

CAPÍTULO 17.

REVISIÓN DE ESTRATEGIAS VERDES EN LA SÍNTESIS DE FÁRMACOS DE ALTO IMPACTO CLÍNICO: APLICACIONES EN EL CONTEXTO DE LA QUÍMICA FARMACÉUTICA EN LIMA METROPOLITANA

Lourdes Adriana Luque Ramos¹

¹: Doctora en Ciencias Ambientales, Magíster en Gestión de los Servicios de la Salud. Química Farmacéutica. Docente Universitario.

 <https://orcid.org/0000-0001-5315-3842>

RESUMEN

La presente revisión narrativa evaluó, por primera vez, el estado de la química verde aplicada a la síntesis de principios activos farmacéuticos (API) de alto impacto clínico en Lima Metropolitana. A partir de 28 fuentes (2010-2024) se analizaron rutas sustentables de paracetamol, ibuprofeno, metformina, ciprofloxacina y análogos de cloroquina que emplean solventes alternativos, catalizadores heterogéneos, energía de microondas y biocatálisis. Los procesos alcanzaron rendimientos $\geq 91\%$ y factores $E < 5$, reduciendo en promedio 52 % los residuos, 45 % el consumo energético y 38 % las emisiones de $\text{CO}_2\text{-eq}$ respecto a métodos clásicos. No obstante, 86 % de los trabajos se ubica en TRL 3-4, evidenciando brechas de escalado, disponibilidad de catalizadores, normativa sanitaria sin criterios de sostenibilidad y carencia de evaluaciones toxicológicas de nuevas impurezas. Escalar estos resultados exige actualizar la guía DIGEMID, crear consorcios de compras de catalizadores verdes, financiar equipamiento piloto y formar recursos humanos en toxicología y análisis de ciclo de vida. La consolidación de una plataforma nacional de química farmacéutica verde fortalecería la seguridad terapéutica del Perú y contribuiría a los ODS 3 y 12.

Palabras clave: química verde, síntesis farmacéutica, ecoeficiencia, Lima, sostenibilidad.

INTRODUCCIÓN

La producción nacional de principios activos farmacéuticos (API) satisface menos del 20 % de la demanda peruana; el 83 % proviene de India, China y Europa (MINSA, 2023). Esta dependencia se volvió crítica durante la pandemia de COVID-19, cuando la escasez de paracetamol, metformina y ciprofloxacina elevó precios hasta 350 % (Vásquez & Rojas, 2022). Al mismo tiempo, las enfermedades no transmisibles (diabetes, hipertensión y neoplasias) ya afectan al 68 % de la población limeña y requieren tratamientos crónicos de bajo costo (INEI, 2024). La síntesis clásica de estos fármacos genera entre 25 y 100 kg de residuos por kg de API y consume 150–300 L de solventes clorados, contribuyendo 1,8 % de las emisiones industriales de CO₂ en Lima (Sheldon, 2022). En respuesta, la Organización Mundial de la Salud (2021) instó a los países de ingresos medios a adoptar principios de química verde (QV) para garantizar acceso equitativo y ambientalmente responsable.

Lima Metropolitana ofrece un escenario privilegiado para implementar QV: reúne 20 laboratorios formales de API, cuatro universidades con plantas de síntesis (UNMSM, UNI, PUCP, USMP) y la Estación Experimental de Áncash (480 msnm, 20 °C promedio), que permite ensayos de fotocátalisis solar sin control térmico adicional (Torres et al., 2023). Además, la ciudad cuenta con el único reactor de microondas de 1 kW del país y un banco de lipasas comerciales instalado en la PUCP gracias al FINCyT 2022. Sin embargo, no existe un mapeo actualizado que integre estos activos ni que compare indicadores de ecoeficiencia con rutas convencionales.

Esta revisión narrativa examina, por primera vez, los avances locales de QV aplicados a fármacos de alto impacto clínico priorizados por el Ministerio de Salud: paracetamol, ibuprofeno, metformina, ciprofloxacina y análogos de cloroquina. Analizamos rendimientos, factores E, intensidad energética y perfil de residuos con miras a proponer rutas escalables que cierren la brecha

entre investigación y producción nacional.

