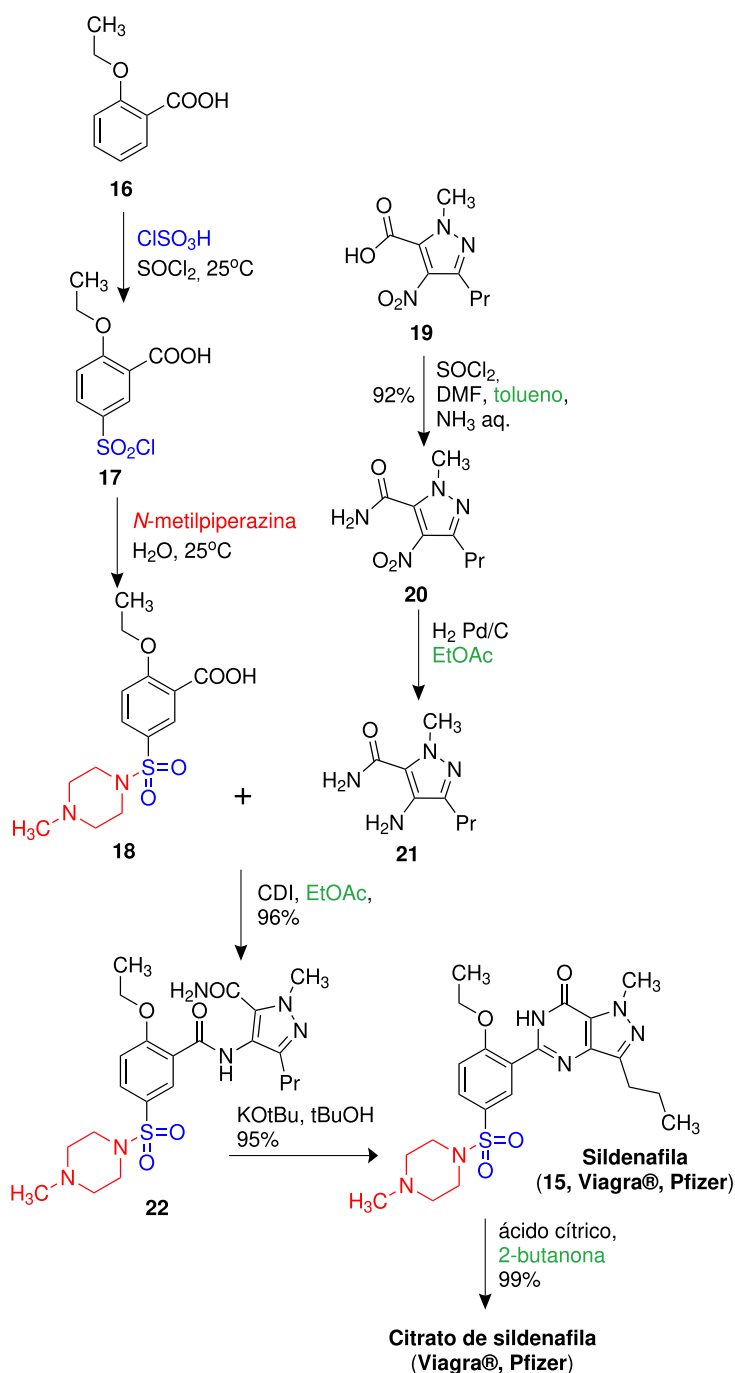


Esquema 2. Metodologia sintética originalmente descrita pelos químicos medicinais para a obtenção do fármaco sildenafil (15, Viagra®, Pfizer)

