



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia

OLGA COSTA ALVES SOUZA

**Farmácia verde e sustentável: a minimização do
impacto ambiental na síntese de fármacos**

Brasília

2022

OLGA COSTA ALVES SOUZA

**Farmácia verde e sustentável: a minimização do
impacto ambiental na síntese de fármacos**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

Brasília, 02 de maio de 2022

Banca Examinadora

Profa. Dra. Maria de Fátima Borin (orientadora)

Dra. Patrícia Abrão de Oliveira Molinari

Prof. Dr. Luiz Alberto Simeoni

Dedicatória

À minha avó Lia e à minha tia Sandra, duas mulheres fortes e inspiradoras que fazem falta todos os dias.

Ao meu avô Manoel, que só conheço por histórias, mas cuja coragem e empatia inspiraram a minha jornada até aqui.

Agradecimentos

Sou eternamente grata à minha família, Vânia, Manoel, Nathan, Sarah e João, pois sem o apoio e carinho dado por vocês, eu não teria conseguido chegar até aqui. Sempre sonhei com esse momento, e gostaria de escrever muito mais para poder expressar o amor que tenho por todos. Mas vocês sabem bem do tempo limitado que tenho, então precisarei ser breve.

Mãe, você é o meu maior exemplo de força e resiliência. Obrigada por sempre celebrar o meu lado artístico e empático. A minha criatividade é a característica da qual mais me orgulho, e eu consegui desenvolvê-la graças a você.

Pai, você foi a parte central da minha jornada como cientista até aqui, e ficarei extremamente orgulhosa se um dia eu conseguir ser metade do que você é. Obrigada por todos os conselhos, o apoio e o carinho, e por ser o meu companheiro de doramas.

Bibi, você sempre foi o meu melhor amigo. Obrigada por todos os momentos que passamos juntos, sei que você sempre tentava fazer de tudo para que eu aproveitasse ao máximo. É muito bonito ver você se desenvolvendo como um adulto de verdade (rs) e eu sei que você vai longe.

Sarah, obrigada por todas as conversas que tivemos. É sempre um prazer enorme te conhecer cada vez mais. Você também é um exemplo de força e resiliência, e sempre estarei torcendo por você.

João, me sinto extremamente sortuda por ter tido você ao meu lado nesses últimos cinco anos. Você me inspira todos os dias, e espero continuar crescendo com você durante as nossas próximas aventuras.

Também gostaria de agradecer à minha orientadora, Profa. Dra. Maria de Fátima Borin, por todo o apoio dado nesta jornada intensa do meu TCC. Obrigada por aceitar essa ideia 'maluca' que propus, e por tirar um tempo da sua rotina ocupada para me ajudar nesses últimos dois meses.

E à Dra. Patrícia Abrão de Oliveira Molinari, por ter me acompanhado desde o início da minha vida universitária. Obrigada por ter me proporcionado tantas oportunidades de aprendizado, acabei me encontrando na Química Verde graças a esses momentos na Embrapa.

Resumo

Historicamente, o setor privado é tido como um dos maiores contribuidores da degradação ambiental, e por isso é classificado como uma parte essencial para o progresso aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). Mais especificamente, a indústria farmacêutica, apesar de ser um dos setores mais relevantes para a economia global, possui diversas questões que precisam ser abordadas para que consiga migrar a uma administração e desenvolvimento firmados em sustentabilidade. Isso porque medicamentos são produtos de processos de manufatura com várias etapas complexas, e geram um grande volume de resíduos tóxicos de difícil tratamento. Além disso, a maior parte dos ingredientes utilizados é derivada de produtos petroquímicos. Nesse contexto, a Farmácia Verde é definida como a soma de todas as medidas que devem ser tomadas durante todo o ciclo de vida de fármacos para minimizar o impacto ambiental destes. Para isso, incorpora os princípios da Química Verde, buscando o uso matérias-primas renováveis; eficiência atômica e energética; uso de catalisadores e solventes alternativos; e a síntese de produtos químicos que não persistem no ambiente e são degradados a produtos inócuos. Essas inovações devem ser avaliadas a partir de diferentes métricas da Química Verde, e devem considerar todo o ciclo de vida do produto. A implementação sistêmica destas permitirá com que deixem de ser uma exceção, e contribuirá para uma transição efetiva a um mundo sustentável.

Palavras-chave: sustentabilidade; química verde; farmácia sustentável; síntese de fármacos; impacto ambiental; bioeconomia circular.

Abstract

Historically, the private sector has been one of the biggest contributors to environmental degradation, and therefore it is classified as an essential part for the progress towards the Sustainable Development Goals (SDGs). More specifically, the pharmaceutical industry, despite being one of the most relevant sectors for the economy at a global level, has several issues that need to be solved in order for it to shift towards an administration and development based on sustainability. The reason for this is that drugs are products of manufacturing processes with several complex steps, and they generate a large volume of toxic waste that is of difficult treatment. In addition, most of the ingredients used are derived from petrochemicals. In this context, Green Pharmacy is defined as the sum of all measures that must be taken throughout the drug's life cycle to minimize their environmental impact. It incorporates the principles of Green Chemistry, seeking atom economy and energy efficiency in the synthesis; use of renewable raw material sources; substitution of stoichiometric reagents for catalysts; and synthesis of chemical compounds that do not persist in the environment and are degraded to innocuous products. These innovations must be evaluated based on different Green Chemistry metrics, and must consider the entire life cycle of the product. The systematic implementation of these will allow them to stop being an exception, and will contribute to an effective transition towards a more sustainable world.

Keywords: sustainability; green chemistry; sustainable pharmacy; drug synthesis; environmental impact; circular bioeconomy.

Lista de figuras

Figura 1. Os 17 objetivos de desenvolvimento sustentável.

Figura 2. Representação esquemática da bioeconomia circular como resultado da interseção entre os conceitos de bioeconomia e economia circular.

Figura 3. Representação esquemática da produção de biodiesel a partir de sementes de colza, exemplo de biorrefinaria de fase I.

Figura 4. Representação esquemática da produção de múltiplos produtos a partir de grãos de cereais, exemplo de biorrefinaria de fase II.

Figura 5. Representação esquemática da produção de múltiplos produtos a partir de biomassa lignocelulósica, exemplo de biorrefinaria de fase III.

Figura 6. Esquema simplificado das maiores vias biossintéticas do metabolismo secundário.

Figura 7. Representação esquemática do '*De Novo Design*', que consiste na síntese de novos fármacos biodegradáveis.

Figura 8. Representação esquemática do '*Redesign*', que consiste na alteração de fármacos conhecidos para que se tornem biodegradáveis.

Figura 9. Visão geral da análise do ciclo de vida de fármacos.

Lista de tabelas

Tabela 1 - Os 12 princípios da Química Verde

Tabela 2 - Abordagens direcionadas e não direcionadas na síntese de fármacos biodegradáveis.

Lista de abreviaturas

ODS - Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

RSC - Responsabilidade Social Corporativa

IFA - Ingredientes Farmacêuticos Ativos

NHS - Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido (*National Health System*)

ADME - Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

PTs - Produtos de Transformação

FG - Floroglucinol

TNT - Trinitrotolueno

EA - Eficiência Atômica

GSK - GlaxoSmithKline

FSCs - Fluidos Supercríticos

LIs - Líquidos Iônicos

SEPs - Solventes Eutéticos Profundos

SBDs - Solventes Derivados de Biomassa

Sumário

Resumo	v
Abstract	vi
Lista de figuras	vii
Lista de tabelas	viii
Lista de abreviaturas	ix
1. Introdução	1
2. Biorrefinarias integradas	6
3. Blocos de construção	13
4. Matérias-primas renováveis	15
4.1. Biomassa lignocelulósica	15
4.1.1. Celulose	16
4.1.2. Hemicelulose	17
4.1.3. Lignina	17
4.1.4. Extrativos	18
4.1.5. Principais desafios	20
4.2. Biomassa marinha	21
4.2.1. Carboidratos	22
4.2.2. Lipídios	23
4.2.3. Proteínas	23
4.2.4. Pigmentos bioativos	24
4.2.5. Biofármacos	24
4.2.6. Principais desafios	25
5. Descoberta e desenvolvimento de fármacos	25
6. Síntese e manufatura de fármacos	34
6.1. Catálise Verde	36
6.2. Solventes alternativos	39
6.2.1. Água	42
6.2.2. Fluidos supercríticos	42
6.2.3. Líquidos iônicos	43
6.2.4. Solventes eutéticos profundos	44
6.2.5. Solventes derivados de biomassa	45
7. Conclusão	46
8. Referências bibliográficas	48

1. Introdução

A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável foi aprovada por todos os membros das Nações Unidas em setembro de 2015. Ela representa um plano de ações estruturado em torno de 169 alvos em 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) ambiciosos e interconectados, que abordam os amplos desafios globais de mudança climática, degradação ambiental e inequidade social (Figura 1). Dentre os objetivos estabelecidos, tem-se o fim da pobreza e fome, a garantia de defesa de direitos humanos e a proteção aos recursos naturais do planeta (ONU, 2015; VAN DER WAAL; THIJSSSENS; MAAS, 2021). O acordo, portanto, incentiva tanto os governos dos países envolvidos, quanto o setor privado e a sociedade civil, a identificar prioridades e metas nesse contexto. Assim, serve como um guia de ações compartilhadas que contribuem para uma transição efetiva a um desenvolvimento que atende as necessidades globais, sem o comprometimento de futuras gerações (RASHED; SHAH, 2021).



Figura 1. Os 17 objetivos de desenvolvimento sustentável. Fonte: Adaptado de <<https://odsbrasil.gov.br>> - acesso em 06 de maio de 2022.

Outro marco na ação climática global foi o Acordo de Paris, também estabelecido em 2015. Atualmente, é adotado por 192 países e a União Europeia, membros da Convenção Quadro das Nações Unidas sobre Mudanças do Clima (UNTC, [s.d.]). O propósito deste foi unir esforços para combater a mudança climática, adaptar o mundo aos seus efeitos e conferir suporte, nesse contexto, aos países em desenvolvimento (FUSO NERINI *et al.*, 2019). O acordo foi estruturado em torno de metas igualmente ambiciosas para a mitigação da emissão de gases do efeito estufa até a metade deste século, incluindo o dióxido de carbono, metano, óxido nitroso e gases fluorados (SACHS *et al.*, 2019).

A ligação entre a Agenda 2030 e o Acordo de Paris vai além da ODS 13 de ação climática, tendo em vista que, para a obtenção da sustentabilidade global, deve-se considerar a interdependência entre todos os objetivos estabelecidos. Isso significa que, para se obter resultados em determinado setor, deve-se considerar a influência destes, seja positiva ou negativamente, em outros setores. Por isso, é de extrema importância estabelecer estratégias integradas, analisando as interações entre os ODS em cenários estruturados, e avaliando medidas e indicadores de sustentabilidade (IIASA, 2020; SOERGEL *et al.*, 2021).

Historicamente, o setor privado é tido como um dos maiores contribuidores da degradação ambiental, o que é resultado de padrões não sustentáveis de produção e consumo que foram estabelecidos visando exclusivamente o lucro. Nesse sentido, é classificado pela Agenda 2030 como uma parte essencial e de grande influência no progresso dos ODS (RASHED; SHAH, 2021).

O setor privado não deve apenas contribuir aos objetivos por um ângulo econômico, mas deve também considerar os problemas e requerimentos ambientais e sociais em seus planos e investimentos. E tal integração feita de forma efetiva, em conjunto com o fortalecimento entre parcerias público-privadas, além de frearem o acúmulo de impactos negativos sociais e ambientais, também promovem o

desenvolvimento sustentável (RASHED; SHAH, 2021), e trazem diversos benefícios para o próprio setor - como a redução de perda financeira e maior crescimento por um período estendido (ORTIZ-DE-MANDOJANA; BANSAL, 2016).

Isso integra o conceito de Responsabilidade Social Corporativa (RSC), que junto com práticas inovadoras sustentáveis, definem a maior parte da agenda de sustentabilidade de indústrias atualmente. De acordo com Schönherr e colaboradores (2017), a RSC é um requisito para a contribuição de empresas à Agenda 2030, por requererem a análise de suas próprias operações, e motivarem a identificação de problemas internos e a busca por soluções relacionadas aos ODS.

A indústria farmacêutica é um dos setores mais relevantes para a economia global, principalmente pelos benefícios intangíveis de promoção de saúde e qualidade de vida aos indivíduos, por meio de desenvolvimento e produção de medicamentos, vacinas e tratamentos. No entanto, há diversas questões que precisam ser abordadas para que esse setor consiga migrar para uma administração e desenvolvimento firmados em sustentabilidade (MILANESI; RUNFOLA; GUERCINI, 2020).

A presença de fármacos no meio ambiente começou a ser reportado no começo dos anos 70, mas apenas décadas mais tarde, com a disponibilidade de melhores equipamentos analíticos, que esse tópico chamou a atenção de um público maior (KÜMMERER, 2010). Atualmente, a contaminação de águas devido ao uso e descarte indevido de medicamentos é um grande problema a ser enfrentado no âmbito social e ambiental, tendo em vista que esses resíduos farmacêuticos são persistentes ou pseudo-persistentes, e possuem potencial bioacumulativo, podendo gerar efeitos biológicos em organismos não-alvo (COURTIER; CADIÈRE; ROIG, 2019).

Um estudo conduzido na Alemanha mostrou que cerca de 16.000 toneladas de resíduos farmacêuticos eram descartadas anualmente após tratamento médico, e entre 60 a 80% destes eram descartados em lixões, sistemas de drenagem, vasos sanitários

ou em lixo doméstico comum (OKEREKE, 2021). Em outra investigação acerca do derramamento de um antibiótico de amplo espectro por uma indústria na Índia, foi mostrado que os ambientes circundantes receberam o equivalente a 44 kg do fármaco por dia, o que seria suficiente para tratar por volta de 44.000 pessoas (BELKHIR; ELMELIGI, 2019). Finalmente, um estudo global realizado a partir de parcerias entre 86 instituições (WILKINSON *et al.*, 2022) analisou a presença de 61 fármacos em 1.052 amostras de 258 rios em 104 países de todos os continentes. Em seus resultados, verificou-se que pelo menos 1 ingrediente farmacêutico em 25,7% das amostras encontrava-se em concentrações superiores àquelas consideradas seguras para organismos aquáticos, ou traziam alertas quanto à resistência antimicrobiana. Esse cenário impõe-se como um desafio direto aos ODS de saúde e bem estar, acesso à água potável e saneamento, e preservação da vida na água e na terra.

As tecnologias convencionais para a remoção de ingredientes farmacêuticos ativos (IFA) diversos de águas residuais muitas vezes não são eficientes (FREITAS; RADIS-BAPTISTA, 2021), e o foco no tratamento '*end-of-pipe*' de problemas relacionados a estes compostos químicos não é sustentável e não terá sucesso a longo prazo (KÜMMERER, 2010). Isso porque o impacto ambiental e social de fármacos não está limitado à fase em que estes entram no meio, após sua produção, compra ou consumo (CLARK; BREEDEN; SUMMERTON, 2010).

A Pegada de Carbono, apesar de não ser a melhor opção para avaliar o impacto ambiental, é uma métrica muito utilizada e conhecida pelo público para determinar o quão 'verde' é um setor, e confere uma visão geral da sustentabilidade de seus processos de manufatura (CLARK; BREEDEN; SUMMERTON, 2010).

Belkhir e Elmeligi (2018) avaliaram a Pegada de Carbono global das quinze maiores indústrias farmacêuticas por um período de três anos (2012-2015). Seus resultados mostraram que a intensidade de emissão do setor farmacêutico, em 2015, foi 55% maior que o observado pelo setor automotivo, tornando-o assim, um dos setores que

gerou o maior impacto ambiental em termos de emissão de CO₂ naquele ano. Outro estudo, realizado pelo Sistema Nacional de Saúde (do inglês *National Health System*, NHS) do Reino Unido, dentre os seus próprios serviços de saúde e cuidado social, mostrou que 62% da emissão total em 2019 eram de sua cadeia logística, e, dessa fração, a maior parte (32%) era da manufatura de fármacos e outros compostos químicos (TENNISON *et al.*, 2021).

Medicamentos são produtos de processos de manufatura com várias etapas, e requerem um alto consumo de recursos, como reagentes e intermediários muitas vezes tóxicos, que geram um grande volume de resíduos tidos como perigosos. E nesse contexto, é comum que menos de 1% dos compostos químicos utilizados para a obtenção de um medicamento de fato componham o produto final, com o resto sendo considerado 'lixo'. É aqui que os princípios e práticas da Química Verde podem ser implementados para gerar uma diferença no processo (CLARK; BREEDEN; SUMMERTON, 2010).

Anastas e Warner (1998) definiram o termo “Química Verde” como o desenvolvimento de produtos químicos e processos de uma forma que reduza ou elimine o uso e a geração de substâncias tidas como nocivas ao meio ambiente. O conceito foi desenvolvido buscando a prevenção da poluição na fonte, e estabeleceu a perspectiva da natureza tanto como fornecedora, quanto como consumidora final (CHEN *et al.*, 2020; MATHARU; LOKESH, 2019).

A Farmácia Verde incorpora os princípios da Química Verde (Tabela 1), e é definida como a soma de todas as medidas que devem ser tomadas durante todo o ciclo de vida de fármacos e produtos de cuidado pessoal para minimizar o impacto ambiental destes (PEAKE *et al.*, 2016; TOMA; CRIŞAN, 2018). Nesse contexto, é importante entender a diferença entre “ser verde” e “ser sustentável”. Um fármaco pode ser verde em termos de qualidade e quantidade de resíduos gerados, ou pelo uso de recursos

renováveis durante a sua síntese, mas não é considerado sustentável caso haja seu acúmulo no meio ambiente após descarte (KÜMMERER, 2010).

Tabela 1. Os 12 Princípios da Química Verde (LENARDÃO *et al.*, 2003; MATHARU; LOKESH, 2019).