METODOLOGÍA

La metodología empleada corresponde a una revisión narrativa orientada a identificar, describir y evaluar estrategias de química verde (QV) aplicadas a la síntesis de principios activos farmacéuticos (API) de alto impacto clínico desarrolladas en Lima Metropolitana durante el período 2010-2024. A diferencia de una revisión sistemática, el enfoque narrativo permitió integrar evidencia heterogénea (artículos, tesis, capítulos y resúmenes de congreso) y construir un panorama interpretativo del estado actual de la investigación local, siguiendo las recomendaciones de Green et al. (2021) para estudios exploratorios en química sostenible.

Búsqueda bibliográfica

Se interrogaron seis fuentes primarias: Scopus, Web of Science (WOS), SciELO, Redalyc y los repositorios institucionales de las cuatro universidades limeñas con programas de posgrado en química farmacéutica (UNMSM, UNI, PUCP y USMP). Adicionalmente se revisaron los anales de la Sociedad Química del Perú (2000-2024) y el repositorio nacional de tesis del CONCYTEC. La estrategia de búsqueda combinó descriptores en inglés y español mediante el operador booleano AND/OR: (“green chemistry” OR “química verde” OR “sustainable synthesis” OR “síntesis sostenible”) AND (“drug synthesis” OR “API synthesis” OR “síntesis de fármacos”) AND (“Lima” OR “Peru” OR “Metropolitan Lima”). Se truncaron términos con asterisco para captar variaciones morfológicas (sustain*). El período se fijó en 2010-2024 para cubrir la implementación local de los 12 principios de QV después de la publicación de la hoja de ruta de la ACS Green Chemistry Institute (Anastas & Eghbali, 2010).

Criterios de selección

Inclusión: (i) estudios experimentales que describan síntesis completa de API priorizados por el Ministerio de Salud del Perú (paracetamol, ibuprofeno, metformina, ciprofloxacina, cloroquina/análogos); (ii) trabajos que reporten al menos una métrica de QV (factor E, PMI o energía específica); (iii) investigaciones realizadas en laboratorios de Lima Metropolitana o con autiliación institucional limeña. Exclusión: (i) síntesis de precursores catalogados como sustancias químicas restringidas (precursores de drogas); (ii) estudios exclusivamente computacionales o de revisión teórica sin datos experimentales; (iii) trabajos sin sección de rendimiento o balance de masa; (iv) publicaciones duplicadas; en cuyo caso se conservó la versión más completa.

Proceso de selección

La búsqueda inicial arrojó 312 registros (Scopus 98, WOS 76, SciELO 45, Redalyc 38, repositorios 55). Después de eliminar duplicados con Mendeley, quedaron 231 títulos. En el cribado por título y resumen se excluyeron 179 registros (temática ajena, estudios extranjeros sin participación peruana, fármacos no prioritarios). De los 52 textos completos evaluados, 28 cumplieron los criterios de inclusión (12 artículos, 8 tesis, 3 capítulos de libro y 5 resúmenes de congreso con datos ampliados disponibles en anexos electrónicos). La Figura 1 (suprimida en esta versión) resume el flujo PRISMA adaptado.

Análisis y síntesis

Para cada estudio se extrajo: molécula objetivo, escala (mg-g), tipo de estrategia verde (solvente alternativo, catalizador heterogéneo, energía no convencional, biocatálisis), rendimiento aislado (%), factor E (kg residuos/kg producto), PMI (kg materiales/kg producto) y energía específica (MJ/kg producto). Cuando los autores no reportaban métricas, se calcularon a partir de balances de masa provistos en tesis (Torres & Mendoza, 2022). Los valores se contrastaron con rutas clásicas obtenidas de la base de datos Process Mass Intensity del ACS GCI (2023). Finalmente, se clasificó la madurez tecnológica según la escala TRL (Technology Readiness Level) adaptada a procesos químicos (Hartmann & Kralisch, 2020): TRL 3 (laboratorio < 10 g), TRL 4 (laboratorio 10-100 g) y TRL 5 (planta piloto > 100 g).

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión de literatura publicada no se requirió aprobación de comité de ética. No obstante, se solicitó autorización a los autores de tesis cuando los archivos estaban bajo restricción temporal (respetando la Ley 27444 de transparencia y acceso a la información).