Nesta metodologia, o ácido clorossulfônico (destacado em azul no Esquema 2) foi empregado como solvente e reagente na penúltima etapa (clorossulfonação), resultando em quantidades significativas de resíduos ácidos, perigosos e indesejáveis.<sup>29</sup> Além disso, de acordo com a literatura, o método de ciclização empregado apresentava rendimentos moderados (30-70%).<sup>32</sup> O principal subproduto desta reação, com ou sem peróxido de hidrogênio, era formado pela hidrólise da carboxamida **12** para gerar o ácido **13**. Por outro lado, ao realizar a ciclização em condições anidras com  $\text{KOtBu}/\text{tBuOH}$ , o produto foi isolado com 100% de rendimento sem a presença de impurezas. Esta reação limpa levou o grupo de pesquisadores da Pfizer a considerar o reordenamento das etapas de modo que a ciclização limpa passasse a ser a última etapa da rota sintética.<sup>30,31</sup> Desta maneira, uma nova metodologia foi planejada visando incorporar a clorossulfonação em uma etapa anterior (Esquema 3). A vantagem desta nova abordagem residia no fato de que a mesma transformação realizada em um material de partida com menor peso molecular, como o ácido 2-etoxibenzoico (**16**), permitia uma redução significativa na quantidade necessária de ácido clorossulfônico a ser empregado, resultando em menor

quantidade de resíduos ácidos formados. Além disso, o material de partida **16** é um sólido de baixo ponto de fusão, sendo submetido à transformação no estado fundido, o que resulta em redução adicional da quantidade de ácido clorossulfônico requerido como solvente. Após adição de água, o produto **17** é isolado e ressuspenso em água para, então, reagir com a *N*-metilpiperazina, originando a sulfonamida **18**, a qual é coletada por filtração após ajuste de pH. Desta maneira, a sulfonamida **17** pode ser preparada a partir de ácido 2-etoxibenzoico (**16**) sem necessidade de uso de outros solventes orgânicos. A nova metodologia de obtenção da sildenafil (15) a partir do precursor ácido 2-etoxibenzoico (**16**) apresenta um excelente rendimento global de 83% após a realização de todas as transformações.<sup>29</sup>

Uma vez que o novo processo de preparação da sildenafil (15), descrito no Esquema 3, foi transferido para a produção, a recuperação de solventes foi também introduzida visando minimizar o impacto ambiental. Os solventes tolueno, acetato de etila e 2-butanona (destacados em verde no Esquema 3) passaram a ser recuperados e reciclados. Após a implementação da recuperação e reuso dos solventes, foi possível alcançar um gasto de cerca de 7 L de solventes por kg de sildenafil (15) fabricado,



**Esquema 3.** Metodologia sintética comercial para a obtenção do fármaco sildenafil (**15**, Viagra®, Pfizer) a partir do precursor ácido 2-etoxibenzoico (**16**), com rendimento global de 83%. Os rendimentos de cada etapa estão indicados em percentual, sendo os rendimentos quantitativos omitidos

sendo que a metodologia original descrita pelos químicos medicinais da Pfizer tinha um gasto médio estimado de 1.300 L de solvente por kg de sildenafil (**15**). Ademais, na metodologia original, o solvente majoritariamente empregado era o solvente halogenado diclorometano, o qual foi completamente eliminado do procedimento comercial de fabricação deste insumo farmacêutico, assim como outros solventes altamente voláteis e inflamáveis como o éter etílico.<sup>29</sup>

### 2.3.3. Olaparibe

O antitumoral olaparibe (**31**, Lynparza®, AstraZeneca) foi aprovado no ano de 2014 pelas agências reguladoras americana (FDA) e europeia (*European Medicines Agency*, EMA) para o tratamento de tumores de ovário susceptíveis, recebendo aprovação posterior para outros tipos de tumores, incluindo mama<sup>33,34</sup> e próstata.<sup>35</sup>

A enzima alvo do olaparibe (**31**), isto é, a poli-(ADP-ribose) polimerase (PARP), está envolvida em mecanismos



de reparo do DNA. Estudos demonstram que as células de determinados tipos de tumores têm uma maior dependência desta enzima para o reparo de DNA do que as células saudáveis, indicando o potencial de inibidores de PARP, como o olaparibe (**31**, Lynparza®), como alternativas terapêuticas úteis no tratamento destes tipos de câncer.<sup>36</sup>

A metodologia sintética originalmente empregada pelo grupo de Química Medicinal para obtenção do olaparibe (**31**) está ilustrada no Esquema 4.<sup>37-39</sup>

