



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERÍA EN
ALIMENTOS Y BIOTECNOLOGÍA
CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA



Tema: Evaluación de la estabilidad de las cápsulas de gelatina formuladas a partir de microencapsulados de carotenoides extraídos de la cáscara de tomate de árbol (*Solanum betaceum*)

Informe Final del Trabajo de Titulación, Opción Proyecto de Investigación, previo a la obtención del título de Ingeniera Biotecnóloga otorgado por la Universidad Técnica de Ambato, a través de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

Autor: Shirley Nicole Bautista Gavilanes

Tutor: MSc. Danae Fernández Rivero

Ambato- Ecuador

Febrero-2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

MSc. Danae Fernández Rivero

CERTIFICA:

Que el presente Informe Final del Trabajo de Titulación ha sido prolijamente revisado. Por lo tanto, autorizó la presentación de este Informe Final del Trabajo de Titulación, Opción de Proyecto de Investigación, el mismo que responde a las normas establecidas en el Reglamento de Titulación y Grados de la Facultad de Ciencia e Ingeniería e Alimentos y Biotecnología.

Ambato, 12 de enero del 2024.

.....
MSc. Danae Fernández Rivero

C.I. 175718120-9

Tutor

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Shirley Nicole Bautista Gavilanes, manifiesto que los resultados obtenidos en el presente Informe Final del Trabajo de Titulación, opción proyecto de investigación, previo a la obtención del título de Ingeniera Biotecnóloga, son absolutamente originales, auténticos y personales, a excepción de las citas bibliográficas.



.....
Shirley Nicole Bautista Gavilanes

C.I. 180488659-4

Autor

DERECHOS DEL AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Informe Final del Trabajo de Titulación o parte de él un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación, según las normas de la Institución.

Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mí Informe Final del Trabajo de Titulación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.



.....
Shirley Nicole Bautista Gavilanes

C.I. 180488659-4

Autor

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los suscritos docentes calificadores, aprueban el presente Informe Final del Trabajo de Titulación, Opción Proyecto de Investigación, el mismo que ha sido elaborado de conformidad con las disposiciones emitidas por la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología de la Universidad Técnica de Ambato.

Por constancia firman:

.....

Presidente del tribunal

.....

PhD. William Ricardo Calero Cáceres

C.I. 171434885-9

.....

Mg. María Eugenia García Pazmiño

C.I. 210024850-5

Ambato, 05 de febrero del 2024.

DEDICATORIA

“El mar nos enseña que no hay que tener los pies sobre la tierra para avanzar “

Anónimo

A Dios por darme su bondad, amor y fuerza, me permites sonreír ante todos mis logros y me pones a prueba para aprender de mis errores, a fin de crecer y mejorar como ser humano.

Dedico con todo mi corazón mi tesis a mi Papi José, pues sin él no lo habría logrado, tu bendición y consejos diarios a lo largo de mi vida me han llevado por el camino del bien.

Todos tus esfuerzos están dando frutos. Por eso te doy mi trabajo como ofrenda por tu paciencia y amor, te amo.

A mis hermanas y hermano: Magy, Katy y Pato, por el aliento, el apoyo que me brindaron y por lo que representan para mí. Gracias por confiar siempre en mí.

A mis sobrinos/as: Ada, Amaia, Alan y Jared quiero agradecerles por ser mi inspiración y mi motivación, pues su curiosidad y deseo de aprender me han enseñado mucho. Les agradezco por ser una luz en mi vida.

A mi angelito más bonito que tengo en el cielo que me guía y me cuida Mamita Elena, sé que en el lugar que estes, sé que estarás orgullosa.

Shirley Nicole Bautista Gavilanes

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer a Dios quien me ha guiado y me ha dado la fortaleza para seguir adelante.

A mis padres, quienes han sido mi principal motor por haberme forjado como la persona que soy ahora; muchos de mis logros se los debo a ustedes. A mi papi José por estar siempre apoyándome y aconsejándome. A mi hermana Magy por ser un pilar fundamental, pues sentó en mis las bases de la responsabilidad y deseos de superación. A mi hermana Katy y hermano Pato, por confiar en mí, pues su amor y apoyo han sido fundamentales en mi camino.

A mi tutora, MSc. Danae Fernández, quiero expresar mi más sincero agradecimiento por su guía y apoyo fundamental en mi proyecto. Siempre estuvo dispuesta a escucharme, brindarme sus consejos y compartir sus experiencias.

Agradezco sinceramente a todos los docentes que estuvieron siempre guiándome y apoyándome a lo largo de mi trayectoria universitaria. Quiero expresar mi especial agradecimiento al Dr. Orestes López, al Ing. Juan de Dios Espinoza y al Dr. Mario García por su orientación y por haberme ayudado a solventar dudas durante en desarrollo de mi investigación.

A la Universidad Técnica de Ambato, en particular a la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología, por los momentos inolvidables vividos en sus instalaciones. Mi gratitud se dirige, especialmente, a la formación académica que recibí.

Finalmente, quiero expresar mi profundo agradecimiento a mis grandes amigas y amigo, ya que sin ustedes esta etapa maravillosa de mi vida no habría sido igual Jenny, Dani, Noe y Erik, les agradezco infinitamente por alegrarme cada día con sus locuras y ocurrencias; esos momentos se quedarán grabados en mi corazón. A Carito, Licha, Kevin, Lucho, Ketsi, Cayo y Fer les agradezco por su valiosa amistad, por las risas y sobre todo por el cariño que me han brindado. A Silvia y Ricardo mi agradecimiento eterno por su constante apoyo, sabios consejos y por acompañarme en cada aventura. A cada uno de ustedes, gracias por ser parte de mi historia, siempre permanecerán en lo más profundo de mi ser. ¡Gracias por todo!

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

APROBACIÓN DEL TUTOR	ii
DERECHOS DEL AUTOR	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
ÍNDICE DE TABLAS	x
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xii
RESUMEN EJECUTIVO	xiii
ABSTRACT	xiv
CAPÍTULO I.....	1
MARCO TEÓRICO	1
1.1. Antecedentes investigativos	1
1.1.1. Residuos alimentarios y su impacto en la Seguridad Alimentaria	1
1.1.2. Generalidades de <i>Solanum betaceum</i>	2
1.1.2.1. Caracterización botánica	3
1.1.2.2. Características nutricionales.....	4
1.1.2.3. Carotenoides y sus propiedades	6
1.1.3. Extracción de los carotenoides	7
1.1.3.1. Soxhlet.....	8
1.1.3.2. Solventes.....	8
1.1.3.3. Ultrasonido	9
1.1.3.4. Fluidos supercríticos.....	9
1.1.4. Microencapsulación.....	10

1.1.5. Secado por aspersión en carotenoides	12
1.1.6. Formas farmacéuticas sólidas.....	14
1.1.7. Estudios de Estabilidad en formas farmacéuticas	16
1.1.9. Aplicaciones potenciales de los carotenoides.....	19
1.2. Objetivos.....	21
1.3. Hipótesis.....	21
CAPÍTULO II METODOLOGÍA.....	22
2.1. Materiales	22
2.2. Métodos	25
CAPÍTULO III RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	34
3.1. Análisis y discusión de los resultados	34
3.2. Verificación de hipótesis.....	55
CAPÍTULO IV CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
4.1. Conclusiones.....	56
4.2. Recomendaciones.....	58
MATERIALES DE REFERENCIA	59
ANEXOS	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación taxonómica	3
Tabla 2 Métodos de microencapsulación	11
Tabla 3 Principales carotenoides y sus beneficios en la salud	19
Tabla 4 Equipos de laboratorio empleados.....	22
Tabla 5 Reactivos de laboratorio empleados	23
Tabla 6 Material fungible de laboratorio empleados.....	24
Tabla 7 Escala de Fluidez.....	29
Tabla 8 Cuantificación de los carotenoides en tres lotes.....	36
Tabla 9 Eficiencia del microencapsulado de los carotenoides en tres lotes	38
Tabla 10 Índices de Fluidez de la formulación para el llenado de las cápsulas	39
Tabla 11 Porcentaje de la actividad antioxidante del extracto, microencapsulado y la formulación de la cápsula de carotenoides.....	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Compuestos antioxidantes del tomate de árbol	5
Figura 2 Fórmulas estructurales de los compuestos bioactivos presentes en el tomate de árbol.....	6
Figura 3 Porcentaje del rendimiento del extracto	35
Figura 4 Comparación de medias de cuantificación del peso de las cápsulas	43
Figura 5 Comparación de medias del tiempo de desintegración de las cápsulas.....	45
Figura 6 Proceso de la desintegración de las cápsulas.....	47
Figura 7 Temperaturas de almacenamiento de las cápsulas.....	49
Figura 8 Predicción de la vida útil del extracto, microencapsulación y formulación de las cápsulas	50
Figura 9 Predicción de la vida útil de las cápsulas de gelatina en la cuantificación del peso de las cápsulas y tiempo de desintegración.....	53

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Proceso de la obtención de carotenoides de la cáscara de tomate de árbol.....	88
Anexo 2 Cuantificación de los carotenoides tres lotes	88
Anexo 3 Formulación de los tres lotes de cápsulas de gelatina dura	89
Anexo 4 Resumen estadístico de la cuantificación del peso de las cápsulas de gelatina dura durante tres meses	90
Anexo 5 Tabla de ANOVA de la prueba cuantificación del peso de las cápsulas de gelatina dura durante tres meses	90
Anexo 6 Tabla de pruebas múltiples rangos para pesos por tiempo	91
Anexo 7 Resumen estadístico de la estimación del tiempo de desintegración de las cápsulas de gelatina dura durante 3 meses.....	92
Anexo 8 Tabla de ANOVA de la estimación del tiempo de desintegración de las cápsulas durante 3 meses.....	92
Anexo 9 Tabla de pruebas múltiples rangos para el tiempo de desintegración por tiempo.....	93
Anexo 10 Curva de Trolox de 50 a 500 $\mu\text{mol/L}$	94
Anexo 11 Almacenamiento de las cápsulas de gelatina dura.....	95
Anexo 12 Contenido neto que no exceda 10% y contenido neto promedio que no exceda 25%.. ..	95

RESUMEN EJECUTIVO

En la actualidad, el aumento de residuos alimentario ha alcanzado cifras alarmantes, ascendiendo a 3.400 millones de toneladas, esto se debe al crecimiento de la población mundial. Ante este desafío global, se han explorado nuevas alternativas, entre la cual se destaca la reutilización de cáscaras de tomate de árbol, por su contenido significativo de carotenoides, compuestos conocidos por su capacidad de prevenir diferentes enfermedades.

En este estudio, se extrajeron carotenoides mediante el método de solventes, utilizando principalmente etanol al 96 por ciento, debido a sus rendimientos superiores, mientras que en la cuantificación de los carotenoides fueron de 0.40 a 0.50 mg por L⁻¹. Posteriormente, se microencapsuló el extracto concentrado con maltodextrina y goma arábica, polímeros altamente solubles y biocompatibles, logrando eficiencias superiores al 90 por ciento. Los índices de Carr de 20 por ciento y el índice de Hausner de 1.25, indican uniformidad y firmeza en la formulación de las cápsulas. La evaluación de la actividad antioxidante mostró porcentajes de 88.29 para el extracto, 28.54 en los microencapsulados y 32.98 para la formulación inicial, disminuyendo gradualmente con el tiempo.

Finalmente, se evaluaron parámetros físicos, incluida la inspección visual que confirmó la estabilidad externa de las cápsulas. A lo largo del tiempo, se notó un aumento gradual en el peso, mientras que en el tiempo de desintegración exhibió una tendencia decreciente, atribuible a factores ambientales como la humedad y aglomeración. Asimismo, se determinó la vida útil de las cápsulas de gelatina dura teniendo un valor de 5 meses con 43 días.

Palabras clave: Residuos agroindustriales, microencapsulación, carotenoides, cápsulas de gelatina, tomate de árbol.

ABSTRACT

Currently, the increase in food waste has reached alarming figures, amounting to 3.4 billion tons, due to the growth of the world population. Faced with this global challenge, new alternatives have been explored, among which the reuse of tomato tree peels stands out for its significant content of carotenoids, compounds known for their ability to prevent different diseases.

In this study, carotenoids were extracted by the solvent method, mainly using 96 percent ethanol, due to its superior yields, while in the quantification of carotenoids were 0.40 to 0.50 mg per-L⁻¹. Subsequently, the concentrated extract was microencapsulated with maltodextrin and gum arabic, highly soluble and biocompatible polymers, achieving efficiencies above 90 percent. Carr's index of 20 percent and Hausner's index of 1.25 indicate uniformity and firmness in the capsule formulation. The evaluation of antioxidant activity showed percentages of 88.29 for the extract, 28.54 in the microencapsulates and 32.98 for the initial formulation, gradually decreasing with time.

Finally, physical parameters were evaluated, including visual inspection that confirmed the external stability of the capsules. Over time, a gradual increase in weight was noted, while the disintegration time exhibited a decreasing trend, attributable to environmental factors such as humidity and agglomeration. Likewise, the shelf life of the hard gelatin capsules was determined, with a value of 5 months and 43 days.

Key words: agro-industrial wastes, microencapsulation, carotenoids, gelatin capsules, tree tomato.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes investigativos

1.1.1. Residuos alimentarios y su impacto en la Seguridad Alimentaria

La población mundial está creciendo a pasos agigantados provocando la generación mundial anual de residuos alimentarios logrando hasta 3.400 millones de toneladas en los siguientes 30 años, lo cual trae consigo problemas a la salud y el medio ambiente (**The World Bank, 2018**). Para el año del 2021 se generó alrededor de 170 millones de toneladas de emisiones de efecto invernadero, pérdida de la biodiversidad y la competencia por la tierra y el agua (**Buzby, 2024**).

Existen muchos tratamientos para el control de los residuos alimentarios como: la incineración sinérgica, fermentación anaeróbica y compostaje; sin embargo, este tipo de procesos son altamente costosos y la gran cantidad de humedad de los residuos dificultan su digestión (**Thapa et al., 2022**).

El uso de los desechos de frutas y verduras contienen altos niveles de sustancias bioactivas como: flavonoides, antocianinas, carotenoides y ácidos fenólicos, cabe mencionar que, este tipo de compuestos se los encuentra principalmente en cáscaras de tomate, calabaza, papaya y melón, los cuales resultan útiles para las diferentes industrias (**Aqilah et al., 2023; A. Hussain et al., 2021; Pellicanò et al., 2020**). Es relevante señalar que, en el procesamiento del tomate aproximadamente el 3 al 5 % se desecha, siendo sus principales residuos las cáscaras, las semillas y la pulpa (**Eslami et al., 2022; Pataro et al., 2018**). Los dos tipos de carotenoides más importantes es el β -caroteno y el licopeno, lo cual se

encuentra en mayor parte en la cáscara y semillas del tomate de árbol, la cantidad de compuestos bioactivos en el tomate completo es de tan solo 82 g, mientras que, en las cáscaras la cifra incrementa oscilando entre 173 a 175 g (**Allaqaband et al., 2022**).

Según **Perera y Yen (2007)** , mencionan que los carotenoides últimamente se los considera como una fuente rica y dietética de vitamina A para las personas, pues en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo sufren la deficiencia de vitamina A en la mayoría de las personas.

Algunos problemas ocasionados por la falta de vitamina A generan ceguera infantil y patologías por la mala absorción intestinal como: insuficiencia pancreática hepática crónica, entre otras; es por ello que el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) han implementado dosis de vitamina A en África Oriental y el Pacífico, con el objetivo de disminuir la mortalidad infantil (**Hodge y Taylor, 2023; Wirth et al., 2017**).

Por tal motivo se sugiere el consumo de alimentos ricos de carotenoides, debido a que reduce la incidencia de enfermedades como: las neurodegenerativas, el cáncer, deficiencia de vitamina A (VADD) y la diabetes, siendo las principales causas de muerte a nivel mundial, debido a que 10 millones de muertes se dieron por dichas enfermedades en el 2020 (**Dutta et al., 2023; WHO, 2022**).

1.1.2. Generalidades de *Solanum betaceum*

S. betaceum es una baya carnosa de forma ovoide a elipsoide que se distingue por su sabor agrídulce y su jugosidad, además posee una amplia gama de colores característicos como: amarillo, naranja, rojo oscuro y púrpura (**Hernández y Martínez, 2022**). Este cultivo es

originario de la zona andina de Sudamérica; además los países que desarrollan el cultivo son: Ecuador, Colombia y Nueva Zelanda (FAO, 2013; Suárez-Montenegro et al., 2021).

Este cultivo frutal crece en altitudes de 2.000 a 2.800 msnm en la Sierra, pero en la Amazonía se encuentra entre 100 a 1.500 msnm (Viera et al., 2022). Es importante mencionar que, las provincias del Ecuador que producen mayor cantidad de tomate de árbol son: Imbabura, Tungurahua y Pichincha, siendo el décimo cultivo de frutícolas con mayor rendimiento (MAG, 2016; MAGAP, 2018). Algunos de los nombres más comunes para el tomate de árbol son: Chilto, tomate de campo, tamarillo, yunca tomate y Sachatomate (Buono et al., 2018). A continuación, en la tabla 1 se indica la clasificación taxonómica del tomate de árbol.

Tabla 1

Clasificación taxonómica

Reino	Plantae
División	Angiospermae
Clase	Magnoliopsida
Orden	Solanales
Familia	Solanaceae
Género	<i>Solanum</i>
Especie	<i>Solanum betaceum</i>

Nota. Adaptado de “Tomate Árbol”, por Buono et al. (2018), *Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA)*.

1.1.2.1. Caracterización botánica

La planta de tomate de árbol se caracteriza por tener una altura entre 2 a 4 m, mientras que su base tiene un diámetro de 5 a 10 cm, además dicha planta posee un crecimiento rápido y sus raíces son poco profundas (**Arcaya, 2022**). Referente a sus hojas presentan diferentes peculiaridades, ya que son anchas, perennes y simples que logran medir alrededor de 30 a 40 cm de largo y de 20 a 35 cm de ancho (**Ramírez y Kallarackal, 2019**).

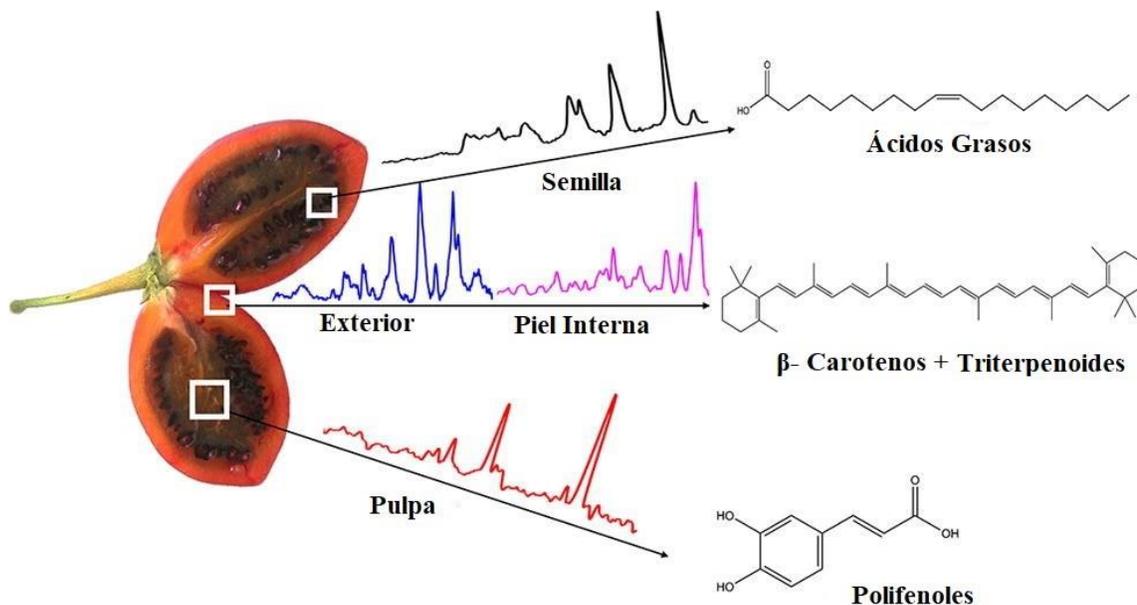
Mientras que, las flores poseen tamaños entre 1.3 a 1.5 cm, sus cinco pétalos tienen un color característico a blanco-rosáceo y poseen cinco estambres con filamentos (**Cabrea A, 1977**). El fruto es en forma de una baya llegando a medir entre 4.5 a 7 cm, cabe mencionar que, el peso promedio oscila en 40 y 70 g (**Buono et al., 2019**).

1.1.2.2. Características nutricionales

El tomate de árbol es una fruta la cual posee valiosas propiedades nutricionales, ya que es una fuente rica en antioxidantes, fósforo, hierro, calcio, potasio, azúcares, pectinas, ácidos hidrobenczoicos, flavonoles, y flavonoides (**Diep et al., 2022**). Según **Martin et al., (2021)**, mencionan que el tomatillo se puede emplear en diversas aplicaciones nutraceuticas, debido a la gran cantidad de compuestos antioxidantes como: ácidos grasos, carotenoides y polifenoles, los cuales se caracterizan por inhibir trastornos relacionados a la oxidación, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, entre otras (**Cory et al., 2018**). En la siguiente **Figura 1**, se indican los principales compuestos antioxidantes que posee el tomate de árbol mediante la técnica de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR).

Figura 1

Compuestos antioxidantes del tomate de árbol



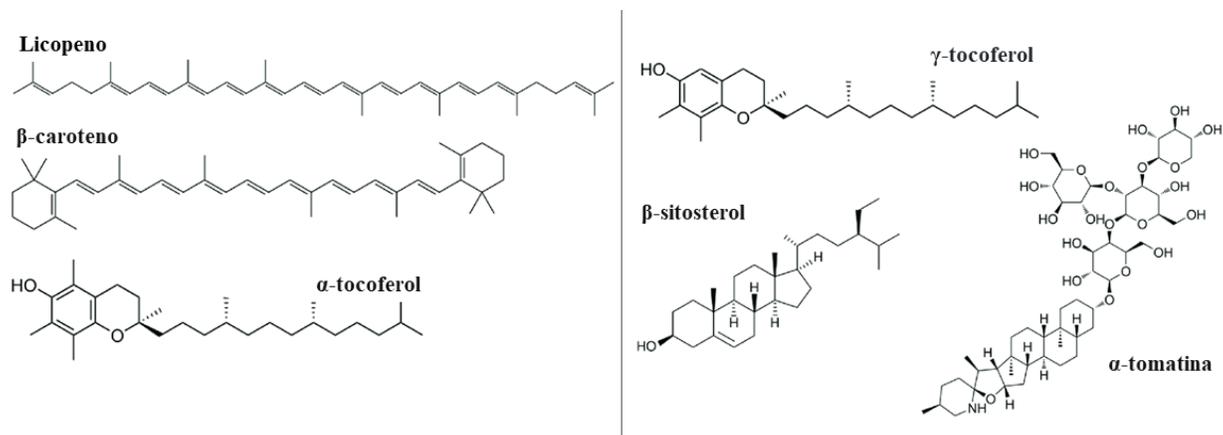
Nota. Adaptado de “Nutraceutical properties of tamarillo fruits: A vibrational study”, por Martin et al (2021), *Spectrochim Acta A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*.