Prevenção	É melhor evitar a formação de resíduos do que tratá-los depois que são produzidos.
Eficiência atômica	Sempre buscar incorporar o máximo de materiais usados no produto final.
Síntese segura	Desenvolver metodologias sintéticas que utilizam e geram substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.
Desenvolvimento de produtos seguros	Produtos químicos devem ser desenhados de forma a preservar a eficácia de sua função ao mesmo tempo em que há uma redução de sua toxicidade.
Uso de solventes e auxiliares seguros	O uso de substâncias auxiliares precisa tornar-se desnecessário, sempre que possível, e, quando utilizadas, devem ser inócuas.
Busca pela eficiência de energia	A energia utilizada pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos, e deve ser minimizada. Se possível, os processos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes.
Busca por fontes renováveis de matéria-prima	A utilização de matérias-primas renováveis deve ser escolhida em detrimento de fontes não-renováveis, sempre que possível.
Evitar a formação de derivados	A derivatização química desnecessária deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos.
Catálise	O uso de catalisadores (mais seletivos possíveis) deve ser escolhido em substituição ao uso de reagentes em proporções estequiométricas;
Desenho para degradação	Os produtos químicos precisam ser desenhados de tal forma que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no meio ambiente.

Tabela 1. Os 12 Princípios da Química Verde (LENARDÃO *et al.*, 2003; MATHARU; LOKESH, 2019) (continuação).

Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição	É preciso desenvolver métodos analíticos que viabilizem um monitoramento e controle do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas.
Química Segura para a Prevenção de Acidentes	As substâncias devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

O objetivo deste trabalho é fazer uma análise da aplicação de alguns desses princípios no ciclo de vida de fármacos, mais especificamente nas etapas de desenvolvimento e manufatura. O conceito de bioeconomia circular será apresentado, assim como o potencial da utilização de componentes bioativos derivados de matérias-primas renováveis. Além disso, diferentes métricas, métodos e tecnologias serão brevemente abordados para conferir uma visão geral acerca dos avanços da Química Verde no contexto da farmácia.

2. Biorrefinarias integradas

A natureza é tida como a principal fonte de componentes bioativos, os quais são frequentemente isolados de produtos naturais para utilização em formulações farmacêuticas. Esses compostos químicos podem também dar origem a uma família de derivados, obtidos a partir de modificações estruturais, que visam diminuir os seus efeitos adversos e aumentar os efeitos terapêuticos ou ajustar parâmetros físico-químicos (CLARK; BREEDEN; SUMMERTON, 2010). Por esse motivo, um grande número de moléculas amplamente utilizadas contêm elementos tanto naturais quanto sintéticos, resultado desse processo de otimização realizado na indústria farmacêutica (BUTLER, 2004).

Além disso, o uso da química combinatória para a geração de fármacos sintéticos vem crescendo consideravelmente nas últimas décadas, e diferentes abordagens são

empregadas nesse contexto, incluindo a síntese de moléculas que mimetizam aquelas de origem natural (LIU; LI; LAM, 2017). Esse processo de obtenção de *leads* para novos fármacos mais seguros e efetivos no tratamento de diferentes doenças é essencial para o avanço da medicina. No entanto, a síntese, manipulação e processamento desses compostos químicos não são sustentáveis a longo prazo, e representam uma ameaça séria à preservação do meio ambiente, pois dependem, em sua maioria, da utilização de recursos não renováveis (FARMER; MASCAL, 2015; HESS et al., 2011).

No final do século 19, o alcatrão da hulha, produto do processamento de carvão, tornou-se a principal matéria-prima da emergente indústria de química orgânica por possuir uma alta concentração de compostos aromáticos. Tais componentes são classificados como '*building-blocks*', ou 'blocos de construção', que são moléculas pequenas que podem ser aplicadas em uma grande variedade de processos para a obtenção de diferentes produtos químicos. Com o crescimento da demanda global, o alcatrão da hulha foi substituído por petróleo no começo do século 20, o qual ainda é amplamente utilizado em diferentes setores (WOLLENSACK; BUDZINSKI; BACKMANN, 2022). De acordo com o estudo feito por Hess e colaboradores (2011), cerca de 3% da produção de petróleo eram usadas para a manufatura de fármacos, porém, por volta de 99% de reagentes e matérias-primas farmacêuticas eram derivados de compostos petroquímicos.

Para contribuir para o progresso aos ODS e o estabelecimento de uma bioeconomia circular, a indústria farmacêutica e seus fornecedores deverão passar por um processo de 'desfossilização', que é um termo empregado por Wollensack, Budzinski e Backmann (2022) para indicar a redução do uso de moléculas orgânicas derivadas de combustíveis fósseis. Para isso, diversos tipos de biomassa podem ser utilizados, pois são fontes renováveis de carbono e oferecem uma gama de benefícios, desde o sequestro de carbono da atmosfera à produção de bioenergia e bioprodutos (UBANDO; FELIX; CHEN, 2020).

Uma economia circular promove a remodelação do ciclo de vida de um produto para a redução de seu impacto ambiental, e encoraja a reutilização de subprodutos em diferentes setores da indústria. Assim, há um controle maior da entrada de matérias-primas e resíduos no sistema, o que retarda, estreita e fecha os ciclos de recursos materiais (TAN; LAMERS, 2021; UBANDO; FELIX; CHEN, 2020). Já a bioeconomia refere-se à utilização de recursos renováveis para a obtenção de produtos de alto valor agregado. No entanto, não há preocupação com a natureza dos compostos químicos e energia utilizados durante a produção, e por isso, a bioeconomia geralmente não pode ser considerada intrinsecamente sustentável (TAN; LAMERS, 2021).

A integração dos princípios desses dois conceitos resulta em uma bioeconomia circular, que pode ser interpretada como uma gestão mais eficiente e ambientalmente responsável de recursos renováveis (Figura 2). Nesse contexto, as biorrefinarias integradas são uma alternativa estratégica e sustentável para a produção de blocos de construção, compostos químicos e energia, os quais podem ser incorporados no âmbito da indústria farmacêutica, permitindo a obtenção de um fluxo sustentável e economicamente viável (CLARK; SMITH, 2005; PANCALDI; TRINDADE, 2020; TAN; LAMERS, 2021).

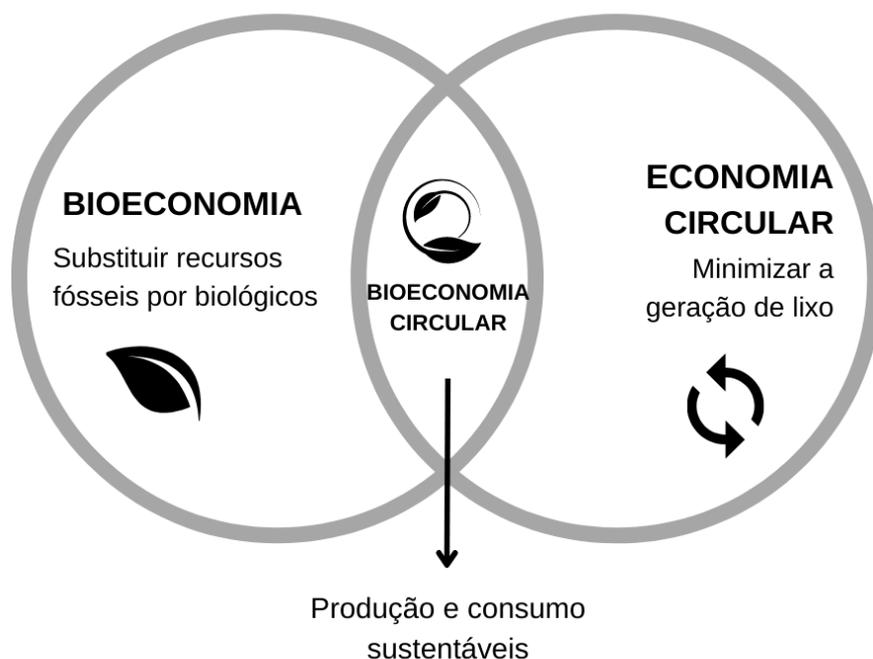


Figura 2. Representação esquemática da bioeconomia circular como resultado da interseção entre os conceitos de bioeconomia e economia circular. Baseado na figura de Tan e Lamers (2021).

Uma biorrefinaria é uma instalação onde várias tecnologias de conversão, como termoquímica, bioquímica, combustão e plataformas de crescimento de microrganismos, são integradas para produzir, de forma eficiente, produtos de base biológica, ao mesmo tempo em que há uma menor geração de lixo. O principal objetivo é produzir, de forma paralela: i) produtos de alto valor em baixo volume, para trazer lucratividade ao sistema; e ii) produtos de baixo valor em alto volume, tidos como intermediários para energia. Essa abordagem é análoga a uma refinaria de petróleo, mas com a utilização e valorização de recursos renováveis, como culturas agrícolas, algas e diferentes tipos de resíduos, e sua relevância vem crescendo no âmbito comercial e acadêmico (FERNANDO *et al.*, 2006; SAINI *et al.*, 2019; UBANDO; FELIX; CHEN, 2020).

O conceito de biorrefinaria que acompanha o plano de bioeconomia circular geralmente está relacionado a sistemas mais avançados, porém, na literatura, há três diferentes tipos de biorrefinarias, de fase I, II ou III, as quais são diferenciadas pela

quantidade de recursos e processos empregados, e pela variedade de produtos finais obtidos (CLARK; DESWARTE, 2008).

As biorrefinarias de fase I utilizam apenas um recurso natural e possuem capacidades de processamento fixas para a geração de apenas um produto em larga escala (Figura 3). Assim, não possuem flexibilidade para recuperar investimentos e custos operacionais. Sistemas que utilizam óleo vegetal para a produção de biodiesel e glicerina, ou que processam sementes de milho para a obtenção de etanol, são exemplos deste tipo de biorrefinaria em funcionamento na Europa (CLARK; DESWARTE, 2008; FERNANDO et al., 2006).

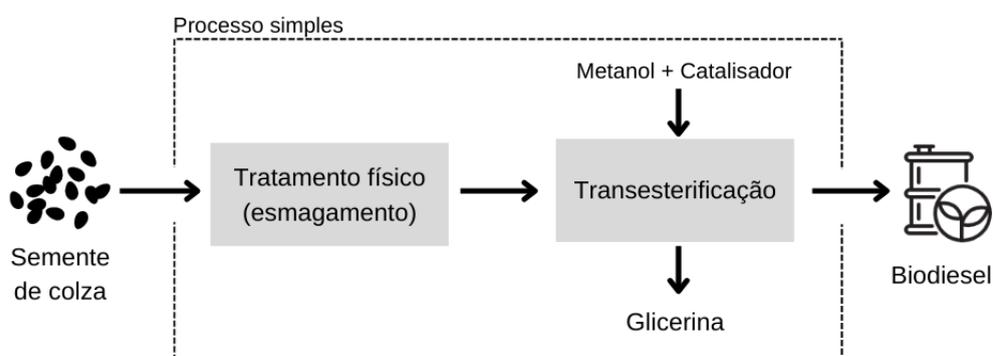


Figura 3. Representação esquemática da produção de biodiesel a partir de sementes de colza, exemplo de biorrefinaria de fase I. Fonte: Adaptado de Clark e Deswarte (2008).

Diferentemente, as de fase II são capazes de produzir vários produtos finais a partir de um conjunto de processos, apesar de também utilizarem apenas um recurso (Figura 4). Assim, conseguem responder melhor às demandas do mercado, aos preços, obrigações contratuais e limites operacionais. Um exemplo seria a produção, a partir de grãos de cereais, de polióis, amidos, proteínas e derivados, ciclodextrinas, ácidos orgânicos e resinas (CLARK; DESWARTE, 2008).

Biorrefinarias de fase I podem ser convertidas em de fase II a partir da implementação de diferentes métodos de conversão, e estudos recentes revelaram que a integração da produção de biocombustíveis com compostos químicos oferece um maior

retorno ao investimento e atende às metas econômicas e de energia simultaneamente, o que serve como suporte principal do sistema (CLARK; DESWARTE, 2008; FERNANDO *et al.*, 2006; TAKKELLAPATI; LI; GONZALEZ, 2018).

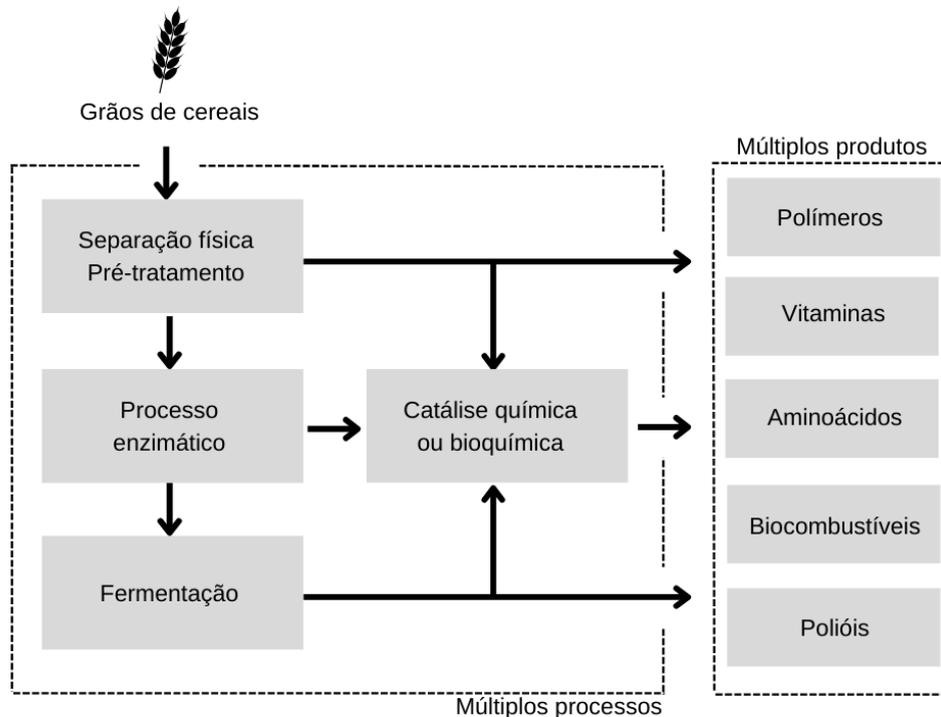


Figura 4. Representação esquemática da produção de múltiplos produtos a partir de grãos de cereais, exemplo de biorrefinaria de fase II. Fonte: Adaptado de Clark e Deswarte (2008).

As biorrefinarias de fase III correspondem àquelas mais avançadas, que utilizam uma grande variedade de recursos e tecnologias de processamento para a obtenção de energia e diferentes produtos químicos (Figura 5). A diversidade desse sistema traz uma alta flexibilidade para atender às demandas de um mercado em constante mudança, e oferece várias opções para maximizar o retorno financeiro. Há diferentes tipos de biorrefinarias de fase III que estão sendo desenvolvidas, e são classificadas de acordo com o tipo de recurso explorado (CLARK; DESWARTE, 2008; FERNANDO *et al.*, 2006).

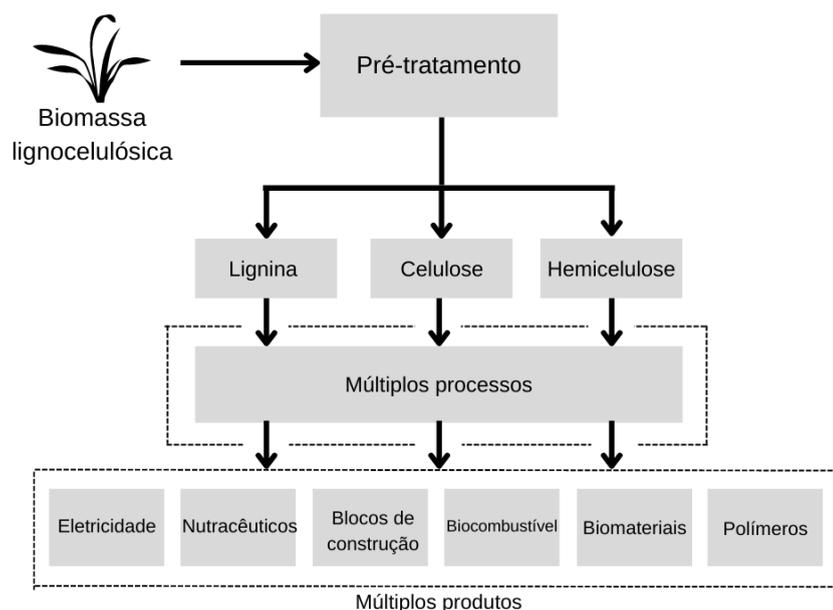


Figura 5. Representação esquemática da produção de múltiplos produtos a partir de biomassa lignocelulósica, exemplo de biorrefinaria de fase III. Adaptado de Clark e Deswarte (2008).

No entanto, apesar de diversos estudos mostrarem as vantagens de tais sistemas, como a mitigação climática, segurança energética, gestão sustentável de resíduos e coprodução de produtos bioquímicos valiosos, ainda há diversos desafios a serem enfrentados para a incorporação deste no mercado atual. Isso ocorre, pois as biorrefinarias, em larga escala, ainda não são competitivas em termos econômicos quando comparadas com as refinarias de petróleo. Enquanto os componentes fósseis são oriundos de processos de conversão que foram otimizados nos últimos 100 anos, os de origem renovável ainda precisam de novas tecnologias ou adaptação de processos (CLARK; DESWARTE, 2008; FERNANDO *et al.*, 2006; SAINI *et al.*, 2019; ZETTERHOLM *et al.*, 2020).

Portanto, seguindo o conceito de bioeconomia circular, seria necessário implementar de forma completa uma plataforma química capaz de processar diferentes tipos de biomassa, e também expandir o conhecimento químico para promover uma conversão eficiente e sustentável destas. Isso poderia ser feito a partir da identificação de

moléculas nesses recursos e, então, da análise de suas propriedades químicas e físico-químicas para que pudessem substituir os componentes de origem fóssil. O desempenho técnico e custos operacionais de toda a cadeia produtiva, assim como o impacto nos mercados de recursos e produtos, também devem ser considerados (CLARK; BREEDEN; SUMMERTON, 2010; CLARK; DESWARTE, 2008; ZETTERHOLM *et al.*, 2020).