O processo sintético de obtenção do fármaco **31** em escala aumentada (Esquema 5) consiste em uma adaptação da rota original descrita no Esquema 4. Durante a otimização do processo, a primeira modificação consistiu na substituição do solvente metanol e alguns reagentes derivados deste produto químico, como o dimetilfosfito e o metóxido de sódio, os quais resultariam em formação de metanol *in situ* durante o curso das reações, conforme destacado em vermelho no Esquema 4.<sup>36</sup> O metanol é classificado como solvente de Classe 2 pelo Guia ICH Q3C (R8) (2022), que trata do controle de solventes residuais nos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) (Tabela 1).

Conforme mencionado, solventes de Classe 2, como o metanol, são considerados aceitáveis para utilização na fabricação de IFAs, porém, por ainda apresentarem uma toxicidade significativa, devem ter seu uso limitado, devendo, quando possível, ser substituídos por solventes de Classe 3, menos tóxicos, a exemplo do etanol e do 2-Metil-tetrahidrofurano (2-MeTHF) (destaque em verde no Esquema 5).<sup>15</sup>

Nesta nova metodologia, a conversão do ácido carboxílico **27** ao fármaco olaparibe **31** foi otimizada, passando de 3 etapas reacionais a 2 etapas, por meio do emprego do intermediário **35** já contendo a subunidade carbonil-ciclopropila (Esquemas 4 e 5). No entanto, cabe destacar como principal vantagem da nova metodologia o fato de que todos os intermediários e produtos isolados (**26**, **33**, **27** e o fármaco **31**) cristalizam diretamente a partir do

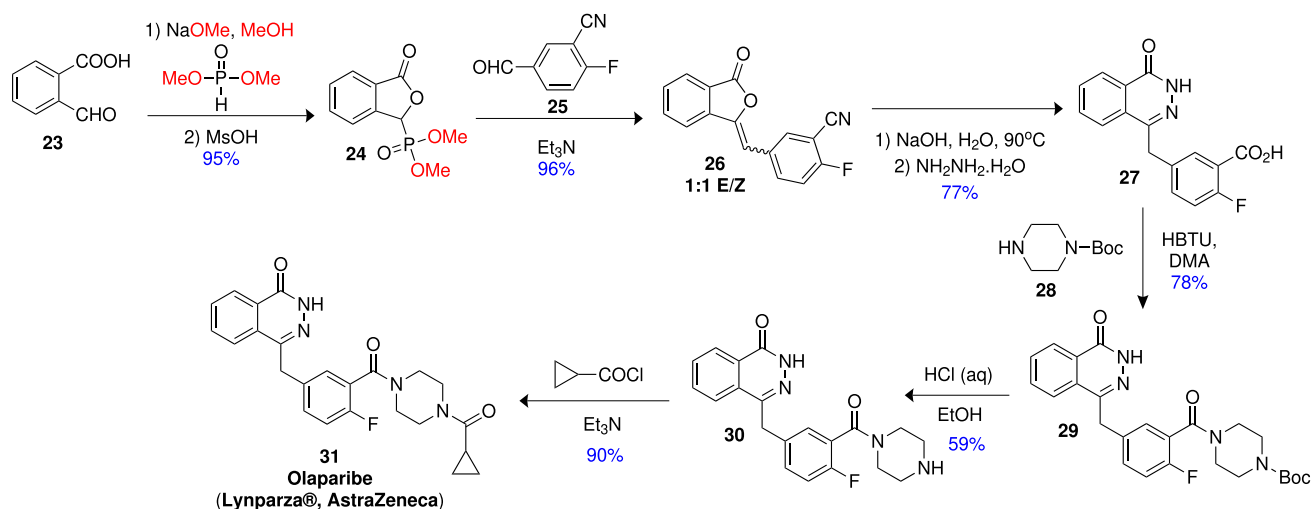
meio reacional, uma característica bastante desejável para um processo sintético realizado em batelada. O rendimento global do processo comercial é de 34%.<sup>36</sup>

É relevante destacar que, embora o rendimento global de 45,5% reportado para a metodologia original descrita no Esquema 4 possa, a princípio, parecer mais atrativo, esses valores de rendimento global não são, na verdade, comparáveis, pois tratam-se de rendimentos globais calculados em escalas totalmente distintas. Isto é, um rendimento global de 45,5% em escala laboratorial para produção de miligramas ou gramas de uma substância provavelmente não é reproduzível quando esta mesma metodologia é empregada para a fabricação de vários quilogramas de um insumo, em uma escala bem superior.

