

Evaluación de la estabilidad fisicoquímica de cápsulas de gelatina dura con microencapsulados de licopenos

Evaluation of the physicochemical stability of hard gelatin capsules containing lycopene microencapsulates

Danae Fernández Rivero¹; Shirley Nicole Bautista Gavilanes¹; Nelly del Pilar Pazmiño Miranda¹; Orestes Darío López Hernández¹; Antonio Iraizoz Colarte²

ABSTRACT

The shelf-life stability study was conducted on three batches of hard gelatin capsules containing lycopene microencapsulates as the Active Pharmaceutical Ingredient (API). The objective of this research was to confirm that the API maintained its effectiveness and to verify the absence of undesirable physical or chemical changes, such as discoloration or impurity formation. This study enabled the determination of the stability period of the pharmaceutical form, providing crucial information to establish optimal storage conditions. The physicochemical stability was evaluated during storage at a temperature of $20 \pm 5^\circ\text{C}$ in amber glass bottles. The tests conducted included lycopene concentration, visual inspection, weight, and disintegration time, with sampling intervals at 0, 3, 6, 9, and 12 months, following the guidelines outlined in ICH Q1A. Based on the lycopene concentration results over time, the stability period was determined. The antioxidant activity of the capsules was assessed at the end of the study using the DPPH method. The capsules maintained their physical integrity, showing no signs of adhesion, cracking, swelling, or discoloration. The weight variation remained within the acceptable range of 90–110%, and the disintegration time was under 45 minutes. The stability period ranged from 12,53 to 14,24 months across the batches analyzed. The results indicate that the capsules retain their physical and chemical characteristics for 12 months, meeting the acceptance criteria established for solid oral pharmaceutical forms.

Keywords: stability study, hard gelatin capsules, shelf life

RESUMEN

El estudio de estabilidad en vida de estante se realizó en tres lotes de cápsulas de gelatina dura que contienen microencapsulados de licopeno como Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA). El objetivo de esta investigación fue confirmar que el IFA mantuviera su efectividad y verificar la ausencia de cambios físicos o químicos indeseados, tales como decoloración o formación de impurezas. Este estudio permitió determinar el tiempo de estabilidad de la forma farmacéutica, información importante para establecer las condiciones óptimas de almacenamiento. Se procedió a evaluar la estabilidad fisicoquímica durante el almacenamiento a la temperatura de $20 \pm 5^\circ\text{C}$ en frascos de vidrio color ámbar. Los ensayos realizados fueron: concentración de licopenos, inspección visual, peso y tiempo de desintegración utilizando una frecuencia de muestreo de 0, 3, 6, 9 y 12 meses de acuerdo con lo que se indica en la ICH Q1A. A partir de los resultados obtenidos de la concentración de licopenos en el tiempo se determinó el tiempo de estabilidad. La actividad antioxidante de las cápsulas fue comprobada al final del estudio por el método de DPPH. Las cápsulas mantuvieron su integridad física, sin presentar adherencias, grietas, hinchazón o cambios de coloración. La variación de la masa se mantuvo dentro del rango aceptable del 90 al 110%, el tiempo de desintegración permaneció menor a 45 minutos. El tiempo de estabilidad varió desde 12,53 a 14,24 meses en los lotes analizados. Los resultados obtenidos indican que las cápsulas mantienen sus características físicas y químicas durante 12 meses, cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos para formas farmacéuticas sólidas orales.

Palabras clave: estudio de estabilidad, cápsulas de gelatina dura, período de validez.



1. INTRODUCCIÓN

La agroindustria genera un elevado contenido de residuos que, si no se manejan adecuadamente, pueden convertirse en un problema ambiental significativo. Sin embargo, estos residuos poseen un elevado potencial para ser transformados en productos de alto valor agregado. Un ejemplo notable es el tomate de árbol (*Solanum betaceum*), una fruta originaria de los Andes sudamericanos, que, tras su procesamiento, deja un volumen considerable de residuos. Estos remanentes, en lugar de ser desechados, pueden ser aprovechados para extraer compuestos bioactivos valiosos, como los licopenos, reconocidos por sus propiedades antioxidantes, cardioprotectoras, neuroprotectoras y antihipertensivas (Khan et al., 2021).

