



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA**  
**ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**  
**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA**



**DESARROLLO DE UN PROTOTIPO DE PRODUCTO CON  
PROPIEDADES ANALGÉSICAS Y ANTIINFLAMATORIAS A BASE DE LA  
CAPSAICINA EXTRAÍDA DE UNA ESPECIE DE AJI (CAPSICUM)**

Tutor Académico:  
**Prof. Vanessa Altomare**

Autor:  
**Br. Carmen Teresa Moreno G.**

Valencia, Diciembre 2006.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA**  
**ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**  
**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA**



***CONSTANCIA DE APROBACIÓN***

Los abajo firmantes, miembros del jurado designado para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado: **DESARROLLO DE UN PROTOTIPO DE PRODUCTO CON PROPIEDADES ANALGÉSICAS Y ANTIINFLAMATORIAS A BASE DE LA CAPSAICINA EXTRAÍDA DE UNA ESPECIE DE AJÍ (*CAPSICUM*)**, realizado por la bachiller Carmen Teresa Moreno G. C.I: 14.576.680, hacemos constar que hemos revisado y aprobado dicho trabajo, y que no nos hacemos responsables de su contenido, pero lo encontramos correcto en su forma y presentación.

---

Prof. Vanessa Altomare  
Presidente

---

Prof. Cathy Pérez  
Miembro

---

Prof. Germania Marquina  
Miembro

Valencia, Diciembre 2006.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA**  
**ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**  
**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA**



***VEREDICTO***

Los miembros del jurado, conformado por la Prof. Vanessa Altomare, Prof. Cathy Pérez y Prof. Germania Marquina, designado para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado: **DESARROLLO DE UN PROTOTIPO DE PRODUCTO CON PROPIEDADES ANALGÉSICAS Y ANTIINFLAMATORIAS A BASE DE LA CAPSAICINA EXTRAÍDA DE UNA ESPECIE DE AJÍ (*CAPSICUM*)**, realizado y presentado por la bachiller:

**Moreno Gubaira, Carmen Teresa**

Para optar al título de Ingeniero Químico en la ilustre Universidad de Carabobo hacen constar que han examinado el mismo otorgándole la calificación máxima de:

***VEINTE (20) PUNTOS, CON MENCIÓN HONORÍFICA***

Valencia, Diciembre 2006.

## SUMARIO

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo fundamental, desarrollar un prototipo de producto con propiedades analgésicas y antiinflamatorias a base de capsaicina extraída de una especie de ají (***capsicum***). El cual se desarrolló en las instalaciones del Laboratorio de Química Organica de la Universidad de Carabobo.

En la primera fase de la investigación se utilizó un software de soporte a la decisión SSD-AAPP para resolver la matriz de decisión, al cual se le establecieron ciertos parámetros y criterios que permitieron la selección de la materia prima y método de extracción a utilizar. En la segunda fase, la metodología utilizada consistió básicamente en la ejecución de un diseño de experimento para la extracción, donde se estudiaron dos factores, el tiempo de maceración y tiempo de extracción en Soxleth, cada uno de ellos con dos niveles y dos réplicas, y haciendo uso de un diseño factorial se logró determinar un número de ocho ensayos, mediante un arreglo ortogonal del tipo  $L_8$ .

Para la fase de caracterización del extracto se siguió la metodología establecida por la farmacopea tanto en la cromatografía en capa fina como en la de columna, para lo cual se utilizó unas mezclas de solventes fundamentada por la bibliografía. Los espectros IR y UV fueron realizados en el CIQ (Centro de Investigaciones Químicas).

Asimismo, en la formulación del prototipo de producto, se siguieron varias normas de elaboración de medicamentos avaladas por la OMS (Organización Mundial de la Salud), en donde una de la más importantes fue el mantener un medio esterilizado e higiénico, así como también la manipulación de los compuestos y la exactitud de las cantidades agregadas, para ello se utilizó una

balanza analítica y dos mezcladores en serie. Al evaluar las características del producto elaborado, se tomaron varios parámetros, como son las características sensoriales, pH, viscosidad, las pruebas de estabilidad acelerada y los análisis microbiológicos antes y después de las pruebas de estabilidad.

Entre las conclusiones mas resaltantes se tiene que, las condiciones ideales para el proceso de extracción, fueron un tiempo de maceración de 24h y un tiempo de extracción por Soxhlet de 10 h, la capsaicina se aisló de una manera mas precisa a partir de una cromatografía de columna, siguiendo la ruta A de solvente y al efectuar un lavado con una mezcla de etanol-acetona (75-25) % se puede aumentar su pureza.

Finalmente se recomienda, realizar los estudios de estabilidad natural para el producto elaborado y continuar la investigación en el área de bioanálisis y medicina, para verificar los efectos curativos de la capsaicina.

## **SUMMARY**

The present work of investigation has like main target, to develop a product prototype with analgesic and antiinflammatory properties with extracted capsaicin of a red pepper species (capsicum). Which was developed in the facilities of the Laboratory of Organic Chemistry of the University of Carabobo.

In first stage of the investigation a software of support to decision SSD-AAPP was used to solve the decision matrix, to which certain parameters and criteria settled down to him that allowed to the selection of the raw material and method of extraction to use. Of the second phase, the used methodology consisted basically of the execution of a design of experiment for the extraction, where two factors studied, the time of maceration and extraction time in Soxleth, each one of them with two levels and two retorts, and making use of a factorial design it was managed to determine a number of eight tests, by means of an orthogonal adjustment of the  $L_8$  type.

For the phase of characterization of the extract the methodology established by the pharmacopea in the chromatography in fine layer like in the one of column was followed as much, for which it was used mixtures of reliable based by the bibliography. The phantoms TO GO and UV were made in the CIQ (Chemical Research center).

Also, in the formulation of the product prototype, several norms of medicine elaboration were followed guaranteed by the WHO (World-wide Organization of the Health), in where one of most important was to maintain sterilized and hygienic means, as well as the manipulation of compounds and the exactitude of the added amounts, for it was in series used an analytical balance and two mixers. When evaluating the characteristics of the elaborated product, took

several parameters, as they are the sensorial characteristics, pH, viscosity, the microbiological tests of accelerated stability and analyses before and after the tests of stability

Between the resultants conclusions but it is had, the ideal conditions for the extraction process, were a time of maceration of 24h and an extraction time by 10 Soxleth of h, the capsaicin it was isolated of a way but it needs from a chromatography column, following the route of reliable and when carrying out a washing with an ethanol-acetone mixture (75-25) % can be increased its purity.

Finally it is recommended, to make the studies of natural stability the elaborated product and to continue the investigation in the bionátesis area and medicine, to verify the curatives effects of the capsaicin.

## ÍNDICE GENERAL

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPITULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>3</b>
1.1 Descripción del problema.....	3
1.1.1 Situación actual.....	5
1.1.2 Situación deseada.....	6
1.2 Justificación.....	6
1.3 Objetivos.....	7
1.3.1 Objetivo general.....	7
1.3.2 Objetivos específicos.....	8
1.4 Limitaciones.....	8
1.5 Alcances.....	9
<b>CAPITULO II. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....</b>	<b>10</b>
2.1 Antecedentes.....	10
2.2 Generalidades.....	14
2.2.1 Materia prima.....	15
2.2.1.1 Clasificación científica.....	15
2.2.1.2 Historia.....	16
2.2.1.3 Variedades.....	17
2.2.1.4 Principios Activos.....	21
2.2.1.4.1 Capsaicinoides.....	22
2.2.1.4.2 Carotenoides.....	24
2.2.1.5 Pungencia.....	25
2.2.2 Extracción.....	26
2.2.2.1 Concepto.....	26
2.2.2.2 Tipos de extracción.....	27
2.2.3 Solvente.....	30

2.2.3.1	Clasificación de disolventes según su polaridad.....	30
2.2.4	Técnicas analíticas de caracterización y cuantificación.....	31
2.2.4.1	Cromatografía.....	31
2.2.4.1.1	Cromatografía en columna.....	31
2.2.4.1.2	Cromatografía en papel.....	31
2.2.4.1.3	Cromatografía de capa fina.....	32
2.2.4.1.4	Cromatografía de gas.....	32
2.2.4.1.5	Cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).....	32
2.2.4.2	Espectrofotometría ultravioleta y visible.....	33
2.2.5	Formulación del prototipo de producto.....	33
2.2.5.1	Geles.....	33
2.2.5.2	Cremas o Emulsiones.....	34
2.2.5.3	Pomadas.....	34
2.2.6	Fármacos o medicamentos.....	34
2.2.7	Estabilidad.....	35
2.2.7.1	Estudios de estabilidad.....	35
2.2.7.1.1	Estudios acelerados de estabilidad.....	35
2.2.7.1.2	Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real)....	35
2.2.8	Control higiénico de productos no obligatoriamente estériles.	36
2.2.9	Diseño de experimentos.....	36
2.2.10	Matriz de decisión.....	38
2.2.10.1	Uso de la matriz de decisión.....	38
<b>CAPITULO III. MARCO METODOLOGÍCO.....</b>		<b>39</b>
3.1	Identificación de las diferentes especies botánicas del ají ( <i>Capsicum</i> ).....	39
3.1.1	Análisis de cada especie botánica para la selección de por lo menos 3 tipos de variedades de ají.....	39
3.1.2	Establecimiento de los parámetros de elección y criterios de ponderación.....	40

3.1.3	Aplicación de la matriz de selección.....	42
3.1.4	Selección de la especie botánica a emplear para la obtención de la capsaicina.....	44
3.2	Selección el proceso de extracción de la capsaicina a partir del ají ( <i>Capsicum</i> ) seleccionado.....	44
3.2.1	Identificación de las diversas tecnologías de extracción para la capsaicina.....	44
3.2.2	Establecimiento de los parámetros de elección y criterios de ponderación.....	44
3.2.3	Aplicación de la matriz de selección.....	44
3.2.4	Selección de la tecnología más adecuada para la extracción de la capsaicina a partir del ají chirel ( <i>Capsicum annuum</i> ) como materia prima.....	44
3.3	Extraer la capsaicina a partir del ají chirel ( <i>capsicum annuum</i> ).....	45
3.3.1	Planificación del experimento.....	45
3.3.1.1	Identificación de las variables involucradas.....	
3.3.2	Extracción de la capsaicina presente en el ají ( <i>Capsicum</i> ) Seleccionado.....	49
3.3.2.1	Preparación de la materia prima.....	49
3.3.2.2	Extracción de la capsaicina.....	50
3.3.2.3	Purificación del extracto rico en capsaicina.....	53
3.3.3	Realización de las pruebas UV.....	55
3.3.3.1	Determinación de la concentración de la capsaicina.....	57
3.3.4	Determinación de las mejores condiciones de extracción.....	57
3.3.4.1	Aplicación de los estudios comparativos.....	57
3.4	Caracterizar la muestra extraída.....	58
3.4.1	Realización de las técnicas cromatograficas.....	62
3.4.2	Realización de las pruebas de UV e infrarrojo.....	62
3.4.3	Determinación de los posibles componentes activos y la	

proporción en que se encuentra en el extracto.....	62
3.5 Elaboración un prototipo de producto a escala de laboratorio, teniendo como componente activo la capsaicina.....	62
3.5.1 Identificación de los requerimientos de producto farmacológico.....	62
3.5.1.1 Selección de la base adecuada, según las propiedades de la capsaicina.....	63
3.5.2 Verificación de compatibilidad de los ingredientes presentes en la base y la capsaicina.....	63
3.5.2.1 Elaboración y obtención del prototipo de producto a base de capsaicina con efectos analgésicos y antiinflamatorios.....	64
3.6 Evaluar la efectividad del prototipo de producto elaborado.....	66
3.6.1 Determinación de las propiedades del prototipo de producto a base de capsaicina.....	66
3.6.2 Determinación de la estabilidad física y química del prototipo de producto.....	67
3.6.3 Aplicación de estudios microbiológicos.....	68
3.6.4 Determinación de su viabilidad.....	68
3.6.4.1 Verificación de los parámetros para productos analgésicos y antiinflamatorios, según las normativas farmacológicas.....	68

**CAPITULO IV. ANÁLISIS DE COSTOS..... 69**

4.1 Estimación los costos en la elaboración del prototipo de producto.....	70
4.1.1 Estimación de los costos de producción.....	70
4.1.1.1 Materia prima.....	70
4.1.1.2 Reactivos y equipos utilizados.....	71
4.1.1.3 Materiales.....	71
4.1.1.4 Costos varios.....	71

4.1.2 Aplicación de los modelos financieros.....	72
4.1.2.1 Costo total.....	72
<b>CAPITULO V. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>109</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>113</b>
<b>APENDICES.....</b>	<b>119</b>
<b>APENDICE A.</b> Resultado del SSD-AAPP .....	119
<b>APENDICE B.</b> Resultado estadísticos del MINITAB .....	125
<b>APENDICE C.</b> Tablas de datos y resultados .....	128
<b>APENDICE D.</b> Espectrofotometría UV – IR .....	131
<b>APENDICE E.</b> Análisis microbiológicos.....	137

## ÍNDICE DE TABLAS

### **Tabla**

2.1	Clasificación científica del ají.....	16
2.2	Grado de pungencia de los ajíes.....	26
3.1	Variables involucradas en el proceso de destilación del extracto de ají chirel.....	54
3.2	Variables involucradas en el proceso de extracción del ají chirel.....	56
3.3	Variables involucradas en el control de calidad del producto fabricado.....	67
3.4	Variables involucradas en los ensayos de estabilidad acelerados.....	68

4.1	Costo de la materia prima involucrada en el desarrollo del prototipo de producto.....	73
4.2	Costo de equipos involucrada en el desarrollo del prototipo de producto.....	74
4.3	Costos de reactivos involucrados en el desarrollo del prototipo de producto.....	75
4.4	Costos de materiales involucrados en el desarrollo del prototipo de producto.....	76
4.5	Costos varios involucrados en el desarrollo del prototipo de Producto.....	77
5.1	Árbol de criterio para la matriz de decisión del ají.....	79
5.2	Alternativas para la matriz de decisión del ají.....	80
5.3	Resultados por normalización por fracción del ideal para la matriz de decisión del ají.....	81
5.4	Árbol de criterio para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	82
5.5	Alternativas para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	83
5.6	Resultados por normalización por fracción del ideal para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	84
5.7	Valores de absorbancia y concentración para la curva patrón de la capsaicina de MECK.....	86
5.8	Arreglo ortogonal diseñado para la fase experimental de la investigación.....	88
5.9	Niveles empleados para las variables de entrada.....	89
5.10	Gramos de capsaicina presente en el extracto de ají.....	93
5.11	Resultado del análisis estadístico aplicado a los valores del rendimiento del proceso de extracción de la capsaicina.....	94
5.12	Presentación cuantitativa de los ingredientes para la formulación del gel hidroalcohólico.....	102

5.13	Resultados obtenidos para el control de calidad del producto fabricado.....	103
5.14	Ensayos de estabilidad acelerados para el gel formulado.....	104
5.15	Análisis microbiológico para el gel formulado.....	105
5.16	Costos involucrados en la investigación.....	108
A.1	Puntuación de las alternativas según el criterio para la matriz de decisión del ají.....	119
A.2	Resultados por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del ají.....	120
A.3	Resultados por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del ají.....	121
A.4	Puntuación de las alternativas según el criterio para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	122
A.5	Resultados por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	122
A.6	Resultados por normalización por fracción del máximo para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	123
B.1	Variables de entrada y salida en la fase experimental.....	125
B.2	Valores cuantificable de la distribución F.....	126
C.1	Volumen de etanol recuperado en el proceso de destilación del extracto de ají chirel.....	128
C.2	Longitud de onda para diferentes condiciones del proceso de extracción .....	129
C.3	Concentración de la capsaicina el extracto del capsicum.....	130
E.1	Limites microbiológicos según la vía de administración.....	137

## ÍNDICE DE FIGURAS

### **Figura**

1.1	Estructura química del Trans-8-metil-N-vainillil-6-nonenamida...	4
2.1	Capsicum chinense.....	18
2.2	Capsicum frutescens.....	19
2.3	Capsicum pubescens.....	20
2.4	Capsicum baccatum, (flor y fruto).....	20
2.5	Capsicum annuum.....	21
3.1	Creación de un nuevo problema.....	40
3.2	Creación del árbol de criterio.....	41
3.3	Definición de los criterios.....	41
3.4	Puntuación de las alternativas según el criterio.....	42
3.5	Modelo de la matriz de resultados.....	43
3.6	Modelo grafico de la matriz de resultados.....	43
3.7	Pasos para la creación del diseño de experimentos.....	46
3.8	Selección del número de factores y niveles.....	47
3.9	Establecimiento de los parámetros necesarios.....	47
3.10	Definición de los factores de diseño y sus niveles.....	48
3.11	Hoja del diseño factorial de experimentos.....	48
3.12	Proceso de extracción por macerado.....	51
3.13	Proceso de extracción por Soxhlet.....	52
3.14	Proceso de recuperación de solvente.....	53
3.15	Aplicación del análisis factorial.....	58
3.16	Fracciones de una columna cromatográfica.....	61
3.17	Fase de formulación.....	65
5.1	Gráfica por normalización por fracción del ideal para la matriz de decisión del ají.....	81
5.2	Gráfica por normalización por fracción del ideal para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	84

5.3	Espectro UV para el patrón MERCK de capsaicina.....	85
5.4	Curva patrón.....	87
5.5	Efecto de la clarificación del extracto sobre la concentración de capsaicina.....	90
5.6	Porcentaje recuperado de solvente en el proceso de destilación....	91
5.7	Gráfica comparativa según el diseño de experimento.....	92
5.8	Gráfica comparativa en porcentaje según el tipo de experimento...	93
5.9	Cromatografía de capa delgada.....	95
5.10.	Espectro UV para la capsaicina aislada por cromatografía de capa delgada.....	96
5.11	Cromatografía de columna bajo un revelador 399nm.....	97
5.12	Efecto de la acetona sobre la dihidrocapsaicina.....	98
5.13	Espectro UV para la capsaicina aislada por cromatografía de columna.....	98
5.14	Espectro IR para el patrón MERCK de capsaicina.....	99
5.15	Espectro IR para la capsaicina aislada por cromatografía de columna.....	99
5.16	Efecto de la Trietanolamina (TEA) en la estructura molecular de un gel.....	101
5.17	Gel analgésico y antiinflamatorio.....	102
5.18	Diagrama de flujo del proceso de elaboración del gel analgésico y antiinflamatorio a base de capsaicina.....	107
A.1	Grafica por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del ají.....	120
A.2	Grafica por normalización por fracción del máximo para la matriz de decisión del ají.....	121
A.3	Grafica por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	123
A.4	Grafica por normalización por fracción del máximo para la matriz de decisión del proceso de extracción.....	124

D.1	Análisis de espectrofotometría UV de la muestra A.....	131
D.2	Análisis de espectrofotometría UV de la muestra B.....	132
D.3	Análisis de espectrofotometría UV de la muestra C.....	133
D.4	Análisis de espectrofotometría UV de la muestra D y G.....	134
D.5	Análisis de espectrofotometría UV de la muestra E.....	135
D.6	Análisis de espectrofotometría UV de la muestra F y H.....	136

## INTRODUCCIÓN

La química de los productos naturales es desde hace varios años, uno de los temas de investigación preferidos, debido al interés que ha despertado la medicina “naturista”, a diario crece el número de escritos que ilustran la utilidad de las plantas para el tratamiento de diversas afecciones. Por limitaciones la mayoría no están suficientemente documentados ni alerta contra los posibles efectos colaterales derivados del uso indiscriminado de materiales vegetales. En la actualidad en el campo de los productos naturales, la información cubre además, aspectos adicionales como estructura de los constituyentes químicos, actividad biológica, extracción y purificación, datos espectroscópicos, etc.

Asimismo esta moda por lo natural ha desarrollado una inagotable lista de productos comerciales naturales, que consisten en plantas enteras o partes de ellas. Que ha sido sometida a una simple desecación, y se las presentan como polvos, cápsulas o pastillas, o bien como extractos crudos en agua, aceite o alcohol como es este caso, para el tratamiento alternativo de las más variables dolencia.

El presente trabajo de investigación está organizado en cinco capítulos. El capítulo I, Planteamiento del Problema donde surge la necesidad de elaborar un prototipo de producto con propiedades analgésicas y antiinflamatorias a partir de la capsaicina extraída de una especie de ají (***Capsicum***). El capítulo II, Marco Teórico Referencial, es una recopilación de información recopilada que esta relacionada directamente con la investigación. Capítulo III, Marco Metodológico, en el se describe de manera sistemática los objetivos o pasos a seguir para lograr los objetivos planteados. Capítulo IV, Análisis de Costo, donde se realiza una descripción breve de los materiales, equipos y reactivos

necesarios para poner en práctica la investigación. Por último, el capítulo V, Análisis y Discusión de Resultados, en el mismo se presentan los resultados obtenidos simultáneamente con las discusiones de los mismos. Finalmente, se presentan las conclusiones y recomendaciones más resaltantes obtenidas en la investigación.

A su vez se trabajó las dispersiones mediante el conocimiento de los principios físicos y químicos de las mismas, basándose en el estudio del estado coloidal de los fenómenos interfaciales.

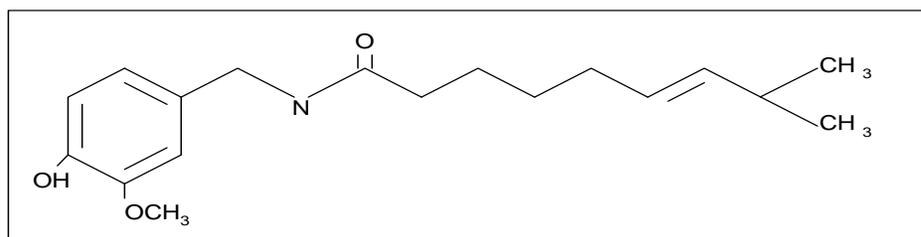
## **CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En esta sección se pretende estructurar la descripción y formulación del problema en estudio, tanto en la situación actual como deseada, así como también presentar el objetivo general y los objetivos específicos del tema a tratar, teniendo en consideración la justificación de la investigación con sus limitaciones y alcance.

### **1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA:**

A nivel mundial específicamente en América Central y Suramérica existen aproximadamente 46 especies de ***Capsicum***. La mayor parte son arbustos pequeños cuando están en estado natural, que se transforman en plantas herbáceas cuando son cultivados en zonas templadas. El género es económicamente muy importante y en la horticultura se han desarrollado numerosas variedades. ***Capsicum annuum*** es una planta anual de unos 50 cm. a 1 m de alto; hojas pecioladas, enteras aovadas; flores axilares, pequeñas de color blanco; el fruto es una baya hueca, cilíndrica, de color rojo o amarillo en estado maduro y de sabor picante. Semillas de flor arriñonada y de color blanco. Los frutos varían mucho por su forma y colorido. Los mismos han venido siendo utilizados desde tiempos prehispánicos por nuestros indígenas como alimentos y medicina.

En el ***Capsicum annuum Var. annuum***, habla que en las mayorías de las especies de ajíes se identifican los siguientes componentes químicos: capsaicina (amida aromática) y capsantina (carotenoide) roja; La capsaicina es el principio de pungencia o cualidad de picante, esto se debe a un alcaloide. La misma es una sustancia alcalina y aceitosa, soluble en agua, que solamente está presente en la placenta de los frutos, nombrada químicamente 8-metil-N-vainillil-6-enamida. <sup>[1]</sup> (Ver figura 1.1.)



**Figura 1.1: Estructura química del  
Trans-8-metil-N-vainillil-6-nonenamida**

**Fuente:** <http://es.wikipedia.org>.

En el mismo se han aislado flavonoides y alcaloides esteroidales; Según (Schultes y Raffauf 1990:426). En ***Capsicum annuum*** se ha reportado la presencia de glucósidos. [1]

Por otro lado, se ha investigado que unos de los ajíes (***capsicum***) con mayor grado de pureza 97% en capsaicina, son los ***Chacoense, Annuum*** (comercial) y ***Baccatum***; En nuestro país contamos con ***Capsicum annuum***, punto relevante de la presente investigación. [2] y [3]

Se ha encontrado que la capsaicina es capaz de reducir la "sustancia P", una sustancia química que lleva los mensajes de dolor desde las terminales nerviosas de la piel al sistema nervioso central. Numerosos estudios avalan la capacidad analgésica de la capsaicina, así como la acción antiinflamatoria al bloquear competitivamente la lipooxigenasa, la ciclooxigenasa y anticoagulante.

Las investigaciones clínicas han demostrado que el 75 % de los pacientes con enfermedades crónicas que se ha aplicado crema de capsaicina en sus zonas enfermas experimentaron una disminución sustancial del dolor. [4] Por esta propiedad está siendo investigado actualmente el uso de la capsaicina como agente que alivia el dolor actuando en el sistema nervioso central para

disminuir el umbral del dolor sin perturbar la conciencia ni alterar otra modalidad sensorial. [5]

En nuestro país la producción de fármacos para aliviar el dolor es escasa, lo cual indica que la mayoría de los productos distribuidos provienen de la importación. Por otra parte, cabe destacar que la mayoría de los componentes de estos son de origen sintético y la incorporación de ingredientes naturales contribuye a la disminución de los efectos adversos a la salud.

En la actualidad muchas personas recurren a tratamiento quirúrgico para la solución de su problema, generando alto riesgo a la hora de someterse a la intervención, por otro lado los gastos que ocasionan las misma son elevados e inalcanzables para una parte significativa de la población venezolana. Por otra parte, los medicamentos utilizados para aliviar el dolor, en su mayoría son de origen foráneo, debido a eso, nace la necesidad de elaborar un producto de origen natural a base de la capsaicina extraída de una especie de ají (***Capsicum***) con la finalidad generar una alternativa de solución a la población.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado y con la finalidad de obtener un producto que solvete los problemas que genera el dolor, se propone desarrollar un prototipo de producto a base de la capsaicina, que actúe como analgésico y antiinflamatorio

### **1.1.1 Situación actual**

Una gran parte de la población venezolana padece de diversos dolores debido al ajetreado estilo de vida, disminuyendo las posibilidades para desarrollar sus actividades en plenitud, y en búsqueda de fármacos para solucionar su padecimiento se encuentran con productos de origen sintético y foráneos, los cuales generan altos costos a la hora de su fabricación sin contar que no se explota la materia prima nacional de origen natural para estos fines. Por otra parte, en nuestro país debido a sus condiciones ambientales y suelos fértiles,

contamos con sembradíos de diversas especies de ajíes (**Capsicum**) las cuales contienen una gran fuente de la capsaicina, que pueden ser utilizados para lo que se busca alcanzar.

### **1.1.2 Situación deseada**

Se pretende que a partir de la extracción de la capsaicina de una especie de ají (**capsicum**), elaborar un prototipo de producto con efectos analgésicos y antiinflamatorios de origen natural, más competitivo en el mercado nacional, que mejore la calidad de vida de las personas que padecen de dolores intensos y no pueden someterse a una intervención quirúrgica por su elevado costo en la actualidad.

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

Esta investigación presenta una gran relevancia social, ya que con la elaboración de un prototipo de producto a base de la capsaicina se disminuirían las afecciones generadas por el dolor, se toma la capsaicina debido a que se ha encontrado que es capaz de reducir la "sustancia P". Así mismo por su gran efecto antiinflamatorio y analgésico de origen natural, que genera sensación de adormecimiento y calor y que a su vez elimina los mediadores del dolor.

Los ajíes (**Capsicum**) entre muchas de sus aplicaciones farmacéuticas, debido a su contenido de capsaicina, son efectivos para el tratamiento de la artritis, ya que ésta es un activador de la circulación sanguínea, también alivia cólicos, actúa como estimulante sexual, es digestivo, evita el estreñimiento, impide el desarrollo de toxinas del intestino, alivia las molestias causadas por el Herpes zoster y la migraña. Por otro lado ya que son ricos en carotenoides antioxidantes, disminuye las enfermedades cardiacas, cáncer o envejecimiento prematuro. [6]

En algunos países como Argentina, Chile, México y Mozambique, entre otros, se está utilizando el ají chirel (***Capsicum annuum***), para el tratamiento de las hemorroides se cree que, su alto contenido de capsaicina desinflama y alivia el dolor causado por las mismas. [7] También se puede mencionar que los ajíes (***Capsicum***) debido a que son una gran fuente de vitamina C, cuatro veces más que la naranja o el kiwi, reduce gripes severas, afonía, laringitis, regula la temperatura corporal, etc. [7]

Con esta investigación se desea contribuir con el surgimiento de nuevas alternativas de fármacos naturales para aliviar dolores intensos y abrir un campo en la elaboración de nuevos productos a partir de materia prima nacional.

## **1.3 OBJETIVOS**

### **1.3.1 Objetivo general**

Desarrollar un prototipo de producto con propiedades analgésicas y antiinflamatorias a base de capsaicina extraída de una especie de ají (***Capsicum***).

### **1.3.2 Objetivos específicos:**

**1.3.2.1** Identificar las diferentes especies botánicas del ají (***Capsicum***), con la finalidad de seleccionar el adecuado para el estudio a realizar.

**1.3.2.2** Seleccionar el proceso de extracción de la capsaicina a partir del ají (***Capsicum***) seleccionado, con la finalidad de determinar las etapas y condiciones del proceso.

**1.3.2.3** Extraer la capsaicina a partir del ají (***Capsicum***) seleccionado, a fin de obtener el principio activo con propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

**1.3.2.4** Caracterizar la muestra extraída, a fin de conocer la concentración en capsaicina e identificar los posibles componentes activos de la misma.

**1.3.2.5** Elaborar un prototipo de producto a escala de laboratorio, teniendo como componente activo la capsaicina, a fin de obtener un producto de calidad.

**1.3.2.6** Evaluar la efectividad del prototipo de producto elaborado, con la finalidad conocer su viabilidad.

**1.3.2.7** Estimar los costos en la elaboración del prototipo de producto, a fin de considerar su posible comercialización.

## **1.4 LIMITACIONES**

La falta de conocimiento en el área de farmacología fue la limitación principal de la presente investigación, lo cual generó la necesidad de buscar asesoría de expertos en el área farmacológica.

Por otra parte el factor tiempo fue limitante a la hora de las pruebas de viabilidad, sin contar con los elevados costos de los compuestos y reactivos a utilizar. Además, se cuenta con escasa bibliografía debido a que este prototipo de producto va a ser introducido en el mercado nacional.

Es importante recordar que sólo se realizaron pruebas de viabilidad de producto, ya que la verificación de su efecto curativo está fuera de los parámetros de la carrera, debido a que la misma es Ingeniería Química y no Medicina, lo cual solo permitió formular el producto y estandarizar las

propiedades que exige la normativa farmacológica, como son pH, textura, pruebas microbiológicas, pruebas de estabilidad física y química, así como su evaluación económica.

### **1.5 ALCANCES**

El trabajo de investigación realizado se puede tomar como referencia a la hora de desarrollar un medicamento de origen natural, no solo por el método de extracción utilizado, sino por la aplicación de técnicas cromatográficas para aislar un compuesto en el complejo sistema de la naturaleza, así como también a la hora de la formulación. Por otro lado se le da una nueva óptica a la medicina tradicional impulsando los productos de origen natural.

## **CAPITULO II. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.**

En el siguiente capítulo se exponen diferentes especies de ajíes (***capsicum***), y su relevancia histórica para la humanidad, además se presenta una serie de estudios realizados, así como teorías, técnicas, modelos, normas y métodos que sustentan la investigación actual.

### **2.1 ANTECEDENTES.**

Trabajos especiales de grado, investigaciones y proyectos que poseen fines semejantes a los perseguidos en la investigación, los cuales sirven de sustento de la misma.

En 1985 Pena, M., Rodríguez J, trabajaron en la **Obtención de una oleorresina a partir de frutos del género *Capsicum* y diseño de una planta para su obtención industrial.** Universidad de Carabobo. Facultad de Ingeniería. Escuela de Ingeniería Química. Este trabajo se basa en la obtención de una oleorresina a partir de frutos del género ***Capsicum*** (ají) y el diseño de una planta para su obtención a nivel industrial, pretendiendo establecer las bases de un procedimiento para la extracción de la capsaicina en forma de solución oleorresinosa con propósito industrial, y de esta manera contribuir al mejor aprovechamiento de este fruto, mediante su incorporación al campo de los aditivos de sabor en los alimentos.

