

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**Método de extracción de policosanoles y su aplicación como
agentes hipocolesterolémicos**

**Monografía previa la obtención del título de Licenciada en
Ciencias Químicas con especialidad en Química Analítica**

ANDREA CRISTINA CHICANGO ORQUERA

Quito, 2016

CERTIFICACIÓN

Certifico que la Monografía de Licenciatura en Ciencias Químicas con mención en Química Analítica de la Sra. Andrea Cristina Chicango Orquera, ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Mtr. María Fernanda Pilaquinga Flores

Directora de la Monografía

Quito, 10 de mayo del 2016

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
1. POLICOSANOLES	6
1.1. COMPOSICIÓN QUÍMICA	6
1.2. ANTECEDENTES.....	6
2. FUENTES DE EXTRACCIÓN	7
2.1. OBTENCIÓN DE CERA A PARTIR DE CAÑA DE AZUCAR	7
2.1.1. Caña de azúcar	8
2.1.2. Proceso para la obtención de bagazo y cachaza	8
2.1.3. Extracción de cera a partir del bagazo	10
2.1.4. Extracción de cera a partir de la cachaza.....	10
3. REFINACIÓN DE LA CERA	13
4. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES	14
4.1. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE LA CAÑA DE AZÚCAR	14
4.1.1. Extracción líquido-líquido.....	14
4.2. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE LA CERA DE LA CAÑA DE AZÚCAR.....	15
4.2.1. Saponificación	15
4.2.2. Saponificación con fluidos supercríticos (FSC)	16
4.3. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE SEMILLAS DE LINAZA	17
4.4. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE SEMILLA DE AJONJOLÍ Y PERILLA	17
4.5. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE TRIGO	18
4.5.1. Extracción de cadena larga de lípidos por solventes.....	18
5. DETERMINACIÓN DE POLICOSANOLES	19
5.1. CROMATOGRAFÍA DE GASES (CG-MS)	19
6. APLICACIÓN DE LOS POLICOSANOLES COMO AGENTES HIPOCOLESTEROLÉMICOS.....	21
6.1. ESTUDIOS CLÍNICOS	21
6.1.1. Estudios en roedores.....	21
6.1.2. Estudios en seres humanos	22
6.1.3. Beneficios	23

6.1.4. Riesgos.....	24
CONCLUSIONES.....	26
RECOMENDACIONES	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
FIGURAS	38
ANEXOS	50

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de los componentes de policosanoles.....	38
Figura 2. Composición química de la cera vegetal extraída de la caña de azúcar	38
Figura 3. Esquema descriptivo del proceso de obtención de azúcar refinada.....	39
Figura 4. Composición química del bagazo de caña.....	39
Figura 5. Composición química de la cachaza.....	40
Figura 6. Esquema descriptivo general del proceso de extracción de cera a partir del bagazo de la caña de azúcar.....	41
Figura 7. Esquema descriptivo de un tanque de vidrio con agitación tipo batch.....	42
Figura 8. Esquema descriptivo de una torre de platos perforados.....	43
Figura 9. Esquema descriptivo de un equipo Soxtec.....	43
Figura 10. Composición de la cera de caña refinada mediante el uso de acetona.....	44
Figura 11. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles a partir de la caña de azúcar por extracción líquido-líquido.....	45
Figura 12. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles de la cera refinada por saponificación.....	46
Figura 13. Diagrama del reactor de saponificación.....	46
Figura 14. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles de la cera refinada mediante saponificación y extracción con fluidos supercríticos.....	47
Figura 15. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles del germen, paja y salvado de trigo por extracción acelerada con solventes.....	48
Figura 16. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles del sorgo de trigo por solventes.....	49

LISTADO DE ANEXOS

Anexo 1. Determinación de octacosanol por cromatografía de gases acoplado a masas.....	51
--	----

RESUMEN

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre los métodos de extracción de policosanoles y su aplicación como agentes hipocolesterolémicos. Los policosanoles se emplean en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, por su acción en el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HLD, por sus siglas en inglés), además de ser un agente antiagregante plaquetario es beneficioso contra de la hipercolesterolemia. Desde 1991, el Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba, inicia estudios sobre los policosanoles y los diferentes métodos de extracción a partir del bagazo y cachaza de la caña de azúcar, obteniéndose la cera. Los métodos de obtención a nivel de laboratorio son a partir de la semilla de ajonjolí, perilla (conocida como albaca japonesa), linaza y trigo, por saponificación con fluidos supercríticos usando CO₂ y otros solventes. El método de saponificación de la cera de la caña de azúcar, es el proceso más útil en la obtención industrial. Las muestras de policosanoles químicamente, se pueden cuantificar por cromatografía de gases y cromatografía de gases – espectrometría de masas. La evidencia médica de policosanoles sobre la hipercolesterolemia, se basa en estudios clínicos comparados con otros medicamentos como por ejemplo Gemfibrozil (Lopit®). Los policosanoles poseen múltiples beneficios en la salud por ser un producto de origen natural, su DL₅₀ es 3000 mg/kg. Los estudios clínicos realizados en animales y seres humanos han demostrado su eficiencia al ser comparados con fármacos similares con efecto hipocolesterolémico mostrando reducción del colesterol y mejorando los niveles de enzimas especializadas relacionadas con el daño hepático.

Palabras clave: Policosanoles, octacosanol, extracción, colesterol, hipercolesterolemia.

