

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Determinación del uso de mucílago parcialmente hidrolizado extraído de pulpa de café proveniente de granos de *Coffea arábica* como agente viscosante en la formulación de jarabes.

Alicia Melina Valdéz España

Química Farmacéutica

Guatemala, septiembre de 2016

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Determinación del uso de mucílago parcialmente hidrolizado extraído de pulpa de café proveniente de granos de *Coffea arábica* como agente viscosante en la formulación de jarabes.

Informe de tesis

Presentado por:

Alicia Melina Valdéz España

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, septiembre de 2016

## **Junta Directiva**

**Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda**

**Decano**

**M.A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza**

**Secretaria**

**MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo**

**Vocal I**

**Dr. Juan Francisco Pérez Sabino**

**Vocal II**

**Br. Andreina Delia Irene López Hernández**

**Vocal IV**

**Br. Carol Andrea Betancourt Herrera**

**Vocal V**

## **DEDICATORIA**

**A mi familia,** mis padres, Sergio y Alicia, por todo el apoyo que me han dado y por ser la inspiración de mi vida, gracias por enseñarme a siempre luchar por lo que quiero. A mis hermanos, Diana y Sergio, por siempre estar ahí, darme ánimos y darme alegría cuando más lo necesité. A mis tíos y primos. A mis abuelos, María Concepción y Noé, por compartirme su sabiduría, que a pesar de que los tuve poco tiempo, siempre los tengo presentes. A Alma y José Francisco, gracias por todo.

**A mis amigos,** Dulce, gracias por tanto, por todas las risas, tristezas y victorias compartidas. No me alcanzaría la vida para decirte lo mucho que agradezco haberte conocido y que sigás siendo parte de mi vida después de tantos años. Jose, Nicté, Isi y Gaby, gracias por tantos años de amistad, por su apoyo, por las lecciones y por todas las aventuras compartidas, sé que todavía nos quedan más. A Jenni, Majito y Lulu, gracias por tanta “patoaventura” compartida, todas las lágrimas de felicidad y tristeza compartidas, por tantos detalles y palabras de apoyo, agradezco tanto haberlas conocido y haber compartido la carrera con ustedes.

**A Luis, Gabriel, Jessica, Diego, Javier y Jenny,** gracias por todo su apoyo durante esta etapa, por sus ánimos, sus consejos y por el tiempo compartido. Se los agradezco de todo corazón.

**A mis catedráticos,** gracias por compartir sus conocimientos, experiencias y los consejos, todos fueron muy importantes para forjar mi perspectiva de la profesional que quiero ser.

**A la Unidad de Hemato-oncología,** no pude haber hecho mi EPS en mejor lugar. Gracias por todo lo aprendido, todas las experiencias, actividades, por todo lo compartido. Gracias a cada paciente que confió en mí, que me enseñó tanto de la vida, y a todos los familiares, que con su paciencia, perseverancia y alegría me mostraron lo que significa amar a una persona.

## **AGRADECIMIENTOS**

***A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia***, por brindarme todas las herramientas necesarias a lo largo de mi carrera, y principalmente, durante el desarrollo de mi fase experimental.

***A los Departamentos de: Farmacia Industrial, Análisis Aplicado, Farmacobotánica, Análisis Inorgánico y Análisis Instrumental***, por brindarme apoyo durante mi fase experimental, proveyéndome espacio, equipo y reactivos.

***A Don Daniel Santos y Don Víctor Hugo Gálvez***, por todo su apoyo para la recolección y extracción de muestra. Sin ustedes, no hubiera podido desarrollar este proyecto.

***Al Lic. Julio Chinchilla***, por su valiosa asesoría y apoyo durante este proyecto.

***Al Laboratorio de Investigación de Investigación de Extractos Vegetales –LIXVE-***, por su gran apoyo y amabilidad durante la realización de mi fase experimental.

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	2
3. ANTECEDENTES .....	4
3.1 Subproductos del café: .....	4
3.2 El mucílago: .....	5
3.3 Aplicaciones del mucílago en la industria farmacéutica: .....	10
3.4 Viscosidad en la industria farmacéutica: .....	19
3.5 Formas líquidas de administración por vía oral.....	24
4. JUSTIFICACIÓN.....	31
5. OBJETIVOS .....	33
6. HIPÓTESIS .....	34
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	35
7.1 Universo: .....	35
7.2 Muestra:.....	35
7.3 Materiales: .....	35
7.4 Métodos:.....	37
7.5 Análisis estadístico:.....	43
8. RESULTADOS .....	45
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	48
10. CONCLUSIONES.....	53
11. RECOMENDACIONES .....	54
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
13. ANEXOS.....	59

## 1. RESUMEN

En Guatemala, el café es uno de los productos que genera mayores ingresos debido a su alta demanda. Este es cultivado en distintos departamentos de la región y además es exportado a una gran variedad de países. Debido a esto, se generan grandes cantidades de desechos los cuales si no son debidamente tratados, pueden convertirse en agentes altamente contaminantes. Los desechos de café están conformados por un sinnúmero de compuestos que al ser extraídos y tratados tienen potencial para ser utilizados en la industria farmacéutica, razón por la cual surgió esta investigación.

Entre los desechos del café destaca la pulpa, la cual cuenta con mucílago, compuesto heterogéneo con propiedades viscosantes y gelificantes; razón por la cual se determinó que podría ser incorporada en formulaciones de productos farmacéuticos. Para desarrollar esta investigación, se extrajo el mucílago de la pulpa de café mediante métodos mecánicos, después fue purificada mediante métodos no térmicos hasta el secado con horno al vacío, equipo específico para material termolábil. Se disminuyó el tamaño de la partícula de la muestra obtenida y se prepararon soluciones con el fin de llevar a cabo hidrólisis parcial alcalina, y se determinó que una solución de mucílago disuelto en agua en tiempo 0 contaba con la viscosidad necesaria para actuar como agente viscosante.

Así también se determinó que el mucílago extraído de la pulpa de café cumple controles microbiológicos según lo estipulado para productos farmacéuticos en la USP XXXVII, por lo que fue viable formular jarabe de acetaminofén utilizando mucílago como excipiente. Se formularon 5 lotes de volumen ascendente de jarabe de acetaminofén, y se determinó visualmente que el mucílago sí se incorpora a la formulación y que el volumen del lote de la formulación sí influencia la viscosidad del mismo.

## 2. INTRODUCCIÓN

El café (también conocida como *Coffea arábica*) es una planta perteneciente a la familia de las Rubiáceas. Esta planta es mundialmente conocida debido a la bebida producida a partir de la misma, la cual es altamente consumida y producida a nivel mundial. En Guatemala hay una alta producción de café, contando con una gran variedad de tipos del mismo a causa de los distintos microclimas característicos de este país.

Se estima que un 5% de la planta es utilizada para la producción de café, siendo lo demás productos de desecho. Se conoce que cuando dichos compuestos son arrojados a cuerpos acuáticos se puede producir contaminación en los mismos, llegando a generar polución equivalente a la producida por una población aproximadamente de 1 millón de habitantes durante un año. Sin embargo, hay fábricas que reutilizan los mismos como comida de animales y para fertilización de suelos (Rodríguez & Zambrano, 2010).

En la actualidad, se han desarrollado e investigado métodos de reutilización más innovadores, utilizando estos desechos para extraer sustancias de interés en campos como el alimenticio, cosmético y el farmacéutico. Entre los desechos del café que han despertado interés en el ámbito científico se encuentra la pulpa de café. Esta se caracteriza por tener una variedad de sustancias como antioxidantes y azúcares complejos, entre los que destaca el mucílago.

El mucílago es un hidrogel producido por las plantas, localizado en el mesocarpio del café y la cubierta de la semilla. Este contiene altas concentraciones de azúcares, pectinas y ácidos orgánicos. Este compuesto puede ser extraído por distintos métodos, destacando el método mecánico ya que con este se obtienen mucílagos y pectinas de buena calidad para su posterior uso en la industria (ANACAFÉ, 2012).

Muchos países han desarrollado investigaciones para develar aplicaciones del mucílago extraído de plantas, la mayoría centradas en su uso como materia prima, por ejemplo:

producción de etanol absoluto, agente de liberación prolongada, agentes gelificantes, producción de papel, diluyentes, aglutinantes, agentes suspensores, etc. Entre las ventajas que muestra el uso de este compuesto es su bajo costo, biocompatibilidad y atoxicidad, entre otras (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

Debido a la característica viscosidad del mucílago, esta investigación se centró en la extracción e incorporación de este compuesto en una forma farmacéutica: un jarabe. Para lo mismo se realizó un proceso de hidrólisis parcial de distintos tiempos con la finalidad de determinar el extracto hidrolizado con una viscosidad adecuada para la formulación de jarabe de acetaminofén. Además, se determinó los cambios de la viscosidad y la incorporación del hidrolizado de mucílago al aumentar la cantidad de volumen total de jarabe formulado.

### 3. ANTECEDENTES

La especie más antigua de café conocida y difundida a nivel mundial es la *Coffea arábica*, la cual es perteneciente a la familia de las Rubiáceas y es originaria de Etiopía. Se estima que alrededor del 90% de la producción mundial de café se lleva a cabo con esta especie, la cual se distingue por sus hojas elípticas, los brotes nuevos son de color bronceado y el vigor de las bandolas es menor en comparación con las variedades pacas y tekisic (ISIC, 1983).

La distribución del café en el continente americano está comprendida desde México hasta Bolivia, ocupando principalmente valles y cordilleras. Otras de las regiones importantes que producen café se encuentran África e India, donde predominan *C. arábica* y *C. canephora* (ISIC, 1983).

En Guatemala, no se sabe la fecha exacta en la que apareció el café por primera vez, sin embargo, se sabe que los jesuitas de Antigua Guatemala la utilizaban como planta ornamental a mediados del siglo XVIII pero no fue hasta el siglo XIX que la siembra del mismo se propagó en regiones tales como la ciudad de Guatemala, Villanueva, Petapa, Amatitlán, Santa Rosa y Jutiapa (Wagner, 2001).

#### **3.1 Subproductos del café:**

Se estima que en el proceso del café se aprovecha menos del 5% de la biomasa generada para la preparación de la bebida, lo demás queda en forma residual en forma de compuestos lignocelulósicos además de hojas, ramas y tallos. Los principales subproductos del café son (Rodríguez & Zambrano, 2010):

- Pulpa de café: es el primer subproducto obtenido en el procesamiento del fruto de café. Se estima que representa aproximadamente el 43.58% del peso del fruto fresco. Recientes investigaciones han determinado que si no es reutilizado este

puede producir una contaminación equivalente a la generada durante 1 año por una población de un poco menos de 1 millón de habitantes (Rodríguez & Zambrano, 2010).

- Cisco de café: representa el endocarpio del fruto, el cual está constituido por la cascarilla (o cisco) y la película plateada. Tiene excelentes propiedades combustibles (Rodríguez & Zambrano, 2010).
- Borra de café: residuo generado en las fábricas de café soluble y es conformado por la fracción insoluble del grano tostado. Representa aproximadamente el 10% del peso del fruto fresco (Rodríguez & Zambrano, 2010).
- Tallos de café: estos provienen de la práctica de zoqueo, son utilizados por los productores para la cocción de alimentos y secado del grano (Rodríguez & Zambrano, 2010).
- Rípios y café deteriorado: consisten en residuos del proceso de trilla y están constituidos por granos imperfectos, almendras partidas y frutos pequeños. La bebida preparada a partir de este subproducto es de baja calidad (Rodríguez & Zambrano, 2010).

### **3.2 El mucílago:**

El mucílago del café es un hidrogel, es decir un sistema coloidal líquido liofílico el cual posee una carga orgánica. Esta estructura conforma el mesocarpio del café y cubre el endospermo de la semilla; tiene un espesor aproximado de 0.4 milímetros. El mucílago representa un estimado del 20 al 22 % del peso del fruto del café y conforma una importante proporción de la carga orgánica potencial debido a su alto contenido de azúcares, pectinas y ácidos orgánicos. Se ha reportado que el pH del mucílago puede variar entre 5.6 hasta un valor de 6.2 (ANACAFÉ, 2012).

El mucílago fresco obtenido de forma mecánica representa una fuente natural para la obtención de pectinas de buena calidad para su posterior uso en la industria alimenticia,

farmacéutica, entre otras. Lamentablemente, esto no es explotado por la industria, mientras que el mucílago obtenido mediante fermentación natural sufre procesos de degradación irreversible, por lo que ya no se pueden extraer pectinas. Además, para removerlo del grano de café se necesita de un lavado utilizando agua, la cual se debe tratar posteriormente (ANACAFÉ, 2012).

El mucílago del café se caracteriza porque posee abundantes cantidades de carbohidratos, azúcares reductores y no reductores y compuestos pécticos. Además, presenta valores de 0.95% de proteínas, 0.08 de grasas y 0.45% de cenizas, en mayor proporción se encuentran los elementos K (potasio), Ca (calcio), Mg (magnesio) y P (fosforo). El poder calorífico del mucílago es bajo, del orden de 500 Kcal/Kg. y está dado, principalmente, por el contenido de carbohidratos. La proteína de la pulpa de café contiene niveles similares o más altos de aminoácidos que otros productos, tal como la harina de algodón y la harina de soya. Por otro lado, la pulpa de café muestra concentraciones generalmente más alta de aminoácidos que el maíz pero es deficiente en los aminoácidos azufrados. Además, es importante notar el contenido relativamente alto de lisina en la pulpa, el cual es tan alto como el de la harina de soya cuando se expresa como mg/g de nitrógeno (Ramírez & Jaramillo, 2013).