Entre sus logros mas relevantes se tiene que el proceso mas eficiente a nivel de planta piloto para la obtención del extracto oleorresinoso y por ende, propuesto para su implementación industrial, resultó una extracción sólido-liquido a (3) etapas y con un tiempo de extracción por etapa de 20 min. Otra de las conclusiones resaltantes es que el solvente extractor mas indicado para la extracción de oleorresinas de capsicum es el alcohol etílico al 95%. Esta investigación presenta similitud con el trabajo desarrollado debido a que se

planteó uno de los métodos de extracción de la capsaicina del ají chirel (*capsicum annum*), así como también el solvente utilizado. La diferencia básica, es que ellos, solo se limitaron a la extracción, en cambio en la investigación actual, se le buscó la aplicación a la capsaicina extraída.

Luego continuando con la investigación en 1989 Guerrero F., Salcedo, Z. Estudiaron **La capsaicina en variedades de ajíes (*Capsicum spp*), cultivados en Venezuela**. Universidad de Carabobo. Facultad de Ingeniería. Escuela de Ingeniería Química. Este trabajo brinda un aporte al conocimiento sobre el contenido de capsaicina de cuatro variedades de ají, así como la variación-disminución de la misma, producida durante el proceso de secado en el laboratorio.

Su metodología se basó en tomar la variación del contenido de capsaicina por el efecto del calor en estufa de laboratorio, y con esto precisó una notable disminución de su contenido, la cual puede atribuirse a la volatilidad de la misma, sin disminuir la posibilidad de que exista algún mecanismo de biodegradación, el cual provocó modificaciones enzimáticas o químicas a la molécula de la capsaicina. De forma análoga, con la actual investigación, se llevó a cabo la caracterización de diferentes especies de ajíes (***capsicum***), con la finalidad de seleccionar el más indicado. A diferencia de esta investigación con la actual es que no solo se seleccionó y caracterizó la especie de ají, sino que se le buscó una aplicación al mismo.

Por otro lado en 1999 Pardo, O. dió un enfoque farmacológico y realizó un **Estudio comparativo de ocho especies americanas de uso medicinal en Mozambique (*chloris chilensis*)** Revista Chilena de Flora y Vegetación año 6 N° 1. Estudio presentado al VIII Congreso Ítalo-Latinoamericano de Etnomedicina. Universidad Técnica Federico Santa María, Valparaíso. El trabajo consiste en el estudio de 8 especies de origen americano naturalizadas en Mozambique: aguacate (***Persea americana Miller***), ají, (***Capsicum***

**annuum**), cajueiro (**Anacardium occidentale**), goiabera (**Psidium guayaba**), papayo (**Carica papaya**), tomate (**Lycopersicon esculentum Mill.**), xihaha (**Opuntia ficus-indica**) y maíz (**Zea mays**). Además de su uso alimentario, estas plantas cumplen un gran rol en la medicina para combatir afecciones corrientes como resfríos, diarreas, problemas digestivos, fiebres u otros.

Se tuvo, que las especies seleccionadas en este estudio aparecen señaladas para combatir los problemas de salud más corrientes y frecuentes que sufre la población y en ambos hemisferios, inicialmente tratados en forma casera. Así se registran patologías ligadas al aparato digestivo y al respiratorio. Entre las más resaltante para la investigación actual de la capsaicina tenemos que en Perú es el país que da más aplicaciones medicinales a ésta especie. El empleo de las hojas frescas del ají se registra como resolutivo para Costa Rica, Cuba, Haití y Honduras. En Brasil como cicatrizante y antiinflamatorio. Los efectos descongestionantes y la insensibilización de la piel al dolor, son responsabilidad de la capsaicina que se encuentra en mayor cantidad en los frutos y que justifica el empleo como descongestionante y analgésico en las indicaciones contra las hemorroides en Mozambique (hojas como supositorios). En similitud con la actual investigación, se utilizó la aplicación del ají para aliviar una serie de afecciones, lo cual afirmó el efecto antiinflamatorio estudiado, entre las diferencias más resaltantes se tuvo, que solo se trabajó con la hoja del ají, en cambio en la investigación actual se trabajó con la hoja, el fruto y semilla del ají. Aparte, se limitaron a estudiar el efecto antiinflamatorio y no el analgésico.

En 2001 Valderrama J., Arce P., Azar M., De la Fuente, J. realizó un estudio al **Equilibrio gas-sólido en el sistema capsaicina + dióxido de carbono supercrítico**. Facultad de Ingeniería Departamento de Procesos Químicos, Universidad La Serena Chile. 5to Congreso de computación aplicada a la Industria de Proceso, Campos de Jordao-Brasil. Este trabajo de investigación consistió en desarrollar un programa computacional para la correlación de

solubilidad de fluidos supercríticos. Se trabajó con un sistema capsaicina+dióxido de carbono, usando varias reglas de mezclado modernas.

Se obtuvo que la concentración de soluto en la fase gas puede ser correlacionada en forma aceptable usando las reglas de Wong-Sandler con dos parámetros y general con tres parámetros, la concentración del solvente en la fase gaseosa es predicha con desviaciones menores al 1% con cualquier ecuación de estado y con cualquier regla de mezclado.

La principal similitud con la investigación actual es que da una amplia vista del proceso de extracción de la capsaicina con fluido supercrítico, lo cual es importante a la hora de seleccionar el mejor método de extracción. A diferencia de la actual investigación, el estudio se enfocó en un programa de correlaciones del sistema capsaicina+dióxido de carbono.

En el 2003 López, G. da una gran importancia al ají en su trabajo, **Chili la especie del nuevo mundo**. Facultad de Ciencias Universidad Nacional Autónoma de México. En el trabajo se da una visión de la gama de tipos de capsicum y posibles aplicaciones que nos puede generar los mismos, así como trata las características del chili y su composición, dándole importancia al compuesto activo del ají chirel(capsaicina), tanto en la área alimenticia como farmacológica.

Se afirmó, la aplicación de la capsaicina para los dolores crónicos, así como también enfocó el uso de la capsaicina como anticoagulante previniendo los trastornos causados por coágulos de sangre, e incluso de endurecimiento de las arterias y ataques cardiacos. Así mismo planteó que la capsaicina tiene efectos antiinflamatorios y contrairritantes. Este trabajo de investigación presenta similitud con el trabajo desarrollado debido a que se estudió los efectos analgésicos y antiinflamatorios de la capsaicina, por otra parte, el estudio de las diferentes especies de ají coincide con la investigación. La diferencia básica entre ambas es que en esta simplemente se caracterizó y se dio la utilidad del

ají (*capsicum*), en cambio en la investigación actual, se buscó identificación de la especie a trabajar y la aplicación del compuesto activo del ají (***Capsicum***)

Y finalmente en 2004 Mason, L., Moore R., Derry S., Edwards J., McQuay H., hace una **Revisión sistemática de capsaicina tópica para el tratamiento de dolor crónico**. Osanet el portal sanitario Vasco. (*Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain*) Traducido por Martín Cañas Este trabajo consiste en determinar la eficacia y seguridad de la capsaicina tópica para el dolor crónico derivado de enfermedades neuropáticas o musculoesqueléticas.

Se llegó a que la capsaicina tópica tiene una eficacia de pequeña a moderada en el tratamiento del dolor musculoesquelético o neuropático, puede ser útil como tratamiento coadyuvante o de elección en un pequeño número de pacientes que no responden o que son intolerantes a otros tratamientos. La similitud con la presente investigación es, que en ambas se trató la aplicación medicinal a la capsaicina. La diferencia es que, en la actual se le dio una gran importancia a su efecto analgésico y antiinflamatorio.

## **2.2 GENERALIDADES.**

Las especies botánicas tienen desde tiempos pasados una gran influencia sobre la humanidad, refiriéndose de manera específica a los usos terapéuticos, partes que se utilizan y formas de administración. Además, es necesario acotar que también se utiliza las plantas medicinales para otros fines culturales, que hoy en día forman parte de los requerimientos cotidianos de la población de distintos estamentos sociales, y que juegan un papel primordial en la idiosincrasia del colectivo social.

En el ámbito natural se pueden conseguir numerosos compuestos químicos, debido a la diversidad de especies botánicas, las cuales cuentan con

estructuras moleculares muy variadas, que le imprimen características particulares a cada especie.

### **2.2.1 Materia prima.**

En la gama de especies botánicas que nos brinda la naturaleza se seleccionó el ají (***capsicum***). La planta, son casi sin excepción plurianuales de tallo leñoso, forma normalmente un arbusto de hasta 150 centímetros de altura; algunas variedades alcanzan tamaños superiores. Las flores son blancas o verdosas en la mayoría de las variedades. [8]

El fruto varía en coloración y tamaño de acuerdo a la variedad; puede ser cúbico, cónico o esférico. De interior hueco, está dividido en dos o cuatro costillas verticales interiores que portan las semillas, de color amarillo pálido. Sin embargo, la mayor cantidad de semillas se aloja en la parte superior, junto al tallo. La carnosidad del pimiento también varía según la especie. [8]

Cuando el fruto madura sus colores abarcan, según la especie, desde el blanco y el amarillo hasta el morado intenso, pasando por el naranja, el rojo brillante y el lavanda; el color verde es señal de inmadurez, aunque muchas especies se consumen también de ese modo. [8]

#### **2.2.1.1 Clasificación científica.**

Se refiere a la forma en que los biólogos agrupan y categorizan especies extintas y vivas de organismos. La clasificación moderna tiene sus raíces en el sistema de Carlos Linneo, que propuso la clasificación jerárquica de las especies según sus características físicas compartidas y normalizó su denominación. Linneo propuso una fórmula consistente en asignar un nombre para cada especie compuesto de dos palabras (nomenclatura binomial), la primera es el nombre del género, y *la combinación de ambas* designa a la especie. [8]

### **Tabla 2.1**

### Clasificación científica del ají

Reino	<b><i>Platae</i></b>
División	<b><i>Magnoliophyta</i></b>
Clase	<b><i>Magnoliopsida</i></b>
Subclase	<b><i>Asteridae</i></b>
Orden	<b><i>Solanales</i></b>
Familia	<b><i>Solanaceae</i></b>
Género	<b><i>Capsicum</i></b>

**Fuente:** <http://es.wikipedia.org>.

#### 2.2.1.2 Historia.

Se cree que el nombre del pimiento le fue adjudicado por Cristóbal Colón, quien, al descubrirlo, lo denominó así al confundirlo con "*pimienta en vainas*"; pese a que botánicamente no tiene nada en común con ella, que es el fruto del ***Piper nigrum***, el nombre perduró. A diferencia de otras plantas comestibles provenientes de América, que tardaron décadas en ser aceptadas por los europeos, conoció una rápida difusión mundial tras su llegada a España en 1493. Una vez aclimatado, se acostumbró secarlo, molerlo y usarlo para condimentar y dar color a diferentes clases de platos. Ya a mediados del siglo XVI se cultivaban plantas de ají en Italia, Alemania e Inglaterra. <sup>[8]</sup>

Durante los siguientes doscientos años, revolucionaría la gastronomía de los pueblos mediterráneos. El ají americano transformó la cocina de China, India e Indonesia, tal fue su aclimatación que en muchos sitios de África y de la India se cree que el ají y el pimiento son originarios de esas regiones. <sup>[8]</sup>

En México se originó la palabra "chile" del náhuatl *chilli*. Por su parte, el término ají, es una palabra del dialecto taíno, que se hablaba en el Caribe.

Por otro lado la información etnobotánica y etnomédica. Los frutos han sido utilizados desde la época prehispánica, como alimento, medicina y elemento de la vida ceremonial. Los indígenas de la Amazonia ecuatoriana empleaban el ají en el tratamiento de la mordedura de culebra. Los Jívaros (**Shuar**) preparaban el ají llamado "**matuchu**", majado en agua, cuyo líquido daban a beber al accidentado, además de aplicarle lavativas rectales este tratamiento era seguro según sus informaciones (Estrella1986: 227).<sup>[1]</sup>

Los indígenas del estado Amazonas de Venezuela preparan con **C. frutescens** un picante muy fuerte llamado "catara" (Delascio 1984). Los Kubeos, Tukanos y Curripacos de Colombia usan los frutos desecados al humo y molidos como condimento de sus comidas (García Barriga, III: 49). Según refieren Schultes y Raffauf (1992: 426), los Jívaros de Maynas en el Perú aplican directamente los frutos de **C. annuum** en los dientes para calmar el dolor. Los curanderos Andokes mezclan los frutos frescos de **C. baccatum** con las flores de una especie de **Urtica**, para los problemas del parto. Si éste se complica, embadurnan todo el cuerpo de la enferma con esta mezcla. Los nativos del río Apaporis comen las raíces de los frutos de **C. frutescens** para aliviar la flatulencia y usan el polvo de los frutos secos, en pequeñas dosis, en aspiración nasal para resolver las dificultades respiratorias.<sup>[1]</sup>

### **2.2.1.3 Variedades.**

Existen aproximadamente 46 especies de **Capsicum** nativas de América Central y de Sudamérica. Entre las cinco variedades de ají con mayor grado de pungencia, que se encuentran en Latinoamérica tenemos:

✓ **Capsicum chinense** o chile habanero, (nombrado por la ciudad de La Habana, Cuba), (*ver la figura 2.1*): Es uno de los chiles con mayor intensidad picante del género *Capsicum*. Los habaneros inmaduros son verdes, pero su color varía en la madurez. Los colores más comunes son anaranjados y rojos,

pero también existen en colores blanco, marrón, y rosados. Un habanero maduro es típicamente de 2-6 centímetros (1-2½ pulgadas) de largo. [8]

Se cree que los habaneros son originarios la Amazonia, donde son cultivados hace siglos por los pueblos indígenas. Fueron llevados a las Antillas por las migraciones Arawak y Caribe, difundiéndose en Cuba, desde donde posteriormente fueron introducidos a Yucatán, donde se cosechan aproximadamente 1.500 toneladas anuales. Otras zonas productoras de esta variedad de chile incluyen a Belice, Costa Rica, Panamá, Colombia, Perú, el noroeste de Brasil y algunos estados de los EE.UU. como Texas, Idaho, y California. [8]



**Figura 2.1. *Capsicum chinense*.**

**Fuente:** <http://es.wikipedia.org>.

✓ ***Capsicum frutescens*** o ají arnaucho (*ver la figura 2.2*): Es un arbusto de la familia de las solanáceas, que proporciona una de las variedades más picantes de ají. A diferencia de las otras especies domésticas de *Capsicum*, no se cuenta con evidencia fósil de ***C. frutescens*** en los yacimientos arqueológicos americanos, pero se supone que se domesticó en Centroamérica, probablemente en Panamá, difundiéndose paulatinamente por el área del Caribe y el norte de Sudamérica. Como sucede en general con las solanáceas, la frecuente hibridación de los ejemplares dio lugar a múltiples variedades sumamente diferenciadas. Las más extensamente cultivadas son la brasileña *malagueta*, el *peri-peri* africano, el *Naga Jolokia* y el *tabasco*, a partir del cual se produce la salsa del mismo nombre. [8]



**Figura 2.2. *Capsicum frutescens*.**

**Fuente:** <http://es.wikipedia.org>

✓ ***Capsicum pubescens*** o ají rocoto, (*ver la figura 2.3*): Perteneciendo a la familia Solanáceas, generalmente las zonas de producción son los valles andinos, la época de siembra es todo el año teniendo como ámbito un clima templado, favoreciendo una temperatura óptima que fluctúa entre los 18 a 20° C con una humedad relativa baja, de hojas rugosas pubescentes y originario de Perú especialmente en la (Costa/Sierra/Selva). El cultivo del rocoto se remonta desde épocas pre-incaicas hasta la actualidad, usado principalmente por sus propiedades pungentes (picantes), y aromáticas. En Perú, se le utiliza seco en base para las salsas y pastas, estimulante digestivo, sazónador, como antioxidante en carnes y otros. <sup>[9]</sup>



**Figura 2.3. *Capsicum pubescens*.**

**Fuente:** <http://es.wikipedia.org>.

✓ ***Capsicum baccatum*** o ají pajarito, (*ver la figura 2.4*): Es generalmente distinguida de la otra especie por su color amarillo. Esta especie es una planta semileñosa, rastrera con hojas simples, opuestas acorazonadas; presentan flores solitarias o en grupos, muy vistosas por su corola blanca y anteras muy amarillas; el fruto es una baya elipsoide succulenta, de sabor muy picante, con numerosas semillas duras de color blanco que alcanza un tamaño hasta de 4 mm de longitud y unos 3 mm de diámetro. Originaria de Bolivia o en Perú, según evidencia arqueológica, la especie fue mejorada gradualmente por las civilizaciones pre-Incaica. En la actualidad se cultiva en la Argentina, Colombia, Ecuador, Perú, el Brasil, y Bolivia, y la especie se ha introducido en Costa Rica, la India, y los Estados Unidos. [10]



**Figura 2.4. *Capsicum baccatum*, (flor y fruto).**

**Fuente:** [http://www.ut.edu.co/fc/0940/bc\\_frutas/index.html](http://www.ut.edu.co/fc/0940/bc_frutas/index.html)

✓ ***Capsicum annum*** o ají chirle, (*ver la figura 2.4*): Originaria de Sudamérica, se usa en la actualidad en todo el mundo como alimento y especie de alto contenido de pungencia. Es un chile lustroso, con forma alargada y puntiaguda, como un corazón alado; de color verde que al madurar se torna rojo. Es una hortaliza cosechada en las regiones tropicales y subtropicales de América del Sur, como son Colombia, Venezuela, Bolivia y Perú

En la Venezuela indígena, el ají era de uso general. En el alto Orinoco, por ejemplo, era indispensable para el guiso y medicina popular como rubefaciente, vesicante, estimulante y



estomáquico. [11]

### **Figura 2.5. *Capsicum annuum*.**

**Fuente:** [http://www.linneo.net/plut/C/capsicum\\_annuum/capsicum\\_annuum.htm](http://www.linneo.net/plut/C/capsicum_annuum/capsicum_annuum.htm).

#### **2.2.1.4 Principios Activos**

Estos términos hacen referencia a la materia de cualquier origen capaz de producir cambios en los procesos fisiológicos o bioquímicos de los seres vivos. Se trata, por tanto, de las sustancias químicas o biológicas a las que se les atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento. [12]

En los ajíes (***capsicum***) se encuentran: Compuestos picantes de naturaleza fenólica, Capsaicinoides, Carotenoides, Flavonoides, Cobre, vitaminas B1, B2, C. [12]

##### **2.2.1.4.1 Capsaicinoides.**

Existen cinco capsaicinoides naturales más comunes en estas especies de *capsicum*; El principal es la capsaicina, o trans-8-metil-N-vanillil-6 nonenamida, es muy poco soluble en agua fría, ligeramente soluble en agua caliente, en cambio es muy soluble en alcoholes, en grasas y aceites vegetales. El segundo más común es la dihidrocapsaicina o 8-metil-N-vanillil-nonamida, casi tan fuerte como la capsaicina; estos dos componentes juntos constituyen el 80-90 % de los capsaicinoides que se encuentran en los ajíes (típicamente, en

un 0,01-1% de su contenido en peso) y que son responsables de la pungencia que presentan. Otros que también se encuentran, pero sólo en trazas, son la nordihidrocapsaicina o 7-metil-N-vanillil-octamida, la homocapsaicina o 9-metil-N-vanillil-decamida y la homodihidrocapsaicina o trans-9-metil-N-vanillil-7-decenamida. [13]

Los capsaicinoides se encuentran principalmente en la placenta de los ajíes, en esa especie de "costillas" blancas colocadas a lo largo de la parte central y de los lados del interior del ají. Además, debido a que las semillas se encuentran en íntimo contacto con estas "costillas", ellas también son muy picantes. [13]

*El más abundante de los capsaicinoides presente en los ajíes (**capsicum**) es:*

✓ **La capsaicina** alcaloide natural, compuesto que se aisló por primera vez en 1846 y su estructura química se determinó en 1919 (Szallasi y Blumberg, 1999), [14] su empleo en actividades no culinarias es mucho más antiguo. Se dice que los incas quemaban chiles secos para combatir a los invasores español (Naj, 1992), mientras que otros pueblos nativos americanos usaron el chile para tratar afecciones como el asma, la tos y el dolor de garganta, o como analgésico para aliviar los dolores de muelas (Whittet, 1968; Lembeck, 1983; Dasgupta y Fowler, 1997). Este último uso se popularizó años después en Europa, hacia 1850 se recomendaba el uso de extractos alcohólicos de chile para aliviar los dolores dentales (Szallasi y Blumberg, 1999). [15]

Investigaciones tempranas mostraron que la capsaicina inactiva neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal y de los ganglios trigeminales, encargadas de transmitir el dolor (Jancso y cols 1977; Nagy y cols, 1981; Chard y cols, 1995). Estos hallazgos estimularon el uso de la capsaicina como herramienta en el estudio de los mecanismos de transmisión del dolor y como analgésico para el tratamiento del dolor en afecciones como la artritis reumatoide (Deal y cols 1991; McCarthy, 1992; Matucci-Cerinic y cols. 1995), diversos tipos de neuralgias (Bemstein y cols 1987; Bucci y cols,

1988;Hawk y Millikan, 1988, Walson y cols, 1988), el síndrome post-masectomia (watson y cols ,1989; Dini y cols, 1993).<sup>[15]</sup>

Sin embargo los efectos farmacológicos de la capsaicina sobre el sistema nervioso no se limitan solamente al aspecto analgésico. Otros estudios han mostrado que modula la liberación de neurotransmisores como la sustancia P, la somatostatina y el péptido relacionado al gen de la calcitonina (Saria y cols, 1983; Jhamandas y cols 1984; Prkiss y cols, 2000) y hormonas peptídicas como la endotelina (Szolcsanyl y cols, 1999). Estos neuropéptidos y hormonas peptídicas afectan de variadas maneras el funcionamiento de muy diversos órganos y tejidos. Por otra parte, el uso de la capsaicina para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas es también un activo campo de estudio.<sup>[15]</sup>

El efecto de esta droga sobre el sistema nervioso ha sido extensamente estudiado, (en cambio sobre células y tejidos no neuronales el estudio se ha iniciado hace pocos años,) entre los primeros trabajos señalan que la capsaicina inhibió el crecimiento en cultivo de células de leucemia humana (Zhang y cols, 2003; Ito y cols, 2004). En actuales investigaciones se detectó que la capsaicina, llevó al 80% de las células cancerígenas a iniciar un proceso de autodestrucción, desatando una especie de suicidio, también determinaron que los tumores de próstata tratados con capsaicina se redujeron en tamaño (H. Phillip Koeffler, MD y cols, 2006): Estos resultados y otros similares alcanzados, sugieren que la capsaicina pudiera ser útil en el tratamiento de diversos tipos de cáncer.<sup>[15]</sup>

La capsaicina tiene la siguiente fórmula condensada:  $C_{18}H_{27}O_3N$ , con un peso molecular de 305. 199 g/g-mol. Forma cristales en forma de aguja, es inodora, con un punto de fusión de 64.5°C y un punto de ebullición de 210 –220°C. A una presión de 0.01 mm Hg, se sublima a 115 ° C y presenta su máxima absorción en UV a 227 – 228 nm. Es soluble en éter etílico, alcohol etílico, acetona, alcohol metílico, tetracloruro de carbono, benceno y álcalis calientes. Es insoluble en agua fría.<sup>[16]</sup>

#### **2.2.1.4.2 Carotenoides.**

Existen cinco carotenoides naturales más comunes en estas especies de capsicum, capsantina o (3R, 3'S, 5'R)-3,3'-dihidroxi-β, k-caroten-6'-ona la cual se encuentra en mayor proporción así como la capsorrubina o (3S, 3'S, 5R, 5'R)-3,3'-dihidroxi-k, k-caroteno-6,6'-diona., también se puede encontrar luteína o 3,3'-dihidroxi-d-caroteno y β-caroteno, así como trazas de criptoxantina. Estos son los responsables de la gran mayoría de los colores amarillos, anaranjados o rojos presentes en los alimentos vegetales, y también de los colores anaranjados de varios alimentos animales. [16]

Los carotenoides pueden desempeñar un papel como antioxidantes en la protección del organismo frente a los radicales libres, aunque esta cuestión está todavía en discusión. Sí parece claro que la presencia en la dieta de alimentos con contenidos elevados de carotenoides tiene efectos preventivos frente a ciertas enfermedades. [16]

✓ **La capsantina.** Es el principal carotenoide del pimiento común (**Capsicum**), en el que representa hasta el 60% del total de los carotenoides presentes. También es el más abundante en otras especies del mismo género y, naturalmente también en el pimentón, utilizado extensamente en España (y en Hungría, con el nombre de páprika) como especia, por su color y aroma. Es un carotenoide bastante raro, entendiéndose como tal en primer lugar que prácticamente no se encuentra en otros vegetales. [17]

El segundo más importante es la capsorrubicina. Tanto ésta como la capsantina están mayoritariamente en forma esterificada. También contiene cantidades significativas de b-caroteno. [17]

#### **2.2.1.5 Pungencia.**

La pungencia o cualidad de picante de la mayoría de las especies de ajíes se debe a un alcaloide, la capsaicina. La herencia de la pungencia se debe a un

gen dominante simple, sujeto a modificadores del gen mayor y a condiciones ambientales: más iluminación, más altitud o menor tensión de CO<sub>2</sub>, menor fertilidad, mayor estrés hídrico eso es igual a mayor pungencia. La pungencia se mide en grados o **unidad Scoville** (Wilbur Scoville inventó la técnica) que indican cuánto debe diluirse una muestra para dejar de percibir el gusto picante. [18]

Dado que las unidades Scoville tienen una base organoléptica y varían entre catadores, se usa con más precisión la cromatografía líquida de alta presión (HPLC). [18] Para el ají molido las escalas usuales de comercialización varían de 10000 a 120000 unidades, mientras que las oleorresinas de ají se miden desde 200000 hasta 1000000 de unidades Scoville. [19]

Cuando la capsaicina entra en contacto con las mucosas, envía señales de dolor al cerebro, que a su vez, libera endorfinas que causan una leve euforia. Se debe recordar que las endorfinas son opiáceos naturales, con efecto similar a los derivados del opio de las amapolas. Cada nuevo estímulo al cerebro lo obliga a liberar más endorfinas para aliviar la picazón. De modo que cuanto más picante se ingiere, mejor se siente el organismo. [18]

**Tabla 2.2**

**Grado de pungencia de los ajíes**

<b>VARIEDAD</b>	<b>NOMBRE BOTANICO</b>	<b>PUNGENCIA (Unids. Scoville)</b>
Panca	<i>Capsicum chinense</i>	1500
Amarillo	<i>Capsicum baccatum</i>	50.000
pajarito	<i>Capsicum baccatum</i>	50.000
Rocoto	<i>Capsicum pubescens</i>	70.000
Cereza	<i>Capsicum annum</i>	80.000

chirel	<i>Capsicum annuum</i>	100.000
Habanero	<i>Capsicum chinense</i>	200.000
arnaicho	<i>Capsicum frutescens</i>	300.000

**Fuente:** <http://topara.tripod.com/id14.html>

### **2.2.2 Extracción.**

Los extractos, de animales o vegetales, plantas o trozos de plantas pertenecen a las formas farmacéuticas más antiguas. [20]

#### **2.2.2.1 Concepto.**

Separación de una mezcla de sustancias por disolución de cada componente, sirviéndose de uno o varios disolventes, donde siempre se obtienen, por lo menos, dos componentes: la solución extraída en su disolvente (extracto) y el residuo. Al humedecer la muestra con el líquido de extracción se disuelven primero las sustancias a las que el disolvente puede llegar sin obstáculos. Al triturar la muestra se destruyen varias células donde el grado de finura creciente favorece la disolución. [20]

Las sustancias que están contenidas en la muestra son lavadas y arrastradas de los fragmentos celulares por los disolventes mediante un proceso denominado **lavado celular**, simultáneamente transcurre el proceso de difusión celular. El tiempo necesario para el equilibrio de concentraciones es parcialmente dependiente del tipo de muestra (raíz u hoja) y del grado de trituración. [20]

La extracción termina cuando se produce un equilibrio de concentraciones. Para cada extracción se necesita una muestra y un líquido de extracción o

disolvente que deben cumplir una serie de exigencias. La calidad del extracto vegetal depende de la calidad del material de partida.

### **2.2.2.2 Tipos de extracción.**

Dentro de las operaciones de extracción encontramos dos grupos:

- ✓ Extracción líquido-líquido
- ✓ Extracción sólido-líquido.

#### **2.2.2.2.1 Extracción sólido-líquido.**

La extracción **sólido-líquido**, es una operación de la ingeniería química que se usa en numerosos procesos industriales [21]

Se denomina a la separación preferencial de uno o más componentes de una mezcla sólida por disolución en un solvente líquido. En la industria farmacéutica los dos procedimientos de extracción básicos son **maceración y percolación**, sumamos a esto la extracción por **Soxhlet**. [21]

✓ **Maceración:** El principio consiste en que la muestra con el grado de finura prescrito se pone en contacto duradero con el solvente, se deben realizar agitaciones frecuentes a lo largo de varios días, tratando de influenciar el gradiente de concentración. Al principio de la extracción este gradiente está en el punto máximo, con el correr de los días, a pesar de la agitación, este va disminuyendo. Se separa el extracto del residuo por medio de un colado, filtrado al vacío o prensado, se lava el residuo con el líquido de extracción y ambos líquidos se llevan al contenido de masa preestablecido. [20]

El procedimiento está recomendado por diferentes farmacopeas para la preparación de **tinturas** (preparados líquidos obtenidos por extracción de muestra o por disolución de extractos secos, los líquidos de extracción son

mezclas de etanol-agua con un contenido en etanol menor al 62% en volumen).

[20]

✓ **Percolación o Lixiviación:** Se trata de un proceso de paso, si bien hay una maceración previa el disolvente se renueva de modo continuo y debido a ello mantiene el gradiente de concentración lo mas alto posible, el disolvente corre de arriba a abajo a través de la capa de muestra, el disolvente puro desplaza al que contiene la sustancia extraída sin ser necesario aplicar presión.

[21]

Percoladores: recipientes de vidrio cilíndrico con grifo de entrada y salida y su tamaño es fundamental para la obtención de un buen extracto. [21]

✓ **Extracción por Soxhlet:** Técnicamente, es una operación de transferencia de masa, donde un disolvente o mezcla de éstos, extraen selectivamente uno o varios solutos que se hallan dentro de una matriz sólida. Existen una serie de parámetros físico - químicos, tales como la viscosidad del disolvente, los coeficientes de solubilidad de los solutos, los coeficientes de difusión, las temperaturas de ebullición, etc. que son de importancia fundamental para el diseño del equipo y el éxito del proceso de extracción. [21] Extractores de lecho fijo, de lecho móvil, continuos de bandejas, etc. [21], son algunos de los tipos que se usan normalmente en la industria.

En la industria de los procesos naturales, ya con fines analíticos a escala de producción, se utiliza con frecuencia el extractor sólido - líquido tipo **Soxhlet**. El mismo cuenta con una cámara de extracción, un depósito para el disolvente y un sistema de condensación de vapores.

✓ **Extracción por arrastre de vapor:** La extracción por arrastre de vapor de agua es uno de los principales procesos utilizados para la extracción de aceites esenciales. [21]

Los aceites esenciales están constituidos químicamente por terpenoides (monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, etc.) y fenilpropanoides, compuestos que son volátiles y por lo tanto arrastrables por vapor de agua. [21] Las esencias hallan aplicación en numerosísimas industrias, por ejemplo la industria cosmética y farmacéutica: como perfumes, conservantes, saborizantes, principios activos, etc.