ABSTRACT

This work consists on a literature review of the methods of extraction of policosanol and its application as hypocholesterolemic agents. The policosanol is used in the treatment of cardiovascular diseases, by its action on increasing the high density of lipoprotein (HLD), besides being beneficial against hypercholesterolemia antiplatelet agent. Since 1991, the National Center for Scientific Research of Cuba, began research on policosanol and different extraction methods from bagasse and cachaca sugar cane, yielding wax. The laboratory extraction methods are from sesame seeds and perilla, flax powder and wheat by saponification with supercritical fluids using CO₂ and other solvents. All this sources provide aliphatic alcohols constituents policosanol. The saponification method from sugar wax is most useful process on industries. Policosanol samples can be quantified by gas chromatography, gas chromatography-mass spectrometry. The action of the policosanols on hypercholesterolemia is based on medical studies compared to other medications as Genfibrozil (Lopit®), being the same. Laboratories to Dalmar S.A. owns the patent of manufacturing, that's why all clinical data are based on a single source. Policosanol has many health benefits for being a natural product, it LD₅₀ is 3000 mg/kg. Clinical studies in animals and humans have shown their efficiency compared with similar drugs for hypercholesterolemia lowering cholesterol and improving levels of specialized enzymes related to liver damage.

Keywords: Policosanol, octacosanol, extraction, cholesterol, hypercholesterolemia.

INTRODUCCIÓN

Los policosanoles son una mezcla de alcoholes alifáticos de alto peso molecular, entre 24 y 34 átomos de carbono, siendo su principal componente el octacosanol.

Las primeras investigaciones de obtención de policosanoles a partir de la cera de la caña de azúcar se realizaron en Cuba. Se emplea como fármaco bajo el nombre de Ateromixol/PPG20, patentado por Laboratorios Dalmer S.A.

Los principales beneficios son en el tratamiento del colesterol y de la hipercolesterolemia, aportando en la disminución del colesterol total mediante el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por su siglas en inglés), consiguiendo además una disminución de los triglicéridos; sirve como agente antiagregante plaquetario en el combate de la hipercolesterolemia.

Los efectos secundarios más característicos en dosis superiores a 3000 mg/kg que presenta son: nerviosismo, diarrea, insomnio y aumento de la diuresis. Además los policosanoles interaccionan con medicamentos como levadopa, aspirina, heparina, clopidogrel, o pentofilia.

Considerando el potencial uso de los policosanoles a nivel clínico, el presente trabajo muestra una recopilación sobre composición química; los métodos de extracción de la cera a partir del tallo, bagazo y cachaza de la caña de azúcar, la refinación de la cera y las diferentes técnicas de obtención de policosanoles a través de diferentes fuentes (semillas de linaza, ajonjolí, perilla y trigo). Se

describen las diferentes técnicas instrumentales que se emplean para la cuantificación y determinación de policosanoles, entre las que se destacan, cromatografía de gases con detector de llama ionizante (CG-FID) y cromatografía de gases con espectrometría de masas (CG-MS).

1. POLICOSANOLES

1.1. COMPOSICIÓN QUÍMICA

Los policosanoles son una mezcla de alcoholes alifáticos de gran peso molecular de origen natural. Las cadenas de alcoholes varían entre 24 y 34 carbonos. Su estructura se compone principalmente de octacosanol (60 – 65 %), hexacosanol (6 – 7 %), triacontanol (12 %) y en el 15 % se incluyen el eicosanol, nonacosanol, dotriacontanol, tetratriacontanol y heptacosanol (Nature Foundation, 2002; EBSCO Publishing, 2006), tal como se muestra en la Figura 1.

1.2. ANTECEDENTES

Las primeras investigaciones sobre el uso de policosanoles se realizaron en Cuba en 1991, en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba (CNIC), el cual dispone de su patente y en la actualidad es la entidad encargada de su fabricación. La distribución del fármaco se da bajo el nombre Ateromixol/PPG-20 (nombre comercial de los policosanoles) y se produce en Laboratorios Dalmer S.A. En varios países, se realizan diferentes investigaciones sobre su uso y beneficios, los mismos que han ayudado a determinar las dosis recomendadas para tratar el colesterol y la hipercolesterolemia (Nature Foundation, 2002; Dalmer S.A., 2016).

2. FUENTES DE EXTRACCIÓN

Las fuentes de extracción de policosanoles son varias, todas de origen natural. Se obtiene a partir de caña de azúcar, cera de abejas y cera hidrolizada del arroz. El octacosanol es el principal contribuyente de los policosanoles, se encuentran en el germen de trigo, los aceites vegetales, alfalfa y diferentes productos (EBSCO Publishing, 2006; Liu *et al.*, 2008).

2.1. OBTENCIÓN DE CERA A PARTIR DE CAÑA DE AZÚCAR

La extracción de la cera se realiza de dos maneras, a partir del bagazo y de la cachaza. El rendimiento permite recuperar 900 g de cera por cada tonelada de caña de azúcar. La recuperación de la cera a partir de la extracción y refinación del producto presente en la cachaza, es menor al índice obtenido de la extracción de la cera de caña de azúcar presente en el bagazo (Spencer *et al.*, 1997).

La cera procedente de la caña de azúcar se puede definir como una combinación química de varios metabolitos que se muestran en la Figura 2 (Revelo, 2011).

En la cachaza se ha estudiado ampliamente metodologías eficientes para la extracción y purificación de mezclas de cera microcristalina, alcoholes alifáticos primarios de alto peso molecular, fitoesteroles y ácidos grasos (Ávila, *et al.*, 2007).

2.1.1. Caña de azúcar

La caña de azúcar (*Saccharum officinarum*) es una gramínea de tallo leñoso. La caña de azúcar alcanza entre 3 a 6 metros de altura con un diámetro de 2 a 5 cm. El tallo de la planta de caña de azúcar incluye una corteza exterior que es una sustancia fibrosa dura, como madera. La corteza rodea un núcleo central de la médula, que lleva casi todo el jugo de azúcar. (Bourzutschky *et al.*, 1985; EcuRed, 2016; San Carlos, 2016).