**Tabla No. 1 Composición química del mucílago**

<b>Compuesto</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Materias pécticas totales	33
Azúcares reductores	30
Azúcares no reductores	20
Celulosa, cenizas, etc.	17

Fuente: Asociación Nacional del Café -ANACAFÉ-. (2012). Beneficiado húmedo: mucílago. Guatemala: Centro de Investigaciones del café -CEDICAFE-. Recuperado de: [http://www.anacafe.org/glifos/index.php?title=BeneficiadoHumedo\\_Mucilago](http://www.anacafe.org/glifos/index.php?title=BeneficiadoHumedo_Mucilago)

De acuerdo con lo anterior, en la actualidad se ha sugerido el uso del mucílago y la pulpa del grano de café como fertilizante orgánico en el cultivo de lombriz roja californiana, alimentación de cerdos, y en la producción de biocombustibles. Sin embargo, tradicionalmente este subproducto se desecha al verterlo a los arroyos o ríos o acumulado en grandes cantidades, donde las condiciones de riesgo de contaminación ambiental son incrementales (Ramírez & Jaramillo, 2013).

Actualmente, los polímeros derivados de plantas han despertado un gran interés debido a las aplicaciones que tienen en el ámbito farmacéutico, al poder actuar como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes en tabletas, agentes viscosantes en líquidos orales, coloides protectores en suspensiones, agentes gelificantes en geles y bases en supositorios. A su vez, estos también son utilizados en las siguientes áreas: cosmética, textil y producción de pintura y papel. Estos polímeros, entre los que destacan las gomas y el mucílago, son biocompatibles, de bajo precio y de alta disponibilidad en las plantas. Además, se tiene preferencia a los mismos al uso de excipientes sintéticos y semi-sintéticos debido a que los primeros no son tóxicos, son de bajo costo, tienen mayor disponibilidad y no son de naturaleza irritante. La demanda de polímeros como el mucílago va en aumento y se están desarrollando nuevos recursos para la obtención de los mismos. Uno de los países con mayores recursos para la obtención y extracción de estos polímeros es la India, debido a su ubicación geográfica y sus condiciones ambientales (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

### ***3.2.1 Mucílago en las plantas:***

El mucílago es un compuesto clasificado como hidrocoloides polisacáridos, el cual es abundante en la naturaleza y es comúnmente encontrado en plantas superiores. Este polisacárido constituye una clase estructuralmente diversa de macromoléculas biológicas con un amplio rango de propiedades fisicoquímicas que son aprovechadas para diversas aplicaciones en las áreas farmacéutica y médicas. Aunque el mucílago puede encontrarse a altas concentraciones en distintos órganos de las plantas, su función fisiológica no ha

sido determinada en algunos casos. El mucílago encontrado en los rizomas, raíces y en los endospermos de las semillas cumple la función de reserva de energía en comparación con el mucílago foliar, el cual parece no tener la misma función. Generalmente se asume que el mucílago foliar es meramente un metabolito secundario, pero se ha reportado que puede participar en la tolerancia a las temperaturas bajas, transporte de agua, como respuesta a heridas, interacción patógeno-huésped, el balance iónico de las células de las plantas y como reserva de carbohidratos. Debido a la alta concentración de grupos hidroxilo en los polisacáridos, el mucílago generalmente tiene una alta capacidad de unión con el agua y por lo mismo se han desarrollado estudios de su papel en la relación planta-agua. Se ha reportado la posibilidad que el mucílago tenga un papel relevante en cuanto a los mecanismos utilizados por las plantas para la resistencia a la inundación debido a sus propiedades de hidratación (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

El término “mucílago en plantas” es utilizado para las sustancias que son solubles en agua, o al menos se hinchan perceptivamente al contacto con la misma y que, al adicionárseles alcohol, se precipitan en forma de masa granular o amorfa. El mucílago se origina en la planta como parte del contenido celular o como parte de la membrana celular. Cuando se encuentra como parte del contenido celular, el mucílago es producido ya sea como excreción del protoplasma o como producto de desorganización de algunos contenidos. Cuando se origina como “mucílago de la membrana”, su origen se debe a distintas causas: como forma de espesante secundario, como producto de adhesión a la pared o como metamorfosis de la pared celular. En el último caso podría deberse a la producción desorganizada intracelular de la pared primaria, o la subsecuente lámina que forma la médula, el rayo medular, parénquima y otras células (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

Además de estos dos casos identificados, del origen del mucílago, también se han observado casos en donde este es producido por glándulas foliculares de las plantas. En

estos casos el mucílago es encontrado entre la lámina de la cutina y en la celulosa (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

El mucílago es secretado por diversas especies de plantas superiores, entre las cuales destacan: las orquídeas, la cebolla y el ajo (en ambos casos proveniente del bulbo), en la canela (*Cinnamomum sp.*), el banano, aloe y el café, entre muchas otras (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

### **3.2.2 Extracción del mucílago:**

El mucílago puede ser extraído utilizando la parte seca del mismo con agua destilada caliente en las proporciones de una parte de la materia vegetal con diez partes de agua. La extracción continúa por 24 horas con agitación eficiente y el extracto viscoso es obtenido al filtrar a través de tela del tipo muselina, mientras que la materia se regresa al recipiente para realizar dos extracciones adicionales. Se filtran los extractos obtenidos a través de una porción de lana de vidrio con el fin de remover partículas contaminantes, al filtrado se le adiciona alcohol, el cual precipita un producto fibroso y gelatinoso. Es posible que se tenga que filtrar, disolver y precipitar varias veces, precipitando el producto en alcohol a concentraciones sucesivamente mayores. El mucílago precipitado es secado a temperaturas de 45°C a 50°C y almacenado en una desecadora (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

- Método mecánico:

El mucílago es removido del grano mediante fuerzas de fricción generadas por distintos tipos de máquinas. Este método permite que la remoción del mucílago sea rápida. Si la operación de secado es iniciada inmediatamente, se reducen las pérdidas de peso por respiración del grano, las cuales pueden comprender un rango entre 1.5%-2% del peso en seco del café. El desmucilaginado mecánico garantiza un mejor aprovechamiento de las secadoras debido a que es posible iniciar este proceso el mismo día en que se cosecha el café. Actualmente destacan tres desmucilagadoras: la tipo Elmu utilizada en El Salvador,

la desmucilagadora de cepillo (utilizado como método alternativo) y las desmucilagadoras continuas de flujo ascendente de origen colombiano (ANACAFÉ, 2012).

### **3.2.2.1 Desmucilagadora continua de flujo ascendente:**

Este aparato se caracteriza por desprender el mucílago en los primeros segundos mediante agitación, proceso por el cual se forman suspensiones altamente viscosas de café-mucílago. El café de esta suspensión fluye en dirección vertical ascendente y el mucílago desprendido es expulsado en dirección tangencial a través de las aperturas del aparato. El producto viscoso sigue fluyendo hasta alcanzar la salida localizado en la parte superior de la maquinaria (ANACAFÉ, 2012).

Unas de las ventajas de este tipo de desmucilagadora es que permite la reducción del uso de agua en el beneficio del café, el área reducida que ocupa en la construcción de beneficios y la baja o nula afección del grano en términos de calidad física y organoléptica al ser extraído el mucílago (ANACAFÉ, 2012).

### **3.3 Aplicaciones del mucílago en la industria farmacéutica:**

- Diluyentes: los mucílagos son utilizados como diluyentes para sustancias hidrosolubles, y son especialmente útiles para estabilizar suspensiones y emulsiones (Gennaro, 2003).
- Aglutinantes: diferentes mucílagos han sido utilizados como aglutinantes en formulaciones farmacéuticas. El mucílago tiene propiedades aglutinantes buenas en comparación de los compuestos sintéticos. Las propiedades aglutinantes del mucílago fueron utilizadas para determinar la habilidad del mucílago como excipiente farmacéutico en diferentes estudios (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

Generalmente las propiedades aglutinantes y de granulación son determinadas en un solo paso. El mucílago de ciertas especies de plantas, por ejemplo el de *Asparagus racemosus*, fue evaluado como agente aglutinante en formulaciones de tabletas y descubrieron que eran adecuados aglutinantes para tabletas sin recubrimiento en comparación con el almidón (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

La evaluación del mucílago extraído de *Chorophytum borivilianum* como excipiente farmacéutico mostró que este puede ser utilizado como agente suspensor en comparación con el tragacanto, así también determinaron sus propiedades aglutinantes. Los mucílagos extraídos de las plantas *Plantago ovata* y *Trigonella foenum graecum* han sido evaluados por sus propiedades aglutinantes en formulaciones de tabletas y mostraron desintegración, dureza y liberación comparable con las del almidón (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

- Agentes gelificantes: los geles son formulaciones farmacéuticas específicas, las cuales son aplicadas por lo general externamente. Estas pueden ser utilizadas de forma tópica en la capa externa de la piel para el control del dolor, pero cuando son aplicadas en las cavidades del cuerpo estas tienen funciones como la optimización de la biodisponibilidad, el control de los efectos secundarios y la absorción de la droga (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

La administración nasal ha recibido mucha atención en años recientes como un conveniente y confiable método para la administración de fármacos tanto de forma local como sistémica. La cavidad nasal tiene muchas ventajas como la accesibilidad, buena permeabilidad (especialmente por fármacos de bajo peso molecular y lipofílicos), la evasión hacia cambios bruscos de condiciones ambientales y el metabolismo hepático del primer paso. Tiene potencial para la liberación de fármacos directa al cerebro y provee contacto directo de vacunas con el tejido linfático (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

Los geles muco-adhesivos altamente expansibles en su forma molecular tienen contacto íntimo con la mucina de la mucosa por lo que proceden a adherirse a la membrana nasal continuamente. Muchas plantas producen mucílago, lo que les provee de grandes concentraciones de polisacáridos complejos. Cuando soluciones de polisacáridos (por ejemplo, polímeros hidrofílicos) son mezclados, estos interactúan de tal forma que resulta en el incremento de la viscosidad original de ambas soluciones. Bajo ciertas condiciones estas soluciones combinadas pueden formar un gel, lo cual se conoce como sinergismo reológico (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

Cuando mezclas de distintos mucílagos son combinadas con agua se forma una solución protectora y analgésica la cual puede ser aplicada externamente. Los mucílagos extraídos de varias plantas han sido utilizados como agentes gelificantes debido a que no son tóxicos, son de bajo costo, libre disponibilidad y su naturaleza emoliente (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

La fuerza mucoadhesiva y viscosidad del mucílago es generalmente mayor en comparación con los polímeros sintéticos, como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) carbopol 934, los cuales son convencionalmente utilizados para los mismos propósitos. Se desarrolló una fórmula revolucionaria de gel nasal con oxitocina usando un agente mucoadhesivo natural obtenido de los frutos de *Dellinia indica* L. La planta *Trigonella foenum graceum* L. ha sido utilizada para preparar un gel intra nasal utilizando diazepam como fármaco modelo. Un gel soluble en agua a base de chitosán fue preparado para la hidratación de la piel y el mismo fue caracterizado y evaluado por la Universidad de Sains, Malasia (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

En un contexto similar, Shah y Donovan de la Universidad de Iowa estudiaron geles bio adhesivos para la prolongación del tiempo de residencia intranasal y la optimización de la formulación. El mucílago de *Anacardium occidentale* ha sido

utilizado como agente gelificante para suministro tópico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

Diferentes estudios han demostrado que debido al buen perfil de liberación, solubilidad en agua, estabilidad física y extensibilidad, el mucílago puede ser un buen sustituto de los agentes gelificantes sintéticos (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

En un estudio, el mucílago extraído de las semillas de *Alyssum homolocarpum* fue evaluado en base a propiedades reológicas. Los resultados obtenidos mostraron que el mucílago extraído puede ser usado como agente viscosante en diferentes formulaciones. El mucílago obtenido de la hoja de *Cocculus hirsutus* ha sido utilizado para la preparación de gel de flurbiprofeno. El estudio mostró que el mucílago de la hoja puede ser utilizado como base para la preparación de geles (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

- Agente suspensor: las suspensiones tienen una gran variedad de aplicaciones en el área farmacéutica. Son utilizadas para proveerle a los pacientes fármacos en dosis líquidas. Si el principio activo es insoluble o poco soluble, una suspensión puede ser la opción más indicada como forma de dosificación. Para mejorar la estabilidad de este tipo de formulaciones, se utilizan diferentes tipos de agentes suspensores. Los agentes suspensores pueden ser de origen natural, semi-sintético y sintético. El mucílago es utilizado primordialmente para incorporar sustancias insolubles suspendidas en formulaciones líquidas; su carácter coloidal y naturaleza viscosa previene la sedimentación inmediata. Debe ser considerado que todos los mucílagos son propensos a la descomposición, mostrando disminución en la viscosidad cuando es almacenado. El mucílago es un excipiente natural y efectivo que puede ser utilizado como una alternativa efectiva para la formulación de suspensiones farmacéuticas (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

Debido a su alta viscosidad, los mucílagos pueden ser utilizados como agentes estabilizantes en una suspensión. Sus propiedades suspensoras son comparables con las de distintas gomas, las cuales son utilizadas ampliamente en preparaciones farmacéuticas. El mucílago de *Cassia tora* ha sido evaluado debido a sus propiedades como agente suspensor y ha mostrado mejores resultados que el tragacanto, la goma de acacia y la gelatina. La evaluación del mucílago extraído de *Chlorophytum borivilianum* utilizando una suspensión de óxido de zinc mostró propiedades suspensoras de interés y se determinó que puede ser utilizado para la preparación de suspensiones farmacéuticas. El mucílago de *Abelmoschus esculentus* también mostró buenas propiedades suspensoras al ser evaluado en una suspensión de paracetamol (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

- Agente desintegrante: los agentes desintegrantes son sustancias o grupo de sustancias agregadas a una formulación con la finalidad de facilitar la división y desintegración de las tabletas en partículas de menor tamaño, las cuales se disuelven con mayor rapidez que cuando no se incorpora un agente desintegrante. Los agentes desintegrantes tienen la función de contrarrestar la eficiencia del aglutinante y las fuerzas físicas que actúan bajo compresión para formar las tabletas. El agente desintegrante ha sido considerado el paso limitante de la liberación de drogas. Los desintegrantes son sustancias que son adicionadas a formulaciones para una disolución más rápida en medio acuoso (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