3. Blocos de construção

Os organismos vivos possuem características extremamente variadas entre si, mas apesar disso, as vias de modificação e síntese de compostos essenciais, como carboidratos, proteínas, lipídios e ácidos nucleicos são, de forma geral, as mesmas, exceto por pequenas variações (DEWICK, 2009). Esses processos são descritos como parte do metabolismo primário, e os compostos envolvidos nas vias são denominados metabólitos primários. No entanto, uma parte destes podem gerar intermediários importantes para a obtenção de moléculas que não estão diretamente envolvidas com funções elementares, e que são classificadas como metabólitos secundários (POTT; OSORIO; VALLARINO, 2019).

Seguindo uma classificação simples, há três grandes grupos de metabólitos secundários: terpenos, compostos fenólicos e alcalóides (S. AGOSTINI-COSTA *et al.*, 2012). Esses compostos fitoquímicos são caracterizados por uma enorme diversidade química e biológica, e além de serem específicos à espécie, a sua produção depende de muitos fatores bióticos e abióticos (CHIOCCHIO *et al.*, 2021).

Essas moléculas são produzidas a partir de modificações biossintéticas, são estruturalmente mais complexas que os metabólitos primários, e podem ou não conceder propriedades específicas ao organismo que os produz. Por exemplo, podem ser responsáveis por conferir proteção contra predadores pela toxicidade da molécula, ou agirem como atrativos voláteis ou corantes que chamam atenção de outros organismos

para facilitar a polinização em plantas (BERGERON, 2012; LIN, 2017; DEWICK, 2009). Da mesma forma, podem apresentar atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, entre outras, que são exploradas e aplicadas industrialmente na produção de produtos de alto valor agregado, com foco na saúde, nutrição ou agricultura (CHIOCCHIO et al., 2021).

Os intermediários mais importantes de metabólitos secundários são a acetil coenzima A (acetil-CoA), ácido chiquímico, ácido malônico, ácido mevalônico e metileritritol fosfato (Figura 6) (DEWICK, 2009). Mesmo um número limitado de blocos de construção primários podem gerar uma grande variedade de moléculas. E o entendimento desta variabilidade química permite a aplicação de diferentes abordagens para a otimização e valorização de processos. Isso porque a combinação de componentes de diferentes vias e complexidades expande a diversidade estrutural e confere atividades diferenciadas às moléculas geradas (BERGERON, 2012; DEWICK, 2009).

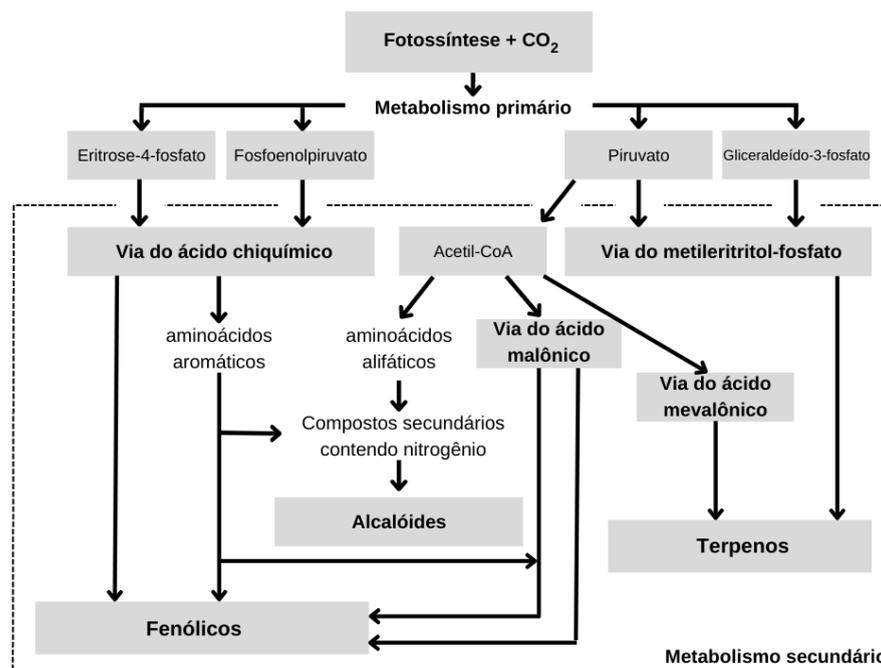


Figura 6. Esquema simplificado das maiores vias biossintéticas do metabolismo secundário. Fonte: Adaptado de Ncube e Van Staden (2015).

Tecnologias químicas e de engenharia para degradação, separação, rearranjo, polimerização e funcionalização podem permitir que uma mistura complexa de compostos químicos simples seja transformada em moléculas de alto valor agregado, que podem ter diversas aplicações industriais (BERGERON, 2012; CHIOCCHIO *et al.*, 2021; DEWICK, 2009). Esses componentes são essenciais para maximizar o valor do recurso e, em longo prazo, permitir com que as biorrefinarias tornem-se economicamente viáveis frente às refinarias de petróleo (CLARK *et al.*, 2006). Diferentes biomassas estão sendo estudadas para essa finalidade, assim como tecnologias verdes para processamento e extração de compostos, e que serão abordados nas próximas seções.

4. Matérias-primas renováveis

4.1. Biomassa lignocelulósica

A integração da produção de energia com produtos de alto valor agregado, de forma análoga às refinarias de petróleo, é essencial para o estabelecimento de biorrefinarias efetivas no mercado atual. Assim, será possível oferecer um maior retorno ao investimento e atender simultaneamente às metas econômicas e de energia (CLARK; DESWARTE, 2008).

Atualmente, a produção de biocombustíveis depende principalmente de recursos de primeira geração, como milho, cana de açúcar e soja, que são culturas alimentares (SURENDRA *et al.*, 2018). Porém, há uma discussão acerca da disputa entre a produção de alimentos e combustíveis a partir dos mesmos recursos, e como isso influencia seus respectivos mercados (RIZWAN *et al.*, 2019). Portanto, um foco maior está sendo voltado à geração de energia a partir de recursos não alimentares, seja de segunda ou terceira geração (JIANG; JACOBSON; LANGHOLTZ, 2019; SURENDRA *et al.*, 2018).

A biomassa lignocelulósica existe em diferentes formas, como culturas energéticas, resíduos industriais, agrícolas, florestais ou sólidos municipais, entre outros (OLATUNJI; AKINLABI; MADUSHELE, 2020). Tida como recurso de segunda geração, é

uma das maiores fontes de carbono renovável no mundo, com uma produção anual de 181,5 bilhões de toneladas (RAJESH BANU *et al.*, 2021).

Possui, em sua constituição, três principais componentes: celulose, um polissacarídeo linear formado por subunidades de D-glicose; hemicelulose, um polímero formado por uma mistura de pentoses, hexoses e ácidos de açúcar, e que funciona como um agente de reticulação; e lignina, um polímero amorfo e irregular formado por unidades de fenilpropano (SHARMA; XU; QIN, 2019; SOREK *et al.*, 2014). Os extrativos também são componentes primários dessa biomassa, e consistem em uma variedade de componentes químicos que não estão diretamente ligados aos polímeros da parede celular, e podem ser extraídos por uma variedade de solventes (LI *et al.*, 2015).

O percentual de cada um desses componentes irá variar de acordo com a espécie e parte da planta, assim como o tipo de resíduo a ser utilizado. Polissacarídeos da celulose e hemicelulose já vêm sendo utilizados para produzir blocos de construção químicos e materiais, além de energia (TAKKELLAPATI; LI; GONZALEZ, 2018). E apesar da lignina também possuir grande potencial no contexto de biorrefinarias, ainda não é inteiramente explorada devido à complexidade estrutural da biomassa lignocelulósica. Por isso, diferentes tratamentos vêm sendo desenvolvidos para viabilizar o uso da lignina (DOMÍNGUEZ-ROBLES *et al.*, 2020; SHARMA; XU; QIN, 2019). Os extrativos, que incluem compostos com atividades farmacológicas, também vêm sendo explorados para contribuir com a valorização dessa biomassa (ESPRO *et al.*, 2021).

4.1.1. Celulose

Como um polímero natural, a celulose possui propriedades óticas, mecânicas e reológicas únicas (SI, 2019). As típicas modificações químicas desta, como esterificação e eterificação, permitem o seu uso em diferentes setores (SHOKRI; ADIBKI, 2013). Mais especificamente, na indústria farmacêutica, a celulose e seus derivados desempenham papéis importantes em matrizes e formas farmacêuticas revestidas com liberação

prolongada, assim como em sistemas de liberação osmótica de fármacos, bioadesivos e mucoadesivos. Além disso, também são usados como agentes espessantes, estabilizantes, aglutinantes e gelificantes, entre outras aplicações (SHOKRI; ADIBKI, 2013; SI, 2019; YADAV *et al.*, 2021).

4.1.2. Hemicelulose

A hemicelulose também é amplamente utilizada, seja diretamente isolada de biomassa vegetal, de forma inteira ou degradada, ou a partir de derivados e materiais à base desta (SI, 2019). As hemiceluloses comuns, como o xilano, obtidas de recursos renováveis, já mostraram gerar efeitos imunorreguladores e antimicrobianos (LOBO *et al.*, 2021; SI, 2019). De forma similar à celulose, diferentes modificações químicas da hemicelulose possibilitam a sua aplicação em diversas áreas. No âmbito da indústria farmacêutica, esses derivados podem ser utilizados, por exemplo, como anticoagulantes e antitumorais (KHAIRE *et al.*, 2022; SI, 2019).

Além disso, os xilooligossacarídeos e outros produtos de degradação podem ser utilizados na área farmacêutica e de alimentos funcionais devido a suas propriedades físico-químicas e funções fisiológicas (HUANG *et al.*, 2021; JANA; KANGO; PLETSCHKE, 2021; KHAIRE *et al.*, 2022). Por fim, hidrogéis e materiais macromoleculares à base de celulose ou de hemicelulose também vêm sendo aplicados para aumentar a eficiência de sistemas de liberação de fármacos e para o tratamento de feridas (HUANG *et al.*, 2021; KONG *et al.*, 2018; SI, 2019).

4.1.3. Lignina

Algumas indústrias, como a de produção de polpa celulósica e papel, extraem grandes quantidades de lignina, a qual é, em grande parte, queimada para gerar energia necessária para transformar a biomassa nesse processo, com o resto sendo vendido para redes elétricas. Estima-se que as biorrefinarias lignocelulósicas irão produzir mais

lignina do que o necessário para suportar o gasto energético de suas operações, e, portanto, esta poderá ser utilizada para o desenvolvimento de bioprodutos (DOMÍNGUEZ-ROBLES *et al.*, 2020). No entanto, ao contrário dos materiais de base polissacarídica, a lignina ainda não foi explorada em todo o seu potencial na área biomédica, apesar de ser considerada a matéria-prima aromática mais promissora para substituir aquelas derivadas de produtos petroquímicos (DOMÍNGUEZ-ROBLES *et al.*, 2020; ISPIRIDON, 2018).

Além de aumentar a densidade energética da biomassa, a lignina também é classificada como uma fonte rica em compostos aromáticos de baixo peso molecular, e muitos com propriedades farmacológicas (ZHANG; TU; PAICE, 2011). Por exemplo, Chen e colaboradores (2014) mostraram que a lignina possui ação antidiabética por promover a inibição da alfa-glucosidase no intestino, o que resulta na redução do nível de açúcar sanguíneo pós-prandial. A podofilotoxina, uma lignana conhecida por suas atividades citotóxicas, é usada como composto inicial da síntese dos fármacos anticancerígenos etoposídeo e teniposídeo (ISPIRIDON, 2018; MEDRADO *et al.*, 2014). Complexos lignina-carboidratos hidrossolúveis obtidos de diferentes fontes já foram analisados quanto às suas atividades antivirais (VINARDELL; MITJANS, 2017). Além disso, a lignina também pode ser empregada em sistemas de encapsulamento de fármacos para a liberação sustentável e prolongada (YADAV *et al.*, 2021). Esses são apenas alguns dos estudos que exploram o potencial desse componente renovável.

4.1.4. Extrativos

Extrativos consistem em carboidratos não-estruturais, lipídios, resinas, clorofila, compostos fenólicos e terpenos, entre outros. Ou seja, são metabólitos primários e secundários que não compõem a parede celular, e podem ser extraídos com solventes aquosos e orgânicos. A quantidade e variabilidade química são fatores que dependem do tipo da biomassa lignocelulósica a ser utilizada (OKOLIE *et al.*, 2021). Isso permite a

ampla exploração desse material para a identificação de compostos de alto valor, o que poderá contribuir para a viabilização de biorrefinarias no mercado atual (OKOLIE *et al.*, 2021; ESPRO *et al.*, 2021).

Por exemplo, o capim elefante (*Pennisetum purpureum*), um cultivar energético, vem chamando atenção como biomassa lignocelulósica promissora para a produção de biocombustíveis. O capim elefante gera alto rendimento com menores custos de administração (SURENDRA *et al.*, 2018), e além disso, pode ser cultivado em áreas marginais, de forma a não ocupar espaço de plantações alimentares (MOHAMMED; ABAKR; MOKAYA, 2019). Possui ampla diversidade genética, com variedades contendo concentrações de antocianinas, um pigmento natural, maiores que determinados chás e cascas de uvas (ZHOU *et al.*, 2019). Antocianinas são componentes bioativos valiosos utilizados nas indústrias alimentícias e farmacêuticas (KHOO *et al.*, 2017), e podem, portanto, vir a serem obtidas em uma biorrefinaria à base deste cultivar.

Já dentre os resíduos industriais alimentares, o líquido da casca de castanha de caju (LCC) é um exemplo de biomassa que pode ser explorada. O LCC é um óleo natural e subproduto do processo de manufatura da castanha de caju (LIN *et al.*, 2013). A indústria geralmente trata tal resíduo como material de fornalha, para a geração de energia térmica na preparação de diferentes alimentos. Porém, essas aplicações possuem baixa eficiência de combustão, e não exploram todos os potenciais do óleo (LIN *et al.*, 2013; SHI; KAMER; COLE-HAMILTON, 2019). Shi, Kamer e Cole-Hamilton (2019) extraíram a molécula cardanol do LCC, e foram capazes de convertê-la a uma série de agentes adrenérgicos com bom rendimento, a partir de reações catalíticas e com uso de solventes verdes. De Andrade Ramos e colaboradores (2021) utilizaram derivados do cardanol para a obtenção de inibidores de colinesterase, com propriedades antioxidantes e anti-amilóides, a serem utilizados para tratamento da doença de Alzheimer.

Diversas biomassas lignocelulósicas vêm sendo estudadas quanto a suas aplicações nesse contexto, como: bagaço de cana (DEL RÍO *et al.*, 2015); palha, casca e

farelo de arroz (PEANPARKDEE; IWAMOTO, 2019); cascas de frutas cítricas (SURI; SINGH; NEMA, 2022); resíduos de pão (NARISSETTY *et al.*, 2021); caroços e cascas de manga (JAHURUL *et al.*, 2015); entre muitas outras. Porém, o principal desafio para a exploração completa desses componentes em uma biorrefinaria, como será explicado em mais detalhes na próxima seção, é o desenvolvimento de pré-tratamentos e métodos de extração efetivos.

4.1.5. Principais desafios

Apesar da abundância e baixo custo de biomassa lignocelulósica, e a ampla variedade de aplicações de seus componentes, apenas 3% da produção anual deste tipo de biomassa é eficientemente incorporado na bioeconomia circular (RAJESH BANU *et al.*, 2021). Isso ocorre devido a sua composição química complexa, o que dificulta seu processamento e, assim, aumenta seu custo operacional quando comparado a combustíveis fósseis (SHARMA; XU; QIN, 2019).

Durante o crescimento da planta, monômeros de lignina infiltram a matriz polissacarídea e são polimerizados de uma forma que leva a uma estrutura randomizada. Isso resulta na formação de uma barreira protetora rígida que promove suporte estrutural, impermeabilidade e proteção contra a invasão de patógenos às plantas (SHARMA; XU; QIN, 2019; SOREK *et al.*, 2014). No entanto, isso também leva à oclusão e proteção das fibras de celulose contra a despolimerização; à inativação de enzimas celulolíticas, o que interfere diretamente com a sacarificação da biomassa; e à inibição da fermentação por produtos de degradação da lignina (SOREK *et al.*, 2014).

Além disso, a heterogeneidade da estrutura lignocelulósica torna difícil o isolamento de produtos específicos, e muitas vezes o fracionamento resulta em uma mistura de produtos. A identificação e extração de compostos químicos dessa biomassa requer uma extensa e onerosa caracterização para o entendimento de suas propriedades poliméricas e tipos de ligações (VINARDELL; MITJANS, 2017).

Há muitos estudos que buscam reduzir a quantidade de lignina ou alterar a sua estrutura em culturas agrícolas para otimizar a produção de energia. Isso pode ser feito por meio da regulação de genes que codificam enzimas em sua via biossintética, ou por meio do cruzamento natural das plantas com baixa quantidade deste composto (SCHMATZ; TYHODA; BRIENZO, 2020; CHRISTENSEN; RASMUSSEN, 2019).

Como o objetivo principal do fracionamento é maximizar o valor da biomassa, a otimização de pré-tratamentos para reduzir essa recalcitrância, é a solução mais promissora nesse contexto, pois, assim, irá fornecer fluxos adicionais de valor, ao mesmo tempo em que melhora a qualidade e eficiência do produto em processos a jusante (CHIMPHANGO; MUGWAGWA; SWART, 2020). As diferentes tecnologias de processamento da biomassa lignocelulósica, que incluem métodos físicos, químicos, físico-químicos e biológicos, são descritas no trabalho de Chandel e colaboradores (2022).

4.2. Biomassa marinha

Apesar do desenvolvimento e otimização de pré-tratamentos para a conversão de biomassa lignocelulósica, sua complexidade estrutural ainda é um fator que limita a sua utilização. Por isso, algas foram estabelecidas como recursos de terceira geração com potencial para produção de biocombustíveis e bioprodutos (KHOO *et al.*, 2019).

O crescimento de algas é sustentado pelo processo de fotossíntese, o que permite o seu desenvolvimento como microrganismo primário em ambientes aquáticos. Além disso, possuem uma composição bioquímica diversa, e sua produtividade requer uma menor quantidade de nutrientes quando comparada a outras biomassas. Considerando a disponibilidade limitada de áreas agrícolas, o cultivo de algas pode, potencialmente, ajudar a satisfazer a crescente demanda energética (KHOO *et al.*, 2019; MAITY *et al.*, 2014).