RESULTADOS

De los 312 registros inicialmente identificados, 28 trabajos (12 artículos indexados, 8 tesis de maestría/doctorado y 8 informes de tesis en curso) cumplieron los criterios de inclusión. El análisis descriptivo mostró que el 43 % de los estudios fueron publicados entre 2020 y 2024, lo que coincide con la instalación de reactores de microondas y estaciones de biocatálisis en universidades limeñas financiadas por el FINCyT (CONCYTEC, 2023). Las moléculas más investigadas fueron paracetamol ($n = 6$), ibuprofeno ($n = 5$), metformina ($n = 4$), ciprofloxacina y análogos de cloroquina ($n = 3$ cada una), seguidas de naproxeno, dapsona y rifaximina, todas incluidas en la Lista de Medicamentos Esenciales del Perú (MINSA, 2023).

Solventes alternativos

En la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Rojas et al. (2022) desarrollaron la acetilación de paracetamol con anhídrido acético en etanol absoluto reutilizado durante cinco ciclos sin destilación intermedia, alcanzando rendimiento global del 91 % y factor $E = 4,2$; la ruta industrial clásica que emplea diclorometano reporta factor $E = 12,3$ (ACS GCI, 2023). En la PUCP, Vega et al. (2023) trasladaron la síntesis de ibuprofeno a un medio acuoso con Tween-20 al 2 % como surfactante biodegradable, eliminando el cloruro de tionilo y reduciendo el PMI de 55 a 18 unidades.

Catalizadores heterogéneos

El grupo de Química Farmacéutica de la UNI sintetizó hidrotalcita Zn-Al por coprecipitación a pH 10 y la aplicó en la esterificación de ibuprofeno con glicerol a 90 °C; el sólido se recicló durante seis ciclos conservando el 96 % de rendimiento y la estructura laminar evidenciada por DRX (Torres, Mendoza & Flores, 2023). Comparado con el catalizador homogéneo H_2SO_4 , la ruta heterogénea disminuyó el volumen de aguas residuales de 18 a 3 L kg^{-1} de producto.

Energía no convencional

Mediante un reactor de microondas monomodo (800 W, 120 °C) instalado en la UNMSM, la condensación de biguanida con dimetilcloruro de cloruro se completó en 8 min con rendimiento del 94 % y factor E = 3,1; el mismo proceso por reflujo convencional (4 h) presenta factor E = 9,5 (Pérez, Castillo & Ramírez, 2023). Calorimetría de reacción registró un ahorro energético del 68 % (0,9 vs 2,8 MJ kg^{-1}).

Biocatálisis

La lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada en Sepabeads EC-EP (PUCP) catalizó la esterificación de naproxeno con glicerol a 40 °C en sistema sin solvente, alcanzando conversión del 88 % y exceso enantiomérico > 99 % (Lazo et al., 2024). El conjugado naproxeno-glicerol incrementó 12 veces la solubilidad acuosa respecto al API original, lo que potencia su formulación pediátrica y reduce la dosis diaria necesaria.

Comparación global de indicadores

El promedio ponderado de las rutas verdes mostró una reducción del 52 % en residuos (factor E), 45 % en consumo energético específico y 38 % en emisiones de $\text{CO}_2\text{-eq}$ estimadas mediante Análisis de Ciclo de Vida simplificado con OpenLCA 1.10 y base de datos Ecoinvent 3.9 (Jiménez-González et al., 2022). Solo dos procesos alcanzaron TRL 5 (planta piloto 100 g-1 kg), mientras que el 86 % se ubica en TRL 3-4, evidenciando la brecha de escalado en Lima.

DISCUSIÓN

La evidencia reunida demuestra que la química verde (QV) ya no es una declaración intencional en Lima Metropolitana, sino una realidad técnica medible: todos los procesos revisados alcanzaron factores $E < 5$, muy por debajo del límite de 25 que la ACS GCI Pharmaceutical Roundtable considera “excelente” para la industria farmacéutica (ACS GCI, 2023). Esta reducción se logró sin sacrificar rendimiento global (promedio 91 %), lo que refuta el mito local de que “verde significa menos eficiente” (Sheldon, 2022). Sin embargo, la travesía del laboratorio al mercado enfrenta cuellos de botella que solo pueden desentrañarse si se articulan cuatro dimensiones: insumo-tecnológica, regulatoria, toxicológica y económica.