El mucílago ha sido utilizado como desintegrante debido a sus propiedades expansivas. Estos pueden manifestar propiedades aglutinantes de interés; ambas propiedades dependen de la concentración de mucílago en la formulación. Generalmente, en la concentración de 1 a 10% del peso de las tabletas totales el mucílago puede actuar como aglutinante y a concentraciones más altas este puede actuar como desintegrante. Este parámetro es importante para determinar la

aplicación del mucílago en determinadas formulaciones (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

El mucílago es utilizado como desintegrante en formulaciones farmacéuticas sólidas. Muchas de estas formulaciones ya han sido evaluadas por sus propiedades desintegrantes, como por ejemplo el mucílago de *Plantago ovata*, mucílago extraído de la semilla de *Ocimum gratissimum*, *Ocimum americanum* y *Slicornia fruticosa* (L.). Estudios han mostrado que el mucílago obtenido de las hojas de *Hibuscus rosasinensis* puede ser utilizado exitosamente como super-desintegrante en una formulación de tabletas. También se ha encontrado que este mucílago carece de toxicidad (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

El mucílago extraído de la semilla de *Leipium sativum* (Cruciferae) fue utilizado para preparar tabletas de rápida desintegración, estas fueron comparadas con tabletas preparadas usando desintegrantes sintéticos como el glicolato sódico de almidón. Los resultados mostraron que la desintegración y la media del tiempo de disolución por lote que contenía 10% de mucílago fue mejor que el de otras tabletas preparadas utilizando diferentes agentes desintegrantes sintéticos (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

- Polímero de liberación sostenida: entre las diversas formas de dosificación, las matrices de las tabletas han sido ampliamente aceptadas para la liberación sostenida oral debido a que son simples y fáciles de formular. El sistema de la matriz es el tipo específico de sistema de liberación que prolonga y controla la liberación de la droga a disolver y dispersar. Al formular matrices de tabletas con principio activo embebido a través de compresión directa de una mezcla de droga, agente retardante y aditivos es una de las formas más simples para obtener la formulación. La inclusión de componentes poliméricos en el sistema de la matriz es un método común para la liberación de drogas modificada. Una gran variedad de

gomas y mucílagos naturales han sido examinados como polímeros para las formulaciones de liberación sostenida. El uso de polímeros naturales y sus derivados semi-sintéticos en la liberación de fármacos continúa siendo un área de investigación activa (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

Los polímeros de liberación retardada son agentes clave en los sistemas de la matriz. Se han realizado estudios con varios polímeros para determinar si pueden ser utilizados como agentes de liberación retardada, cada uno presentó distinto acceso al sistema de la matriz. Basados en las propiedades de los polímeros utilizados como agentes de liberación retardada, los sistemas de la matriz son usualmente clasificados en tres grupos principales: hidrofílicos, hidrofóbicos y plásticos. Los polímeros hidrofílicos son más adecuados para la liberación retardada y hay un creciente interés en utilizar estos polímeros en la liberación de fármacos sostenida (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

El mucílago de *Aloe barbadensis* M. ha sido utilizado como excipiente farmacéutico en las matrices de tabletas de liberación sostenida. Los resultados mostraron que el mucílago del fruto seco de *Abelmoschus esculentus* puede ser usado para la formulación de la matriz para tabletas de liberación controlada. El mucílago del cactus ha sido utilizado para preparar recubrimiento comestible en formulaciones farmacéuticas (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

En un estudio, se prepararon discos bucales de fluconazol usando mucílago extraído de la semilla de *Mimosa pudica* como polímero bucoadhesivo. Los resultados predijeron el hecho que el mucílago tienen suficiente fuerza bucoadhesiva y tiene características para ser utilizado como polímero bucoadhesivo. Los sistemas moderados de matriz transdérmicos de diltiazem hidrocloreuro han sido preparadas utilizando varias proporciones del mucílago extraído del fruto de *Ficus reticulata*. Los resultados mostraron el hecho que el mucílago de esta fruta tiene suficientes

propiedades para ser utilizado como componente de sistemas transdérmicos (Malviya, Srivastava & Kulkarni, 2011).

**Tabla No. 2 Aplicaciones farmacéuticas y usos del mucílago**

Nombre común	Nombre botánico	Familia	Aplicaciones farmacéuticas
Mucílago de Abemoschu	<i>Abelmoschus esculentus</i>	Malvaceae	Aglutinante en tabletas, sistemas de liberación sostenida.
Mucílago de Aloe	<i>Aloe species</i>	Liliaceae	Agente gelificante, agente de liberación sostenida.
Mucílago de Asario	<i>Lepidum sativum</i>	Cruciferae	Agente suspensor, agente emulsificante, liberación controlada en tabletas.
Mucílago de Bavchi	<i>Ocimum canum</i>	Labiatae	Agente suspensor, agente emulsificante
Mucílago de Fenogreco	<i>Trigonella Foenum graecum</i>	Leguminoseae	Agente gelificante, aglutinante en tabletas, emoliente, demulcente.
Mucílago de higo	<i>Hibiscus esculentus</i> Linn	Malvaceae	Agente emulsificante, agente de liberación sostenida, agente suspensor.
Mucílago de higo	<i>Hibiscus rosasinensis</i> Linn	Malvaceae	Agente suspensor, agente de liberación sostenida.
Mucílago de Ispagol	<i>Plantago psyllium</i> , <i>Plantago ovata</i>	Plantaginaceae	Catártico, lubricante, demulcente, laxante, agente de liberación sostenida, aglutinante, agente emulsificante y agente suspensor.
Mucílago de la semilla de Ocimum	<i>Ocimum gratissimum</i> Linn	Labiatae	Agente suspensor, aglutinante.
Mucílago de Satavari	<i>Asparagus racemosus</i>	Aapocynaceae	Aglutinante, emulsificador, agente suspensor, agente de liberación sostenida.

Fuente: Deogade, U., Deshmukh, V. & Sakarkar, D. (2012) Natural Gums and Mucilages's in NDDS: Applications and Recent approaches. International Journal of PharmTech Research. 4(2).

### ***3.3.1 Ventajas del uso de mucílago en el campo farmacéutico:***

- Es biodegradable: los polímeros naturales son producidos por seres vivos, por lo que son parte de los recursos renovables y no producen un impacto adverso en humanos (ejemplo: irritación dérmica y/u ocular) (Deogade, Deshmukh & Sakarkar, 2012).
- Biocompatible y atóxico: debido a que químicamente estas sustancias de origen vegetal son carbohidratos compuestos por unidades repetidas de monosacáridos (Deogade, Deshmukh & Sakarkar, 2012).
- Bajo costo: los costos de extracción y procesamiento de los recursos naturales es relativamente menor a los costos de producción de sustancias sintéticas (Deogade, Deshmukh & Sakarkar, 2012).

### ***3.3.2 Desventajas del uso de mucílago en el campo farmacéutico:***

- Contaminación microbiológica: debido a que el mucílago es un polisacárido complejo, es probable que durante la producción sea expuesto al ambiente externo y por ende a microorganismos; los cuales pueden ser patógenos. Sin embargo, esto puede ser prevenido por un manejo adecuado y con el uso de preservantes (Deogade, Deshmukh & Sakarkar, 2012).

- Variación de lote a lote: la producción de compuestos sintéticos está regida por procedimientos controlados con cantidades constantes de ingredientes. Sin embargo, la composición del mucílago extraído de fuentes naturales depende de factores ambientales y estacionales (Deogade, Deshmukh & Sakarkar, 2012).
- Disminución de la viscosidad al almacenarla: se ha determinado que después de almacenado, la viscosidad del mucílago disminuye. Esto sucede debido a la naturaleza compleja del mismo, al conformado por monosacáridos, polisacáridos y derivados (Deogade, Deshmukh & Sakarkar, 2012).

### **3.4 Viscosidad en la industria farmacéutica:**

La viscosidad de un fluido puede describirse como la resistencia al flujo o movimiento por parte de determinado líquido o semisólido. Se dice que el agua, que se gaita más fácilmente que el jarabe, posee la viscosidad más baja. Históricamente, la reología (término inventado por Bingham y adoptado formalmente en 1929) término utilizado para definir el estudio de las propiedades de flujo y deformación de la materia, sólo ha sido utilizado como una herramienta para caracterizar y clasificar líquidos y semisólidos. Esta propiedad se ha usado como estándar de viscosidad durante años por la Farmacopea Británica para controlar sustancias como la parafina líquida. Sin embargo, la mayor fiabilidad de las pruebas de disolución de las formas farmacéuticas y el uso de polímeros ha aumentado la importancia del conocimiento de las propiedades del flujo. Además, de

los avances en los métodos para valorar las propiedades visco-elásticas de los semisólidos y los materiales biológicos se han derivado correlaciones muy útiles con la biodisponibilidad (Gennaro, 2003; Aulton, 2004).

Es importante tener conocimiento adecuado de las propiedades reológicas de la materia prima con la finalidad de preparar, desarrollar, valorar y utilizar las formas farmacéuticas (Aulton, 2004).

- Viscosidad dinámica: la definición de viscosidad corresponde a Newton, quien comprendió que la velocidad de flujo ( $\dot{\gamma}$ ) era directamente proporcional a la tensión aplicada ( $\sigma$ ): la constante de proporcionalidad es el coeficiente de viscosidad dinámica ( $\eta$ ), mejor conocido simplemente como viscosidad. Los fluidos que cumplen con esta relación son conocidos como fluidos newtonianos (Aulton, 2004).

El fenómeno de la viscosidad se puede comprender de mejor manera considerando un tubo hipotético de fluido constituido por múltiples capas delgadas (láminas) que pueden deslizarse unas sobre otras como una baraja de cartas. Se asume que cuando se aplica una fuerza tangencial sobre la lámina superior, cada una de las láminas siguientes se moverá a una velocidad gradualmente menor y la lámina del fondo permanecerá estacionaria. Debido a esto, existe un gradiente de velocidad, que será igual a la velocidad de la capa superior en m/s dividido por la altura del tubo en metros. El gradiente resultante, que es la velocidad de flujo (conocida como velocidad de deslizamiento ( $\dot{\gamma}$ ) será expresada en unidades de segundos recíprocos ( $s^{-1}$ ). La tensión aplicada, denominada tensión de deslizamiento ( $\sigma$ ) se obtiene dividiendo la fuerza aplicada por la superficie de la capa superior y se expresa en unidades  $N * s/m^2$ . Esta ley de Newton puede expresarse del siguiente modo:

$$\eta = \frac{\sigma}{\gamma}$$

Y  $\eta$  se expresa en  $\text{N} \cdot \text{s}/\text{m}^2$ . Por ende, de esta ecuación se deduce que un fluido newtoniano de viscosidad  $1 \text{ N} \cdot \text{s}/\text{m}^2$  circulará a una velocidad de  $1 \text{ m/s}$  en un cubo de  $1 \text{ m}$  de tamaño al cual se le ha aplicado una fuerza de  $1 \text{ N}$ . debido a que el nombre de la unidad de fuerza por unidad de superficie en el sistema internacional (SI) es el Pascal (Pa), la viscosidad debería expresarse  $\text{Pa} \cdot \text{s}$ , sin embargo en la industria farmacéutica se utiliza frecuentemente la unidad del sistema cgs: el centipoise ( $1 \text{ dina} \cdot \text{s}/\text{cm}^2$ ) (Aulton, 2004).

**Tabla No. 3 Viscosidad dinámica de algunos fluidos de interés farmacéutico**

Fluido	Viscosidad dinámica a 20°C (mPa *s)
Cloroformo	0,58
Agua	1,002
Etanol	1,20
Trinitrato de glicerina	36
Aceite de oliva	84
Aceite de ricino	986
Glicerol	1.490

Recuperado de: Aulton, M. (2004) Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Editorial Elsevier: España.

### **3.4.1 Viscosímetro:**

En la industria existe una gran variedad de viscosímetros. Es necesario elegir uno que se adecue a la gama de viscosidades encontradas en una aplicación determinada. El instrumento debe proporcionar la información reológica requerida a lo largo del espectro deseado de deslizamiento, tiempo de deslizamiento y temperatura. Esto debe combinarse con la facilidad de manejo, una buena reproductibilidad y un relativo bajo costo (Gennaro, 2003).

#### **3.4.1.1 Viscosímetro Brookfield:**

Los viscosímetros Brookfield son utilizados para realizar mediciones de viscosidad de fluidos con comportamiento tanto Newtoniano como No Newtoniano. Estos viscosímetros determinan la viscosidad de los fluidos midiendo la fuerza necesaria para girar un objeto inmerso (husillo) en el fluido de prueba. El husillo gira por la acción de un motor síncrono a través de un resorte calibrado. La deformación del resorte es observada en un indicador analógico, siendo la deformación proporcional a la viscosidad del fluido (Trujillo, Schmid, Lazos & Galván, s.f.).

- **Fuentes de incertidumbre:**

- Relacionadas al líquido de referencia:
  - La información relevante sobre el líquido de referencia (Trujillo, Schmid, Lazos & Galván, s.f.).
- Relacionadas con la lectura:
  - Repetibilidad de las mediciones: variaciones causadas por la habilidad del métrólogo en la toma de lecturas y por fluctuaciones de temperatura.

- Resolución del viscosímetro Brookfield (Trujillo, Schmid, Lazos & Galván, s.f.).

- Relacionadas con la temperatura:

La temperatura del fluido a la cual se mide la viscosidad es controlada por un baño termostático. Las fuentes de incertidumbre relacionadas con los efectos de la temperatura son:

- La resolución del termómetro utilizado.
- Calibración del termómetro.
- Estabilidad y variaciones espaciales de la temperatura en el baño termostático (Trujillo, Schmid, Lazos & Galván, s.f.).