As algas podem ser categorizadas em macro- e microalgas, de acordo com a sua morfologia, tamanho e colonização na área aquática (KHOO *et al.*, 2019). Estima-se que há milhares de espécies destas na natureza, mas apenas uma quantidade mínima é explorada para aplicação comercial. Mas recentemente, diferentes indústrias de biotecnologia começaram a chamar atenção quanto ao uso de microalgas e seu desenvolvimento em biorrefinarias, e como estas permitem a produção de uma grande variedade de produtos em um curto período de tempo (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2022).

Os constituintes bioquímicos majoritários das algas incluem carboidratos, lipídios e proteínas que podem ser convertidos a diversos tipos de biocombustíveis, assim como bioprodutos. Além dos blocos de construção básicos que podem ser explorados a partir desses componentes principais, as algas também produzem metabólitos secundários com aplicação na saúde e em produtos de cuidado pessoal (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2022; KHOO *et al.*, 2019; SUGANYA *et al.*, 2016).

4.2.1. Carboidratos

Polissacarídeos sulfatados (PS), presentes na parede celular de algas, são biopolímeros que contêm ésteres sulfatados. Possuem aplicações farmacêuticas variáveis, com propriedades antioxidantes, anticoagulantes, anti-inflamatórias, antibacterianas e antitumorais, entre outras. Sua ação é baseada na composição de açúcares, na estrutura e nível de sulfatação (WIJESEKARA; PANGESTUTI; KIM, 2011; XIA *et al.*, 2021; ZHENG; CHEN; CHEONG, 2020).

Carragenina, ulvana e fucoídano são exemplos de PS obtidos a partir de algas vermelhas, verdes e marrons, respectivamente, e que vêm sendo exploradas para aplicação farmacêutica (WIJESEKARA; PANGESTUTI; KIM, 2011; XIA *et al.*, 2021). Mais especificamente, diferentes tipos de PS também já mostraram boas atividades inibitórias contra uma variedade de vírus, e os trabalhos de Chen e colaboradores (2020) e Hans,

Malik e Naik (2021) explicam como estes PS podem ser avaliados para trazer novas ideias de aplicação ao tratamento de doenças virais, como a COVID-19.

4.2.2. Lipídios

Ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) são lipídios bioativos utilizados principalmente na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, e que podem ser isolados de microalgas. Seus derivados, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido alfa-linolênico (ALA), e ácido docosapentaenóico (ADP), já foram analisados quanto a suas atividades contra diabetes, desordens inflamatórias do intestino, problemas de pele e asma. Além disso, DHA e EPA são importantes para o funcionamento do cérebro, e também já mostraram ser capazes de reduzir complicações médicas relacionadas a derrames e artrite, dentre outras condições (KATIYAR; ARORA, 2020; XIA *et al.*, 2021). Esses componentes são geralmente obtidos de óleo de peixes, porém, a produção a partir de biotecnologia de microalgas é uma alternativa atrativa e sustentável (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2022; XIA *et al.*, 2021).

4.2.3. Proteínas

Algas são fontes alternativas de proteína, muitas das quais vêm chamando atenção pelas suas propriedades funcionais (MICHALAK; CHOJNACKA, 2015). Algumas espécies já mostraram possuir atividades associadas a proteínas, hidrolisados destas, ou peptídeos (SAMARAKOON; JEON, 2012). Mais especificamente, as ficobiliproteínas, componentes aquosos presentes principalmente em cianobactérias e algas vermelhas, são caracterizadas pelas suas atividades hepatoprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes (KANNAUJIYA *et al.*, 2021; MICHALAK; CHOJNACKA, 2015; SAMARAKOON; JEON, 2012).

4.2.4. Pigmentos bioativos

Carotenóides, clorofilas e ficobilinas, por exemplo, são três pigmentos que podem ser comumente extraídos de microalgas. Além de serem conhecidos como moléculas precursoras de diferentes vitaminas na dieta, podem ser utilizados na manufatura de cosméticos e medicamentos devido às suas características bioativas. A astaxantina é um desses pigmentos com alto potencial antioxidante, e propriedades antienvhecimento e imunorreguladoras. Macro- e microminerais, assim como tocoferol, ácido ascórbico, biotina e outras vitaminas essenciais também podem ser obtidas de microalgas (ABDULLAH; HUSSEIN, 2021; CHANDRASEKHAR *et al.*, 2022; MICHALAK; CHOJNACKA, 2015).

4.2.5. Biofármacos

Algas são recursos atrativos para a produção de biofármacos, devido ao seu baixo custo, alta capacidade biossintética, sua segurança e uso potencial como veículo de administração oral. Biofármacos são moléculas complexas de origem biológica, utilizadas na promoção de saúde humana e animal por meio de abordagens profiláticas ou terapêuticas (ROSALES-MENDOZA, 2016; ROSALES-MENDOZA *et al.*, 2020). Esse termo é utilizado para fármacos extraídos de fontes biológicas ou produzidos por processos biotecnológicos, por meio de organismos geneticamente modificados ou não usados como vetor de expressão, e incluem vacinas, anticorpos, hormônios, enzimas, fatores de crescimento, citocinas, entre outros (KHOO *et al.*, 2019; ROSALES-MENDOZA, 2016; ROSALES-MENDOZA *et al.*, 2020). *Phaeodactylum tricornerutum* e *Chlamydomonas reinhardtii*, por exemplo, já foram utilizadas para a produção de anticorpos contra hepatite B (VANIÉR *et al.*, 2018) e antitoxinas capazes de neutralizar a neurotoxina botulínica (BARRERA *et al.*, 2015), respectivamente.

4.2.6. Principais desafios

Há diversas questões que impedem o estabelecimento de uma biorrefinaria de algas de forma efetiva. A principal, entre elas, é a falta de cepas robustas que produzam um grande volume de produtos desejáveis. Isso pode ser superado a partir de modificação genética, o que é possível, mas poucos casos de sucesso foram relatados até agora (MUTANDA *et al.*, 2020). Além disso, a manutenção da monocultura durante o cultivo pode ser onerosa e problemática, e a quantidade de energia, tempo e recursos utilizados para o processamento destas ainda são muito altos (KHOO *et al.*, 2019; MUTANDA *et al.*, 2020). Mais estudos precisam ser realizados para aumentar a sustentabilidade e reduzir os custos associados às tecnologias de conversão de algas (KHOO *et al.*, 2019).

5. Descoberta e desenvolvimento de fármacos

O processo de descobrimento e desenvolvimento de fármacos, desde a ideia original até o lançamento de um produto finalizado, é complexo, dispendioso e demorado. Inicia-se a partir de hipóteses de que a inibição ou ativação de uma via ou proteína irá resultar em um efeito terapêutico em determinado estado de uma doença. Um bom alvo precisa ser seguro, atender necessidades clínicas e comerciais e, acima de tudo, ser acessível a moléculas que poderão gerar uma resposta biológica a ser medida tanto *in vitro* como *in vivo* (HUGHES *et al.*, 2011; ZHOU; ZHONG, 2017).

Após a identificação e validação de um alvo, um método *in vitro* específico deve ser desenvolvido. Então, inicia-se a triagem de alto rendimento, que consiste em ensaios biológicos automatizados que buscam por moléculas que possam gerar o efeito desejado. Essa etapa é mais efetiva quando focalizada ou baseada em estudos multidisciplinares. Isso permite a seleção de uma parte menor do enorme banco de dados que contém compostos químicos ou fragmentos com alta chance de possuir ou conceder tal atividade (HUGHES *et al.*, 2011; MANDAL; MOUDGIL; MANDAL, 2009; ZHOU; ZHONG, 2017).

Selecionado o conjunto de moléculas que interagem com o alvo de forma satisfatória, deve-se iniciar a análise da relação estrutura-atividade. Isso é comumente feito com técnicas computacionais e bioinformática. Assim, há a determinação do farmacóforo e da presença e posição de grupos funcionais importantes para a ação. A partir disso, diversos análogos com aspectos favoráveis são sintetizados, e então testados *in vivo* (MANDAL; MOUDGIL; MANDAL, 2009; SINHA; VOHORA, 2018). Nessa etapa, é possível identificar “alertas estruturais”, que são partes envolvidas com toxicidade ou efeitos adversos (CLARK; BREEDEN; SUMMERTON, 2010).

Considerando o propósito da farmácia sustentável, é essencial o desenvolvimento de regras e ferramentas que auxiliem na identificação e avaliação do impacto ambiental dessas estruturas químicas iniciais, candidatas a fármacos. A obtenção e análise de dados que indicam a persistência, bioacumulação e toxicidade desses compostos já vem sendo feita em algumas indústrias, como a AstraZeneca. Um dado negativo nesse contexto, porém, não indica que o candidato deverá obrigatoriamente ser descartado, mas que será necessário buscar mudanças e soluções de forma paralela aos ensaios que identificam a possibilidade de usar o composto como fármaco (CLARK; BREEDEN; SUMMERTON, 2010; HUGHES et al., 2011).

Um composto que demonstrar potência e seletividade adequada *in vitro* e eficácia *in vivo*, irá passar à etapa de otimização, onde terá sua estrutura modificada para superar as suas limitações. De forma geral, o principal objetivo nessa etapa é a melhoria das propriedades físico-químicas e de ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) deste, além de minimização de sua toxicidade (SINHA; VOHORA, 2018). Assim, espera-se a obtenção de um composto seguro com propriedades farmacocinéticas favoráveis, e uma boa correlação entre concentração no plasma e efeito farmacodinâmico. Os metabólitos do composto também são analisados, pois podem influenciar a eficácia deste, serem ativos ou tóxicos, ou até considerados potenciais *leads*

para a química medicinal (MANDAL; MOUDGIL; MANDAL, 2009; SINHA; VOHORA, 2018).

Nessa etapa, estruturas que geram problemas ambientais podem ser evitadas ou retiradas da molécula. A incorporação de componentes que facilitem a sua biodegradação também é uma opção a ser empregada (RASTOGI; LEDER; KÜMMERER, 2015).

Assim que um candidato é selecionado, iniciam-se os estudos pré-clínicos e clínicos que darão suporte à sua eventual aprovação pelas entidades reguladoras. E ao entrar no mercado, passa à etapa final de farmacovigilância (SINHA; VOHORA, 2018).

Tudo o que foi descrito é apenas um resumo geral e simplificado deste longo processo, e a obtenção de um candidato pré-clínico não pode ser considerada uma atividade rotineira na indústria. Milhões de compostos passam pelas triagens iniciais, para possivelmente gerar um ou dois com potencial para seguir às fases finais (HUGHES *et al.*, 2011; SINHA; VOHORA, 2018).

De forma geral, há diferentes abordagens que podem ajudar a tratar a presença de compostos químicos indesejados no meio ambiente, e que não envolvem a incorporação de mais exigências nesse processo difícil e dispendioso de descobrimento e desenvolvimento de fármacos. Entretanto, em longo prazo, a síntese ou a modificação de compostos químicos para que possam ser inteiramente biodegradáveis, sendo uma abordagem '*beginning-of-pipe*', é essencial para a prevenção da poluição de águas e solos (KÜMMERER, 2007; WYNENDAELE *et al.*, 2021).

Atualmente, as indústrias focam principalmente na eficácia e estabilidade das moléculas, de forma a simplificar a síntese, armazenamento e aplicação destas. Mas para a inserção da química verde e sustentável nesse processo, é necessário desafiar a afirmação de que a estabilidade de compostos químicos é uma propriedade indispensável para sua aprovação (KÜMMERER, 2007; LORENZ *et al.*, 2021).

A estabilidade é o resultado da interação com o ambiente, e essa interação é governada pelas propriedades intrínsecas da molécula em conjunto com os limites impostos pelo meio. Ou seja, a reatividade da molécula depende tanto de suas estruturas quanto do ambiente em que está inserida. Esse é um dos princípios básicos da química: mudam-se as condições, como a temperatura ou umidade, e a molécula irá reagir de uma forma diferente, ou em uma velocidade diferente (KÜMMERER, 2007; LEDER; RASTOGI; KÜMMERER, 2015).

Durante o ciclo de vida de um fármaco, este entra em contato com diferentes ambientes e, conseqüentemente, com diferentes condições. Estas incluem o acesso à luz, valor de pH, potencial-redox e até a diversidade e densidade microbiana. Por exemplo, um medicamento em uma prateleira de farmácia está em um local seco, protegido da luz e à temperatura ambiente. Ao ser consumido, o medicamento passa por variações de pH, uma temperatura mais alta, um maior teor de umidade, e entra em contato com enzimas e bactérias específicas da microbiota do corpo humano. Finalmente, ao ser excretado, chega ao esgoto, o qual geralmente possui um pH mais alto, e diferentes tipos de microrganismos, enzimas e substratos. A mesma ideia se aplica caso a molécula esteja em água, em sedimentos, ou em qualquer outro meio (KÜMMERER, 2007).

O principal desafio é utilizar esse conhecimento de variação das condições no desenho molecular, não apenas para a otimização do desempenho durante a aplicação do fármaco, mas para facilitar o seu tratamento após o uso e a excreção (KÜMMERER, 2007; LORENZ *et al.*, 2021).

Ácido acetilsalicílico e ácido valpróico são exemplos de fármacos biodegradáveis (HASAN *et al.*, 2021; YU; BOUWER; COELHAN, 2006). Essa biodegradabilidade foi obtida de forma não-intencional, durante as etapas de otimização da molécula. Apesar disso, serve como um encorajamento de que o objetivo da farmácia sustentável é alcançável (LEDER; RASTOGI; KÜMMERER, 2015).

Em um estudo feito por Kummerer e Al-Ahmad (1997), os agentes antitumorais citarabina e gemcitabina, além de possuírem melhores propriedades farmacológicas, mostraram-se mais biodegradáveis que seu análogo estrutural 5-fluorouracil. Essa característica foi atribuída aos açúcares modificados em suas estruturas. Além disso, a citarabina, por não possuir átomos de flúor na estrutura de seu açúcar, mostrou ser mais facilmente degradada que a gemcitabina (KÜMMERER; AL-AHMAD, 1997; KÜMMERER, 2007; LEDER; RASTOGI; KÜMMERER, 2015).

A análise desses casos permite a identificação de fatores estruturais que facilitam ou dificultam a biodegradabilidade. E como foi descrito anteriormente, essa informação pode ser usada para montar um banco de dados de química combinatória específico, o qual pode ser incorporado ao processo de desenvolvimento de novos fármacos (KÜMMERER, 2019; LORENZ *et al.*, 2021). Isso compõe o método ‘*De novo design*’ (Figura 6) (LORENZ *et al.*, 2021).

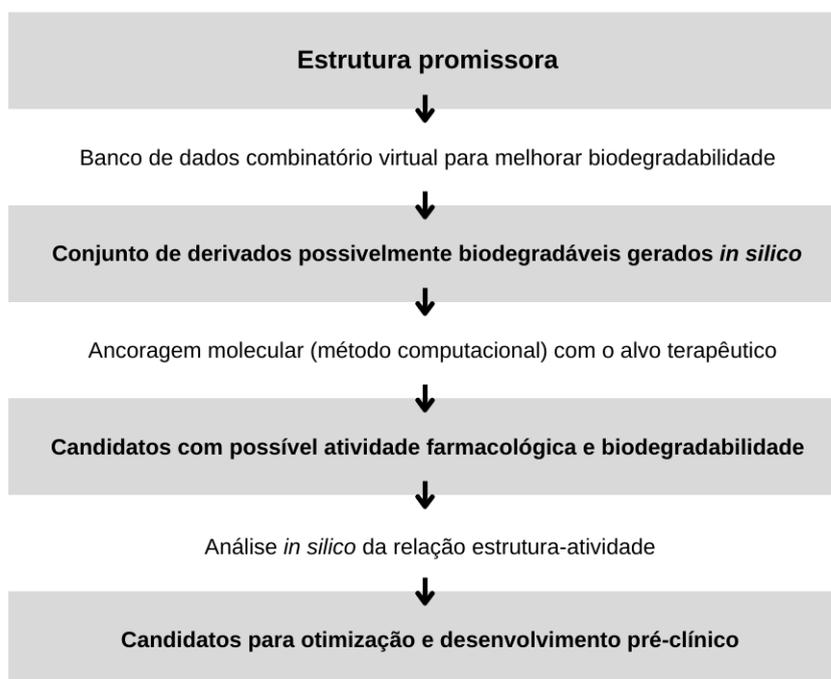


Figura 7. Representação esquemática do ‘*De Novo Design*’, que consiste na síntese de novos fármacos biodegradáveis. Fonte: Adaptado de Kummerer (2019).

Pré-tratamentos de resíduos, águas e solos contaminados, seguido de decomposição por sistemas biológicos, é uma estratégia promissora '*end-of-pipe*' para aumentar a biodegradabilidade de moléculas, e vem sendo amplamente estudada. Essas moléculas, ao passarem por reações como fotólise, ozonização, pré-tratamentos enzimáticos, entre outras, formam produtos de transformação (PTs) menos tóxicos e mais degradáveis frente a diferentes microrganismos (GAN *et al.*, 2014; POZNYAK; CHAIREZ ORIA; POZNYAK, 2019; SANGAVE; PANDIT, 2006).

A Química Verde busca também aplicar essa lógica para a obtenção de novos fármacos a serem testados e introduzidos no mercado. A partir da derivatização de um composto inicial não biodegradável, os PTs serão monitorados em espectrômetro de massas quanto a sua biodegradabilidade. Os mais promissores serão, então, analisados e validados *in silico* quanto à interação com o alvo, e podem resultar em candidatos para processos de otimização e desenvolvimento pré-clínico. Esse método é denominado '*Redesign*' (Figura 7) (KÜMMERER, 2019; LEDER; RASTOGI; KÜMMERER, 2015; LORENZ *et al.*, 2021).