✓ **Extracción con fluidos supercríticos:** Cuando un fluido se somete a condiciones por encima de su presión y temperatura críticas, se encuentra en su estado **supercrítico**. En este estado, la línea de separación de fases líquido-gas se interrumpe. Esto implica la formación de una sola fase en la que el fluido tiene propiedades intermedias entre las de un líquido y las de un gas: así pues, mientras se mantiene una gran difusividad, se consigue una alta densidad (cercana a la de los líquidos). [21]

Al igual que los gases, la densidad de los fluidos supercríticos varía enormemente con la presión y la temperatura, aunque se alcanzan densidades muy cercanas a las de los líquidos. De esta manera la propiedad más característica de los fluidos supercríticos es el amplio rango de altas densidades que pueden adoptar dependiendo de las condiciones de presión y/o temperatura (a diferencia de los líquidos que son prácticamente incompresibles y de los gases que poseen densidades siempre muy bajas). [21]

Dada la relación directa entre la densidad de un fluido con su poder solvatante, tenemos que los fluidos supercríticos pueden variar enormemente su capacidad de solvatación mediante pequeñas variaciones en la presión y/o temperatura. [21]

### 2.2.3 Solvente

Se denomina **solvente** a aquella sustancia que permite la dispersión de otra en su seno. Normalmente el solvente establece el estado físico de la disolución, por

lo que se dice que el solvente es el componente de una disolución que está en el mismo estado físico que la disolución. Las propiedades que deben ser consideradas en la selección del solvente para su uso final son: la volatilidad, que describe su inherente tendencia a transformarse de líquido a vapor; la rata de evaporación que es la velocidad que requiere dicho solvente para evaporarse y la polaridad. [21]

### **2.2.3.1 Clasificación de disolventes según su polaridad:**

✓ **Solventes polares:** Son sustancias en cuya molécula la distribución de la nube electrónica es asimétrica, por lo tanto, la molécula presenta un polo positivo y otro negativo. El ejemplo característico del solvente es el agua. [8]

✓ **Solventes apolares:** En general son sustancias de tipo orgánico y en cuya molécula, la distribución de la nube electrónica es simétrica, por lo tanto, estas sustancias carecen de polo positivo y negativo. Algunos solventes de este tipo son: el dietiléter, cloroformo, benceno, tolueno, xileno, cetonas, hexano, ciclohexano, tetracloruro de carbono, etc. [8].

### **2.2.4 Técnicas analíticas de caracterización y cuantificación.**

Trata de cuantificar una especie de interés presente en una mezcla compleja, La acción más frecuente que se realiza primero, es de aislar el componente que se quiere. Para ello contamos con:

#### **2.2.4.1 Cromatografía.**

Es un método por el cual las sustancias se separan mediante un proceso de migración diferencial en un sistema que consta de dos fases. Una fase que fluye continuamente en una dirección dada (fase móvil) y otra que permanece fija (fase estacionaria). En estos sistemas los componentes de una mezcla pueden

presentar diferentes movilidades debido a diferencias en la capacidad de adsorción, partición, solubilidad, presión de vapor, tamaño molecular o carga. Los mecanismos de separación son: adsorción, disolución y partición, filtración y permeación o tamices moleculares, intercambio iónico. [22]

Las técnicas aplicadas mediante los distintos mecanismos mencionados en la Farmacopea son:

#### **2.2.4.1.1 Cromatografía en columna**

La Cromatografía en columna se emplea para la separación de sustancias en escala preparativa. Esta es una cromatografía de adsorción la cual se basa en la separación de un soluto entre la fase estacionaria constituida por un adsorbente, como por ej., alúmina activada, sílica gel y resinas de intercambio iónico y la fase móvil constituida por el solvente de elusión. [22]

#### **2.2.4.1.2 Cromatografía en papel**

El mecanismo predominante en Cromatografía en papel es la partición, esto se debe a que el papel posee un contenido natural de agua que puede ser considerada como fase estacionaria. Sin embargo, en la práctica, las separaciones frecuentemente son el resultado de la combinación de efectos de adsorción y partición. [22]

#### **2.2.4.1.3 Cromatografía de capa fina**

La Cromatografía en capa fina es comúnmente empleada para la identificación de sustancias. El mecanismo de separación predominante es la adsorción pero dependiendo del adsorbente empleado pueden observarse también fenómenos de partición. [22]

Esta técnica presenta varias ventajas sobre la cromatografía en papel, se pueden emplear mayores cantidades de muestra; el tiempo requerido es menor

por lo tanto los riesgos de alteración de la muestra por oxidación o por acción de los solventes disminuyen y permite el uso de adsorbentes minerales que hacen posible el empleo de reveladores agresivos, como por ej., ácido sulfúrico.

[22]

#### **2.2.4.1.4 Cromatografía de gas**

La Cromatografía de gases se emplea para la separación de sustancias o mezclas de sustancias volátiles. Pueden emplearse los siguientes sistemas: Cromatografía gas-líquido la fase estacionaria puede estar contenida en columnas rellenas o capilares. [22]

#### **2.2.4.1.5 Cromatografía de líquida de alta eficiencia (HPLC)**

La Cromatografía de líquidos de alta eficacia, CLAE, (comúnmente llamada HPLC en inglés), es denominada también Cromatografía líquida de alta resolución o rendimiento. La Cromatografía líquida de alta eficacia tiene la ventaja de que las separaciones pueden tener lugar a temperatura ambiente para muchas sustancias. Por lo tanto, las sustancias no volátiles o térmicamente inestables, pueden cromatografiarse sin descomposición o necesidad de hacer derivados volátiles. [22]

#### **2.2.4.2 Espectrofotometría ultravioleta y visible**

Se denomina espectrofotometría a la medición de la cantidad de energía radiante que absorbe un sistema químico en función de la longitud de onda de la radiación, y a las mediciones a una determinada longitud de onda. [23]

La teoría ondulatoria de la luz propone la idea de que un haz de luz es un flujo de cuantos de energía llamados fotones; la luz de una cierta longitud de onda está asociada con los fotones, cada uno de los cuales posee una cantidad definida de energía. [23]

La espectrofotometría en el ultravioleta y visible consiste en la medida de la absorción de las radiaciones electromagnéticas comprendidas en un intervalo

espectral de 200 a 400 nm para la región ultravioleta y de 400 a 700 nm para la región visible. El grado en que la radiación es absorbida al pasar a través de un medio homogéneo se expresa en términos de absorbancia.<sup>[23]</sup>

### **2.2.5 Formulación del prototipo de producto**

Las formulaciones combinan varias materias primas usando una receta o fórmula, no son fijas. Estas recetas permiten ver cuales son los métodos de fabricación, materias primas y composiciones que se usan para el proceso, se pueden optimizar para mejorar la calidad del producto o para reducir costos, de acuerdo a la experiencia y desarrollos propios del formulador.

Entre las formas como puede presentarse el prototipo de producto tenemos:

#### **2.2.5.1 Geles**

Desde el punto de vista fisicoquímico un gel se define como un sistema semirigido en el cual el movimiento del medio dispersante esta restringido por una pared de partículas o macromoléculas solvatadas que constituye la fase dispersa. Por otra parte, se define a los geles como sistemas semisólidos constituido por partículas inorgánicas pequeñas o por macromoléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Los geles son comúnmente acuosos o hidroalcoholicos, pero en algunos casos puede utilizarse alcohol etílico o aceite como fase dispersa.<sup>[24]</sup>

#### **2.2.5.2 Cremas o Emulsiones**

Una crema es una emulsión semisólida que contiene medicamentos suspendidos o disueltos. Las emulsiones son sistemas heterogéneos constituidos por dos líquidos no miscibles entre si, uno de los cuales está dividido en forma de glóbulos en el otro, uno de ellos, generalmente es agua y el otro algún tipo de líquido (áceite, cera, hidrocarburo, ácido o alcoholes grasos, etc) que pueden ser sólidos o líquidos. Cuando se prepara emulsiones

farmacéuticas, algunos componentes pueden ser sólidos, pero el proceso de emulsificación se lleva a cabo cuando está en estado líquido. [24]

### **2.2.5.3 Pomadas**

Las pomadas son preparaciones farmacéuticas blandas y untosas destinadas a ser aplicadas a la piel y las mucosas. Esencialmente estas pomadas están formadas por una o más sustancias medicamentosas incorporadas en un vehículo o base, constituyendo un todo homogéneo.

La definición de pomadas abarca todo tipo de bases dermatológicas; grasas u oleaginosas, emulsiones y también las denominadas hidrosolubles y geles. [24].

### **2.2.6 Fármacos o medicamentos**

Se entiende por **fármaco** o droga toda sustancia química que interactúa con los organismos vivientes. Los **medicamentos** son aquellas sustancias químicas que se utilizan para prevenir o modificar estados patológicos o explorar estados fisiológicos para beneficio de quien los recibe. Son sustancias útiles en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades del hombre. [25]

### **2.2.7 Estabilidad**

Es la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas. [25]

#### **2.2.7.1 Estudios de estabilidad**

Pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar la vida útil del medicamento en su envase original y en condiciones de almacenamiento especificadas. [25]

#### **2.2.7.1.1 Estudios acelerados de estabilidad**

Estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, alta humedad y exposición a la luz intensa. Los resultados de estudio acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento. [26]

#### **2.2.7.1.2 Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real)**

Son aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento bajo condiciones normales o definidas de almacenamiento. [26]

#### **2.2.8 Control higiénico de productos no obligatoriamente estériles**

Son ensayos necesarios para estimar el número de microorganismos aerobios viables presentes y para determinar la ausencia de ciertas especies microbianas en cualquier tipo de materia prima o producto farmacéutico. [22]

El significado de la presencia de microorganismos en productos farmacéuticos no estériles, incluidos aquéllos con límites especificados en la monografía correspondiente, debe ser evaluado teniendo en cuenta el uso del producto, su naturaleza, el riesgo potencial para el paciente y el procesamiento. [22]

El contenido de microorganismos en una muestra, provee un índice general del grado de contaminación e información acerca del proceso de manufactura del

elaborador. A menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, el recuento de microorganismos en materias primas debe ser 1.000 ufc por g o ml para aerobios viables y 100 ufc por g o ml para hongos y levaduras. En el caso de productos terminados, los valores establecidos se basan en el tipo de forma farmacéutica y su vía de administración [22].

### **2.2.9 Diseño de experimentos**

Un diseño experimental es una regla que determina la asignación de las unidades experimentales a los tratamientos. Aunque los experimentos difieren unos de otros en muchos aspectos, existen diseños estándar que se utilizan con mucha frecuencia. [27]

#### **2.2.9.1 Diseño factorial.**

Los diseños factoriales son ampliamente utilizados en experimentos en los que intervienen varios factores para estudiar el efecto conjunto de estos sobre una respuesta. [27]

El diseño factorial fraccionario  $2^{k-p}$  se usa en experimentos de escrutinio para identificar con rapidez y de manera eficiente el subconjunto de factores que son activos, y para obtener alguna información sobre la interacción. La propiedad de proyección de estos diseños hace posible en muchos casos examinar los factores activos con más detalle. La combinación de secuencia de estos diseños a través del plegamiento es una forma muy eficaz de obtener información extra acerca de las interacciones, la cual puede identificarse en un experimento inicial como potencialmente importante. [27]

✓ **Diseño  $2^2$**  El primer diseño de la serie  $2^k$  es aquel que tiene sólo dos factores, A y B, cada uno con dos niveles. Arbitrariamente, los niveles del factor pueden llamarse "inferior" y "superior". [27]

✓ **Un arreglo ortogonal** es una tabla de combinaciones de los niveles de los resultados ordenados ortogonalmente. La convención que se utiliza para nombrar los arreglos ortogonales es La (bc), [27] en donde:

L = índice que es un arreglo ortogonal.

a = Número de corridas experimentales.

b = Número de niveles para cada factor.

c = Número de columnas o factores de un arreglo ortogonal.

Se Introduce al concepto de diseño factorial completo de experimentos mediante **MINITAB**.

**MINITAB** ofrece herramientas precisas y fáciles de usar para aplicaciones estadísticas generales y muy especialmente para control de calidad. Líder tradicional en la docencia de la estadística está hoy presente en las más prestigiosas empresas.

### **2.2.10 Matriz de decisión**

Gráfico de filas y columnas que permite priorizar alternativas de solución, en función de la ponderación de criterios que afectan a dichas alternativas. [28]

#### **2.2.10.1 Uso de la matriz de decisión**

- ✓ Cuando se requiere tomar decisiones más objetivas.
- ✓ Cuando se requiere tomar decisiones con base a criterios múltiples.

En vías de facilitar el trabajo se presente el **SSD-AAPP**, que es el Sistema de Soporte a la Decisión adoptado por la Comisión Interministerial de Adquisición de Bienes y Servicios Informáticos. [29]

El objetivo final del sistema es la asignación, utilizando métodos matemáticos, de unas valoraciones que nos permitan ordenar de mejor a peor las ofertas recogidas.

Los métodos de cálculo en que se basa este programa se pueden ver de una manera mas detallada en el apéndice A

## **CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO**

En esta sección se presenta una descripción del conjunto de actividades y herramientas metodológicas orientadas a la culminación de los objetivos planteados en la presente investigación, estableciéndose las estrategias, con las cuales se realizó el estudio.

La presente investigación se adscribe a la modalidad de explicativa, ya que se generó una nueva alternativa en el campo de los fármacos para dolores intensos, proponiendo un prototipo de producto con efectos analgésicos y antiinflamatorios a partir de la capsaicina extraída del ají chirel (***capsicum annuum***) .

Debido a la manipulación de las variables, a diferentes parámetros de operación para mejorar las condiciones de extracción de la capsaicina a partir del ají chirel (***capsicum annuum***) y formulación del prototipo de producto, se consideró de tipo experimental la estrategia o diseño de la investigación.

### **3.1 IDENTIFICACIÓN DE LAS DIFERENTES ESPECIES BOTÁNICAS DEL AJÍ (*CAPSICUM*).**

#### **3.1.1 Análisis de cada especie botánica para la selección de por lo menos 3 tipos de variedades de ají.**

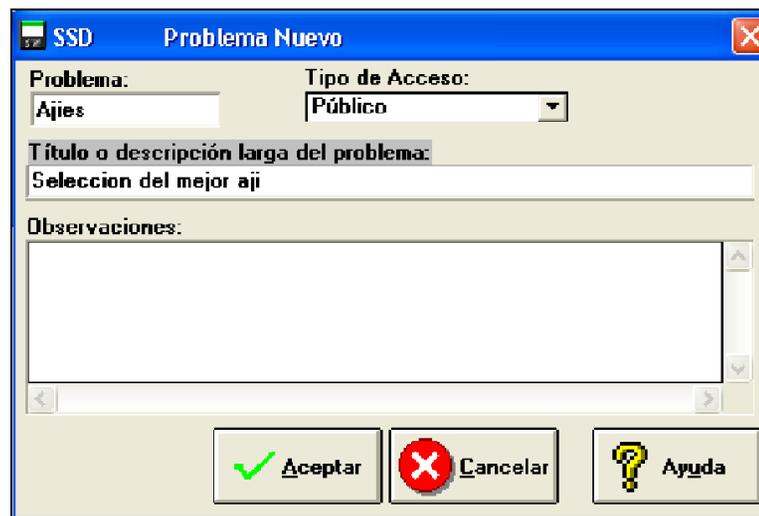
Mediante revisiones bibliográficas de las especies de ají (***Capsicum***) se notó que en Latinoamérica existen más de 40 especies de ají (***capsicum***), y se tomó 5 variedades del mismo según su grado de pungencia por ser este uno de los criterios principales para su selección.

### 3.1.2 Establecimiento de los parámetros de elección y criterios de ponderación.

Para ello se utilizó un software de Sistema de Soporte a la Decisión el SSD-AAPP el cual facilitó la resolución de la matriz de decisión.

#### ✓ Creación de la matriz de decisión.

Se realizó siguiendo el siguiente camino. **Archivo** - **Nuevo**; se introduce el nombre y el título del problema. Ver (figura 3.1).



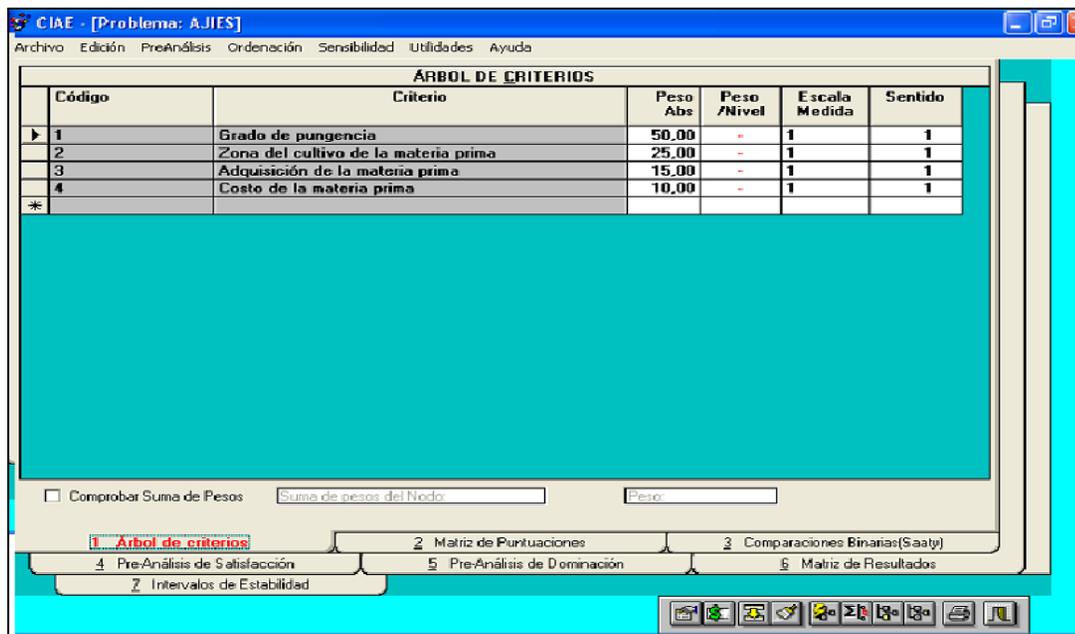
The screenshot shows a window titled "SSD Problema Nuevo". It contains the following fields and controls:

- Problema:** A text input field containing "Ajes".
- Tipo de Acceso:** A dropdown menu with "Público" selected.
- Título o descripción larga del problema:** A text input field containing "Selección del mejor aji".
- Observaciones:** A large empty text area for notes.
- Buttons:** Three buttons at the bottom: "Aceptar" (with a green checkmark icon), "Cancelar" (with a red X icon), and "Ayuda" (with a yellow question mark icon).

**Figura 3.1. Creación de un nuevo problema.**

#### ✓ Definición los criterios de evaluación.

Posiciónanse en el Árbol de Criterios y activando la comprobación de Suma de pesos. Se procede a introducir los criterios en la columna de descripción del Criterio asignándole a cada uno un valor según su grado de importancia. Ver (figura 3.2).

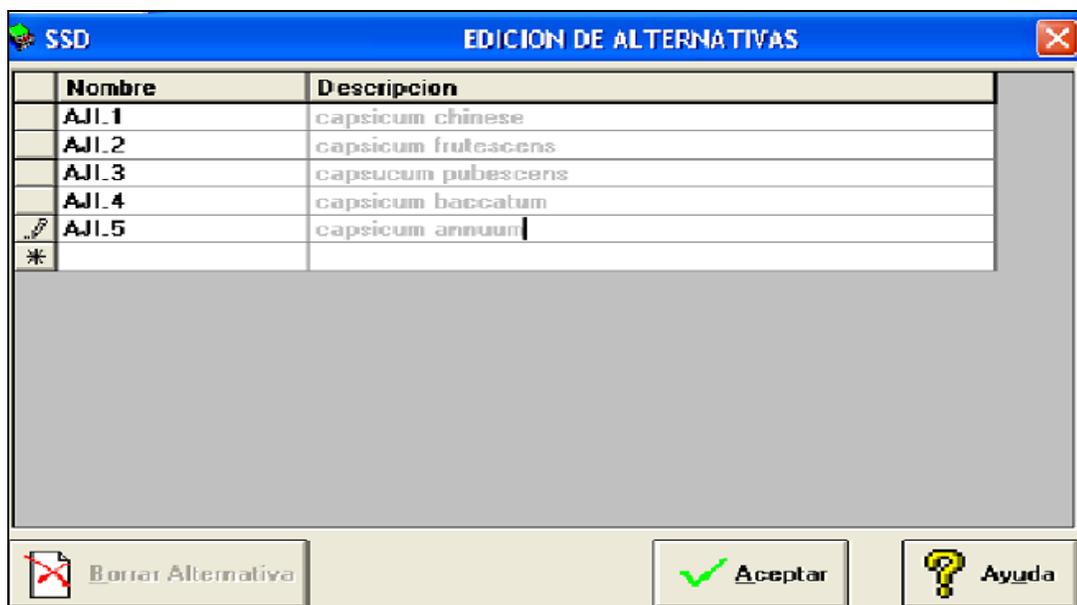


**Figura 3.2. Creación del árbol de criterio.**

✓ **Definición las alternativas que van a ser jerarquizadas**

Para la definición de las alternativas a seccionar en la matriz se sigue el siguiente camino.

**Edición → Alternativa → Mantenimiento Alternativas.** Según figura 3.3 y en la Tabla A.2 del apéndice A



**Figura 3.3. Definición de los criterios.**

- ✓ **Definición el peso de cada uno de los criterios según cada alternativa.**

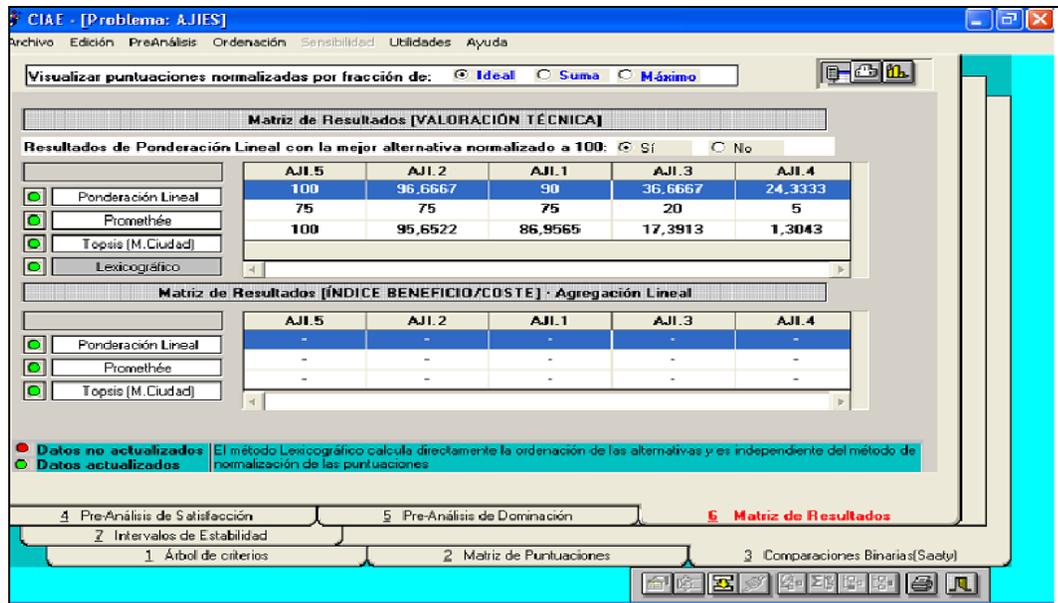
Posicionándose en la primera celda de la Matriz de Puntuaciones donde se desea introducir la correspondiente al criterio 1 y alternativa 1, se colocó de una manera cuantitativa un valor que permitiera identificar la importancia que tiene el criterio de esa alternativa, de la misma manera se realizó para celdas siguientes. Véase en la figura 3.4, y en la Tabla A.3 del apéndice A

MATRIZ DE PUNTUACIONES							
Código	Criterio	Peso Final (N)	AJI.1	AJI.2	AJI.3	AJI.4	AJI.5
1	Grado de pungencia	0.50000	70	100	25	15	50
2	Zona del cultivo de la materia	0.25000	70	60	50	30	100
3	Adquisición de la materia prima	0.15000	60	30	10	15	100
4	Costo de la materia prima	0.10000	60	30	10	10	100

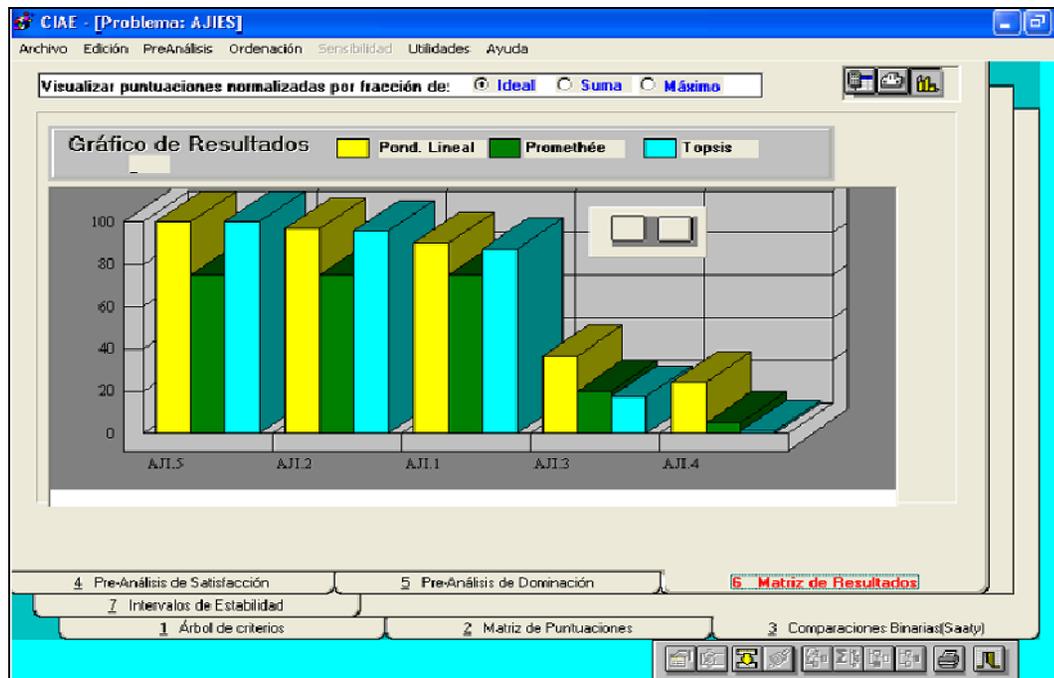
**Figura 3.4. Puntuación de las alternativas según el criterio.**

### 3.1.3 Aplicación de la matriz de selección.

Basándose en los datos anteriormente introducidos al programa se obtuvo una matriz de resultados donde, por diferentes métodos y modelos matemáticos arrojó la mejor alternativa, tanto en tablas como gráficamente. Ver figura 3.5 y 3.6.



**Figura 3.5. Modelo de la matriz de resultados.**



**Figura 3.6. Modelo grafico de la matriz de resultados.**

#### **3.1.4 Selección de la especie botánica a emplear para la obtención de la capsaicina.**

Habiendo aplicado el Sistema de Soporte a la Decisión el SSD-AAPP, el cual arrojó la mejor alternativa, según la ponderación otorgada al comienzo de la ejecución del programa.

### **3.2 SELECCIÓN DEL PROCESO DE EXTRACCIÓN DE LA CAPSAICINA A PARTIR DEL AJÍ (*CAPSICUM*) SELECCIONADO.**

#### **3.2.1 Identificación de las diversas tecnologías de extracción para la capsaicina.**

Mediante una revisión bibliográfica, y consulta con personas especializadas se permite conocer los distintos métodos de extracción de la capsaicina.

#### **3.2.2 Establecimiento de los parámetros de elección y criterios de ponderación.**

A través de una matriz de decisión aplicando el Sistema de Soporte a la Decisión el SSD-AAPP, se seleccionó la alternativa de extracción más rentable para el proceso. El procedimiento que se siguió fue el mismo que en la selección de la materia prima, lo que varios fueron los criterios y las alternativas a ponderar.

#### **3.2.3 Aplicación de la matriz de selección.**

De la misma manera como se aplicó la matriz de decisión para la selección del ají se realizó esta actividad apoyándose en el software SSD-AAPP.

#### **3.2.4 Selección de la tecnología más adecuada para la extracción de la capsaicina a partir del ají chirel (*Capsicum annum*) como materia prima.**

De la misma manera como el objetivo anterior de selección de la materia prima, se obtuvo con el Sistema de Soporte a la Decisión el SSD-AAPP, la mejor alternativa para la aplicación del proceso de extracción.

### **3.3 EXTRACCIÓN LA CAPSAICINA A PARTIR DEL AJÍ CHIREL (*CAPSICUM ANNUUM*)**

#### **✓ Elaboración de una curva patrón.**

Para determinar la longitud de onda donde ocurre la máxima absorbancia, se preparó una solución madre diluyendo 0,5g. del patrón MERCK de capsaicina al 99% de pureza, en una balón aforado de 250mL con alcohol etílico grado absoluto, luego se verificó el cumplimiento de la ley de Beer, realizando una curva de calibración: Absorbancia (A) en función de Concentración (C), para lo cual se dividió la solución madre en alícuotas de diferentes concentraciones conocidas y se sometió a un espectrómetro UV, arrojando una absorbancia a la longitud de onda elegida, para cada concentración, de esta manera se realizó la curva patrón, de allí se obtuvo una gráfica, la cual se presenta en el capítulo V en las Figura 5. 4 y la tabla 5.7

#### **3.3.1 Planificación del experimento**

##### **3.3.1.1 Identificación de las variables involucradas.**

Luego de las entrevistas realizadas a los expertos en el área de extracción y al personal del laboratorio de aplicaciones técnicas de extracción y tomando en consideración los trabajos realizados previamente, se determinó que las variables a ser estudiadas serían dos: tiempo de maceración y tiempo de extracción.

✓ **Selección del diseño experimental a utilizar.**

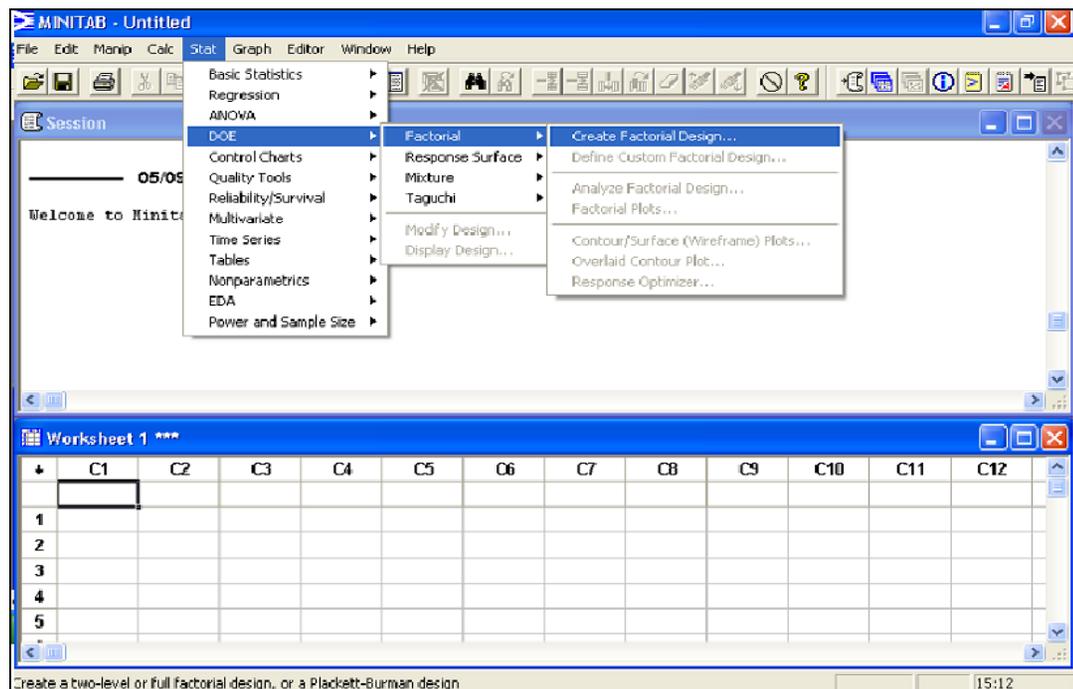
Posteriormente a la selección de las variables que formaron parte del estudio, se realizó una breve revisión bibliográfica acerca de diseño de experimentos y de acuerdo al número de variables se consideró un diseño factorial, como el más apropiado para este tipo de investigación, ya que con el se puede examinar la relación entre los dos factores y estudiar las variables en pocos ensayos.

Para el diseño experimental se tuvo como apoyo el programa de herramientas estadísticas Minitab, el cual por medio de una serie de pasos permite obtener la matriz con las interacciones entre los distintos niveles de cada una de las variables de entrada:

✓ **Selección de un diseño de experimento**

Para la creación de un diseño factorial se seleccionó la siguiente ruta.