Los compuestos biológicos de la caña y sus propiedades, han tomado un creciente interés en la sustitución de los alimentos antioxidantes sintéticos por naturales, fomentado la investigación de nuevos antioxidantes, necesarios para evitar el deterioro celular y proveer propiedades anticarcinogénicas, antimutagénicas, anti alérgicas y la actividad anti-edad. Dentro de la identificación de los compuestos que actúan, se evaluó las cantidades de flavonoides (apigenina, tricicluteolina y derivados) y fenilpropanoides (ácidos caféico, clorogénico y cumárico) de los tallos de caña de azúcar, jugo crudo, jarabe, melaza y azúcar. (Revelo, 2011).

2.1.2. Proceso para la obtención de bagazo y cachaza

El proceso de producción de azúcar refinada consta de varias etapas: cosecha, preparación de la caña, extracción/molienda, clarificación, evaporación, cristalización, centrifugación, secado, envase y almacenamiento (Ingenio Azucarero del Norte, 2016; San Carlos, 2016), tal como se observa en la Figura 3.

En este estudio nos concentraremos en los procesos de extracción/molienda y purificación, procesos que dan como sub productos el bagazo y la cachaza respectivamente.

- **Obtención del bagazo:**

El bagazo se obtiene del proceso de extracción, el cual consta de dos etapas: la fragmentación y la extracción. La caña es fragmentada con el uso de picadoras, la caña fragmentada ingresa al juego de molinos para extraer el jugo crudo, los jugos mixtos y el bagazo es el residuo leñoso de la caña de azúcar con alto contenido de fibra (Ingenio Azucarero del Norte, 2016; San Carlos, 2016). La composición química del bagazo se describe en la Figura 4.

- **Obtención de la cachaza:**

La purificación, consiste en separar la tierra, arena y demás impurezas sólidas presentes en el jugo, mediante la sedimentación. Este proceso se realiza a una temperatura inferior a 110 °C, evitando así que se destruya la molécula de sacarosa. Posteriormente, luego del calentamiento del jugo, se agrega un floculante polimérico de alto peso molecular facilitando así la sedimentación, el jugo limpio sale del clarificador por la parte superior y en el fondo sedimentan las impurezas, mismas que son filtradas. Se obtiene un residuo sólido en forma de pasta que se conoce como cachaza (Ingenio Azucarero del Norte, 2016; San Carlos, 2016). La composición química de la cachaza se describe en la Figura 5.

2.1.3. Extracción de cera a partir del bagazo

- **Por explosión de vapor**

La aplicación del proceso de explosión de vapor se realiza en un extractor de aceites modificado que funciona como un reactor de vapor a alta presión y cuenta con un escape de vapor condensado para controlar la presión. El tiempo y presión de explosión de vapor varían en función de las diferentes condiciones de operación mostradas en la Figura 6. La cera cruda es analizada mediante una balanza de humedad para determinar el nivel de agua ganada debido a la inyección de vapor directo (Revelo, 2011).

- **Por el uso de solventes**

Es un método basado en el principio del proceso Merz, consiste en la combinaciones de varios solventes como hexano, heptano y agua en diferentes proporciones, obteniéndose de este proceso la cera cruda (Revelo, 2011).

2.1.4. Extracción de cera a partir de la cachaza.

- **Método Merz**

Los parámetros que se consideran para esta extracción son: la elección del equipo, selección del solvente y relación cachaza-solvente. En la elección del equipo se realiza entre un tanque de vidrio con agitación tipo batch como se observa en la Figura 7, o un equipo Soxhlet. Se utilizan solventes orgánicos no polares tales como: heptano (99.97 %), hexano

(99,99 %) y una mezcla heptano-tolueno en proporción 1:2. Al establecer la relación óptima cachaza-solvente, se obtiene el máximo rendimiento de extracción (gramo cera/gramo cachaza seca). Para ello se mantiene constante el volumen de solvente, variando la cantidad de cachaza colocada en el equipo de extracción (Revelo, 2011).

- **Método Sweenson**

En 1940 Sweenson patentó un nuevo proceso que consistía en extraer la cera cruda contenida en la cachaza húmeda utilizando una columna de platos perforados tal como se muestra en la Figura 8. El solvente utilizado es el heptano y se bombea por el fondo de la columna a 105 °C y mediante la transferencia de masa, se obtiene una mezcla cera-heptano. El heptano se elimina de la mezcla mediante un evaporador, el mismo que se recircula a la columna (Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal, 1980).

- **Extracción por percolación**

En 1995, Wohlfahrt presentó un procedimiento para extraer cera a partir de la cachaza seca, por medio de un extractor de percolación con solvente alifáticos como hexano y heptano, a temperaturas menores a la de ebullición del solvente (relación 1:5 entre cachaza-solvente). Las fracciones de cera se precipitan mediante el enfriamiento escalonado del extracto (Wohlfahrt y Sachse, 1995).

- **Extracción Soxhlet**

El proceso con el equipo Soxhlet permite introducir el disolvente en el balón y colocarlo posteriormente en un baño termostático, lo que permite que el disolvente se caliente hasta su temperatura de ebullición. El balón se conecta al dispositivo de extracción que contiene un dedal de celulosa donde es colocada la cachaza de la caña de azúcar. Una vez alcanzada la temperatura de ebullición, los vapores del solvente producidos ascienden por el conducto y pasan al estado líquido en el condensador ubicado en la parte superior del equipo. El solvente gotea en la muestra extrayendo la cera de la caña de azúcar, mismo que a través de un sifón regresa con el soluto al balón, concentrando el mismo al repetirse varios ciclos de este proceso (García *et al.*, 2003).

- **Extracción Soxtec**

La unidad de extracción Soxtec (Figura 9), está constituido por el extractor y un sistema de recirculación del aceite térmico. Es un sistema completamente automatizado con el manejo seguro y rápido de una extracción de materia soluble de un amplio rango de matrices, se lleva a cabo cuatro etapas de extracción: ebullición, enjuague, recuperación del solvente y apagado automático (FOSS, 2016).