Los componentes bioactivos obtenidos de residuos como: semillas, cáscaras y orujo de las frutas poseen un enfoque altamente beneficioso para la salud como para el medio ambiente. La Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) registra datos del desperdicio de verduras y frutas en países desarrollados siendo del 40 al 50 %, lo cual genera problemas tanto ambientales como económicos (FAO, 2023).

Es relevante señalar que las cáscaras de tomate de árbol son especialmente ricas en licopeno, siendo este el principal caroteno presente, además contiene una cantidad significativa de β-caroteno (López Bermúdez et al., 2022). En la siguiente **Figura 2** se indican las fórmulas estructurales predominantes en *S. betaceum*.

Figura 2

Fórmulas estructurales de los compuestos bioactivos presentes en el tomate de árbol



Nota. Adaptado de “Valorization of Tomato Residues by Supercritical Fluid Extraction”, por Aniceto et al (2021), *Processes*.

De acuerdo con diversos autores, se sostiene que el tamarillo posee un contenido antioxidante superior en comparación con el tomate Cherry (**Damayanti et al., 2021**). Asimismo, según **López Bermúdez et al (2022)**, en la cáscara de tomate de árbol, la cantidad de licopeno existe cinco veces mayor que en la pulpa, alcanzando un notable contenido de 2.22 mg/100 g. Es por ello, que la presente investigación utilizó cáscara de tomate de árbol para la obtención de carotenoides, debido a que el 80% es contenido total del pigmento, trayendo consigo la reutilización de los desechos y beneficios a la salud humana (**Hussain et al., 2022**).

1.1.2.3. Carotenoides y sus propiedades

Los carotenoides son pigmentos que se caracterizan por ser tetraterpénicos que se encuentran en la naturaleza especialmente en hongos, arqueas, bacterias fotosintéticas, algas y plantas (**Jaber et al., 2022**). Cabe mencionar que sus principales funciones son:

fotoprotectoras, antioxidantes, precursores de la vitamina A, entre otros (**Swapnil et al., 2021; Wang y Zhu, 2020**).

Agregando a lo anterior, los carotenoides constan de 8 unidades de isopreno con un esqueleto de 40 carbonos y se determinó que existen alrededor de 850 carotenoides naturales (**Maoka, 2020**). Asimismo, sus moléculas son hidrofóbicas y lipofílicas, siendo solubles en solventes no polares como: acetona, hexano y cloroformo, de igual modo, se dividen en dos grupos grandes que son los carotenos y las xantófilas (**Bhawani et al., 2023**).

Según **Baliyan et al (2022)**, los metabolitos secundarios son producidos por las plantas y contienen una variedad de antioxidantes; estas sustancias químicas actúan como neutralizantes que reducen el daño a los procesos biológicos. En lo que respecta a la actividad antioxidante de los carotenoides, estos son altamente eficaces ya que tienen la capacidad de eliminar el oxígeno singlete y los radicales peróxidos, por ende, estos pigmentos se los considera parte integral del sistema de defensa antioxidante (**Stahl y Sies, 2003**). Además, sus dobles enlaces de carbono-carbono les permite donar electrones para eliminar o neutralizar los radicales libres tóxicos, es decir, los carotenoides inhiben el daño celular (**Srivastava, 2021**).

1.1.3. Extracción de los carotenoides

En la extracción de los carotenoides se emplean distintas técnicas a fin de separar los componentes de interés de la mezcla o residuo con líquidos, procesos mecánicos y enzimáticos (**Prado et al., 2013**). Según **Cheng et al (2020)**, afirman que para la extracción de los carotenoides se emplean métodos convencionales y no convencionales, los cuales serán explicados a continuación.

1.1.3.1.Soxhlet

El proceso de Soxhlet se distingue por ser una técnica continua-discontinua, compuesta por tres sistemas esenciales: un depósito, una parte central y un condensador. En este método, el disolvente se calienta inicialmente en el depósito, posteriormente, el vapor generado se desplaza a través del cuerpo central hasta llegar al condensador; este ciclo se repite continuamente hasta llenar el cuerpo central y el líquido resultante regresa al depósito arrastrando consigo los componentes activos **(Lozano et al., 2012)**.

Las ventajas notables de este método se destacan que mantiene una temperatura constante, el rendimiento de la extracción es elevada y el consumo del disolvente es bajo en comparación a una percolación o maceración **(López-Bascón y Luque de Castro, 2020; Zhang et al., 2018)**.

1.1.3.2.Solventes

La técnica de extracción con solventes se fundamenta en la utilización de un solvente específico en contacto con un sustrato sólido o líquido; a través de mecanismos de disolución y difusión se logra la separación de uno o varios componentes **(Jassim, 2020; Lo y Baird, 2000)**. En este proceso se identifican tres mecanismos, la disolución del soluto en el solvente pues permite la transferencia efectiva de los componentes al medio líquido, seguido el soluto ya disuelto se desplaza desde el interior de la célula al medio de la disolución y finalmente se aplica la agitación para distribuir uniformemente el solvente y mejorar la eficiencia de extracción **(Lozano et al., 2012)**.

Dicha técnica presenta inconvenientes asociados a las altas temperaturas, sin embargo, el uso de dichos solventes es amigable con el medio ambiente, además esta metodología tiende a ser muy costosa en comparación con otras alternativas **(Prado et al., 2013)**.

1.1.3.3.Ultrasonido

La extracción asistida por ultrasonido se distingue por generar ondas acústicas entre 20 a 100 kHz en la matriz de la muestra; además, las ventajas de esta técnica es que es rápida y eficaz para recuperar pigmentos naturales, asimismo, disminuye el tiempo de la extracción y permite utilizar solventes ecológicos que no afecten al medio ambiente **(Linares y Rojas, 2022; Mehta, S, et al., 2022)**.

1.1.3.4.Fluidos supercríticos

Referente a la extracción por fluidos supercríticos es un método empleado en diferentes áreas como la industria alimentaria, farmacia, petroquímica, textil, etc **(Ahmad et al., 2019)**. Este método se compone principalmente de un enfriador para reducir la temperatura del gas disolvente, una bomba disolvente que impulsa el fluido a través de todo el sistema, una columna de extracción, separadores que recolectan el extracto y un regulador de contrapresión para mantener la estabilidad del sistema **(Uwineza y Waśkiewicz, 2020)**. Cabe indicar que, dicho método emplea las propiedades de los líquidos y de los sólidos a temperaturas y presiones críticas, cabe indicar que el CO₂ es el compuesto más empleado en dicha técnica, debido a que es fácil de manipular, su costo y la toxicidad son bajos **(Dias et al., 2021)**.

Sin embargo, **Kapadia et al. (2022)**, la técnica más empleada en el aislamiento de compuestos antioxidantes es la extracción con solventes, debido a que dicha técnica se destaca por generar rendimientos elevados, reducir el tiempo de procesamiento y ser sustentable al no generar desechos. Además, la eficacia de las extracciones de los materiales vegetales depende del disolvente empleado, ya que los compuestos pueden o no ser solubles en el solvente específicos, siendo así los solventes más empleados: el metanol y el etanol, los cuales han sido ampliamente utilizados para extraer compuestos

de origen vegetal como: arroz, semilla de mango, grano de trigo, cáscara de cítricos y otras cáscaras **(Sultana et al., 2009)**.

1.1.4. Microencapsulación

La microencapsulación se caracteriza por ser una técnica capaz de crear una barrera física a un compuesto sensible, con la finalidad de reducir la reactividad con agentes externos y proporcionar una dinámica de liberación controlada **(Baltrusch et al., 2022)**. Según **Piñón-Balderrama et al. (2020)**, mencionan que este proceso se basa en colocar una solución líquida en forma de emulsión, la cual pasa por una bomba y entra a la cámara de secado convirtiéndose en gotas diminutas de rocío. Las partículas obtenidas en el proceso de la microencapsulación poseen diferentes tamaños que van desde 1 a 1.000 μm **(Duran et al., 2022; Onsaard y Onsaard, 2019)**.

De acuerdo con las afirmaciones de **Tomaro-Duchesneau et al. (2013)**, las condiciones fundamentales en el proceso de microencapsulación se derivan en la selección cuidadosa de la técnica a emplear, siendo estas categorizadas en tres métodos distintos: físico, químico y fisicoquímico. En la **Tabla 2**, se detallan específicamente los métodos aplicados en el proceso de microencapsulación.

Tabla 2

Métodos de microencapsulación

Categoría	Métodos específicos
Método físico	Secado por aspersión, centrífuga porosa, electrostática, evaporación con solventes, separación rotatoria.
Método químico	Polimerización in situ, perforación, solidificación, polimerización interfacial.
Método fisicoquímico	Coacervación simple, coacervación compleja, molienda en lecho de polvo, separación de fases.

Nota. Adaptado de “Microencapsulation for the Therapeutic Delivery of Drugs, Live Mammalian and Bacterial Cells, and Other Biopharmaceutics: Current Status and Future Directions”, por Tomaro-Duchesneau et al. (2013), *Journal of Pharmaceutics*.

De igual forma, es esencial considerar diversos factores durante la formación de la emulsión entre estos factores críticos se incluyen la concentración total de sólidos, la viscosidad, la estabilidad y tamaño de la gota (**Frascareli et al., 2012**). Sin embargo, un aspecto en particular es la selección del material para la microencapsulación, debido a que juega un papel importante en la mayor estabilidad de las microcápsulas, dado que los materiales de la pared deben ser fundamentalmente solubles en agua y capaces de enmascarar olores degradables, especialmente en el caso de algunos extractos destinados a aplicaciones alimentarias y farmacéuticas (**Mehta, Kumar, et al., 2022**).

Es importante mencionar que la microencapsulación al ser antigua posee un bajo costo, la producción de las partículas es elevada, posee una rápida solubilidad de las cápsulas y sobre todo es flexible (**Jafari et al., 2008**). **Peanparkdee et al. (2016)**, la técnica de la microencapsulación se utiliza ampliamente en la industria farmacéutica, debido a que

presentan cualidades únicas como: la liberación controlada de fármacos, el enmascaramiento del sabor y la mejora de la estabilidad de los medicamentos.

Según **Champagne y Fustier (2007)**, en la actualidad, el uso de los compuestos naturales como agentes terapéuticos o alimentarios presenta ciertas limitaciones, ya que estos tienden a degradarse ante condiciones adversas como altas temperaturas, exposición a la luz, variaciones de pH, entre otros factores.

Se han llevado a cabo diversos estudios centrados en la microencapsulación de compuestos activos naturales, entre los que se incluyen la astaxantina, el β -caroteno, carotenoides, betalainas, azafrán y otros. De igual forma, la técnica de secado por aspersión se ha utilizado para la encapsulación de enzimas y vitaminas, tales como tiorbina, vitamina E, vitamina C, celulasas, hemicelulasas, entre otros, con el objetivo de preservar su integridad frente a las condiciones ambientales (**Mehta, Kumar, et al., 2022**).

1.1.5. Secado por aspersión en carotenoides

Sosnik y Seremeta (2015), atestiguan que el método de secado por aspersión se caracteriza por ser rápido, continuo, rentable y escalable, además este método se distingue por comprender cuatro etapas fundamentales: la atomización de la alimentación líquida, el secado de aspersión en gas, la formación de partículas secas y la recolección del producto.

Los carotenoides al ser un tipo de pigmento natural poseen una alta sensibilidad a la luz, oxígeno, metales y radicales libres, por esta razón se emplea una técnica de microencapsulación física para prevenir la degradación de las actividades antioxidantes de los bioactivos (**González-Peña et al., 2021**). Según **Santos et al. (2021)**, la microencapsulación de los carotenoides protege contra las condiciones ambientales y

prolonga la estabilidad, además el método de secado por aspersión es el más utilizado para los carotenoides, debido a las ventajas que presenta. Adicionalmente, el proceso de microencapsulación mejora la hidrofilia de los carotenoides, dando como resultado una mayor estabilidad y protección contra la oxidación (**Ordoñez-Santos et al., 2018; Su et al., 2023**).

Los polímeros usados en la microencapsulación son útiles, ya que estabilizan las fórmulas complejas y prolongan la eficacia de los principios activos, del mismo modo, el tipo de polímero a emplear debe ser de fácil obtención, biodegradables y biocompatibles (**Parente et al., 2022**). Estos compuestos se caracterizan por ser estructuras macromoleculares formadas por unidades repetitivas de monómeros, los cuales pueden ser naturales y sintéticos, siendo muy útiles para diferentes aplicaciones farmacéuticas (**Jarai et al., 2019**). Los polímeros más empleados en la técnica son los naturales, puesto que son fáciles de obtener, son solubles en agua, tienen la capacidad de emulsionar con aceites y son los óptimos para la administración controlada de fármacos, mientras que los sintéticos son tóxicos (**Bhatia, 2016**).

Algunos de los compuestos naturales y sintéticos más empleados en la microencapsulación son: almidón, quitosano, dextrano, alginato, celulosa, maltodextrina, poliamidas, poliésteres, gomas, zeína, entre otros (**Li et al., 2023**).

La goma arábica (GA) es un tipo de polímero formado principalmente por D-galactosa, proteínas, L-arabinosa y sales como Ca^{2+} , Mg^{2+} y K^+ , además posee propiedades antimicrobianas, es económica, abundante en la naturaleza, biocompatible, soluble en agua y biodegradable (**Ibrahim et al., 2020; Renjini y Bindhu, 2019**). Mientras que, el polímero maltodextrina (MD) se obtiene de la hidrólisis ácida o enzimática del almidón y se usa en la microencapsulación, pues posee una alta solubilidad en el agua, es económico, presenta una viscosidad baja, su aroma es neutro, además tiene alta estabilidad térmica y de congelación (**Xiao et al., 2022**).

La polaridad de los carotenoides puede ser alterada por la presencia de grupos funcionales polares y su interacción con otras moléculas (**Kirti et al., 2014**). En este contexto, **Janiszewska-Turak (2017)**, afirma que la eficacia en la microencapsulación de carotenoides esta intrínsecamente ligada a diversos factores como: la concentración de la solución y la elección de los vehículos.

Estudios realizados por, **Mkhari et al. (2023)** reafirman que, los polímeros como la maltodextrina, almidón modificado y la goma arábiga son los más empleados en la obtención de productos liofilizados, esto se debe a que poseen una alta solubilidad, biocompatibilidad, estabilidad y una viscosidad óptima.

La relevancia de estos parámetros radica en el proceso de formación de las microcápsulas, donde se crea una solución al disolver los polímeros en un solvente orgánico, como el agua, y se mezcla con el ingrediente activo, dicha mezcla se coloca en un estabilizador con agitación para formar pequeñas gotitas, las cuales se transforman en microcápsulas mediante la eliminación del solvente, proceso que implica la aplicación de calor (**Rama Dubey et al., 2009**). Según **Isla et al. (2022)**, afirman que, el microencapsulado de tomate de árbol puede ser utilizado para diversos ámbitos como ingrediente alimentario funcional, cosmético o nutracéuticos siendo rentables en la industria.

1.1.6. Formas farmacéuticas sólidas

En la fabricación de los productos farmacéuticos se pueden encontrar en formas sólidas y líquidas, pero para la administración oral de los medicamentos se emplea en una mayor parte los comprimidos, cápsulas, sellos y polvos (**Shaikh et al., 2018**). Según **Jezerska et al. (2022)**, en la industria farmacéutica se emplean cápsulas, debido a que poseen

diferentes ventajas como: desintegración rápida, alta biodisponibilidad, enmascaramiento del sabor y liberación de los fármacos.

Las cápsulas son elaboradas principalmente de gelatina o almidón; sin embargo, las cápsulas de gelatina tienen la capacidad de desintegrarse más rápido al estar en contacto con el agua (**Aliyu et al., 2020**). Las cápsulas de gelatina se caracterizan por ser pequeños recipientes compuestos por una tapa y un cuerpo, asimismo, poseen diferentes tamaños desde la N° 000 siendo la más grande, mientras que, el N° 5 es la más pequeña (**The United States Pharmacopeial Convention, 2007**). Este tipo de recipiente se emplea principalmente para encapsular fármacos o compuestos nutracéuticos para posteriores análisis como orientación gastrointestinal y control en la liberación de los fármacos (**Kalmer et al., 2023**).

Por otro lado, para la administración de un medicamento junto con el ingrediente activo se emplean excipientes, los cuales se caracterizan por ser compuestos inertes y cumplen diversas funciones, por ejemplo: evitan la degradación, la contaminación microbiana, actúan como vehículo, aumentan la estabilidad de la forma de dosificación, relleno y diluyente (**Kar et al., 2018**). Algunos ejemplos de excipientes que se encuentran en el mercado son: ciclodextrinas, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, crospovidona, carbonato de calcio, entre otros (**Van der Merwe et al., 2020**).

Para la formulación de las cápsulas de gelatina elaboradas con los microencapsulados de carotenoides se emplean excipientes como el dióxido de silicio coloidal, debido a que, mejora la fluidez del polvo y actúa igual que un agente dispersante, su uso adecuado es del 2 al 10 % de concentración (**Blanco et al., 2021; Rowe et al., 2009**). De igual modo, se usa el sodio almidón glicolato, el cual actúa como un superdesintegrante y mejora la desintegración de las cápsulas, de hecho, sus concentraciones idóneas son del 2 al 8% (**Choudhury et al., 2022; Roquette, 2023**). Finalmente, se emplea la celulosa

microcristalina, en virtud de que, mejora la absorción del líquido y la compactibilidad para formar tabletas, además, sus concentraciones adecuadas son del 20 al 90 % **(Rowe et al., 2006; Viera-Herrera et al., 2020)**.

Es importante indicar que, el 90% de los fármacos se absorben en el intestino delgado, debido a la presencia de las enzimas digestivas como: la peptidasa y la lipasa **(Azman et al., 2022)**. Según, **Desmarchelier y Borel (2017)**, el duodeno situado en la parte central del tracto intestinal se destaca como el principal sitio de absorción de los carotenoides, siendo la enzima lipasa responsable de la hidrólisis de estos pigmentos. Mientras que, los polímeros naturales al tener un pH ácido se hinchan por tener una naturaleza hidrófoba y se absorben principalmente en el colon humano **(Thakur et al., 2016)**.

1.1.7. Estudios de Estabilidad en formas farmacéuticas

Los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos tienen como finalidad garantizar la calidad del fármaco y la variación que se genera por los factores ambientales, cabe recalcar que, se emplea la directriz ICH Q1A al ser un producto nuevo en el mercado. **(McMahon et al., 2021 y European Medicines Agency, 2003)**. Según **Salazar (2023)**, la Guía ICH Q1A se caracteriza por ser un documento por la Conferencia Internacional sobre Armonización garantizando la calidad y eficacia de los productos. Es importante mencionar que existen alrededor de tres tipos de estudios de estabilidad siendo pruebas de largo plazo de 12 meses a 3 años, acelerada de 6 meses y en condiciones intermedias de 12 meses **(European Medicines Agency, 2003)**.

Los estudios de la vida útil de productos farmacéuticos juegan un papel importante en el desarrollo de nuevos medicamentos, pues aseguran un mantenimiento de calidad, eficacia y seguridad del producto **(Capen et al., 2018)**. **Potnuri et al. (2019)**, los estudios de

estabilidad se caracterizan por ser el tiempo en el que se conserva las propiedades, químicas, físicas y microbiológicas de los productos farmacéuticos.

Para la evaluación de las cápsulas de gelatina elaboradas con los microencapsulados de carotenoides se utilizó la prueba a largo plazo de al menos 3 meses de trabajo de laboratorio experimental (**González-González et al., 2022**). En consecuencia, se realizaron pruebas fisicoquímicas y biológicas para la identificación de las características organolépticas, ensayos de desintegración, actividad antioxidante, entre otros (**Kim et al., 2019**).

1.1.8. Envases y condiciones de almacenamiento

Según **Cunha et al., (2021)**, las botellas de vidrio ámbar son ampliamente preferidas para el almacenamiento de compuestos bioactivos, ya que tienen la capacidad de preservar la actividad de dichos compuestos.

La importancia de las condiciones de almacenamiento desempeña un papel crucial en la extensión de la vida útil de estos compuestos, garantizando así la entrega de productos de alta calidad (**Chen et al., 2020**).

1.1.8.1. Almacenamiento de extractos

En cuanto al almacenamiento de extractos, **Kishimoto (2019)**, recomienda utilizar envases de vidrio ámbar para resguardar pigmentos como los carotenoides, debido a que desempeñan un papel crucial al proteger contra los procesos de oxidación, lo que a su vez tienen un impacto positivo en la calidad del extracto. Además, el almacenamiento óptimo

para preservar la estabilidad y reducir la oxidación de los carotenoides es a una temperatura de 4 °C (Calvo-Brenes y O'Hare, 2020; Yang et al., 2010).

1.1.8.2. Almacenamiento de microencapsulado

En lo que respecta al almacenamiento de los microencapsulados, se opta por el uso de fundas de aluminio, debido a que actúan como una efectiva barrera frente al oxígeno, la humedad y otros aromas volátiles (Lamberti y Escher, 2007). Schubert (2003), este tipo de material de aluminio se distingue por ofrecer una protección óptima contra la luz y por ser flexible, facilitando así su transporte. Mientras que, la temperatura adecuada para el almacenamiento de los microencapsulados es de $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$. En caso contrario, si las condiciones de almacenamiento son inferiores pueden generar una mayor tasa de degradación, provocando un decrecimiento en la vida media de los microencapsulados (Dłużewska et al., 2019; Eun et al., 2020).

1.1.8.3. Almacenamiento de cápsulas

Golonka et al. (2020), afirman que la radiación ultravioleta como la temperatura son dos factores que tienen efectos negativos sobre la descomposición de productos farmacéuticos, lo cual pueden generar productos tóxicos. Sabah et al. (2020), corrobora que, aquellas formas farmacéuticas sensibles a la luz deben ser envasadas en frascos ámbar, especialmente de vidrio o plástico.

El-Sayed et al. (2007) y Pillai et al. (2016), afirman que para el vidrio ámbar se utiliza hace mucho tiempo en las industrias farmacéuticas, debido a que es un buen material inerte y genera estabilidad en las cápsulas, en comparación con el blíster.

Cabe indicar que, para el almacenamiento de las cápsulas de gelatina dura, **Mallik et al. (2013)**, recomiendan que, deben conservarse en recipientes bien cerrados, los cuales no deben someterse a temperaturas superiores a 30 °C, además no estar en contacto con la luz y exceso de humedad.