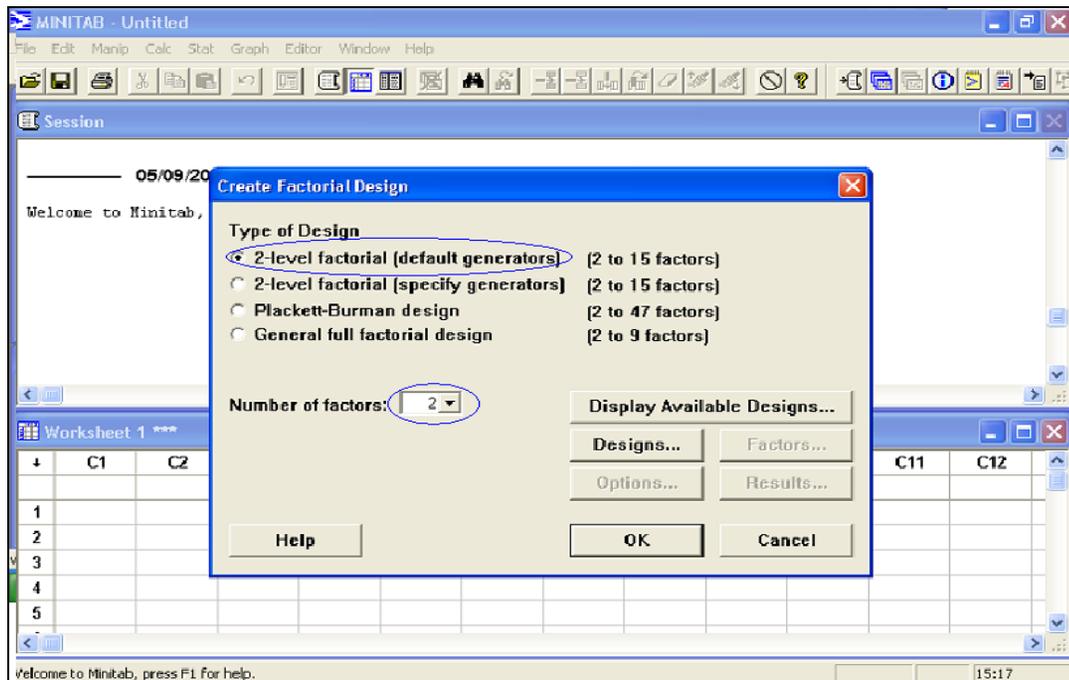
**Stat → DOE → Factorial → Create Factorial Design.** (Ver figura 3.7).



### **Figura 3.7. Pasos para la creación del diseño de experimentos.**

#### **✓ Establecimiento del número de factores y niveles**

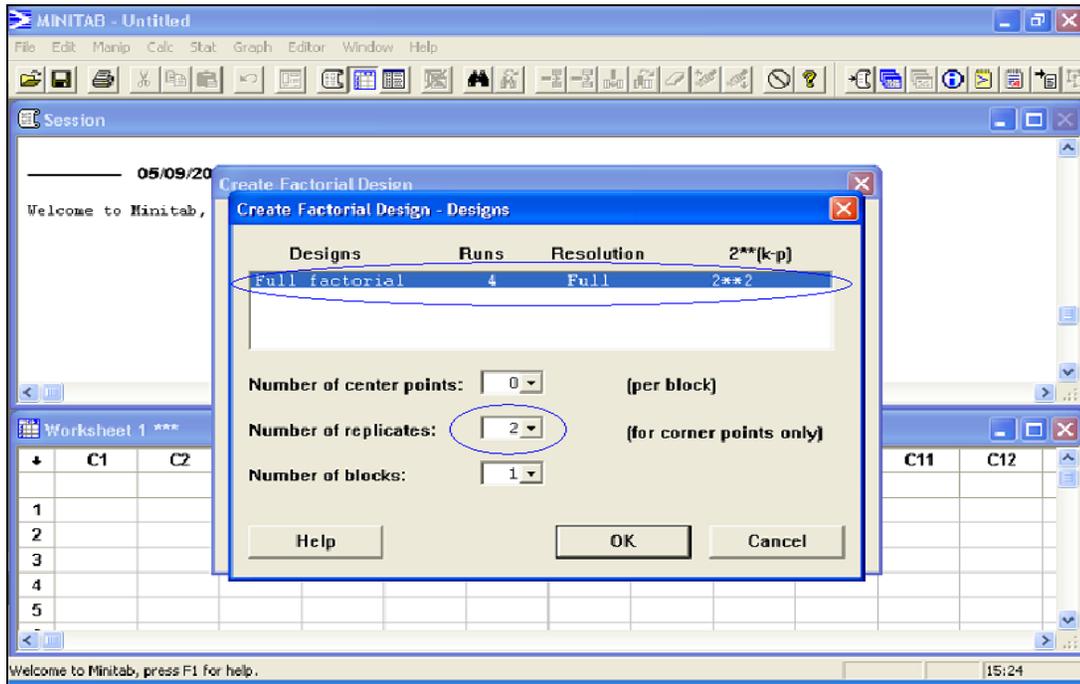
Según el número de factores o variables de entrada a ser considerados durante el estudio, con un total de dos y cada factor con dos niveles, se definió que el diseño experimental a utilizar es de tipo factorial, el cual se puede observar en la figura 3.8 a continuación.



**Figura 3.8. Selección del número de factores y niveles.**

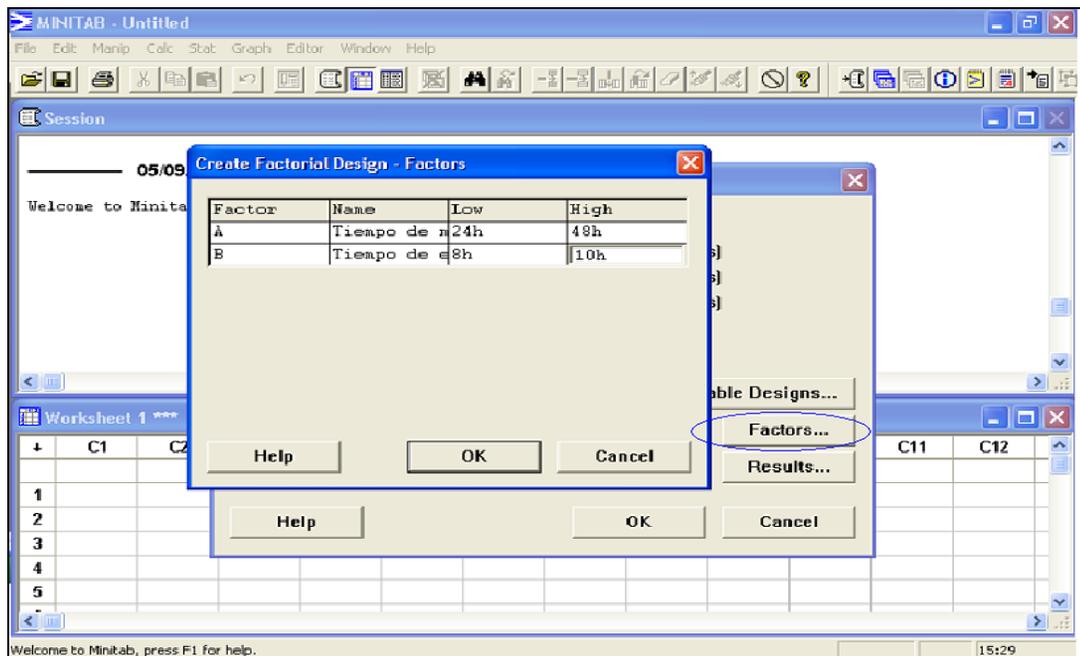
#### **✓ Establecimiento de los parámetros necesarios.**

Por medio del parámetro Designs se especificó que el tipo de diseño a utilizar sería de un  $2^2$ , el cual implica la realización de 4 experimentos cada uno de ellos independientes entre sí, con un número de replica de 2. Se puede ver en la figura 3.9.



**Figura 3.9. Establecimiento de los parámetros necesarios.**

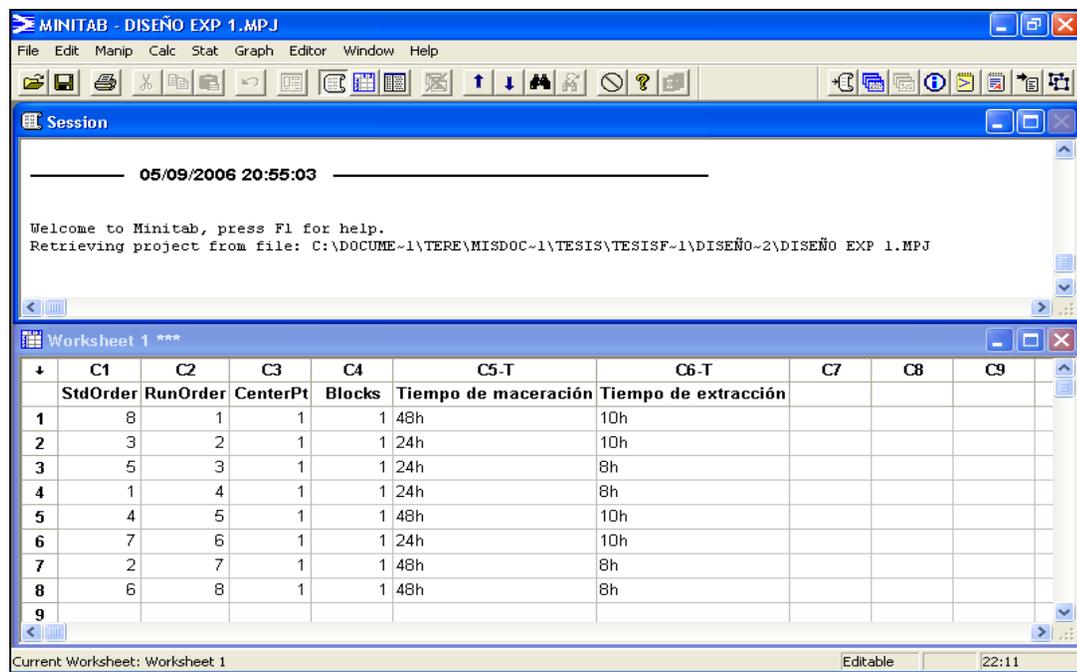
✓ **Definición de los factores del diseño de experimentos y sus niveles.**  
 Se suministró el nombre de cada una de las variables de entrada, así como los respectivos niveles de estudio. Véase en la figura 3.10



### Figura 3.10. Definición de los factores de diseño y sus niveles.

#### ✓ Generación de la hoja de trabajo del diseño factorial de experimentos i.

Se construyó la hoja de trabajo la cual se observa en la figura 3.11, esta contiene cada una de los experimentos a realizar con su respectivas réplicas lo cual da un total de 8 experiencias, con los respectivos factores a modificar en dicha etapa de acuerdo al nivel a estudiar.



The screenshot shows the Minitab interface with a worksheet titled 'Worksheet 1 \*\*\*'. The worksheet contains a table with 9 rows and 9 columns. The columns are labeled C1 through C9. The data in the table is as follows:

	C1	C2	C3	C4	C5-T	C6-T	C7	C8	C9
	StdOrder	RunOrder	CenterPt	Blocks	Tiempo de maceración	Tiempo de extracción			
1	8	1	1	1	48h	10h			
2	3	2	1	1	24h	10h			
3	5	3	1	1	24h	8h			
4	1	4	1	1	24h	8h			
5	4	5	1	1	48h	10h			
6	7	6	1	1	24h	10h			
7	2	7	1	1	48h	8h			
8	6	8	1	1	48h	8h			
9									

Figura 3.11. Hoja del diseño factorial de experimentos.

### 3.3.2 Extracción de la capsaicina presente en el ají (*Capsicum*). seleccionado:

#### ✓ Materiales y reactivos:

- Carbón activado en polvo.
- Papel filtro Whatman N° 4.
- Dedales de celulosa.
- Alcohol grado analítico.

- Materia prima.
- Capsaicina patrón.

✓ **Equipos:**

- Espectrofotómetro U.V.
- Equipo de extracción SOXLETH
- Manta para calentar.
- Equipo de destilación por carga al vacío.
- Balanza Analítica.
- Material de vidrios diversos.
- Licuadora.

### **3.3.2.1 Preparación de la materia prima.**

✓ **Clasificación, lavado, secado y pesado de la muestra de ají chirel**

Se lavó con abundante agua la materia prima (ají chirel) para eliminar cualquier tipo de cuerpo extraño que pueda contener. Luego se secó en forma manual y posteriormente se procedió a la pesada en tres porciones de 200g cada uno.

✓ **Trituración**

La muestra seleccionada se trituró con 150ml de etanol absoluto, en una licuadora, Este proceso se efectuó hasta obtener un licuado compacto y homogéneo, el cual permitió garantizar un buen contacto entre ambas fases.

### **3.3.2.2 Extracción de la capsaicina.**

✓ **Selección del solvente extractor**

La selección del solvente apropiado es uno de los factores mas importantes para el proceso de extracción sólido – líquido, ya que depende de la sustancia que se desea extraer.

La capsaicina es completamente soluble en etanol, debido a su bajo punto de ebullición, este solvente se elimina fácilmente del extracto al purificarlo, sin riesgos de aplicar cargas caloríficas elevadas que puedan dañar los componentes termolábiles del extracto. Debido al bajo costo y fácil obtención en el mercado se asegura un suministro regular y sin interrupciones.

#### ✓ **Maceración**

Una vez que se efectuó la trituration de la muestra se llevó a un envase de vidrio cerrado (ver figura 3.12) y se almacenó a mas o menos 5 grados centígrados para garantizar que el que el solvente extractor no se evapore, evitando así la pérdida del mismo. Este proceso de maceración se realizó durante 24 y 48 horas. [30]



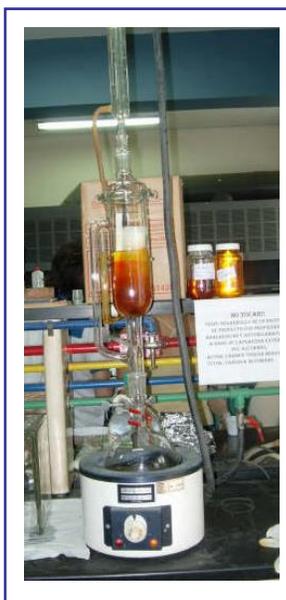
**Figura 3.12. Proceso de extracción por macerado.**

#### ✓ **Extracción sólido-liquido (SOXLETH):**

Se armó el montaje del soxhlet (ver figura 3.13) teniendo en cuenta que en el balón nunca se puede quedar vacío durante el proceso, por lo que se cargó el solvente por la parte superior del Soxhlet, se esperó q descargara la primera

porción de solvente y se volvió a cargar el soxleth, unas tres cuartas partes de la cámara de extracción del equipo aproximadamente con 1100 mL de etanol absoluto, el balón previamente debe contener perlas de ebullición; y el dedal debe quedar lleno con 200 g de muestra. [30]

Se calentó con cuidado hasta ebullición del solvente aproximadamente 78°C. observándose la continúa condensación, carga y descarga de la cámara de extracción, dejando el sistema en reflujo durante 8 y 10 horas. [30]



**Figura 3.13. Proceso de extracción por Soxhlet.**

✓ **Clarificación y filtración del extracto.**

Se tomó una muestra del 25% del extracto obtenido y se le agregó una porción de carbón activado en polvo, con el fin de analizar la muestra en el espectrofotómetro de tal manera no hubiese interferencia de la absorción de radiaciones, las cuales son causadas por contaminantes no deseados presente en el extracto, como son la clorofila y los carotenos. [30]

Luego de la clarificación se procedió al filtrado la muestra, y para esto se utilizó un Papel filtro Whatman N° 4 debido a sus características en cuanto retención, velocidad de filtrado y resistencia. El proceso se repitió a manera de obtener un extracto incoloro. [30]

### **3.3.2.3 Purificación del extracto rico en capsaicina.**

#### **✓ Concentración del extracto y recuperación del solvente extractor**

Se armó un montaje para destilación al vacío y por carga (ver figura 3.14), para recuperar parte del solvente, este procedimiento se realizó a una temperatura de 55°C aproximadamente. Luego se procedió a medir el volumen de solvente recuperado para su reutilización.



**Figura 3.14. Proceso de recuperación de solvente.**

- ✓ **Instrumento de recolección de datos.**

**Tabla 3.1**  
**VARIABLES INVOLUCRADAS EN EL PROCESO DE DESTILACIÓN**  
**DEL EXTRACTO DE AJÍ CHIREL**

<b>Muestra</b>	<b>Temperatura del proceso de destilación (T ± 0,5)°C</b>	<b>Volumen de etanol recuperado (V ± 0,05)mL</b>
A	55	
B		
C		
D		
E		
F		
G		
H		
<b>Promedio Etanol recuperado</b>		

### **3.3.3 Realización de las pruebas UV.**

- ✓ **Evaluación espectrofotometría**

Se procedió a diluir 0,5 mL del extracto purificado en un balón aforado de 100mL con alcohol etílico grado absoluto, de la misma manera se diluyo 0,5 mL del extracto sin purificar, para determinar su absorbancia con el espectrofotómetro y cuantificar su concentración aparente haciendo uso de una curva patrón de capsaicina. La dilución con alcohol es con la finalidad de asegurar que la concentración de la muestra del extracto esté dentro del rango de operación del equipo en términos de absorbancia. [30]

✓ **Instrumento de recolección de datos.**

**Tabla 3.2**

**Variables involucradas en el proceso de extracción del ají chirel.**

<b>Muestra</b>	<b>Tiempo de precolación (t ± 1)h</b>	<b>Tiempo de extracción (t ± 1)h</b>	<b>Absorbancia a Longitud de onda Máx 230 λ (λ ± 0,0001)nm</b>
A +	48	8	
A -			
B +	24	8	
B -			
C +	24	8	
C -			
D +	48	10	
D -			
E +	48	8	
E -			
F +	48	10	
F -			
G +	24	10	
G -			

H +			
H -	24	10	

**Donde:** Muestra "+": Tratada con carbón activado; Muestra "-": No tratada con carbón activado.

### 3.3.3.1 Determinación de la concentración de la capsaicina.

A partir de una espectrofotometría UV, se pudo conocer la concentración de la capsaicina en el extracto, luego por regresión y utilizando la ecuación I, se obtuvo la verdadera concentración. [30]

$$C_1 * V_1 = C_2 * V_2. \quad (I)$$

*Donde:*

**C<sub>i</sub>:** Concentración. [mg/L]

**V<sub>i</sub>:** Volumen.[L]

### 3.3.4 Determinación de las mejores condiciones de extracción.

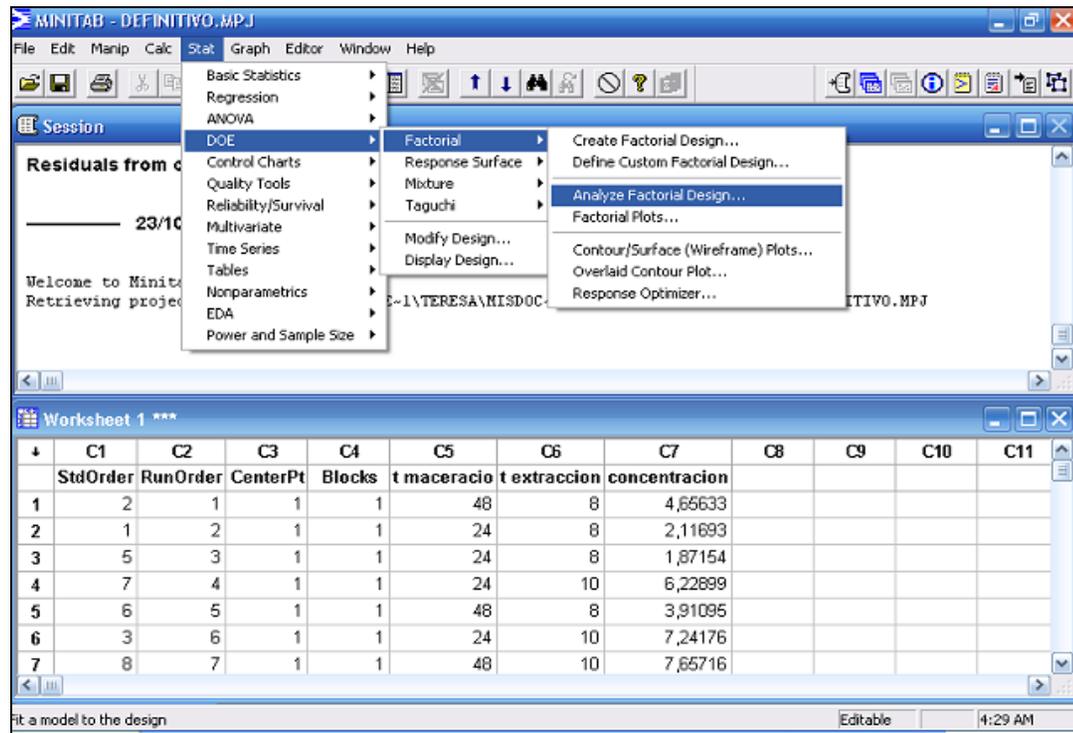
Mediante un estudio comparativo, de la concentración con el tiempo de extracción realizado con la ayuda de **MINITAB**, se pudo seleccionar las mejores condiciones del proceso.

#### 3.3.4.1 Aplicación de los estudios comparativos.

Se seleccionó la alternativa que generaba la mayor concentración con menor cantidad de tiempo, con la finalidad de obtener un proceso efectivo y rentable, para ello se utilizó el software MINITAB el cual arrojó un factor fisher (F) que se comparó con el valor teórico de la distribución F que se encuentra en la tabla B.2 del apéndice B.

Este valor de F se obtuvo siguiendo la siguiente ruta (ver figura 3.15).

**DOE → Factorial → Analyze Factorial Design**



**Figura 3.15. Aplicación del análisis factorial**

### 3.4 CARACTERIZACIÓN LA MUESTRA EXTRAÍDA

#### 3.4.1 Realización de las técnicas cromatográficas.

A partir de técnicas cromatograficas se pudo determinar los posibles compuestos presentes en el extracto.

✓ **Cromatografía en capa fina**

✓ ***El sistema consta de:***

- Placas de material inerte, las más empleadas son de vidrio de 20 cm X 20 cm recubiertas con gel de sílice 60/60.

- Una cámara de vidrio rectangular de aproximadamente 30 cm de altura por 30 cm de ancho y 16 cm de fondo, provista de una tapa del mismo material que permita el cierre hermético para saturarla con los vapores de la fase móvil.

- Fase móvil constituida por mezclas de solventes orgánicos o soluciones acuosas, en este caso se trabajó con 3 mezclas de solvente: <sup>(31)</sup>

Mezcla 1: Butanol- Ac Acetico- Agua (2:1:1).

Mezcla 2: Éter de petróleo- Acetona (4:1).

Mezcla 3: Hexano-Acetato de etilo-Etanol-Acetona (95:3:2:2).

- Reactivos reveladores específicos indicados en las monografías correspondientes en este caso una luz fluorescente de 399nm.

✓ **Procedimiento:**

Se colocó en la cámara una cantidad suficiente de fase móvil hasta obtener una capa de 1,5 cm. <sup>[22]</sup>

Trazando una línea a 2 cm del borde inferior de la placa, se aplicó por separado sobre la línea trazada anteriormente y a no menos de 1,5 cm entre cada aplicación la solución muestra, empleando una pipeta Pasteur para obtener una mancha lo más pequeña posible (preferentemente con un diámetro no mayor de 5 mm). La aplicación puede realizarse en porciones sucesivas que permitan acumular la cantidad de material requerido, dejando secar cada vez, antes de efectuar la siguiente aplicación. <sup>[22]</sup>

Al dejar secar las aplicaciones, se ubicó la placa dentro de la cámara, de modo que la fase móvil llegue al borde inferior de la placa y se procedió a cerrar la cámara herméticamente, el desarrollo del cromatograma es hasta que el frente del solvente haya recorrido aproximadamente un 90% de la longitud de la placa. Luego al retirar la placa de la cámara, se marcó el frente del solvente y se dejó secar. <sup>[22]</sup>

Se examinó la placa empleando una luz fluorescente de 399nm como revelador, la cual permitió la identificación de los capsaicinoides presentes. La sección de la placa que contiene la sustancia o sustancias aisladas también pueden separarse empleando una espátula, eluirse con un solvente apropiado y cuantificarse empleando espectrofotometría o fluorescencia. [22]

### ✓ **Cromatografía en columna**

#### ✓ ***Procedimiento:***

Para la preparación de la columna se empleó un tubo cromatográfico, cilíndrico, de vidrio, generalmente de 10 a 30 mm de diámetro interno y de 150 a 400 mm de largo. En su extremo inferior, el tubo se angosta formando un tubo de salida que generalmente posee un diámetro interno de 3 a 6 mm, pudiendo incluir un robinete para el control exacto del caudal. [22]

Se empleó una varilla de vidrio u otro material para colocar un trozo de lana de vidrio o algodón, en la base del tubo, y si fuera necesario, compactar el adsorbente o una suspensión del mismo uniformemente dentro del tubo. [22]

Se colocó el adsorbente especificado en la monografía correspondiente de manera que se forme una columna compacta, homogénea y sin fisuras. [22]

Los adsorbentes más empleados son alúmina, gel de sílice activado y tierra de diatomeas. En este caso se utilizó gel de sílice 60/60, previamente activado e impregnado por un mínimo de 4 horas con el primer solvente o mezcla de solvente que se utilizó como fase móvil. [22]

Luego se disolvió la muestra en una cantidad apropiada de solvente y agregó por el extremo superior de la columna. Se dejó que esta solución se adsorbiera y luego se agregó nuevas porciones de solvente, de manera que fluya a través

de la columna espontáneamente, por aplicación de vacío en la base y ejerciendo presión en el extremo superior. [22]

La separación y aislamiento puede mejorarse haciendo circular mayores cantidades de fase móvil o un solvente de mayor poder eluyente, a través de la columna y recolectando distintas fracciones del eluato que contienen los componentes de la muestra. (Ver figura 3.16).



**Figura 3.16. Fracciones de una columna cromatografica**

Como fase móvil de la cromatografía se utilizaron las siguientes rutas de solventes:

- A. Mezcla 3>Mezcla 3-Mezcla 2>Mezcla 2> Mezcla 2-Mezcla 1> Mezcla 1.
- B. Mezcla 2> Mezcla 2-Mezcla 1> Mezcla 1.
- C. Butanol> Butanol-Ac Acetico> Mezcla 1.
- D. Éter de petróleo>Mezcla 2- Butanol> Butanol-Mezcla 1> Mezcla1

Se examinó la columna empleando una luz fluorescente como revelador de 399nm, la cual permitió la identificación visual de los capsaicinoides presentes.

✓ **Purificación de la capsaicina aislada.**

Luego de obtener la capsaicina del proceso de cromatografía, se llevó a una destilación al vacío para concentrar el extracto y recuperar el solvente, seguido de esto se lavó con una mezcla etanol-acetona (75-25) %, a fin de arrastrar las posibles moléculas de agua presente en la muestra, posteriormente se llevó a calor para obtener los cristales de capsaicina.

#### **3.4.2 . Realización de las pruebas de UV e infrarrojo**

Se diluyó 0,1 gr de la capsaicina aislada en un balón aforado de 250mL con alcohol etílico grado absoluto y procedió a determinar su absorbancia con el espectrofotómetro UV, con la finalidad de garantizar que el principio activo aislado era la capsaicina, esto se logró comparándolo con las pruebas UV que se le realizó a la capsaicina patrón. <sup>[30]</sup>

Para la aplicación del infrarrojo se tomó una porción sólida de la capsaicina aislada y se encapsuló, luego se introdujo la pastilla en el equipo para la determinación de los grupos funcionales presentes.

#### **3.4.3 Determinación de los posibles componentes activos y la proporción en que se encuentra en el extracto.**

A partir de los resultados de los análisis, las pruebas anteriores y por medio de una previa revisión bibliográfica se pudo identificar los posibles componentes presentes en el extracto.

### **3.5 ELABORACION UN PROTOTIPO DE PRODUCTO A ESCALA DE LABORATORIO, TENIENDO COMO COMPONENTE ACTIVO LA CAPSAICINA.**

✓ *Proceso de preformulación.*

#### **3.5.1 Identificación de los requerimientos de producto farmacológico**

Mediante una revisión bibliográfica de las diferentes normativas de elaboración de medicamentos de la OMS (Organismo Mundial de la Salud) [32], [33], [34], y la normativa farmacológica FARMACOPEA, se formuló el prototipo de producto con efectos analgésicos y antiinflamatorios.

#### **3.5.1.1 Selección de la base adecuada, según las propiedades de la capsaicina.**

Debido a una revisión bibliográfica y basándose en las propiedades físico-químicas de la capsaicina, se obtuvo varias bases afines con el principio activo utilizado que en este caso es la capsaicina; las diferentes fórmulas de bases utilizadas fueron la siguiente:

##### ***A. Emulsión anódica o / w (aceite en agua).***

- Alcohol cetílico, propilenglicol, laurilsulfato de sodio, metilparabeno, agua destilada c.s.p. [24]

##### ***B. Gel***

- Carboximetilcelulosa, propilenglicol, metilparabeno, TEA al 20%, agua destilada c.s.p. [24]
- Carbomer, alcohol isopropílico, propilenglicol, metilparabeno, TEA al 20%, agua destilada c.s.p. [24]
- Carbomer 940, alcohol etílico, propilenglicol, metilparabeno, colorante azul, TEA al 20%, agua destilada c.s.p.

##### ***C. Pomada***

- Ácido salicílico, ceral, vaselina sólida blanca, metilparabeno, ácido esteárico, agua destilada c.s.p.

#### **3.5.2 Verificación de compatibilidad de los ingredientes presentes en la**

### **base y la capsaicina.**

Basándose en diversas pruebas de solubilidad con las bases seleccionadas, y algunas entrevistas con expertos en el área, se le dió prioridad a las base en gel hidroalcohólicas, debido a que el principio activo es altamente soluble en alcohol , lo que hace a este un excelente excipiente para la formulación, aparte, puesto que el producto tiene una acción analgésica y antiinflamatoria, da a esta presentación, una mayor aceptación por todo tipo de consumidor, pues la misma tiene un rápido poder de penetración y no deja rastros en la piel.

Finalmente, nunca una misma base para pomadas o cremas resulta ser la ideal para todos los fármacos, como lo resultan las bases en geles ya que no son aptas para todas las situaciones y todas las pieles.

#### **3.5.2.1 Elaboración y obtención del prototipo de producto a base de capsaicina con efectos analgésicos y antiinflamatorios.**

##### **✓ Materiales.**

- Agitadores magnéticos
- Material de vidrio variado.

##### **✓ Equipos.**

- Balanza analítica.
- Plancha de calentamiento con agitación.

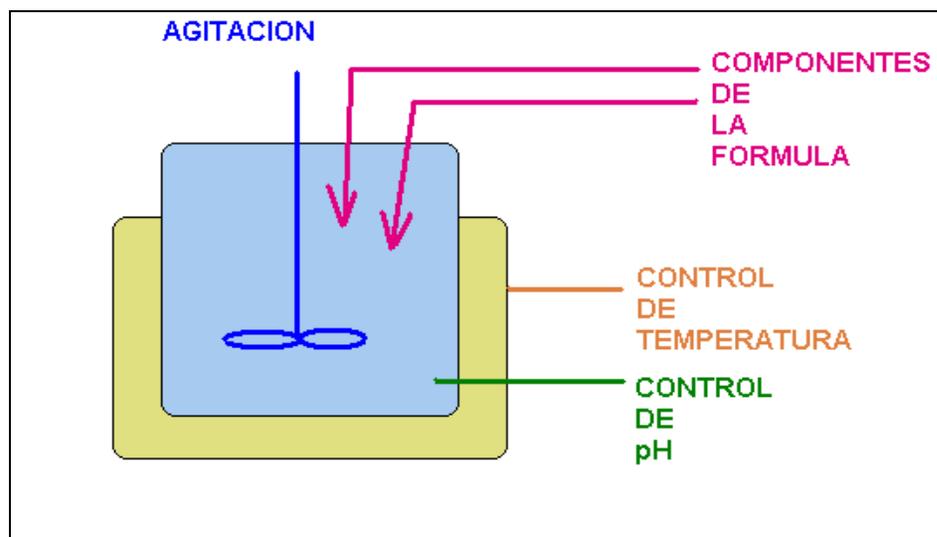
##### **✓ Reactivos**

- Capsaicina.
- Salicilato de metilo.
- Mentol.
- Carbopol 940.