La extracción del licopeno no solo contribuye a la reducción de desechos, sino que maximiza el uso de los recursos naturales sin necesidad de cultivar nuevas plantas exclusivamente para la obtención de licopeno.

Para mejorar la estabilidad y la biodisponibilidad del licopeno extraído, se recurre a la técnica de microencapsulación. Este proceso implica la inclusión del licopeno en una matriz polimérica, formando microcápsulas que protegen el compuesto de factores externos como: la luz, el oxígeno y la temperatura. La microencapsulación no solo prolonga la vida útil del licopeno, sino que también facilita su incorporación en diversos productos alimenticios y farmacéuticos (Martínez, 2015).

Las formas farmacéutica sólidas específicamente las cápsulas duras contienen sólidos generalmente en su interior, estos pueden ser: pellets, granulados o microcápsulas. Las cápsulas tienen como ventaja la alta biodisponibilidad ya que se disuelven y se digiere rápidamente debido a la cubierta de gelatina, además de protección del principio activo de las condiciones ambientales (Lozano et al., 2012).

Uno de los mayores desafíos en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas es que posean una buena estabilidad integral. Los estudios de estabilidad son fundamentales para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos a lo largo del tiempo. Estos estudios evalúan cómo las propiedades de un principio activo varían bajo la influencia de diversos factores ambientales, como: la temperatura, la humedad y la luz (ICH Topic Q 1 A, 2003).

Este enfoque no solo promueve la sostenibilidad ambiental al valorizar los residuos, sino que también ofrece una alternativa innovadora para la industria de alimentos y de suplementos nutricionales. La transformación de residuos en recursos valiosos no solo tiene un impacto positivo en el medio ambiente, sino que también abre nuevas oportunidades en el mercado de productos naturales y sostenibles.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la estabilidad fisicoquímica de las cápsulas de gelatina que contienen microencapsulados de licopenos obtenidos a partir de residuos agroindustriales del tomate de árbol (*Solanum betaceum*) durante su almacenamiento.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se elaboraron cápsulas de gelatina utilizando microencapsulados de licopenos como principio activo obtenido por Miranda et al. (2023), a las mismas se le realizó un estudio de estabilidad en vida de estante según lo establecido en la ICH Topic Q 1 A, (2003). El objetivo del estudio de estabilidad fue confirmar que el ingrediente activo mantenga su efectividad, así como verificar que no ocurran cambios físicos o químicos indeseados en las cápsulas. A partir de los resultados obtenidos en la caracterización se puede obtener el tiempo de estabilidad, el cual es importante para conocer las condiciones en las que se deben almacenar las cápsulas.

Para la realización del estudio de estabilidad se adicionaron 50 cápsulas provenientes de los lotes L-2023001, L-2023002 y L-2023003 en frascos de vidrio ámbar de borosilicato redondo (5,5 cm de ancho y altura 5,2 cm), con tapa negra plástica de propileno, con forro interior, a la temperatura de $20 \pm 5^\circ\text{C}$ y humedad residual de $65 \pm 5 \%$. Los ensayos realizados fueron: concentración de licopenos, inspección visual, ensayo de peso y tiempo de desintegración utilizando una frecuencia de muestreo de 0, 3, 6, 9 y 12 meses. Este frasco fue seleccionado por su bajo costo, además de proteger de la luz, el borosilicato tiene más resistencia química que el vidrio común. La tapa de polipropileno con forro interior proporciona un cierre hermético, protegiendo las cápsulas de la humedad y el aire.

A partir de los resultados obtenidos de la concentración de licopenos en el tiempo, se determinó: la constante de velocidad de degradación (k), el tiempo de vida media ($t_{1/2}$) y el tiempo de estabilidad ($t_{10\%}$) (Paul et al., 2023).

2.1 Ensayos realizados en el estudio de estabilidad

2.1.1 Inspección visual

La inspección visual es fundamental para garantizar la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos, tiene como objetivo ayudar a detectar problemas en el sellado de las cápsulas, así como roturas, grietas o deformaciones, que son indicativos de inestabilidad en la forma farmacéutica. Los cambios en la apariencia física o en la consistencia, incluyen el endurecimiento o ablandamiento, agrietamiento, hinchazón, moteado o decoloración en la cubierta (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, 2019).