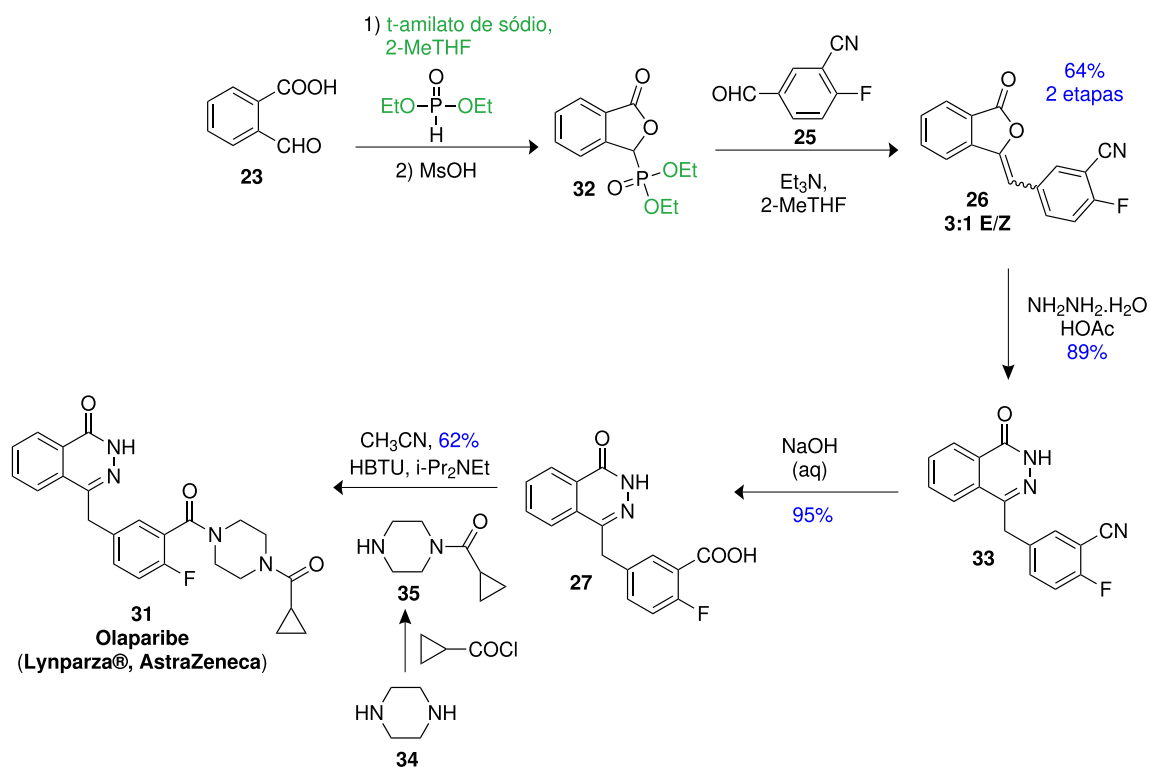
### 2.3.4. Pregabalina

A rota sintética original para preparação do fármaco pregabalina enantiomericamente puro (**41**, Lyrica®, Pfizer), um anticonvulsivante também utilizado no tratamento da dor neuropática, da ansiedade e da fibromialgia,<sup>40</sup> envolvia uma etapa clássica de resolução isomérica a partir da mistura racêmica correspondente (**38**), empregando-se o ácido (*S*)-mandélico **40**, para fornecer então o (*S*)-enantiômero desejado (**41**), conforme ilustrado no Esquema 6. O uso da abordagem clássica de resolução de isômeros na última etapa do processo culminava em grande produção de resíduos, com um *E factor* igual a 86.<sup>16,26</sup>