3. REFINACIÓN DE LA CERA

El único solvente con el que se ha experimentado para la refinación de la cera de la caña de azúcar es la acetona, obteniendo resultados aceptables en relación a su consistencia y facilidad en la eliminación de impurezas (García *et al.*, 1997; García *et al.*, 2003).

La cera cruda se mezcla durante una hora a 25 °C en un tanque con el solvente, esta operación permite eliminar la fracción aceitosa de la cera. Seguido, la suspensión formada se separa con un filtro reteniéndose la cera sólida. En cuanto a los aceites mezclados con la acetona se separan nuevamente con un evaporador. La cera libre de impurezas se alimenta a un segundo tanque de mezclado, que opera a 90 °C y 3 atm de presión, durante 2 horas. En esta parte del proceso la cera se solubiliza en acetona. La mezcla pasa a través de un decantador donde la resina se deposita en el fondo y la cera queda en solución. Finalmente, la solución se bombea a un evaporador con el objeto de separar la cera contenida en la acetona. Los productos de esta etapa son: aceite, resina y cera refinada (García *et al.*, 2003). La composición química de la cera refinada se describe en la Figura 10.

4. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES

4.1. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE LA CAÑA DE AZÚCAR

4.1.1. Extracción líquido-líquido

La extracción líquido-líquido es una técnica de separación, de un soluto entre dos fases mutuamente inmiscibles. Aunque se pueden emplear dos o más disolventes orgánicos inmiscibles, generalmente una fase es acuosa y otra orgánica. La fase acuosa suele ser la que contiene el soluto o mezcla de solutos a separar, así como ácidos, sales inorgánicas, en ciertos casos, alguna sustancia orgánica. Para lograr buenos resultados en el proceso, es necesario conocer el tipo de muestra y el tratamiento previo al que ha sido sometida. El pH de la fase acuosa también es de gran importancia ya que, en muchos casos, de él depende que el soluto a separar se encuentre en forma adecuada, para que se transfiera a la fase orgánica. La fase orgánica es la que permite la separación de los solutos, mediante el contacto directo con la fase acuosa (Valcárce y Gómez, 1988).

En este proceso (Figura 11), se mezcla la caña de azúcar molida con NaOH en metanol, por reflujo durante 30 minutos. Después se enfría, se filtra por vacío y se añade agua destilada. La solución es extraída tres veces con éter dietílico en volúmenes iguales. Las tres fases de extracción de éter dietílico son combinadas y lavadas con agua destilada hasta llegar a pH 7. El extracto orgánico es evaporado con nitrógeno y se elimina la humedad con sulfato de sodio anhidro almacenado a 4 °C durante 12 horas. El residuo es transferido a un frasco volumétrico y se añade cloroformo y MSTFA (*n*-metil-*n*-(trimetilsilil) trifluoroacetamida). La solución se

calienta a 60 °C por 15 a 20 minutos para derivatización. Finalmente, se obtiene los policosanoles (Asikin, 2008; Irmak *et al.*, 2005).

4.2. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE LA CERA DE LA CAÑA DE AZÚCAR

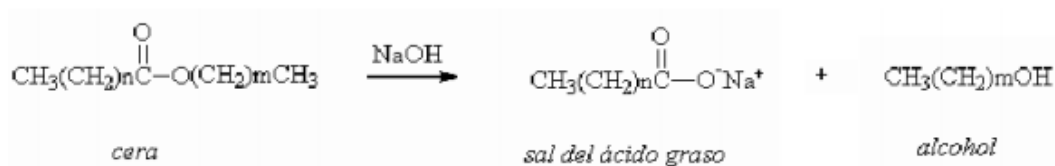
4.2.1. Saponificación

Las grasas y los aceites son ésteres de ácidos orgánicos monocarboxílicos y glicerina, pueden ser hidrolizados por ácidos o por álcalis acuoso. La saponificación de una grasa produce sales solubles de ácidos grasos y glicerina soluble. Las ceras son ésteres de ácidos alifáticos de cadena larga de mono alcoholes alifáticos de cadena larga, por lo que la hidrólisis alcalina produce jabón soluble (Smith y Cristol, 1972). Proceso de extracción descrito en la Figura 12.

Una vez obtenida la cera refinada, casi el 50 % se destina como producto final y el 50 % restante se utiliza para obtener policosanoles. Los policosanoles se obtienen mediante una reacción de saponificación que se lleva a cabo en un reactor, tal como se describe en la Figura 13 (García *et al.*, 2003).

El tiempo de reacción es de alrededor de 2 horas y a una temperatura de 70 °C. Al final de la reacción la mezcla, es purificada utilizando filtros a presión reducida, separando los ácidos grasos a partir de los alcoholes de alto peso molecular hasta obtener los policosanoles (García *et al.*, 2003).

Mediante la siguiente reacción de saponificación, se obtienen los alcoholes alifáticos de la cera saponificada (Ávila, *et al.*, 2007):



4.2.2. Saponificación con fluidos supercríticos (FSC)

Un fluido supercrítico (FSC) es un gas que se ha calentado por sobre su temperatura crítica, mientras que simultáneamente se ha comprimido a una presión mayor que su presión crítica. Es empleado como un agente extractor debido a que posee densidades similares a las de los líquidos, y por tanto posee propiedades similares a un disolvente, con una viscosidad mucho menor. Las extracciones con fluidos supercríticos son tan completas como las llevadas a cabo con disolventes líquidos, debido a que ambos presentan similares características solvatantes, más rápidas y eficientes, ya que su baja viscosidad favorece los fenómenos de transferencia de masa (transporte de los analitos) y la penetrabilidad en los poros de la matriz de la muestra. A temperatura constante, la densidad de un fluido supercrítico aumenta notablemente con la presión, mientras que a presión constante, la densidad disminuye al aumentar la temperatura (Luque *et al.*, 1993; Valverde, 2015).