- Propilenglicol.
- Alcohol etílico.
- Metilparabeno.
- Propilparabeno.
- TEA al 20%.
- Agua destilada
- Azul de metilo

✓ **Proceso de formulación.**

Manteniendo un medio esterilizado e higiénico, se procedió a formular el gel.



**Figura 3.17. Fase de formulación**

✓ **Excipiente.**

1. Se hidrató el carbopol 940 durante 24 horas.
2. En un recipiente con agitador magnético previamente tarado, se preparó una solución A con el propilenglicol, metilparabeno, propilparabeno y una parte

de alcohol etílico, se llevó a la plancha de calentamiento y agitación hasta que se homogenizó la solución, luego se apagó el calor y se dejó en agitación.

3. Una vez tibio, se disperso el carbopol 940 hidratado, en la solución A, agregándolo poco a poco, mientras se agitaba con alta velocidad hasta total homogeneidad.

#### ✓ **Gel**

4. En otro recipiente se preparó una solución B de capsaicina, salicilato de metilo, mentol y alcohol etílico, se agitó hasta que se homogenizara la solución.

5. La solución B se le agregó poco a poco al excipiente en continua agitación luego se le agregó una solución de álcali TEA al 20%, y el azul de metilo.

6. Se midió el pH del preparado, y se ajustó en el rango deseado pH 6-7.

7. Finalmente se llevó al peso deseado con una mezcla de agua y alcohol etílico, finalmente se dejó reposar.

### **3.6 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL PROTOTIPO DE PRODUCTO ELABORADO.**

#### **3.6.1 Determinación de las propiedades del prototipo de producto a base de capsaicina**

Después de la fase de formulación del gel, se le realizaron controles de calidad al producto como son:

✓ **Las características sensoriales**, entre las que encontramos: Olor, color, aspecto, las cuales se evaluaron físicamente.

✓ **Viscosidad**, la cual se evaluó con un viscosímetro rotacional tipo Brookfield.

✓ **pH**, esta propiedad se evaluó con un pH-metro digital, el cual permitió conocer el valor mas exacto de pH en las muestras del producto estudiado.

✓ **Instrumento de recolección de datos.**

**Tabla 3.3**

**Variables involucradas en el control de calidad del producto fabricado**

Muestra	Características sensoriales			Viscosidad	pH
	Olor	Color	Textura		
Gel					

### **3.6.2 Determinación de la estabilidad física y química del prototipo de producto.**

Se realizaron **ensayos de estabilidad acelerada**, debido a que los ensayos de estabilidad natural por cuestiones de tiempo no se pudieron realizar, pero estos ensayos dan un alto índice de confiabilidad. [35], [36] y [37]

✓ **Estrés térmico**

Cada muestra se sometió a un estrés térmico colocándola en un recipiente cerrado, con almacenamientos consecutivos: 24 horas a  $40 \pm 1$  °C, 24 horas a  $5 \pm 1$  °C y por ultimo se le aumento la temperatura a  $40 \pm 1$  °C por 24 horas más.

Al finalizar este ensayo se observaron las muestras a simple vista con el fin de detectar separación de fases y cambios en las características del gel.

✓ **Estabilidad física a 40 °C**

Las mismas muestras utilizadas para el estrés térmico, se almacenaron durante 15 días a  $40 \pm 1$  °C. Al finalizar este ensayo se observó visualmente para detectar separación de fases.

✓ **Centrifugación**

Se utilizó una centrífuga Rolco modelo 2036. Se centrifugaron 10,0 g de cada muestra (las mismas muestras utilizadas en el estrés térmico y la estabilidad física a 40 °C), contenidas en tubos graduados de fondo cónico, durante 30 minutos y a 3.500 rpm. La distancia desde el centro de cada tubo al eje de la centrífuga es de 8,5 cm, lo que origina una aceleración 590 veces superior a la de la gravedad.

✓ **Instrumento de recolección de datos.**

**Tabla 3.4**

**Variables involucradas en los ensayos de estabilidad acelerados**

<b>Muestra</b>	<b>Estabilidad física a 40 °C</b>	<b>Estrés térmico</b>	<b>Centrifugación a 3.500 rpm</b>
<b>G1</b>			
<b>G2</b>			
<b>G3</b>			

**3.6.3 Aplicación de estudios microbiológicos.**

Se tomó dos muestras del gel formulado una antes de las pruebas de estabilidad y otra después de haber aplicado todas las pruebas de estabilidad y se llevó a al laboratorio de Microbiología Ambiental de la Universidad de Carabobo para que determinara si los niveles microbianos entran en el rango permitido según la *FARMACOPEA* en la tabla E.1, esto se hizo con la finalidad de determinar si los ambientes calidos de almacenamiento influyen en la proliferación de microorganismos.

Los análisis se realizaron utilizando, métodos estándar internacionales:

✓ **Aerobios mesófilos**

Dilución seriada y vertido en placa de agar tipo Plate count.

✓ **Detección de mohos y levaduras.**

Extendido en placa de agar tipo Sabouraud.

✓ **Detección de coniformes totales y fecales.**

Dilución y vertido en placa de agar tipo Mc Conkey.

### **3.6.4 Determinación de su viabilidad**

#### **3.6.4.1 Verificación de los parámetros para productos analgésicos y antiinflamatorios, según las normativas farmacológicas.**

A partir de pruebas específicas y análisis respectivos se logró determinar las propiedades del gel a base de capsaicina, comparándolo con los parámetros de

la OMS en su normativa farmacológica la *FARMACOPEA*, para así asegurar su viabilidad.

## **CAPITULO IV. ANÁLISIS DE COSTOS**

A continuación se presenta un análisis de costo para la elaboración del prototipo de producto a escala de laboratorio.

En la elaboración de un producto se involucran procedimientos técnicas y condiciones económicas que harán rentable o no el proyecto.

### **4.1 ESTIMACIÓN LOS COSTOS EN LA ELABORACIÓN DEL PROTOTIPO DE PRODUCTO**

A través de los modelos financieros se estiman los costos generados por la elaboración del prototipo de producto.

#### **4.1.1 Estimación de los costos de producción:**

Se realizó un estudio de costo, basándose en cotizaciones realizadas a los diferentes organismos y comercios autorizados para la venta de los diferentes productos, reactivos y equipos a utilizar.

##### **4.1.1.1 Materia prima**

Este costo se estimó a partir de una evaluación de los diferentes proveedores del aji, así como cotizaciones y presupuestos a las diferentes compañías de fabricación y venta de productos químicos y farmacéuticos. (Ver tablas 4.1)

**CMP → 252.771,41 Bs**

#### 4.1.1.2 **Reactivos y equipos utilizados.**

Se realizaron diversas cotizaciones a los centros autorizados, compañías fabricantes, distribuidores de reactivos y equipos de laboratorio, encontrándose como una de las mejores opciones las reportadas en las tablas 4.2 Y 4.3.

**CE → 17.245.000,00 Bs**

**CR → 503.000,00 Bs**

#### 4.1.1.3 **Materiales.**

Aquí se reportó los costos de materiales involucrados en el desarrollo del prototipo de producto, los cuales se obtuvieron a partir de solicitudes y cotizaciones en los diferentes fabricantes y distribuidores de en el área. Los cuales se denotan en la tabla 4.4

**CMA → 2.321.713,40 Bs**

#### 4.1.1.4 **Costos varios.**

En esta sección se presenta los costos por mano de obra, pruebas y análisis así como gastos varios relacionados con el desarrollo del prototipo de producto. Estos se presentan en la tabla 4.5 de una manera detallada.

**CV → 13.310.000,00 Bs**

#### 4.1.2 **Aplicación de los modelos financieros.**

##### 4.1.2.1 **Costo total.**

La inversión total para un proyecto no es más que el desembolso necesario para la adquisición y adecuación de las facilidades de producción y ello incluye los activos fijos y circulantes que se requieren para la iniciación de este proyecto.

Estas inversiones normalmente ocurren al principio de un proyecto, sin embargo, ello no descarta la posibilidad de inversiones posteriores.

Este costo total incluye la suma de los costos de producción, entre los que tenemos:

$$CTO = CMP + CR + CE + CMA + CVA$$

**CTO → 33.632.484,90 Bs**

**Tabla 4.1**  
**Costo de la materia prima involucrada en el desarrollo del prototipo de producto.**

<b>Materias primas</b>	<b>Unidad</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio por unidad (Bs)</b>	<b>Total (Bs)</b>
Ají chirel	kg	2	8.000,00	16.000,00
Capsaicina	g	10	15.768,00	157.680,00
Salicilato de metilo.	L	0,1	40.000,00	4.000,00
Mentol.	Kg	0,05	74.561,40	3.728,07
Carbopol 940.	Kg	0,1	87.719,30	8.771,93
Propilenglicol.	L	0,50	10.526,32	5.263,16
Alcohol etílico absoluto	L	20	2.500,00	50.000,00
Metilparabeno.	Kg	0,05	9.800,00	490,00
Propilparabeno.	Kg	0,05	9.900,00	495,00
TEA al 20%.	L	0,05	4.365,00	218,25
Agua destilada	L	10	500,00	5000,00

Azul de metilo	L	0,25	4.500,00	1.125,00
<b>COSTO TOTAL DE LA MATERIA PRIMA</b>				<b>252.771.41</b>

**Fuente:** Precio de materiales y accesorios en el mercado nacional. Proveedores: Didacta C.A., Corporación Parthom C.A., Chemicals C.A. y Técnica comercia de ingeniería.

**Tabla 4.2**  
**Costo de equipos involucrada en el desarrollo del prototipo de producto**

<b>Equipos</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio por unidad (Bs)</b>	<b>Total (Bs)</b>
Soxhlet completo	1	600.000,00	600.000,00
Planta de calentamiento y agitación	1	2.000.000,00	2.000.000,00
Manta de calentamiento 2L	1	700.000,00	700.000,00
Reóstato	1	1.900.000,00	1.900.000,00
Termómetro	1	45.000,00	45.000,00
Balanza analítica	1	12.000.000,00	12.000.000,00
<b>COSTO DE TOTAL DE EQUIPOS</b>			<b>17.245.000,00</b>

**Fuente:** Precio de materiales y accesorios en el mercado nacional. Proveedores: Didacta C.A., Corporación Parthom C.A., Chemicals C.A. y Técnica comercia de ingeniería.

**Tabla 4.3**  
**Costos de reactivos involucrados en el desarrollo del prototipo de producto**

<b>Reactivo</b>	<b>Unidad</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio por unidad (Bs)</b>	<b>Total (Bs)</b>
Butanol	L	1	17.000,00	17.000,00
Hexano	L	2	7.000,00	14.000,00
Acido acetico	L	1	12.000,00	12.000,00
Acetato de etilo	L	1	5.000,00	5.000,00
Acetona	L	3	15.000,00	45.000,00
Éter de petróleo	L	2	4.000,00	8.000,00
Sílice gel 60/60	Kg	0,2	250.000,00	50.000,00
Placa de Sílice gel 60/60 Cajax12.	-	1	350.000,00	350.000,00
Carbón activado en polvo	K g	0,1	20.000,00	2.000,00
<b>COSTO TOTAL DE REACTIVOS</b>				<b>503.000,00</b>

**Fuente:** Precio de materiales y accesorios en el mercado nacional. Proveedores: Didacta C.A., Corporación Parthom C.A., Chemicals C.A. y Técnica comercia de ingeniería.

**Tabla 4.4**  
**Costos de materiales involucrados en el desarrollo del prototipo de producto**

<b>Materiales</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio por unidad (Bs)</b>	<b>Total (Bs)</b>
Balón de 2L 19/26	1	90.000,00	90.000,00
Balón de 1L 19/26	1	80.000,00	80.000,00
Balon de 500ml 19/26	1	70.000,00	70.000,00
Condensador 300mL 19/16	1	290.000,00	290.000,00
Condensador 250mL 19/16	1	245.000,00	245.000,00
Pinzas 3 dedos	3	105.795,00	317.385,00
Soporte universal	2	91.000,00	182.000,00
Nuez doble fija	3	35.000,00	105.000,00
Cilindro graduado 100 mL	1	83.000,00	83.000,00
Cilindro graduado 10 mL	1	45.000,00	45.000,00
Columna cromatografica	1	150.000,00	150.000,00
Beaker de 250 ml	3	25,000,00	75.000,00

Manguera de Látex Natura Di: 1/4".De: 7/16".	3	10.512,29	31.538,49
Agitadores magnéticos	1	18.000,00	18.000,00
Envases ámbar de 30mL	16	2.000,00	32.000,00
Envases de PET de 30 mL	30	1.500,00	45.000,00
Kitasato 500 mL	1	165.000,00	165.000,00
Embudo de filtrado al vacío	1	250.000,00	25.000,00
papel filtro N° 5: 46x57cm Cajax100	1	272.790,00	272.790,00
<b>COSTO DE TOTAL DE MATERIALES</b>			<b>2.321.713,40</b>

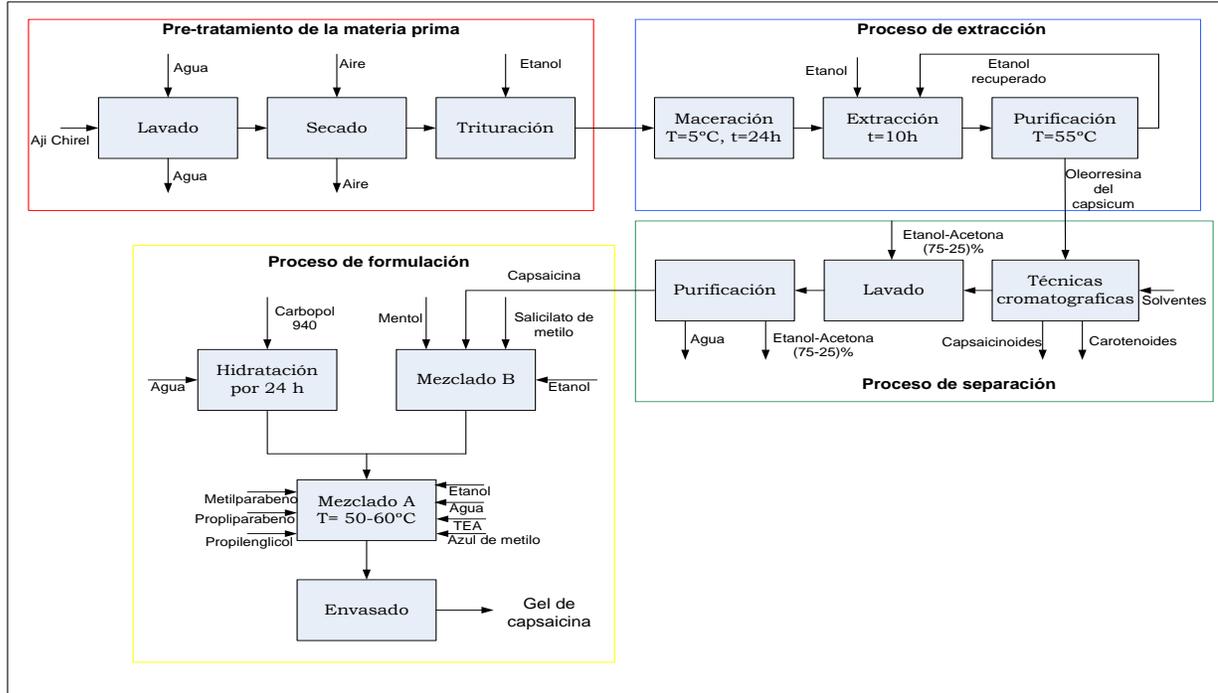
**Fuente:** Precio de materiales y accesorios en el mercado nacional. Proveedores: Didacta C.A., Corporación Parthom C.A., Chemicals C.A. y Técnica comercia de ingeniería.

**Tabla 4.5**

**Costos varios involucrados en el desarrollo del prototipo de producto**

<b>Costos varios</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio por unidad (Bs)</b>	<b>Total (Bs)</b>
Espectro UV	20	40.000,00	800.000,00
Espectro IR	2	45.000,00	90.000,00
Pruebas de hongos y levadura	1	35,000,00	35.000,00
Pruebas de bacterias	1	35,000,00	35.000,00
Gastos generales	-	150.000,00	150.000,00
Mano de obra directa	-	11.000.000,00	11.000.000,00
Mano de obra indirecta	-	1.200.000,00	1.200.000,00
<b>TOTAL DE COSTO VARIOS</b>			<b>13.310.000,00</b>

**Fuente:** Precio de materiales y accesorios en el mercado nacional. Ministerio del trabajo, laboratorio de microbiología ambiental.



**Figura 5.18. Diagrama de flujo del proceso de elaboración del gel analgésico y antiinflamatorio a base de capsaicina**

## **CAPITULO V. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

En el siguiente capítulo se presentan y analizan los resultados arrojados en la investigación, así como las discusiones de los fenómenos que se originaron. Para dicho análisis se siguió un orden planteado por objetivo.

### **3.1 IDENTIFICACIÓN DE LAS DIFERENTES ESPECIES BOTÁNICAS DEL AJÍ (CAPSICUM).**

Para la elección de la especie de ají (**capsicum**) y método de extracción se aplicó una matriz de decisión apoyándose en un software de Sistema de Soporte a la Decisión el SSD-AAPP, el cual trabaja con diferentes métodos numéricos de resolución, entre los que se encontraron la normalización por

fracción del ideal, por fracción de la suma y por fracción del máximo, de ellos se tomó la fracción del ideal por ser el método estándar del software y el más confiable debido a que el mismo consta con un sistema que compara automáticamente los criterios seleccionados, aparte en este procedimiento concreto, intervienen los umbrales de saciedad, que están asociados a cada uno de los criterios los cuales son límites que permitieron determinar los

<b>Código</b>	<b>Descripción</b>	<b>Peso Abs.</b>	<b>Peso Norm.</b>
---------------	--------------------	----------------------	-----------------------

intervalos de valores que se consideraron de interés en el proceso de valoración.

El método de normalización por fracción del ideal trabajó con 4 criterios entre los que tenemos, ponderación lineal, distancia al ideal (TOPSIS), PROMETHEE (Preference Ranking Organization METHod for Enrichment Evaluations) y Lexicográfico con tolerancias, los cuales fueron muy útiles, a la hora de resolución de la matriz.

Para la selección de las especies botánicas se tomaron cinco clases de ají (**Capsicum**), debido a ciertos criterios que sustentaron la investigación. Los cuales se pueden ver a continuación en la tabla 5.1.

**Tabla 5.1**  
**Árbol de criterio para la matriz de decisión del ají**

<b>1</b>	Grado de pungencia	50	0,5
<b>2</b>	Zona del cultivo de la materia prima	25	0,25
<b>3</b>	Adquisición de la materia prima	15	0,15
<b>4</b>	Costo de la materia prima	10	0,1

Estos criterios son básicamente importantes para el desarrollo del prototipo de producto, debido a que cada uno de ellos aportó un valor significativo para su selección.

Los ajíes deben contener un alto grado de pungencia o **grados Scoville**, porque mientras más picante sea el ají, mayor va hacer su contenido en capsaicina; por otra parte se busca que los ajíes sean cultivados en Venezuela, beneficiando así la capacidad de adquisición y el costo de la materia prima, lo cual lleva a darle mayor valoración a los ajíes con los que se cuenta en nuestro país.

En la tabla 5.2 se puede observar los ajíes seleccionados según los criterios antes mencionados para la aplicación de la matriz de decisión; Y en el apéndice A se puede ver la tabla A.1 la cual contiene las valoraciones que se le dan a las diferentes alternativas según los criterios de selección.

**Tabla 5.2**  
**Alternativas para la matriz de decisión del ají**

Nombres	Descripción
---------	-------------

<b>AJI.1</b>	<i>Capsicum chinense</i>
<b>AJI.2</b>	<i>Capsicum frutescens</i>
<b>AJI.3</b>	<i>Capsicum pubescens</i>
<b>AJI.4</b>	<i>Capsicum baccatum</i>
<b>AJI.5</b>	<i>Capsicum annuum</i>

A continuación en la tabla 5.3 se presenta los resultados arrojados por el software SSD-AAPP el cual identificó al Ají Chirel (***capsicum annuum***) como la mejor alternativa para la investigación, sustentado por diversos criterios según el método de normalización por fracción del ideal, estos resultados se pueden observar más claramente en la figura 5.1, del mismo modo se muestran en el apéndice A los otros métodos de normalización con los cuales trabaja el software, como la fracción de la suma en la tabla A.2 y la figura A.1 y la fracción del máximo en la tabla A.3 y la figura A.2, los cuales confirman el resultado obtenido.

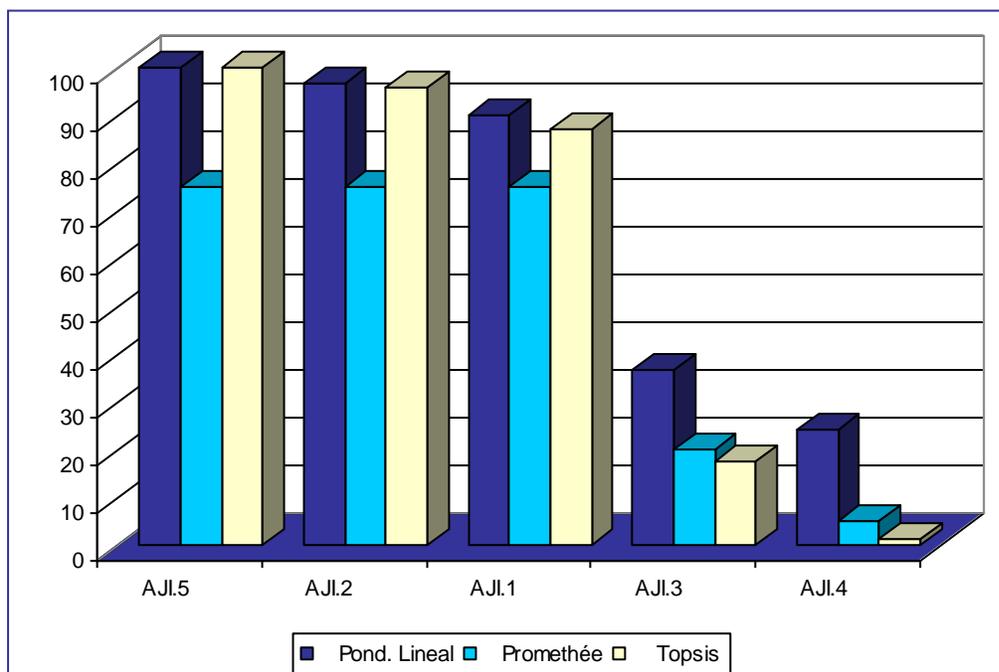
**Tabla 5.3**

**Resultados por normalización por fracción del ideal para la matriz de decisión del ají**

<b>Alternativa</b>	<b>Pond. Lineal</b>		<b>Promethée</b>		<b>Topsis</b>		<b>Lexicográfico</b>
<b>AJI.5</b>	1	100	1	75	1	100	3
<b>AJI.2</b>	2	96,6667	1	75	2	95,6522	1
<b>AJI.1</b>	3	90	1	75	3	86,9565	2

<b>AJI.3</b>	4	36,6667	2	20	4	17,3913	4
<b>AJI.4</b>	5	24,3333	3	5	5	1,3043	5

**Donde:** 1: excelente, 2: muy bueno, 3: Bueno, 4: Regular 5: Deficiente.



**Figura 5.1. Grafica por normalización por fracción del ideal para la matriz de decisión del ají**

## **5.2 SELECCION EL PROCESO DE EXTRACCIÓN DE LA CAPSAICINA A PARTIR DEL AJÍ (*CAPSICUM*) SELECCIONADO**

En la Selección del proceso de extracción de la capsaicina se tomaron cinco criterios los cuales se presenta en la tabla 5.4, los mismos fueron valorados según las necesidades de la investigación.

**Tabla 5.4**

**Árbol de criterio para la matriz de decisión del proceso de extracción**

<b>Código</b>	<b>Descripción</b>	<b>Peso Abs.</b>	<b>Peso Norm.</b>
<b>1</b>	Tiempo de extracción	15	0,15
<b>2</b>	Disponibilidad de la tecnología	30	0,3
<b>3</b>	Eficiencia	25	0,25
<b>4</b>	Sencillez de la tecnología	10	0,1
<b>5</b>	Costo de la tecnología	20	0,2

Estos criterios fueron seleccionados debido a una serie de requisitos que debe cumplir el proceso de extracción del principio activo, ya que se busca un proceso no solo eficiente sino económico y sencillo; entre estos criterios encontramos al tiempo de extracción, el cual debe ser corto ya que el tiempo es dinero, por otro lado la disponibilidad y el costo de la tecnología jugó un papel importante, debido a que los costos asociados a los mismos eran elevados, por ello se le dio prioridad a los equipos disponibles y tecnologías mas accesibles.

En la tabla 5.5 se puede distinguir las diferentes tecnologías asociadas al proceso de extracción del aji chirel (*Capsicum annum*). Y en el apéndice A en la tabla A.4 se presenta las valoraciones que se le otorgó a las diferentes alternativas según el criterio de selección y su importancia en la investigación.

**Tabla 5.5**

**Alternativas para la matriz de decisión del proceso de extracción**

<b>Nombre</b>	<b>Descripción</b>
TECN.1	Maceración
TECN.2	Precolación

TECN.3	Soxleth
TECN.4	Arrastre de vapor
TECN.5	Fluido supercrítico

A continuación se presenta en la tabla 5.6 los resultados arrojados por el software SSD-AAPP, basándose en el método de normalización por fracción del ideal, el cual arrojó como mejor alternativa la extracción por Soxleth, siendo este un proceso de alta eficiencia, por otra parte se pudo notar que como segunda alternativa se tuvo la maceración, el cual es un proceso altamente usado en la industria farmacéutica, estos resultados se pueden visualizar en la figura 5.2 mas claramente, así mismo se presenta el apéndice A el método de normalización por fracción de la suma en la tabla A.5 y la figura A.3 y la normalización por fracción del máximo en la tabla A.6 y la figura A.4. Todos estos métodos respaldan el resultado obtenido.

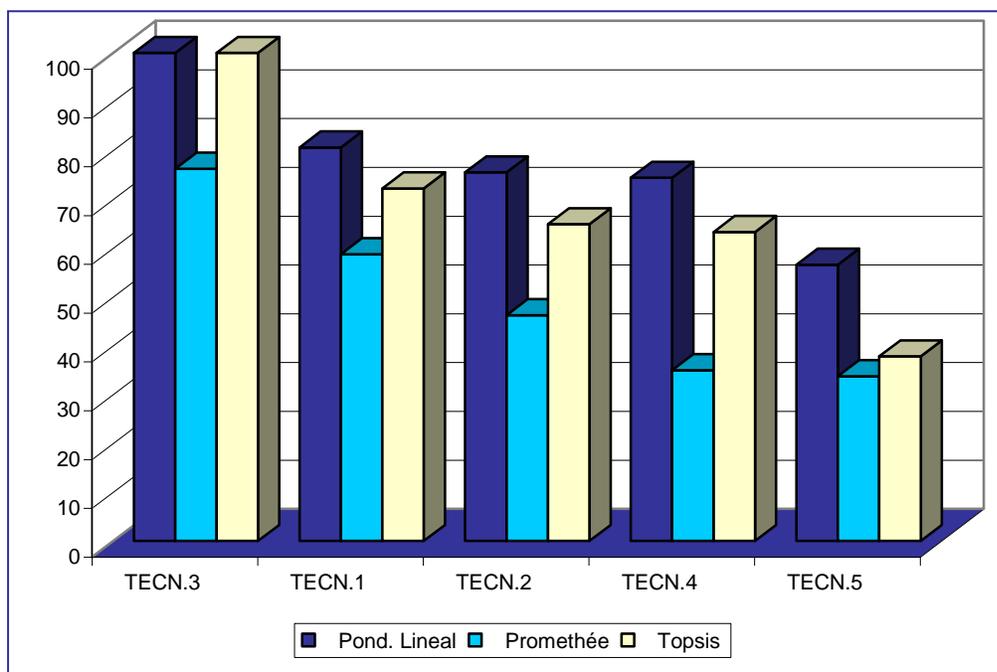
**Tabla 5.6**

**Resultados por normalización por fracción del ideal para la matriz de decisión del proceso de extracción**

Alternativa	Pond. Lineal		Promethée		Topsis		Lexicográfico
<b>TECN.3</b>	1	100	1	76,25	1	100	1
<b>TECN.1</b>	2	80,6254	2	58,75	2	72,2264	2

<b>TECN.2</b>	3	75,5241	3	46,25	3	64,9136	3
<b>TECN.4</b>	4	74,406	4	35	4	63,3108	4
<b>TECN.5</b>	5	56,6212	5	33,75	5	37,8162	5

**Donde:** 1: excelente, 2: muy bueno, 3: Bueno, 4: Regular 5: Deficiente.

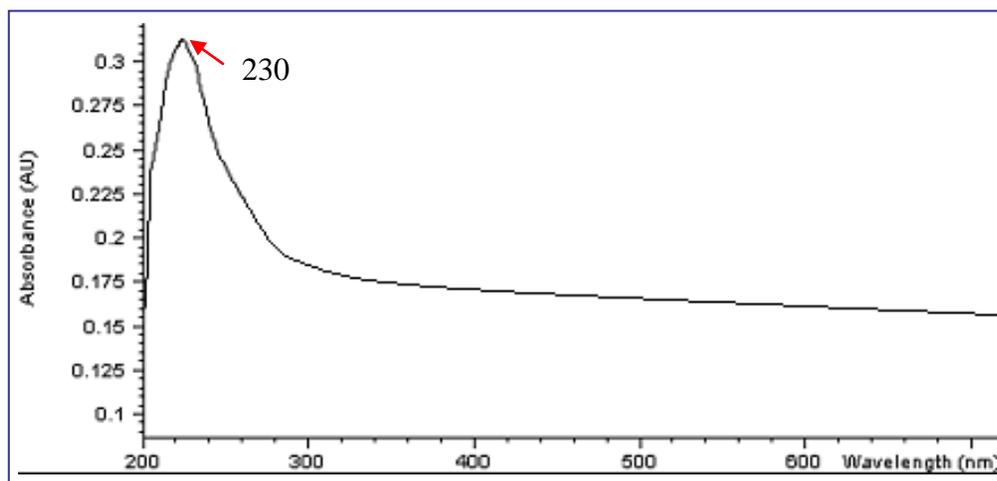


**Figura 5.2. Gráfica por normalización por fracción del ideal para la matriz de decisión del proceso de extracción**

### **5.3 EXTRACCIÓN LA CAPSAICINA A PARTIR DEL AJÍ CHIREL (*CAPSICUM ANNUUM*)**

La determinación y cuantificación de la capsaicina esta basada en sus características de absorbanca a la luz ultra-violeta, de la cual es responsable el grupo fenol de la molécula. En la figura 5.3 se muestra el espectro de

absorción al ultravioleta de la capsaicina en etanol absoluto, la cual dio una longitud de onda de 230 nm a una absorbancia máxima de 0.3164 AU.



**Figura 5.3. Espectro UV para el patrón MERCK de capsaicina**

La tabla 5.7 muestra las características de las soluciones y la absorbancia encontrada en cada lectura.