2.1.2 Determinación del peso de las cápsulas

El control del peso en las cápsulas es un aspecto crítico ya que garantiza que cada cápsula contenga la cantidad correcta de principio activo y ayuda a mantener la consistencia entre todas las cápsulas de un lote. En este ensayo se pesaron individualmente 20 cápsulas de cada lote seleccionadas al azar y se determinó el peso promedio. El peso individual de cada cápsula debe estar entre el 90% y el 110% del peso promedio. Si más de 2 cápsulas, pero no más de 6 cápsulas se apartan del promedio en un 10 al 25%, se determinará el peso individual de 40 cápsulas adicionales y el contenido promedio de las 60 cápsulas (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, 2019).

2.1.3 Determinación del tiempo de desintegración

La determinación del tiempo de desintegración en las cápsulas es un aspecto importante en el control de calidad ya que influye directamente en la velocidad a la que la cápsula se libera en el organismo. Para el tiempo de desintegración de las cápsulas de gelatina dura, se emplearon 18 cápsulas en soluciones amortiguadoras de acetato 0,05 mol/l (1,66 ml de ácido acético glacial y 2,99 g de acetato de sodio trihidratado, para la obtención de 1000 ml de una solución) con un pH de $4,50 \pm 0,05$ a 37 °C. Después de 45 minutos deben permanecer desintegradas todas las cápsulas, si 1 o 2 cápsulas no se desintegran completamente, se realiza nuevamente la prueba con 12 cápsulas adicionales, donde de un total de 18 cápsulas analizadas, 16 deben desintegrarse completamente (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, 2019).

2.1.4 Determinación del contenido de licopenos

Se determinó la concentración de licopenos a 10 cápsulas seleccionadas al azar de cada lote,

estas se abrieron, se pesó el contenido y se adicionó agua destilada en una proporción 1/10 durante 10 minutos hasta obtener una disolución. Utilizando un espectrómetro (Fisher Scientific, Finlandia), se determinó la absorbancia (A) a una longitud de onda de 472 nm utilizando etanol como blanco. Se calculó la concentración de licopenos (C, mg/mL) utilizando un valor de absortividad del etanol de 3450 (E) (Ecuación 1) (Strati y Oreopoulou, 2011).

$$C = \frac{A \cdot 10^4}{E} \quad (1)$$

2.1.5 Determinación de la actividad antioxidante

Se utilizó el método DPPH siguiendo la metodología de Bobo et al. (2015), para la determinación de la actividad antioxidante de las cápsulas al final del estudio de estabilidad. Este es un método químico que se basa en la capacidad de los antioxidantes para neutralizar el radical libre estable DPPH. Se procedió a la determinación de la actividad antioxidante a la disolución obtenida de la cápsula como se indica en el epígrafe 2.1.4. En una placa de 96 pocillos se colocó 20 µl de la muestra o de la solución estándar, con 180 µl del reactivo DPPH (Sigma-Aldrich, USA) disuelto en metanol-agua en una proporción (80:20) a una concentración de 150 µmol/l y se agitó por 60 segundos. Se incubó la placa por 40 minutos en ausencia de la luz a temperatura ambiente, posteriormente se determinó la absorbancia a 515 nm a la temperatura de 25 °C en el espectrofotómetro (Fisher Scientific, Finlandia).

La capacidad antioxidante se calculó como el porcentaje de inhibición del radical DPPH utilizando la ecuación 2, a partir de los valores de absorbancia obtenida de la muestra (Abs muestra) y el control (Abs control), con la previa elaboración de una curva estándar de Trolox (50-500 umol/l) (Bobo et al., 2015).

$$\% \text{ inhibición de DPPH} = \left[1 - \left(\frac{\text{Abs muestra} - \text{Abs control}}{\text{Abs control}} \right) \right] * 100 \quad (2)$$

2.1.6 Análisis de datos

Los datos fueron analizados mediante Minitab 18 Statistical Software (Pensilvania, Estados Unidos) para el cálculo de la media y la desviación estándar de los resultados obtenidos en cada ensayo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el tiempo del estudio de estabilidad en la inspección visual no existieron cambios en

las características físicas de las cápsulas, se mantuvieron sin adherencias entre ellas, sin grietas, ni cambio de coloración (Figura 1).