La Figura 14 muestra el proceso de extracción, la cera refinada se agita con KOH y etanol durante 2 horas, el material ceroso líquido se enfría hasta los 25 °C en un molde plano obteniendo una película. Como fluido supercrítico se utiliza

dióxido de carbono (CO₂) comprimido a 300-350 bar. La película proveniente de la saponificación se pone en contacto con el CO₂ previamente despresurizado, hasta alcanzar una temperatura de 0 °C por un tiempo de dos horas. Del proceso se obtienen dos muestras, un polvo blanco rico en policosanoles y una fracción amarilla muy soluble de la cual no se obtiene ningún beneficio (de Lucas *et al.*, 2007).

4.3. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE SEMILLAS DE LINAZA

Las semillas de linaza se trituran para obtener un polvo fino, el polvo fino se introduce en un extractor Soxtec con hexano por 6 horas. Para el proceso con fluidos supercríticos el equipo debe operar a una temperatura de 60 °C y una presión de $5,52 \times 10^7$ Pa. Se introduce la muestra en los viales de acero inoxidable, y se combina con CO₂ al 99,99 % de pureza, la adición del gas debe ser de 1 mL/min durante 1 hora. Los extractos se recogen a una temperatura de 25 °C (Morrison, *et al.*, 2006).

4.4. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE SEMILLA DE AJONJOLÍ Y PERILLA

Las semillas de ajonjolí y perilla (la planta de perilla también conocida como albaca japonesa) son lavadas con agua y puestas en una toalla absorbente. Las semillas no maduras son removidas a mano. Las semillas restantes son secadas a temperatura ambiente por 24 horas. Las semillas se trituran y se someten a reflujo con hexano por 30 minutos en un matraz de fondo redondo a 70 °C. La mezcla

caliente es filtrada para remover las impurezas y son almacenadas a 18 °C por 8 horas para precipitar los materiales de cera (Adhikari, *et al.*, 2006).

4.5. OBTENCIÓN DE POLICOSANOLES A PARTIR DE TRIGO

Los policosanoles pueden encontrarse en el germen, paja, salvado y sorgo del trigo.

La muestra se tritura y se introduce a la unidad de extracción de solvente acelerada. Las extracciones de las muestras se realizan utilizando cuatro solventes diferentes: *n*-hexano, etanol, éter de petróleo y cloroformo; a cinco diferentes temperaturas: 80, 90, 100, 110 y 125 °C; en celdas de extracción. La presión de extracción es de 1500 psi, muestra es extraída tres veces (tres ciclos de extracción) por un tiempo de 15 minutos por ciclo. El solvente es evaporado desde las mezclas de extracto/solvente a 40 °C bajo vacío usando un evaporador rápido hasta que se haya alcanzado un peso constante, obteniendo los policosanoles (Dunford, *et al.*, 2010), tal como se describe en la Figura 15.

4.5.1. Extracción de cadena larga de lípidos por solventes

Los granos enteros de sorgo de trigo son lavados con agua y secados a 45 °C por 24 horas. El grano de sorgo es sometido a reflujo con hexano o etanol por 30 minutos. La mezcla es filtrada. El filtrado es colocado en refrigeración a -18 °C por al menos 8 horas. La mezcla fría se filtra al vacío, el precipitado se colecta como cadenas largas de lípidos (Hwang, *et al.*, 2004), tal como se describe en la Figura 16.

5. DETERMINACIÓN DE POLICOSANOLES

Para la cuantificación de policosanoles se utilizan diferentes técnicas que se describen a continuación:

5.1. CROMATOGRAFÍA DE GASES (CG-MS)

La cromatografía es una técnica de separación en la que los componentes a separar se distribuyen entre dos fases, una fase móvil y una fase estacionaria. El proceso cromatográfico es el resultado de repetidas etapas de sorción–desorción durante el movimiento de los componentes de la mezcla, arrastrados por la fase móvil a lo largo de la fase estacionaria (elución), produciéndose la separación debido a las diferencias en las constantes de distribución de los componentes. A la distribución final de los componentes en función de su posición sobre la fase estacionaria, o del tiempo en que eluyen se denomina cromatograma. Las técnicas cromatográficas pueden clasificarse en función del mecanismo de separación de los componentes entre las fases, o bien por la forma de operar del sistema (Museo Nacional Ciencias Naturales, 2016).

Los policosanoles pueden cuantificarse por cromatografía de gases usando un detector de ionización de llama (FID). Este detector es selectivo para los compuestos que presentan enlaces C-H (Museo Nacional Ciencias Naturales, 2016).

La espectrometría de masas es una técnica analítica que se basa en la separación de partículas moleculares o atómicas por su diferente masa. El proceso

comprende de cuatro etapas que son ionización de la muestra, aceleración de los iones por un campo eléctrico, dispersión de los iones según su masa/carga, detección de los iones y producción de la correspondiente señal eléctrica. El espectro de masas de cada compuesto es único y puede ser usado como “huella química” (Payá, 2006).

El detalle del análisis cuantitativo de octocosanol por cromatografía de gases acoplado a masas, se incluye con el Anexo 1. A través de ésta técnica el método propuesto tiene un rendimiento del 86% y permite determinar los policosanoles de C₂₂, C₂₄, C₂₆, C₂₈ y C₃₃, usando para la extracción hexano:metanol (20:1 v/v) por una extracción sólido líquido.