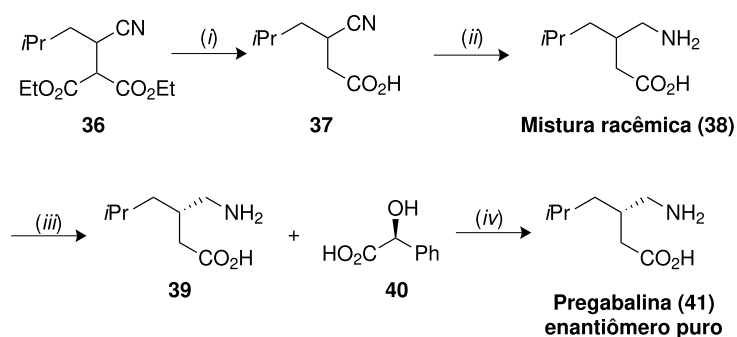
Após esforços sistemáticos da Pfizer por uma rota comercial alternativa, um segundo processo passou a ser industrialmente empregado, envolvendo a resolução enzimática do β-cianodiestere **36** (Esquema 7)<sup>26</sup>. Para tal, o biocatalisador Lipolase®, uma lipase comercialmente disponível fornecida pela empresa Novozymes, foi aplicado para a condução da resolução enzimática, conforme ilustrado<sup>41</sup>. Esta nova metodologia tinha todas as etapas realizadas em meio aquoso, resultando em significativa redução do *E factor* (de 86 para 17) e da emissão de dióxido



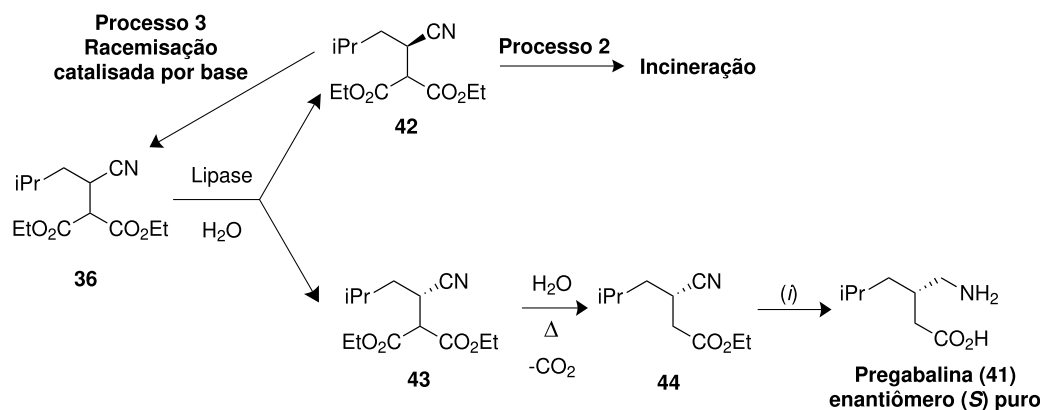
**Esquema 4.** Metodologia sintética originalmente descrita pelos químicos medicinais para a obtenção do fármaco olaparibe (**31**, Lynparza®, AstraZeneca), com rendimento de cada etapa da síntese representado em azul e rendimento global de 45,5%



Esquema 5. Metodologia sintética comercial empregada na obtenção do fármaco olaparibe (31, Lynparza®, AstraZeneca), com rendimentos parciais representados em azul e rendimento global de 34%



Esquema 6. Síntese comercial da pregabalina (41) empregando a resolução clássica. (i) KOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, refluxo; (ii) H<sub>2</sub>, RaNi, EtOH, H<sub>2</sub>O; adição de AcOH e lavagem com isopropanol; (iii) isopropanol, H<sub>2</sub>O; recristalização a partir de isopropanol/H<sub>2</sub>O; (iv) THF, água e recristalização a partir de isopropanol/H<sub>2</sub>O