1.1.9. Aplicaciones potenciales de los carotenoides

Algunas de las principales aplicaciones que presentan los carotenoides se basan en ser suplementos dietéticos, piensos y productos farmacéuticos, colorantes alimentarios, entre otros (**Vílchez et al., 2011**). En la siguiente tabla 3, se indican algunos de los carotenoides y sus principales funciones en la salud.

Tabla 3

Principales carotenoides y sus beneficios en la salud

Carotenoide	Funciones
β-caroteno	Previene el cáncer y fotoprotección para la piel
Licopeno	Reduce la aterosclerosis y síndromes coronarios
Luteína	Reduce las cataratas Mantiene la función visual normal Evita la infección gástrica por <i>Helicobacter pylori</i>
Astaxantina	Posee propiedades anti-inflamatorias

Nota. Adaptado de “Marine Carotenoids: biological functions and comercial applications”, por Vílchez et al (2011), *Marine Drugs*, 9 (3).

Los carotenoides en la industria se los emplea como colorantes para las bebidas o alimentos, debido a que son más saludables y seguros a comparación de los sintéticos, adicionalmente, este tipo de pigmentos poseen diferentes propiedades organolépticas pues mejoran la vida útil y su valor nutricional **(Lourenço-Lopes et al., 2022; Zakynthinos y Varzakas, 2016)**.

El licopeno, es uno de los carotenoides prominentes de los tomates, pues emerge como un elemento clave en el abordaje con el alivio de diversos trastornos como: cáncer, enfermedades en la piel, diabetes, complicaciones cardiacas, entre otras **(Imran et al., 2020)**.

Existen varios estudios, realizados en células cultivadas y modelos animales que respaldan los beneficios de los carotenoides, revelando impactos positivos en la prevención de la diabetes, como se evidenció en un modelo de rata diabética, donde se logró reducir los niveles de glucosa en sangre y orina **(Metibemu y Ogungbe, 2022)**. Mientras que, **Ozkan et al (2023)**, llevaron a cabo estudios que implican la administración de dosis de licopeno en células de cáncer colorrectal humano, dando como resultado una disminución en la viabilidad celular y la población de las células apoptóticas.

Otro análisis reveló que el consumo de licopeno, tanto en ratas como en gallinas portadoras de tumores de ovario, condujo una reducción notable en la carga metastásica del cáncer **(Crupi et al., 2023)**.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo General

- Evaluar la estabilidad de las cápsulas de gelatina formuladas a partir de microencapsulados de carotenoides extraídos de la cáscara del tomate de árbol (*S. betaceum*).

1.2.2. Objetivos Específicos

- Formular tres lotes de cápsulas duras de gelatina empleando como ingrediente activo los microencapsulados de carotenoides.
- Verificar los parámetros fisicoquímicos y biológicos de calidad de las cápsulas de gelatina duras formuladas con los microencapsulados de carotenoides.
- Determinar el período de vida útil de las cápsulas elaboradas a partir de los microencapsulados de carotenoides extraídos de la cáscara de tomate de árbol.

1.3. Hipótesis

- **Hipótesis nula**

Durante los 3 meses de almacenamiento no se observaron diferencias significativas en la estabilidad de las cápsulas duras de gelatina formuladas a partir de los microencapsulados de carotenoides extraídos de la cáscara de tomate de árbol.

- **Hipótesis alternativa**

Durante los 3 meses de almacenamiento se observaron diferencias significativas en la estabilidad de las cápsulas duras de gelatina formuladas a partir de los microencapsulados de carotenoides extraídos de la cáscara de tomate de árbol.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1. Materiales

En el presente trabajo de investigación se emplearon los materiales, equipos y reactivos descritos a continuación, los cuales se enlistan en las tablas del 4 al 6.

Tabla 4

Equipos de laboratorio empleados

Equipos de laboratorio	Cantidad
Balanza Analítica	1
Balanza de humedad	1
Buchi Mini Spray Dryer (B-290)	1
Deshidratador por convección	1
Espectrofotómetro	1
Homogeneizador	1
Plancha de calentamiento	1
Refrigerador	1
Rotavapor (IKA HB100)	1

Tabla 5*Reactivos de laboratorio empleados*

Equipos de laboratorio	Cantidad
Acetato de sodio trihidratado	9 g
Ácido acético glacial	6 mL
Agua destilada	5 L
Celulosa microcristalina	11 g
Dióxido de silicio coloidal	4 g
Etanol 96 %	5 L
Goma arábica	150 g
Magnesio de estearato	1,7 g
Maltodextrina	150 g
Metanol	160 mL
Sodio almidón glicolato	10 g
Solución madre DPPH	0,0118 g
Solución madre Trolox	0,0129 g

Tabla 6*Material fungible de laboratorio empleados*

Equipos de laboratorio	Cantidad
Agitador magnético	3
Balón de aforo de 100 mL	1
Cápsulas	1000
Embudo de vidrio	1
Envases ámbar de boca ancha	5
Frascos ámbar	4
Gradilla	1
Micropipeta (10 – 100 μ L, 20 – 200 μ L, 100 – 1000 μ L)	1
Micropocillos	1
Papel aluminio	2
Papel filtro	2
Paquete de fundas ziploc herméticas	1
Caja de guantes	1
Paquete de papel Kraft	1
Probeta (250 mL - 1000 mL)	1
Termocupla	1
Termómetro	1
Tubos de microcentrífuga	10
Vasos de precipitación (100 mL, 250 mL, 1000 mL)	1

2.2. Métodos

2.2.1. Formulación de tres lotes de cápsulas duras de gelatina empleando como ingrediente activo los microencapsulados de carotenoides

2.2.1.1.Recolección y desinfección de la cáscara de tomate de árbol

El material vegetal fue recolectado en el mercado mayorista del cantón Ambato, luego se realizó una desinfección del material vegetal con agua caliente a 80 °C por 5 minutos, eliminando la mayor cantidad de carga microbiana sensible al calor (**Kassim et al., 2016; Vasudeva et al., 2018**).

2.2.1.2.Obtención del material vegetal

Para obtener el material vegetal, se sometió a un proceso de deshidratación mediante un deshidratador por convención (SMART HEAT) a una temperatura de 40-50 °C por 55 horas; este proceso permitió la evaporación del agua presente en los residuos de las cáscaras. Posteriormente, las pieles secas del tomate de árbol fueron trituradas en un molino para obtener partículas finas y se almacenaron en fundas herméticas (**Pellicanò et al., 2020; Urbina et al., 2020**).

2.2.1.3. Extracción de carotenoides de las cáscaras de tomate de árbol

Para extraer los carotenoides de la cáscara de tomate de árbol, se empleó el método de extracción dinámica. Se utilizó etanol industrial con una concentración del 96% en una relación de 1:70, es decir, una parte de los residuos vegetales y setenta partes de alcohol; el disolvente se calentó a 50 °C en una plancha de calentamiento (Corning), antes de ser mezclado con los residuos de la cáscara **(Pérez, 2019)**. Posteriormente, la mezcla fue agitada a 600 rpm durante 30 minutos, se filtró y finalmente se almacenó en frascos ámbar **(Solaberrieta et al., 2022)**.

2.2.1.4. Cuantificación de los carotenoides

En la cuantificación de los carotenoides se utilizó un espectrofotómetro (Fisher Scientific) para medir la concentración de los carotenoides con una longitud de onda de 472 nm para el análisis del extracto **(Pazmiño et al., 2022; Strati y Oreopoulou, 2011)**. En la siguiente ecuación 1, se indica la fórmula para determinar la concentración de los carotenoides.

$$C = \frac{A_{\lambda_{max}} * 10^4}{A_{1cm}^{1\%}} \quad (1)$$

Donde,

$A_{1cm}^{1\%}$ = Coeficiente de absorción (absorbancia a la longitud de onda máxima de la solicitud al 1% usando una cubeta de espectrofotómetro con paso de luz a 1cm). El coeficiente de absorción del etanol es 3950.

$A_{\lambda_{max}}$ = Absorbancia λ_{max} especificada para el extracto.

2.2.1.5. Microencapsulación de los carotenoides

Se utilizó un Rotavapor (IKA HB100), donde el disolvente se fue evaporando a elevadas temperaturas, mientras que los carotenoides se precipitaron por debajo del punto de ebullición **(Santoso et al., 2021)**. El rotavapor se operó a 280 rpm a una temperatura de 60 °C por baño maría **(Urbina et al., 2020)**.

En el proceso de microencapsulación, se obtuvo una emulsión compuesta por un 35 % de maltodextrina, un 35 % de goma arábica y un 30 % del extracto de los carotenoides, para lo cual se empleó un equipo Buchi Mini Spray Dryer (B-290) con temperaturas de entrada de 120°C y de salida de 80°C, dichas temperaturas permitieron la atomización del aire caliente eliminado el disolvente y creando la película para proteger a los carotenoides **(Jana et al., 2017; Pazmiño, 2022)**. Finalmente, dichas microcápsulas se almacenaron en bolsas ziploc **(López Bermúdez et al., 2022)**.

2.2.1.6. Formulación de los tres lotes de cápsulas

En la elaboración de las cápsulas duras de gelatinas de forma manual, se siguieron los pasos de **Aliyu et al., (2020)**, dichos pasos permitieron la separación de las tapas, el llenado, la dosificación y el cierre de las cápsulas llenadas, seguidos por el sellado y un cepillado. Los excipientes principales empleados en la preparación de las cápsulas duras de gelatina incluyeron: 350 mg del ingrediente activo microencapsulado, 8mg de dióxido de silicio coloidal, 22 mg de celulosa microcristalina y 20 mg de sodio almidón glicolato **(Pazmiño, 2022)**.

2.2.1.7. Análisis de la fluidez de los polvos

En la evaluación de la fluidez de los polvos, se emplearon el índice de compresibilidad de Carr y el índice de Hausner, reconocidos por ser métodos rápidos y ampliamente utilizados para analizar las características de la fluidez (**Razuc et al., 2019**). Para llevar a cabo este análisis, se utilizó una probeta volumétrica de 250 mL y se varió los pesos de la muestra, cabe indicar que, para la determinación de la densidad de asentamiento se realizaron 150 golpes (**The United States Pharmacopeial Convention, 2007**). En la siguiente ecuación 2 se indica el índice de compresibilidad de Carr, el cual proporciona información sobre la propensión del polvo a consolidarse. Por otro lado, la ecuación 3 se indica el índice de Hausner y en la Tabla 7 se muestran los parámetros de la fluidez de los polvos según los índices (**Qiu et al., 2017**).

- **Índice de compresibilidad de Carr**

$$\text{Índice de Carr} = 100 \times \left(\frac{\rho_{\text{por asentamiento}} - \rho_{\text{aparente}}}{\rho_{\text{por asentamiento}}} \right) \quad (2)$$

Donde,

$\rho_{\text{por asentamiento}}$ = densidad de asentamiento = masa / volumen final.

ρ_{aparente} = densidad aparente = masa / volumen inicial.

- **Índice de Hausner**

$$\text{Índice de Hausner} = \left(\frac{\rho_{\text{por asentamiento}}}{\rho_{\text{aparente}}} \right) \quad (3)$$

Donde,

ρ por asentamiento= densidad de asentamiento= masa/ volumen final.

ρ aparente= densidad aparente= masa/ volumen inicial.

Tabla 7

Escala de Fluides

Índice de Hausner	de	Fluides	Índice de Comprensibilidad (%)
1,00-1,11		Excelente	< 10
1,12-1,18		Buena	11-15
1,19-1,25		Adecuada	16-20
1,26-1,34		Aceptable	21-25
1,35-1,45		Pobre	26-31
1,46-1,59		Muy pobre	32-37
> 1,60		Extremadamente pobre	>38

Nota. Parámetros establecidos por la Farmacopea de Estados Unidos para la determinación de la escala de fluides de los polvos. Fuente: The United States Pharmacopeial Convention (2007).

2.2.2. Verificación de los parámetros fisicoquímicos y biológicos de calidad de las cápsulas de gelatina duras formuladas con los microencapsulados de carotenoides

2.2.2.1. Análisis de la capacidad antioxidante de los carotenoides mediante el método de DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo)

Proestos et al., (2013), destacan que, el método de DPPH tiene la capacidad para evaluar los compuestos que actúan como eliminadores o proveedores de hidrógeno, además señala que dicho compuesto se presenta en forma cristalina y un color oscuro. Cabe indicar que, la solución que contiene los radicales libres DPPH-H exhiben una tonalidad púrpura oscuro; sin embargo, cuando se eliminan o reducen estos radicales, la solución experimentada genera un cambio de color a amarillo claro (**Baliyan et al., 2022**).

Para determinar la actividad antioxidante de los carotenoides, se empleó DPPH (2,2-difenil-1-picrihidrazil) utilizando una placa de 96 pocillos. En cada pocillo se colocó el blanco, control y las muestras diluidas. Las muestras se incubaron y agitaron a temperatura ambiente durante 40 minutos y 60 segundos. Posteriormente la placa se midió con una absorbancia a 515 nm; es importante mencionar que, para la curva de calibración se utilizó soluciones estándar de Trolox entre 50 a 500 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Blanco: se utilizó 180 μL de metanol-agua y 20 μL de agua destilada.

Control: se añadió 180 μL de DPPH y 20 μL de agua destilada.

Muestra: se colocó 180 μL de DPPH y 20 μL de extracto.

(**Bobo-García et al., 2015**).

$$\% \text{ Inhibición DPPH} = \left[1 - \left(\frac{A_{\text{muestra}} - A_{\text{blanco}}}{A_{\text{control}} - A_{\text{blanco}}} \right) \right] * 100 \quad (4)$$

Donde,

A_{muestra} = absorbancia de la muestra.

A_{blanco} = absorbancia del blanco.

A_{control} = absorbancia del control.

2.2.2.1. Inspección visual del aspecto de las cápsulas para evaluar su calidad

Durante la evaluación de los parámetros calidad de las cápsulas se analizaron diferentes caracteres externos como: cápsulas limpias, firmeza, ablandamiento, hinchazón y que se encuentren bien cerradas (**Guillermina y Quiroga, 2013**). Es importante mencionar que, esta prueba determinó si existe algún cambio físico indeseable como apelmazamiento y formación de cristales (**Owusu et al., 2021**).

2.2.2.2. Cuantificación del peso de las cápsulas

En la evaluación de la uniformidad del peso, se llevó a cabo la prueba pesando individualmente alrededor de 20 unidades o la totalidad de las cápsulas; es importante destacar que el peso teórico para cada cápsula se encontró dentro de los límites teóricos del 90 % al 110 % (**NPRA, 2022; PharmaState Academy, 2023**). Además, durante esta prueba, se estableció que el contenido neto individual no debe exceder el 10 %, mientras que el contenido neto promedio no debe superar el 25 % (**The United States Pharmacopeial Convention, 2007**).

2.2.2.3. Estimación del tiempo de desintegración de las cápsulas

En el análisis del tiempo de desintegración de las cápsulas de gelatina dura, se utilizaron 18 cápsulas en soluciones amortiguadoras, específicamente buffer de acetato 0,05 M. Esta solución se preparó mezclando 1,66 mL de ácido acético glacial y 2,99 g de acetato de sodio trihidrato con agua, obteniendo así 1000 mL de una solución con un pH de $4,50 \pm 0,05$ a 37°C. Las cápsulas fueron sometidas a 20 rpm y se tomó el tiempo de desintegración, cumpliendo con el límite de 45 minutos establecidos (**Pharmacopoeia oht the Eurasian Economic Union, 2020**).

2.2.3. Determinación del período de vida útil de las cápsulas elaboradas a partir de los microencapsulados de carotenoides extraídos de la cáscara de tomate de árbol

2.2.3.1. Condiciones de almacenamiento de las cápsulas de gelatina dura

En el almacenamiento de las cápsulas de gelatina dura, se emplearon envases de vidrio con tapas de propileno blanco, dichos envases contienen una detallada descripción sobre las condiciones de almacenamiento, administración y descripción de los ingredientes utilizados para el producto farmacéutico (**Jezerka et al., 2022; Wheaton, 2017**). Es importante mencionar que los envases de vidrio ámbar contenían aproximadamente de 40 a 50 cápsulas, ofreciendo impermeabilidad y resistencia a la luz.

A lo largo de un período de 3 meses (0, 1, 2 y 3), se realizó un monitoreo constante de la temperatura de almacenamiento de las cápsulas envasados en frascos de vidrio. Este control se realizó, debido a que la temperatura puede contribuir a la inestabilidad física del ingrediente activo con los excipientes provocando aglomeración, modificación de las propiedades, entre otros (**Bensley, 2008; Wall et al., 2023**). Es importante mencionar que

los envases fueron ubicados en estantes de los laboratorios de Investigación de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología.

2.2.3.2. Evaluación del tiempo de vida útil de las cápsulas elaboradas con los microencapsulados de carotenoides

En el estudio de estabilidad, las pruebas fisicoquímicas y biológicas se llevaron a cabo durante un período de 3 meses (0, 1, 2 y 3), además se empleó tres tipos de lotes con el principio activo (**European Medicines Agency, 2003**). En el análisis estadístico de la actividad antioxidante, la cuantificación del peso y el tiempo de desintegración de las cápsulas, se aplicó un análisis de varianza ANOVA y se generaron gráficas de comparaciones de medias mediante el programa Statgraphics. Asimismo, para el pronóstico de la vida útil de las cápsulas contenidas de carotenoides extraídos de la cáscara de tomate de árbol, se utilizó el programa estadístico de Minitab Statistical Software versión 17.

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Análisis y discusión de los resultados

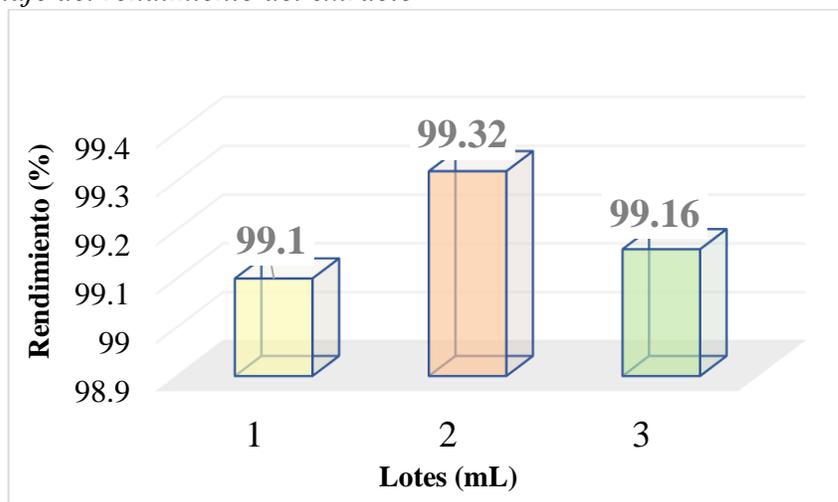
3.1.1. Formulación de tres lotes de cápsulas duras de gelatina empleando como ingrediente activo los microencapsulados de carotenoides

En la formulación de los tres lotes de cápsulas, se utilizó 1.360,77 g cáscaras de tomate de árbol. Según **Abdul Mutalib et al. (2017)**, afirman que, el contenido de humedad del fruto es de 79,2 a 98,3 %, por lo que, el contenido final de cáscara disminuyó a 272,15 g de material vegetal.

En el proceso de extracción de los carotenoides se empleó la técnica de extracción con solventes, utilizando etanol al 96 % a una temperatura de 50 °C en un período de 30 minutos. Durante este procedimiento, se lograron obtener rendimientos porcentuales en cada lote de la matriz. Los resultados específicos de estos rendimientos se detallan en la **Figura 3**, ofreciendo una representación visual que ilustra la eficiencia del proceso.

Figura 3

Porcentaje del rendimiento del extracto



Nota. Porcentaje de rendimientos finales de la extracción con etanol al 96 % de las cáscaras de tomate de árbol.

Los investigadores, **Saini y Keum (2018)**, destacan que, en la extracción de carotenoides se emplean solventes polares, entre los cuales se incluyen la acetona, el acetato de etilo y el etanol. En particular, el etanol es reconocido por su naturaleza polar y desempeña un papel crucial pues difícilmente solubiliza a los carotenoides, debido a su lipofilidad (**Luengo et al., 2014**). En estudios realizados por **Poojary et al. (2016)**, se determinó que el etanol es el solvente más adecuado para la recuperación de carotenoides totales de matrices vegetales.

Es importante destacar que, el volumen final de la extracción experimentó una reducción significativa. **Rizki et al (2022)**, afirman que dicho cambio se atribuye a la volatilidad de ciertos compuestos y a la evaporación del solvente, fenómenos que se intensifican en condiciones de temperaturas elevadas.

En investigaciones realizadas por **Uchegbu et al. (2022)**, se identificó un rendimiento óptimo de extracción de los carotenoides alcanzando el 82,35 % a una temperatura de 36 °C y un tiempo de 20 min. En contraste con los resultados obtenidos, que alcanzan un impresionante 99 % de eficiencia. **Carneiro et al. (2023)**, sostienen que, la variabilidad en la eficiencia de la extracción de los carotenoides puede estar influenciada por factores como: el tiempo de extracción, el disolvente y la temperatura. **Gan et al. (2022)**, afirman que, la prolongación del tiempo de extracción se vincula directamente con la obtención de rendimientos superiores en el proceso de extracción.

En la **Tabla 8** se obtuvieron los valores de la cuantificación de los carotenoides de los tres lotes. Según **Diep et al. (2020)**, en la determinación de la concentración de carotenoides en los tamarillos de Amber y Mulligan específicamente en las cáscaras se obtienen entre 0,4 a 0,5 mg/L. De igual forma, el estudio realizado por **Pazmiño et al. (2023)**, se observó un valor cercano a 0,55 mg/L, lo cual indica que los resultados son similares.

Tabla 8

Cuantificación de los carotenoides en tres lotes

Lote	Cuantificación (mg/L)
1	0,5002 ± 0,09
2	0,4056 ± 0,03
3	0,4702 ± 0,07

Nota. Datos obtenidos en la cuantificación de la extracción de los carotenoides de la cáscara de tomate de árbol a 472 nm.

En relación con a la longitud de onda, **Rodríguez-Amaya (2001)**, destaca que, la mayoría de los carotenoides presentan hasta tres longitudes de ondas para cada disolvente, en este caso los carotenoides disueltos en etanol se han identificado longitudes de ondas de 446, 472 y 503 nm (**Gamorra, 2012**). En esta investigación se utilizó la longitud de onda de

472 nm. **Hornero-Méndez y Minguéz-Mosquera (2001)**, indican que, en esta longitud de onda existe mayor concentración de carotenoides, por lo que, se utiliza para compuestos o pigmentos que presentan tonalidades amarillas o anaranjadas, logrando así una mayor especificidad en la medición. Es relevante mencionar que, a esta longitud de onda, se identificaron carotenoides como: la capsantina, el licopeno, la neoxantina y la violaxantina (**Biehler et al., 2010**).