6. APLICACIÓN DE LOS POLICOSANOLES COMO AGENTES HIPOCOLESTEROLÉMICOS

6.1. ESTUDIOS CLÍNICOS

6.1.1. Estudios en roedores

De acuerdo a Aruzazabala y colaboradores se realizaron estudios en ratas *sprague dawley* administrándoles una dosis diaria de 10 mg/kg de policosanoles esterificados con ácido butírico (BAEP), y de 164 mg/kg de policosanoles esterificados con ácido oleico (OAEP). La absorción de los policosanoles se evaluó entre 0 a 3 horas después de la ingestión por medio del plasma. En cuanto a la evaluación del colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en el plasma y en la fosforilación del hígado. Se obtuvo como resultado una mayor absorción de los policosanoles en las ratas tratadas con los policosanoles esterificados con ácido oleico, así como la reducción del colesterol plasmático total y las LDL, aumentando de esta manera de 5.6 veces sobre los valores control en el contenido hepático de las enzimas HMG-CoA reductasa. Finalmente se puede decir que la esterificación de los policosanoles con ácido oleico aumentó la biodisponibilidad de los policosanoles, y mejoró el perfil de lípidos séricos en ratas. (Arruzazabala *et al.*, 1993)

En cuanto al efecto de los policosanoles sobre el metabolismo de los lípidos, se ha demostrado que este medicamento produce una reducción de la concentración de tromboxano asociado a una disminución de la agregación plaquetaria en ratas. (Arruzazabala *et al.*, 1993)

6.1.2. Estudios en seres humanos

Fernández y su grupo investigaron sobre la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con policosanoles en 1497 ancianos de ambos sexos con hipercolesterolemia tipo II. Los estudios fueron aleatorios con grupos paralelos que recibieron policosanoles con su rango posológico (5-20 mg/d) versus un placebo (simvastatina 10 mg/d, pravastatina 10 mg/d, fluvastatina 20 mg/d, atorvastatina 10 mg/d). La eficacia del policosanol se caracterizó por el descenso significativo de los niveles de colesterol total transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol total (CT), conjuntamente con incrementos significativos del colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad (HDL), mientras que los efectos sobre los triglicéridos fueron modestos. La eficacia de los policosanoles mostró relación con la dosis y el tiempo de tratamiento, y resultó similar a las obtenidas con las estatinas, excepto en el caso de la atorvastatina, la cual redujo los niveles de LDL y CT más efectivamente que los policosanoles. Los policosanoles resultaron ser muy seguros y bien tolerados para el tratamiento de la hipercolesterolemia (Fernandez *et al.*, 1993).

En otro trabajo realizado por Figuera, se sometió a cuarenta y nueve pacientes con hipercolesterolemia tipo II a un estudio prospectivo y comparativo para evaluar el efecto terapéutico y la tolerabilidad de 10 mg de policosanoles y Simvastatina. Previo al tratamiento, los pacientes se rigieron a una dieta estándar para reducción de colesterol durante 4 semanas. Ambos productos redujeron los niveles de colesterol total (Simvastatina 20 % y Policosanoles 21 %), el LDL (Simvastatina 24 % y Policosanoles 30 %). Los niveles de triglicéridos se disminuyeron en un 24 % en el grupo que recibió Simvastatina y 10 % en el grupo que recibió policosanoles.

En ambos grupos se observó una elevación de los niveles de HDL, sin alcanzar significación estadística. Ambas drogas fueron bien toleradas, ningún paciente salió del estudio a causa de efectos adversos, se observó una tendencia en el grupo que recibió policosanoles a mejorar los niveles índices aterogénicos (Figuera *et al.*, 2001).

6.1.3. Beneficios

Los policosanoles poseen un efecto primordial en disminuir la concentración de colesterol total, fundamentalmente a expensas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Aumenta moderadamente la concentración de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), aportando un efecto discreto sobre los triglicéridos, y sólo en algunos estudios ha resultado significativo (Castaño *et al.*, 1991).

Ensayos clínicos indican que los policosanoles no sólo actúan con el colesterol circulante, sino el localizado en algunos tejidos. Limita el desarrollo de las células del sistema inmunológico, disminuyendo la cantidad de células endoteliales circulantes (Noa *et al.*, 1996).

Los policosanoles tienen acción como antiagregante plaquetario. El estudio comprobó que en personas sanas, a partir de la acumulación de lípidos en la pared arterial se produce cambios de forma lenta determinando la lesión aterosclerótica (Scazziota *et al.*, 1996).

Estudios en hipercolesterolemia asociada a diabetes mellitus garantizan que el tratamiento con policosanoles resulta eficiente y no interfiere con el control glicémico (Torres *et al.*, 1996); para pacientes con hipercolesterolemia del tipo II,

los policosanoles actúan sobre la fracción de lipoproteínas de baja densidad reduciendo entre un 20 y 25 % (Morgado, 2012).

6.1.4. Riesgos

Teniendo en cuenta que el octacosanol es el principal constituyente de los policosanoles, se hace referencia a los efectos negativos que éste podría provocar en pacientes.

La dosis letal media del octacosanol es extremadamente alta (1800 mg/kg) y en forma de sal es 3000 mg/kg. La dosis por día es de 5-10 mg en adultos, los efectos de acción se evidencian de 6-8 semanas (Del Pilar, 2016).

Los efectos adversos en una fracción de los pacientes tratados, fueron pérdida de peso y reacción antiplaquetaria en la sangre (Castaño *et al.*, 1991).

La mayor parte de las pruebas realizadas en adultos mayores, reportan efectos adversos sobre la función sexual, actividad muscular, función gastrointestinal y otros que puedan influir negativamente en el proceso de envejecimiento, al igual que las alteraciones patológicas propias (Zardoya *et al.*, 1995).

En un estudio realizado a 27879 pacientes, por un lapso de 2 años, se obtuvo como resultado que los efectos secundarios alcanzaron un 0,31 %, al superar la dosis máxima de octacosanol (20 mg/día). Los efectos secundarios que se observaron fueron: nerviosismo, dolor de cabeza, diarrea, insomnio, pérdida de peso, aumento de diuresis (Del Pilar, 2016).