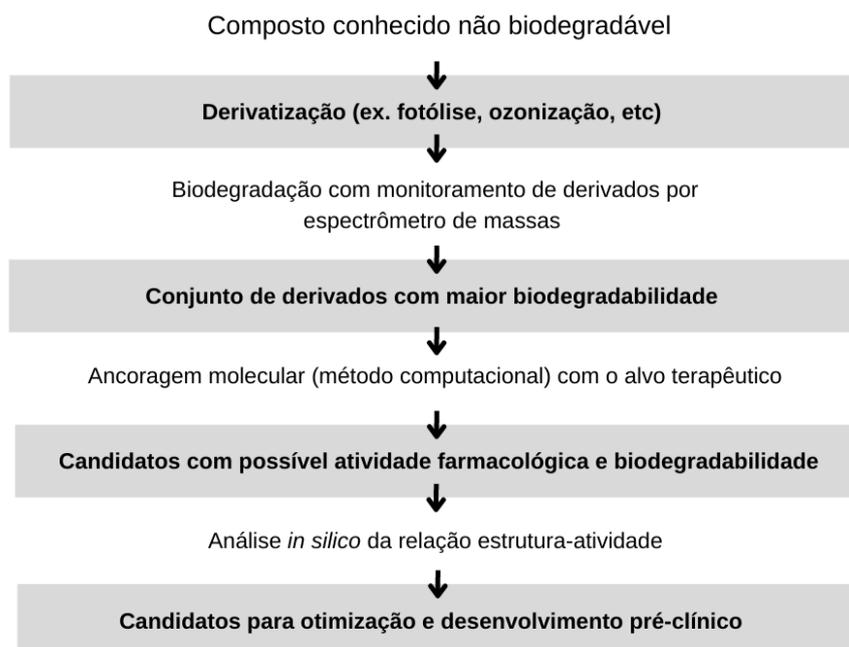


Figura 8. Representação esquemática do ‘Redesign’, que consiste na alteração de fármacos conhecidos para que se tornem biodegradáveis. Fonte: Adaptado de Kummerer (2019).

Entre as primeiras evidências que sugeriram a viabilidade desse processo, tem-se a análise feita por Kummerer e colaboradores (2000). A ifosfamida, um fármaco citostático utilizado no tratamento de câncer, mostrou ser mais biodegradável em meio aquático após passar por glicosilação, e, além de uma melhora na biodegradabilidade, as propriedades farmacológicas foram mantidas (KÜMMERER *et al.*, 2000; KÜMMERER, 2007; LEDER; RASTOGI; KÜMMERER, 2015).

Mais recentemente, um grupo de pesquisa obteve derivados, a partir do processo de fotólise direta, dos beta-bloqueadores propranolol (RASTOGI; LEDER; KÜMMERER, 2015b), atenolol (RASTOGI; LEDER; KÜMMERER, 2015a) e metoprolol (RASTOGI; LEDER; KÜMMERER, 2014). Esses PTs foram analisados frente à biodegradação aeróbia e validados por métodos computacionais. Os candidatos que eram farmacologicamente ativos e possuíam uma maior biodegradabilidade, foram selecionados para testes farmacológicos *in vitro* e obtiveram resultados promissores.

Esses dois processos, '*De Novo Design*' e '*Redesign*', podem ser realizados com ou sem um direcionamento definido. Caso haja a integração ou retirada de fragmentos estruturais que são conhecidos por influenciar uma propriedade específica, é tido como uma abordagem direcionada. Do contrário, caso haja a geração de moléculas de forma arbitrária, é tido como uma abordagem não direcionada (Tabela 2) (LORENZ *et al.*, 2021).

Tabela 2. Abordagens direcionadas e não direcionadas na síntese de fármacos biodegradáveis (LORENZ *et al.*, 2021).

	Não direcionada	Direcionada
‘De Novo Design’	Escaneamento de uma grande quantidade de estruturas em um banco de dados quanto a funcionalidade, degradabilidade e ecotoxicidade;	Combinação de fragmentos moleculares conhecidos por favorecer determinada propriedade ou atividade, <i>in silico</i> ou por desenho molecular;
‘Redesign’	Síntese não-direcionada ou predição <i>in silico</i> de PTs, e escaneamento quanto a funcionalidade, degradabilidade e ecotoxicidade;	Integração, à uma molécula específica, de fragmentos estruturais conhecidos por melhorar determinada propriedade ou atividade, <i>in silico</i> ou por síntese.

O ‘desenho para degradação’, um dos doze princípios da Química Verde, se refere, portanto, à ideia de que os fármacos precisam ser desenhados de tal modo que, ao final de sua função, se fragmentem em produtos de degradação inócuos e não persistam no ambiente (LENARDÃO *et al.*, 2003).

A combinação entre métodos experimentais e computacionais irá permitir a seleção e otimização de fármacos considerando a sustentabilidade ambiental. Essa abordagem pode e deve ser incorporada tanto no processo de descobrimento de fármacos, como na reestruturação daqueles já presentes no mercado. Além disso, serve como parte essencial da solução ao desafio global de micro-poluidores no sistema aquático, mesmo sem a disponibilidade de um tratamento dos recursos contaminados (KÜMMERER, 2019; RASTOGI; LEDER; KÜMMERER, 2015b).

Essa é uma área recente e complexa, e mais estudos são necessários para testar essa abordagem em diferentes classes de medicamentos, e, eventualmente aprová-los para uso, integrando os aspectos ambientais no desenho e desenvolvimento destes compostos (RASTOGI; LEDER; KÜMMERER, 2015b).

6. Síntese e manufatura de fármacos

O sucesso da indústria farmacêutica moderna foi firmemente construído nas conquistas da síntese orgânica ao longo do último século. Porém, muitos desses métodos sintéticos foram desenvolvidos em uma época em que as propriedades tóxicas de muitos reagentes e solventes eram desconhecidas, e não se falava das questões de sustentabilidade e redução na geração de resíduos (SHELDON, 2010).

Um exemplo é a produção do floroglucinol (FG), um composto intermediário amplamente empregado na área médica devido a suas propriedades biológicas diversas. Apesar de ser um composto natural encontrado em diferentes plantas, a síntese majoritária de FG na indústria era feita a partir do trinitrotolueno (TNT), o qual é originário do petróleo (Abdel-Ghany *et al.*, 2016).

Para cada quilograma de FG obtido, cerca de 40 quilogramas de resíduos contendo componentes tóxicos eram produzidos (SHELDON, 2010). Esse processo foi descontinuado devido aos custos associados com o descarte do lixo produzido, que muitas vezes excedia o valor do produto final. Analisando essa relação na síntese de outros compostos químicos e fármacos na indústria, é possível verificar que o caso do FG não é uma exceção. De fato, a maior parte destes não é manufaturada de forma sustentável (SHELDON, 2010; SHARMA *et al.*, 2020).

Isso levou à introdução de diferentes métricas que analisam a sustentabilidade da síntese de compostos (CONSTABLE; CURZONS; CUNNINGHAM, 2002). Dentre elas, tem-se o 'fator-E' (do inglês "Environmental factor", reduzido à "E-factor"), que reflete a pegada ambiental dos processos de manufatura em vários segmentos da indústria química. O fator-E indica a quantidade de resíduos produzida, levando em consideração o rendimento final do produto, os componentes utilizados e a perda de solventes. É importante considerar que, nesse contexto, o resíduo é definido como tudo menos o

produto final, com a exceção de água para facilitar a comparação dos processos (CONSTABLE; CURZONS; CUNNINGHAM, 2002; SHELDON, 2017).

Quanto maior for o fator-E, mais resíduos são produzidos e, conseqüentemente, maior é o impacto ambiental negativo. Portanto, o ideal é que este esteja mais próximo de, ou seja igual a zero. Dentre as indústrias químicas, o fator-E é substancialmente maior no setor farmacêutico, devido à maior complexidade de seus produtos, a síntese por várias etapas, e o uso de reagentes clássicos em proporções estequiométricas (SHELDON, 2010, 2017).

A medida de eficiência atômica (EA) é baseada nos conhecimentos teóricos acerca de equações estequiométricas, sendo calculada a partir da divisão entre o peso molecular do produto desejado e a soma total de todos os pesos moleculares das substâncias a serem utilizadas na reação. Assim, indica o quão eficientemente os átomos de reagentes irão compor o composto final, e não os subprodutos ou resíduos (CONSTABLE; CURZONS; CUNNINGHAM, 2002; SHELDON, 2017).

No entanto, a EA só pode ser aplicada em etapas individuais do processo, e leva em consideração uma síntese completa que não reflete a realidade, com um rendimento de 100%. Por isso, essa medida é limitada em comparação com o fator-E, mas ainda assim, pode ser utilizada para avaliações rápidas, antes de serem realizados os experimentos (SHELDON, 2017).

De forma geral, ambas as medidas levam em consideração a massa total de resíduos gerados no processo, mas não a natureza destes. Por conta disso, o valor Q foi introduzido como quociente de risco ambiental ("Environmental Hazard Quotient"), que está relacionado à ecotoxicidade do resíduo. Tal valor para o cloreto de sódio é 1, por exemplo, enquanto para metais pesados e seus sais, está entre 100 e 1000. Mesmo sendo de difícil quantificação, este valor pode ser agregado ao fator-E para a obtenção do

Quociente Ambiental (“Environmental Quotient”, EQ) (SHELDON; ARENDS; HANEFELD, 2007; TOBISZEWSKI *et al.*, 2015).

Há uma variedade de métricas propostas, que se baseiam nas de EA e fator-E, e buscam superar suas limitações. A Eficiência de Massa da Reação (“Reaction Mass Efficiency”, RME), Intensidade de Massa do Processo (“Process Mass Intensity”, PMI), Rendimento de Massa Efetiva (“Effective Mass Yield”, EMY), entre outras medidas, possuem suas vantagens e desvantagens para aplicação na indústria, e são descritas em mais detalhes nos estudos feitos por Jiménez-González, Constable e Ponder (2012), Sheldon (2018) e Jimenez-Gonzalez e Lund (2022).

Apesar disso, EA e fator-E são as métricas mais simples e populares, e seus conceitos foram incorporados aos princípios da Química Verde desde o seu início. Esta defende que os processos químicos devem ser desenhados de tal forma que haja a minimização de subprodutos e resíduos formados, e que o produto final contenha a porcentagem máxima dos recursos utilizados para obtê-lo, e estes devem ser seguros e não-tóxicos. Há diferentes soluções sendo propostas e aprimoradas que levam em consideração essa ideia, e que, nesse contexto, podem ser avaliadas por diferentes métricas (EISSEN *et al.*, 2004; SHELDON, 2017; SHARMA *et al.*, 2020).

6.1. Catálise Verde

Os resíduos gerados na manufatura de compostos orgânicos consistem, em sua maioria, de sais inorgânicos. Isso é resultado do uso de reagentes em proporções estequiométricas, que são consumidos durante a reação e não regeneram após a finalização desta (SHELDON; ARENDS; HANEFELD, 2007; MALLESHAM; RAIKWAR; SHEE, 2020). A Química Verde apoia uma maior incorporação de catalisadores em metodologias sustentáveis. Estes promovem a redução da energia de ativação necessária para a transformação química, permitem uma alta seletividade e são capazes de reduzir o número de etapas do processo. E ainda, mais importante, não compõem os

produtos da reação e podem ser reutilizados (ANASTAS; KIRCHHOFF; WILLIAMSON, 2001; DELIDOVICH; PALKOVITS, 2016; MALLESHAM; RAIKWAR; SHEE, 2020).

Um exemplo de processo que foi aprimorado para uma maior eficiência atômica é o da manufatura do anti-inflamatório não-esteroidal ibuprofeno. Há duas rotas para a produção do ibuprofeno, partindo do mesmo intermediário 4-isobutilacetofenona (SHELDON, 2010). A clássica, desenvolvida em 1961 pela companhia Boots Pure Drug, contém seis etapas e inclui o uso de reagentes em proporções estequiométricas, como o cloreto de alumínio, que é um componente de alta toxicidade (HA; PAEK, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2016). Já a rota alternativa, desenvolvida em 1992 pela companhia Hoechst-Celanese, substituiu o cloreto de alumínio por fluoreto de hidrogênio reciclável, o qual funcionou como solvente e catalisador. Isso resultou em um processo mais simples e eficiente, produzindo cerca de 25% a mais do fármaco com apenas três etapas (HA; PAEK, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2016; SHELDON, 2010).

A catálise, de forma geral, é uma área ampla e complexa, que está envolvida em diversos processos químicos na indústria (FECHETE; WANG; VÉDRINE, 2012). O estudo e desenvolvimento de diferentes catalisadores já vêm proporcionando oportunidades para a otimização da síntese convencional de fármacos (ANASTAS; BEACH, 2007; ANASTAS; KIRCHHOFF; WILLIAMSON, 2001).

Sistemas catalíticos podem ser classificados em homogêneos e heterogêneos. No primeiro caso, o catalisador deve estar na mesma fase que os reagentes e produtos (HU; YIP, 2021; MENGES, 2018; RODRÍGUEZ-PADRÓN *et al.*, 2019). Muitos são baseados na ligação entre um átomo de metal com uma molécula orgânica, e esses componentes influenciam a atividade, seletividade e estabilidade do catalisador. A possibilidade de selecionar e alterar os componentes do catalisador também permite o uso, em alguns casos, de matérias-primas renováveis, um aspecto importante da Química Verde (ROTHENBERG, 2008). Os catalisadores homogêneos são mais efetivos na obtenção do

produto desejado, porém a difícil separação e recuperação dos produtos levou ao desenvolvimento dos catalisadores heterogêneos (RODRÍGUEZ-PADRÓN *et al.*, 2019).

Os catalisadores heterogêneos, por sua vez, devem estar em uma fase diferente dos reagentes, permitindo com que a reação ocorra na interface entre as duas fases (RODRÍGUEZ-PADRÓN *et al.*, 2019; ROTHENBERG, 2008). Por serem recicláveis, os catalisadores heterogêneos podem compor plataformas cíclicas para a exploração de sistemas de transformação eficientes (GUO; JIANG, 2020). São tidos, portanto, como catalisadores clássicos, devido a sua ampla aplicação na indústria para processos contínuos em larga escala. Muitos destes também consistem em moléculas orgânicas, ligadas ou não a um metal (ROTHENBERG, 2008).

Os diferentes tipos de catalisadores, tanto de sistemas homogêneos quanto de sistemas heterogêneos, e a aplicação destes em diferentes reações para uma melhoria da eficiência atômica são descritos nos trabalhos de Sheldon e colaboradores (2007), Sheldon (2017a), Kharissova e colaboradores (2017).

A biocatálise é outra linha de pesquisa nessa grande área, e é tida como uma das abordagens mais promissoras no contexto da Química Verde. Com o surgimento e otimização de técnicas de biologia molecular, a produção de enzimas por microrganismos na quantidade necessária para a indústria tornou-se possível. Isso abriu o caminho para a aplicação destas em processos sintéticos variados em larga escala (CIRIMINNA; PAGLIARO, 2013).

Enzimas são biocatalisadores altamente eficientes, seletivos e específicos, já envolvidos na síntese de alta eficiência atômica de diferentes fármacos, como por exemplo a sitagliptina (SAVILE *et al.*, 2010), atorvastatina e derivados (HOYOS; PACE; ALCÁNTARA, 2019; MA *et al.*, 2010). Além disso, tais catalisadores podem ser obtidos de recursos renováveis, são biodegradáveis e podem atuar em solventes aquosos sob condições brandas (BELL *et al.*, 2021).

Porém, apesar dessas vantagens, a atividade de grande parte das enzimas não é capaz de atender as demandas do processo industrial, e, como não são estáveis em muitas condições reacionais, principalmente aquelas diferentes das enfrentadas por estas enzimas na natureza, isso limita sua aplicação, e torna o desenvolvimento de processos biocatalíticos práticos um desafio multidimensional (MATTEY *et al.*, 2020; SAVILE *et al.*, 2010).

Diferentes estudos já buscam por formas de superar essas limitações, como a imobilização de enzimas de forma a aumentar sua estabilidade e reutilização (MATTEY *et al.*, 2020). A aplicação de engenharia enzimática também é essencial nesse contexto, pois permite a modificação desses componentes para que atendam às necessidades das transformações químicas. De forma complementar, métodos de triagem de alto rendimento e o desenvolvimento de novos algoritmos de modelagem irão permitir um design mais eficiente de biocatalisadores (HOLLMANN; FERNANDEZ-LAFUENTE, 2021; KATE *et al.*, 2022).

Ainda há um longo caminho pela frente para que novas vias sintéticas, sustentáveis e economicamente viáveis, sejam obtidas. Apesar disso, diferentes ramos desta grande área vêm sendo aprimorados, e tecnologias promissoras a serem incorporadas no ciclo de vida de fármacos estão sendo desenvolvidas.

6.2. Solventes alternativos

O uso excessivo de solventes orgânicos na manufatura de fármacos é outro desafio enfrentado pela Química Verde (SHELDON, 2005). A maioria dos produtos na indústria farmacêutica é obtida por processamento em lotes, os quais contêm múltiplas reações que ocorrem em fase líquida, e por isso requerem grande quantidade de diluentes. Apesar de estes não serem diretamente responsáveis pela composição final, nem serem os componentes ativos de uma formulação, são utilizados para facilitar o processo e garantir a integridade dos compostos intermediários e finais (BYRNE *et al.*,

2016; SLATER *et al.*, [s. d.]). Além do uso como meio reacional e agente essencial para a purificação, também podem ser empregados como limpadores e como parte inerente do produto, entre outras aplicações (JIMENEZ-GONZALEZ, 2019).

Os solventes compõem 80 a 90% da massa total de compostos envolvida na síntese de fármacos. E como maior componente dessa massa, também é o maior contribuidor da ecotoxicidade do processo (CHEA *et al.*, 2020; SLATER *et al.*, [s. d.]).

O uso e reciclagem dos solventes dependem de atributos específicos da substância, como a sua volatilidade, e dos equipamentos e técnicas disponíveis para a sua recuperação (BYRNE *et al.*, 2016; CHEA *et al.*, 2020; SLATER *et al.*, [s. d.]).

Em 2004, de acordo com trabalhadores da GlaxoSmithKline (GSK), entre 50% e 80% dos solventes utilizados eram eficientemente recuperados, com o resto compondo os resíduos a serem descartados (SHELDON, 2005). Isso mostrou um cenário preocupante, pois solventes com características tóxicas, inflamáveis ou nocivas ao meio-ambiente eram e ainda são amplamente utilizados, já que estão incorporados às reações clássicas em proporções estequiométricas da indústria (BYRNE *et al.*, 2016; SHELDON, 2010).