Asimismo, los factores ambientales como: luz, temperatura, salinidad, carbono y otros, desempeñan un papel crucial en generar mayor cantidad de α -tocoferol, β -caroteno, vitamina C y otros compuestos bioactivos, un claro ejemplo es la influencia de las bajas temperaturas, debido a que, tienen un impacto positivo en las cosechas al favorecer en la acumulación de carotenoides en los tomates y de antocianinas en las manzanas (**Poiroux-Gonord et al., 2010**).

En el proceso de microencapsulación implica la creación de una película biopolimérica que envuelve al ingrediente activo, **Karaaslan et al. (2021)**, destacan que, tanto la maltodextrina como la goma arábiga desempeñan un papel crucial como materiales de recubrimiento ampliamente utilizados en la industria alimentaria.

La maltodextrina actúa como un protector de los compuestos bioactivos frente a la descomposición térmica y la goma arábiga es responsable de extender la vida útil de las frutas y verduras (**Nguyen et al., 2022**). **Patel y Goyal (2015)**, mencionan que, el material encapsulante debe poseer diferentes propiedades, tales como: buena solubilidad, capacidad de formar la película, baja viscosidad y propiedades de emulsificación. De manera similar, **Yarlina et al. (2023)**, recomienda la utilización de ambos polímeros, la goma arábiga y la maltodextrina, debido a que esta última carece de una capacidad emulsionante elevada.

La eficiencia de la microencapsulación tuvo valores superiores al 90% en cada lote como se indica en la **Tabla 9**, dando lugar a una elevada formación de la capa protectora y asegurando una liberación controlada de los ingredientes activos, de igual forma enmascara el sabor amargo y el olor (**Mehta, et al., 2022**). Un estudio realizado de la encapsulación de licopeno con temperaturas de 170 a 210 °C disminuye la eficiencia del microencapsulado, pues al tener altas temperaturas pueden romper la formación de la película que recubre al ingrediente activo teniendo como efecto la disminución a la eficiencia de la encapsulación (**Shu et al., 2006; Thangavel y Amuthaselvi, 2019**).

Tabla 9

Eficiencia del proceso de microencapsulación

Lote	Eficiencia (%)
1	94,16 ± 0,02
2	92,71 ± 1,16
3	93,59 ± 2,04

Nota. Valores obtenidos en la eficiencia del microencapsulados de la película de los polímeros y el extracto del carotenoide.

Los resultados de la fluidez de los polvos se presentan en la **Tabla 10**, en la cual se evidencia una alta fluidez en la formulación farmacéutica. Dichos resultados destacan una notable facilidad en el movimiento de los polvos, tal como se refleja en los índices de Hausner y Carr, previamente descritas en la Tabla 6. **Gan et al. (2020)**, el polvo al ser más fluido será más fácil de distribuirlo de forma uniforme y firme, dando lugar a productos de alta calidad.

Tabla 10*Índices de Fluidez de la formulación para el llenado de las cápsulas*

Formulación	Peso	V inicial	V final	ρ	ρ	Índice de	Índice de
	(g)	(mL)	(mL)	asentamiento	aparente	Carr (%)	Hausner
	50	160	128	0,39	0,31	20,00	1,25
	25	76	61	0,41	0,33	19,74	1,25

Nota. Las cifras obtenidas consisten a la formulación del microencapsulado junto a los excipientes. Cabe indicar que, para determinar la fluidez de los polvos se varió la cantidad del peso (g).

Pazmiño (2022), afirma que, en la combinación de sodio de almidón glicolato, celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal para las cápsulas fue óptima, debido a los ideales resultados presentados en la prueba de peso y tiempo de desintegración. Asimismo, es crucial seguir un orden específico durante el proceso de combinación de las cápsulas, comenzando por la incorporación del ingrediente activo, seguido de la adición de dispersantes, prelubricación, lubricación y finalizando con la compresión (**Taneja et al., 2020**). Este método secuencial se implementa con el propósito de mejorar la homogeneidad de la mezcla de la formulación, con el objetivo de garantizar un control efectivo sobre la uniformidad del contenido de las cápsulas (**Saharan et al., 2008**).

3.1.2. Verificación de los parámetros fisicoquímicos y biológicos de calidad de las cápsulas de gelatina duras formuladas con los microencapsulados de carotenoides.

El método de 2,2 – difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) se caracteriza por ser una técnica rápida, fácil y sobre todo asequible, la cual permite evaluar las propiedades de extracto, pues dicho método está asociado en la eliminación de un radical libre (**Baliyan et al., 2022**).

En la **Tabla 11** se indican los datos recopilados durante los 3 meses de evaluación del ensayo DPPH. Se realizó una curva estándar de Trolox teniendo una ecuación de la recta de $y = 0,1616x + 8,589$ y un coeficiente de correlación de $R^2 = 0,996$ (**Anexo 10**). Los resultados revelan que, con el transcurso del tiempo, los carotenoides presentan actividad antioxidante tanto en el extracto con etanol, los microencapsulados junto a los polímeros y el ingrediente activo en conjunto con los excipientes. No obstante, es importante destacar que la actividad antioxidante perdura por un período más prolongado en el encapsulado junto a los polímeros.

Tabla 11

Actividad antioxidante del extracto, microencapsulado y la formulación de la cápsula de carotenoides

Mes	Extracto % AA	Mc % AA	Formulación % AA	Extracto (<i>umol TE/L</i>)	Mc (<i>umol TE/L</i>)	Formulación (<i>umol TE/L</i>)
0	88,29 ± 1,27	28,54 ± 3,81	32,98 ± 7,30	493,22 ± 7,85	123,46 ± 25,56	150,94 ± 4,51
1	85,34 ± 0,86	26,86 ± 4,82	21,08 ± 12,3	474,94 ± 5,35	113,07 ± 29,80	77,29 ± 6,10
2	81,13 ± 0,98	26,60 ± 3,46	18,85 ± 7,91	448,10 ± 9,29	111,44 ± 21,42	63,52 ± 2,93
3	79,87 ± 2,54	26,27 ± 2,31	16,35 ± 1,09	441,09 ± 15,7	109,40 ± 14,29	48,04 ± 6,77

Nota. Los datos recolectados fueron del extracto, microencapsulado y formulación de los carotenoides obtenidos de la cáscara de tomate de árbol a 515 nm utilizando el reactivo DPPH. La abreviatura Mc, indica a los microencapsulado de los carotenoides, (%) AA

porcentaje de actividad antioxidante y $\mu\text{molTE/L}$ es la concentración del Trolox equivalente.

Los resultados obtenidos en la **Tabla 11** fueron superiores en comparación al estudio de **Rito et al. (2023)**, exhibiendo un porcentaje de inhibición del 79.30 % del extracto etanólico del tomate de árbol, esta variación puede darse por el almacenamiento y la madurez del fruto. Un estudio llevado a cabo por **Urbina et al. (2020)**, encontraron valores comparables de la actividad antioxidante para el microencapsulado de carotenoides, aproximadamente del 21,73 %, siendo valores similares a los reportados en este estudio (**Tabla 11**). En el porcentaje de la formulación se obtuvo un valor de 32,98 %, sin embargo, dichos resultados se compararon con otros medicamentos, pues no existen fármacos que realicen la actividad antioxidante con carotenoides. **Dar et al. (2017)**, sintetizan que, el porcentaje de la actividad antioxidante fue del 27,50 % obtenidos del fármaco de crocina dando como resultado que los antioxidantes naturales generan productos más estables por la donación de electrones.

Rutz et al. (2016), sostienen que, la microencapsulación de los carotenoides desempeña un papel crucial al proteger y preservar su estabilidad a lo largo del tiempo. El análisis del extracto obtenido del limón rico en compuestos fenólicos indicó que la técnica de encapsulación mejora significativamente la actividad antioxidante, debido a que atribuye a su capacidad para prolongar su disponibilidad; sin embargo, a pesar de la prolongación la actividad antioxidante resultó ser mayor en el extracto no encapsulado en comparación con los compuestos encapsulados (**Shaygannia et al., 2021**).

La inspección visual de las cápsulas se realiza de gran o pequeña escala, a fin de determinar la apariencia física de las secciones cilíndricas evitando el agrietamiento, la decoloración, la hinchazón y otras propiedades (**Hadi et al., 2013; Sensum, 2020**). La prueba de inspección visual se realizó identificando diferentes parámetros como: firmeza,

ablandamiento, hinchazón, bien cerradas y limpias, lo cual indica que no existe cambios durante los tres meses analizados. **Siddique et al. (2010)**, aducen que, durante un análisis de 6 meses de las cápsulas que contienen tartrato de metoprolol no se indicó cambios en la apariencia física generando una vida útil mínima de 2 años.

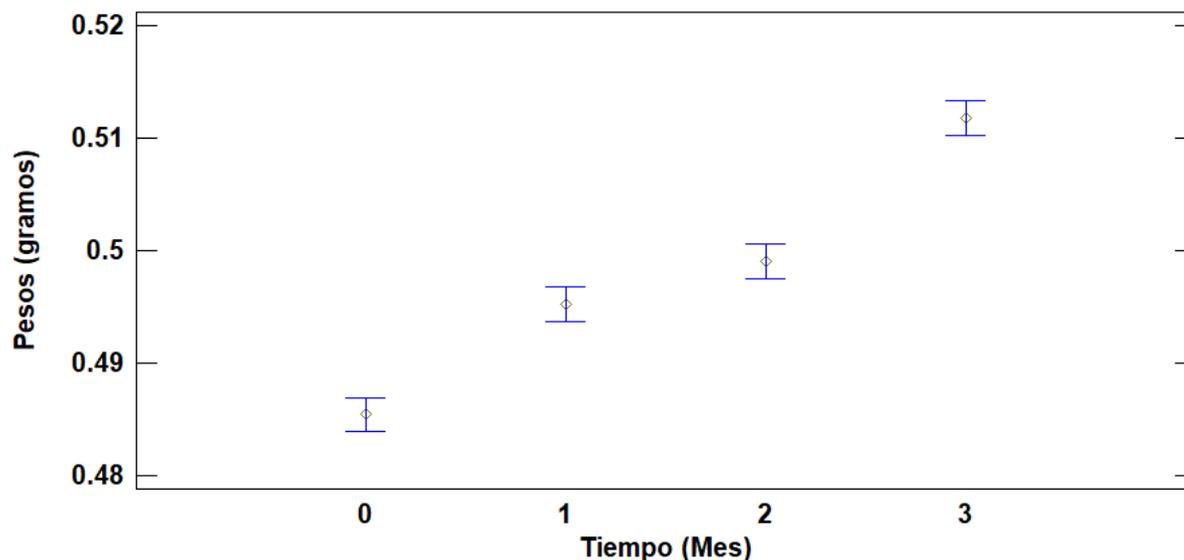
Según **Zaid et al. (2013)**, corroboran que, la prueba de control de peso de las cápsulas es necesario a fin de garantizar a los pacientes las dosis adecuadas para sus tratamientos, debido a que al tener concentraciones menores de la forma farmacéutica puede ocasionar reducción en los efectos secundarios, asimismo reducen los costos del medicamento.

En la **Figura 4** se observa el aumento del peso de las cápsulas por el tiempo, dando como resultado un valor de p-value menor de 0,01 y una razón-F de 97,49, lo cual indica que existen diferencias significativas entre el paso del tiempo de las cápsulas. En otras palabras, en el mes 1 existe un coeficiente de variación de 1,50 %, en el mes 2 fue de 1,05 % mientras que en el mes 3 fue de 1,70 % (**Anexo 4 y 5**). Cabe indicar que, las cápsulas no sobrepasaron del 10% del contenido neto individual y en contenido neto promedio no sobrepasaron del 25%, lo cual indica que están dentro de los parámetros (**Anexo 12**).

Figura 4

Comparación de medias de cuantificación del peso de las cápsulas

Medias y 95.0% de Fisher LSD



Nota. Determinación de la cuantificación del peso vs Tiempo, teniendo como resultado que en el mes cero al mes tres existe un elevado incremento de peso de cada cápsula.

En la variabilidad del peso de las cápsulas, los factores cruciales que afectan negativamente en los productos farmacéuticos de formas sólidas son: la humedad a la que se encuentran expuestos durante el almacenamiento y la inestabilidad química (**Bjerknes et al., 2017; Chun, 2022**). **Islam et al. (2008)**, destacan que, la absorción de la humedad en la superficie de los fármacos no solo desencadena procesos como: descomposición, aglomeración, oxidación y disolución de los fármacos, sino que también impacta de manera significativa en la estabilidad y vida útil del producto final.

En un estudio sobre tabletas de levotiroxina, indicó una variación en el peso durante el período de 90 días la cual se atribuye a la absorción de la humedad. Cabe indicar que, el aparente aumento de peso no solo se encuentra vinculado a la presencia de la humedad,

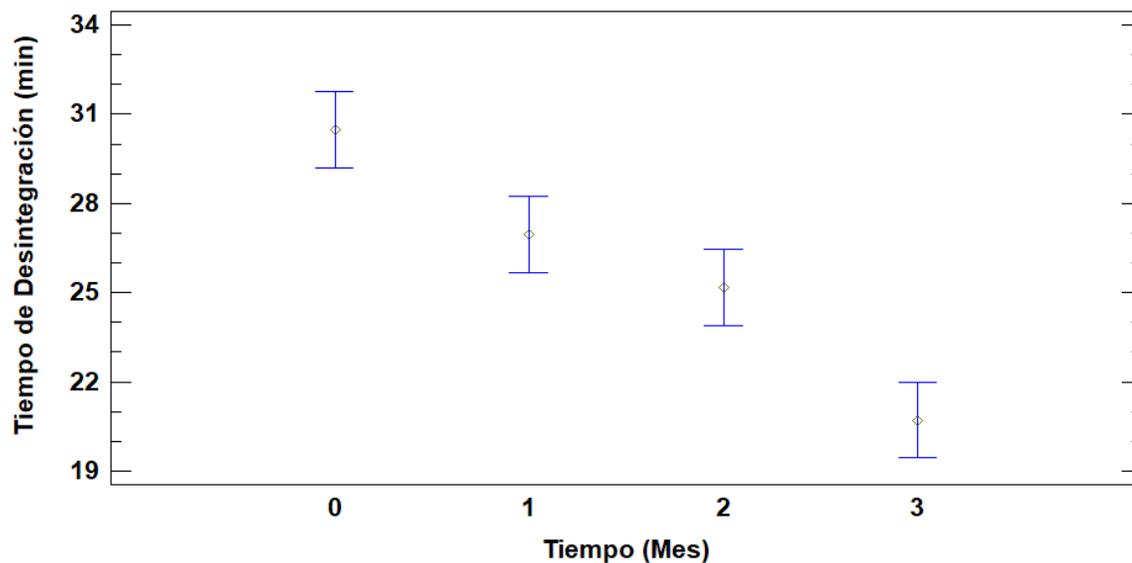
sino también a la calidad del producto y, por consiguiente, al incremento en el tiempo de desintegración, en el caso de tabletas la humedad provoca una mayor dureza, por ende, el tiempo de desintegración es mayor (**Chun, 2022**).

Referente al tiempo de desintegración de las cápsulas aseguran la liberación inmediata, la calidad del fármaco, una toxicidad reducida y la eficiencia terapéutica (**Floryanzia et al., 2022**). Es importante mencionar que, la desintegración de la cápsula al ser ingerida debe garantizar una disolución y una disponibilidad, además su mecanismo de acción se basa en la hinchazón por el agua, seguida de una hidratación en la matriz con el objetivo de romper y desprender todos los fragmentos de la cápsula (**Berardi et al., 2021**).

De acuerdo con la **Figura 5** se determinó que, con pasar del tiempo las cápsulas se desintegran más rápido a comparación con el mes 0. Cabe indicar que el p-value fue $< 0,05$ dando como resultado que existen diferencias entre el tiempo de desintegración de las cápsulas y el tiempo, además se tiene una razón-F de 20,06. En el mes 0 existe un coeficiente de variación de 12,50 %, pero en los últimos meses el tiempo disminuyó notablemente (**Anexo 7 y 8**).

Figura 5

Comparación de medias del tiempo de desintegración de las cápsulas
Medias y 95.0% de Fisher LSD



Nota. Análisis del Tiempo de desintegración de las cápsulas vs Tiempo, teniendo como resultado que en el mes cero al mes tres existe una disminución elevada en la disolución.

Potharaju (2012), sostiene que, el tiempo de desintegración puede ocasionar problemas a causa de la acumulación del ingrediente activo, es decir cuando se forman polvos en compactos sólidos tienden a disminuir la velocidad de desintegración y disolución de dichos compuestos. Otro factor que podría ser responsable en la disminución del tiempo de desintegración es la humedad, debido a que tiene la capacidad de infiltrarse en las cápsulas, ablandándolas en el proceso (**Marais et al., 2003**). Además, es importante tener en cuenta que, la presencia del excipiente de estearato de magnesio en la cápsula contribuye a reducir la velocidad de desintegración (**Calahan et al., 2021**).

Badgujar y Mundada (2011), afirman que, los polímeros naturales empleados en la formulación como la maltodextrina afecta la integridad, resistencia de tabletas y el tiempo

de desintegración es más corto. En contraste, **Subhash et al. (2022)**, sostienen que, la goma arábica presenta niveles elevados de contenido de humedad y ha demostrado ser versátil en su aplicación como un excipiente de relleno, desintegrante, aglutinante, entre otras.

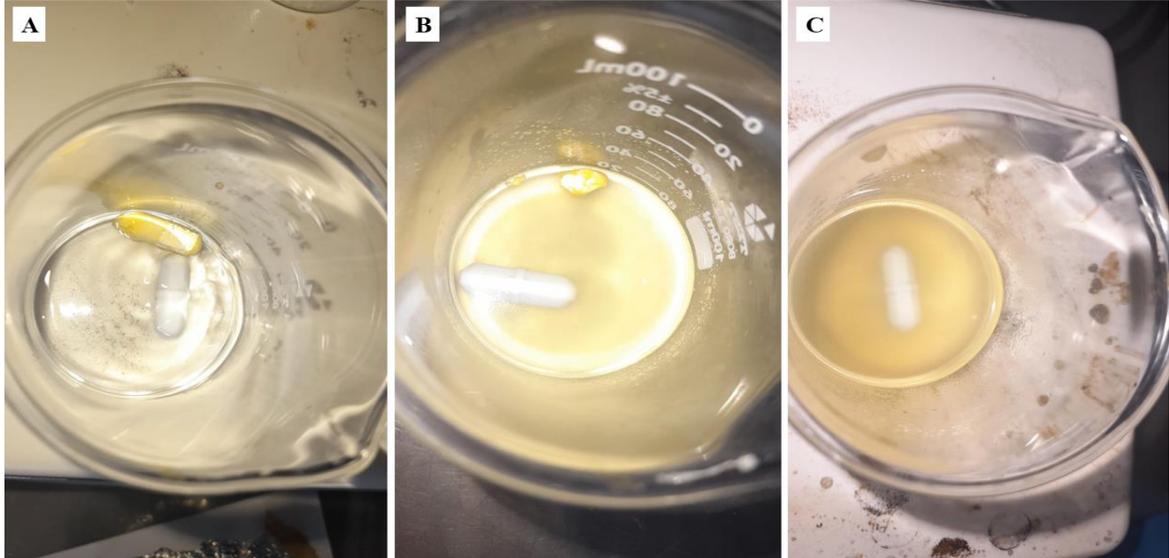
Es importante señalar que los cambios en el tiempo de desintegración de las cápsulas pueden estar asociados con interacciones químicas, un claro ejemplo es las cápsulas de hidroclorotiazida la cual presenta una disminución del tiempo de desintegración, debido a que existe una reticulación de la cubierta provocando una ruptura de la cápsula, como consecuencia afecta al rendimiento del producto (**Maclean et al., 2023; Meyer et al., 2000**).

Según **Al-Gousous y Langguth (2015)**, la prueba de desintegración desempeña un papel fundamental como herramienta de control de calidad asegurando la eficacia y la seguridad de los productos farmacéuticos. Asimismo, se destaca como un parámetro crítico para determinar la liberación del medicamento en los sitios específicos del tracto intestinal (**Rana et al., 2017**).

Los buffers son un claro ejemplo de jugo gástrico artificial, con el fin de determinar el tiempo en el que se demorará las cápsulas en desintegrarse. A continuación, en la **Figura 6** se indica la desintegración de las cápsulas que contienen carotenoides en un solvente de buffer de acetato (**Mohamed et al., 2011**). Según **Chen et al. (2019)**, mantienen que, el buffer de acetato es uno de los tampones más empleados en la liberación de fármacos pues poseen un pH de 4,5, en comparación al tampón fosfato con un pH de 6,8.

Figura 6

Proceso de la desintegración de las cápsulas



Nota. Desintegración de la cápsula en buffer de acetato. A) Inicio de la desintegración de la cápsula a 37 °C. B) La cápsula se disociada alrededor del 80% a 200 rpm. C) Cápsula disgregada por completo.

Las cápsulas de gelatina dura mantienen su integridad a temperaturas por debajo de los 30 °C, y el proceso de descomposición inicia aproximadamente a los 5 minutos después de la ingestión (Chiwele et al., 2000; Liu et al., 2022; Nezhad Mohseni et al., 2022). Pudjastuti et al. (2020), la liberación completa de la cápsula dura de gelatina ocurre aproximadamente entre los 20 y 30 minutos, un punto crucial a destacar es la resistencia de la cápsula a los ácidos gástricos, lo que asegura su llegada al intestino delgado.

3.1.3. Determinación del período de vida útil de las cápsulas elaboradas a partir de los microencapsulados de carotenoides extraídos de la cáscara de tomate de árbol.

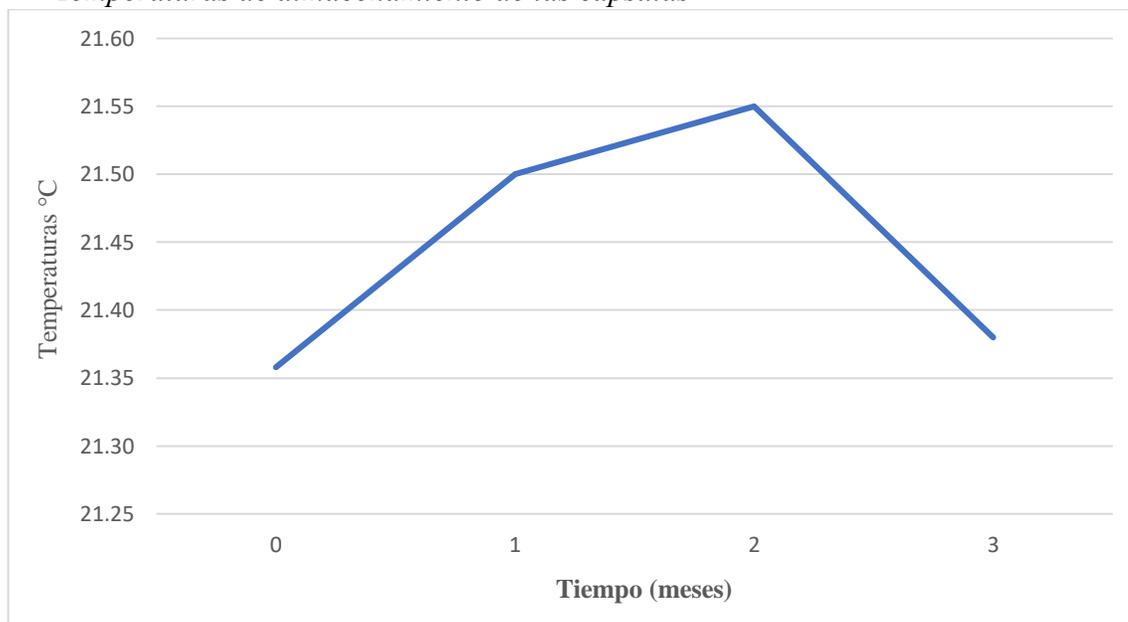
El pronóstico de la vida útil de los productos es esencial para evaluar la rentabilidad como la calidad (Steele, 2004). Según D'Souza et al. (2017), diferentes factores intrínsecos, tales como la temperatura, humedad, condiciones de almacenamiento, afectan directamente con la durabilidad de los productos.