#### **3.4.1.2 Medición de viscosidad utilizando viscosímetro Brookfield:**

Existen tres métodos principales para la medición de viscosidad utilizando viscosímetros Brookfield:

- a) Método A: es utilizado para medir la viscosidad aparente de una sustancia al medir el torque de una guja que rota a velocidad constante dentro de la sustancia a la que se le medirá la viscosidad. La viscosidad aparente es medida en centipoises y se calcula multiplicando la lectura de viscosidad determinada por el aparato por el factor de la escala individual de dicho viscosímetro; esta dependerá de la aguja utilizada y la velocidad de rotación de la misma. Si el material es Newtoniano, su viscosidad no dependerá de la tasa de movimiento por lo que se podrá realizar la

medición con una sola velocidad. Si el compuesto es no Newtoniano, este requiere de medidas a diferentes tasas de velocidad (Pionteck, 2006).

- b) Método B: en este método, la viscosidad es medida bajo condiciones variables. La velocidad de rotación cambia por pasos y el torque es medido después de diez revoluciones a cada velocidad. Luego, la velocidad es disminuida por los mismos pasos y midiendo siempre el torque luego de diez revoluciones después de cada cambio de velocidad. Se calcula la viscosidad para después proceder según el Método A. El resultado se obtiene al dividir la viscosidad aparente de la velocidad más baja con el valor de la viscosidad aparente a la velocidad más alta (Pionteck, 2006).
- c) Método C: en este método se utiliza un dispersor de alta velocidad (generalmente de 2000 rpm) para moverlo dentro de la sustancia viscosa. Este método se ha utilizado para estimar la tixotropía de una sustancia (Pionteck, 2006).

### **3.5 Formas líquidas de administración por vía oral**

Las formas líquidas para la vía oral son aquellas que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado. Algunos principios activos líquidos se puede utilizar como tales y otros son diluidos en el vehículo o se adicionan como producto sólido (polvos o granulados) para la preparación extemporánea de soluciones o suspensiones. Las formas de presentación de las preparaciones líquidas para vía oral son: soluciones, emulsiones y suspensiones, gotas orales, jarabes, entre otros (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

Las formas líquidas presentan la ventaja de ser más aceptadas por los niños y ancianos debido a que son más fáciles de ingerir que otras formas y por presentar frecuentemente un sabor agradable al incorporar excipientes como los edulcorantes, saborizantes y aromatizantes. Las formas farmacéuticas líquidas son versátiles ya que permiten formular medicamentos de mayor biodisponibilidad debido a que el principio activo ya está disuelto y la posibilidad de realizar ajustes posológicos en base al peso de cada paciente, lo que es indispensable en el área de la pediatría (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

Uno de los principales inconvenientes de estas formas farmacéuticas es su inestabilidad física, química y microbiológica. La presencia de agua, la gran superficie de exposición del principio activo disperso a potenciales factores de inestabilidad como la luz y el oxígeno y la estructura del sistema disperso son los mayores responsables del alto riesgo de sufrir alteraciones (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

### ***3.5.1 Formulación de formas farmacéuticas líquidas:***

Los principales componentes de una forma farmacéutica líquida son:

- Vehículos: este es el componente líquido de la formulación, suele ser agua o mezclas con sorbitol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos o etanol. Con menor frecuencia, se emplean disolventes oleosos, como aceites vegetales, parafina o polidimetilsiloxano. La selección del vehículo a utilizar dependerá de las concentraciones máximas para no superar las dosis recomendadas. La selección del vehículo es crítica en la función de la solubilidad del principio activo y su estabilidad. Se suelen incorporar reguladores del pH (por ejemplo: carbonatos, ácido cítrico, ácido tartárico, bicarbonatos, etc.) ya que este tiene una influencia directa en ambos aspectos (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

- Tensioactivos: son los compuestos que facilitan la formulación de suspensiones y emulsiones al reducir la tensión superficial del vehículo, permitiendo incrementar la solubilidad de algunos principios activos, lo cual es conocido como solubilización micelar (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).
- Viscosantes: compuestos que mejoran la estabilidad física de las preparaciones farmacéuticas líquidas. Los más utilizados son las macromoléculas hidrófilas de origen natural (polisacáridos como la pectina, alginato, gomas, entre otros), semisintéticos (derivados de celulosa, como hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc.) y sintéticos (alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, derivados del ácido acrílico, etc.) (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).
- Conservantes antimicrobianos: estos son utilizados para prevenir el crecimiento y desarrollo de microorganismos, para lo cual se incorporan agentes antimicrobianos los más utilizados son los ésteres del ácido parahidroxibenzoico (nipagin, nipasol), el ácido benzoico y su sal sódica. Se añaden en concentraciones bajas (menores a 0.5 %) (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).
- Antioxidantes: compuestos utilizados para proteger el fármaco y algunos excipientes de posibles oxidaciones. Se utilizan sustancias como galato de propilo, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) y tocoferoles para fases oleosas, y derivados de azufre (bisulfitos) y vitamina C para medios acuosos (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

- **Correctores de aroma y sabor:** su función consiste en corregir y enmascarar las propiedades organolépticas desagradables de muchos fármacos y excipientes, los cuales se detectan más fácilmente en las formas farmacéuticas líquidas debido a que los compuestos en estado líquido tienen mayor contacto con las papilas gustativas que las formas farmacéuticas sólidas. Se emplean principalmente edulcorantes naturales o sintéticos (sacarosa, fructosa, glucosa, sorbitol, glicerina, sacarina, aspartamo, etc.). Entre los saborizantes y aromatizantes de origen natural más utilizados se encuentran los aceites esenciales, extractos frutales, etc. Los compuestos de origen sintético más utilizados son los aldehídos, ésteres y cetonas. También es frecuente la adición de colorantes autorizados compatibles con el aroma y el sabor (por ejemplo: amarillo de quinoleína, azul de indigotina, etc.) (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

#### **3.5.1.1 Elaboración de formas líquidas a nivel industrial:**

La fabricación a nivel industrial de las formas farmacéuticas líquidas se lleva a cabo en grandes recipientes de acero inoxidable en los que se dispersan los distintos componentes de formulación en el vehículo seleccionado por medio de agitación. No se suelen presentar problemas si se respetan las condiciones de estabilidad (pH, temperatura, etc.). Los procesos que conducen a la obtención de sistemas dispersos heterogéneos requieren la pulverización del principio activo previo a la suspensión o disolución en una de las fases si se trata de una emulsión. En cualquiera de los casos, se requieren sistemas que garanticen una interposición estable por lo que es necesario aplicar mayor cantidad de energía mediante el uso de homogeneizadores, considerando también la mayor viscosidad que suelen presentar los preparados líquidos terminados (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

El llenado de los recipientes, unidosis o multidosis, que pueden ser fabricados con vidrio o plástico y con formas variadas (rectangular, cilíndrico, ovoide) se re realiza por gravedad,

vacío o utilizando dosificadores de pistón. En los sistemas dispersos heterogéneos, se suele dejar un espacio libre en el recipiente de hasta un 30% para facilitar la agitación y así garantizar una dosificación uniforme (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

Para la administración de la dosis se utilizan distintos dispositivos de medida, generalmente de plástico, como cucharas, goteros, jeringas graduadas y tapones dosificadores centrales o marginales (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

### **3.5.2 Tipos de formas líquidas**

- Jarabes: son preparaciones acuosas viscosas que contienen un azúcar disuelto en una concentración superior al 45%. Si se elabora con sacarosa en una concentración cercana a la de saturación (aproximadamente 64 partes de azúcar y 36 partes de agua purificada), se denomina jarabe simple. La elevada concentración del azúcar proporciona viscosidad y actúa como conservante antimicrobiano por la elevada presión osmótica que confiere a la formulación (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

También se clasifican como jarabes a las preparaciones viscosizadas mediante la adición de agentes gelificantes y en los que la sacarosa se ha sustituido por otro edulcorante, como sacarina, fructosa, etc., con propiedades similares a las del jarabe simple. Se distinguen jarabes medicamentosos, los cuales consisten en las formas farmacéuticas líquidas que sirven para administrar o disolver principios activos, y los no medicamentosos, los cuales sirven como edulcorante o aglutinante en la elaboración de otras preparaciones farmacéuticas. Los jarabes medicamentosos se pueden preparar disolviendo el o los fármacos y demás excipientes en jarabe simple

o disolviendo el azúcar en un vehículo que contenga el principio activo (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

La elaboración de los jarabes se puede realizar en frío y en caliente, y mediante percolación o utilizando un sacarolizador. Tras la disolución del azúcar, se procede a una etapa de filtración clarificante a través de pasta de papel o celulosa añadiendo, en algunos casos, adsorbentes como talco, el cual puede facilitar el proceso. Posterior a este proceso se obtiene el jarabe con la propiedad de limpidez que lo caracteriza. Las alteraciones más frecuentes en los jarabes son la inversión o hidrólisis de la sacarosa para producir fructosa y glucosa, la contaminación bacteriana y fúngica por diluciones de la concentración y la cristalización del azúcar. Para evitar estas alteraciones, los jarabes deben mantenerse en recipientes cerrados adecuadamente, en lugares frescos y secos (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

- Elixir: son las formas líquidas dispersos homogéneos que emplean como vehículo una mezcla hidroalcohólica edulcorada (hasta del 20%) (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).
- Gotas orales: son formas líquidas de pequeño volumen las cuales contienen fármacos generalmente potentes, por lo cual requieren de pequeños volúmenes de dosificación. En algunos casos contienen concentraciones elevadas de alcohol (hasta 50%) (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

- Emulsión: forma líquida caracterizada por estar formada por fases oleosa y acuosa. En la administración de medicamentos suelen ser de una fase externa acuosa y no deben contener más de 40% de fase oleosa para evitar viscosidad excesiva. Los aceites más utilizados son el aceite de ricino, hígado de bacalao o la parafina. La estabilidad de estas formas farmacéuticas se incrementa al adicionar gelificantes como el alginato, gomas, etc. con la fase acuosa (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).
- Suspensiones: forma líquida caracterizada por ser una dispersión grosera que contiene un principio activo insoluble el cual es suspendido en un medio líquido. Las suspensiones son muy similares a las emulsiones en cuanto a los agentes tensioactivos y emulsificantes utilizados al formularlas. Estas formas farmacéuticas son de aplicación tópica o de consumo oral (Gennaro, 2003; Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).
- Colutorios: formas líquidas acuosas viscosas utilizadas para el tratamiento tópico de afecciones bucales. Su composición incluye edulcorantes no cariogénicos, gelificantes y agentes reguladores del pH para mantener la neutralidad. Se aplica utilizando la espátula o pincel incorporado en el tapón (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).
- Enjuagues y gargarismos: similares a los colutorios pero no contienen agentes viscosantes, a veces se formulan como formas sólidas para ser disueltas en agua para su utilización. Son utilizados para la realización de asepsia en la cavidad bucal o de la zona orofaríngea (Hernández, Moreno, Zaragoza & Porras, 2010).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El café es uno de los productos de mayor demanda a nivel mundial y, por ende, producido en un gran número de países. Guatemala es uno de ellos, habiendo un gran número de fincas enfocadas en la producción de café localizadas en diversos puntos del país. Una de las características de la producción del café es que sólo el 5% de la materia vegetal es utilizada para el producto, siendo lo demás considerado como desecho, los cuales son potenciales contaminantes del medio ambiente. Actualmente, se ha descubierto que dichos subproductos tienen propiedades de alto interés para las industrias como la alimentaria, cosmética y farmacéutica (Rodríguez & Zambrano, 2010; ANACAFÉ, 2012).

Entre estos subproductos se destaca el mucílago, un sistema coloidal líquido extraído de la pulpa del café el cual posee una carga orgánica conformada principalmente por carbohidratos, pectinas y ácidos orgánicos. La principal característica que hace al mucílago un compuesto de interés en el campo farmacéutico es su alta viscosidad, a partir de la cual se pueden desarrollar diversos tipos de materia prima (ANACAFÉ, 2012).

Lo que se pretende en este proyecto es determinar si el mucílago de café puede ser utilizado exitosamente como agente viscosante en la forma farmacéutica de jarabe y los cambios en su viscosidad al aumentar el volumen del lote de fabricación. El mucílago a utilizar será extraído de la pulpa de café y asimismo se procederá a hidrolizar parcialmente extractos del mismo. Se medirá la viscosidad con el uso de un viscosímetro con el fin de determinar qué extracto es óptimo para ser incorporado en una formulación de un jarabe, tomando como referencia la viscosidad del propilenglicol. La incorporación del mucílago en el jarabe será evaluada de forma visual.

La utilización de los desechos del café es de importancia debido a los efectos ambientales que estos provocan al ser desechados en cuerpos acuáticos, ya que estos proceden a fermentarse en un período de 10 horas, afectando tanto a la flora como a la fauna del sitio. Además, la extracción de compuestos de origen natural es un proceso mucho más económico que la identificación y producción de materia prima sintética, siendo un aporte innovador a la investigación e industria farmacéutica.

## 5. OBJETIVOS

General:

- Determinar la concentración del hidrolizado del mucílago del café que actúa como agente viscosante en lotes piloto de jarabe de acetaminofén.

Específicos:

- Realizar hidrólisis parcial a distintos tiempos en extractos de mucílago extraído de pulpa de café.
- Evaluar inocuidad del mucílago extraído de pulpa de café mediante controles microbiológicos según USP XXXVII.
- Determinar la viscosidad de extractos de mucílago sometidos a hidrólisis parcial.
- Clasificar las viscosidades obtenidas a partir de diferentes tiempos de hidrolizado del mucílago extraído de pulpa de café.
- Utilizar el hidrolizado del mucílago extraído de pulpa de café seleccionado como agente viscosante en una formulación piloto de jarabe de acetaminofén.
- Evaluar la incorporación del mucílago hidrolizado en una formulación piloto de jarabe de acetaminofén.