Figura 1

Observación de las cápsulas durante la inspección visual al final del estudio de estabilidad

La variación de la masa en cada cápsula estuvo entre el 90% -110% (360-440 mg) de la masa promedio determinada al inicio del estudio (Tabla 1) lo que corresponde con lo que indica Lozano et al. (2012). Además, el tiempo de desintegración cumplió con el límite de aceptación establecido (<45 minutos) y el contenido de licopenos se mantuvo entre 0,0315 – 0,0385 mg/cápsula excepto en el L-2023001 y L-2023002 en el tiempo 12 meses ($0,0310 \pm 0,014$ y $0,0314 \pm 0,005$ mg/cápsula).

Tabla 1

Valores obtenidos del tiempo de desintegración, masa promedio y contenido de licopenos en las cápsulas durante el estudio de estabilidad

Lote	Tiempo (meses)	Tiempo de desintegración (minutos)	Masa promedio (mg)	Contenido de licopeno (mg/cápsula)
L-2023001	0	$9,1 \pm 0,14$	$413,08 \pm 0,20$	$0,0335 \pm 0,012$
	3	$10,5 \pm 0,12$	$425,16 \pm 0,16$	$0,0323 \pm 0,011$
	6	$10,3 \pm 0,07$	$435,45 \pm 0,11$	$0,0321 \pm 0,013$
	9	$10,7 \pm 0,05$	$427,66 \pm 0,18$	$0,0319 \pm 0,010$
	12	$12,3 \pm 0,10$	$431,18 \pm 0,09$	$0,0310 \pm 0,014$
L-2023002	0	$9,1 \pm 0,14$	$411,34 \pm 0,17$	$0,0340 \pm 0,005$
	3	$10,5 \pm 0,12$	$422,94 \pm 0,15$	$0,0330 \pm 0,006$
	6	$10,3 \pm 0,07$	$435,03 \pm 0,15$	$0,0328 \pm 0,004$
	9	$10,7 \pm 0,05$	$430,66 \pm 0,17$	$0,0325 \pm 0,002$
	12	$12,3 \pm 0,10$	$429,98 \pm 0,08$	$0,0314 \pm 0,005$

L-2023003	0	9,1 ± 0,14	408,69 ± 0,16	0,0383 ± 0,003
	3	10,5 ± 0,12	416,00 ± 0,16	0,0375 ± 0,004
	6	10,3 ± 0,07	423,12 ± 0,15	0,0367 ± 0,004
	9	10,7 ± 0,05	428,60 ± 0,17	0,0363 ± 0,003
	12	12,3 ± 0,10	433,32 ± 0,07	0,0354 ± 0,010

La Tabla 2 muestra un resumen de los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad de las cápsulas. Uno de los parámetros que se ha evaluado es la velocidad de reacción (k), que indica la rapidez con la que el licopeno se degrada a lo largo del tiempo. Un valor bajo de k indica una menor velocidad de degradación, por lo tanto, una mayor estabilidad. El tiempo de vida media representa el tiempo necesario para que la concentración del licopeno se reduzca a la mitad de su valor inicial, un valor elevado indica una mayor estabilidad. Adicionalmente el tiempo de estabilidad es una estimación del tiempo en el que se espera que el producto conserve al menos el 90% de su concentración inicial (Lozano et al., 2012).

Tabla 2

Resultados obtenidos en el estudio de estabilidad de las cápsulas para la velocidad de reacción, tiempo de vida media y tiempo de estabilidad

Lote	Velocidad de reacción k (mes ⁻¹) n=1	Tiempo de vida media (días) t _{1/2} = ln2/k	Tiempo de estabilidad (mes) t _{10%} = 0,104/k
L-2023001	0,0073	94,52	14,24
L-2023002	0,0076	90,79	13,68
L-2023003	0,0083	83,13	12,53

Los tres lotes mostraron valores relativamente cercanos para la velocidad de reacción (k), el tiempo de vida media (t_{1/2}), y el tiempo de estabilidad (t_{10%}) lo que sugiere una buena reproducibilidad en el proceso de fabricación y una estabilidad similar entre los lotes ya que estos proceden de procesos de elaboración que se realizaron en iguales condiciones. El tiempo de vida media osciló entre 83,13 y 94,52 días, lo que representa que el producto mantiene el 50% de la concentración inicial de licopenos durante este período de tiempo. Adicionalmente el tiempo de estabilidad varió desde 12,53 a 14,24 meses, sugiriendo que el producto conserva más del 90% de la concentración inicial de licopeno durante este período.