Disponibilidad de insumos y escalado

El 68 % de los catalizadores heterogéneos empleados (hidrotalcitas, MOF-Fe, sulfato de zirconia) se sintetizaron in-house con reactivos de grado analítico importados; su precio por kg es 3-5 veces superior al de catalizadores convencionales (AlCl_3 , H_2SO_4) y su proveedor único se ubica en Brasil, encareciendo el flete y generando riesgo de desabastecimiento (Vega et al., 2024). La ausencia de un catálogo nacional de catalizadores “verdes” obliga a cada grupo de investigación a reproducir síntesis de soporte, lo que retrasa la estandarización y eleva el factor de masa de proceso (PMI) durante el pre-escalado. Experiencias recientes en la Universidad de Chile muestran que la creación de un consorcio de compras conjuntas redujo 42 % el costo de catalizadores heterogéneos (González et al., 2023); un esquema similar podría replicarse en Lima mediante la red “Biofármacos Lima” propuesta por el FINCyT.

Marco regulatorio

La DIGEMID evalúa APIs mediante la “Guía para la fabricación de principios activos” (2019) que exige validación de rutas según ICH Q11, pero no incluye

criterios específicos para procesos sustentables: no se define cómo declarar el reemplazo de cloruro de tionilo por agua con Tween-20 ni cómo justificar la ausencia de solventes clorados en la especificación de residuos. El caso de la metformina sintetizada por microondas ilustra la paradoja: la impurencia genotóxica N-nitrosodimetilamina (NDMA) se encontró por debajo de 0,03 ppm (límite ICH 0,32 ppm), pero la agencia exigió estudios de estabilidad adicionales porque “el calentamiento es demasiado rápido” (Pérez et al., 2023). Armonizar la guía local con el “Green Chemistry Alternative Screening Tool” de la FDA reduciría tiempos de evaluación y estimularía la innovación.

Toxicología de impurezas alternativas

La esterificación enzimática de naproxeno genera 2-O-gliceril-naproxeno como producto principal, pero también 0,8 % de 1-O-iso-mer. Aunque la lipasa B de *Candida antarctica* es altamente selectiva, la especificación farmacopeica no contempla el isómero, por lo que se desconoce su perfil toxicológico crónico. Estudios de citotoxicidad en línea HepG2 indicaron $IC_{50} > 500 \mu M$, equivalente al naproxeno nativo (Lazo et al., 2024); sin embargo, la DIGEMID exige ensayos de genotoxicidad in-vivo para cambios de proceso $> 0,5 \%$ en perfil de impurezas, lo que incrementa costos en USD 25 000 y retrasa el registro 8-12 meses.

Costos de certificación energética

El reactor de microondas de 1 kW instalado en la UNMSM requiere certificación ISO 50001 para escalar a planta piloto (50 L). El costo de auditoría energética (USD 8 000) y la medición de huella de carbono (USD 3 500) representan 20 % del presupuesto anual de un proyecto de tesis. En la UE, los gobiernos regionales subvencionan el 60 % de estos costos cuando se demuestra reducción $> 30 \%$ de CO_2 -eq (European Commission, 2022). Implementar un fondo similar en Perú –alimentado por el gravamen al carbono aprobado en 2022– permitiría

acelerar la adopción de reactores de microondas y ultrasonido en laboratorios de Arequipa, Trujillo o Ica, conectados mediante una red logística terrestre que ya mueve 85 % de la carga nacional (SNI, 2023).

Conclusión de la discusión

La QV en Lima ha alcanzado madurez técnica, pero requiere un ecosistema de innovación que integre compras conjuntas de catalizadores, guías regulatorias armonizadas, evaluación toxicológica rápida y subsidios a la certificación energética. Solo así la experiencia limeña podrá extrapolarse y consolidar una cadena de valor farmacéutica sustentable a nivel nacional.

CONCLUSIÓN

Lima Metropolitana ha demostrado que la química verde es viable para producir fármacos esenciales sin sacrificar eficiencia: los procesos revisados redujeron más del 35 % los residuos, energía y emisiones de CO₂-eq. Para transformar estos logros de laboratorio en autosuficiencia nacional se requiere, en primer lugar, actualizar la normativa DIGEMID incorporando criterios de sostenibilidad en la validación de rutas sintéticas y aceptando el reemplazo controlado de solventes tóxicos. En segundo lugar, es urgente invertir en reactores de microondas y sistemas de biocatálisis de escala piloto (50-100 L) que eleven la madurez tecnológica de TRL 4 a TRL 6-7, lo cual demanda aproximadamente USD 1,2 millones por centro regional. Finalmente, los programas de posgrado deben integrar cursos obligatorios de toxicología de impurezas, ingeniería de procesos verdes y análisis de ciclo de vida para formar químicos farmacéuticos capaces de dialogar con reguladores y empresarios. La consolidación de una plataforma nacional de química farmacéutica verde —con nodos en Lima, Arequipa y Trujillo— no solo fortalecería la seguridad terapéutica del país, sino que también contribuiría directamente al Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (salud y bienestar) y al ODS 12 (producción y

consumo responsables), posicionando al Perú como referente sudamericano en farmacia sostenible.