Los recipientes y el embalaje en la calidad de los productos farmacéuticos tienen una influencia sobre los productos farmacéuticos, debido a que, mantienen un contacto directo con dichos productos (WHO, 2002). En particular, al abordar de almacenamiento de las cápsulas, se enfatiza la necesidad de preservar la integridad mediante el uso de recipientes herméticos, pues evitan la contaminación microbiana y actúa como barrera protectora frente a factores ambientales.

En la **Figura 7** se presentan los valores de la temperatura a lo largo de los 3 meses de estudio. Los datos revelan un aumento progresivo en los meses cero, uno y dos; sin embargo, en el mes tres la temperatura disminuyó. Cabe indicar que se realizó un resumen estadístico dando una temperatura inferior de 21,2 °C y una temperatura superior de 21,70 °C (**Anexo 13**).

Figura 7

Temperaturas de almacenamiento de las cápsulas



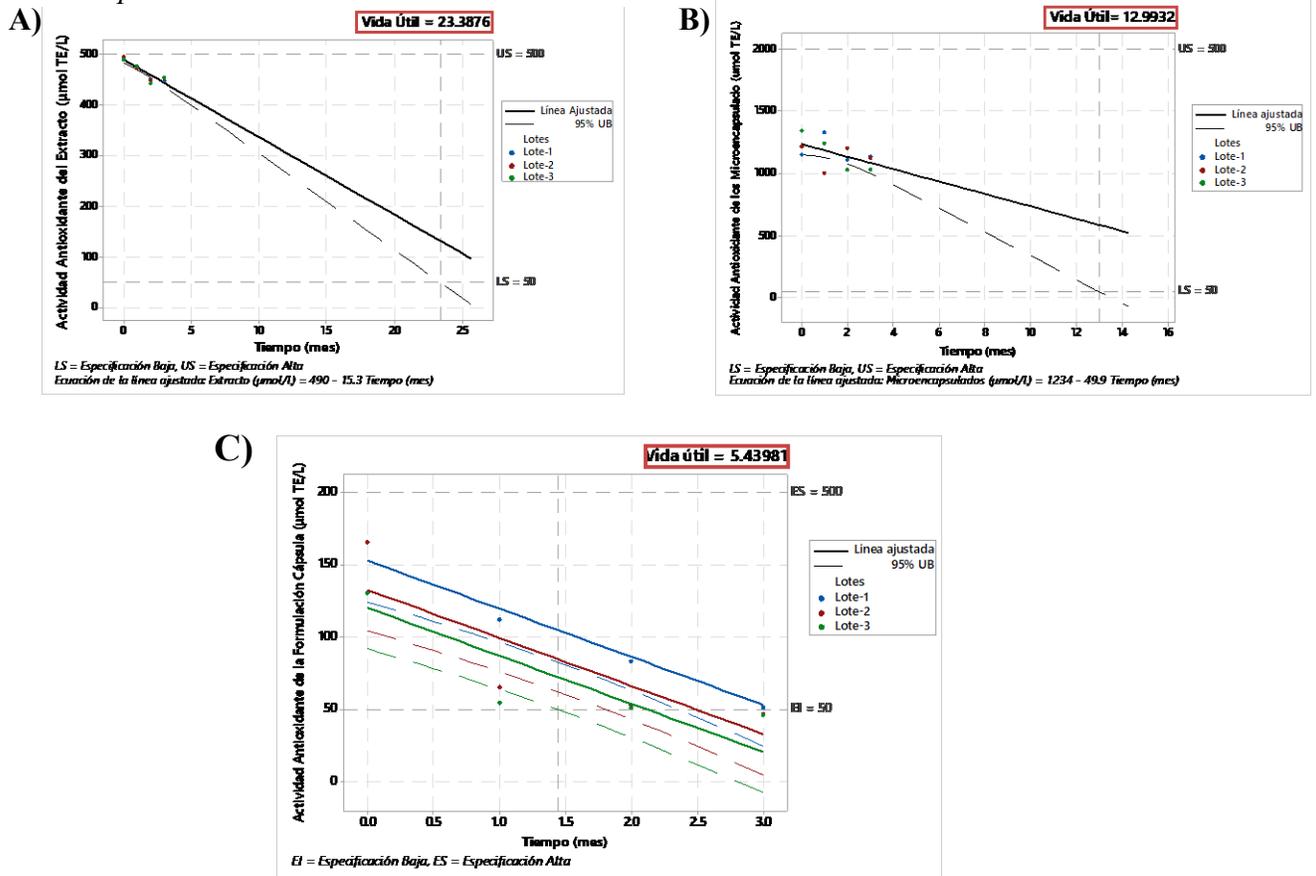
Nota. Tiempo vs Temperatura de Almacenamiento de las cápsulas durante los 3 meses analizados en los estantes de los laboratorios de Investigación de la FCIAB.

Phillips (2007), expresa que, las cápsulas de gelatina tienden a ser un material higroscópico siendo sensibles a la humedad. Aquellos medicamentos y excipientes que tienen carácter higroscópico presentan problemas en la inestabilidad, debido a que absorbe el vapor de agua atmosférico o la humedad del entorno, provocando alteraciones en el producto, la compresibilidad, la adherencia, la mezcla, y la fluidez (**Dhondale et al., 2023**).

El análisis de los pronósticos de la vida útil de los extractos de carotenoides almacenados a 4 °C que fueron extraídos de la cáscara de tomate de árbol, se indica en la **Figura 8A** dando como resultado que a los 23 meses se mantiene su actividad antioxidante.

Figura 8

Predicción de la vida útil del extracto, microencapsulación y formulación de las cápsulas



Nota. Pronóstico de la vida útil de la formulación de las cápsulas y del extracto. A) Vida útil del extracto de carotenoides en refrigeración. B) Vida útil de los microencapsulados de carotenoides. C) Vida útil de la formulación de la cápsula a temperatura ambiente.

En contraste con la **Figura 8A**, una investigación realiza por **Patel et al. (2019)**, la estabilidad de almacenamiento de los carotenoides es de 3 meses con 21 días a 5°C, mientras que a 10 °C su vida útil disminuyó a 2 meses con 27 días. **Dayarathna et al. (2023)**, subrayan que, el almacenamiento a bajas temperaturas desempeña un papel crucial pues prolonga la vida útil, esto se debe a que se reduce la actividad de los microorganismos que son capaces de provocar deterioro de los productos y reduce las tasas de respiración.

En la **Figura 8B**, se indica el pronóstico de la vida útil de la microencapsulación a temperatura ambiente destacando que se conserva su actividad a lo largo de los 12 meses con 99 días. De igual forma, en la **Figura 8C**, se obtuvieron resultados del pronóstico de la vida útil de la formulación de las cápsulas, la cual conserva su actividad durante 5 meses con 43 días. Sin embargo, **Abe-Matsumoto et al. (2018)**, alegan que, en los microencapsulados y en las formulaciones farmacéuticas los principales factores que afectan a la vida útil son: el tamaño de las partículas, el oxígeno, la luz y la humedad.

Comparando con los resultados obtenidos, en la microencapsulación no existen cambios significativos, dando lugar a una excelente vida útil de las partículas, pues su eficiencia sería de 459 días óptimos para su uso. **Šeregelj et al. (2022)**, sus investigaciones los carotenoides que fueron encapsulados por la técnica de secado por aspersión su vida media fue de 241 días a una temperatura de 21°C, en comparación con el extracto de los carotenoides, pues a las 6 semanas se redujo su vida útil. Otra investigación sobre la microencapsulación de los compuestos bioactivos como los flavonoides de la pulpa de acerola, los resultados indican que no se observan diferencias significativas durante el período de los 90 a 180 días, esto se atribuye a la eficacia de la técnica de encapsulación, cuyo propósito es prolongar la vida útil del compuesto, garantizar la estabilidad y reducir la oxidación (**Ordoñez-Santos et al., 2018; Pu et al., 2011; Saqueti et al., 2021**). En otro estudio centrado en la microencapsulación de antocianinas provenientes del fruto de chagalapol, se obtuvo una notable vida útil que abarco desde los 423 hasta los 519 días, aproximadamente 17 meses, lo cual indicó que no existe cambios físicos y se mantiene la estabilidad del compuesto bioactivo generando una utilidad importante en aplicaciones industriales (**Antonio-Gomez et al., 2021**).

En los datos obtenidos de la formulación la vida útil es baja en comparación con los microencapsulados, **Fateixa et al. (2023)**, aseveran que, el principal factor que afecta a las formulaciones es la inestabilidad química de los ingredientes farmacéuticos activos

(API) y los excipientes, pues al estar sometido a ciertas condiciones ambientales pueden sufrir degradación, oxidación, isomerización, lo que lleva cambios en la biodisponibilidad del fármaco.

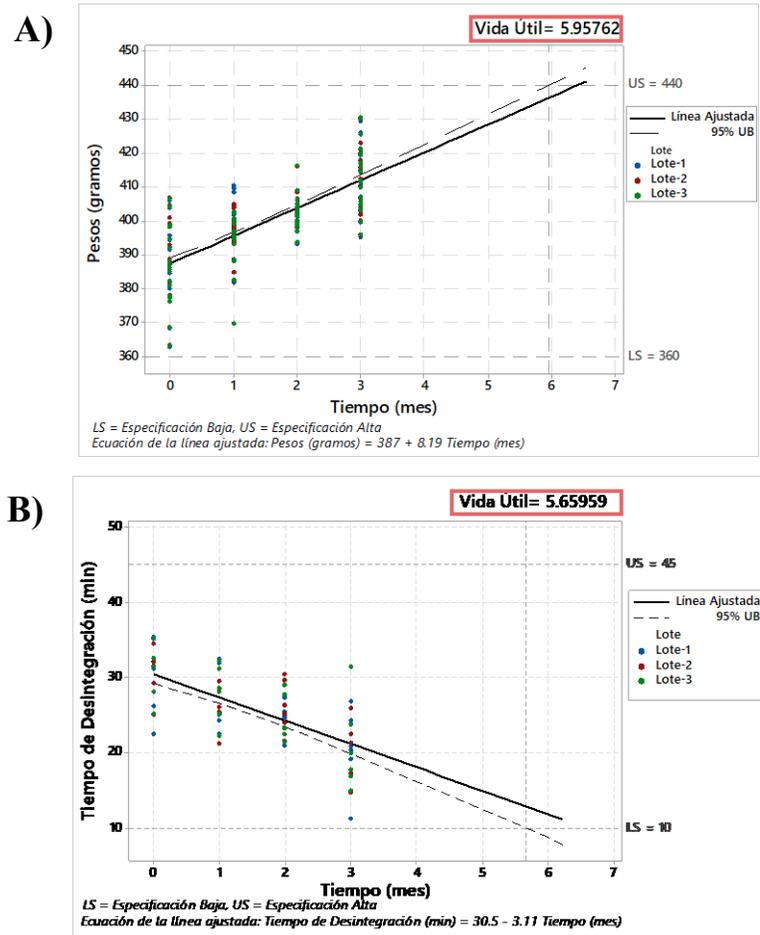
Putra et al. (2023), destacan que, el excipiente de sodio almidón glicolato presenta propiedades de absorción de humedad, lo cual provoca hinchazón y descomposición, este fenómeno repercute en la calidad de la formulación y vida útil. En comparación con otras investigaciones, **Kiron et al. (2013)**, mencionan que, la amoxicilina, cuando son almacenadas a temperatura ambiente, experimenta una disminución de la vida útil, este fenómeno se atribuye a la alta humedad, la cual provoca un deterioro del fármaco y las temperaturas altas causan reacciones de oxidación, hidrólisis, etc.

En la **Figura 9A**, se obtuvo la predicción de la vida útil del peso de las cápsulas de gelatina siendo de alrededor de 5 meses con 95 días. Mientras que, en la **Figura 9B**, se estimó la desintegración de las cápsulas de gelatina, la cual se sitúa aproximadamente de 5 meses con 65 días.

Caviglioli et al. (2000), afirman que las cápsulas de gelatina dura que contienen ácido retinoico su vida útil fueron de 678 días en una zona climática II, mientras que las que estaban en el congelador la vida útil del fármaco fue de 1.289 días, dando como resultado que al tener bajas temperaturas la vida útil se prolonga.

Figura 9

Predicción de la vida útil de las cápsulas de gelatina en la cuantificación del peso de las cápsulas y tiempo de desintegración



Nota. Pronóstico de la vida útil de los parámetros de peso y desintegración de las cápsulas
A) Vida útil de la cuantificación del peso de las cápsulas. B) Vida útil de la desintegración de las cápsulas en buffer de Acetato de Sodio.

Jaime et al. (2022), atestiguan que, el embalaje y el sistema de almacenamiento de productos farmacéuticos deben ser adecuados, debido a que, al no estar el producto protegido puede presentar problemas de humedad y gases, lo cual afecta significativamente la calidad del producto y limita su vida útil.

En el ámbito de los productos farmacéuticos terminados, el contenido de humedad emerge como un factor crítico que incide de manera negativa en la degradación química, esto se debe a que la presencia de la humedad desencadena procesos de hidrólisis o formación de hidratos, pues aumenta la degradación del API, por ende, disminuye la calidad del fármaco **(Patel et al., 2023)**.

Paralelamente, otra segunda vía de degradación de los fármacos que influye en la vida útil es la oxidación provocada por un agente oxidante como el oxígeno, es importante destacar que la oxidación es más compleja de controlar, debido a que se tiene una amplia gama de reacciones en el producto **(Gabrič et al., 2022)**. Asimismo, el tamaño de las partículas influye en la desintegración como la disolución de las cápsulas y a su vez afectan en la uniformidad de la forma de dosificación **(The United States Pharmacopeial Convention, 2007)**.

La humedad puede tener efectos negativos en los productos farmacéuticos. Para mitigar este problema, se utilizan varios excipientes con propiedades desecantes, encargados de mantener los productos en un estado seco **(Carvalho et al., 2019; Shakouri et al., 2019)**. Entre estos desecantes se encuentran el gel de sílice, el óxido de calcio, la zeolita y el almidón modificado **(Chen, 2017)**. Sin embargo, el gel de sílice es el desecante más empleado para absorber el vapor de agua, ya que proporciona una protección superior contra la humedad **(Sängerlaub et al., 2019)**. Los resultados obtenidos revelan una vida útil de 5 meses con 43 días, esta disminución se atribuye a diversos factores ambientales, especialmente la humedad, la cual provoca procesos como hidrólisis, degradación, formación de hidratos, lo cual afecta de una manera negativa a la calidad de la cápsula, subrayando la importancia de controlar los aspectos ambientales para garantizar la integridad del producto.

3.2.Verificación de hipótesis

En base a los resultados obtenidos en el estudio se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa. Estos resultados indican que la estabilidad de las cápsulas de la gelatina dura, formuladas a partir de los microencapsulados de carotenoides extraídos de las cáscaras de tomate de árbol, experimentan cambios significativos debido a los diversos factores ambientales presentes durante el almacenamiento.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. Conclusiones

- Las cápsulas de gelatina dura se evaluaron por un período de tres meses (0,1,2 y 3 meses), utilizando diversos parámetros establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos. Las pruebas incluyeron cuantificación de peso, inspección visual, tiempo de desintegración y evaluación de la actividad antioxidante, dando como resultado que existe una disminución en la estabilidad de las cápsulas, siendo la humedad ambiental identificada como el factor principal contribuyente, destacado la importancia de tener un control de las condiciones de almacenamiento a fin de preservar la calidad y eficacia del producto.
- Se formularon los tres lotes de cápsulas de gelatina, cada una conteniendo 350 mg de microencapsulado de carotenoides, 8 mg de dióxido de silicio coloidal, 22 mg de celulosa microcristalina y 20 mg de sodio de almidón glicolato, Es crucial destacar que los pesos de las cápsulas se encuentran dentro de los parámetros adecuados resultando un producto de alta calidad. En la extracción de los carotenoides, se utilizó el método de extracción con solventes, debido a que el etanol es el solvente más eficiente en la obtención de carotenoides, los resultados obtenidos revelaron rendimientos superiores al 99%, asimismo, se llevó a cabo la cuantificación de los carotenoides por lote teniendo valores entre 0,40 a 0,50 mg/L. De igual forma, se realizaron evaluaciones de los índices de fluidez, revelando un índice de Carr del 20,00 % y un índice de Huasner de 1,25 para la formulación, estos resultados indican un rango adecuado, asegurando la homogeneidad de la mezcla y garantizando un control efectivo para el contenido en cada cápsula.

- Las diversas pruebas de físicas y biológicas realizadas en las cápsulas demostraron que existen cambios significativos con el paso del tiempo, siendo la principal causa la humedad, la cual índice tanto en el peso como en el tiempo de desintegración. Otros factores críticos incluyen la oxidación y la aglomeración del ingrediente activo, los cuales generan impactos negativos en la calidad y eficiencia de las cápsulas. Referente a la actividad antioxidante, el extracto muestra valores entre 79,87 al 88,29 %, mientras que, en la formulación, esta actividad varia de 26,27 al 28,54 % dando, este contraste indica que en el proceso microencapsulación, los carotenoides mantienen su actividad antioxidante durante un período más prolongado, debido a que dicha técnica forma una película de polímeros protegiendo al ingrediente activos de los efectos externos que podrían afectarlo.
- En el pronóstico de la vida útil de las cápsulas de gelatina dura contenidas de carotenoides se proyecta un período de 5 mes con 43 días. La reducción en la duración se ve influenciada por diversos factores, entre ellos la humedad, que genera hidrólisis, formación de hidratos, degradación y aglomeración, provocando la disminución del tiempo de la vida útil de las cápsulas y afectando su calidad. Es importante indicar que, el material de las cápsulas y la goma arábica tienden a ser higroscópicos, es decir, absorben o retienen la humedad del ambiente, lo cual afecta de forma negativa al contenido de las cápsulas.

4.2. Recomendaciones

- Realizar pruebas a largo plazo y aceleradas con el objetivo de analizar las cápsulas de gelatina dura contenidas de microencapsulados de carotenoides, empleando diversas condiciones de almacenamientos como la variación de temperaturas y humedad.
- Llevar a cabo una evaluación exhaustiva para identificar el grado microbiológico presente tanto en las cápsulas de gelatina dura como en la formulación del medicamento. Este análisis abarcará la detección y cuantificación de microorganismos, asegurando la integridad microbiológica del producto final.
- Emplear diferentes excipientes tales como: gel de sílice, el óxido de calcio, la zeolita y el almidón modificado, reconocidos por sus propiedades deslizantes a fin de eliminar la humedad del fármaco y preservar la integridad.
- Se sugiere verificar la vida útil del medicamento utilizando cápsulas vegetales elaboradas con como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), debido a que es una alternativa eficaz a las cápsulas de gelatina convencionales.
- Comprobar las cápsulas de gelatina dura mediante experimentos “ex vivo” realizados en modelos animales como: perros, cerdos y monos, con el objetivo de determinar los posibles efectos secundarios del medicamento.