La concentración equivalente de Trolox de las cápsulas al final del estudio de estabilidad se muestra en la Tabla 3, estos valores fueron obtenidos a partir de la ecuación de la recta obtenida en la curva estándar ($y = 0,1801x + 14,238$; $R^2 = 0,9909$), estos resultados sugieren que todas las cápsulas presentan actividad antioxidante al final del estudio de estabilidad. El cálculo de la concentración equivalente de Trolox por gramo de muestra se realizó considerando que se determinó la actividad antioxidante a una muestra de 10 mg de microencapsulados de licopenos disueltos en 10 mL de agua destilada.

Tabla 3

Resultados obtenidos en el ensayo de DPPH

Lotes	% Inhibición DPPH	C(Trolox) $\mu\text{mol/g}$
L-2023001	34,5	112,46 \pm 0,56
L-2023002	34,6	113,07 \pm 0,80
L-2023003	34,3	111,44 \pm 0,42

4. DISCUSIÓN

El tiempo de desintegración y la masa de las cápsulas puede variar a medida que aumenta el tiempo de almacenamiento. Con el tiempo, las cápsulas de gelatina pueden volverse más duras y menos solubles, lo que puede aumentar el tiempo que tardan en desintegrarse en el organismo. Además, las cápsulas pueden absorber agua, lo que puede aumentar su masa, resultando que las cápsulas se vuelvan pegajosas y más propensas a aglutinarse (Mudric et al., 2021). En este estudio las cápsulas no se mostraron pegajosas, por lo que la humedad del ambiente no las afectó, el peso y el tiempo de desintegración cumplieron con los criterios de aceptación (Tabla 1). Resultados similares se han obtenido por Esmaeili et al. (2020) al comprobar la estabilidad de las cápsulas de gelatina dura con extracto de plantas como principio activo.

Que las cápsulas presenten actividad antioxidante es importante para la efectividad del producto, estos resultados respaldan lo mencionado anteriormente en cuanto la estabilidad fisicoquímica de las cápsulas, además se relacionan con los valores obtenidos previamente para el microencapsulado de licopenos obtenido por Miranda et al. (2023), donde los valores estuvieron entre 123,52 a 192,50 $\mu\text{mol/g}$ equivalentes de Trolox. Los resultados se expresaron en equivalentes de Trolox, un análogo de la vitamina E, utilizado como antioxidante de

referencia (Valderrama y García, 2019).

Dado que los valores de actividad antioxidante se midieron al final del estudio de estabilidad, es importante destacar que todos los lotes presentaron actividad biológica, lo que sugiere que las cápsulas conservaron sus propiedades antioxidantes durante el período de estudio.

En conclusión, la evaluación de estabilidad de la forma farmacéutica elaborada demostró resultados satisfactorios. Las cápsulas mostraron un tiempo de vida útil estimado de 12 meses cuando se almacenaron a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ y $65 \pm 5\%$ de humedad relativa, en frascos de vidrio ámbar de borosilicato con tapa de polipropileno y forro interior. Durante este período, las cápsulas mantuvieron su integridad física, sin presentar adherencias, grietas, hinchazón o cambios de coloración. La variación de masa se mantuvo dentro del rango aceptable de 90-110% (360-440 mg) respecto a la masa promedio, cumpliendo con las especificaciones establecidas. El tiempo de desintegración permaneció por debajo del límite de aceptación de 45 minutos a lo largo del estudio, asegurando una liberación adecuada del principio activo. Estos resultados indican que la formulación desarrollada mantiene sus características físicas y químicas esenciales durante el período de estudio, cumpliendo con los criterios de estabilidad establecidos para formas farmacéuticas sólidas orales.

Estos datos proporcionan una base para establecer las especificaciones para el control de calidad de esta forma farmacéutica. Además, se debe considerar que las condiciones de almacenamiento empleadas durante el estudio, tales como la temperatura, la humedad y el tipo de frasco utilizado, desempeñan un papel fundamental en la estabilidad de la forma farmacéutica, por lo que deben ser cuidadosamente controlados en los procesos de fabricación de futuros lotes.