Esquema 7. Síntese comercial da pregabalina (41) empregando a resolução enzimática. (i) KOH, H<sub>2</sub>O, seguido de H<sub>2</sub>, RaNi, H<sub>2</sub>O; seguido de ácido acético

de carbono (de aproximadamente 880 para 200 kg/kg IFA). Como principal limitação deste segundo processo, destacava-se a incineração do enantiômero indesejado após a resolução enzimática. Deste modo, um terceiro processo foi desenvolvido utilizando-se uma etapa adicional de racemização induzida por base, levando à epimerização do isômero indesejado. Esse novo processo resultou em uma redução ainda maior da emissão de dióxido de carbono (aproximadamente 150 kg/kg IFA) e uma otimização do *E factor* para 10.<sup>26</sup>

### 3. Conclusões

Os métodos de síntese de IFAs rotineiramente praticados pelo setor farmoquímico, em sua grande maioria, não refletem os melhores processos disponíveis em termos de eficiência e menor impacto ambiental. O número limitado de processos sintéticos que são submetidos a otimizações após aprovação regulatória revela o evidente desafio e a oportunidade encarados pelas farmoquímicas quanto a uma real possibilidade de melhorias em sua performance e eficiência.

Para um medicamento novo, assegurar a aplicação dos princípios da Química Verde durante o processo de obtenção do IFA pode significar um maior investimento financeiro e de tempo até o lançamento do produto no mercado. Para os medicamentos que já são comercializados, as alterações necessárias podem significar um gasto adicional substancial com estudos e experimentos requeridos para a adequação do registro do produto obtido com a nova metodologia.

Neste sentido, o compromisso com a mudança em prol do meio ambiente deve ser amplo e envolver todas as etapas do processo para que uma real transformação ocorra no setor. Ainda na etapa inicial do projeto de desenvolvimento de um novo fármaco, logo na fase laboratorial, os pesquisadores deverão ser incentivados a buscar metodologias sintéticas e técnicas de isolamento e purificação iniciais mais “verdes” e mais facilmente adaptáveis ao aumento de escala. Por fim, as indústrias farmoquímica e farmacêutica deverão estar engajadas no compromisso com a sustentabilidade e deverão ter uma visão de longo prazo que permita justificar o investimento necessário.

As implicações em termos dos aspectos econômicos e ambientais de uma produção farmacêutica mais limpa representam desafios de pesquisa urgentes. Por isso, a pesquisa acadêmico-científica terá papel crucial na criação de novo conhecimento neste campo de modo a influenciar a mudança no setor farmacêutico, proporcionando melhores perspectivas para as gerações futuras.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FF-UFRJ) e às

agências de fomento CAPES, CNPq e FAPERJ.