Por isso, diversas instituições reguladoras passaram, então, a monitorar o uso dos solventes, demandando substituições e banindo alguns em específico. Porém, as estratégias de substituição geralmente consistem na busca por componentes estruturalmente similares, muitas vezes com o mesmo perfil de risco, mas que ainda não são cobertos pela legislação e medidas regulatórias (BYRNE *et al.*, 2016).

Assim, seguindo a regulamentação, diversas alterações na síntese convencional de fármacos foram feitas. O clorofórmio e diclorometano, por exemplo, entraram como substitutos do tetracloreto de carbono, o qual contribuiu para a rarefação da camada de ozônio; já o benzeno, devido às suas propriedades carcinogênicas, foi substituído por tolueno (BYRNE *et al.*, 2016; HUSSAIN, 2021).

Determinadas empresas passaram, então, a montar guias próprios para seleção e categorização dos solventes com base no seu perfil de recuperação, segurança e impacto ambiental, entre outros fatores. Mesmo assim, estes e outros solventes convencionais halogenados e derivados de petróleo, apesar de serem utilizados seguindo as medidas regulatórias, ainda impõem sérios riscos ambientais e à saúde, conforme foi analisado em estudos mais recentes (BYRNE *et al.*, 2016; DEKANT; JEAN; ARTS, 2021; HOSSAINI *et al.*, 2015; SHELDON, 2005).

Nas últimas décadas, a Química Verde vem avançando no desenvolvimento e otimização de processos sintéticos que podem facilitar a transição a uma manufatura mais verde e sustentável (HUSSAIN, 2021). O redesign da síntese do viagra (DUNN; GALVIN; HETTENBACH, 2004) e da sertralina (TABER; PFISTERER; COLBERG, 2004) são exemplos clássicos que resultaram em uma redução significativa de solventes, ao mesmo tempo que geraram um maior rendimento do componente final. Estes e outros casos de sucesso são descritos nos trabalhos de Cue e Zhang (2009) e Murti, Pathak e Pathak (2020).

No entanto, é importante considerar que, apesar disso, alguns ainda possuem um fator-E considerável. O uso de solventes no caso da síntese do viagra caiu de 1.700 para 7 L/kg de produto, mas uma fração deste ainda requer descarte. Já no caso da sertralina, a redução foi de 979 à 256 L/kg. A Pfizer continua buscando melhorar a escolha de diluentes e otimizar seu processo de recuperação, para então diminuir mais ainda tais valores (CUE; ZHANG, 2009; MURTI; PATHAK; PATHAK, 2020).

Outras abordagens podem ser empregadas de forma paralela, além da alteração das vias sintéticas e formas de recuperação dos diluentes. Isso inclui a incorporação de catalisadores, como explicado anteriormente, e a substituição de solventes convencionais por alternativas verdes. Para este último caso, a água, os fluidos supercríticos (FSCs), líquidos iônicos (LIs), solventes eutéticos profundos (SEPs) e solventes derivados de

biomassa (SDBs) estão entre os candidatos mais promissores (HUSSAIN, 2021; LOMBA et al., 2021).

6.2.1. Água

A água pode ser considerada o solvente ideal, devido à sua acessibilidade e ao seu baixo custo e impacto ambiental. É o principal meio reacional de processos biológicos, mas não era muito utilizada na síntese orgânica devido à baixa solubilidade de ingredientes ativos nesta (HUSSAIN, 2021). Porém, essa limitação foi reavaliada nos últimos anos, e o número de publicações que utilizam água em métodos de extração e síntese verde cresceu substancialmente (CASTRO-PUYANA; MARINA; PLAZA, 2017; HUSSAIN, 2021).

Isso se deve a diferentes fatores, como: i) a maior incorporação da água como solvente ou co-solvente em diferentes reações, como observado nas sínteses do anti-inflamatório ABT-963, do antipsicótico ziprasidona, e do antibacteriano danofloxacina; ii) o desenvolvimento de sistemas catalíticos em métodos sustentáveis, principalmente a biocatálise; e iii) a exploração das mudanças físico-químicas que ocorrem quando a água passa de condições normais à sub ou super-críticas (CASTRO-PUYANA; MARINA; PLAZA, 2017; CUE; ZHANG, 2009; HUSSAIN, 2021).

6.2.2. Fluidos supercríticos

Quando um composto químico está além dos seus pontos críticos de pressão e temperatura, é tido como fluido supercrítico. Suas propriedades podem ser facilmente controladas por meio do ajuste das condições operacionais, de forma a atender as necessidades do processo (GRODOWSKA; PARCZEWSKI, 2010). O aumento na pressão, por exemplo, gera um aumento em sua densidade sem alterar a viscosidade de forma significativa. Os FSCs podem, portanto, serem considerados fluidos híbridos, com características desejáveis tanto de gases, como baixa viscosidade e alta difusividade,

quanto de líquidos, como alta densidade e poder de solvatação (CHAKRAVARTY *et al.*, 2019).

FSCs são considerados solventes verdes devido aos seus benefícios ecológicos, particularmente o baixo consumo de energia e a capacidade de reutilização. O dióxido de carbono (CO₂) e água supercríticos estão entre os mais utilizados desse tipo, já que são não-tóxicos, não-inflamáveis e termodinamicamente estáveis. Podem ser empregados não apenas nos processos de síntese, como meio para reações químicas e bioquímicas, mas também para a extração de componentes bioativos, formação de partículas e formulação de produtos (KNEZ *et al.*, 2019).

No entanto, ainda não são amplamente utilizados na indústria devido ao alto custo e difícil manipulação dos equipamentos para a produção de FSCs em larga escala. Além disso, as condições extremas em que se encontram, assim como a sua apolaridade, também podem ser fatores limitantes (LOMBA *et al.*, 2021; GRODOWSKA; PARCZEWSKI, 2010).

6.2.3. Líquidos iônicos

Os líquidos iônicos são compostos constituídos inteiramente por íons com ponto de fusão abaixo de 100°C. São classificados de acordo com a sua estrutura, pois as inúmeras combinações de cátions e ânions caracterizam a sua ampla variedade química. Isso lhes confere um conjunto diversificado de comportamentos e propriedades, e que podem ser manipulados a partir do rearranjo das partículas, de forma a atender as necessidades da aplicação (LEI *et al.*, 2017; SINGH; SAVOY, 2020).

Os LIs são potenciais candidatos para a substituição de solventes voláteis e catalisadores convencionais na síntese de fármacos, pois, em muitos casos, possuem pressão de vapor negligível, não são inflamáveis, podem ser recuperados e reutilizados, e a sua composição pode facilitar a solubilização de moléculas complexas. Além disso, são de uso rápido e simples, sem a necessidade de equipamentos especiais e

estratégias extraordinárias. Diversos estudos já mostraram suas aplicações na síntese de fármacos antivirais, antitumorais, anti-inflamatórios, entre outros (BASHIR *et al.*, 2021; MARRUCHO; BRANCO; REBELO, 2014; SIODMIAK; PIOTR MARSZALL; PROSZOWSKA, 2012).

No entanto, a produção de LIs em larga escala mostrou-se difícil, e possui um custo mais elevado quando comparado com os solventes convencionais (PŁOTKA-WASYLKA *et al.*, 2020). Além disso, devido à variabilidade química, estudos do ciclo de vida de determinados LIs mostraram que sua síntese nem sempre segue os princípios da Química Verde. Isso ocorre porque, em alguns casos, podem gerar subprodutos e resíduos com potencial para causar um impacto ambiental negativo (DIAZ *et al.*, 2018). Porém, mais evidências acerca da segurança ambiental e à saúde de LIs são necessárias (LOMBA *et al.*, 2021; SINGH; SAVOY, 2020).

6.2.4. Solventes eutéticos profundos

Os solventes eutéticos profundos, apesar de possuírem propriedades similares aos LIs, foram introduzidos como alternativas a estes, para superar suas limitações. São definidos como mistura de dois ou mais compostos químicos (que doam ou aceitam ligações de hidrogênio), os quais, quando separados, são sólidos à temperatura ambiente, mas quando combinados, apresentam uma redução em seu ponto de fusão e tornam-se líquidos. Possuem um custo mais baixo, são mais estáveis e, de forma geral, possuem perfis de biodegradabilidade e biocompatibilidade mais favoráveis que os LIs (LOMBA *et al.*, 2021; PŁOTKA-WASYLKA *et al.*, 2020). SEPs se mostraram ótimos meios para síntese e manipulação de fármacos parcialmente solúveis em água, e sua aplicação na área farmacêutica foi bem descrita por Emami e Shayanfar (2019) e Hussein (2021).

O processo de síntese de SEPs é mais simples, e os compostos utilizados são, em sua maioria, de origem natural (LOMBA *et al.*, 2021). No entanto, é importante considerar que essa classe de solventes é nova, com o primeiro estudo sendo publicado

no começo deste século (ABBOTT *et al.*, 2001; SMITH; ABBOTT; RYDER, 2014). De forma similar aos LIs, os componentes dos SEPs estão diretamente associados às suas propriedades, e por isso, podem ser alterados conforme o necessário para sua aplicação (PŁOTKA-WASYLKA *et al.*, 2020). Entretanto, isso também significa que, a depender da combinação, o solvente pode vir a apresentar ecotoxicidade, e, por isso, mais estudos são necessários para entender essa variabilidade e verificar a segurança destes compostos (LOMBA *et al.*, 2021).

6.2.5. Solventes derivados de biomassa

As biomassas lignocelulósicas e marinhas, recursos renováveis descritos anteriormente, também são fontes promissoras de bio-solventes. Muitos componentes obtidos do processamento das biomassas lignocelulósicas, como carboidratos, proteínas, alcaloides e óleos naturais, podem ser utilizados para obter solventes tradicionais ou completamente novos (K. OKLU; C. MATSINHA; C.E. MAKHUBELA, 2020). Álcoois simples, glicóis e polióis, assim como ésteres, éteres e derivados, e Cyrene™ e dimetil isossorbida, são tidos como alternativas a solventes orgânicos derivados de petróleo, e suas aplicações foram descritas por Calvo-Flores (2018).

Apesar de grande parte desses compostos serem voláteis, como seus análogos fósseis, muitos bio-solventes têm a vantagem de serem biodegradáveis, possuem origem renovável, e não resultarem, de forma geral, no aumento de CO₂ na atmosfera (JIN *et al.*, 2017; K. OKLU; C. MATSINHA; C.E. MAKHUBELA, 2020). No entanto, é importante considerar que essas vantagens podem não se aplicar a todos os componentes, e uma análise completa dos dados acerca de suas propriedades, toxicidade, desempenho e custo deve ser feita antes de eficientemente incorporá-los aos processos de manufatura (JIN *et al.*, 2017).

7. Conclusão

A prevenção de problemas ambientais é uma abordagem mais efetiva do que a busca pela solução desses problemas. Possíveis medidas que podem evitar a contaminação do meio ambiente por medicamentos incluem o uso da Química Verde associada ao conceito de Farmácia Verde (PEAKE *et al.*, 2016; TOMA; CRIŞAN, 2018).

Nesse contexto, dentre os principais desafios enfrentados, tem-se: (i) o uso de recursos renováveis para a síntese de compostos químicos e o desenvolvimento de rotas sintéticas verdes para a produção de ingredientes farmacêuticos ativos; (ii) a eficiência energética para a produção desses compostos; e (iii) a degradabilidade dos compostos no meio ambiente ou no centro de tratamento de resíduos, ao mesmo tempo em que retém a sua eficácia farmacológica (PEAKE *et al.*, 2016).

Considerando o estabelecimento de uma bioeconomia circular, uma grande variedade de blocos de construção podem ser obtidos em uma biorrefinaria integrada. Esses compostos químicos podem gerar componentes que possuem o potencial de serem utilizados em diversas aplicações, além da síntese de medicamentos (CLARK; DESWARTE, 2008; ESPRO *et al.*, 2021).

Além disso, tais reações de síntese devem ser desenhadas de forma a reduzir a geração de resíduos no processo, com a incorporação de catalisadores e solventes alternativos (SHARMA *et al.*, 2020). Por fim, análises experimentais e computacionais referentes à biodegradabilidade de moléculas podem ser incorporadas aos processos de descoberta e desenvolvimento de fármacos (KUMMERER, 2019; RASTOGI; LEDER; KUMMERER, 2015b). Dessa forma, os aspectos ambientais serão integrados à produção dos fármacos desde o seu início.

É de extrema importância ter uma visão geral de todo o ciclo de vida de fármacos (Figura 9), pois uma melhoria em uma etapa pode significar um maior fardo ambiental em outra (CLARK; BREEDEN; SUMMERTON, 2010; PEAKE *et al.*, 2016). Uma ferramenta

promissora para avaliar o impacto ambiental desses processos industriais consiste na integração entre as métricas de sustentabilidade apresentadas na seção 6 deste trabalho, com o método de análise de todo o ciclo de vida do produto, desde suas matérias-primas iniciais até o resíduo final formado (SHELDON, 2017).

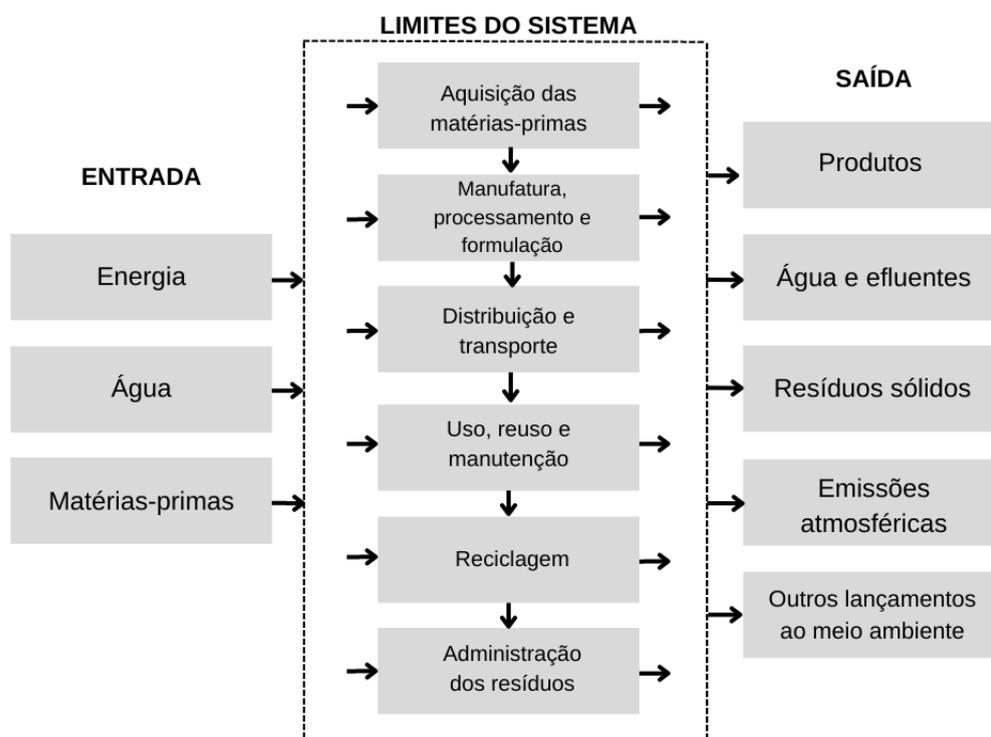


Figura 9. Visão geral da análise do ciclo de vida de fármacos. Fonte: Adaptado de Peake et al. (2016).

Também é importante considerar, nesse contexto, os impactos sociais e econômicos, além dos ambientais, de todo esse processo. A Química Verde apenas será, de fato, sustentável, após uma colaboração interdisciplinar efetiva (CONSTABLE, 2021). Ainda assim, houve muitos avanços nos últimos 30 anos, e muitas tecnologias promissoras continuam sendo desenvolvidas (ANASTAS, 2021). E para continuar isso, é essencial a incorporação dessa temática na grade curricular de cursos universitários, como a Farmácia, para formar profissionais qualificados, com mentalidade crítica, inter/transdisciplinar e pensamento sistêmico (ZUIN *et al.*, 2021).

8. Referências bibliográficas

ABBOTT, Andrew P. et al. Preparation of novel, moisture-stable, Lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains. *Chemical Communications*, [s. l.], n. 19, p. 2010–2011, 2001.

ABDULLAH, Mohd Azmuddin; HUSSEIN, Hanaa Ali. Integrated algal and oil palm biorefinery as a model system for bioenergy co-generation with bioproducts and biopharmaceuticals. *Bioresources and Bioprocessing*, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 40, 2021.

ANASTAS, Paul T. & WARNER, John C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, 29-56, 1998.

ANASTAS, Paul T. Green Chemistry: Thirty Years of Holding Up Our End of the Bargain. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, [s. l.], v. 9, n. 48, p. 16005–16006, 2021.

ANASTAS, Paul T.; BEACH, Evan S. Green chemistry: the emergence of a transformative framework. *Green Chemistry Letters and Reviews*, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 9–24, 2007.

ANASTAS, Paul T.; KIRCHHOFF, Mary M.; WILLIAMSON, Tracy C. Catalysis as a foundational pillar of green chemistry. *Applied Catalysis A: General*, [s. l.], v. 221, n. 1–2, p. 3–13, 2001.

BARRERA, Daniel J. et al. Algal chloroplast produced camelid V H H antitoxins are capable of neutralizing botulinum neurotoxin. *Plant Biotechnology Journal*, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 117–124, 2015.

BASHIR, Farah et al. Ionic liquids as a green solvents for drugs or as an active pharmaceutical ingredient. In: *GREEN SUSTAINABLE PROCESS FOR CHEMICAL AND ENVIRONMENTAL ENGINEERING AND SCIENCE*. [S. l.]: Elsevier, 2021. p. 193–209.

BELKHIR, Lotfi; ELMELIGI, Ahmed. Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. *Journal of Cleaner Production*, [s. l.], v. 214, p. 185–194, 2019.

BELL, Elizabeth L. et al. Biocatalysis. *Nature Reviews Methods Primers*, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 46, 2021.