MATERIALES DE REFERENCIA

Referencias Bibliográficas

- Abdul Mutalib, M., Rahmat, A., Ali, F., Othman, F., y Ramasamy, R. (2017). Nutritional Compositions and Antiproliferative Activities of Different Solvent Fractions from Ethanol Extract of *Cyphomandra betacea* (Tamarillo) Fruit. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 24(5), 19–32. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.3>
- Abe-Matsumoto, L. T., Sampaio, G. R., y Bastos, D. H. M. (2018). Stability of antioxidant vitamins in commercial vitamin supplements. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54(4). <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000417700>
- Ahmad, T., Masoodi, F. A., A. Rather, S., Wani, S. M., y Gull, A. (2019). Supercritical fluid extraction: A review. *Journal of Biological and Chemical Chronicles*, 5(1), 114–122. <https://doi.org/10.33980/jbcc.2019.v05i01.019>
- Al-Gousous, J., y Langguth, P. (2015). Oral Solid Dosage Form Disintegration Testing - The Forgotten Test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(9), 2664–2675. <https://doi.org/10.1002/jps.24303>
- Aliyu, R., RLawal, A., y Sharma, G. (2020). Capsules: Types, Manufacturing, Formulation, Quality Control Tests and, Packaging and Storage-a Comprehensive Review. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*, 6(8), 93–104. <https://www.wjpls.org/download/article/54072020/1596196393.pdf>
- Allaqaband, S., Dar, A. H., Patel, U., Kumar, N., Nayik, G. A., Khan, S. A., Ansari, M. J., Alabdallah, N. M., Kumar, P., Pandey, V. K., Kovács, B., y Shaikh, A. M. (2022). Utilization of Fruit Seed-Based Bioactive Compounds for Formulating the Nutraceuticals and Functional Food: A Review. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.902554>
- Aniceto, J. P. S., Rodrigues, V. H., Portugal, I., y Silva, C. M. (2021). Valorization of Tomato Residues by Supercritical Fluid Extraction. *Processes*, 10(1), 28. <https://doi.org/10.3390/pr10010028>

- Antonio-Gomez, M., Salinas-Moreno, Y., Hernández-Rosas, F., Martínez-Bustos, F., Andrade-González, I., y Herrera-Corredor, J. (2021). Optimized Extraction, Microencapsulation, and Stability of Anthocyanins from *Ardisia compressa* K. Fruit. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 299–310. <https://doi.org/10.31883/pjfns/140404>
- ‘Aqilah, N. M. N., Rovina, K., Felicia, W. X. L., y Vonnie, J. M. (2023). A Review on the Potential Bioactive Components in Fruits and Vegetable Wastes as Value-Added Products in the Food Industry. *Molecules*, 28(6), 2631. <https://doi.org/10.3390/molecules28062631>
- Arcaya, E. (27 de marzo del 2022). *Tamarillo (Solanum betaceum)*. GardeningOn. <https://www.jardineriaon.com/en/tamarillo.html>
- Azman, M., Sabri, A. H., Anjani, Q. K., Mustaffa, M. F., y Hamid, K. A. (2022). Intestinal Absorption Study: Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery. In *Pharmaceuticals*, 15(8), MDPI. <https://doi.org/10.3390/ph15080975>
- Badgajar, B., y Mundada, A. (2011). The technologies used for developing orally disintegrating tablets: A review. *Acta Pharmaceutica*, 61(2), 117–139. <https://doi.org/10.2478/v10007-011-0020-8>
- Baliyan, S., Mukherjee, R., Priyadarshini, A., Vibhuti, A., Gupta, A., Pandey, R., y Chang, C. (2022). Determination of Antioxidants by DPPH Radical Scavenging Activity and Quantitative Phytochemical Analysis of *Ficus religiosa*. *Molecules*, 27(4), 1326. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390%2Fmolecules27041326>
- Baltrusch, K. L., Torres, M. D., Domínguez, H., y Flórez-Fernández, N. (2022). Spray-drying microencapsulation of tea extracts using green starch, alginate or carrageenan as carrier materials. *International Journal of Biological Macromolecules*, 203, 417–429. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.01.129>
- Bensley, D. (2008). *Guidance for Industry*. <https://www.fda.gov/media/69957/download>

- Berardi, A., Bisharat, L., Quodbach, J., Abdel Rahim, S., Perinelli, D. R., y Cespi, M. (2021). Advancing the understanding of the tablet disintegration phenomenon – An update on recent studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 598, 120390. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120390>
- Bhatia, S., (2016). *Natural Polymer Drug Delivery Systems Nanoparticles, Plants, and Algae*. Springer. http://ndl.ethernet.edu.et/bitstream/123456789/74401/1/2016_Book_NaturalPolymerDrugDeliverySyst.pdf
- Bhawani, A., Khan, A., y Braduddin, F., (2023). *Extraction of Natural Products from Agroindustrial Wastes*.
- Biehler, E., Mayer, F., Hoffmann, L., Krause, E., y Bohn, T. (2010). Comparison of 3 spectrophotometric methods for carotenoid determination in frequently consumed fruits and vegetables. *Journal of Food Science*, 75(1). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01417.x>
- Bjerknes, K., Helmizadeh, Z., Brustugun, J., y Smistad, G. (2017). Physical stability of moisture-sensitive tablets stored in a canister or as a unit-dose. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, 47(6), 442–448. <https://doi.org/10.1002/jppr.1306>
- Blanco, D., Antikainen, O., Rääkkönen, H., Yliruusi, J., y Juppo, A. M. (2021). Effect of colloidal silicon dioxide and moisture on powder flow properties: Predicting in-process performance using image-based analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 597. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120344>
- Bobo-García, G., Davidov-Pardo, G., Arroqui, C., Vírveda, P., Marín-Arroyo, M. R., y Navarro, M. (2015). Intra-laboratory validation of microplate methods for total phenolic content and antioxidant activity on polyphenolic extracts, and comparison with conventional spectrophotometric methods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(1), 204–209. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6706>

- Buono, S., Abdo, G., Hamity, V., Ansonnaud, G., y Ferreyra, M. (2019). *El tomate árbol de las yungas: Cultivo, potencialidades e importancia*. Ediciones INTA. <http://hdl.handle.net/20.500.12123/6132>
- Buono, S., Aguirre, C., Abdo, G., Perondi, H., y Ansonnaud, G. (2018). *Solanum betaceum (Cav)* (R. Leggiadro, M. Galván, y E. Grille, Eds.; IICA). https://www.procisur.org.uy/adjuntos/01e8c39fb854_e-arbol-PROCISUR.pdf
- Buzby, J., (24 de enero del 2022). *Food Waste and its Links to Greenhouse Gases and Climate Change*. Department of Agriculture. <https://www.usda.gov/media/blog/2022/01/24/food-waste-and-its-links-greenhouse-gases-and-climate-change#:~:text=Food%20loss%20and%20waste%20also,even%20more%20potent%20greenhouse%20gas.>
- Cabrea A. (1977). *Solanaceae* (Flora de la Provincia de Jujuy, Ed.; Ediciones INTA).
- Calahan, J. L., Paul, S., Yanez, E. G., DeNeve, D., Sun, C. C., y Munson, E. J. (2021). The impact of solid-state form, water content and surface area of magnesium stearate on lubrication efficiency, tabletability, and dissolution. *Pharmaceutical Development and Technology*, 26(2), 150–156. <https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1839763>
- Calvo-Brenes, P., y O'Hare, T. (2020). Effect of freezing and cool storage on carotenoid content and quality of zeaxanthin-biofortified and standard yellow sweet-corn (*Zea mays* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*, 86, 103353. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2019.103353>
- Capen, R., Christopher, D., Forenzo, P., Huynh-Ba, K., LeBlond, D., Liu, O., O'Neill, J., Patterson, N., Quinlan, M., Rajagopalan, R., Schwenke, J., y Stroup, W. (2018). Evaluating Current Practices in Shelf Life Estimation. *AAPS PharmSciTech*, 19(2), 668–680. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0880-4>
- Carneiro, C. R., Alhaji, A. M., da Silva, C. A. S., de Sousa, R. de C. S., Monteiro, S., y Coimbra, J. S. dos R. (2023). Potential Challenges of the Extraction of Carotenoids

- and Fatty Acids from Pequi (*Caryocar brasiliense*) Oil. *Foods*, 12(9), 1907. <https://doi.org/10.3390/foods12091907>
- Carvalho, G. R., Fernandes, R. V. de B., de Castro e Silva, P., Dessimoni, A. L. de A., Oliveira, C. R., Borges, S. V., y Botrel, D. A. (2019). Influence of modified starches as wall materials on the properties of spray-dried lemongrass oil. *Journal of Food Science and Technology*, 56(11), 4972–4981. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03969-2>
- Caviglioli, G., Parodi, B., Posocco, V., Cafaggi, S., y Bignardi, G. (2000). Stability Study of Hard Gelatin Capsules Containing Retinoic Acid. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(9), 995–1001. <https://doi.org/10.1081/DDC-100101328>
- Champagne, C. P., y Fustier, P. (2007). Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods. *Current Opinion in Biotechnology*, 18(2), 184–190. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.03.001>
- Chen, C., Du, Y., Zuo, G., Chen, F., Liu, K., y Zhang, L. (2020). Effect of storage condition on the physico-chemical properties of corn–wheat starch/zein edible bilayer films. *Royal Society Open Science*, 7(2). <https://doi.org/10.1098/rsos.191777>
- Chen, L., Yang, G., Chu, X., Gao, C., Wang, Y., Gong, W., Li, Z., Yang, Y., Yang, M., y Gao, C. (2019). Polymer distribution and mechanism conversion in multiple media of phase-separated controlled-release film-coating. *Pharmaceutics*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020080>
- Chen, Y. (2017). Packaging selection for solid oral dosage forms. In *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice: Second Edition* (pp. 637–651). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802447-8.00023-6>
- Cheng, S.-H., Khoo, H. E., Kong, K. W., Prasad, K. N., y Galanakis, C. M. (2020). Extraction of carotenoids and applications. In *Carotenoids: Properties, Processing and Applications* (pp. 259–288). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817067-0.00008-7>

- Chiwele, I., Jones, B. E., y Podczeck, F. (2000). The shell dissolution of various empty hard capsules. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 48(7), 951–956. <https://doi.org/10.1248/cpb.48.951>
- Choudhury, A., Sarma, S., Sarkar, S., Kumari, M., y Dey, B. K. (2022). Polysaccharides Obtained from Vegetables: an effective source of alternative excipient. *Journal of Pharmacopuncture*, 25(4), 317–325. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.4.317>
- Chun, J. (2022). Stability of levothyroxine tablets in blister packaging versus bottles and vials under simulated in-use conditions. *AAPS Open*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s41120-022-00062-5>
- Cory, H., Passarelli, S., Szeto, J., Tamez, M., y Mattei, J. (2018). The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems: A Mini-Review. *Frontiers in Nutrition*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00087>
- Crupi, P., Faienza, M. F., Naeem, M. Y., Corbo, F., Clodoveo, M. L., y Muraglia, M. (2023). Overview of the Potential Beneficial Effects of Carotenoids on Consumer Health and Well-Being. In *Antioxidants* (Vol. 12, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antiox12051069>
- Cunha, M., Silva, J., Siqueira, H., Carvalho, E., y Vilas Boas, E. (2021). Effects of processing and packaging on bioactive compounds of curriola jelly [*Pouteria ramiflora* (Mart.) Radlk.] during storage. *Food Science and Technology*, 41(1), 96–104. <https://doi.org/10.1590/fst.38519>
- Damayanti, J. D., Azmilia, R., Ainun, Z., Amin, N., y Nurdin, M. I. (2021). Indonesian Journal of Chemical Research Isolation of Lycopene Component from Tamarillo (*Solanum betaceum*). *J. Chem. Res*, 9(2), 99–104. <https://doi.org/10.30598//ijcr.2021.9-dam>
- Dar, R. A., Brahman, P. K., Khurana, N., Wagay, J. A., Lone, Z. A., Ganaie, M. A., y Pitre, K. S. (2017). Evaluation of antioxidant activity of crocin, podophyllotoxin and kaempferol by chemical, biochemical and electrochemical assays. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S1119–S1128. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.02.004>

- Dayarathna, N. N., Gama-Arachchige, N. S., Damunupola, J. W., Xiao, Z., Gamage, A., Merah, O., y Madhujith, T. (2023). Effect of Storage Temperature on Storage Life and Sensory Attributes of Packaged Mustard Microgreens. *Life*, *13*(2), 393. <https://doi.org/10.3390/life13020393>
- Desmarchelier, C., y Borel, P. (2017). Overview of carotenoid bioavailability determinants: From dietary factors to host genetic variations. *Trends in Food Science y Technology*, *69*, 270–280. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.03.002>
- Dhondale, M. R., Thakor, P., Nambiar, A. G., Singh, M., Agrawal, A. K., Shastri, N. R., y Kumar, D. (2023). Co-Crystallization Approach to Enhance the Stability of Moisture-Sensitive Drugs. *Pharmaceutics*, *15*(1), 189. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010189>
- Dias, A. L. B., de Aguiar, A. C., y Rostagno, M. A. (2021). Extraction of natural products using supercritical fluids and pressurized liquids assisted by ultrasound: current status and trends. In *Ultrasonics sonochemistry*, *74*, 105584. NLM (Medline). <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105584>
- Diep, T. T., Pook, C., Rush, E. C., y Yoo, M. J. Y. (2020). Quantification of carotenoids, α -tocopherol, and ascorbic acid in amber, mulligan, and laird's large cultivars of New Zealand tamarillos (*Solanum betaceum* Cav.). *Foods*, *9*(6). <https://doi.org/10.3390/foods9060769>
- Diep, T. T., Yoo, M. J. Y., y Rush, E. (2022). Tamarillo Polyphenols Encapsulated-Cubosome: Formation, Characterization, Stability during Digestion and Application in Yoghurt. *Antioxidants*, *11*(3), 520. <https://doi.org/10.3390/antiox11030520>
- Dłużewska, E., Florowska, A., Domian, E., Wojciechowska, M., y Maszewska, M. (2019). The Influence of the Agglomeration Process on Stability of Microencapsulated β -Carotene. *International Journal of Food Engineering*, *16*, 1–2. <https://doi.org/10.1515/ijfe-2018-0310>

- D'Souza, A. A., Kumari, D., y Banerjee, R. (2017). Nanocomposite biosensors for point-of-care—evaluation of food quality and safety. In *Nanobiosensors* (pp. 629–676). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804301-1.00015-1>
- Duran, M., Serrano, A., Nikulin, A., Dauvergne, J. L., Derzsi, L., y Palomo del Barrio, E. (2022). Microcapsule production by droplet microfluidics: A review from the material science approach. In *Materials and Design* (Vol. 223). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111230>
- Dutta, D., Nayak, A., y Dutta, D. (2023). Reconnoitring the Usage of Agroindustrial Waste in Carotenoid Production for Food Fortification: a Sustainable Approach to Tackle Vitamin A Deficiency. In *Food and Bioprocess Technology*, 16 (3), 467–491). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11947-022-02888-z>
- El-Sayed, A., Boraie, N., Ismail, F., El-Khordagui, E., y Khalil, S. (2007). Assessment of the pharmaceutical quality of omeprazole capsule brands in Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 13(6). <https://doi.org/10.26719/2007.13.6.1427>
- Eslami, E., Carpentieri, S., Pataro, G., y Ferrari, G. (2022). A Comprehensive Overview of Tomato Processing By-Product Valorization by Conventional Methods versus Emerging Technologies. *Foods*, 12(1), 166. <https://doi.org/10.3390/foods12010166>
- Eun, J.-B., Maruf, A., Das, P. R., y Nam, S.-H. (2020). A review of encapsulation of carotenoids using spray drying and freeze drying. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(21), 3547–3572. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1698511>
- European Medicines Agency. (2003). *ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-and-drug-products-scientific-guideline>
- FAO. (2013). *Descriptors for tree tomato (Solanum betaceum Cav.) and wild relatives*. <https://www.fao.org/plant-treaty/tools/toolbox-for-sustainable-use/details/en/c/1367932/>

- FAO. (2023). *Seeking end to loss and waste of food along production chain*.
<https://www.fao.org/in-action/seeking-end-to-loss-and-waste-of-food-along-production-chain/en/>
- Fateixa, S., Mulandeza, O., Nogueira, H. I. S., y Trindade, T. (2023). Raman imaging studies on the stability of Paracetamol tablets under different storage conditions. *Vibrational Spectroscopy*, *124*, 103488.
<https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2022.103488>
- Floryanzia, S., Ramesh, P., Mills, M., Kulkarni, S., Chen, G., Shah, P., y Lavrich, D. (2022). Disintegration testing augmented by computer Vision technology. *International Journal of Pharmaceutics*, *619*, 121668.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121668>
- Frascareli, E. C., Silva, V. M., Tonon, R. V., y Hubinger, M. D. (2012). Effect of process conditions on the microencapsulation of coffee oil by spray drying. *Food and Bioproducts Processing*, *90*(3), 413–424. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2011.12.002>
- Gabrič, A., Hodnik, Ž., y Pajk, S. (2022). Oxidation of Drugs during Drug Product Development: Problems and Solutions. *Pharmaceutics*, *14*(2), 325.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020325>
- Gamorra, W. (2012). HPLC Method Optimization and Validation for Determination of Lycopene in Tomato (*Lycopersicon esculentum*, Mill.) Fruits. *Science, Technology and Arts Research Journal*, *1*(4), 14–26. <https://doi.org/10.4314/star.v1i4.98810>
- Gan, X., Fei, G., Wang, J., Wang, Z., Lavorgna, M., y Xia, H. (2020). Powder quality and electrical conductivity of selective laser sintered polymer composite components. In *Structure and Properties of Additive Manufactured Polymer Components* (pp. 149–185). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819535-2.00006-5>
- Golonka, I., Wilk, S., y Musiał, W. (2020). The Influence of UV Radiation on the Degradation of Pharmaceutical Formulations Containing Quercetin. *Molecules*, *25*(22). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25225454>

- González-Peña, M. A., Lozada-Ramírez, J. D., y Ortega-Regules, A. E. (2021). Antioxidant activities of spray-dried carotenoids using maltodextrin-Arabic gum as wall materials. *Bulletin of the National Research Centre*, 45(1). <https://doi.org/10.1186/s42269-021-00515-z>
- Guillermina, M., y Quiroga, P. (2013). *Análisis farmacéutico* (EDULP). https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/148970/CONICET_Digital_Nro.0369f50c-4d2c-4478-af35-3875b8704225_B.pdf?sequence=5&isAllowed=y
- Hadi, M. A., Raghavendra Rao, N. G., Rao, A. S., Shiva, G., y Akram, J. W. (2013). Impact of capsules as a carrier for multiple unit drug delivery and the importance of HPMC capsules. *Research J. Pharm. and Tech*, 6(1). <https://rjptonline.org/HTMLPaper.aspx?Journal=Research%20Journal%20of%20Pharmacy%20and%20Technology;PID=2013-6-1-17>
- Hernández, B., y Martínez, C., (2022). *Current Advances for Development of Functional Foods Modulating Inflammation and Oxidative Stress* (B. , M. C. , Hernández, Ed.; Academic Press).
- Hodge, C., y Taylor, C. (2023). Vitamin A Deficiency. In *StatPearls [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567744/>
- Hornero-Méndez, D., y Minguez-Mosquera, M. I. (2001). Rapid spectrophotometric determination of red and yellow isochromic carotenoid fractions in paprika and red pepper oleoresins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(8), 3584–3588. <https://doi.org/10.1021/jf0104001>
- Hussain, A., Kausar, T., Din, A., Murtaza, M. A., Jamil, M. A., Noreen, S., Rehman, H. ur, Shabbir, H., y Ramzan, M. A. (2021). Determination of total phenolic, flavonoid, carotenoid, and mineral contents in peel, flesh, and seeds of pumpkin (*Cucurbita maxima*). *Journal of Food Processing and Preservation*, 45(6). <https://doi.org/10.1111/jfpp.15542>
- Hussain, H., Mamadalieva, N. Z., Hussain, A., Hassan, U., Rabnawaz, A., Ahmed, I., y Green, I. R. (2022). Fruit Peels: Food Waste as a Valuable Source of Bioactive

- Natural Products for Drug Discovery. In *Current Issues in Molecular Biology* (Vol. 44, Issue 5, pp. 1960–1994). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cimb44050134>
- Ibrahim, M., Krejčík, M., Havlíček, K., Petřík, S., y Eldessouki, M. (2020). Evaluation of chemical and physical properties of biodegradable gum Arabic/PVA/Ag nanofibrous membranes as a potential wrapping material. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 15. <https://doi.org/10.1177/1558925020946451>
- Imran, M., Ghorat, F., Ul-haq, I., Ur-rehman, H., Aslam, F., Heydari, M., Shariati, M. A., Okuskhanova, E., Yessimbekov, Z., Thiruvengadam, M., Hashempur, M. H., y Rebezov, M. (2020). Lycopene as a natural antioxidant used to prevent human health disorders. *Antioxidants*, 9(8), 1–27. <https://doi.org/10.3390/antiox9080706>
- Isla, M. I., Orqueda, M. E., Moreno, M. A., Torres, S., y Zampini, I. C. (2022). Solanum betaceum Fruits Waste: A Valuable Source of Bioactive Compounds to Be Used in Foods and Non-Foods Applications. In *Foods*, 11(21), MDPI. <https://doi.org/10.3390/foods11213363>
- Islam, S. M. A., Hossain, M. A., Kabir, A. N. M. H., Kabir, S., y Hossain, M. K. (2008). Study of moisture absorption by ranitidine hydrochloride: Effect of % RH, excipients, dosage forms and packing materials. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 59–65. <https://doi.org/10.3329/dujps.v7i1.1219>
- Jaber, B. A., Majeed, K. R., y Al-Hashimi, A. G. (2022). Isolation and Identification of New Strains of Bacteria Producing Carotenoids Pigments which Isolated from a Different Sources in Basrah, Iraq. *Basrah Journal of Agricultural Sciences*, 35(1), 81–93. <https://doi.org/10.37077/25200860.2022.35.1.07>
- Jafari, S., Assadpoor, E., He, Y., y Bhandari, B. (2008). Encapsulation Efficiency of Food Flavours and Oils during Spray Drying. *Drying Technology*, 26(7), 816–835. <https://doi.org/10.1080/07373930802135972>
- Jaime, S., Alves, R., y Bócoli, P. (2022). Moisture and oxygen barrier properties of glass, PET and HDPE bottles for pharmaceutical products. *Journal of Drug Delivery*

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103330>

Jana, S., Gandhi, A., y Jana, S. (2017). Nanotechnology in Bioactive Food Ingredients. In *Nanotechnology Applications in Food* (pp. 21–41). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811942-6.00002-9>

Janiszewska-Turak, E. (2017). Carotenoids microencapsulation by spray drying method and supercritical micronization. *Food Research International*, 99, 891–901. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.02.001>

Jarai, B. M., Kolewe, E. L., Stillman, Z. S., Raman, N., y Fromen, C. A. (2019). Polymeric nanoparticles. In *Nanoparticles for Biomedical Applications: Fundamental Concepts, Biological Interactions and Clinical Applications* (pp. 303–324). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816662-8.00018-7>

Jassim, N. J. (2020). Solvent extraction optimization of chlorophyll dye from conocarpus lancifolius leaves. *Journal of Engineering and Technological Sciences*, 52(1), 14–27. <https://doi.org/10.5614/j.eng.technol.sci.2020.52.1.2>

Jezerska, L., Prokes, R., Gelnar, D., y Zegzulka, J. (2022). Hard gelatine capsules: DEM supported experimental study of particle arrangement effect on properties and vibrational transport behaviour. *Powder Technology*, 405, 117525. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2022.117525>

Kalmer, R. R., Haddadan, M. M., Azizi, M., Ghanbari, M., Samandarian, D., Sadjadinia, A., Ramezanalizadeh, H., Karimi, A., y Golizadeh, M. (2023). Industrial Manufacture of Enteric Hard Capsules Using Novel Formulations Based on Hypromellose Phthalate/Gelatin and Investigation of Pantoprazole Release. *ACS Omega*. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c08290>

Kapadia, P., Newell, A. S., Cunningham, J., Roberts, M. R., y Hardy, J. G. (2022). Extraction of High-Value Chemicals from Plants for Technical and Medical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18), 10334. <https://doi.org/10.3390/ijms231810334>

- Kar, M., Chourasiya, Y., Maheshwari, R., y Tekade, R. K. (2018). Current developments in excipient science: Implication of quantitative selection of each excipient in product development. In *Basic Fundamentals of Drug Delivery* (pp. 29–83). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00002-9>
- Karaaslan, M., Şengün, F., Cansu, Ü., Başığit, B., Sağlam, H., y Karaaslan, A. (2021). Gum arabic/maltodextrin microencapsulation confers peroxidation stability and antimicrobial ability to pepper seed oil. *Food Chemistry*, 337, 127748. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127748>
- Kassim, A., Workneh, T. S., Laing, M. D., y Basdew, I. H. (2016). The effects of different pre-packaging treatments on the quality ok kumquat fruit. *CYTA - Journal of Food*, 14(4), 639–648. <https://doi.org/10.1080/19476337.2016.1190407>
- Kim, J. H., Lee, K., Jerng, U. M., y Choi, G. (2019). Global Comparison of Stability Testing Parameters and Testing Methods for Finished Herbal Products. In *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/7348929>
- Kiron, S., Shirwaikan, A., Saritha, M., Rajagopal, P., y Sreejith, K. (2013). Influence of storage conditions on shelf life of amoxicillin tablets. *Elixir Pharmacy*, 64. <https://www.researchgate.net/publication/260294450>
- Kirti, K., Amita, S., Priti, S., Mukesh Kumar, A., y Jyoti, S. (2014). Colorful World of Microbes: Carotenoids and Their Applications. *Advances in Biology*, 2014, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2014/837891>
- Kishimoto, N. (2019). Influence of Exposure to Sunlight on the Oxidative Deterioration of Extra Virgin Olive Oil during Storage in Glass Bottles. *Food Science and Technology Research*, 25(4), 539–544. <https://doi.org/10.3136/fstr.25.539>
- Lamberti, M., y Escher, F. (2007). Aluminium Foil as a Food Packaging Material in Comparison with Other Materials. *Food Reviews International*, 23(4), 407–433. <https://doi.org/10.1080/87559120701593830>

- Li, M., Guo, Q., Lin, Y., Bao, H., y Miao, S. (2023). Recent Progress in Microencapsulation of Active Peptides—Wall Material, Preparation, and Application: A Review. In *Foods* (Vol. 12, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/foods12040896>
- Linares, G., y Rojas, M. L. (2022). Ultrasound-assisted extraction of natural pigments from food processing by-products: a review. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.891462>
- Liu, X., Wu, Y., Liu, C., Chen, K., y Gregersen, H. (2022). Development of an Ingestible Expandable Capsule for Weight Loss. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(24). <https://doi.org/10.3390/ijerph192416821>
- Lo, T. C., y Baird, M. H. I. (2000). Extraction, Liquid–Liquid. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/0471238961.120917211215.a01>
- López Bermúdez, Y. N., Aldana Heredia, J. F., Sánchez-Camargo, A. del P., y Hernández-Carrión, M. (2022). Valorization Strategies for a By-Product of Organic Tomato Processing as Potential Ingredient in Functional Food Formulations. *Frontiers in Food Science and Technology*, 2. <https://doi.org/10.3389/frfst.2022.893795>
- López-Bascón, M. A., y Luque de Castro, M. D. (2020). Soxhlet Extraction. In *Liquid-Phase Extraction* (pp. 327–354). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816911-7.00011-6>
- Lourenço-Lopes, C., Carreira-Casais, A., Fraga-Corral, M., Garcia-Oliveira, P., Soria, A., Jarboui, A., Barral, M., Otero, P., Simal-Gandara, J., y A. Prieto, M. (2022). Carotenoids as natural colorful additives for the food industry. In *Natural Food Additives*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101208>
- Lozano, C., Córdoba, D., y Córdoba, M. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica*.