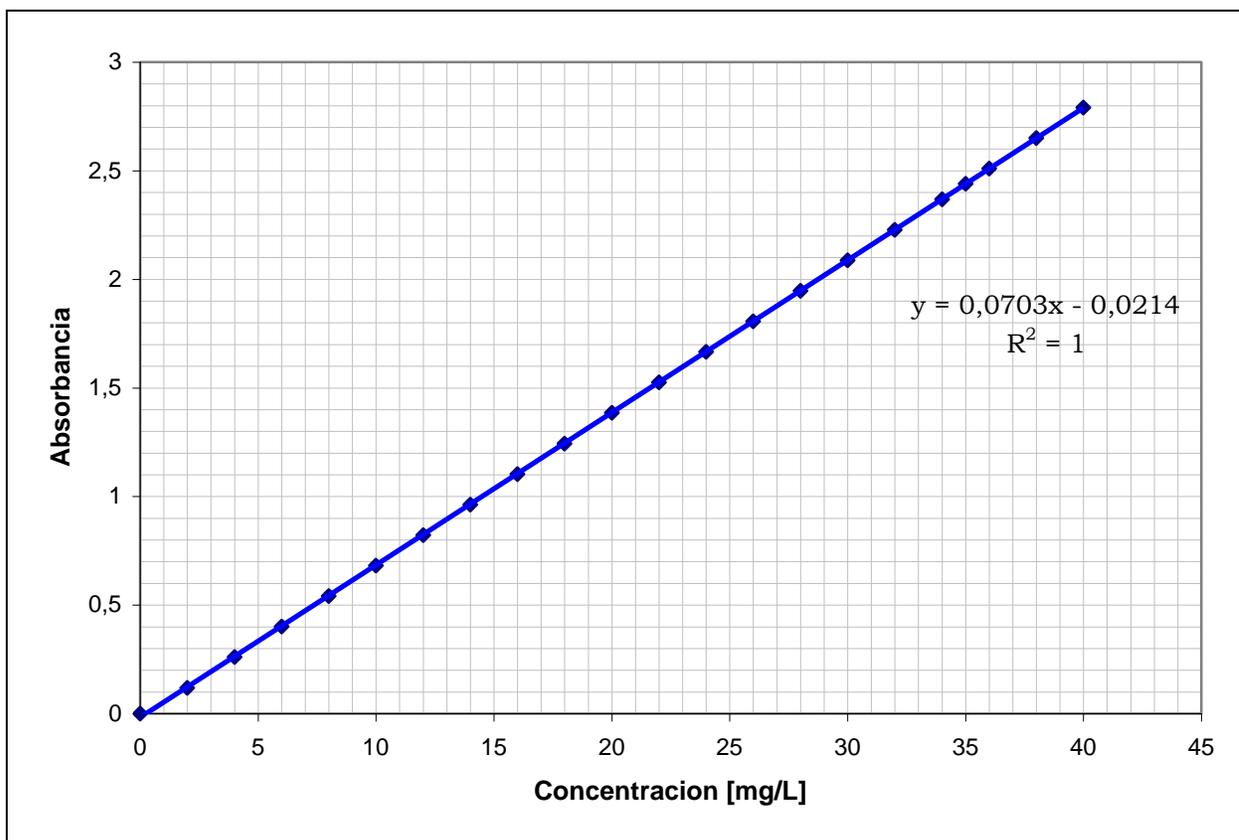
**Tabla 5.7**

**Valores de absorbancia y concentración para la curva patrón de la capsaicina de MERCK**

<b>Concentración (C ± 0,5 )mg/L</b>	<b>Absorbancia a una Longitud de onda máx 230 nm (λ ± 0,0001 ) nm</b>
---	---

0	0
2	0,1192
4	0,2598
6	0,4004
8	0,541
10	0,6816
12	0,8222
14	0,9628
16	1,1034
18	1,244
20	1,3846
22	1,5252
24	1,6658
26	1,8064
28	1,947
30	2,0876
32	2,2282
34	2,3688
35	2,4391
36	2,5094
38	2,6500
40	2,7906

Del mismo modo en la figura 5.4 se presenta la curva patrón de la capsaicina, la cual se efectuó a una longitud de onda dentro del espectro ultra-violeta correspondiente a 230nm, siendo esta determinada previamente.



**Figura 5.4: Curva patrón de la capsaicina**

Esta gráfica hace correspondencia a la ecuación:

$$A=0,0703*C-0,0214$$

**Donde**

**A=** Absorbancia

**C=** Concentración [mg/L]

A la hora de diseñar el experimento se trabajó con la metodología factorial ya que permitió determinar el número de ensayos a realizar durante la etapa experimental.

El número de variables de entrada involucradas en la realización del diseño de experimento fue de dos con dos niveles cada una. Para la determinación del arreglo ortogonal se trabajó con la ecuación:

$$n = (2^k) * r \quad \text{II}$$

Donde n es el número de ensayos realizados, K es el número de factores o variables de entrada, cada una con dos niveles y r el número de réplicas. Obteniendo así el número de ensayos realizados.

$$n = (2^2) * 2 = 8$$

Como consecuencia se obtuvo un arreglo ortogonal del tipo L<sub>8</sub>. A continuación se muestra en la tabla 5.8 el arreglo ortogonal que representa el diseño de experimento según la metodología factorial donde se indica cada ensayo realizado en la parte experimental

**Tabla 5.8**  
**Arreglo ortogonal diseñado para la fase experimental**  
**de la investigación**

<b>Muestras</b>	<b>Ruta</b>	<b>t maceración (t ± 0,5) h</b>	<b>t extracción (t ± 0,5) h</b>
A	1	48	8
B	2	24	8
C	3	24	8
D	4	48	10
E	5	48	8
F	6	48	10
G	7	24	10
H	8	24	10

El rango para cada variable de entrada se presenta en la tabla 5.9

**Tabla 5.9**

### Niveles empleados para las variables de entrada

Nivel	t maceración (t ± 0,5) h	t extracción (t ± 0,5) h
1 (bajo)	24	8
2 (alto)	48	10

Una vez fijado el diseño factorial se procedió a la realización de la etapa experimental.

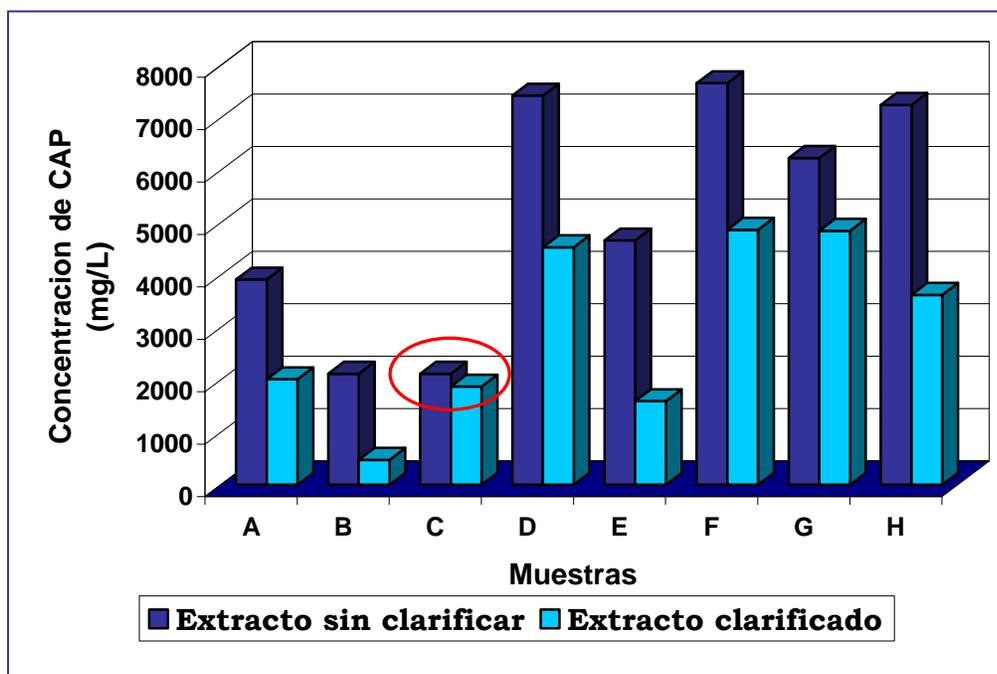
Para el proceso de extracción de la oleorresina de ***capsicum*** se trabajó con una etapa preliminar de maceración antes de someter a la muestra a una extracción por Soxleth. Esto se hizo con la finalidad de aumentar la eficiencia del proceso de extracción y para garantizar un buen contacto entre la fase líquida y sólida, de tal modo que el solvente extractor penetre todas las células glandulares expuestas, esto proporcionó una concentración inicial de la mezcla completamente uniforme y estable, este fenómeno se pudo explicar como una difusión molecular entre dos fases distintas.

La calidad del extracto depende al igual que la maceración del tamaño de particulado, la velocidad de difusión de las sustancias activas desde la muestra al disolvente y en la velocidad de pasaje del disolvente. En la industria farmacéutica se utiliza fundamentalmente para la fabricación de extractos. [20]

El extracto de *Capsicum* obtenido tenía el aspecto de un líquido transparente de color naranja rojizo de olor fuerte característico, picante y ardiente.

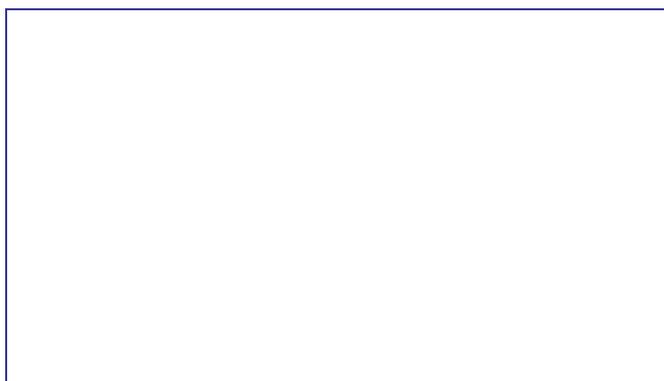
En cuanto a la clarificación realizada, se pudo determinar una relación adecuada en cuanto a la cantidad de carbón activado que se le debe añadir por cantidad de muestra a decolorar, la cual fue de tres gramos por litro (3gr/l) de extracto. Esta relación se determinó debido a que el carbón activado retiene

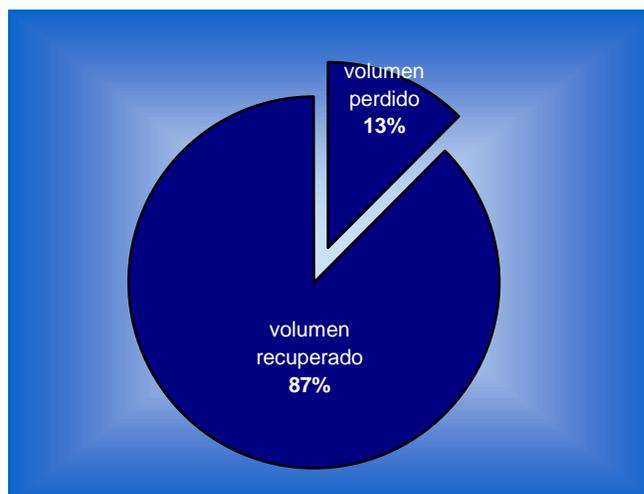
cierta cantidad de capsaicina, se puede observar en la figura 5.5, excepto en el extracto C en donde se utilizó esta relación y solo se puede visualizar una pequeña diferencia entre la concentración en capsaicina del extracto calificado y el sin clarificar.



**Figura 5.5. Efecto de la clarificación del extracto sobre la concentración de capsaicina**

En la figura 5.6 se puede observar que el porcentaje promedio de recuperación de solvente fue del 87%, lo cual indica una muy buena cifra debido a que esto lo hace un proceso más económico, ya que el solvente se puede reutilizar en próximas extracciones, el otro 13% no afecta tanto la calidad del producto porque el mismo es de base etanólica.





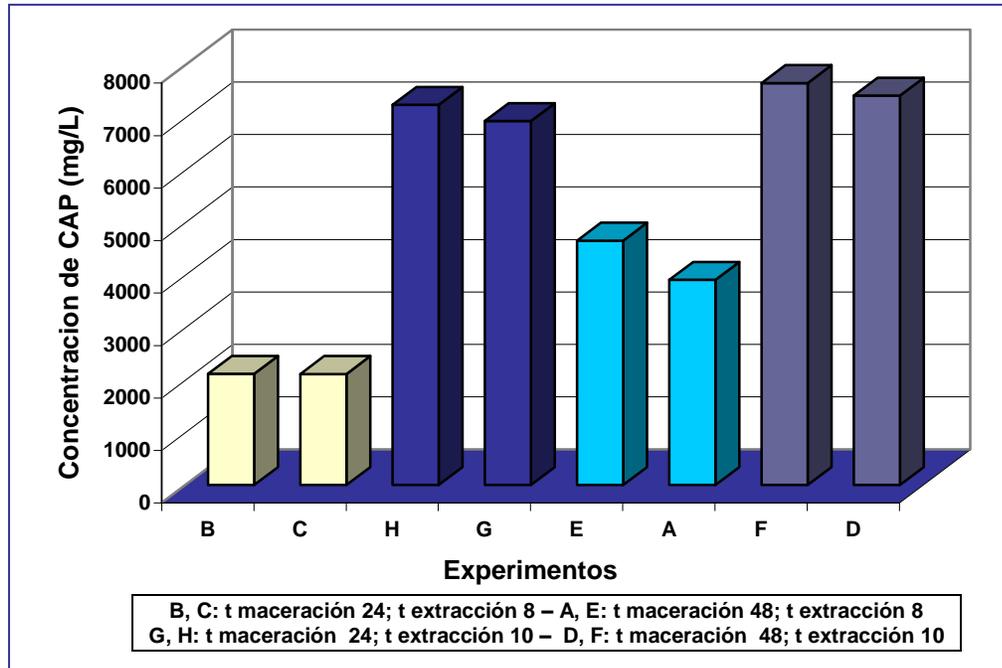
**Figura 5.6. Porcentaje recuperado de solvente en el proceso de destilación**

De los resultados alcanzados en los ocho ensayos realizados se buscó determinar las condiciones óptimas para obtener un mayor porcentaje en capsaicina, para ello se realizaron espectros UV para cada extracto los cuales se presentan en el apéndice D, del mismo modo se puede ver en la tabla C.2 de el apéndice C, valores de absorbancia obtenidos para cada extracto.

Haciendo uso de la curva patrón se determinó una concentración aparente, luego empleando la ecuación I, se obtuvo la verdadera concentración en capsaicina de cada extracto estos resultados se presentan en la tabla C.3 de el apéndice C, del mismo modo se pueden ver en la figura 5.7 donde los ensayos F y D a un tiempo de maceración de 48h y un tiempo de extracción de 10 h arrojaron el resultado más favorable, también se puede notar que en los extractos H y G a un tiempo de maceración de 24h y un tiempo de extracción de 10 h generaron valores muy próximos a los óptimos, lo cual es una base importante a la hora de minorizar los costos.

Por todo lo antes mencionado, se fijó como condiciones ideales un tiempo de maceración de 24 horas y un tiempo de extracción de 10 horas, de este modo

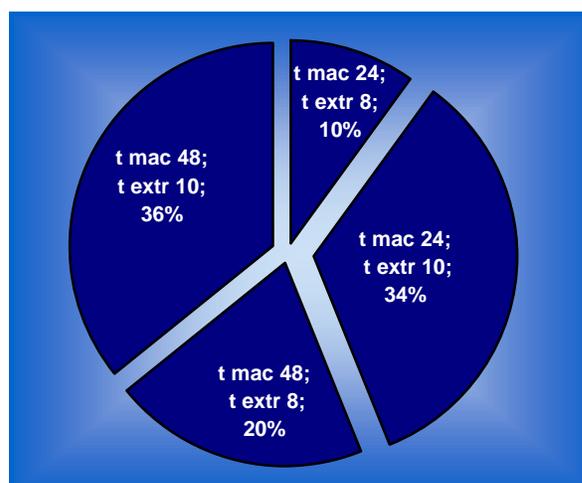
al disminuir el tiempo de maceración los costos se minimizan, sin afectar la calidad del producto.



**Figura 5.7. Efectos de las condiciones de operación en el proceso de extracción sólido-líquido**

De una manera mas clara se ilustra en la figura 5.8 los porcentajes promedio según el tipo de experimento, donde solo un 2% es la diferencia entre el proceso optimo y el proceso seleccionado, lo que refuerza la determinación de las mejores condiciones de operación; Donde no solo la eficiencia juega un papel importante, sino también los costos de producción.





**Figura 5.8. Efecto comparativo en porcentaje según el tipo de experimento**

A su vez en la tabla 5.10 se presentan los gramos de capsaicina presentes en el extracto de aji.

**Tabla 5.10**  
**Gramos de capsaicina presente en el extracto de aji.**

Muestra	Volumen del extracto (V ± 0,5)mL	Cantidad capsaicina (g ± 0,0001)g	% Capsaicina en el extracto de aji chirel
A	1080	3,7109	1,8555
B	1087	1,8549	0,9274
C	1078	2,0830	1,0415
D	1085	7,2670	3,6335
E	1092	4,2484	2,1242
F	1088	7,5704	3,7852
G	1085	6,9378	3,4689
H	1082	4,8944	2,4472

En la determinación de cómo afecta un valor en el proceso de extracción, se usó el facto de Fisher (F) reseñado en la tabla B.2 de el apéndice B y para un  $\alpha = 0,05$  y con grados de libertad respectivos para cada variable entre 1 y 4  $F_{0,05} =$

7,71, y al compararlo con el F arrojado por el análisis estadístico se encontró que para las interacciones  $F = 5,20$ , por consiguiente,  $F_{Minitab} < F_{Tabla}$  lo que indica que la diferencia entre las medias y los niveles bajo estudio no es significativa; esto se puede ver en la tabla 5.11.

Del mismo modo se puede observar el efecto que tiene el tiempo de extracción para el proceso, debido a que  $F_{Minitab} > F_{Tabla}$  esto muestra que la variable es significativa, a diferencia del tiempo de maceración, donde  $F_{Minitab} < F_{Tabla}$  donde la variable no es significativa, lo que demuestra los resultados obtenidos; indicando así que la variable mas influyente en el proceso es el tiempo de extracción.

**Tabla 5.11**

**Resultado del análisis estadístico aplicado a los valores del rendimiento del proceso de extracción de la capsaicina**

<b>Fuente de variación</b>	<b>Grados de libertad</b>	<b>Suma de los cuadrados</b>	<b>Cuadrados medio</b>	<b>F</b>
Interacciones	1	1,1038	1,1038	5,20
<b>Efectos principales</b>	2	36,7554	18,3777	
Tiempo de extracción				12,28
Tiempo de precolación				4,75
Error	4	0,8487	0,2122	-
Total	7			

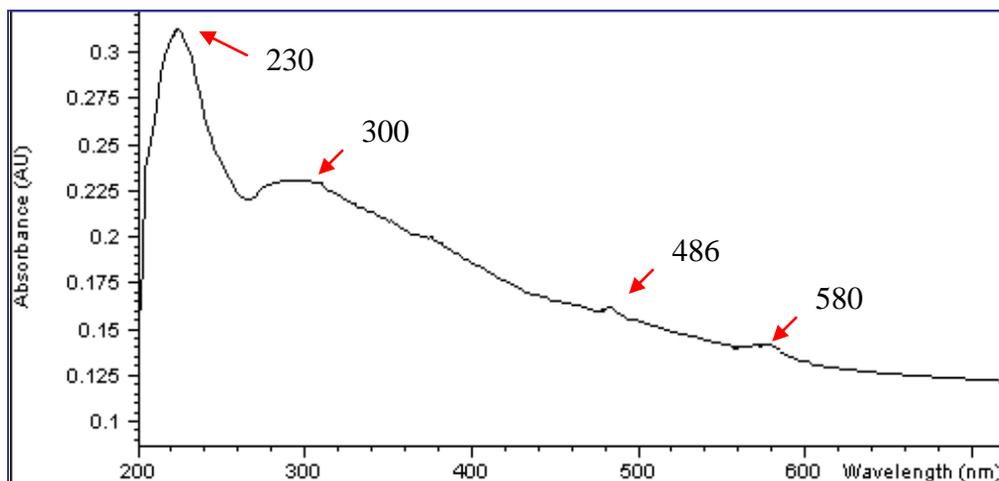
### **3.4 CARACTERIZACIÓN LA MUESTRA EXTRAÍDA**

Por cromatografía en capa delgada se obtuvo el perfil del extracto; se trabajó con tres mezclas diferentes, siendo la mezcla 3 de *Hexano-Acetato de etilo-Etanol-Acetona (95:3:2:2)* la que aislaba mas claramente los capsaicinoides presente, revelado con una luz fluorescente de 399 nm, esto se puede ver en la figura 5.9 donde la imagen muestra una fluorescencia azul que se hace más notable al comienzo de la placa. Esta mezcla arrastra todos los carotenoides presentes, debido que la polaridad de la fase móvil no es afín con los capsaicinoides siendo estos polares y la mezcla 3 es apolar, en cambio con la mezcla 1 de *Butanol- Ac Acetico- Agua (2:1:1)* polar, arrastra todos los capsaicinoides generando así un perfil de los mismos.



**Figura 5.9. Cromatografía de capa delgada.**

En la Figura 5.11 se presenta un espectro UV para la capsaicina aislada por cromatografía de capa fina donde se puede observar, no solo la presencia de la banda característica de la capsaicina a una longitud de onda de 230 nm y una absorbancia de 0,31584 AU, sino de la dihidrocapsaicina con una longitud de onda de 300 nm y una absorbancia de 0,23262 AU, incluso también se pueden ver trazas de los otros capsaicinoides presente, por tal motivo se procedió a realizar una cromatografía de columna encontrando en ella mayor precisión al aislar el compuesto.



**Figura 5.10. Espectro UV para la capsaicina aislada por cromatografía de capa delgada.**

A consecuencia de esta cromatografía de capa delgada se pudo determinar las rutas de solvente (fase móvil) más indicadas para aislar de una manera más precisa la capsaicina a partir de una cromatografía de columna.

Por ello se siguió cuatro rutas de solvente, arrojando la ruta A, *Mezcla 3 > Mezcla 3 - Mezcla 2 > Mezcla 2 > Mezcla 2 - Mezcla 1 > Mezcla 1*, los mejores resultados debido a que se jugó con la polaridad del extracto de no polar a polar.

Primero se obtuvo los carotenoides y por último se obtuvo una gama de capsaicinoides, los cuales se pueden ver en la figura 5.11 gracias a una luz fluorescente de 399 nm, donde la capsaicina presentó una fluorescencia azul a diferencia de los otros capsaicinoides que presentaron una fluorescencia azul verdosa.

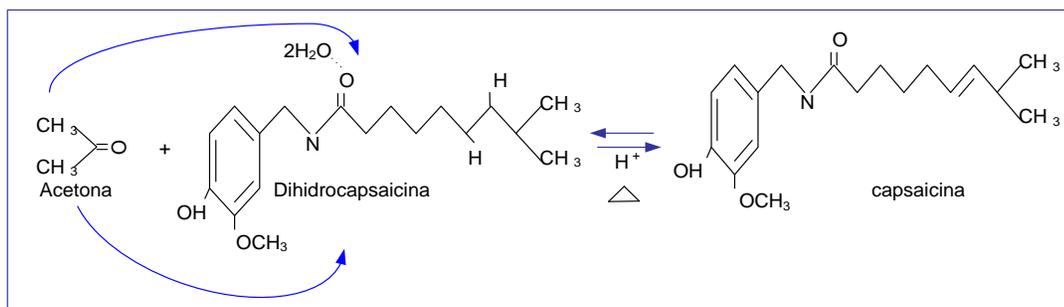


**Figura 5.11. Cromatografía de columna bajo un revelador 399nm**

En la porción inferior de la columna se observó una zona bien definida coloreada de naranja más oscuro, a la luz ultravioleta la franja presenta fluorescencia roja, la zona superior a ella de color naranja, fluoresce a rojo claro y el resto de la imagen muestra una fluorescencia azul que se hace más notable hacia el final de la columna, de igual forma, la fluorescencia también se hace más intensa, tornándose en este caso de azul verdoso en azul.

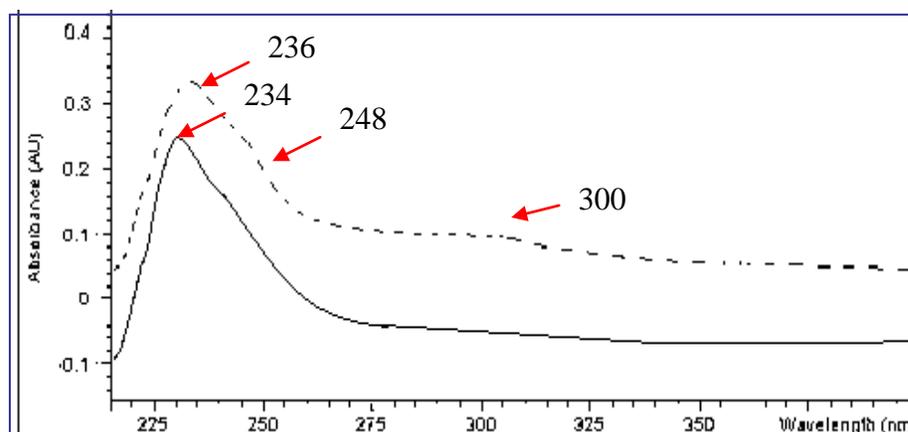
De la aplicación de esta técnica cromatográfica se obtuvo, cristales cristalinos blancos cremosos, con ligeros visos rosáceos, pero higroscópicos, lo que conllevó a suponer la presencia de algún otro compuesto o moléculas de agua, por ello para aumentar la pureza de esta capsaicina se procedió a efectuar un lavado con una mezcla de etanol-acetona, de manera que si quedaba algún residuo de dihidrocapsaicina actuaba con la acetona en presencia del etanol sustrayendo las moléculas de agua presente en la misma.

Básicamente se puede observar en la figura 5.12 como ocurre un efecto de regioselectividad en el fenómeno de la transformación química, donde la acetona actúa sobre la dihidrocapsaicina, en presencia de un ácido orgánico propio del extracto homocapsaicina (ácido C<sub>11</sub>) y un medio etanólico, esta se interconvierte en capsaicina.



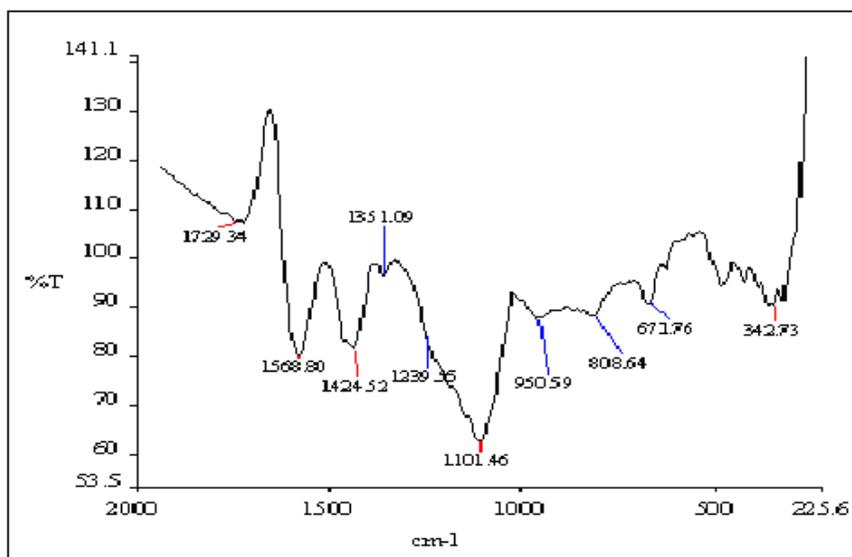
**Figura 5.12. Efecto de la acetona sobres la dihidrocapsaicina.**

Asimismo en la figura 5.13 se presenta los espectros UV para la capsaicina aislada por cromatografía de columna, donde se pueden observar claramente dos curvas una continua que hace referencia al producto final empleando el método de lavado, donde se notó solo un pico con una longitud de onda de 234 nm a una absorbancia de 0,23487 AU y otra punteada la cual pertenece a la muestra aislada que no fue lavada con etanol y acetona, en la cual se puede observar la presencia de tres picos uno a longitud de onda de 236 nm con absorbancia de 0,34232 AU, otro con una longitud de onda de 248 nm a una absorbancia de 0,28255 AU y por ultimo uno con una longitud de onda de 306 nm a una absorbancia de 0,11251 AU ; Por ende a partir del método empleado se puede decir que se aisló dicho compuesto natural.



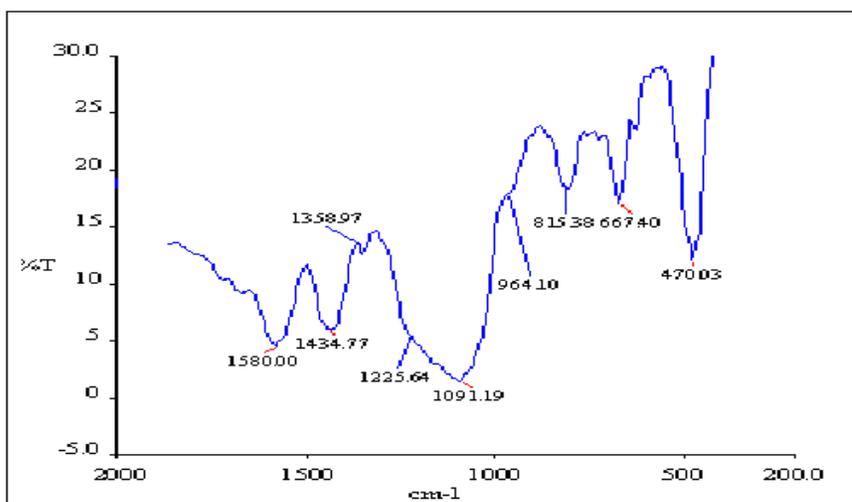
**Figura 5.13. Espectro UV para la capsaicina aislada por cromatografía de columna.**

A continuación en la figura 5.14 se presenta el espectro IR para el patrón MERCK de capsaicina.



**Figura 5.14. Espectro IR para el patrón MERCK de capsaicina**

Del mismo modo en la figura 5.13, se presenta el espectro IR para la capsaicina aislada por técnicas cromatograficas.



**Figura 5.15. Espectro IR para la capsaicina aislada por cromatografía de columna**

Se puede notar la similitud de las bandas características en ambas figuras, las cuales indican la presencia de los grupos funcionales, donde se encuentran bandas de 1225...950  $\text{cm}^{-1}$  típicas de enlaces carbono-carbono aromáticos  $\sigma$ , bandas de 1640...1530  $\text{cm}^{-1}$  pertenecientes a las amidas secundarias, bandas de 1275...1020  $\text{cm}^{-1}$  representando el éter, bandas gruesas de 1500...1250  $\text{cm}^{-1}$  propias del alcohol y por último bandas de 990...675  $\text{cm}^{-1}$  referentes a los enlaces carbono-carbono alifáticos.

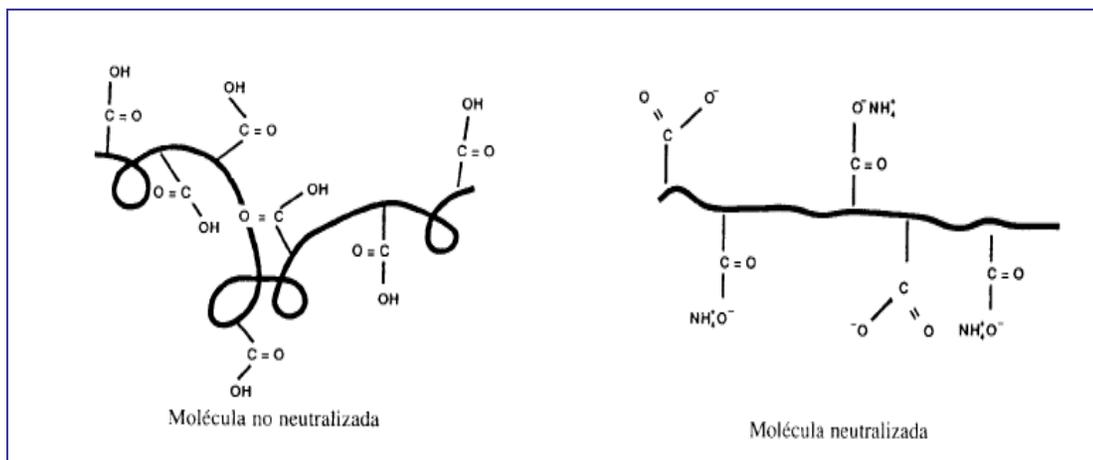
### **3.5 ELABORACION UN PROTOTIPO DE PRODUCTO A ESCALA PILOTO, TENIENDO COMO COMPONENTE ACTIVO LA CAPSAICINA.**

Una de las principales razones en la selección del excipiente, fue su poder de absorción. Habitualmente un fármaco debe atravesar una serie de membranas, para que pueda acceder al sitio en el que el efecto ha de ser realizado, así como para su ulterior eliminación, por ello se seleccionó un excipiente que penetre rápidamente como el gel hidroalcohólico, debido a su contenido de alcohol, este se evapora permitiendo que los principios activos, se absorban por la piel.