BERGERON, Chantal. Overview of the Chemistry of Primary and Secondary Plant Metabolites. In: *BIOREFINERY CO-PRODUCTS*. [S. l.]: Wiley, 2012. p. 19–36.

BUTLER, Mark S. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *Journal of Natural Products*, [s. l.], v. 67, n. 12, p. 2141–2153, 2004.

BUTLER, Mark S. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *Journal of Natural Products*, [s. l.], v. 67, n. 12, p. 2141–2153, 2004.

BYRNE, Fergal P. et al. Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes*, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 7, 2016.

CALVO-FLORES, Francisco G. et al. Green and Bio-Based Solvents. *Topics in Current Chemistry*, [s. l.], v. 376, n. 3, p. 18, 2018.

CASTRO-PUYANA, María; MARINA, María Luisa; PLAZA, Merichel. Water as green extraction solvent: Principles and reasons for its use. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, [s. l.], v. 5, p. 31–36, 2017.

CHAKRAVARTY, Paroma et al. Using Supercritical Fluid Technology as a Green Alternative During the Preparation of Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 629, 2019.

CHANDEL, Anuj K. et al. Lignocellulose biorefinery: Technical challenges, perspectives on industrialization, and solutions. In: *PRODUCTION OF TOP 12 BIOCHEMICALS*

SELECTED BY USDOE FROM RENEWABLE RESOURCES. [S. l.]: Elsevier, 2022. p. 1–39.

CHANDRASEKHAR, K. et al. Algae biorefinery: A promising approach to promote microalgae industry and waste utilization. *Journal of Biotechnology*, [s. l.], v. 345, p. 1–16, 2022.

CHEA, John D. et al. Evaluation of Solvent Recovery Options for Economic Feasibility through a Superstructure-Based Optimization Framework. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, [s. l.], v. 59, n. 13, p. 5931–5944, 2020.

CHEN, Tse-Lun et al. Implementation of green chemistry principles in circular economy system towards sustainable development goals: Challenges and perspectives. *Science of The Total Environment*, [s. l.], v. 716, p. 136998, 2020.

CHEN, Xiangyan et al. Application prospect of polysaccharides in the development of anti-novel coronavirus drugs and vaccines. *International Journal of Biological Macromolecules*, [s. l.], v. 164, p. 331–343, 2020.

CHEN, Yangyang et al. Lignin Interacting with α -glucosidase and its Inhibitory Effect on the Enzymatic Activity. *Food Biophysics*, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 264–272, 2015.

CHIMPHANGO, A. F. A.; MUGWAGWA, L. R.; SWART, M. Extraction of Multiple Value-Added Compounds from Agricultural Biomass Waste: A Review. In: [S. l.: s. n.], 2020. p. 163–192.

CHIOCCHIO, Ilaria et al. Plant Secondary Metabolites: An Opportunity for Circular Economy. *Molecules*, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 495, 2021.

CHRISTENSEN, Cecilie S. L.; RASMUSSEN, Søren K. Low Lignin Mutants and Reduction of Lignin Content in Grasses for Increased Utilisation of Lignocellulose. *Agronomy*, [s. l.], v. 9, n. 5, p. 256, 2019.

CIRIMINNA, Rosaria; PAGLIARO, Mario. Green Chemistry in the Fine Chemicals and Pharmaceutical Industries. *Organic Process Research & Development*, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 1479–1484, 2013.

CLARK, James H. et al. Green chemistry and the biorefinery: a partnership for a sustainable future. *Green Chemistry*, [s. l.], v. 8, n. 10, p. 853, 2006.

CLARK, James H., & SMITH, Paul. Basic Principles of Green Chemistry. *Innov Pharma Technol*, 94. 2005.

CLARK, James H.; BREEDEN, Simon W.; SUMMERTON, Louise. Green(er) Pharmacy. In: GREEN AND SUSTAINABLE PHARMACY. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 37–59.

CLARK, James H.; DESWARTE, Fabien E. I. The Biorefinery Concept-An Integrated Approach. In: INTRODUCTION TO CHEMICALS FROM BIOMASS. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2008. p. 1–20.

CONSTABLE, David J. C.; CURZONS, Alan D.; CUNNINGHAM, Virginia L. Metrics to 'green' chemistry—which are the best? *Green Chem.*, [s. l.], v. 4, n. 6, p. 521–527, 2002.

CONSTABLE, David J.C. Green and sustainable chemistry – The case for a systems-based, interdisciplinary approach. *iScience*, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 103489, 2021.

COURTIER, Audrey; CADIÈRE, Axelle; ROIG, Benoit. Human pharmaceuticals: Why and how to reduce their presence in the environment. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, [s. l.], v. 15, p. 77–82, 2019.

CUE, Berkeley W.; ZHANG, Ji. Green process chemistry in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry Letters and Reviews*, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 193–211, 2009.

DE ANDRADE RAMOS, Giselle et al. Discovery of sustainable drugs for Alzheimer's disease: cardanol-derived cholinesterase inhibitors with antioxidant and anti-amyloid properties. *RSC Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 1154–1163, 2021.

DEKANT, Wolfgang; JEAN, Paul; ARTS, Josje. Evaluation of the carcinogenicity of dichloromethane in rats, mice, hamsters and humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, [s. l.], v. 120, p. 104858, 2021.

DEL RÍO, José C. et al. Lipophilic phytochemicals from sugarcane bagasse and straw. *Industrial Crops and Products*, [s. l.], v. 77, p. 992–1000, 2015.

DELIDOVICH, I.; PALKOVITS, R. Catalytic versus stoichiometric reagents as a key concept for Green Chemistry. *Green Chemistry*, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 590–593, 2016.

DEWICK, Paul M. *Medicinal Natural Products*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2009.

DIAZ, E. et al. Assessment the ecotoxicity and inhibition of imidazolium ionic liquids by respiration inhibition assays. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, [s. l.], v. 162, p. 29–34, 2018.

DOMÍNGUEZ-ROBLES, Juan et al. Lignin for pharmaceutical and biomedical applications – Could this become a reality?. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, [s. l.], v. 18, p. 100320, 2020.

DUNN, Peter J.; GALVIN, Stephen; HETTENBACH, Kevin. The development of an environmentally benign synthesis of sildenafil citrate (ViagraTM) and its assessment by Green Chemistry metrics. *Green Chem.*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 43–48, 2004.

EISSEN, Marco et al. Atom Economy and Yield of Synthesis Sequences. *Helvetica Chimica Acta*, [s. l.], v. 87, n. 2, p. 524–535, 2004.

EMAMI, Shahram; SHAYANFAR, Ali. Deep eutectic solvents for pharmaceutical formulation and drug delivery applications. *Pharmaceutical Development and Technology*, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 779–796, 2020.

ESPRO, Claudia et al. Sustainable production of pharmaceutical, nutraceutical and bioactive compounds from biomass and waste. *Chemical Society Reviews*, [s. l.], v. 50, n. 20, p. 11191–11207, 2021.

FARMER, Thomas J.; MASCAL, Mark. Platform Molecules. In: *INTRODUCTION TO CHEMICALS FROM BIOMASS*. [S. l.]: Wiley, 2015. p. 89–155.

FECHETE, Ioana; WANG, Ye; VÉDRINE, Jacques C. The past, present and future of heterogeneous catalysis. *Catalysis Today*, [s. l.], v. 189, n. 1, p. 2–27, 2012.

FERNANDO, Sandun et al. Biorefineries: Current Status, Challenges, and Future Direction. *Energy & Fuels*, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 1727–1737, 2006.

FREITAS, Leticia de Araújo Almeida; RADIS-BAPTISTA, Gandhi. Pharmaceutical Pollution and Disposal of Expired, Unused, and Unwanted Medicines in the Brazilian Context. *Journal of Xenobiotics*, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 61–76, 2021.

FUSO NERINI, Francesco et al. Connecting climate action with other Sustainable Development Goals. *Nature Sustainability*, [s. l.], v. 2, n. 8, p. 674–680, 2019.

GAN, Zhiwei et al. Transformation of acesulfame in water under natural sunlight: Joint effect of photolysis and biodegradation. *Water Research*, [s. l.], v. 64, p. 113–122, 2014.

GRODOWSKA, Katarzyna., & PARCZEWSKI, Andrzej. Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*, 67(1). 2010.

GUO, Jia; JIANG, Donglin. Covalent Organic Frameworks for Heterogeneous Catalysis: Principle, Current Status, and Challenges. *ACS Central Science*, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 869–879, 2020.

HA, Min-Woo; PAEK, Seung-Mann. Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. *Molecules*, [s. l.], v. 26, n. 16, p. 4792, 2021.

HANS, Nidhi; MALIK, Anushree; NAIK, Satyanarayan. Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: Mini review. *Bioresource Technology Reports*, [s. l.], v. 13, p. 100623, 2021.

HASAN, Mahmudul et al. Biodegradation of salicylic acid, acetaminophen and ibuprofen by bacteria collected from a full-scale drinking water biofilter. *Journal of Environmental Management*, [s. l.], v. 295, p. 113071, 2021.

HESS, Jeremy et al. Petroleum and Health Care: Evaluating and Managing Health Care's Vulnerability to Petroleum Supply Shifts. *American Journal of Public Health*, [s. l.], v. 101, n. 9, p. 1568–1579, 2011.

HOLLMANN, Frank; FERNANDEZ-LAFUENTE, Roberto. Grand Challenges in Biocatalysis. *Frontiers in Catalysis*, [s. l.], v. 1, 2021.

HOSSAINI, R. et al. Efficiency of short-lived halogens at influencing climate through depletion of stratospheric ozone. *Nature Geoscience*, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 186–190, 2015.

HOYOS, Pilar; PACE, Vittorio; ALCÁNTARA, Andrés. Biocatalyzed Synthesis of Statins: A Sustainable Strategy for the Preparation of Valuable Drugs. *Catalysts*, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 260, 2019.

HU, Xijun; YIP, Alex C. K. Heterogeneous Catalysis: Enabling a Sustainable Future. *Frontiers in Catalysis*, [s. l.], v. 1, 2021.

HUANG, Ling-Zhi et al. Recent Developments and Applications of Hemicellulose From Wheat Straw: A Review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, [s. l.], v. 9, 2021.

HUGHES, JP et al. Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, [s. l.], v. 162, n. 6, p. 1239–1249, 2011.

HUSSAIN, Erum Akbar. Green solvents for drug synthesis. In: GREEN SUSTAINABLE PROCESS FOR CHEMICAL AND ENVIRONMENTAL ENGINEERING AND SCIENCE. [S. l.]: Elsevier, 2021. p. 55–86.

Indicadores Brasileiros para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. ODS Brasil. [s.d.]. Disponível em: <<https://odsbrasil.gov.br/>> Acesso em 06 de maio de 2022.

JAHURUL, M.H.A. et al. Mango (*Mangifera indica* L.) by-products and their valuable components: A review. *Food Chemistry*, [s. l.], v. 183, p. 173–180, 2015.

JANA, Uttam Kumar; KANGO, Naveen; PLETSCHKE, Brett. Hemicellulose-Derived Oligosaccharides: Emerging Prebiotics in Disease Alleviation. *Frontiers in Nutrition*, [s. l.], v. 8, 2021.

JIANG, Wei; JACOBSON, Michael G.; LANGHOLTZ, Matthew H. A sustainability framework for assessing studies about marginal lands for planting perennial energy crops. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 228–240, 2019.

JIMENEZ-GONZALEZ, Concepcion “Conchita”; LUND, Claire. Green metrics in pharmaceutical development. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, [s. l.], v. 33, p. 100564, 2022.

JIMENEZ-GONZALEZ, Concepcion. Life cycle considerations of solvents. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, [s. l.], v. 18, p. 66–71, 2019.

JIMÉNEZ-GONZÁLEZ, Concepción; CONSTABLE, David J. C.; PONDER, Celia S. Evaluating the “Greenness” of chemical processes and products in the pharmaceutical industry—a green metrics primer. *Chem. Soc. Rev.*, [s. l.], v. 41, n. 4, p. 1485–1498, 2012.

JIN, Saimeng et al. Challenges in the development of bio-based solvents: a case study on methyl(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl carbonate as an alternative aprotic solvent. *Faraday Discussions*, [s. l.], v. 202, p. 157–173, 2017.

K. OKLU, Novisi; C. MATSINHA, Leah; C.E. MAKHUBELA, Banothile. Bio-Solvents: Synthesis, Industrial Production and Applications. In: SOLVENTS, IONIC LIQUIDS AND SOLVENT EFFECTS. [S. l.]: IntechOpen, 2020.

KANNAUJIYA, Vinod K. et al. Advances in phycobiliproteins research: innovations and commercialization. In: NATURAL BIOACTIVE COMPOUNDS. [S. l.]: Elsevier, 2021. p. 57–81.

KATE, Aditya et al. Green catalysis for chemical transformation: The need for the sustainable development. Current Research in Green and Sustainable Chemistry, [s. l.], v. 5, p. 100248, 2022.

KATIYAR, Richa; ARORA, Amit. Health promoting functional lipids from microalgae pool: A review. Algal Research, [s. l.], v. 46, p. 101800, 2020.

KHAIRE, Kaustubh C. et al. Biomedical and Pharmaceutical Applications of Xylan and Its Derivatives. In: [S. l.: s. n.], 2022. p. 447–465.

KHARISSOVA, Oxana v. et al. Greener synthesis of chemical compounds and materials. Royal Society Open Science, [s. l.], v. 6, n. 11, p. 191378, 2019.

KHOO, Choon Gek et al. Algae biorefinery: Review on a broad spectrum of downstream processes and products. Bioresource Technology, [s. l.], v. 292, p. 121964, 2019.

KHOO, Hock Eng et al. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. Food & Nutrition Research, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 1361779, 2017.

KNEZ, Željko et al. Are supercritical fluids solvents for the future?. Chemical Engineering and Processing - Process Intensification, [s. l.], v. 141, p. 107532, 2019.

KONG, Weiqing et al. Hemicellulose-Based Hydrogels and Their Potential Application. In: [S. l.: s. n.], 2018. p. 87–127.

KÜMMERER, K et al. Biodegradability of antineoplastic compounds in screening tests: influence of glucosidation and of stereochemistry. *Chemosphere*, [s. l.], v. 40, n. 7, p. 767–773, 2000.

KÜMMERER, K.; AL-AHMAD, A. Biodegradability of the Anti-tumour Agents 5-Fluorouracil, Cytarabine, and Gemcitabine: Impact of the Chemical Structure and Synergistic Toxicity with Hospital Effluent. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 166–172, 1997.

KÜMMERER, Klaus. From a problem to a business opportunity-design of pharmaceuticals for environmental biodegradability. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, [s. l.], v. 12, p. 100136, 2019.

KÜMMERER, Klaus. Sustainable from the very beginning: rational design of molecules by life cycle engineering as an important approach for green pharmacy and green chemistry. *Green Chemistry*, [s. l.], v. 9, n. 8, p. 899, 2007.

KÜMMERER, Klaus. Why Green and Sustainable Pharmacy?. In: *GREEN AND SUSTAINABLE PHARMACY*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010. p. 3–10.

LEDER, Christoph; RASTOGI, Tushar; KÜMMERER, Klaus. Putting benign by design into practice-novel concepts for green and sustainable pharmacy: Designing green drug derivatives by non-targeted synthesis and screening for biodegradability. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, [s. l.], v. 2, p. 31–36, 2015.

LEI, Zhigang et al. Introduction: Ionic Liquids. *Chemical Reviews*, [s. l.], v. 117, n. 10, p. 6633–6635, 2017.

LENARDÃO, Eder João et al. “Green chemistry”: os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Química Nova*, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 123–129, 2003.

LI, Zimu et al. Effect of Extractives on Digestibility of Cellulose in Corn Stover with Liquid Hot Water Pretreatment. *BioResources*, [s. l.], v. 11, n. 1, 2015.

LIN, Carol Sze Ki et al. Food waste as a valuable resource for the production of chemicals, materials and fuels. Current situation and global perspective. *Energy & Environmental Science*, [s. l.], v. 6, n. 2, p. 426, 2013.

LIN, Yun. Industrial Applications of Plant Secondary Metabolites. Orientador: Joshua Blakeslee. 2017. 240 f. Dissertação (Doutorado) - Horticulture and Crop Science, Ohio State University. Disponível em <http://rave.ohiolink.edu/etdc/view?acc_num=osu1492554952029414> Acesso em 22 de mar. 2022.

LIU, Ruiwu; LI, Xiaocen; LAM, Kit S. Combinatorial chemistry in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, [s. l.], v. 38, p. 117–126, 2017.

LIU, Ruiwu; LI, Xiaocen; LAM, Kit S. Combinatorial chemistry in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, [s. l.], v. 38, p. 117–126, 2017.

LOBO, Flávia C. M. et al. An Overview of the Antimicrobial Properties of Lignocellulosic Materials. *Molecules*, [s. l.], v. 26, n. 6, p. 1749, 2021.

LOMBA, Laura et al. Deep Eutectic Solvents: Are They Safe?. *Applied Sciences*, [s. l.], v. 11, n. 21, p. 10061, 2021.

LORENZ, Stefanie et al. Toward Application and Implementation of in Silico Tools and Workflows within Benign by Design Approaches. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, [s. l.], v. 9, n. 37, p. 12461–12475, 2021.

MA, Steven K. et al. A green-by-design biocatalytic process for atorvastatin intermediate. *Green Chem.*, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 81–86, 2010.

MAITY, Jyoti Prakash et al. Microalgae for third generation biofuel production, mitigation of greenhouse gas emissions and wastewater treatment: Present and future perspectives – A mini review. *Energy*, [s. l.], v. 78, p. 104–113, 2014.

MALLESHAM, Baithy; RAIKWAR, Deepak; SHEE, Debaprasad. The role of catalysis in green synthesis of chemicals for sustainable future. In: *ADVANCED FUNCTIONAL SOLID CATALYSTS FOR BIOMASS VALORIZATION*. [S. l.]: Elsevier, 2020. p. 1–37.

MANDAL, Soma; MOUDGIL, Mee'nal; MANDAL, Sanat K. Rational drug design. *European Journal of Pharmacology*, [s. l.], v. 625, n. 1–3, p. 90–100, 2009.

MARRUCHO, I.M.; BRANCO, L.C.; REBELO, L.P.N. Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 527–546, 2014.