El octacosanol presenta contraindicaciones en el tratamiento de la hipercolesterolemia, ya que no es recomendable su ingesta si las personas presentan problemas de coagulación. Además las personas que se han sometido a cirugías o parto, no se les recomienda su consumo (Del Pilar, 2016).

CONCLUSIONES

El método más adecuado para de extracción de la cera de la caña de azúcar es el proceso Merz o extracción por solventes, a pesar de ser el más antiguo, es el más empleado a nivel industrial por la cantidad de cachaza que se puede procesar en un mismo ciclo. Los métodos modernos como extracción por Soxhlet y Soxtec, son más eficaces pero su uso a nivel de laboratorio los convierte en costosos.

El método sugerido para la extracción de policosanoles a nivel industrial es por saponificación, técnica que permite operar grandes cantidades a pesar que su rendimiento sea del 50%. A nivel laboratorio, se puede concluir que el método más utilizado es la extracción con fluidos supercríticos, debido a su amplio rango de operación y selectividad.

De esta revisión bibliográfica, se recomienda la ingesta de policosanoles, en el tratamiento para la hipercolesterolemia por ser un medicamento de origen natural. Los estudios clínicos han demostrado que puede mejorar los niveles de colesterol al mismo nivel que otros medicamentos empleados para el mismo propósito. De hecho reduce niveles elevados de enzimas especializadas en determinación del daño hepático.

RECOMENDACIONES

Es recomendable realizar más investigaciones empleando el mismo derivado de la caña de azúcar, para obtener reproducibilidad con los resultados obtenidos en Cuba. En el año 2006 estudios en Alemania concluyeron que los policosanoles no son efectivos combatiendo el colesterol LDL puesto que no se lograron reproducir los resultados; esto obligaría a una revisión específica de los antecedentes clínicos antes de proponer a los policosanoles como una alternativa de tratamiento. Es importante estudiar detalladamente el mecanismo a través del cual los policosanoles ejercen su efecto farmacológico, debido a que no se ha establecido el alcohol responsable de su efecto médico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adhikari, P., Hwang, K., Park, J. y Kim, C. Policosanol Content and Composition in Perilla Seeds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. 54: 5359-5362, 2006.
- Asociación Española de Pedriatría de Atención Primaria. **Colesterol**. [en línea]. España, 2002. Asociación Española de Pedriatría de Atención Primaria. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=106355385&site=ehost-live> [fecha de consulta: 1 de marzo de 2016].
- Asikin, Y., Chinen, T., Takara, K. y Wada, K. Determination of Long-chain Alcohol and Aldehyde Contents in the Non-Centrifuged Cane Sugar Kokuto. **Food Science and Technology**, 14: 583-588, 2008
- Arruzazabala, M. Carbajal, D., Mas, R., García, M. y Fraga, V. Effects of policosanol on platelet aggregation in rats. **Thrombosis Research**, 68: 321-327, 1993.
- Ávila, B. y Hernández, A. **Revalorización de los subproductos de la caña de azúcar**. Tesis (Licenciatura en Ingeniería Química). México DF, México, Universidad Autónoma Metropolitana, 2007, 86 p.
- Bourzutschky, H. Application of the Tilby Cane Separator. **Zuckerind**, 110 No 2, 1985.
- Brown, M.S. y Goldstein, J.L. **A general scheme of regulation of cholesterol metabolism in mammalian cells**. En: Dietschi, JM., Gotto, AM., Onko, J. eds. Disturbances in lipids and lipoproteins metabolism. Bethesda, American physiology Society. 1-173p., 1978.

Castaño, G., Zardoya, R. e Illnait J. Efectos del tratamiento con Ateromixol (PPG) (5mg) en pacientes con hipercolesterolemia tipo II. **Progresos en Ciencias Médicas**. 5(6):1-8, 1991.

Centro de Investigaciones Nucleares. **Métodos gravimétricos de análisis químico**. [en línea]. Centro de Investigaciones Nucleares. Disponible en: http://www.cin.edu.uy/bqa/pdf/metodos_gravimetricos_de_analisis_quimico.pdf [fecha de consulta: 28 de marzo de 2016].

Cifuentes, R. de León, R. y Porres. C. **Producción de abono orgánico a partir de cachaza y tallos de caña de azúcar recuperados de las carreteras**. [en línea]. 2011. Universidad del Valle de Guatemala. Disponible en: http://www.uvg.edu.gt/publicaciones/revista/volumenes/numero-23/REVISTA_23_pag_8-17.pdf [fecha de consulta: 7 de mayo de 2016].

Coleman, T. **Elimina el Colesterol de Forma Natural en 60 días o menos**. [en línea]. 2013. Disponible en: http://www.tratamientoparaladiabetes.net/ebook/upsell/UP_Colesterol.pdf [fecha de consulta: 25 de febrero de 2016].

Cuneo, C. Lipoproteínas de alta densidad (HDL) y enfermedad coronaria. **Revista Federación Argentina de Cardiología**. 30: 101-111, 2001

Dalmer S.A. **Ateromixol PPG (Policosanol): Producto natural para tratamiento del colesterol**. [en línea]. 2016. Laboratorios Dalmer. Disponible en: <http://dalmer.cnic.edu.cu/productos/naturales/Ateromixol#> [fecha de consulta: 22 de marzo de 2016].

De Lucas, A., García, A., Alvarez, A. y Gracia, I. Supercritical extraction of long chain n-alcohols from sugar cane crude wax. **The Journal Supercritical Fluids**. 41: 267-271, 2007

Del Pilar, M. **Efectos secundarios del Policosanol para reducir el colesterol** [en línea]. 2016. Disponible: <http://www.abajarcolesterol.com/propiedades-del-policosanol-para-tratar-hipercolesterolemia/> [fecha de consulta: 22 de febrero de 2016].