Se utilizó el carbopol 940, ya que es un hidrogel monofásico constituido por macromoléculas dispersas en una fase líquida de modo que aparentemente no existen límites entre las moléculas y el líquido.

En la formación del gel se presentaron valores bajos de pH, debido a esto se disocia una pequeña proporción de grupos carboxílicos del polímero, formando una espiral flexible, que a la adición de la trietanolamina provoca la disociación de grupos carboxílicos ionizándose, creando repulsión electrostática entre las regiones cargadas, expandiéndose la molécula a un punto de equilibrio entre las mismas, haciendo más rígido el sistema y por ende gelificándolo. (Ver figura 5.16), este efecto se pudo observar experimentalmente.

Aparte el gel tiene propiedades de bioadhesión, por esto es utilizado como vehículo para distribuir y liberar drogas de aplicación tópica; presenta un estado semisólido, elevado grado de transparencia, facilidad de aplicación y de remoción además de propiedades emolientes y refrescantes.



**Figura 5.16. Efecto de la trietanolamina (TEA) en la estructura molecular de un gel.**

Basándose en las pruebas de solubilidad previas, se empleó como humectante el propilenglicol y etanol como solvente; del mismo modo, el metilparabeno y propilparabeno cumplen un efecto preservante del excipiente elegido. Por otro lado la presencia del salicilato de metilo y el mentol, actúan con un efecto sinergista sobre las propiedades medicinales de la capsaicina.

Como resultado de diversas pruebas experimentales y cumpliendo con los límites permisibles para fármacos según la bibliografía revisada, se llegó a la siguiente formulación que se puede ver en la tabla 5.12, así como también se ilustra el producto terminado en la figura 5.17.



**Figura 5.17. Gel analgésico y antiinflamatorio.**

**Tabla 5.12**

**Formulación cuantitativa de los ingredientes para la formulación del gel hidroalcohólico.**

<b>Materias primas</b>	<b>Cantidades %</b>
Capsaicina.	0,075
Salicilato de metilo.	0,05
Mentol.	0,025
Carbopol 940.	0.8
Propilenglicol.	16
Alcohol etílico.	50
Metilparabeno.	0,15
Propilparabeno.	0,05
TEA al 20%.	0,5
Agua destilada	c.s.p.
Azul de metilo	c.s.p

### 3.6 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL PROTOTIPO DE PRODUCTO ELABORADO.

Se evaluaron parámetros de calidad establecidos por la FARMACOPEA, como las características sensoriales, viscosidad y pH, los cuales se presentan en la tabla 5.13

**Tabla 5.13**

**Resultados obtenidos para el control de calidad del producto fabricado**

Muestra	Características sensoriales			Viscosidad a 50 rpm (V ± 0,5) cp	pH (pH ± 0,1)
	Olor	Color	Textura		
<b>Gel</b>	Característico	Azul cristalino	consistente	38	6,7

El pH de la piel es función de la secreción de sudor y grasa (capa hidrolipídica de la piel). El pH promedio es de 5,5 para las mujeres y algo menor en los hombres (aprox. 5), variando como es lógico según el lugar de la piel donde se mida así como de diversos factores externos. El que el pH cutáneo sea inferior a 7 significa que la piel dispone de una barrera de protección ácida con propiedades bactericidas y fungicidas de fundamental importancia para la salud. Un maltrato constante de la piel con productos farmacéuticos o de cosmética puede reseca y propiciar un envejecimiento prematuro ya que por lo general poseen pH superior a 7. [38]

Una piel sana confrontada con semejantes valores elevados de pH quedará relajada al cabo de poco tiempo (20-100 minutos), pero necesitará no menos de 5 horas para recuperar su pH original. [38]

Debido a lo antes mencionado se formuló este gel con un pH ligeramente ácido de  $(6,7 \pm 0,1)$  ya que mediante la utilización de productos no alcalinos (los denominados syndets) o ligeramente ácido, se puede eliminar o reducir la influencia negativa de los productos farmacéuticos sobre pieles sensibles.

Se buscaba un valor de viscosidad del gel relativamente bajo, como el que se obtuvo, de  $(38 \pm 0,5)$  cp a 50 rpm a una temperatura de  $(27,5 \pm 0,5)$  °C, debido a que se utilizó como envase dispensadores en spray, los que necesitaban un fluido con una baja viscosidad para que pueda fluir por el dispensador, estos envases se seleccionaron ya que evitan que el gel tenga contacto con el medio ambiente, impidiendo así que el alcohol se evapore.

El gel en su envase mantiene la estabilidad física por largos periodos de tiempo a temperatura ambiental, sin estar protegido de la luz.

En la tabla 5.4 se pueden visualizar los resultados de los ensayos de estabilidad, donde, no se observó separación de fases, ni cambios en las características líquida después de los ensayos de estrés térmico, estabilidad física a 40 °C y centrifugación.

**Tabla 5.14**

**Ensayos de estabilidad acelerados para el gel formulado**

<b>Muestra</b>	<b>Estrés térmico</b>	<b>Estabilidad física a 40 °C</b>	<b>Centrifugación a 3.500 rpm</b>
<b>G1</b>	Ninguna variación	Ninguna variación	Ninguna variación
<b>G2</b>	Ninguna variación	Ninguna variación	Ninguna variación
<b>G3</b>	Ninguna variación	Ninguna variación	Ninguna variación

Cada prueba de estabilidad asegura seis meses de efectividad del medicamento. [37], tomando esto como referencia y gracias a los resultados obtenidos, se puede garantizar la vida útil del gel, por mas de un año y medio.

En la tabla 5.15 se presenta los resultados arrojados por las pruebas microbiológicas, que al compararlo con los límites permisibles establecidos por la FARMACOPEA (Apéndice E, tabla E.1), cumple con los valores asignados, lo que indica que el producto no presenta indicadores de patogenicidad, aparte se puede notar que el gel B no presento cambios con referente al gel A, lo que indica que las pruebas de estabilidad no afectaron la muestra, garantizando así el tiempo de vida útil del gel elaborado.

**Tabla 5.15**  
**Análisis microbiológico para el gel formulado**

<b>Muestra</b>	<b>Aerobios mesófilos UFC/g</b>	<b>Coniformes totales UFC/g</b>	<b>Coniformes Fecales UFC/g</b>	<b>Mohos UFC/g</b>	<b>Levaduras UFC/g</b>
<b>Gel A</b>	4	<1	<1	<1	<1
<b>Gel B</b>	4	<1	<1	<1	<1

**UFC/g:** Unidad formadora de colonias por gramos de muestra. **Gel A:** Antes de las pruebas de estabilidad, **Gel B:** Después de las pruebas de estabilidad,

Cumpliendo con la normativa farmacológica para el desarrollo de nuevos fármacos y basándose en la bibliografía consultada, se presentan una serie de parámetros que debe contener la etiqueta del gel elaborado.

✓ **Composición**

**Cada 30 gr. de gel. Contiene:**

Capsaicina.....	0,075%
Salicilato de metilo.....	0,050%
Mentol.....	0,025%
Gel Hidroalcohólico.....	c.s.

✓ **Vía de administración y dosis.**

Tópica. Adultos y mayores a 12 años; Aplicar en la zona de acuerdo al caso y al juicio del especialista.

✓ **Normas para la correcta administración**

- Lavar la zona afectada y aplicar una fina capa de gel mediante un ligero masaje.
- Lávese las manos antes y después de su aplicación.
- Es recomendable usar guantes.

✓ **Condiciones de conservación**

Mantener refrigerado y el envase bien cerrado.

✓ **Advertencias**

- Evitar el contacto con los ojos y mucosas, si esto ocurre lavarse con abundante agua tibia y consulte con su médico.
- No utilizar sobre piel irritada.
- La aplicación produce calor y sensación de quemazón, que desaparece después de unos días de tratamiento.
- El medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

### ✓ **Diagrama de flujo**

De una manera sencilla se presenta en la figura 5.18, el diagrama de flujo del proceso de elaboración del gel analgésico y antiinflamatorio a base de capsaicina, donde se puede ver las cuatro fases del proceso, entre las que está el pre-tratamiento de la materia prima, proceso de extracción, de separación y formulación.

## **5.7 ESTIMACIÓN LOS COSTOS EN LA ELABORACIÓN DEL PROTOTIPO**

## DE PRODUCTO

Finalmente se realizó un análisis de costos para estimar la cantidad de dinero con la que se debe contar para poner en marcha el desarrollo del prototipo de producto a partir de la capsaicina, partiendo como materia prima el aji chirel (*Capsicum annuum*). Los costos de los diferentes renglones que conforman la inversión inicial para la investigación se resumen en la tabla 5.16

**Tabla 5.16**  
**Costos involucrados en la investigación**

<b>Costos de materia prima Bs</b>	<b>Costos de reactivos Bs</b>	<b>Costos de equipos Bs</b>	<b>Costos de materiales Bs</b>	<b>Costos varios Bs</b>
252.771,41	503.000,00	17.245.000,00	2.321.713,40	13.310.000,00
<b>Costo total Bs. 33.632.484,90</b>				
<b>Costo total \$. 15.643,02</b>				

Los costos asociados son relativamente bajos para una investigación científica, lo que implica en un futuro una posibilidad de comercialización de este producto, no solo por este factor, sino por que el proceso es sencillo y la obtención de la materia prima es bastante accesible, sin contar con todos los beneficios que este producto trae al mercado nacional.

## CONCLUSIONES

- ✓ El ají Chirel (***Capsicum annuum***) se seleccionó como mejor alternativa entre las diversas especies de ají (***Capsicum***).
- ✓ El proceso de extracción sólido - líquido seleccionado consta de dos etapas, una de maceración y la otra por Soxleth.
- ✓ El espectro de absorción al ultravioleta de la capsaicina patrón en etanol absoluto, dio una longitud de onda de 230 nm.
- ✓ La relación adecuada en cuanto a la cantidad de carbón activado que se le debe añadir por cantidad de muestra a decolorar, es de tres gramos por litro (3gr/l) de extracto.
- ✓ Las mejores condiciones para el proceso de extracción, fue un tiempo de maceración de 24h y un tiempo de extracción por Soxleth de 10 h.
- ✓ La variable más significativa e influyente para el proceso de extracción es el tiempo de extracción por Soxleth.
- ✓ La capsaicina se aisló de una manera mas precisa a partir de una cromatografía de columna, siguiendo la ruta A de solvente, como fase móvil, y sílice gel 60/60 como fase fija y al efectuar un lavado con una mezcla de etanol-acetona (75-25)% se puede aumentar su pureza.
- ✓ Se seleccionó un excipiente que penetre rápidamente como el gel hidroalcohólico.
- ✓ La adición de la trietanolamina neutraliza las moléculas de carbopol 940, haciéndolas más rígidas y por ende gelificándolas.

- ✓ El salicilato de metilo y el mentol, actúan con un efecto sinergista sobre las propiedades medicinales de la capsaicina.
- ✓ Se puede garantizar la vida útil del gel analgésico y antiinflamatorio, por más de un año y medio.
- ✓ El producto elaborado no presenta indicadores de patogenicidad.
- ✓ Se requiere de un costo de total de Bs 33.632.484,90 para poner en práctica el desarrollo del prototipo de producto.

## **RECOMENDACIONES**

- ✓ Extraer la capsaicina del aji chirel, utilizando CO<sub>2</sub> como fluido supercrítico.

- ✓ Continuar la investigación realizando extracciones de la oleorresina del *capsicum* a escala piloto.
- ✓ Realizar los estudios de estabilidad natural para el producto elaborado.
- ✓ Diseñar una planta para la obtención industrial.
- ✓ Continuar la investigación en el área de bioanálisis y medicina, para verificar los efectos curativos de la capsaicina.
- ✓ Continuar la investigación del prototipo de producto a base de capsaicina pero con efectos sobre el sistema inmunológico.
- ✓ Desarrollar un prototipo de producto a base de capsantina con propiedades antioxidantes.
- ✓ Desarrollar un prototipo de producto a base de la oleorresina del *capsicum* y determinar sus posibles efectos farmacológicos.
- ✓ Introducir en el pensum de Ingeniería Química materias electivas referente a la farmacología y desarrollo de nuevos fármacos.

1. Albornoz, A. (1997). *Medicina tradicional herbaria. Guía de fitoterapia*. Instituto Farmacoterápico Latino S.A. Caracas, Venezuela.
2. Guerrero, P. y Salcedo, Z. (1989) *La capsaicina en variedades de ajíes (Capsicum spp) cultivados en Venezuela*. Trabajo de asenso no publicado. Universidad de Carabobo. Facultad de Ingeniería. Escuela de Ingeniería Química. Venezuela.
3. Jordán, E.; Alonso, R.; López, P. y Ferraro, G. *Cuantificación de la capsaicina presente en frutos de capsicum chacoense, c. annuum (comercial) y c. baccatum (solanáceas)*. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.plantasmedicinales.org> [consulta 2006, Enero 10]
4. Mason, L., Moore R., Derry S., Edwards J., McQuay H., ( 2004). *Revisión sistemática de capsaicina tópica para el tratamiento de dolor crónico*. Osanet el portal sanitario Vasco. (*Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain*) Traducido por Martín Cañas [Documento en línea]. Disponible <http://www.osanet.euskadi.net> [Consulta 2006, Enero 10]
5. Rémington. (1989) *Farmacia* (17<sup>a</sup> ed).Buenos Aires Argentina. Editorial medica panamericana.
6. López, G. (Marzo 2003). *Chilli la especie del nuevo mundo*. Ciencias 69. [revista en línea], Disponible [www.ejournal.unam.mx/ciencias/ciencias69.html](http://www.ejournal.unam.mx/ciencias/ciencias69.html) [consulta 2006, Enero 10].
7. Pardo, O. (1999) *Estudio comparativo de ocho especies americanas de uso medicinal en Mozambique chloris chilensis* revista chilena de flora y vegetación. Año 6 N° 1 [Revista en línea]. Disponible, <http://www.chlorischile.cl> [Consulta 2006, Enero 15].

8. Wikipedia. [Página Web en línea]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org>. [Consulta, Enero 2006]

9. El ají la especia del nuevo mundo propiedades de la hortaliza peruano; [Documento en línea] Disponible en: <http://taninos.tripod.com/capsaicin.htm> [Consulta , Enero 2006]

10. González. M. y Salamanca. G. *Potencial frutícola de la zona de influencia del Bajo Calima en el pacífico colombiano*. Universidad del Tolima. Departamento de Química. Facultad de Ciencias [Documento en línea]. Disponible: [http://www.ut.edu.co/fc/0940/bc\\_frutas/index.html](http://www.ut.edu.co/fc/0940/bc_frutas/index.html). [Consulta , Enero 2006]

11. *Capsicum annuum*; [Página Web en línea]. Disponible en: [http://www.linneo.net/plut/C/capsicum\\_annuum/capsicum\\_annuum.htm](http://www.linneo.net/plut/C/capsicum_annuum/capsicum_annuum.htm). [Consulta, Enero 2006]

12. La rebotica. *Principio activo o sustancia medicinal*, [Página Web en línea] Disponible en: <http://www.larebotica.es/larebotica/secciones/medicamentos/queson/principioactivo/index.html>. [Consulta , Enero 2006]

13. Andrade, C.(Agosto, 2002) *¿Cuál picante puede ser un ají ?* Publicado en la revista Creces. Facultad de ciencias. Universidad de Chile. [Revista en línea]. Disponible: <http://www.creces.cl/new/index.asp?imat=%20%20%3E%20%209%20%20%3E%20%203&tc=3&nc=5&art=1313> . [Consulta , Enero 2006]

14. Lozano, J. *Ciencia picante*.(1998, Abril 17) Nutrición y ciencia. [Revista en línea]. Disponible [http://canales.laverdad.es/cienciaysalud/5\\_1.html](http://canales.laverdad.es/cienciaysalud/5_1.html) [Consulta , Enero 2006]

15. Salazar O. y Ortega. S. [2004] *Efectos farmacológicos de la capsaicina, el principio pungente del chile*. Instituto potosino de investigación científica y tecnológica. Departamento de biología molecular. San Luis de Potosí, México. Revista, Biología scripta Vol. 1. No. 1, 7-14.
16. García G. S., Ortega M. J. (1995). *La capsaicina, el principio pungente del chile*; su naturaleza, absorción, metabolismo y efectos farmacológicos. México. Revista Ciencia. 46, 82-102.
17. Calvo M., (2003) *Bioquímica de los alimentos*, [Libro en línea]. Disponible en:<http://milksci.unizar.es/bioquimica/temas/pigmentos/carotenoides.html> [Consulta, Enero 2006]
18. Abdo G. y Serra M., *Ajíes y capsaicina: desde especia, insecticida, defensa personal hasta medicinal*, INTA - ProHuerta Facultad de ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Jujuy [Revista en línea] disponible en:[http://www.inta.gov.ar/salta/info/boletines/desideratum/boletin\\_desideratum18.htm](http://www.inta.gov.ar/salta/info/boletines/desideratum/boletin_desideratum18.htm) [Consulta, Enero 2006]
19. Agro Export Topará. *Ajíes*. [Página Web en línea]. Disponible: <http://topara.tripod.com/id14.html> [Consulta, Enero 2006]
20. *Preparación de extractos* Cátedra de Farmacognosia y Productos Naturales. Facultad de Química.. República Oriental del Uruguay [Documento en línea]. Disponible en: <http://mail.fq.edu.uy/~planta/pdf/FarmacognosiaPE80/PREPARACIONEXTRACTOS.pdf> [Consulta, Enero 2006]
21. Perry, R. (1992). *Manual del ingeniero químico*. (3ª ed). Editorial Mc Graw Hill, México.

22. Farmacopea Argentina, [2003]. (7°ed). Primer volumen. Comisión permanente farmacopea argentina

23. Brunatti C. y Martín A. *Introducción a la Espectroscopia de Absorción Molecular Ultravioleta, Visible e Infrarrojo Cercano*. [Documento en línea]. Disponible en: <http://www.fi.uba.ar/materias/6305/download/Espectrofotometria.pdf> [Consulta, Enero 2006].

24. Guía de trabajos prácticos tecnología farmacéutica [2004], Universidad de Chile Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas Dpto. de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas

25. Principios de estabilidad de los medicamentos. Instituto nacional de ecología.[Trascripción en línea.] Disponible en: <http://www.ine.gob.mx/ueajei/publicaciones/libros/127/principios.html> [Consulta, Agosto 2006]

26. Reglamento técnico centroamericano. *Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano*. [Trascripción en línea] Resolución No. 148-2005. Disponible en: <http://www.comex.go.cr/acuerdos/comerciales/centroamerica/resoluciones> [Consulta 2006, Agosto 2006]

27. Introducción al diseño de experimentos. [Documento en línea]. Disponible en: <http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/jmmarin/esp/Disenno/IntroD E.pdf> [Consulta, Agosto 2006].

28. Herramientas básicas para la solución de problemas Círculos de calidad-SACT. [Documento en línea]. Disponible en:

[http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/infodir/herramientas\\_basicas\\_para\\_la\\_solucion\\_de\\_problemas.doc](http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/infodir/herramientas_basicas_para_la_solucion_de_problemas.doc) [Consulta 2006, Agosto 2006].

29. Producto SSD-AAPP: Sistema de Soporte a la Decisión *SSD-AAPP Versión 3*. [Programa de computación en línea] Disponible en:

<http://www.csi.map.es/csi/ssd.htm> [Consulta, Agosto 2006].

30. Peña, M y Rodríguez, J. (1986) *Obtención de una oleorresina a partir de frutos del genero capsicum y diseño de una planta para su obtención industrial*. Trabajo especial de grado no publicado. Universidad de Carabobo. Facultad de Ingeniería. Escuela de Ingeniería Química. Venezuela.

31. Mínguez, I. (1997), *Clorofilas y Carotenoides en tecnología de alimentos*. Universidad de Sevilla. España.

32. Organización Mundial de la Salud (1998). *Situación reglamentaria de los medicamentos*.

33. Dan Luckabaugh J. (1999). Manual del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos. (CDER). Ministerio de Salud y Servicios Sociales, Administración de Alimentos y Drogas.

34. Ley de Medicamentos, Gaceta Oficial N° 37.006. (2000, Agosto 3) Comisión Legislativa Nacional. República Bolivariana de Venezuela

35. Correa O. [2004], *Sistema dispersos y Control de calidad Sistema dispersos y Control de calidad*, Presentado en el VIII Congreso internacional de toxicología. Dpto. de ciencia y tecnología. Universidad de Chile. Disponible en:

<http://www.ciq.uchile.cl/ctf/tecnologia2004/SISTEMAS%20DISPERSOS%20clase%204%20de%20mayo.ppt> [Consulta, Agosto 2006]

36. Pasquali, B. *Emulsiones líquida-cristalinas estabilizadas con estearato de trietanolamina y ácido esteárico: influencia del método de preparación en las propiedades y en la formación de gotas secundarias* Revista. *Ars Pharm* 47 (2): 219-237. Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. [Revista en línea]. Disponible en: <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/354.pdf> [Consulta , Agosto 2006]

37. Piquero, J. y Castro, A. (1996). *Guía dermocosmética de Venezuela*. Grupo Picas. Caracas, Venezuela.

38. ¿Por qué es importante el pH de la piel? [Documento en línea]. Disponible en: [http://www.infoagro.com/instrumentos\\_medida/medidor.asp?id=5304&HI99181.%20Medidor%20de%20pH%20en%20piel](http://www.infoagro.com/instrumentos_medida/medidor.asp?id=5304&HI99181.%20Medidor%20de%20pH%20en%20piel) [Consulta , Octubre 2006]

## **APÉNDICE A. RESULTADOS DEL SISTEMA SOPORTE A LA DECISIÓN EL SSD-AAPP**

En éste apéndice se presentan otros resultados generados por SSD-AAPP, que sustentan los resultados principales del software.

**Tabla A.1**

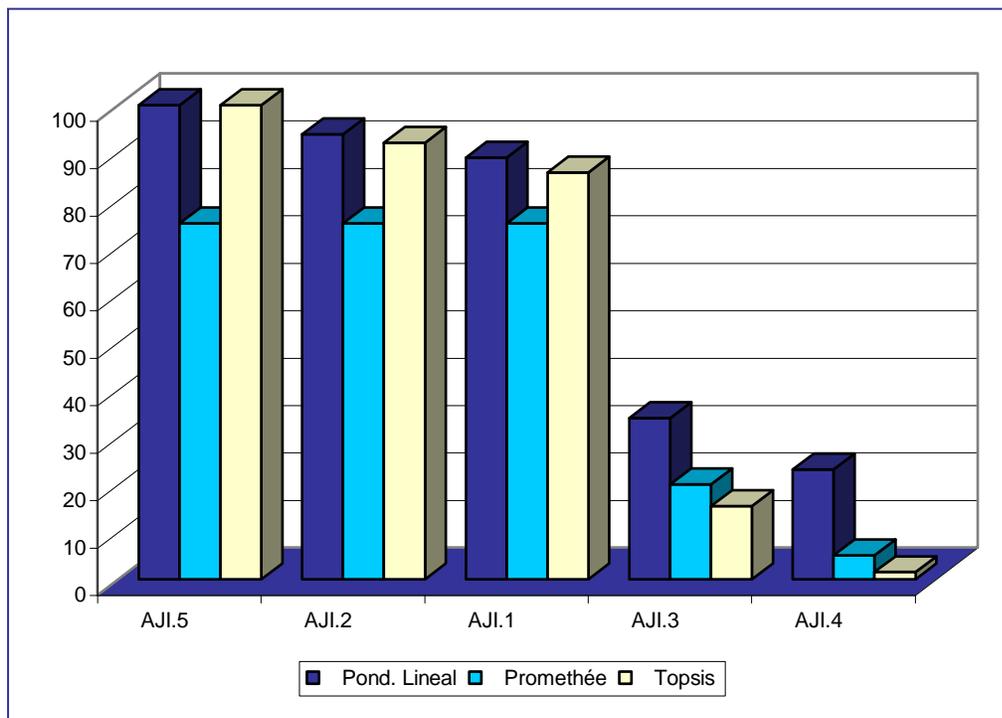
**Puntuación de las alternativas según el criterio para la matriz de decisión del ají**

<b>Código</b>	<b>Descripción</b>	<b>Peso N.</b>	<b>AJI.1</b>	<b>AJI.2</b>	<b>AJI.3</b>	<b>AJI.4</b>	<b>AJI.5</b>
<b>1</b>	Grado de pungencia	0,5	70	100	25	15	50
<b>2</b>	Zona del cultivo de la materia prima	0,25	70	60	50	30	100
<b>3</b>	Adquisición de la materia prima	0,15	60	30	10	15	100
<b>4</b>	Costo de la materia prima	0,1	60	30	10	10	100

**Tabla A.2**

**Resultados por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del aji**

Alternativa	Pond. Lineal		Promete		Topsis		Lexicográfico
	1	2	1	2	1	2	
<b>AJI.5</b>	1	100	1	75	1	100	3
<b>AJI.2</b>	2	93,788	1	75	2	92,0339	1
<b>AJI.1</b>	3	88,8891	1	75	3	85,7517	2
<b>AJI.3</b>	4	34,0391	4	20	4	15,4136	4
<b>AJI.4</b>	5	23,2053	5	5	5	1,5206	5

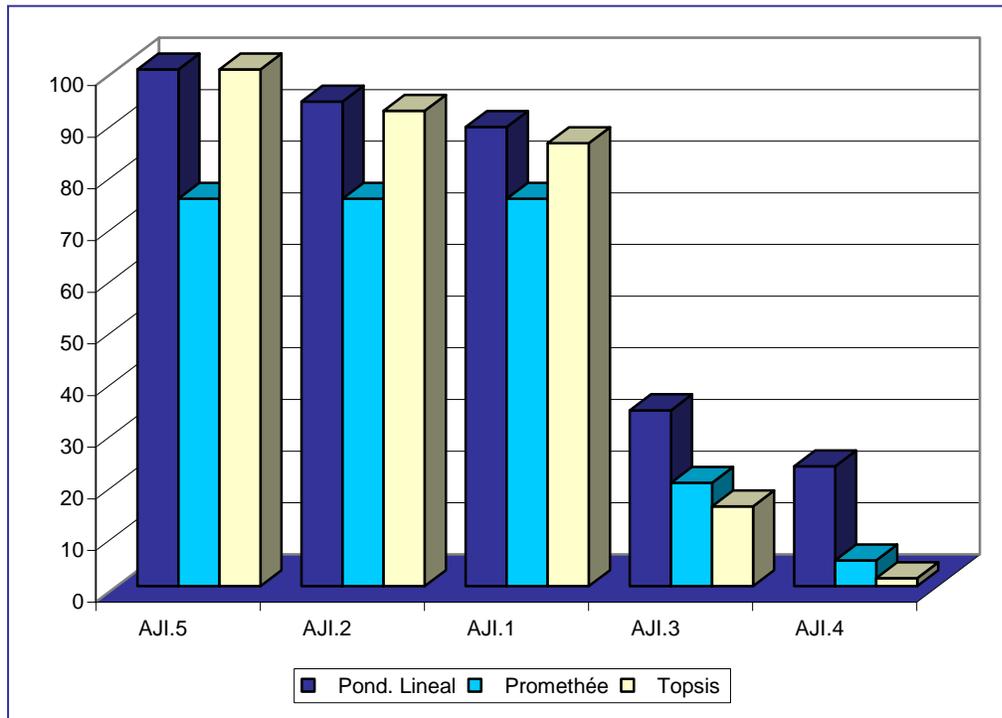


**Figura A.1. Grafica por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del aji**

**Tabla A.3**

**Resultados por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del ají**

Alternativa	Pond. Lineal		Promete		Topsis		Lexicográfico
<b>AJI.5</b>	1	100	1	75	1	100	3
<b>AJI.2</b>	2	96,6667	1	75	2	95,6522	1
<b>AJI.1</b>	3	90	1	75	3	86,9565	2
<b>AJI.3</b>	4	36,6667	4	20	4	17,3913	4
<b>AJI.4</b>	5	24,3333	5	5	5	1,3043	5



**Figura A.2. Grafica por normalización por fracción del máximo para la matriz de decisión del ají**

**Tabla A.4**

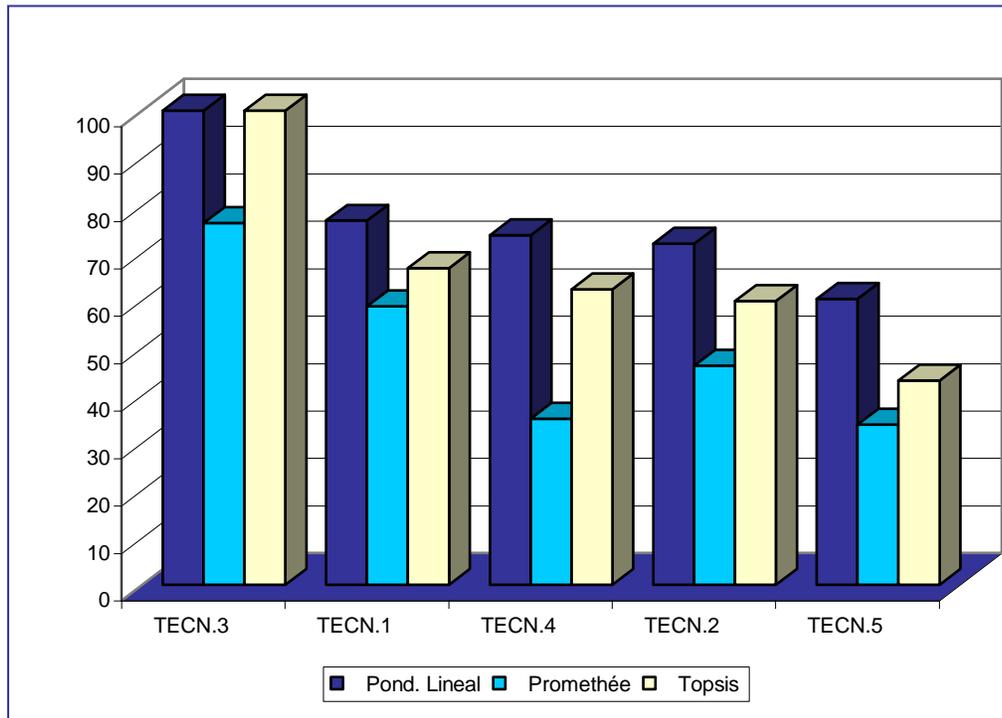
**Puntuación de las alternativas según el criterio para la matriz de decisión del proceso de extracción**

<b>Código</b>	<b>Descripción</b>	<b>Peso N.</b>	<b>TECN.1</b>	<b>TECN.2</b>	<b>TECN.3</b>	<b>TECN.4</b>	<b>TECN.5</b>
<b>1</b>	Tiempo de extracción	0,15	10	20	60	50	70
<b>2</b>	Disponibilidad de la tecnología	0,3	100	100	100	80	20
<b>3</b>	Eficiencia	0,25	40	30	90	50	70
<b>4</b>	sencillez de la tecnología	0,1	100	80	90	70	50
<b>5</b>	Costo de la tecnología	0,2	100	90	70	60	30

**Tabla A.5**

**Resultados por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del proceso de extracción**

<b>Alternativa</b>	<b>Pond. Lineal</b>		<b>Promete</b>		<b>Topsis</b>		<b>Lexicográfico</b>
<b>TECN.3</b>	1	100	1	76,25	1	100	1
<b>TECN.1</b>	2	80,6254	2	58,75	2	72,2264	2
<b>TECN.2</b>	3	75,5241	3	46,25	3	64,9136	3
<b>TECN.4</b>	4	74,406	4	35	4	63,3108	4
<b>TECN.5</b>	5	56,6212	5	33,75	5	37,8162	5

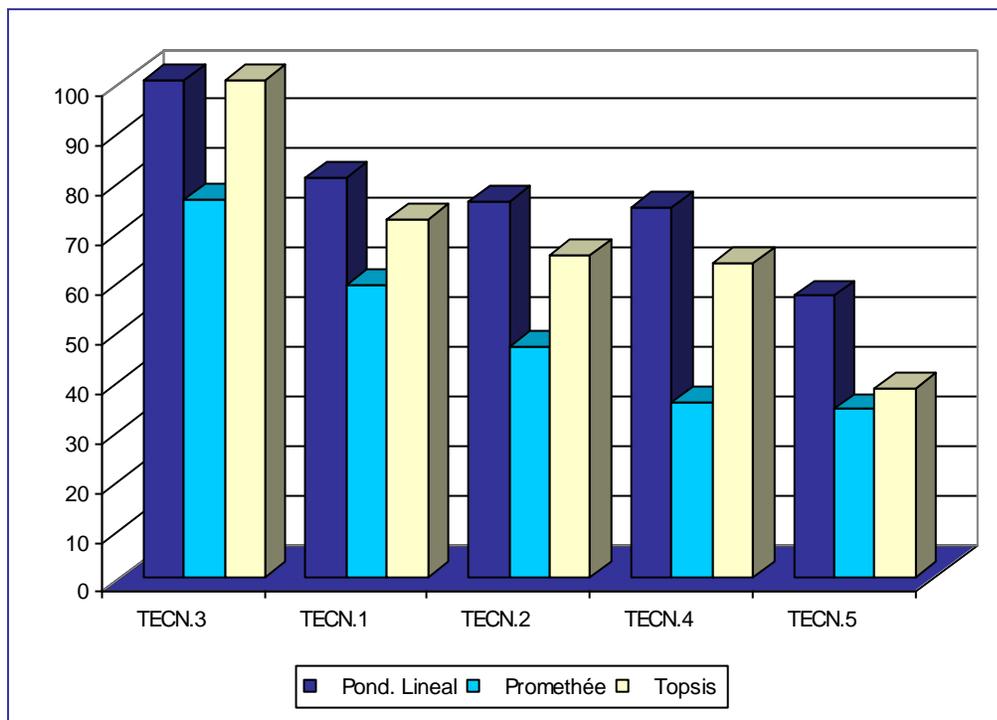


**Figura A.3. Grafica por normalización por fracción de la suma para la matriz de decisión del proceso de extracción**

**Tabla A.6**

**Resultados por normalización por fracción del máximo para la matriz de decisión del proceso de extracción**

Alternativa	Pond. Lineal		Promete		Topsis		Lexicográfico
<b>TECN.3</b>	1	100	1	76,25	1	100	1
<b>TECN.1</b>	2	76,7883	2	58,75	2	66,7487	2
<b>TECN.2</b>	3	73,7076	4	35	3	62,3356	4
<b>TECN.4</b>	4	71,9553	3	46,25	4	59,8253	3
<b>TECN.5</b>	5	60,2636	5	33,75	5	43,0766	5



**Figura A.4. Grafica por normalización por fracción del máximo para la matriz de decisión del proceso de extracción**

## APÉNDICE B. RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL MINITAB

En éste apéndice se presentan los resultados estadísticos arrojados por el **MINITAB**, así como la tabla utilizada para la realización del test de hipótesis de las variables de entrada, de manera de garantizar el mejor desarrollo de experimento.