### Referências Bibliográficas

1. Farias, L. A.; Fávaro, D. I. T.; Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. *Química Nova* **2011**, *34*, 1089. [Crossref]
2. Ferreira, V. F.; Da Rocha, D. R.; Da Silva, F. D.; Química Verde, Economia Sustentável and Qualidade de Vida. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6*, 85. [Crossref]
3. Talaviya, S.; Majmudar, F.; Green chemistry: A tool in Pharmaceutical Chemistry. *NHL Journal of Medical Sciences* **2012**, *1*, 7. [Link]
4. Da Silva, F. M.; de Lacerda, P. S. B.; Jones Junior, J.; Desenvolvimento sustentável e química verde. *Química Nova* **2005**, *28*, 103. [Crossref]
5. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, 1a. ed., Oxford University Press: New York, 1998.
6. Sousa-Aguiar, E. F.; de Almeida, J. M. A. R.; Romano, P. N.; Fernandes, R. P.; Carvalho, Y.; Química verde: A evolução de um conceito. *Química Nova* **2014**, *37*, 1257. [Crossref]
7. Milanesi, M.; Runfola, A.; Guercini, S.; Pharmaceutical industry riding the wave of sustainability: Review and opportunities for future research. *Journal of Cleaner Production* **2020**, *261*, 121204. [Crossref]
8. **Dennehy, K.**; YSE Anastas Awarded Merck Prize for Pioneering Work in Green Chemistry. *Yale Sch. Environ.* **2015**. Disponível em: < <https://environment.yale.edu/news/article/anastas-awarded-merck-prize-for-pioneering-work-in-green-chemistry>>. Acesso em: 12 abril 2024.
9. Menezes, J. R.; Thedy, M. E. C.; Gularte, M. M.; Azeredo, J. B.; Avanços Recentes na Aplicação de Solventes Verdes Oriundos de Fontes Naturais em Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química* **2023**, *15*, 907. [Crossref].
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 73, DE 7 DE ABRIL DE 2016. *Bras. Ministério da Saúde. Agência Nac. Vigilância Sanitária*, **2016**.
11. Roschangar, F.; Sheldon, R. A.; Senanayake, C. H.; Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry - the Green Aspiration Level™ concept. *Green Chemistry* **2015**, *17*, 752. [Crossref].
12. European Medicines Agency. ICH Q11 on Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological / biological entities). Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q11-development-and-manufacture-drug-substances-chemical-entities-and-biotechnologicalbiological-entities\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q11-development-and-manufacture-drug-substances-chemical-entities-and-biotechnologicalbiological-entities_en.pdf)>. Acesso em 13 abril de 2024.
13. Constable, D. J. C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R. K.; Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry. *Organic Process Research & Development* **2007**, *11*, 133. [Crossref].
14. Cue, B. W.; Zhang, J.; Green process chemistry in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry Letters and Reviews* **2009**, *2*, 193. [Crossref].