## 6. HIPÓTESIS

Al menos uno de los extractos parcialmente hidrolizados del mucílago extraído de la pulpa de café actuará como agente viscosante en formulaciones de jarabe de acetaminofén.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### **7.1 Universo:**

Mucílago extraído de pulpa de café proveniente del Beneficio de la Finca La Vega ubicada en Barberena, Santa Rosa.

### **7.2 Muestra:**

Jarabe de acetaminofén preparado con mucílago parcialmente hidrolizado.

### **7.3 Recursos humanos:**

- Investigadora: Alicia Valdez.
- Asesoría: Lic. Julio Chinchilla.
- Revisor: Lic. Estuardo Serrano

### **7.4 Materiales:**

#### **Reactivos:**

- Propilenglicol
- Agua destilada
- Azul de cresil
- Etanol absoluto
- Ácido clorhídrico 1N
- Hidróxido de sodio 1N
- Acetona
- Etanol al 70%
- Silicona al 100%

***Materia prima:***

- Acetaminofén
- Sacarosa
- Sodio de sacarina
- Eritrosina
- Esencia de cereza
- Esencia de frambuesa
- Esencia de vainilla
- Glicerina

***Cristalería:***

- Beakers de 10 mL, 100 mL, 500 mL y 1 L
- Varillas de agitación
- Tubos de ensayo
- Vidrios de reloj
- Embudo de Buchner
- Micropipetas
- Quitazato de 250 mL

***Equipo:***

- Centrifugadora
- Balanza analítica
- Desmucilagadora
- Agitador eléctrico
- Autoclave
- Estufa eléctrica
- Viscosímetro Brookfield

- Horno al vacío
- Agitador magnético

***Otros materiales:***

- Baño María
- Papel filtro Whitman No. 2
- Manta
- Manguera al vacío
- Tamices malla 12,24 y 80
- Termómetro
- Espátula
- Pipetas Pasteur
- Masking tape
- Tubos falcon
- Gradillas para tubos falcon

**7.5 Métodos:**

**Método de extracción, identificación, purificación y cuantificación de mucílagos**

- **Extracción de mucílagos**

- *Método Mecánico (Desmucilagadora continua de flujo ascendente):* La extracción de mucílagos se realizó mediante la desmucilagadora. Esta máquina agita los granos de café, desprendiendo un alto porcentaje de mucílago en los primeros segundos; el café fluye en dirección vertical ascendente. Las mieles desprendidas son expulsadas a través de las aberturas colocadas en dirección tangencial (ANACAFE, 2012).

## **Tratamiento del material vegetal**

Se vertieron porciones equitativas de mucílago en tubos falcon para centrifugarlas a una velocidad de 50.000 rpm por 5 minutos. Se colocaron en refrigeración por 24 horas para separar el mucílago del sobrenadante. Se retiró el sobrenadante y el mucílago obtenido se guardó en un recipiente de vidrio, refrigerándolo para evitar fermentación.

- **Cualificación de mucílagos**

Se preparó aproximadamente 5 mL de mucílago en un tubo de ensayo y se adicionó solución de azul de cresil gota a gota hasta observar coloración azul, lo cual indica presencia de mucílago (Rosales, et. al., 2011).

- **Purificación de mucílagos**

Se calentó la muestra de mucílago en baño de María a 35 grados centígrados y se agitó por 2 horas. Se separó el mucílago de los contaminantes por filtración al vacío a través de tela de algodón. Se autoclaveó la muestra colectada, se precipitó el mucílago agregando etanol hasta cubrir toda la materia y adicionando 10 ml de acetona por cada 500 mL de mucílago, se dejó reposando por 24 horas. Se procedió a separarlo por gradiente de tamices malla No. 12, 24 y 80. Se filtró al vacío por segunda ocasión y se secó en horno de vacío a 40 °C hasta obtener peso constante de la materia seca. Se disminuyó el tamaño de la partícula mediante un gradiente de tamices malla No. 12, 24 y 80 hasta obtener polvo fino.

- **Cuantificación de mucílagos**

- Cálculo de porcentaje de rendimiento (% de rendimiento):

$$\% \text{ de rendimiento} = \frac{m_p}{m_e} \times 100$$

Donde:

- $m_p$  = gramos de mucílago purificado
- $m_e$  = gramos de mucílago extraído (Samayoa, et. al., 2014)

**Control microbiológico:**

- Cantidad de Aerobios mesófilos
- Mohos y levaduras
- Coliformes totales y fecales
- *Staphylococcus aureus*
- *Salmonella sp.*
- *Pseudomona aeruginosa*
- Enterobacterias (Samayoa, et. al., 2014; Sarasty, D., 2012; RTCA, 2011).

**Calibración del Viscosímetro Brookfield**

Los viscosímetros Brookfield determinan la viscosidad de compuestos líquidos calculando la fuerza necesaria para hacer girar un elemento inmerso llamado husillo en el fluido de referencia. Para esto, se calcula el factor F o factor de calibración mediante la siguiente ecuación:

$$F = N_R / L_R$$

Donde F es el Factor de Calibración,  $L_R$  es la lectura de viscosidad dinámica en el del líquido de referencia a una velocidad, husillo y tamaño de muestra determinados y  $N_R$  es la viscosidad real del líquido de referencia. Se sustituyen los datos en la siguiente

ecuación, según las propiedades de los fluidos y los principios en los que se basa la medición de viscosidad en un instrumento Brookfield, la cual dará como resultado el factor F de la calibración para el instrumento y la aguja en particular utilizada (Trujillo, 2002).

$$F = \frac{N_{MR} - N_{MR} * U_R * \Delta T}{L_R}$$

Las variables mencionadas en la ecuación anterior se obtuvieron a partir de las siguientes mediciones:

- F es el factor de calibración a calcular.
- Líquido de Referencia ( $N_{MR}$ ): Todos los líquidos de referencia utilizados para calibraciones de viscosímetros Brookfield tienen un grado de incertidumbre el cual es cuantificado experimentalmente por el fabricante. En el caso de la calibración del viscosímetro Brookfield que se utilizó silicona al 100%. La incertidumbre particular para este líquido se investigó teóricamente. Esta incertidumbre se mide en centiPoisés (cP) y se describe con la abreviatura  $N_{MR}$  (Trujillo, 2002).
- Coeficiente térmico del líquido ( $U_R$ ): Es el coeficiente de temperatura de la viscosidad del líquido de referencia. Es decir, cuántos milipascales cambia la viscosidad del mismo cada vez que la temperatura cambia en un 1º C. (Trujillo, 2002).
- Lectura ( $L_R$ ): Es el promedio de las lecturas que ha dado el viscosímetro durante el número de repeticiones que se realizaron para calibrar el mismo (Trujillo, 2002).
- Temperatura ( $\Delta T$ ): La diferencia entre la temperatura a la que se llevará a cabo las mediciones de la viscosidad del mucílago de café y la temperatura a la que serán medidas las viscosidades del fluido de referencia es expresado como  $\Delta T$  (Trujillo, 2002).

Dichas variables se sustituyeron en la ecuación anteriormente mencionada, con lo cual se obtuvo el factor F, el cual se multiplicó a cada medición realizada en el viscosímetro Brookfield, obteniendo así mediciones de viscosidad más exactas (Trujillo, 2002).

Se utilizó el siguiente modelo matemático con el fin de obtener la viscosidad del mucílago de café con la corrección establecida por el factor de calibración anteriormente calculado.

$$\text{Viscosidad a } 25^{\circ}\text{C} = (\text{Lectura del instrumento}) * \text{Factor de calibración.}$$

#### **Hidrólisis de mucílago:**

- Se prepararon 6 soluciones disolviendo 0.1 g de mucílago en 200 mL de hidróxido de sodio 1N, calentando a aproximadamente a 60°C con agitación constante.
- Se calentó la solución hasta disolución del mucílago.
- Se aumentó la temperatura a 70-80 °C.
- Se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N transcurridos los siguientes tiempos:
  - T1: 5 min
  - T2: 10 min
  - T3: 15 min
  - T4: 20 min
  - T5: 25 min
  - T6: 30 min
- Se midió la viscosidad de cada una de las muestras (Morales, 2013).

#### **Preparación de solución de mucílago para la formulación de jarabe de acetaminofén**

Se disolvió mucílago en agua destilada para formar una solución al 0.05%, luego se calentó a 60 °C hasta observar rompimiento de granos, quedando la fibra insoluble. Se filtró al vacío dos veces con manta.

#### **Preparación de formulación de jarabe**

Se prepararon 5 lotes de jarabe de acetaminofén de cantidad ascendente (1, 1.25, 1.50, 1.75 y 2 Litros) para evaluar si la viscosidad es directamente proporcional a la cantidad del agente viscosante (mucílago) adicionado.

**Tabla No. 4 Ingredientes para la preparación de formulación de jarabe de acetaminofén**

Ingrediente	Formulación 1 Litro de jarabe	Formulación 1.25 litros de jarabe	Formulación 1.50 litros de jarabe	Formulación 1.75 litros de jarabe	Formulación 2 litros de jarabe
Acetaminofén	25 g	31.25 g	37.5 g	43.75 g	50 g
Mucílago	80 mL	100 mL	120 mL	140 mL	160 mL
Propilenglicol	400 mL	500 mL	600 mL	700 mL	800 mL
Jarabe de azúcar 66%	300 mL	375 mL	450 mL	525 mL	600 mL
Sodio de sacarina	0.050 g	0.0625 g	0.075 g	0.0875 g	0.10g
Color eritrosina	0.20 g	0.25 g	0.30 g	0.35 g	0.40 g
Esencia de cereza	1.70 mL	2.10 mL	2.55 mL	3.0 mL	3.40 mL
Esencia de frambuesa	1.70 mL	2.10 mL	2.55 mL	3.0 mL	3.40 mL
Esencia de vainilla	1.15 mL	1.44 mL	1.70 mL	2.0 mL	2.30 mL
Glicerina	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.

Fuente: Kohli, D. & Shah, D. (2000) MANUAL DE FORMULACIONES DE PREPARACIONES FARMACÉUTICAS.

(2da. Ed.) Nueva Delhi: Eastern Publishers.

- **Proceso de fabricación**

- a) Se realizó limpieza de cristalería y despeje de línea inicial, limpiando superficies con etanol al 70%.
- b) Se preparó jarabe simple al 65 % (integrando la sacarosa en agua), se filtró a través de tela y tamiz, y se transfirió al recipiente principal (Gennaro, 2003).
- c) Se adicionó el mucílago al jarabe principal
- d) Se disolvió el acetaminofén en propilenglicol en un recipiente separado y se agitó hasta que se disolviera completamente. Se agregó esta solución al jarabe principal.
- e) Se disolvió el color en agua y se agregó al jarabe.
- f) Se adicionó la sacarosa en glicerina, y dicha solución se vertió al jarabe.
- g) Por último, se agregaron las esencias y se constituyó hasta llegar al volumen final (1 L, 1.25L, 1.50 L, 1.75L y 2 L; según sea el lote) con glicerina (Kohli & Shah, 2000).
- h) Se realizó despeje de línea final con etanol al 70%.
- i) Se determinó la viscosidad por triplicado de una muestra de cada lote.

### **7.6 Análisis estadístico:**

#### **Diseño de la investigación**

- Muestra: pulpa de café proveniente del Beneficio de la Finca la Vega localizada en Barberena, Santa Rosa.
- Variables evaluadas:
  - Viscosidad
  - Estabilidad
- Análisis de resultados:
  - Viscosidad: se realizaron dos análisis por medio de gráficas lineales, la primera determinó los cambios de viscosidad en las muestras de los hidrolizados y

como segundo punto se determinaron los cambios de la viscosidad en cada muestra extraída de cada lote de jarabe de acetaminofén. Cada medición de viscosidad se realizó por triplicado, se calculó la media de cada muestra y se realizó un análisis de varianza –ANDEVA- por cada procedimiento.

- Estabilidad visual: incorporación del mucílago en cada lote formulado.