Materiales complementarios: no aplica

Contribuciones de los autores: Conceptualización, Danae Fernández, Orestes López y Antonio Iraizoz; metodología, Shirley Bautista, Danae Fernández y Pilar Pazmiño; validación, Danae Fernández; análisis formal, Shirley Bautista, Danae Fernández y Pilar Pazmiño; investigación, Shirley Bautista, Danae Fernández y Pilar Pazmiño; redacción-revisión y edición, Danae Fernández, Orestes López y Antonio Iraizoz. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito

Financiamiento: "Esta investigación no recibió financiamiento externo"

Declaración de consentimiento informado: "No aplicable"

Conflictos de interés: “Los autores declaran no tener conflicto de interés”.

REFERENCIAS

- Bobo-García, G., Davidov-Pardo, G., Arroqui, C., Vírveda, P., Marín-Arroyo, M. R., & Navarro, M. (2015). Intra-laboratory validation of microplate methods for total phenolic content and antioxidant activity on polyphenolic extracts, and comparison with conventional spectrophotometric methods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 95(1), 204–209. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6706>
- Esmaeili, S., Dayani, L., Taheri, A., & Zolfaghari, B. (n.d.). Phytochemical standardization, formulation and evaluation of oral hard gelatin capsules from *Pinus eldarica* bark extract. In *Original Research Article* (Vol. 11, Issue 2).
- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA. (2019). USP 42. *United States Pharmacopeial Convention, Inc. Official from May 1, 2019. General Chapter Volume USP 42 NF37, 1.*
- ICH Topic Q 1 A (R2) *Stability Testing of new Drug Substances and Products Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING: STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS.* (2003). <http://www.emea.eu.int>
- Khan, U. M., Sevindik, M., Zarrabi, A., Nami, M., Ozdemir, B., Kaplan, D. N., Selamoglu, Z., Hasan, M., Kumar, M., Alshehri, M. M., & Sharifi-Rad, J. (2021). Lycopene: Food Sources, Biological Activities, and Human Health Benefits. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2021). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2021/2713511>
- Lozano, M. del C., Córdoba, D., & Córdoba, M. (2012). *Manual de tecnología farmacéutica* (Fotoletra S.A, Ed.; Vol. 1). ELSEVIER.
- Martínez, O. LA. (2015). Microencapsulación mediante secado... Esquivel-González B MICROENCAPSULACIÓN MEDIANTE SECADO POR ASPERSIÓN DE COMPUESTOS BIOACTIVOS. In *Rev. Iber. Tecnología Postcosecha* (Vol. 16, Issue 2).
- Miranda, P. P., Fernández, D., Coello-Fiallos, D., López, O. D., & Iraizoz, A. (2023). Microencapsulation of lycopene extracted from the agroindustrial waste of the tree tomato (*Solanum Betaceum*). *Bionatura*, 8(2). <https://doi.org/10.21931/RB/2023.08.02.3>
- Mudrić, J., Arsenijević, J., Maksimović, Z., Ibrić, S., Gopčević, K., & Đuriš, J. (2021). Tablet and capsule formulations incorporating high doses of a dry optimized herbal extract: The case of *Satureja kitaibelii*. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102776. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2021.102776>
- Paul, J., Frisancho, P., Mary, L., Ramos, M., Guillermo, H., & Pacheco, J. (2023). *Microencapsulation of Opuntia Ficus-indica Betacyanin by Lyophilization and Effect on Stability and Antioxidant Activity.* <https://orcid.org/0000-0002-3811-7445> Félix José Sueros Velarde <https://orcid.org/0000-0002-6908-8691> Paulino Zegarra Panca <https://orcid.org/0000-0002-8339-0280> Pavel Sarmiento Delgado <https://orcid.org/0000-0002-9328-545X>
- Ramón-Valderrama, J. A., & Galeano-García, P. L. (2019). Actividad antioxidante y antimicrobiana de extractos metanólicos de hojas de plantas del género *Solanum* Antioxidant and antimicrobial activities in leaf methanolic extracts from the plant genus *Solanum*. *Información Tecnológica*, 31(5), 33–42. <https://doi.org/10.4067/S0718-07642020000500033>

Strati, I. F., & Oreopoulou, V. (2011). Process optimisation for recovery of carotenoids from tomato waste. *Food Chemistry*, 129(3), 747–752.
<https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2011.05.015>