- Luengo, E., Álvarez, I., y Raso, J. (2014). Improving carotenoid extraction from tomato waste by pulsed electric fields. *Frontiers in Nutrition*, 1. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00012>
- Maclean, N., Khadra, I., Mann, J., Abbott, A., Mead, H., y Markl, D. (2023). Formulation-dependent stability mechanisms affecting dissolution performance of directly compressed griseofulvin tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 631, 122473. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122473>
- MAG. (2016, April 2016). *Boletín Situacional Tomate de Árbol*. Coordinación General de Información Nacional Agropecuaria. <https://fliphtml5.com/ijia/efww/basic>
- MAGAP. (2018). *La Política Agropecuaria Ecuatoriana*. <http://servicios.agricultura.gob.ec/politicas/La%20Pol%C3%ADticas%20Agropecuarias%20al%20%202025%20I%20parte.pdf>
- Mallik, J., Al Faruq, A., Begum Chowdhury, H., y Abu Monsur Dinar, M. (2013). Hard Gelatin Capsules (Two Piece)- A Unique Pharmaceutical Dosage Form - An Exhaustive Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development (An International Peer-Reviewed Journal of Pharmaceutical Research and Development)*, 1(4), 1–9. www.ajprd.com
- Maoka, T. (2020). Carotenoids as natural functional pigments. *Journal of Natural Medicines*, 74, 1–16. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>
- Marais, A., Song, M., y Melgardt, M. (2003). Effect of compression force, humidity and disintegrant concentration on the disintegration and dissolution of directly compressed furosemide tablets using croscarmellose sodium as disintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2(1), 125| – 135.
- Martin, D., Lopes, T., Correia, S., Canhoto, J., Marques, M. P. M., y Batista de Carvalho, L. A. E. (2021). Nutraceutical properties of tamarillo fruits: A vibrational study. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 252. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119501>

- McMahon, M. E., Abbott, A., Babayan, Y., Carhart, J., Chen, C. wan, Debie, E., Fu, M., Hoaglund-Hyzer, C., Lennard, A., Li, H., Mazzeo, T., McCaig, L., Pischel, S., Qiu, F., Stephens, D., Timpano, R., Webb, D., Wolfe, C., Woodlief, K., y Wu, Y. (2021). Considerations for Updates to ICH Q1 and Q5C Stability Guidelines: Embracing Current Technology and Risk Assessment Strategies. In *AAPS Journal* (Vol. 23, Issue 6). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00641-6>
- Mehta, N., Kumar, P., Verma, A. K., Umaraw, P., Kumar, Y., Malav, O. P., Sazili, A. Q., Domínguez, R., y Lorenzo, J. M. (2022). Microencapsulation as a Noble Technique for the Application of Bioactive Compounds in the Food Industry: A Comprehensive Review. *Applied Sciences*, *12*(3), 1424. <https://doi.org/10.3390/app12031424>
- Mehta, N., S, Jeyapriya., Kumar, P., Verma, A. K., Umaraw, P., Khatkar, S. K., Khatkar, A. B., Pathak, D., Kaka, U., y Sazili, A. Q. (2022). Ultrasound-assisted extraction and the encapsulation of bioactive components for food applications. *Foods*, *11*(19), 2973. <https://doi.org/10.3390/foods11192973>
- Metibemu, D. S., y Ogungbe, I. V. (2022). Carotenoids in Drug Discovery and Medicine: Pathways and Molecular Targets Implicated in Human Diseases. *Molecules*, *27*(18). <https://doi.org/10.3390/molecules27186005>
- Meyer, M., Straughn, A., Mhatre, R., Hussain, A., Shah, V., Bottom, C., y Williams, R. (2000). The effect of gelatin cross-linking on the bioequivalence of hard and soft gelatin acetaminophen capsules. *Pharmaceutical Research*, *17*, 962–966.
- Mkhari, T., Kaseke, T., y Fawole, O. A. (2023). Encapsulation of betalain-rich extract from beetroot postharvest waste using a binary blend of gum Arabic and maltodextrin to promote a food circular bioeconomy. *Frontiers in Nutrition*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1235372>
- Mohamed, S., Kandasamy, R., y Kondaguli, A. (2011). *Immediate Release Compositiosn of Acid Labile Drugs*. <https://patents.google.com/patent/US8999384B2/en>

- Nezhad Mohseni, M., Najafpour Darzi, G., Ramezani, R., y Jahani, A. (2022). A developed composite hard-gelatin capsules: delayed-release enteric properties. *Heliyon*, 8(12). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12265>
- Nguyen, T. N. P., Van, C. K., Nguyen, T. T. T., Van Tran, T., Hoang, Q. B., y Bach, L. G. (2022). Influence of spray drying parameters on the physicochemical characteristics of microencapsulated pomelo (*Citrus grandis* (L.) Osbeck) essential oil. *Food Science and Biotechnology*, 31(13), 1679–1689. <https://doi.org/10.1007/s10068-022-01161-5>
- NPRA. (2022). *Drug Registration Guidance Document (DRGD)*. <https://www.npra.gov.my/easyarticles/images/users/1153/DRGD%20January%202023/Complete-Drug-Registration-Guidance-Document-DRGD-3rd-Edition-3rd-Revision-July-2022.pdf>
- Onsaard, E., y Onsaard, W. (2019). Microencapsulated Vegetable Oil Powder. In *Microencapsulation - Processes, Technologies and Industrial Applications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85351>
- Ordoñez-Santos, L. E., Martínez-Girón, J., y Villamizar-Vargas, R. H. (2018). Encapsulation of β -carotene extracted from peach palm residues: a stability study using two spray-dried processes. *DYNA*, 85(206), 128–134. <https://doi.org/10.15446/dyna.v85n206.68089>
- Owusu, F., Asare, C., Enstie, P., Adi-Dako, O., Yeboah, G., Kumadoh, D., Tetteh-Annor, A., Amenuke, E., y Mordey, K. (2021). Formulation and In Vitro Evaluation of Oral Capsules and Suspension from the Ethanolic Extract of *Cola nitida* Seeds for the Treatment of Diarrhea. *BioMed Research International*.
- Ozkan, G., Günal-Köroğlu, D., Karadag, A., Capanoglu, E., Cardoso, S. M., Al-Omari, B., Calina, D., Sharifi-Rad, J., y Cho, W. C. (2023). A mechanistic updated overview on lycopene as potential anticancer agent. *Biomedicine y Pharmacotherapy*, 161, 114428. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114428>

- Parente, J. F., Sousa, V. I., Marques, J. F., Forte, M. A., y Tavares, C. J. (2022). Biodegradable Polymers for Microencapsulation Systems. In *Advances in Polymer Technology* (Vol. 2022). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2022/4640379>
- Pataro, G., Carullo, D., Bakar Siddique, M. A., Falcone, M., Donsi, F., y Ferrari, G. (2018). Improved extractability of carotenoids from tomato peels as side benefits of PEF treatment of tomato fruit for more energy-efficient steam-assisted peeling. *Journal of Food Engineering*, 233, 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2018.03.029>
- Patel, A. S., Kar, A., Dash, S., & Dash, S. K. (2019). Supercritical fluid extraction of β -carotene from ripe bitter melon pericarp. *Scientific Reports*, 9(1), 19266. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-55481-4>
- Patel, A., Jin, C., Handzo, B., y Kalyanaraman, R. (2023). Measurement of Moisture Content in Pharmaceutical Tablets by Handheld Near-Infrared Spectrometer: Adopting Quality by Design Approach to Analytical Method Lifecycle Management. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 229, 115381. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115381>
- Patel, S., y Goyal, A. (2015). Applications of Natural Polymer Gum Arabic: A Review. *International Journal of Food Properties*, 18(5), 986–998. <https://doi.org/10.1080/10942912.2013.809541>
- Pazmiño, N.; (2022). *Extracción y microencapsulación de licopeno extraído a partir de residuos de tomate de árbol (Solanum betaceum) y su formulación en cápsulas duras* [Universidad Técnica de Ambato]. <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/35437/1/01%20CC.AL.pdf>
- Pazmiño, P., Fernández, D., Coello-Fiallos, D., López, O., y Iraizoz, A. (2023). Microencapsulation of lycopene extracted from the agroindustrial waste of the tree tomato (*Solanum Betaceum*). *Latin American Journal of Biotechnology and Life Sciences*. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.21931/RB/2023.08.02.3>

- Peanparkdee, M., Iwamoto, S., y Yamauchi, R. (2016). Microencapsulation: A review of applications in the food and pharmaceutical industries. *Reviews in Agricultural Science*, 4(0), 56–65. <https://doi.org/10.7831/ras.4.56>
- Pellicanò, T. M., Sicari, V., Loizzo, M. R., Leporini, M., Falco, T., y Poiana, M. (2020). Optimizing the supercritical fluid extraction process of bioactive compounds from processed tomato skin by-products. *Food Science and Technology (Brazil)*, 40(3), 692–697. <https://doi.org/10.1590/fst.16619>
- Perera, C. O., y Yen, G. M. (2007). Functional Properties of Carotenoids in Human Health. *International Journal of Food Properties*, 10(2), 201–230. <https://doi.org/10.1080/10942910601045271>
- Pérez, C. (2019). *Extracción y microencapsulación de licopenos provenientes de residuos agroindustriales del tomate de árbol (Solanum betaceum)* [Tesis de Ingeniero Bioquímico, Universidad Técnica de Ambato]. <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/29416/1/BQ%20178.pdf>
- Pharmacopoeia oht the Eurasian Economic Union. (2020). *Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union*. <https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/37c/PHARMACOPOEIA-of-the-Eurasian-Economic-Union.pdf>
- PharmaState Academy. (8 de julio del 2023). *In- Process Control of Capsules*. <https://pharmastate.academy/in-process-control-of-capsules/>
- Phillips, N. (2007). *Weighing and Dispensing: Do it Right*. <https://www.pharmamanufacturing.com/production/automation-control/article/11363373/pharmaceutical-weighing-weighing-and-dispensing-do-it-right-pharmaceutical-manufacturing>
- Pillai, S. A., Chobisa, D., Urimi, D., y Ravindra, N. (2016). Pharmaceutical Glass Interactions: A Review of Possibilities. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(2), 103–111.

- Piñón-Balderrama, C. I., Leyva-Porras, C., Terán-Figueroa, Y., Espinosa-Solís, V., Álvarez-Salas, C., y Saavedra-Leos, M. Z. (2020). Encapsulation of active ingredients in food industry by spray-drying and nano spray-drying technologies. In *Processes* (Vol. 8, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/PR8080889>
- Poiroux-Gonord, F., Bidel, L. P. R., Fanciullino, A.-L., Gautier, H., Lauri-Lopez, F., y Urban, L. (2010). Health Benefits of Vitamins and Secondary Metabolites of Fruits and Vegetables and Prospects To Increase Their Concentrations by Agronomic Approaches. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(23), 12065–12082. <https://doi.org/10.1021/jf1037745>
- Poojary, M., Barba, F., Aliakbarian, B., Donsì, F., Pataro, G., Dias, D., y Juliano, P. (2016). Innovative Alternative Technologies to Extract Carotenoids from Microalgae and Seaweeds. *Marine Drugs*, 14(11), 214. <https://doi.org/10.3390/md14110214>
- Potharaju, S. (2012). *Effect of Compression Force on Agglomeration of Micronized Active Pharmaceutical Ingredients: Techniques to Prevent API Agglomeration During Compression* [University of Tennessee Health Science Center]. <https://doi.org/10.21007/etd.cghs.2012.0251>
- Potnuri, N., Aashigari, S., Goud, R. G., y Raju Potnuri, N. (2019). Stability Studies of Pharmaceutical Products. *Naga Raju Potnuri et al. World Journal of Pharmaceutical Research*, 8. <https://doi.org/10.20959/wjpr20191-13872>
- Prado, J., Veggi, P., y Meireles, M. (2013). Extraction methods for obtaining carotenoids from vegetables - review. *Current Analytical Chemistry*, 10(1), 29–66. <https://doi.org/10.2174/1573411011410010005>
- Proestos, C., Lytoudi, K., Mavromelanidou, O., Zoumpoulakis, P., y Sinanoglou, V. (2013). Antioxidant Capacity of Selected Plant Extracts and Their Essential Oils. *Antioxidants*, 2(1), 11–22. <https://doi.org/10.3390/antiox2010011>
- Pu, J., Bankston, J. D., y Sathivel, S. (2011). Production of Microencapsulated Crawfish (*Procambarus clarkii*) Astaxanthin in Oil by Spray Drying Technology. *Drying Technology*, 29(10), 1150–1160. <https://doi.org/10.1080/07373937.2011.573155>

- Pudjiastuti, P., Wafiroh, S., Hendradi, E., Darmokoesoemo, H., Harsini, M., Fauzi, M. A. R. D., Nahar, L., y Sarker, S. D. (2020). Disintegration, In vitro Dissolution, and Drug Release Kinetics Profiles of k-Carrageenan-based Nutraceutical Hard-shell Capsules Containing Salicylamide. *Open Chemistry*, 18(1), 226–231. <https://doi.org/10.1515/chem-2020-0028>
- Putra, O. N., Musfiroh, I., Elisa, S., Musa, M., Ikram, E. H. K., Chaidir, C., y Muchtaridi, M. (2023). Sodium Starch Glycolate (SSG) from Sago Starch (Metroxylon sago) as a Superdisintegrant: Synthesis and Characterization. *Molecules*, 29(1), 151. <https://doi.org/10.3390/molecules29010151>
- Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G., Yu, L., y Mantri, R. V. (2017). *Developing Solid Oral Dosage Forms* (Academic Press, Ed.; 2.^a ed).
- Rama Dubey, T., Shami, L., y Bhasker Rao, K. (2009). Microencapsulation Technology and Applications. *Defence Science Journal*, 59(1), 82–95.
- Ramírez, F., y Kallarackal, J. (2019). Tree tomato (*Solanum betaceum* Cav.) reproductive physiology: A review. In *Scientia Horticulturae* (Vol. 248, pp. 206–215). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2019.01.019>
- Rana, H. B., Patel, K., Dholakia, M., Thakkar, V. T., Gohel, M. C., y Gandhi, T. R. (2017). Influence of different beverages on disintegration behavior of pain reliever immediate release formulations. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*, 9(1), 29. <https://doi.org/10.5958/0975-4377.2017.00006.4>
- Renjini, M., y Bindhu, B. (2019). An in- Depth Study on the Application of Gum Arabic: A Biopolymer. *International Journal of Recent Technology and Engineering* , 8(2277–3878).
- Rito, M., Marques, J., da Costa, R. M. F., Correia, S., Lopes, T., Martin, D., Canhoto, J. M. P. L., Batista de Carvalho, L. A. E., y Marques, M. P. M. (2023). Antioxidant Potential of Tamarillo Fruits—Chemical and Infrared Spectroscopy Analysis. *Antioxidants*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/antiox12020536>

- Rivero-Pérez, M. D., Muñiz, P., y González-Sanjosé, M. L. (2007). Antioxidant profile of red wines evaluated by total antioxidant capacity, scavenger activity, and biomarkers of oxidative stress methodologies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(14), 5476–5483. <https://doi.org/10.1021/jf070306q>
- Rizki, A., Arbianti, R., Utami, T. S., y Muharam, Y. (2022). Optimization of the extraction process of phenolic compounds from *Strobilanthes crispus* L. with the ultrasound-assisted enzymatic–Aqueous two-phase extraction method. *In AIP Conference Proceedings*, 2537(1). <https://doi.org/10.1063/5.0098519>
- Rodriguez-Amaya, D. (2001). *A guide to carotenoid analysis in foods*. ILSI Press. https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnacq929.pdf
- Roquette. (20 de julio de 2023). *Sodium Starch Glycolate*. Innovation Hub. <https://www.roquette.com/innovation-hub/pharma/product-profile-pages/glycolys-sodium-starch-glycolate#:~:text=GLYCOLYS%C2%AE%20sodium%20starch%20glycolate%20is%20a%20superdisintegrant%20for%20swallowable,between%202%25%20and%208%25>.
- Rowe, R., Sheskey, P., y Quinn, M.,. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* ((6^a ed)). Pharmaceutical Press.
- Rutz, J. K., Borges, C. D., Zambiasi, R. C., da Rosa, C. G., y da Silva, M. M. (2016). Elaboration of microparticles of carotenoids from natural and synthetic sources for applications in food. *Food Chemistry*, 202, 324–333. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.140>
- Sabah, A., Shah, A., Tanwir, S., Arsalan, A., Malik, A., y Ahmad, I. (2020). Light transmission properties of pharmaceutical liquid bottles and evaluation of their photoprotective efficacy. *Light Transmission Properties of Pharmaceutical Liquid Bottles and Evaluation of Their Photoprotective Efficacy.*, 33(2), 877–885.
- Saharan, V. A., Kataria, M. K., Kharb, V., Choudhury, P. K., Kukkar, V., Kataria, M., y Choudhury, K. (2008). Ordered mixing: mechanism, process and applications in

- pharmaceutical formulations. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(6), 240–259. <https://www.researchgate.net/publication/200804510>
- Saini, R. K., y Keum, Y.-S. (2018). Carotenoid extraction methods: A review of recent developments. *Food Chemistry*, 240, 90–103. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.099>
- Salazar, G., (22 de marzo del 2023). *ICH Q1A Guideline: The key to shelf life assessment of pharmaceutical products*. <https://www.linkedin.com/pulse/ich-q1a-guideline-key-shelf-life-assessment-products-salazar-rondon>.
- Sängerlaub, S., Kucukpinar, E., y Müller, K. (2019). Desiccant Films Made of Low-Density Polyethylene with Dispersed Silica Gel—Water Vapor Absorption, Permeability (H₂O, N₂, O₂, CO₂), and Mechanical Properties. *Materials*, 12(14). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390%2Fma12142304>
- Santos, P., Rubio, F., Palazzolli da Silva, M., Pinho, L., y Favaro-Trindade, C. (2021). Microencapsulation of carotenoid-rich materials: A review. *Food Research International*, 147, 110571. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110571>
- Santoso, B., Imaduddin, F., Sukanto, H., Triyono, J., Lambang, R. L., Widodo, P. J., y Siswanto, D. H. (2021). Procurement and Operation Technical For Meniran (*Phyllanthus Niruri*) Extraction Equipment. *Mekanika: Majalah Ilmiah Mekanika*, 20(1), 34. <https://doi.org/10.20961/mekanika.v20i1.45487>
- Saqueti, B., Alves, E., Castro, M., dos Santos, P., Sinosaki, N., Senes, C., Visentainer, J., y Santos, O. (2021). Shelf Life of Bioactive Compounds from Acerola Pulp (*Malpighia* spp.) through Freeze-Drying and Microencapsulation. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20210096>
- Schubert, G. (2003). *Adhesion of Aluminium Foil to Coatings-Stick With it*. <https://www.tappi.org/content/enewsletters/eplace/2004/10-1schub1.pdf>
- Sensum. (2020). *A look into the most common hard gel capsule defects* . <https://www.sensum.eu/posts/reasons-for-most-common-capsule-defects/>

- Šeregelj, V., Estivi, L., Brandolini, A., Četković, G., Tumbas Šaponjac, V., y Hidalgo, A. (2022). Kinetics of Carotenoids Degradation during the Storage of Encapsulated Carrot Waste Extracts. *Molecules*, 27(24). <https://doi.org/10.3390/molecules27248759>
- Shaikh, R., O'Brien, D. P., Croker, D. M., y Walker, G. M. (2018). *The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms* (pp. 27–65). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00002-6>
- Shakouri, M., Krishnan, E. N., Karoyo, A. H., Dehabadi, L., Wilson, L. D., y Simonson, C. J. (2019). Water Vapor Adsorption-Desorption Behavior of Surfactant-Coated Starch Particles for Commercial Energy Wheels. *ACS Omega*, 4(11), 14378–14389. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b00755>
- Shaygannia, S., Eshaghi, M. R., Fazel, M., y Hashemiravan, M. (2021). The Effect of Microencapsulation of Phenolic Compounds from Lemon Waste by Persian and Basil Seed Gums on the Chemical and Microbiological Properties of Mayonnaise. *Preventive Nutrition and Food Science*, 26(1), 82–91. <https://doi.org/10.3746/PNF.2021.26.1.82>
- Shu, B., Yu, W., Zhao, Y., y Liu, X. (2006). Study on microencapsulation of lycopene by spray-drying. *Journal of Food Engineering*, 76(4), 664–669. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2005.05.062>
- Siddique, S., Khanam, J., y Bigoniya, P. (2010). Development of Sustained Release Capsules Containing “Coated Matrix Granules of Metoprolol Tartrate.” *AAPS PharmSciTech*, 11(3), 1306–1314. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9501-1>
- Solaberrieta, I., Mellinas, C., Jiménez, A., y Garrigós, M. C. (2022). Recovery of Antioxidants from Tomato Seed Industrial Wastes by Microwave-Assisted and Ultrasound-Assisted Extraction. *Foods*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/foods11193068>
- Sosnik, A., y Seremeta, K. P. (2015). Advantages and challenges of the spray-drying technology for the production of pure drug particles and drug-loaded polymeric