## 8. RESULTADOS

**Tabla No. 8.1 Prueba de identificación de mucílago**

Reactivo	Especificación	Resultado
Azul de cresil	Coloración azulada de la materia	Positivo

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Industrial, edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

**Tabla No. 8.2 Análisis microbiológico realizado a muestra de mucílago de café**

Análisis	Límites recomendados según	Resultado	Dictamen: Cumple/No
Recuento Aeróbico en Placa	$< 10^5$ UFC/g	$3.0 \times 10^3$ UFC/g	Cumple
Recuento de Mohos y	$< 10^4$ UFC/g	$< 10$ UFC/g	Cumple
Recuento de Enterobacterias	$< 10^4$ UFC/g	$< 10$ UFC/g	Cumple
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
<i>Salmonella typhi</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
<i>Staphylococcus</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple
<i>Pseudomonas</i>	Ausencia	Ausencia	Cumple

Fuente: Laboratorio de Análisis Físicoquímico y Microbiológico –LAFYM-

**Tabla No. 8.3 Resumen de cantidad de mucílago de café extraído**

No. Lote	Peso inicial (g)	Cantidad extraída (g)	% de rendimiento
1er. Lote	113.1956	7.3621	6.5025
2do. Lote	276.9928	19.4068	7.0062
<b>TOTAL</b>	<b>390.1884 g</b>	<b>26.7689 g</b>	<b>6.7535 %</b>

**\*Ver anexo No.1 y anexo No.2**

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Industrial, edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

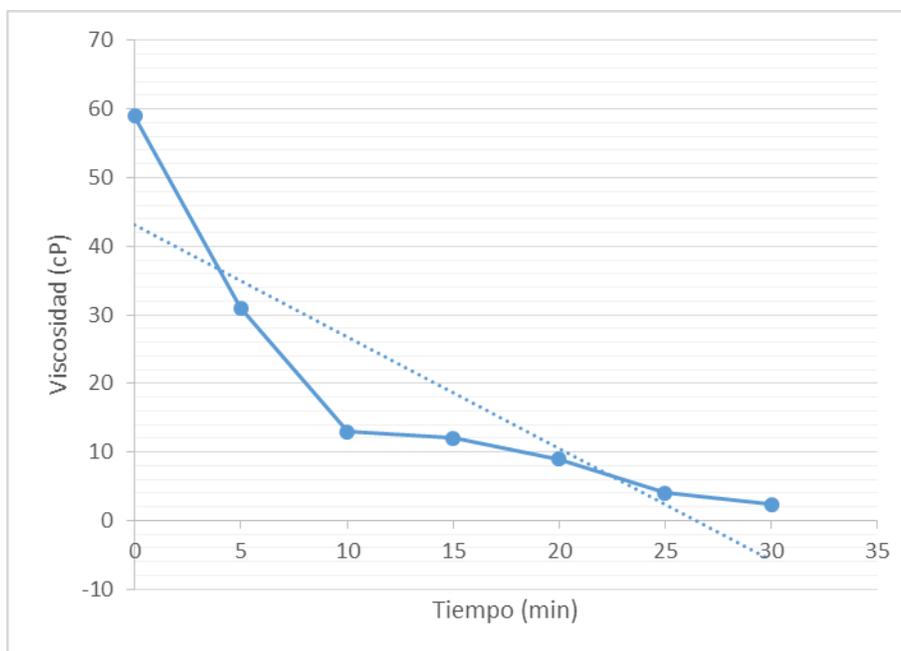
**Tabla No.8.4 Resumen de análisis de varianza en soluciones de mucílago de café sometidas a hidrólisis alcalina y en lotes de jarabe de acetaminofén utilizando mucílago de café como agente viscosante**

ENSAYO	F	VALOR CRÍTICO DE F
HIDRÓLISIS ALCALINA DE SOLUCIONES DE MUCÍLAGO DE CAFÉ	0.17570651	4.74722535
FORMULACIÓN DE LOTES DE JARABE DE ACETAMINOFÉN UTILIZANDO MUCÍLAGO DE CAFÉ	181.499878	5.317655072

*\*Ver anexo No.7 y anexo No.8*

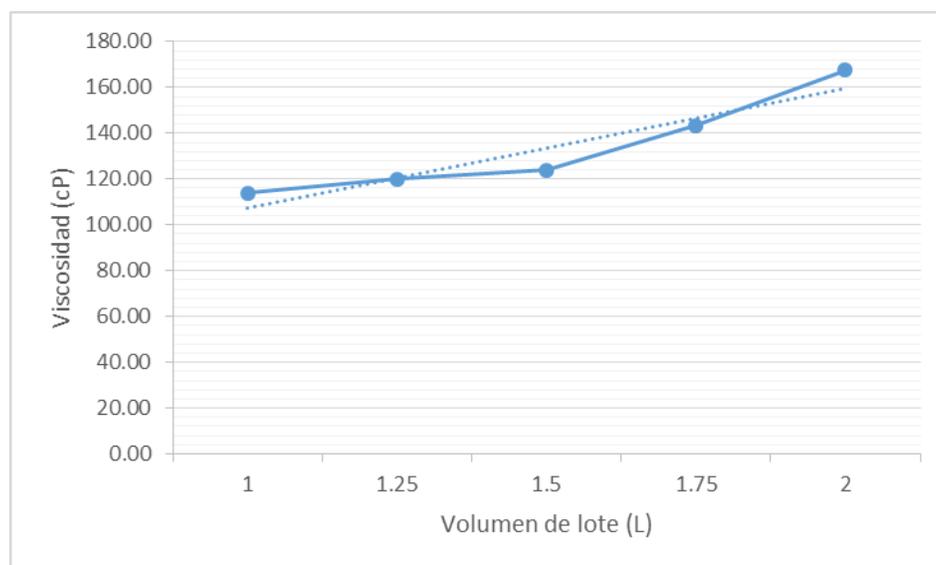
Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Industrial, edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

**Gráfico No. 8.1 Representación gráfica de la viscosidad de soluciones de mucílago de café sometidas a distintos tiempos de hidrólisis alcalina**



Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Industrial, edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

**Gráfico No. 8.2 Viscosidad de muestras de lotes de jarabe de acetaminofén utilizando mucílago de café como agente viscosante**



Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Industrial, edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

**Tabla No. 8.5 Características físico-químicas de lotes de jarabe de acetaminofén utilizando mucílago de café como agente viscosante**

		VOLUMEN DE LOTES DE JARABE DE ACETAMINOFÉN				
		1L	1.25L	1.5L	1.75L	2L
CARACTERÍSTICAS FISICO-QUÍMICAS	Apariencia	Solución clara	Solución clara	Solución clara	Solución clara	Solución clara
	Color	Rojo violáceo	Rojo violáceo	Rojo violáceo	Rojo violáceo	Rojo violáceo
	pH	6	6	6	6	6
	Incorporación de mucílago a la formulación	Sí se incorporó	Sí se incorporó	Sí se incorporó	Sí se incorporó	Sí se incorporó

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Industrial, edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La pulpa de café es un desecho de interés debido a que está conformado por una amplia y diversa cantidad de componentes, entre ellos el mucílago. El mucílago de café es un sistema coloidal conformado principalmente por carbohidratos. Una de las características de los coloides es su consistencia viscosa, la cual es de gran interés en el ámbito farmacéutico. Esta investigación fue realizada con el fin de determinar la concentración de mucílago extraído de la pulpa de café a la cual actúa como agente viscosante, para su posterior uso como excipiente en jarabes de acetaminofén.

Se realizó la identificación de mucílago al adicionar a una muestra de la pulpa gotas de azul de cresil hasta observar coloración azulada, dando positivo al ensayo (ver tabla No. 8.1 e imagen No. 5 de anexo No. 11). La tonalidad azulada fue observada debido a la interacción de los carbohidratos heterogéneos ácidos que conforman al mucílago con el azul de cresil. El ensayo se hizo por triplicado, recolectando muestras de cada lote extraído.

Una de las características del método utilizado para la extracción del mucílago a partir de pulpa de café fue el uso de procedimientos no térmicos, para aumentar el porcentaje de rendimiento, evitar la degradación del mucílago y atenuar la fermentación de la pulpa. El mucílago, obtenido de forma mecánica utilizando un desmucilaginador, se precipitó mediante centrifugación y almacenamiento a temperaturas bajas. Después de eliminar los sobrenadantes, se procedió a tratar y purificar la materia.

El mucílago fue sometido a agitación y leve aumento de temperatura, con el propósito de coagularlo y gelatinizarlo. Se utilizó alcohol al 70% y acetona grado reactivo para precipitar

el mucílago ya que dichos reactivos potencian la separación de agentes contaminantes por diferencia de polaridad. La muestra fue autoclaveada para eliminar cualquier bacteria patógena presente, y cumplir con las especificaciones necesarias para ser utilizada en la industria farmacéutica.

Se colectó una muestra del mucílago extraído y purificado para la realización de análisis microbiológicos en el Laboratorio de Análisis Físicoquímico y Microbiológico – LAFYM-. La muestra cumplió con lo establecido por la USP XXXVII en productos farmacéuticos, siendo posible su uso como excipiente en la industria farmacéutica. Además, se realizó la prueba de enterobacterias, debido a que los microorganismos de dicha familia pueden provocar la degradación temprana de formas farmacéuticas y producir infecciones en los consumidores. La muestra de mucílago cumplió con lo estipulado en dicho ensayo (ver tabla No. 8.2 y Anexo No. 1).

El mucílago fue sometido a un gradiente de tamices para disminuir el tamaño de partícula, y después de eliminar residuos de agua y etanol mediante filtración al vacío, se calentó a 40°C hasta obtener peso constante. La materia seca fue tamizada nuevamente hasta obtener polvo uniforme. El porcentaje de rendimiento obtenido fue de 6.5% y 7%, los cuales fueron menores al rango de 15 - 20% reportado por diversos estudios (ANACAFÉ, 2012). Estos porcentajes pueden variar según los componentes del suelo utilizado para cultivar el café, la época en la que se extrajo la muestra, cantidad de agua utilizada para desmucilaginar, entre otros factores (ver Tabla No. 8.3, Anexo 1 y Anexo 2).

Debido a la consistencia gelatinosa y viscosa del mucílago previo a la extracción, purificación y secado, se realizó una hidrólisis parcial a soluciones preparadas con mucílago de café. Previamente se realizó la hidrólisis parcial en medio ácido, sin embargo

el mucílago presentó mayor afinidad al hidróxido de sodio. Debido a esto, se realizaron hidrólisis parciales alcalinas en soluciones de mucílago al 0.05% y se neutralizaron con ácido clorhídrico. Como se puede observar en el gráfico No. 8.1 y en el anexo No. 5, la hidrólisis disminuyó drásticamente la viscosidad de las muestras.

Se realizó un análisis de varianza –ANDEVA- a las muestras sometidas a hidrólisis parcial alcalina (ver tabla No. 8.4 y anexo No. 7), en el cual se determinó que el valor F es menor al valor crítico, por lo que se concluye que no hay una variabilidad significativa entre las viscosidades de los hidrolizados. Por esto, y dado que el tiempo 0 no presentó propiedades gelificantes, se seleccionó como el agente viscosante en formulaciones de jarabe de acetaminofén. Además, la viscosidad de dicho tiempo fue de 59 cP (ver anexo No. 5), similar a la del propilenglicol (58 cP a 25°C), el cual es un agente viscosante ampliamente utilizado a nivel industrial.

Se preparó solución suficiente de mucílago de café a una concentración de 0.05% para formular 5 lotes de jarabe de acetaminofén de volumen ascendente, esto para determinar si este factor genera un impacto directamente proporcional a la viscosidad de dichos lotes. Se inició formulando un jarabe el cual estuviera conformado en un 40% por solución de mucílago de café, pero debido a que el acetaminofén es escasamente soluble en agua este no se incorporó. Sin embargo, al bajar dicha proporción a un 8% sobre la formulación total, el mucílago de café se incorporó exitosamente, formándose un jarabe uniforme con propiedades fisicoquímicas definidas y estables en cada lote (ver tabla No. 8.5 e imágenes No. 12 y 13 del anexo No. 11).

Se midió la viscosidad a una muestra de cada lote de jarabe de acetaminofén por triplicado (ver anexo No. 6), estableciendo que la viscosidad incrementó al formular lotes

de mayor volumen. Dichas mediciones variaron entre 113 a 167 cP, valores cercanos a 190 cP, la cual es una viscosidad de referencia popularmente utilizada en la formulación de jarabes (Vila, 2001).

En el gráfico No. 8.2 se muestra el cambio significativo en la viscosidad a partir de la formulación de 1.75 litros de jarabe, por lo que se debe disminuir la concentración de mucílago para mantener una viscosidad estable al formular lotes de jarabe de mayor volumen. Dicha información fue analizada por medio de análisis de varianza –ANDEVA- (ver tabla No. 8.4 y anexo No. 8), en el cual se obtuvo que el valor F es mayor al valor crítico, por lo que se concluye que sí hay relación entre el volumen de la formulación y la viscosidad del mismo, obteniendo mayor viscosidad al formular lotes de mayor volumen. Por lo mismo, la proporción de solución de mucílago utilizada en la formulación de jarabes dependerá del volumen del lote de producto final.

En el anexo No. 9 se detallan los costos de la investigación, el cual fue de Q 1,322.34. El proceso de mayor gasto fue el secado de la materia vegetal, para lo cual se utilizó un horno de vacío. Este ensayo se realizó en el Laboratorio de Investigación de Extractos Vegetales –LIXVE- de la Facultad de Ingeniería. Sin embargo, dicho horno es ampliamente utilizado en la industria, particularmente en la industria cafetalera, por lo que este proceso no tendría costo. El presupuesto invertido en los reactivos utilizados para la extracción del mucílago fue relativamente bajo y estos son frecuentemente adquiridos en la industria farmacéutica, cosmética y alimenticia. Una de las grandes ventajas es que la obtención pulpa, al ser un desecho, no tiene ningún costo.

En cuanto a los gastos de la formulación, la preparación de solución de mucílago mostró un costo bajo puesto que se obtienen propiedades viscosantes a una concentración al 0.05%, la cual es menor a las de otros agentes viscosantes utilizados en la industria farmacéutica, como la carboximetilcelulosa y la metilcelulosa, utilizadas a concentraciones de 1 a 20% (Sharapin, 2000); y al demostrar que se necesita disminuir la proporción de la solución en la formulaciones de jarabe de mayor volumen, bajarían aún más los costos. Debido a esto, se considera que el proceso para obtener el mucílago de café con el fin de utilizarlo como excipiente de productos farmacéuticos sí es viable a nivel industrial.

## 10. CONCLUSIONES

- El mucílago extraído de la pulpa de café es microbiológicamente aceptable según USP XXXVII.
- La concentración de mucílago de café que actúa como agente viscosante en lotes de jarabe de acetaminofén es de 0.05%.
- La solución de mucílago de café sin hidrolizar al 0.05% sí se incorpora en lotes de jarabe de acetaminofén.
- El volumen del jarabe de acetaminofén es un factor estadísticamente significativo en la variabilidad de la viscosidad, por lo que la proporción de solución de mucílago de café en formulaciones de jarabe debe disminuir al preparar lotes de volumen mayor para evitar cambios bruscos en la viscosidad.
- La extracción y uso de mucílago de café como agente viscosante es económicamente viable a nivel industrial.

## 11.RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio de estabilidad acelerada a un producto farmacéutico que contenga mucílago extraído de pulpa de café como excipiente.
  