15. European Medicines Agency. ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents. Disponível em: <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-q3c-r8-impurities-guideline-residual-solvents-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ich-guideline-q3c-r8-impurities-guideline-residual-solvents-step-5_en.pdf)>. Acesso em: 13 abril 2024.
16. Sheldon, R. A.; *Organic synthesis - past, present and future. Chemistry and Industry*. 1a. ed. John Wiley & Sons, Inc.: London, 1992.
17. Sheldon, R. A.; The E factor at 30: a passion for pollution prevention. *Green Chemistry* **2023**, *25*, 1704. [[Crossref](#)].
18. Sheldon, R. A.; The: E factor 25 years on: The rise of green chemistry and sustainability. *Green Chemistry* **2017**, *19*, 18. [[Crossref](#)].
19. International Energy Agency (IEA). Tracking Coal-fired Electricity Generation. Disponível em: <<https://www.iea.org/reports/tracking-clean-energy-progress-2023>>. Acesso em 13 abril 2024.
20. International Energy Agency (IEA). World Energy Outlook 2023. Disponível em: <<https://www.iea.org/reports/world-energy-outlook-2023>>. Acesso em: 13 abril 2024.
21. Tieves, F.; Tonin, F.; Fernández-Fueyo, E.; Robbins, J. M.; Bommarius, B.; Bommarius, A. S.; Alcalde, M.; Hollmann, F.; Energising the E-factor: The E<sup>+</sup> -factor. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1311. [[Crossref](#)].
22. Hu, C.; Testa, C. J.; Born, S. C.; Wu, W.; Shvedova, K.; Sayin, R.; Halkude, B. S.; Casati, F.; Ramnath, A.; Hermant, P.; Takizawa, B.; O'Connor, T. F.; Yang, X.; Ramanujam, S.; Mascia, S.; E-factor analysis of a pilot plant for end-to-end integrated continuous manufacturing (ICM) of pharmaceuticals. *Green Chemistry* **2020**, *22*, 4350. [[Crossref](#)].
23. Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Why flow means green – Evaluating the merits of continuous processing in the context of sustainability. *Current Opinion in Green Sustainable Chemistry* **2017**, *7*, 6. [[Crossref](#)].
24. Hu, C.; Testa, C. J.; Wu, W.; Shvedova, K.; Shen, D. E.; Sayin, R.; Halkude, B. S.; Casati, F.; Hermant, P.; Ramnath, A.; Born, S. C.; Takizawa, B.; O'Connor, T. F.; Yang, X.; Ramanujam, S.; Mascia, S.; An automated modular assembly line for drugs in a miniaturized plant. *Chemical Communications* **2020**, *56*, 1026. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)].
25. Adamo, A.; Beingessner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J.-C. M.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R.; Stelzer, T.; Weeranoppanant, N.; Wong, S. Y.; Zhang, P.; On-demand continuous-flow production of pharmaceuticals in a compact, reconfigurable system. *Science* **2016**, *352*, 61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)].
26. Dunn, P. J.; Pharmaceutical Green Chemistry process changes - how long does it take to obtain regulatory approval? *Green Chemistry* **2013**, *15*, 3099. [[Crossref](#)].
27. Seki, K.; Isegawa, J.; Fukuda, M.; Ohki, M.; Studies on Hypolipidemic Agents. II. Synthesis and Pharmacological Properties of Alkylpyrazole Derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1984**, *32*, 1568. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)].
28. Bell, A. S.; Brown, D.; Terrett, N. K.; *European Patent Application 0 463 756 A1* **1992**.
29. Butters, M.; Catterick, D.; Craig, A.; Curzons, A.; Dale, D.; Gillmore, A.; Green, S. P.; Marziano, I.; Sherlock, J.-P.; White, W.; Critical Assessment of Pharmaceutical Processes - A Rationale for Changing the Synthetic Route. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 3002. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)].
30. Dale, D. J.; Dunn, P. J.; Golightly, C.; Hughes, M. L.; Levett, P. C.; Pearce, A. K.; Searle, P. M.; Ward, G.; Wood, A. S.; The chemical development of the commercial route to sildenafil: A case history. *Organic Process Research & Development* **2000**, *4*, 17. [[Crossref](#)].
31. Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K.; The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (Viagra™) and its assessment by Green Chemistry metrics. *Green Chemistry* **2004**, *6*, 43. [[Crossref](#)].
32. Hamilton, H. W.; Ortwine, D. F.; Worth, D. F.; Bristol, J. A.; Synthesis and Structure-Activity Relationships of Pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-ones as Adenosine Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* **1987**, *30*, 91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)].
33. FDA. FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer. *Food Drug Adm.* **2018**.
34. FDA. FDA approves olaparib for adjuvant treatment of high-risk early breast cancer. *Food Drug Adm.* **2022**.
35. FDA. FDA approves olaparib with abiraterone and prednisone (or prednisolone) for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Food Drug Adm.* **2023**.
36. Hughes, D. L.; Patent Review of Manufacturing Routes to Recently Approved PARP Inhibitors: Olaparib, Rucaparib, and Niraparib. *Organic Process Research & Development* **2017**, *21*, 1227. [[Crossref](#)].
37. Martin, N. M. B.; Smith, G. C.; Jackson, S. P.; Loh, V. J. M.; Cockcroft, X.-L. F.; Matthews, I. T. W.; Menear, K. A.; Kerrigan, F.; Ashworth, A.; *Patent Application US007981889B2*, **2011**.
38. Martin, N. M. B.; Smith, G. C.; Jackson, S. P.; Loh, V. J. M.; Cockcroft, X.-L. F.; Matthews, I. T. W.; Menear, K. A.; Kerrigan, F.; Ashworth, A.; *Patent Application US007449464B2*, **2008**.
39. Flick, A. C.; Ding, H. X.; Leverett, C. A.; Kyne Jr., R. E.; Liu, K. K.-C.; Fink, S. J.; O'Donnell, C. J.; Synthetic approaches to the 2014 new drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2016**, *24*, 1937. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)].
40. FDA. FDA approves first generics of Lyrica. *Food Drug Adm.* **2019**.
41. Li, X.-J.; Zheng, R.-C.; Ma, H.-Y.; Zheng, Y.-G.; Engineering of *Thermomyces lanuginosus* lipase Lip: creation of novel biocatalyst for efficient biosynthesis of chiral intermediate of Pregabalin. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2014**, *98*, 2473. [[Crossref](#)].