- carriers. *Advances in Colloid and Interface Science*, 223, 40–54. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.05.003>
- Srivastava, R. (2021). Physicochemical, antioxidant properties of carotenoids and its optoelectronic and interaction studies with chlorophyll pigments. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97747-w>
- Stahl, W., y Sies, H. (2003). Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(6), 345–351. [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(03\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(03)00030-X)
- Steele, R. (2004). *Understanding and measuring the shelf-life of food* . https://www.researchgate.net/publication/291965843_Understanding_and_measuring_the_shelf-life_of_food
- Su, L., Nian, Y., y Li, C. (2023). Microencapsulation to improve the stability of natural pigments and their applications for meat products. *Food Materials Research*, 3(1), 0–0. <https://doi.org/10.48130/fmr-2023-0010>
- Suárez-Montenegro, Z. J., Ballesteros-Vivas, D., Gallego, R., Valdés, A., Sánchez-Martínez, J. D., Parada-Alfonso, F., Ibáñez, E., y Cifuentes, A. (2021). Neuroprotective Potential of Tamarillo (*Cyphomandra betacea*) Epicarp Extracts Obtained by Sustainable Extraction Process. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.769617>
- Subhash, C., Kumar-Nayak, A., y Kumar, A. (2022). *Herbal Biomolecules in Healthcare Applications* (C. Subhash, A. Kumar- Nayak, y A. Kumar, Eds.). Wolff, A.
- Sultana, B., Anwar, F., y Ashraf, M. (2009). Effect of extraction solvent/technique on the antioxidant activity of selected medicinal plant extracts. *Molecules*, 14(6), 2167–2180. <https://doi.org/10.3390/molecules14062167>
- Swapnil, P., Meena, M., Singh, S. K., Dhuldhaj, U. P., Harish, y Marwal, A. (2021). Vital roles of carotenoids in plants and humans to deteriorate stress with its structure, biosynthesis, metabolic engineering and functional aspects. *Current Plant Biology*, 26, 100203. <https://doi.org/10.1016/j.cpb.2021.100203>

- Taneja, R., Vithalapuram, V., y Nadigoti, J. (2020). Combination antibacterial composition and method for antibacterial therapy. *World Intellectual Property Organization*. <https://www.aurigeneservices.com/sites/default/files/2023-04/WO2021257466-Patent%20TBA%20Veena%20Jagadeesh.pdf>
- Thakur, B., Pandit, V., Ashawat, M. S., y Kumar, P. (2016). Natural and Synthetic Polymers for Colon Targeted Drug Delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(1), 35. <https://doi.org/10.5958/2231-5713.2016.00006.4>
- Thangavel, K., y Amuthaselvi, G. (2019). Microencapsulation of Anthocyanin Pigments of Grape Skin Using Maltodextrin and Gum Arabic by Spray Drying. *Chem Sci Rev Lett*, 8(32), 287–296.
- Thapa, P., Hasnine, M. T., Zoungrana, A., Thakur, S., y Yuan, Q. (2022). Food Waste Treatments and the Impact of Composting on Carbon Footprint in Canada. *Fermentation*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/fermentation8100566>
- The United States Pharmacopeial Convention. (2007). *Farmacopea de los Estados Unidos de América* (Vol. 1). https://www.academia.edu/36294438/FARMACOPEA_DE_LOS_ESTADOS_UNIDOS_DE_AM%C3%89_RICA_NF_25_Volumen_1
- The World Bank. (30 de septiembre del 2018). *Global Waste to Grow by 70 Percent by 2050 Unless Urgent Action is Taken: World Bank Report*. <https://www.worldbank.org/en/news/press-release/2018/09/20/global-waste-to-grow-by-70-percent-by-2050-unless-urgent-action-is-taken-world-bank-report>
- Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., Malhotra, M., Kahouli, I., y Prakash, S. (2013). Microencapsulation for the Therapeutic Delivery of Drugs, Live Mammalian and Bacterial Cells, and Other Biopharmaceutics: Current Status and Future Directions. *Journal of Pharmaceutics*, 2013, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2013/103527>
- Uchegbu, N., Ude, C., Obeta, N., y Eze, C. (2022). Characterization and Optimization of Carotenoid Extracted from the peels of Tomato *Lycopersicon Esculentum* grown in

- Nigenira. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development* , 22(1), 19214–19229.
- Urbina, W. R., Fernández, D., López, O. D., y Iraizoz, A. (2020a). Obtaining an extract rich in carotenoids with antioxidant capacity on a bank scale from agro-industrial residues of tree tomato (*Solanum betaceum*). *Bionatura*, 5(4), 1356–1362. <https://doi.org/10.21931/RB/2020.05.04.13>
- Uwineza, P. A., y Waśkiewicz, A. (2020). Recent advances in supercritical fluid extraction of natural bioactive compounds from natural plant materials. *Molecules*, 25(17). <https://doi.org/10.3390/molecules25173847>
- Van der Merwe, J., Steenekamp, J., Steyn, D., y Hamman, J. (2020). The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics*, 12.
- Vasudeva, K., Ramesha, V., Krishna, K., Amarananjundeswara, H., y Reddy, A. (2018). Effect of disinfectants on utilization of culled tomato (*Solanum lycopersicum* L.) for extraction of lycopene. ~ 1705 ~ *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(2), 1705–1708.
- Viera-Herrera, C., Santamaría-Aguirre, J., Vizuete, K., Debut, A., Whitehead, D. C., & Alexis, F. (2020). Microcrystalline cellulose extracted from native plants as an excipient for solid dosage formulations in drug delivery. *Nanomaterials*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/nano10050975>
- Viera, W., Samaniego, I., Camacho, D., Habibi, N., Ron, L., Sediqui, N., Álvarez, J., Viteri, P., Sotomayor, A., Merino, J., Vásquez-Castillo, W., y Brito, B. (2022). Phytochemical Characterization of a Tree Tomato (*Solanum betaceum* Cav.) Breeding Population Grown in the Inter-Andean Valley of Ecuador. *Plants*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/plants11030268>
- Vílchez, C., Forján, E., Cuaresma, M., Bédmar, F., Garbayo, I., y Vega, J. M. (2011). Marine carotenoids: biological functions and commercial applications. In *Marine Drugs* (Vol. 9, Issue 3, pp. 319–333). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/md9030319>

- Wall, G. C., Duehlmeyer, S., Walla, C., y Macdonald, J. (2023). *The Importance of Temperature Monitoring for Medication Safety y Efficacy*. https://cdn2.hubspot.net/hubfs/559937/2018/Content/Heavy%20Content/Whitepaper-Temperature%20Monitoring%20Safety%20y%20Efficacy.pdf?utm_campaign=UCA%20-202019yutm_content=88018251yutm_medium=socialyutm_source=twitteryhss_channel=tw-46169395
- Wang, S., y Zhu, F. (2020). Tamarillo (*Solanum betaceum*): Chemical composition, biological properties, and product innovation. In *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 95, pp. 45–58). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.11.004>
- WHO. (2002). *Guidelines on packaging for pharmaceutical products*. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs902-annex9.pdf?sfvrsn=82b4c57d_2
- WHO. (3 de febrero del 2022). *Cancer*. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>
- Wirth, J., Petry, N., Tanumihardjo, S., Rogers, L., McLean, E., Greig, A., Garrett, G., Klemm, R., y Rohner, F. (2017). Vitamin A Supplementation Programs and Country-Level Evidence of Vitamin A Deficiency. *Nutrients*, 9(3), 190. <https://doi.org/10.3390/nu9030190>
- Yang, J., Zhu, Z., Wang, Z., y Zhu, B. (2010). Effects of Storage Temperature on the Contents of Carotenoids and Glucosinolates (*Brassica Rapa L. spp. Chinensis var. communis*). *Journal of Food Biochemistry*, 34(6), 1186–1204. <https://doi.org/10.1111/j.1745-4514.2010.00358.x>
- Yarlina, V. P., Diva, A., Zaida, Z., Andoyo, R., Djali, M., y Lani, M. N. (2023). Ratio Variation of Maltodextrin and Gum Arabic as Encapsulant on White Jack Bean

Tempe Protein Concentrate. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 11(3), 1087–1096. <https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.11.3.14>

Zaid, A. N., Al-Ramahi, R. J., Ghoush, A. A., Qaddumi, A., y Zaaror, Y. A. (2013). Weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: a study of correlation of a low drug content product. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.12.009>

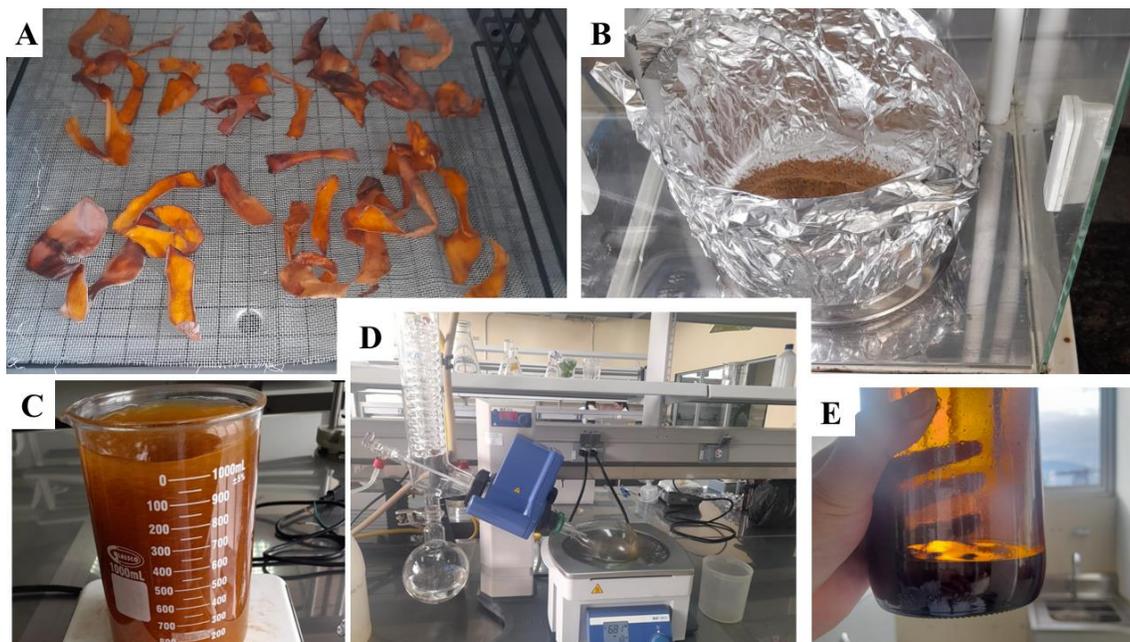
Zakynthinos, G., y Varzakas, T. (2016). Carotenoids: from plants to food industry. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 4(1), 38–51. <https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.4.Special-Issue1.04>

Zhang, Q. W., Lin, L. G., y Ye, W. C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. In *Chinese Medicine (United Kingdom)* (Vol. 13, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>

ANEXOS

Anexo 1

Proceso de la obtención de carotenoides de la cáscara de tomate de árbol



Nota. Extracción de los carotenoides de la cáscara de tomate de árbol (*S. betaceum*).

A) Deshidratación de las cáscaras. B) Trituración y pesaje del residuo vegetal. C) Obtención de los carotenoides con etanol al 96%. D) Rotaevaporación del extracto con etanol. E) Extracto concentrado.

Anexo 2

Cuantificación de los carotenoides tres lotes

Réplica	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	0,198	0,158	0,180
2	0,197	0,158	0,180
3	0,197	0,176	0,182
Promedio	0,197	0,164	0,181

Cálculo demostrativo de la cuantificación del lote 1

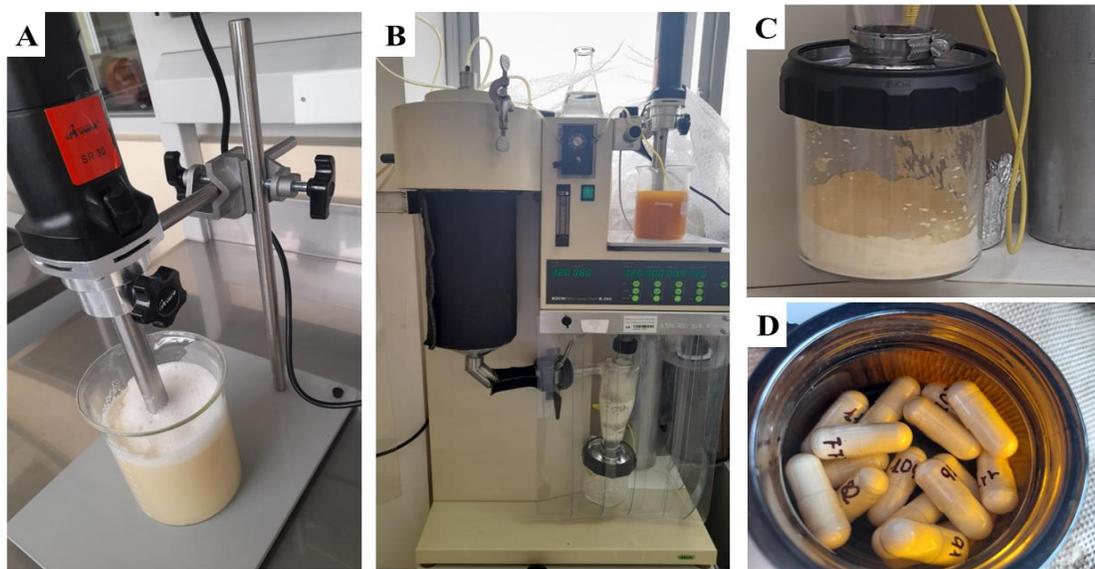
$$C = \frac{A_{\lambda max} * 10^4}{A_{1cm}^{1\%}}$$

$$C = \frac{0,197 * 10^4}{3950}$$

$$C = 0,5005 \frac{mg}{L}$$

Anexo 3

Formulación de los tres lotes de cápsulas de gelatina dura



Nota. Producción del microencapsulado de los carotenoides A) Homogenización de la mezcla junto a los polímeros. B) Uso del equipo Buchi Mini Spray Dryer con temperaturas controladas C) Microencapsulación de los carotenoides. D) Formulación de las cápsulas de gelatina dura.

Anexo 4

Resumen estadístico de la cuantificación del peso de las cápsulas de gelatina dura durante tres meses

Mes	Recuento	Promedio	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)	Mínimo	Máximo
0	60	0,49	0,012	2,38	0,46	0,51
1	60	0,50	0,007	1,50	0,47	0,51
2	60	0,50	0,005	1,06	0,49	0,51
3	60	0,51	0,009	1,70	0,50	0,53
Total	240	0,50	0,012	2,55	0,46	0,53

Anexo 5

Tabla de ANOVA de la prueba cuantificación del peso de las cápsulas de gelatina dura durante tres meses

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,021	3	0,00711	97,49	0,0000
Intra grupos	0,017	236	0,00007		
Total (Corr.)	0,039	239			

Anexo 6

Tabla de pruebas múltiples rangos para pesos por tiempo

Tiempo (Mes)	Casos	Media	Grupos homogéneos
0	60	0,485	X
1	60	0,495	X
2	60	0,499	X
3	60	0,511	X

Nota. Comparación múltiple para determinar las medias si son significativamente diferente de otras, en el apartado de grupos homogéneos si la X se encuentra alineada, indica que no existe diferencias significativas.

Contraste	Sig.	Diferencia
0-1	*	-0,0098
0-2	*	-0,0136
0-3	*	-0,0263
1-2	*	-0,0038
1-3	*	-0,0166
2-3	*	-0,0127

Nota. El * indican que existe diferencias significativas en los 6 pares con un nivel de confianza del 95.0%.

Anexo 7

Resumen estadístico de la estimación del tiempo de desintegración de las cápsulas de gelatina dura durante 3 meses

Mes	Recuento	Promedio	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)	Mínimo	Máximo
0	18	30,48	3,81	12,50	22,52	35,38
1	18	26,95	3,52	13,07	21,17	32,44
2	18	25,16	2,83	11,23	20,92	30,48
3	18	20,72	4,93	23,78	11,24	31,47
Total	72	25,83	5,17	20,01	11,24	35,38

Anexo 8

Tabla de ANOVA de la estimación del tiempo de desintegración de las cápsulas durante 3 meses

Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	890,54	3	296,85	20,06	0,0000
Intra grupos	1006,08	68	14,80		
Total (Corr.)	1896,62	71			

Anexo 9

Tabla de pruebas múltiples rangos para el tiempo de desintegración por tiempo

Tiempo (Mes)	Casos	Media	Grupos homogéneos
0	18	30,48	X
1	18	26,95	X
2	18	25,16	X
3	18	20,72	X

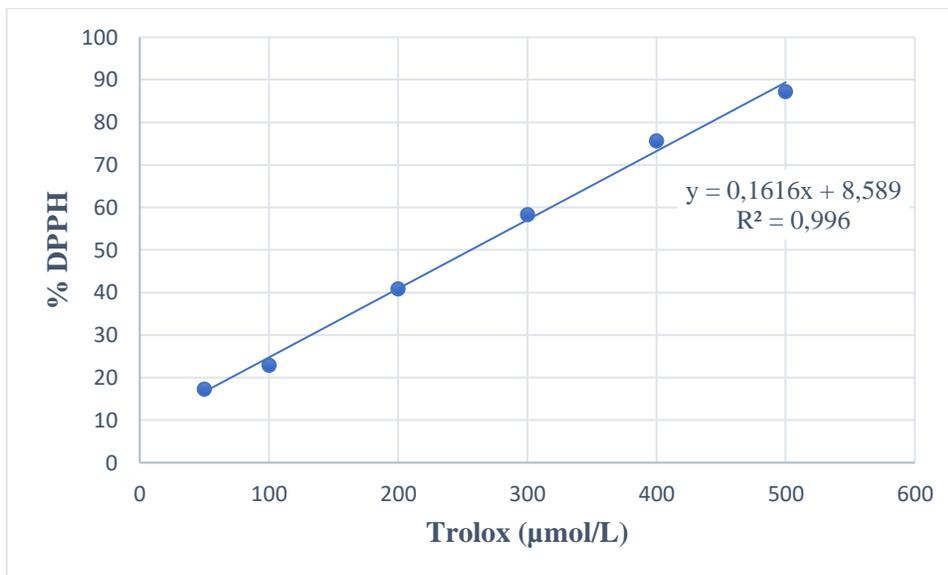
Nota. Comparación múltiple para determinar las medias si son significativamente diferente de otras, en el apartado de grupos homogéneos si la X se encuentra alineada, indica que no existe diferencias significativas.

Contraste	Sig.	Diferencia
0-1	*	3,53
0-2	*	5,32
0-3	*	9,76
1-2		1,79
1-3	*	6,23
2-3	*	4,44

Nota. El * indican que existe diferencias significativas en los 6 pares con un nivel de confianza del 95.0%.

Anexo 10

Curva de Trolox de 50 a 500 $\mu\text{mol/L}$



Nota. Curva estándar de Trolox empleada en la actividad antioxidantes tanto de la formulación como del extracto de los carotenoides obtenidos de la cáscara de tomate de árbol.

Anexo 11

Almacenamiento de las cápsulas de gelatina dura



Nota. Cápsulas almacenadas en los estantes del laboratorio de Investigación de la Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología, cada envase representa los tres meses (0,1,2 y 3 mes) que fueron almacenados para el estudio.

Anexo 12

Contenido neto que no exceda 10% y contenido neto promedio que no exceda 25%

Cápsulas	Vacía	Cápsula Llena	Ingrediente Activo	10,00%	25,00%
1	0,0992	0,4766	377,4	0,06%	2,73%
2	0,0955	0,4641	368,6	0,31%	3,98%
3	0,0990	0,4753	376,3	0,04%	2,86%
4	0,0969	0,4598	362,9	0,17%	4,41%
5	0,0989	0,4791	380,2	0,03%	2,48%
6	0,0989	0,4811	382,2	0,03%	2,28%
7	0,0973	0,4819	384,6	0,13%	2,20%
8	0,0994	0,4866	387,2	0,08%	1,73%
9	0,0944	0,4824	388,0	0,42%	2,15%
10	0,0961	0,4824	386,3	0,25%	2,15%

11	0,0986	0,4972	398,6	0,00%	0,67%
12	0,0984	0,4759	377,5	0,02%	2,80%
13	0,0997	0,4913	391,6	0,11%	1,26%
14	0,0995	0,4871	387,6	0,09%	1,68%
15	0,0991	0,4913	392,2	0,05%	1,26%
16	0,0979	0,4922	394,3	0,07%	1,17%
17	0,0972	0,4958	398,6	0,14%	0,81%
18	0,0986	0,5048	406,2	0,00%	0,09%
19	0,0978	0,5017	403,9	0,08%	0,22%
20	0,0984	0,4941	395,7	0,02%	0,98%
21	0,1014	0,4946	393,2	0,28%	0,93%
22	0,0993	0,5081	408,8	0,07%	0,42%
23	0,0989	0,5076	408,7	0,03%	0,37%
24	0,0955	0,5085	413,0	0,31%	0,46%
25	0,1004	0,5040	403,6	0,18%	0,01%
26	0,0982	0,5099	411,7	0,04%	0,60%
27	0,1002	0,5002	400,0	0,16%	0,37%
28	0,1011	0,5032	402,1	0,25%	0,07%
29	0,0970	0,5041	407,1	0,16%	0,02%
30	0,1007	0,4878	387,1	0,21%	1,61%
31	0,0987	0,4964	397,7	0,01%	0,75%
32	0,0982	0,5073	409,1	0,04%	0,34%
33	0,1002	0,4915	391,3	0,16%	1,24%
34	0,0981	0,4965	398,4	0,05%	0,74%

Nota. Ejemplo de las primeras 34 cápsulas del total de 200 cápsulas, indicando que los contenidos de las cápsulas se encuentran en los rangos establecidos.

Anexo 13

Tabla de medias para temperaturas por mes con intervalos de confianza del 95. 0%

Mes	Casos	Media	(s.agrupadas)	Límite Inferior	Límite Superior
0	22	21,36	0,1021	21,21	21,50
1	22	21,50	0,1021	21,36	21,64
2	22	21,55	0,1021	21,40	21,69
3	22	21,38	0,1021	21,23	21,52
Total	88	21,45			