- Determinar y evaluar el uso de mucílago de café como agente suspensor en formulaciones farmacéuticas.
  
- Determinar y evaluar el uso de mucílago de café como agente emulsificante en formulaciones farmacéuticas y cosméticas.
  
- Realizar ensayos *in vivo* utilizando mucílago extraído de la pulpa de café para determinar propiedades laxativas.

## 12.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asociación Nacional del Café -ANACAFÉ-. (2012). Beneficiado húmedo: mucílago. Guatemala: Centro de Investigaciones del café -CEDICAFE-. Recuperado de: [http://www.anacafe.org/glifos/index.php?title=BeneficiadoHumedo\\_Mucilago](http://www.anacafe.org/glifos/index.php?title=BeneficiadoHumedo_Mucilago)
- Aulton, M. (2004) Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Editorial Elsevier: España.
- Deogade, U., Deshmukh, V. & Sakarkar, D. (2012) Natural Gums and Mucilages's in NDDS: Applications and Recent approaches. 4(2). International Journal of PharmTech Research.
- Gennaro, A. (2003) Remington Farmacia. (20va. Edición) Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F. & Porrás, A. (2010) MediPharm. Tratado de Medicina Farmacéutica. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Instituto Salvadoreño de Investigaciones del Café -ISIC- (1983) Técnicas Modernas para el cultivo del Café. El Salvador: IICA.

- Kohli, D. & Shah, D. (2000) MANUAL DE FORMULACIONES DE PREPARACIONES FARMACÉUTICAS. (2da. Ed.) Nueva Delhi: Eastern Publishers.
- Malviya, R., Srivastava, P. & Kulkarni, G. (2011) Applications of Mucilages in Drug Delivery – A Review. Rev. Advances in Biological Research. 5(1). IDOSI Publications.
- Medinilla, B. & Velásquez, S. (2011) Manual de laboratorio de fotoquímica. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Morales, M. (2013) Síntesis de glucosa por hidrólisis ácida a partir de almidón de banano (*Musa paradisiaca* variedad cavendish) para uso farmacéutico. Tesis de Grado. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Pionteck, J. (2006) Handbook of Antistatics. Canadá: Publicaciones Chemtek.
- Ramírez, A. y Jaramillo, J. (2013) Proceso para la obtención de miel y/o harina de café a partir de la pulpa o cascara y el mucilago del grano de café. Recuperado de: <http://www.google.com/patents/WO2013088203A1?cl=es>
- Rodríguez, N. & Zambrano, D. (2010) Los Subproductos del café: fuente de energía renovable. Colombia: CENICAFÉ.

- Rosales, C., et. al. (2011) MANUAL DE LABORATORIO FARMACOBOTÁNICA I. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Biología. Departamento de Botánica, Recursos Naturales Renovables y Conservación.
  
- Samayoa, A., et. al. (2014) EXTRACCIÓN DE MUCILAGO, AZÚCARES, Y TANINOS DE LA PULPA DEL CAFÉ Y PRODUCCIÓN DE ÁCIDO ACÉTICO COMERCIAL A PARTIR DE LAS MIELES DEL CAFÉ. Tesis de grado. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.
  
- RTCA (2011) REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO RTCA 11.03.56:09. PRODUCTOS FARMACEUTICOS. PRODUCTOS NATURALES MEDICINALES PARA USO HUMANO. VERIFICACION DE LA CALIDAD. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines. Recuperado de: <http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/resoluciones-comieco>
  
- Sarasty, D. (2012) ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO DEL MUCÍLAGO RESIDUAL PRODUCTO DEL BENEFICIADERO DEL CAFÉ. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Universidad Industrial De Santander. Recuperado de: <http://repositorio.uis.edu.co/jspui/bitstream/123456789/7015/2/145122.pdf>
  
- Sharapin, N. (2000) Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Colombia: Convenio Andrés Bello

- Trujillo, S., Schmid, W., Lazos, R. & Galván, M. (s. f.) INCERTIDUMBRE EN LA CALIBRACIÓN DE VISCOSÍMETROS BROOKFIELD. Querétaro, México. Centro Nacional de Metrología. Laboratorio de Viscosidad.
  
- Trujillo, S., Schmidt, W., Lazos, R., Galván, M., (2002) Incertidumbre en la calibración de Viscosímetros Brookfield. Centro Nacional de Metrología. Laboratorio de Viscosidad. Querétaro, México. Recuperado de: <http://www.cenam.mx/fyv/publicaciones%5Cta-or001.pdf>.
  
- Vila, J. (2001) Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas. España: Editorial Síntesis.
  
- Wagner, R. (2001) Historia del café de Guatemala. Bogotá: Villegas Asociados.

## 13.ANEXOS

### Anexo no. 1 Certificado de Análisis Microbiológico de la muestra de mucílago de café



Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia  
Laboratorio de Análisis Físicoquímicos y Microbiológicos LAFYM  
Informe de Resultados de Análisis Microbiológico

No. de ingreso:	775	No. muestra	1 (una)
Empresa:	Sergio Váldez	Ingreso:	11/05/16
Nombre del producto:	MUCÍLAGO DE CAFÉ	Inicio de análisis:	11/05/16
Presentación:	Líquido	Reporte final:	17/05/16
Lote:	Sin número de lote		

Análisis	Resultado	Dimensional	Limites recomendados
Recuento Aeróbico en Placa	$3.0 \times 10^3$ UFC/g	UFC/g	$< 10^5$ UFC/g
Recuento de Mohos y Levaduras	$< 10$ UFC/g	UFC/g	$< 10^4$ UFC/g
Recuento de Enterobacterias	$< 10$ UFC/g	UFC/g	$< 10^4$ UFC/g
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Salmonella typhi</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
European			Pharmacopoeia

\* Metodología USP 37/Suplemento Dietérico

\* Prohibida la parcial o total reproducción por el cliente u otra persona, sin la debida autorización escrita por parte del laboratorio

LAFYM

\* Estos informe pertenecen muestra descrita, tal y laboratorio.

UFC/g

Unidades Formadoras de Colonia por gramo

única y exclusivamente a la como fue recibida en el

Nomenclatura utilizada:

CONCLUSIONES: La muestra recibida y analizada en el laboratorio, satisface los límites recomendados.

*Vera Paredes*  
Licda. Vera Paredes, QB.  
Analista



*Ana E. Rodas Garcia*  
Licda. Ana E. Rodas Garcia, QB.  
Jefatura LAFYM

Licda. Ana E. Rodas Garcia  
QUÍMICA BIÓLOGA  
COL. 2323

3ª. Calle 6-47 zona 1  
Teléfono: 22531319 Fax: 22205013  
lafymusac@intelnett.com

### Anexo No. 2 Resultados del 1er. Lote secado de mucílago de café

NO. MUESTRA	PESO INICIAL + TARA (G)	TARA (G)	PESO INICIAL (G)	PESO FINAL + TARA (G)	PESO FINAL (G)
1	11.4427	2.7335	8.7092	2.9176	0.1841
2	11.2849	2.7228	8.5621	3.3999	0.6771
3	11.4749	2.7323	8.7426	3.2689	0.5366
4	11.3802	2.7473	8.6329	3.2760	0.5287
5	12.7776	2.7246	10.0530	3.5146	0.7900
6	10.9773	2.7206	8.2567	3.2980	0.5774
7	11.3072	2.7380	8.5692	3.2982	0.5602
8	11.0587	2.7239	8.3348	3.2728	0.5489
9	10.6955	2.7302	7.9653	3.2173	0.4871
10	10.1935	2.7349	7.4586	3.1558	0.4209
11	10.5312	2.7418	7.7894	3.2405	0.4987
12	10.6696	2.7340	7.9356	3.3956	0.6616
13	14.9250	2.7388	12.1862	3.6296	0.8908
<b>PESO TOTAL INICIAL: 113.1956 g</b>			<b>PESO TOTAL DE MUESTRA EXTRAÍDA: 7.3621 g</b>	<b>% DE RENDIMIENTO: 6.5025%</b>	

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio Laboratorio de Investigación de Extractos Vegetales –LIEXVE-, Facultad de Ingeniería, Universidad de San Carlos de Guatemala.

### Anexo No. 3 Resultados del 2do Lote secado de mucílago de café

NO. MUESTRA	PESO INICIAL + TARA (G)	TARA (G)	PESO INICIAL (G)	PESO FINAL + TARA (G)	PESO FINAL (G)
1	11.8180	2.7290	9.0890	3.2110	0.4820
2	9.4015	2.7372	6.6643	3.1090	0.3718
3	9.5002	2.7370	6.7632	3.1034	0.3654
4	9.7420	2.7456	6.9964	3.1637	0.4181
5	9.5108	2.7198	6.7910	3.1058	0.3860
6	9.3745	2.7256	6.6489	3.1024	0.3768
7	8.6919	2.7214	5.9705	3.0941	0.3727
8	9.6980	2.7405	6.9575	3.1776	0.4371
9	9.3208	2.7204	6.6004	3.1212	0.4008
10	9.3736	2.7320	6.6416	3.1693	0.4373
11	10.4801	2.7271	7.7530	3.1646	0.4375
12	10.9854	2.7310	8.2544	3.1988	0.4678
13	9.3874	2.7274	6.6600	3.0866	0.3592
14	9.0732	2.7290	6.3442	3.1258	0.3976
15	8.8102	2.7372	6.0730	3.1508	0.4136
16	8.6834	2.7370	5.9464	3.1235	0.3865
17	8.9663	2.7456	6.2207	3.2032	0.4576
18	9.8087	2.7198	7.0889	3.2445	0.5247
19	10.4522	2.7256	7.7266	3.2642	0.5386
20	9.0312	2.7214	6.3098	3.2111	0.4897
21	10.2410	2.7405	7.5005	3.2736	0.5331
22	10.3618	2.7204	7.6414	3.2674	0.5470
23	10.4264	2.7320	7.6944	3.3160	0.5840
24	10.0702	2.7271	7.3431	3.2421	0.5150
25	9.5712	2.7310	6.8402	3.2481	0.5171
26	10.7458	2.7274	8.0184	3.3257	0.5983
27	9.7204	2.7290	6.9914	3.2842	0.5560
28	10.2154	2.7372	7.4782	3.3400	0.6028

29	9.9381	2.7370	7.2011	3.3426	0.6056
30	9.7120	2.7456	6.9664	3.3287	0.5831
31	9.5360	2.7198	6.8162	3.3016	0.5818
32	10.0408	2.7256	7.3152	3.2978	0.5722
33	12.4030	2.7214	9.6816	3.5053	0.7839
34	8.1927	2.7405	5.4522	3.1656	0.4251
35	9.1964	2.7204	6.4760	3.2764	0.5560
36	9.4886	2.7320	6.7566	3.2728	0.5408
37	9.1183	2.7271	6.3912	3.2180	0.4909
38	8.1589	2.7310	5.4279	3.1538	0.4228
39	10.8557	2.7274	8.1283	3.3874	0.6566
40	5.8654	2.4927	3.3727	2.7066	0.2139

<b>PESO TOTAL INICIAL: 276.9928 G</b>	<b>PESO TOTAL DE MUESTRA EXTRAÍDA: 19.4068 g</b>	<b>% DE RENDIMIENTO : 7.0062%</b>
---------------------------------------	--	-----------------------------------

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio Laboratorio de Investigación de Extractos Vegetales –LIEXVE-, Facultad de Ingeniería, Universidad de San Carlos de Guatemala.

#### Anexo No. 4 Cálculos para calibración de Viscosímetro Brookfield

Se utilizó silicona al 100% como estándar para calcular el factor de corrección de la viscosidad de las agujas LV 1 y LV 2. Se midió la viscosidad por triplicado y se utilizó como viscosidad real la viscosidad reportada por el proveedor en el certificado de dicho compuesto. El dato reportado a 25°C fue de 48.77 cP.

Tabla No.1 Lecturas del estándar

No. Aguja	Viscosidad aparente			Media	Viscosidad corregida
	1ra. Medición	2da. Medición	3ra. Medición		
<b>LV 1</b>	24 cP	24 cP	24 cP	24 cP	48 cP
<b>LV 2</b>	4 cP	4 cP	4 cP	4 cP	40 cP

FUENTE: Datos experimentales

*Factor de corrección:*  $\frac{NR}{LR}$  (viscosidad real)  
 $LR$  (Lectura del viscosímetro)

No. Aguja	Factor de corrección
<b>LV 1</b>	1.01604
<b>LV 2</b>	1.21925

FUENTE: Datos experimentales

Todas las mediciones realizadas con el Viscosímetro Brookfield deben multiplicarse por el factor de corrección correspondiente a la aguja utilizada, esto para corregir el error de desviación del instrumento.