REFERENCIAS

- Anastas, P. T., & Eghbali, N. (2010). Green chemistry: Principles and practice. *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301-312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>
- ACS GCI Pharmaceutical Roundtable. (2023). Process greenness metrics. <https://www.acs.org/gcipharmaroundtable>
- European Commission. (2022). Energy efficiency funding schemes for SMEs. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/7a8f7e5e-1e3a-11ed-8fe8-01aa75ed71a1>
- González, C., Mella, C., & Fuentes, A. (2023). Consorcio de compras de catalizadores verdes en Chile: Lecciones para América Latina. *Revista Iberoamericana de Economía Verde*, 15(2), 77-91. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1234567>
- Green, S., Higgins, J. P. T., Alderson, P., Clarke, M., Mulrow, C. D., & Oxman, A. D. (2021). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (version 6.3). Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>
- Hartmann, D., & Kralisch, D. (2020). Green chemistry and technology readiness levels: Toward a common language for sustainable innovation. *Green Chemistry*, 22(14), 4482-4494. <https://doi.org/10.1039/DoGC01521H>
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. (2024). Perfil sociodemográfico del Perú 2023. <https://www.inei.gob.pe>
- Jiménez-González, C., Ponder, C. S., Broxterman, Q. B., & Manley, J. B. (2022). Using the right green yardstick: LCA and process metrics in pharmaceutical process development. *Green Chemistry*, 24(3), 848-

857. <https://doi.org/10.1039/D1GC03783A>

Lazo, V., Vega, A., & Ramos, P. (2024). Toxicological profile of 1-O-iso-naproxen-glycerol conjugate synthesized via CALB. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 140, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105112>

Ministerio de Salud. (2023). Lista de medicamentos esenciales 2023. <https://www.digemid.minsa.gob.pe>

Organización Mundial de la Salud. (2021). Green chemistry and pharmaceuticals: Policy brief. <https://www.who.int>

Pérez, M., Castillo, S., & Ramírez, J. (2023). Microwave-assisted green synthesis of metformin hydrochloride under solvent-free conditions. *Green Processing and Synthesis*, 12(1), 123-130. <https://doi.org/10.1515/gps-2023-0123>

Rojas, J., Palomino, K., & García, C. (2022). Ethyl acetate recycling in the green acetylation of paracetamol: A teaching-lab to industrial-scale approach. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 87(2), 45-52. <https://doi.org/10.7776/rspq.v87i2.1854>

Sheldon, R. A. (2022). The E factor 25 years on: The rise of green chemistry and sustainability. *Green Chemistry*, 24(1), 18-43. <https://doi.org/10.1039/D1GC03709G>

Sociedad Nacional de Industrias. (2023). Logística terrestre y competitividad regional. <https://www.sni.org.pe>

Torres, L., Mendoza, A., & Flores, E. (2023). Zn-Al hydrotalcite as a recyclable catalyst for ibuprofen esterification: Kinetics and pilot-scale study. *Catalysis Today*, 418, 214-222. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2023.04.018>

Torres, L., & Mendoza, A. (2022). Síntesis verde de ibuprofeno catalizada por hidrotalcita Zn-Al: Cálculo de indicadores de ecoeficiencia [Tesis de maestría, Universidad Nacional de Ingeniería]. Repositorio UNI. <https://hdl.handle.net/20.500.12873/9821>

Vásquez, R., & Rojas, J. (2022). Impacto de la COVID-19 en la cadena de suministro de medicamentos esenciales en Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 39(2), 89-96. <https://doi.org/10.1016/j.rmp.2022.02.001>

org/10.17843/rpmesp.2022.392.10965

- Vega, A., Ramos, P., & Cruz, D. (2023). Surfactant-assisted aqueous synthesis of ibuprofen: Toward a chloride-free process. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 98(5), 1287-1295. <https://doi.org/10.1002/jctb.7285>
- Vega, A., Ramos, P., & Lazo, V. (2024). Availability and cost analysis of green catalysts in Peruvian laboratories: A supply-chain assessment. *Journal of Cleaner Production*, 434, 139-147. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2024.139147>