MATHARU, Avtar S.; LOKESH, Kadambari. CHAPTER 1. Green Chemistry Principles and Global Drivers for Sustainability – An Introduction. In: [S. l.: s. n.], 2019. p. 1–17.

MATTEY, Ashley P. et al. Natural heterogeneous catalysis with immobilised oxidase biocatalysts. *RSC Advances*, [s. l.], v. 10, n. 33, p. 19501–19505, 2020.

MEDRADO, Héctor Hugo S. et al. DISTRIBUTION, BIOLOGICAL ACTIVITIES, SYNTHESIS, AND PURIFICATION METHODS FOR PODOPHYLLOTOXIN AND ITS DERIVATIVES. *Química Nova*, [s. l.], 2014.

MENGES, Nurettin. The Role of Green Solvents and Catalysts at the Future of Drug Design and of Synthesis. In: *GREEN CHEMISTRY*. [S. l.]: InTech, 2018.

MICHALAK, Izabela; CHOJNACKA, Katarzyna. Algae as production systems of bioactive compounds. *Engineering in Life Sciences*, [s. l.], v. 15, n. 2, p. 160–176, 2015.

MILANESI, Matilde; RUNFOLA, Andrea; GUERCINI, Simone. Pharmaceutical industry riding the wave of sustainability: Review and opportunities for future research. *Journal of Cleaner Production*, [s. l.], v. 261, p. 121204, 2020.

MOHAMMED, Isah Yakub; ABAKR, Yousif Abdalla; MOKAYA, Robert. Biofuel and valuable products recovery from Napier grass pre-processing: Process design and economic analysis. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 102962, 2019.

MURTI, Yogesh; PATHAK, Devender; PATHAK, Kamla. Green Approaches to Synthesize Organic Compounds and Drugs. In: [S. l.: s. n.], 2020. p. 191–222.

MUTANDA, T. et al. Biotechnological Applications of Microalgal Oleaginous Compounds: Current Trends on Microalgal Bioprocessing of Products. *Frontiers in Energy Research*, [s. l.], v. 8, 2020.

NARISSETTY, Vivek et al. Recycling bread waste into chemical building blocks using a circular biorefining approach. *Sustainable Energy & Fuels*, [s. l.], v. 5, n. 19, p. 4842–4849, 2021.

NCUBE, Bhekumthetho; VAN STADEN, Johannes. Tilting Plant Metabolism for Improved Metabolite Biosynthesis and Enhanced Human Benefit. *Molecules*, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 12698–12731, 2015.

OKEREKE, Melody. How pharmaceutical industries can address the growing problem of climate change. *The Journal of Climate Change and Health*, [s. l.], v. 4, p. 100049, 2021.

OKOLIE, Jude A. et al. Chemistry and Specialty Industrial Applications of Lignocellulosic Biomass. *Waste and Biomass Valorization*, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 2145–2169, 2021.

OLATUNJI, O.; AKINLABI, S.; MADUSHELE, N. Application of Lignocellulosic Biomass (LCB). In: [S. l.: s. n.], 2020. p. 3–19.

OLIVEIRA, Ana Carolina Couto de et al. Produção industrial de ibuprofeno via síntese verde. 2016. 256 f., il. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Engenharia Química)—Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

ORTIZ-DE-MANDOJANA, Natalia; BANSAL, Pratima. The long-term benefits of organizational resilience through sustainable business practices. *Strategic Management Journal*, [s. l.], v. 37, n. 8, p. 1615–1631, 2016.

Overview of Greenhouse Gases. The United States Environmental Protection Agency (EPA). 2021. Disponível em <<https://www.epa.gov/ghgemissions/overview-greenhouse-gases>> Acesso em 16 de fev. de 2022.

PANCALDI, Francesco; TRINDADE, Luisa M. Marginal Lands to Grow Novel Bio-Based Crops: A Plant Breeding Perspective. *Frontiers in Plant Science*, [s. l.], v. 11, 2020.

Paris Agreement. United Nations Treaty Collection (UNTC). [s.d.]. Disponível em <<https://treaties.un.org/doc/Publication/MTDSG/Volume%20II/Chapter%20XXVII/XXVII-7-d.en.pdf>> Acesso em 16 de Abr. de 2022.

PEAKE, Barrie M. et al. Green chemistry, green pharmacy, and life-cycle assessments. In: *THE LIFE-CYCLE OF PHARMACEUTICALS IN THE ENVIRONMENT*. [S. l.]: Elsevier, 2016. p. 229–242.

PEANPARKDEE, Methavee; IWAMOTO, Satoshi. Bioactive compounds from by-products of rice cultivation and rice processing: Extraction and application in the food and pharmaceutical industries. *Trends in Food Science & Technology*, [s. l.], v. 86, p. 109–117, 2019.

PŁOTKA-WASYLKA, Justyna et al. Deep eutectic solvents vs ionic liquids: Similarities and differences. *Microchemical Journal*, [s. l.], v. 159, p. 105539, 2020.

POTT, Delphine M.; OSORIO, Sonia; VALLARINO, José G. From Central to Specialized Metabolism: An Overview of Some Secondary Compounds Derived From the Primary Metabolism for Their Role in Conferring Nutritional and Organoleptic Characteristics to Fruit. *Frontiers in Plant Science*, [s. l.], v. 10, 2019.

POZNYAK, Tatyana I.; CHAIREZ ORIA, Isaac; POZNYAK, Alexander S. Ozonation and biodegradation as complementary treatments. In: *OZONATION AND BIODEGRADATION IN ENVIRONMENTAL ENGINEERING*. [S. l.]: Elsevier, 2019. p. 389–433.

RAJESH BANU, J. et al. Lignocellulosic biomass based biorefinery: A successful platform towards circular bioeconomy. *Fuel*, [s. l.], v. 302, p. 121086, 2021.

RASHED, Abdulkarim Hasan; SHAH, Afzal. The role of private sector in the implementation of sustainable development goals. *Environment, Development and Sustainability*, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 2931–2948, 2021.

RASTOGI, Tushar; LEDER, Christoph; KÜMMERER, Klaus. A sustainable chemistry solution to the presence of pharmaceuticals and chemicals in the aquatic environment – the example of re-designing β -blocker Atenolol. *RSC Advances*, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 27–32, 2015a.

RASTOGI, Tushar; LEDER, Christoph; KÜMMERER, Klaus. Designing green derivatives of β -blocker Metoprolol: A tiered approach for green and sustainable pharmacy and chemistry. *Chemosphere*, [s. l.], v. 111, p. 493–499, 2014.

RASTOGI, Tushar; LEDER, Christoph; KÜMMERER, Klaus. Re-Designing of Existing Pharmaceuticals for Environmental Biodegradability: A Tiered Approach with β -Blocker Propranolol as an Example. *Environmental Science & Technology*, [s. l.], v. 49, n. 19, p. 11756–11763, 2015b.

RIZWAN, Muhammad et al. Ecofuel feedstocks and their prospect. In: *ADVANCED BIOFUELS*. [S. l.]: Elsevier, 2019. p. 3–16.

RODRÍGUEZ-PADRÓN, Dailly et al. Environmental Catalysis: Present and Future. ChemCatChem, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 18–38, 2019.

ROSALES-MENDOZA, Sergio et al. Current advances in the algae-made biopharmaceuticals field. Expert Opinion on Biological Therapy, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 751–766, 2020.

ROSALES-MENDOZA, Sergio. Algae-Based Biopharmaceuticals. Cham: Springer International Publishing, 2016.

ROTHENBERG, Gadi. Catalysis. [S. l.]: Wiley, 2008.

S. AGOSTINI-COSTA, Tnia da et al. Secondary Metabolites. In: CHROMATOGRAPHY AND ITS APPLICATIONS. [S. l.]: InTech, 2012.

SACHS, Jeffrey D. et al. Six Transformations to achieve the Sustainable Development Goals. Nature Sustainability, [s. l.], v. 2, n. 9, p. 805–814, 2019.

SAINI, Jitendra Kumar et al. Integrated Lignocellulosic Biorefinery for Sustainable Bio-Based Economy. In: [S. l.: s. n.], 2019. p. 25–46.

SAMARAKOON, Kalpa; JEON, You-Jin. Bio-functionalities of proteins derived from marine algae — A review. Food Research International, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 948–960, 2012.

SANGAVE, Preeti C.; PANDIT, Aniruddha B. Enhancement in biodegradability of distillery wastewater using enzymatic pretreatment. Journal of Environmental Management, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 77–85, 2006.

SAVILE, Christopher K. et al. Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. Science, [s. l.], v. 329, n. 5989, p. 305–309, 2010.

SCHMATZ, Alison A.; TYHODA, Luvuyo; BRIENZO, Michel. Sugarcane biomass conversion influenced by lignin. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 469–480, 2020.

SCHÖNHERR, Norma; FINDLER, Florian; MARTINUZZI, André. Exploring the interface of CSR and the Sustainable Development Goals. *Transnational Corporations*, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 33–47, 2017.

SHARMA, Hem Kanta; XU, Chunbao; QIN, Wensheng. Biological Pretreatment of Lignocellulosic Biomass for Biofuels and Bioproducts: An Overview. *Waste and Biomass Valorization*, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 235–251, 2019.

SHARMA, Sudripet et al. A Glimpse into Green Chemistry Practices in the Pharmaceutical Industry. *ChemSusChem*, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 2859–2875, 2020.

SHELDON, Roger A. Green solvents for sustainable organic synthesis: state of the art. *Green Chemistry*, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 267, 2005.

SHELDON, Roger A. Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 32–48, 2018.

SHELDON, Roger A. The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chemistry*, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 18–43, 2017.

SHELDON, Roger Arthur; ARENDS, Isabel W. C. E.; HANEFELD, Ulf. *Green Chemistry and Catalysis*. [S. l.]: Wiley, 2007.

SHELDON, Roger. Introduction to Green Chemistry, Organic Synthesis and Pharmaceuticals. In: *GREEN CHEMISTRY IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. p. 1–20.

SHI, Yiping; KAMER, Paul C. J.; COLE-HAMILTON, David J. Synthesis of pharmaceutical drugs from cardanol derived from cashew nut shell liquid. *Green Chemistry*, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 1043–1053, 2019.

SHOKRI, Javad; ADIBKI, Khosro. Application of Cellulose and Cellulose Derivatives in Pharmaceutical Industries. In: *CELLULOSE - MEDICAL, PHARMACEUTICAL AND ELECTRONIC APPLICATIONS*. [S. l.]: InTech, 2013.

SI, Chuanling. The Development of Lignocellulosic Biomass in Medicinal Applications. *Current Medicinal Chemistry*, [s. l.], v. 26, n. 14, p. 2408–2409, 2019.

SINGH, Sandip K.; SAVOY, Anthony W. Ionic liquids synthesis and applications: An overview. *Journal of Molecular Liquids*, [s. l.], v. 297, p. 112038, 2020.

SINHA, Sandeep; VOHORA, Divya. Drug Discovery and Development. In: *PHARMACEUTICAL MEDICINE AND TRANSLATIONAL CLINICAL RESEARCH*. [S. l.]: Elsevier, 2018. p. 19–32.

SIODMIAK, Tomasz; PIOTR MARSZALL, Michal; PROSZOWSKA, Anna. Ionic Liquids: A New Strategy in Pharmaceutical Synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 203–208, 2012.

SLATER, C. Stewart et al. Solvent Use and Waste Issues. In: *GREEN CHEMISTRY IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, [s. d.]. p. 49–82.

SMITH, Emma L.; ABBOTT, Andrew P.; RYDER, Karl S. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chemical Reviews*, [s. l.], v. 114, n. 21, p. 11060–11082, 2014.

SOERGEL, Bjoern et al. A sustainable development pathway for climate action within the UN 2030 Agenda. *Nature Climate Change*, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 656–664, 2021.

SOREK, Nadav et al. The Implications of Lignocellulosic Biomass Chemical Composition for the Production of Advanced Biofuels. *BioScience*, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 192–201, 2014.

SPIRIDON, Iuliana. Biological and pharmaceutical applications of lignin and its derivatives: a mini-review. *Cellul Chem Technol*, 52(7-8), 543-550. 2018.

SUGANYA, T. et al. Macroalgae and microalgae as a potential source for commercial applications along with biofuels production: A biorefinery approach. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, [s. l.], v. 55, p. 909–941, 2016.

SURENDRA, K.C. et al. High yielding tropical energy crops for bioenergy production: Effects of plant components, harvest years and locations on biomass composition. *Bioresource Technology*, [s. l.], v. 251, p. 218–229, 2018.

SURI, Shweta; SINGH, Anupama; NEMA, Prabhat K. Current applications of citrus fruit processing waste: A scientific outlook. *Applied Food Research*, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 100050, 2022.

TABER, Geraldine P.; PFISTERER, David M.; COLBERG, Juan C. A New and Simplified Process for Preparing N-[4-(3,4-Dichlorophenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenylidene]methanamine and a Telescoped Process for the Synthesis of (1S-cis)-4-(3,4-Dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine Mandelate: Key Intermediates in the Synthesis of Sertraline Hydrochloride. *Organic Process Research & Development*, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 385–388, 2004.

TAKKELLAPATI, Sudhakar; LI, Tao; GONZALEZ, Michael A. An overview of biorefinery-derived platform chemicals from a cellulose and hemicellulose biorefinery. *Clean Technologies and Environmental Policy*, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 1615–1630, 2018.

TAKKELLAPATI, Sudhakar; LI, Tao; GONZALEZ, Michael A. An overview of biorefinery-derived platform chemicals from a cellulose and hemicellulose biorefinery. *Clean Technologies and Environmental Policy*, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 1615–1630, 2018.

TAN, Eric C. D.; LAMERS, Patrick. Circular Bioeconomy Concepts—A Perspective. *Frontiers in Sustainability*, [s. l.], v. 2, 2021.

TENNISON, Imogen et al. Health care's response to climate change: a carbon footprint assessment of the NHS in England. *The Lancet Planetary Health*, [s. l.], v. 5, n. 2, p. e84–e92, 2021.

The World in 2050. International Institute for Applied Systems Analysis (IIASA). 2020. Disponível em <<https://previous.iiasa.ac.at/web/home/research/twi/TWI2050.html>> Acesso em 16 de fev. de 2022.

TOBISZEWSKI, Marek et al. Green Chemistry Metrics with Special Reference to Green Analytical Chemistry. *Molecules*, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 10928–10946, 2015.

TOMA, Alexandra; CRIŞAN, Ofelia. Green Pharmacy – A Narrative Review. *Medicine and Pharmacy Reports*, [s. l.], v. 91, n. 4, p. 391–398, 2018.

Transformando Nosso Mundo: A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. Organização das Nações Unidas (ONU). 2015. Disponível em: <<https://brasil.un.org/sites/default/files/2020-09/agenda2030-pt-br.pdf>> Acesso em 15 de fev. de 2022.

UBANDO, Aristotle T.; FELIX, Charles B.; CHEN, Wei-Hsin. Biorefineries in circular bioeconomy: A comprehensive review. *Bioresource Technology*, [s. l.], v. 299, p. 122585, 2020.

VAN DER WAAL, Johannes W.H.; THIJSSSENS, Thomas; MAAS, Karen. The innovative contribution of multinational enterprises to the Sustainable Development Goals. *Journal of Cleaner Production*, [s. l.], v. 285, p. 125319, 2021.

VANIER, Gaëtan et al. Alga-Made Anti-Hepatitis B Antibody Binds to Human Fcγ Receptors. *Biotechnology Journal*, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 1700496, 2018.

VINARDELL, Maria; MITJANS, Montserrat. Lignins and Their Derivatives with Beneficial Effects on Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 1219, 2017.

WIJESEKARA, Isuru; PANGESTUTI, Ratih; KIM, Se-Kwon. Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae. *Carbohydrate Polymers*, [s. l.], v. 84, n. 1, p. 14–21, 2011.

WILKINSON, John L. et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [s. l.], v. 119, n. 8, 2022.

WOLLENSACK, Lea; BUDZINSKI, Kristi; BACKMANN, Jan. Defossilization of pharmaceutical manufacturing. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, [s. l.], v. 33, p. 100586, 2022.

WYNENDAELE, Evelien et al. Sustainability in drug discovery. *Medicine in Drug Discovery*, [s. l.], v. 12, p. 100107, 2021.

XIA, Donghua et al. Recent Advancements and Future Perspectives of Microalgae-Derived Pharmaceuticals. *Marine Drugs*, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 703, 2021.

YADAV, Manavi et al. A review on biomass-derived materials and their applications as corrosion inhibitors, catalysts, food and drug delivery agents. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, [s. l.], v. 4, p. 100153, 2021.

YU, Jim T.; BOUWER, Edward J.; COELHAN, Mehmet. Occurrence and biodegradability studies of selected pharmaceuticals and personal care products in sewage effluent. *Agricultural Water Management*, [s. l.], v. 86, n. 1–2, p. 72–80, 2006.

ZETTERHOLM, Jonas et al. Economic Evaluation of Large-Scale Biorefinery Deployment: A Framework Integrating Dynamic Biomass Market and Techno-Economic Models. Sustainability, [s. l.], v. 12, n. 17, p. 7126, 2020.

ZHANG, Xiao; TU, Maobing; PAICE, Michael G. Routes to Potential Bioproducts from Lignocellulosic Biomass Lignin and Hemicelluloses. BioEnergy Research, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 246–257, 2011.

ZHENG, Li-Xin; CHEN, Xian-Qiang; CHEONG, Kit-Leong. Current trends in marine algae polysaccharides: The digestive tract, microbial catabolism, and prebiotic potential. International Journal of Biological Macromolecules, [s. l.], v. 151, p. 344–354, 2020.

ZHOU, Shu-Feng; ZHONG, Wei-Zhu. Drug Design and Discovery: Principles and Applications. Molecules, [s. l.], v. 22, n. 2, p. 279, 2017.

ZHOU, Sifan et al. Integrative analysis of metabolome and transcriptome reveals anthocyanins biosynthesis regulation in grass species Pennisetum purpureum. Industrial Crops and Products, [s. l.], v. 138, p. 111470, 2019.

ZUIN, Vânia G. et al. Education in green chemistry and in sustainable chemistry: perspectives towards sustainability. Green Chemistry, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 1594–1608, 2021.