**Anexo No. 5 Viscosidad de extractos de mucílago de café sometidos a distintos tiempos de hidrólisis alcalina**

Tiempo de hidrólisis (min)	Viscosidad (cP)			Promedio (cP)	Desviación estándar
	1ra. Lectura	2da. Lectura	3ra. Lectura		
0	58	58	61	59	1.7321
5	30	33	30	31	1.7321
10	12	15	12	13	1.7321
15	12	12	12	12	0
20	9	9	9	9	0
25	3	6	3	4	1.7321
30	3	1	3	2.3333	1.1547

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Industrial, edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

**Anexo No. 6 Viscosidad de distintos lotes de jarabe de acetaminofén utilizando mucílago de café como agente viscosante**

Volumen de lote de jarabe (L)	Viscosidad (cP)			Promedio (cP)	Desviación estándar
	1ra. Lectura	2da. Lectura	3ra. Lectura		
1	91.44	121.93	128.02	113.80	19.60
1.25	91.44	121.93	146.31	119.89	27.49
1.5	121.93	91.44	158.50	123.96	33.58
1.75	91.44	173.74	164.60	143.26	45.11
2	207.27	91.44	204.22	167.65	66.01

Fuente: datos experimentales obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Industrial, edificio T-12, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

### Anexo No. 7 Análisis de varianza en soluciones de mucílago de café sometidas a hidrólisis alcalina

Análisis de varianza de un factor en soluciones hidrolizadas de mucílago de café

#### RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	7	105	15	116.666667
Columna 2	7	130.3333333	18.61904762	405.126984

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	45.84126984	1	45.84126984	0.17570651	0.68249512	4.74722535
Dentro de los grupos	3130.761905	12	260.8968254			
Total	3176.603175	13				

### Anexo No. 8 Análisis de varianza en lotes de jarabe de acetaminofén utilizando mucílago de café como agente viscosante

Análisis de varianza de un factor en lotes de jarabe de acetaminofén con mucílago de café como agente viscosante

#### RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	5	7.5	1.5	0.15625
Columna 2	5	668.5554167	133.7110833	481.380454

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	43699.42639	1	43699.42639	181.499878	8.8359E-07	5.317655072
Dentro de los grupos	1926.146815	8	240.7683518			
Total	45625.57321	9				

**Anexo No. 9 Costos finales del proceso de extracción, purificación y análisis microbiológico del mucílago de café y la formulación de lotes de jarabe de acetaminofén incorporando mucílago de café como excipiente**

<b>REACTIVOS</b>		
<b>REACTIVO</b>		<b>Precio</b>
ALCOHOL ETÍLICO AL 70%	Q	36.50
ACETONA GRADO REACTIVO	Q	220.00
HIDRÓXIDO DE SODIO	Q	7.00
ÁCIDO CLORHÍDRICO	Q	36.50
<b>SUBTOTAL</b>	Q	<b>300.00</b>
<b>FORMULACIÓN DE 7.5 L DE JARABE DE ACETAMINOFÉN</b>		
<b>MATERIA PRIMA</b>		<b>Precio</b>
ACETAMINOFEN	Q	30.00
PROPILENGLICOL	Q	87.00
SACARINA	Q	4.50
SACAROSA	Q	26.20
GLICERINA	Q	48.75
ERITROSINA	Q	27.54
SABORIZANTE DE VAINILLA	Q	3.70
SABORIZANTE DE CEREZA	Q	3.52
SABORIZANTE DE FRAMBUESA	Q	2.68
AGUA DESTILADA	Q	20.00
<b>SUBTOTAL</b>	Q	<b>253.89</b>
<b>PROCEDIMIENTOS</b>		
SECADO EN HORNO AL VACÍO DE 400 G DE MUCÍLAGO	Q	506.25
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE MUCÍLAGO	Q	125.00
<b>SUBTOTAL</b>	Q	<b>631.25</b>
<b>MATERIALES VARIOS</b>		
<b>MATERIAL</b>		<b>Precio</b>
TUBOS FALCON	Q	75.00
PAPEL FILTRO	Q	7.20
GUANTES DE NITRILO	Q	55.00
<b>SUBTOTAL</b>	Q	<b>137.20</b>
<b>TOTAL</b>	Q	<b>1,322.34</b>

### Anexo No. 10 Descripción botánica del café

- **Familia:** Rubiaceae
- **Nombre científico:** *Coffea arabica* L.
- **Etimología:** el nombre del género *Coffea* proviene de *Kaffa*, zona de la alta Etiopía, de la cual se cree es originaria esta planta.
- **Nombres comunes en algunos países o idiomas:** *kaffebaum* (alemán); café, cafeto (España); *arabica coffee* (inglés).
- **Origen y otros aspectos:** originario de Abisinia, Etiopía y África. Se cultiva en muchos países tropicales, principalmente en Suramérica. Gracias a su agradable aroma y sabor, se consume en forma masiva como bebida estimulante.
- **Descripción botánica:** arbusto leñoso, hasta de 7 m de altura. Tallo delgado y recto. Hojas perennes, opuestas, lanceoladas. Flores sésiles, infundibuliformes, blancas, fragantes, reunidas en racimos axilares. Fruto globoso, semillas ovaladas, cóncavas de un lado con un surco longitudinal en el centro.
- **Composición química:** cafeína (1 a 1,3%), teofilina, teobromina, trigonellina, ácido cafeico, ácido ferúlico, atractilósidos, diterpenos, adenina, guaiacol, taninos, ácido clorogénico, grasas, azúcares, pentosanos y otras sustancias.
- **Droga (parte) aprobada por la Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos de Invima:** frutos (*fructus coffeae*).
- **Formas de uso recomendadas:** entre las formas de preparación del café en medicina tradicional se encuentran la decocción del grano crudo (semilla sin tostar), el jarabe, la tintura, el polvo y varias preparaciones farmacológicas.
- **Usos en medicina tradicional:** es tomado como bebida estimulante para facilitar el trabajo mental, vigorizar y activar el sistema nervioso. Se usa como diurético, tónico, febrífugo, vasodilatador, digestivo, antidiarreico, antinarcótico, antiemético,



astringente, tónico de las encías. También se dice que disminuye la somnolencia producida por la fiebre tifoidea.

La infusión concentrada de café tostado y molido se usa para combatir la somnolencia, la hemorragia cerebral, para detener la diarrea y aliviar personas con gota, fiebre y debilitamiento del músculo cardíaco, disminuir la necesidad de alimento, etc. Tomado con limón se usa para evitar la jaqueca, y para tonificar y estimular el corazón en caso de parálisis cardíaca.

La decocción de las semillas tostadas con sal se emplea como antictérico, estimulante y broncodilatador. La decocción de la semilla sin tostar se utiliza como antidiabético, antipalúdico, febrífugo y antirreumático. El café carbonizado y pulverizado, en dosis de una cucharadita por día, se usa para curar la apendicitis.

La decocción de la hoja se usa como vulnerario y antiasmático. La infusión de tres hojas y cinco frutos verdes, tomada en ayunas, se usa contra el paludismo. La tintura de café se utiliza contra dolor de cabeza, jaqueca, dolor de la cara, dolor de muelas, trastornos nerviosos, somnolencia, excitación violenta, excitación nerviosa, neuralgias, tirantez de los músculos, cara enrojecida, pulso alterado, desmayos y zumbido de oídos.

- **Usos medicinales aprobados por la Comisión de Productos Farmacéuticos del Invima:** estimulante y vasodilatador.
- **Posología:** para uso interno, una cucharada de granos molidos en 250 mL de agua, tres veces al día.
- **Propiedades de los componentes químicos del café:** la cafeína aumenta el efecto del paracetamol y de la aspirina y produce una sensación de bienestar. La trigonelina actúa en el tratamiento de las enfermedades hepáticas. El ácido benzoico es antiséptico, expectorante, analgésico, antitérmico y antiinflamatorio, propiedad en la

que presenta una actividad similar a los salicilatos. El ácido ferúlico es analgésico, antiagregante plaquetario, antidismenorreico y antiespasmódico. El salicilato de metilo es analgésico, antitérmico y antiinflamatorio. El ácido caféico es antiséptico. El quercetol o quercetina es antihemorrágico y antiagregante plaquetario.

Como antiagregante plaquetario inhibe al metabolismo del ácido araquidónico y estimula la secreción de prostacinas las cuales son los más potentes antiagregantes secretados por el endotelio vascular, estimulan la adenilciclasa e incrementan los niveles de AMPc; se produce así una actividad antiagregante plaquetaria, pero al mismo tiempo es tóxica. Muestra actividad cronotropa, antiarrítmica y antiviral. Es antiinflamatorio, antialérgico, antiherpético, antioxidante, protector capilar, hipotensor, relajante del músculo liso y antidiarreico. El ácido clorogénico es estimulante, expectorante, diurético, colerético, antihepatotóxico. La cafeína, la teofilina y la teobromina son relajantes del músculo liso bronquial y resultan beneficiosas en la evolución de las neumopatías, asma bronquial y tos. La cafeína es un estimulante del SNC, a nivel psíquico y neuromuscular. Las sales potásicas le confieren una acción diurética, reforzada por los ácidos clorogénicos, responsables de su actividad colerética y expectorante. Aumenta la motilidad gástrica y el peristaltismo intestinal. En aplicación tópica es lipolítico.

- **Recomendaciones:** el café se utiliza principalmente como infusión en la preparación de bebidas excitantes. El café soluble comercial no reemplaza las semillas tostadas y molidas de café en las preparaciones terapéuticas a causa de los aditivos que contiene.
- **Advertencias y contraindicaciones:** cardiopatía y úlcera péptica. Puede provocar alergia a la cafeína o a otras xantinas, no está indicado en pacientes con alteraciones cardiovasculares graves, arritmia, úlcera gastroduodenal, epilepsia, insomnio, embarazo, lactancia y niños menores de 12 años. No se recomienda la cafeína durante el primer trimestre de embarazo puesto que aumenta el riesgo de aborto espontáneo. No se debe asociar a drogas vegetales con efectos tranquilizantes ni otras

estimulantes. El etinilestradiol y el mestranol pueden potenciar el efecto de la cafeína. La cimetidina potencia el efecto y la toxicidad de la cafeína. Los efectos adversos de la cafeína son, en general, leves y transitorios, aunque frecuentes. Puede producir insomnio y nerviosismo, si bien las diferencias en las reacciones individuales pueden ser notables. Respecto al café, diversos estudios clínicos sugieren un efecto hipertensor ligero, un aumento en los niveles de colesterol total y colesterol LDL y la no correlación con el aumento de riesgos cancerígenos y coronarios. Produce hábito. La quercetina libre, según su concentración, presenta actividad mutagénica; sin embargo, no existen pruebas que justifiquen las suposiciones de la relación entre el consumo de café y la aparición de cáncer de páncreas, mamas, riñón y tracto urinario bajo, ni con otras afecciones tales como enfermedad fibroquística benigna y cardiopatía isquémica. Algunas personas experimentan tensión, ansiedad, temblor y disforia después del consumo de 400 mg de cafeína. El consumo de café está contraindicado en pacientes que padecen de gastritis crónica, úlcera péptica gastroduodenal, hipertiroidismo, problemas hepáticos, reumáticos, artríticos y nerviosos. Las preparaciones caseras deben consumirse recién elaboradas.

- **Toxicidad:** la dosis letal es de 150 – 200 mg de cafeína/kg de peso (aproximadamente 75 tazas de café). Los primeros signos de envenenamiento son vómito y espasmos abdominales. El tratamiento se inicia induciendo el vómito o lavado gástrico. Dosis altas pueden producir rigidez, espasmos arrítmicos de diferentes grupos de músculos, opistotomos y arritmia cardíaca.

Fuente: Fonnegra, R. & Jiménez, S. (2007) PLANTAS MEDICINALES APROBADAS EN COLOMBIA. (2da Ed.) Colombia: Editorial Universitaria de Antioquía.

Arango, M. (2006) Plantas Medicinales: botánica de interés médico. Colombia: [s.n.].

### Anexo No. 11 Fotografías del proceso

**Imagen No. 1: café utilizado para extraer mucílago**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 2: desmucilagador mecánico**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 3: mucílago recolectado**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 4: mucílago centrifugado**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 5: prueba de identificación de**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 6: calentamiento de mucílago**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 7: filtración al vacío de mucílago**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 7: precipitación de mucílago**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 8: secado de mucílago**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 9: mucílago tamizado**



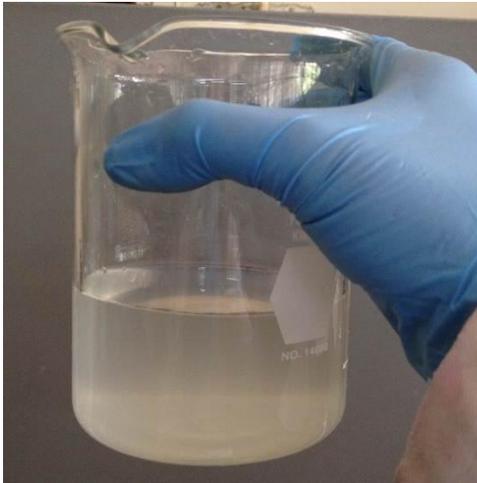
*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 10: hidrólisis parcial del**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 11: solución de mucílago para la formulación**



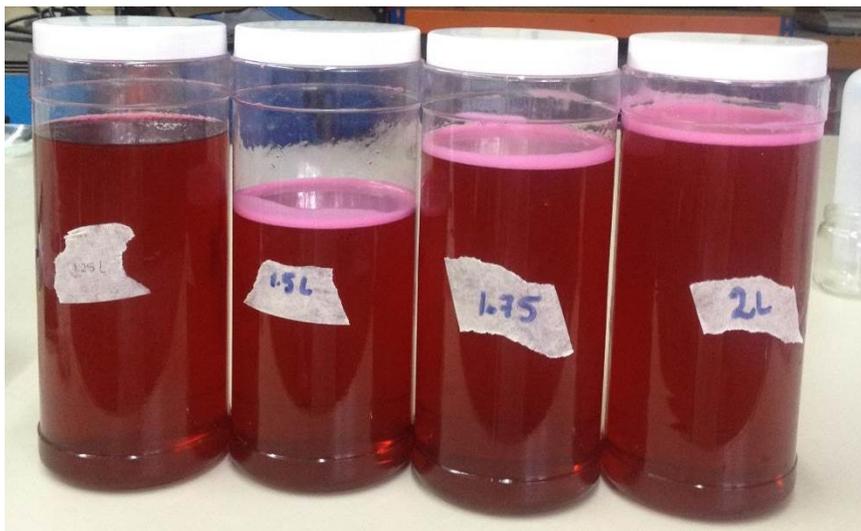
*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 12: formulación de jarabe de acetaminofén**



*Fuente: datos experimentales*

**Imagen No. 13: lotes terminados de jarabe de acetaminofén**



*Fuente: datos experimentales*