**Tabla B.1**

**Variables de entrada y salida en la fase experimental**

Muestras	Ruta	t maceración ( $t \pm 0,5$ ) h	t extracción ( $t \pm 0,5$ ) h	concentración( $C \pm$ )mg/L
E	5	48	8	4,65633
B	2	24	8	2,11693
C	3	24	8	2,11465

G	7	24	10	6,93656
A	1	48	8	3,91095
H	8	24	10	7,24176
F	6	48	10	7,65716
D	4	48	10	7,42083

**Tabla B.2**  
**Valores cuantificable de la distribución F**

$1 - \alpha = 0.95$										
$\nu_1 = \text{grados de libertad del numerador}$										
$\nu_2$	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	161.45	199.50	215.71	224.58	230.16	233.99	236.77	238.88	240.54	241.88
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38	19.40
3	10.13	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81	8.79
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00	5.97
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77	4.73
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10	4.06
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68	3.64
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39	3.35
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18	3.14
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02	2.98
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90	2.85
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80	2.75
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71	2.67
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65	2.60
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59	2.54
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54	2.49
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49	2.45
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46	2.41
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42	2.38
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39	2.35
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37	2.32
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34	2.30
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32	2.27
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30	2.25
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28	2.24
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27	2.22
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25	2.20
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24	2.19
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22	2.18
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21	2.16
35	4.12	3.27	2.87	2.64	2.49	2.37	2.29	2.22	2.16	2.11
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12	2.08
50	4.03	3.18	2.79	2.56	2.40	2.29	2.20	2.13	2.07	2.03
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04	1.99
80	3.96	3.11	2.72	2.49	2.33	2.21	2.13	2.06	2.00	1.95
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.31	2.19	2.10	2.03	1.97	1.93
200	3.89	3.04	2.65	2.42	2.26	2.14	2.06	1.98	1.93	1.88
500	3.86	3.01	2.62	2.39	2.23	2.12	2.03	1.96	1.90	1.85
1000	3.85	3.01	2.61	2.38	2.22	2.11	2.02	1.95	1.89	1.84

✓ Resultados generados por el análisis factorial



## Factorial Design

Full Factorial Design

Factors: 2 Base Design: 2; 4  
Runs: 8 Replicates: 2  
Blocks: none Center pts (total): 0

## Fractional Factorial Fit: concentracion versus t maceracio; t extraccion

Estimated Effects and Coefficients for concentr (coded units)

Term	Effect	Coef	SE Coef	F	P
Constant		5,1381	0,1629	31,55	0,000
t macera	1,5465	0,7733	0,1629	4,75	0,009
t extrac	3,9982	1,9991	0,1629	12,28	0,000
t macera*t extrac	-0,7429	-0,3714	0,1629	-2,28	0,085

Analysis of Variance for concentr (coded units)

Source	DF	Seq SS	Adj SS	Adj MS	F	P
Main Effects	2	36,7554	36,7554	18,3777	86,62	0,001
2-Way Interactions	1	1,1038	1,1038	1,1038	5,20	0,085
Residual Error	4	0,8487	0,8487	0,2122		
Pure Error	4	0,8487	0,8487	0,2122		
Total	7	38,7078				

Estimated Coefficients for concentr using data in uncoded units

Term	Coef
Constant	-25,2029
t macera	0,343023
t extrac	3,11346
t macera*t extrac	-0,0309539

Alias Structure

I  
t  
t  
t\*t

## APÉNDICE C. TABLAS DE DATOS Y RESULTADOS

En esta sección se presentan todas aquellas tablas de datos y resultados utilizadas para la investigación.

**Tabla C.1**  
**Volumen de etanol recuperado en el proceso de destilación**  
**del extracto de ají chirel**

<b>Muestra</b>	<b>Temperatura del proceso de destilación (T ± 0,5)°C</b>	<b>Volumen de etanol recuperado ( V ± 0,05)mL</b>
A	55	935
B		990
C		880
D		979
E		1001
F		990
G		979
H		935
<b>Promedio Etanol recuperado</b>		<b>961,125</b>

**Tabla C.2**  
**Longitud de onda para diferentes condiciones del proceso de extracción**

<b>Muestra</b>	<b>Tiempo de precolación (t ± 1)h</b>	<b>Tiempo de extracción (t ± 1)h</b>	<b>Absorbancia a Longitud de onda máx 230 λ (λ ± 0,0001 ) nm</b>
A +			0,68559

A -	48	8	1,35330
B +			0,14550
B -	24	8	0,72270
C +			0,72190
C -	24	8	0,63645
D +			1,57026
D -	48	10	2,58702
E +			0,53847
E -	48	8	1,61530
F +			1,68723
F -	48	10	2,67009
G +			1,65440
G -	24	10	2,41680
H +			1,25010
H -	24	10	2,52408

**Tabla C.3**

**Concentración de la capsaicina el extracto del capsicum**

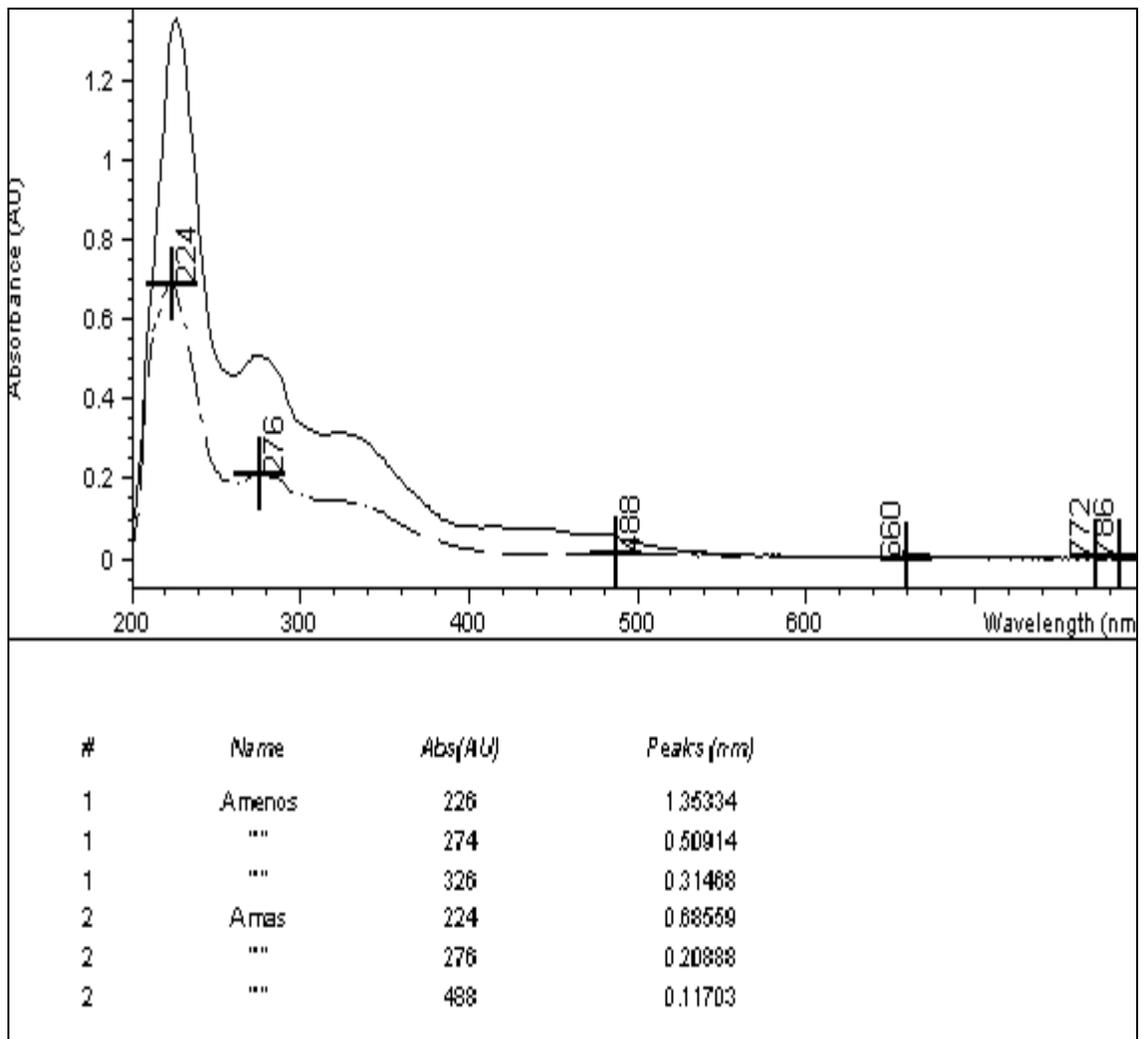
<b>Muestra</b>	<b>Concentración aparente (C ± 0,0001)mg/L</b>	<b>Concentración real (C ± 0,0001)mg/L</b>
A +	10,05680	2011,35989
A -	19,55477	3910,95306

B +	2,37411	474,82219
B -	10,58464	2116,92745
C +	10,57326	2114,65149
C -	9,35771	1871,54196
D +	22,64097	4528,19346
D -	37,10414	7420,82788
E +	7,96397	1592,79374
E -	23,28165	4656,33001
F +	24,30484	4860,96728
F -	38,28578	7657,15505
G +	23,83784	4767,56757
G -	31,14495	6936,55761
H +	18,08677	3617,35420
H -	36,20882	7241,76387

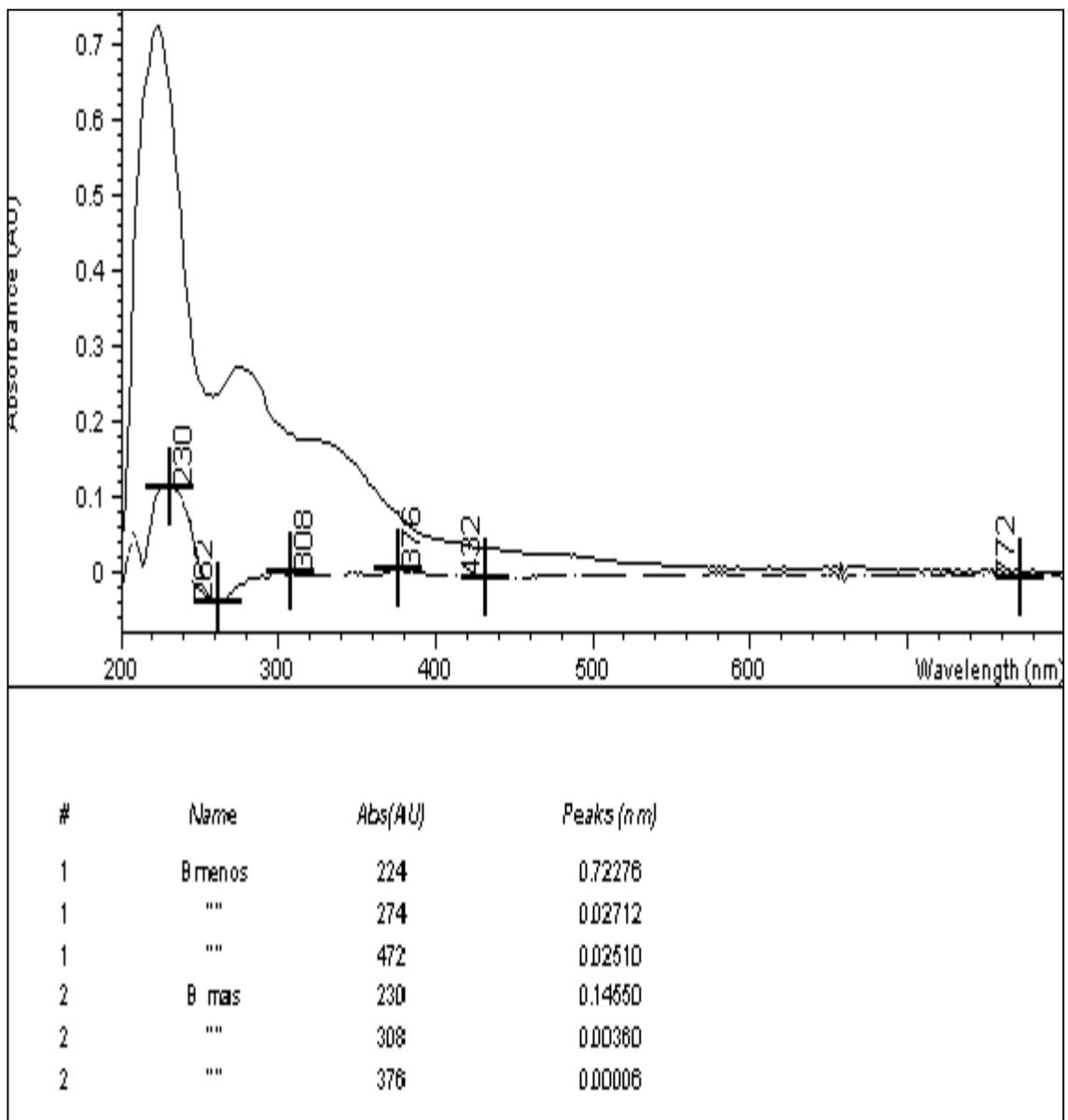
#### **APÉNDICE D.**

#### **RESULTADOS DE LOS ANALISIS DE ESPECTROFOTOMETRIA UV .**

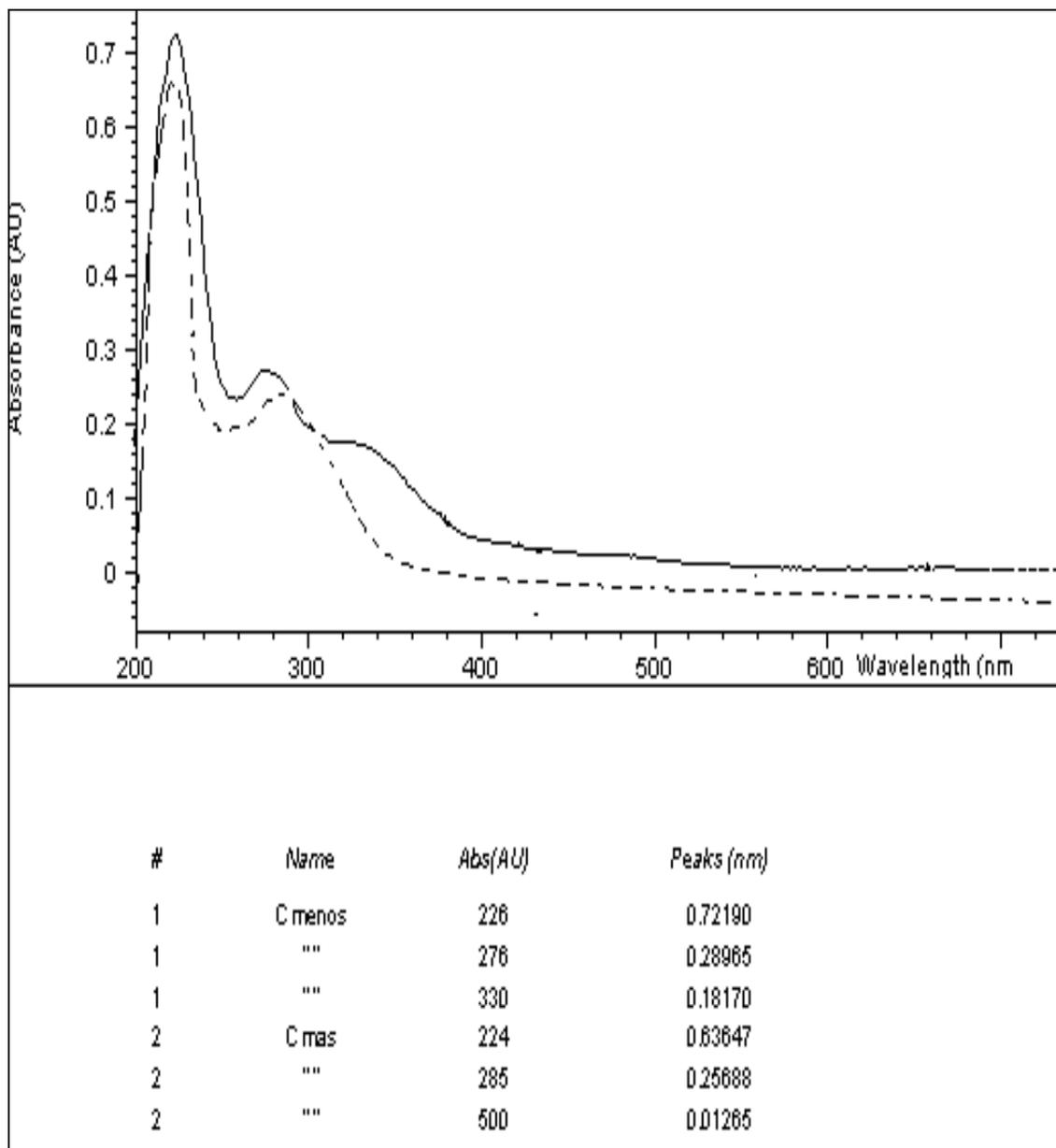
En éste apéndice se presentan los resultados de los análisis de espectrofotometría UV – realizados a la oleorresina de capsicum extraída.



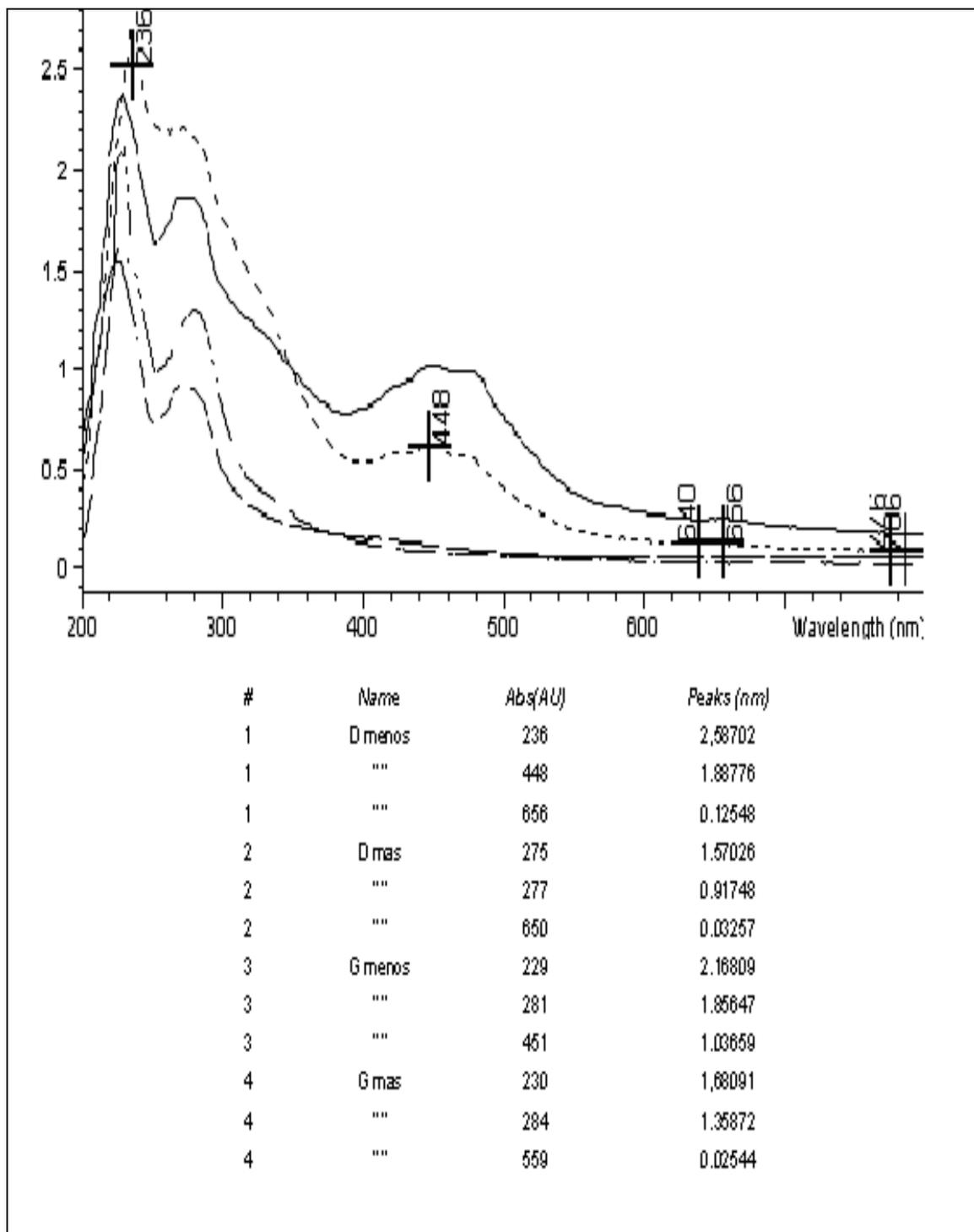
**Figura D.1. Análisis de espectrofotometría UV de la muestra A**



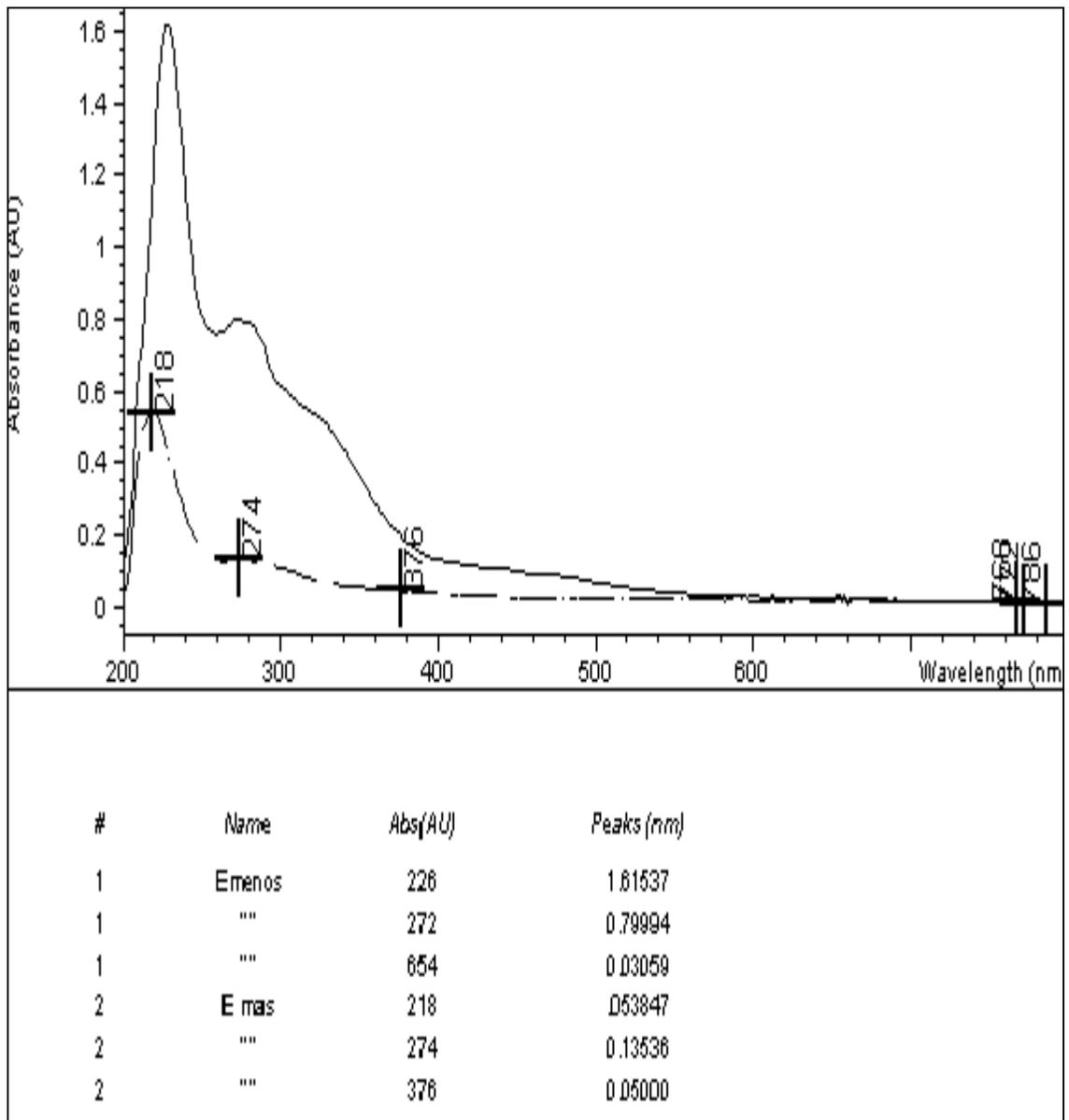
**Figura D.2. Análisis de espectrofotometría UV de la muestra B**



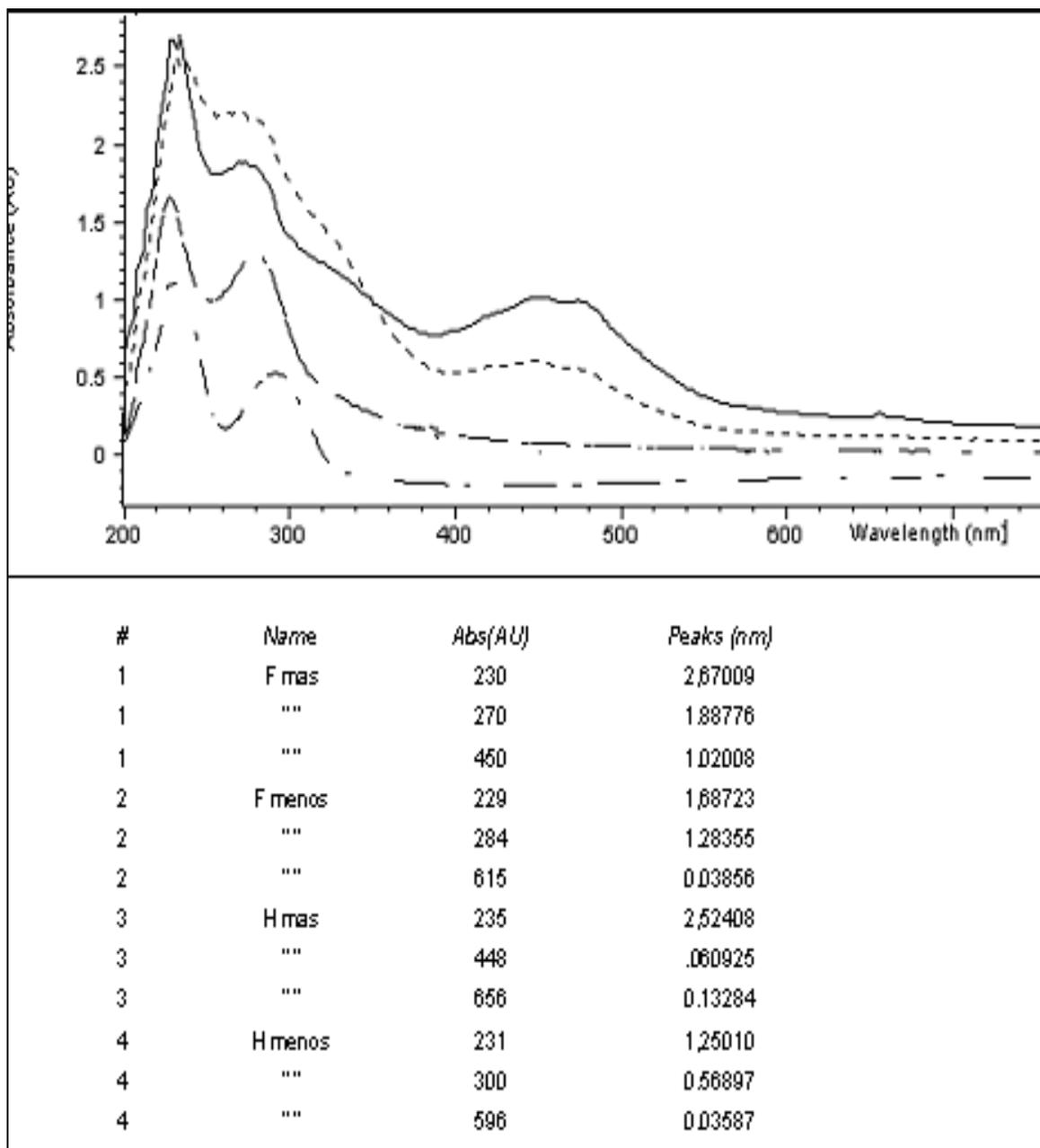
**Figura D.3. Análisis de espectrofotometría UV de la muestra C**



**Figura D.4. Análisis de espectrofotometría UV de la muestra D y G**



**Figura D.5. Análisis de espectrofotometría UV de la muestra E**



**Figura D.6. Análisis de espectrofotometría UV de la muestra F y H**

## APÉNDICE E. RESULTADOS DE LOS ANALISIS MICROBIOLÓGICOS

En éste apéndice se presentan los resultados microbiológicos así como un elemento de análisis de resultados.

**Tabla E.1**

### Limites microbiológicos según la vía de administración

Asignación de contenido límite de microorganismos para productos terminados no estériles, según su vía de administración.					
Categoría	Vía de administración	Recuento de aerobios viables ufc/g o ml	<i>Enterobacteriaceae</i>	Hongos y levaduras	Ausencia en 1 g o ml*
I	Inhalatoria y cavidades exentas de gérmenes	—	—	—	Gérmenes revivificables
II	Nasal, ótica, rectal, tópica, vaginal	menor o igual a 100	—	menor a 10	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
III	Oral	menor o igual a 1000	menor o igual a 100	menor o igual a 100	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ** <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Salmonella</i>

\* Anaerobios sulfito reductores para productos cuyas materias primas se consideren fuentes de contaminación.  
\*\* *Pseudomonas aeruginosa* solamente para formas farmacéuticas líquidas.