Dunford, N., Irmak, S. y Jonnala, R. Pressurised solvent extraction of policosanol from wheat straw, germ and bran. **Food Chemistry**. 119: 1246-1248, 2010.

EBSCO Publishing. **Policosanol**. [en línea]. 2006. Health Library. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/policosanol.pdf> [fecha de consulta: 16 de febrero de 2016].

EcuRed. **Caña de azúcar**. [en línea]. 2016. Disponible en: http://www.ecured.cu/Ca%C3%B1a_de_az%C3%BAcar [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].

Efectos secundarios del Policosanol. [en línea]. 2016. Disponible: <http://lasaludi.info/efectos-secundarios-policosanol.html> [Fecha de consulta: 27 de febrero de 2016].

Fernández, J., Más, R., Castaño, G., Illnait, J., Fernández, L., Canetti, M., Morena, M., Tula, L., Ortensi, G. Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad del Policosanol en Ancianos con Hipercolesterolemia Tipo II: una breve revision. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, 35: 1-16, 2005.

- Figuera, SR., Soto, L., Lara, A., Yibirín, JG., Colmenares, RL. y González, Y. Estudio Comparativo sobre la Eficacia y Tolerancia del Policosanol y la Simvastatina en Pacientes con Hipercolesterolemia Tipo II. **Archivos Venezolanos de farmacología y Terapéutica**. 20(1): 88-91, 2001.
- FOSS. **Sistemas Soxtec**. [en línea]. México, 2016. Disponible en: <http://www.foss.com.mx/industry-solution/products/soxtec-systems/> [fecha de consulta: 27 de marzo de 2016].
- García, A. y García, M. A. Soxhtec extraction of crude wax from sugar cane. **The Journal of Tecator**. 20: 1, 1996.
- García, A., García M. A., Ribas M. y Brown, A. Recuperación de cera de cutícula de caña de azúcar mediante separación mecánica y extracción con solventes. **Grasas y Aceites**. 54: 169–174, 2003.
- García, A., Lastra, J. y Tío, V. **Cera de cachaza. La Industria de los Derivados de la Caña de Azúcar**. Editorial Científico-Técnico, La Habana, 1996.
- Global Chemical Network. **Policosanol**. [en línea]. China, 2016. Global Chemical Network. Disponible en: <http://www.chemnet.com/dict/dict--142583-61-7--es.html> [fecha de consulta: 27 de marzo de 2016].
- Gravimetría: definición, fundamento teórico y procedimiento**. [en línea]. 2012. Disponible en: <http://www.quimitube.com/gravimetria-definicion-fundamento-teorico-y-procedimiento> [fecha de consulta: 28 de marzo de 2016].
- Hwang, K., Weller, C., Cuppett, S. y Hanna, M. Policosanol Contents and Composition of Grain Sorghum Kernels and Dried Distillers Grains. **Cereal Chemistry Journal**. 81(3): 345-349, 2004.

- Honig, P. **Los Lípidos de la Caña de Azúcar. Principios de Tecnología Azucarera**. INICA. 1993. Estación Provincial de Investigaciones de la Caña de Azúcar. Las Tunas, Informe sobre estudios de Cera de Caña de Azúcar, 1978
- Horn, D.H.S. y Matric, M. J. An investigation of sugar-cane cuticular wax. **Journal Science of Food and Agriculture**. 8: 571-577, 1957.
- Irmak, S., Turgut, N. y Milligan, J. Policosanol contents of bees wax, sugar cane and wheat extracts. **Food Chemistry**. 95(2006): 312-318p., 2005.
- JR-S20 20l jacketed agitated with borosilicate glass**. [en línea]. 2016. Disponible en: <http://spanish.alibaba.com/product-gs/jr-s20-20l-jacketed-agitated-reactor-with-borosilicate-glass-3-3-ex-proof-500263993.html> [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].
- Lamberton, J. A. The Long Chain Aldehydes of sugar cane wax. **Journal Science of Food and Agriculture**. 571: 10-13, 1965.
- Leguizamón, C., Weller C. L., Schlegel V. L y Carr, T. (2009). Plant Sterol and Policosanol Characterization of Hexane Extracts from Grain Sorghum, Corn and their DDGS. **Journal of American Oil Chemistry Society**. 86: 707–716, 2009.
- Liu, Y., Yu, J. y Wang, X. Extraction of policosanols from hydrolysed rice bran wax by high-intensity ultrasound. **International Journal of Food Science and Technology**. 43(5): 763-769, 2008.
- Luque, M. Valcárcel, M. y Tena, M. **Extracción con fluidos supercríticos en el proceso analítico**. Primera edición. Barcelona: Reverté. S.A. 1993. 471 p.

Martínez, J. El Policosanol de la Caña de Azúcar. **Revista de Fitoterapia**, 3: 183-194, 2000.

Morgado, N. **Policosanoles, una nueva generación de agentes hipocolesterolémicos de origen vegetal**. [en línea]. 2013. Disponible en: <http://www.uchile.cl/cursos/69341/diploma-on-line-grasas-y-aceites-en-la-nutricion-humana> [fecha de consulta: 8 de mayo de 2016].

Museo Nacional de Ciencias Naturales. **Conceptos fundamentales de cromatografía**. [en línea]. 2016. Disponible en: http://www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/principios_de_cromatografia.pdf [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].

Museo Nacional de Ciencias Naturales. **Cromatografía de gases**. [en línea]. España, 2016. Disponible en: http://www.mncn.csic.es/docs/repositorio/es_ES/investigacion/cromatografia/cromatografia_de_gases.pdf [fecha de consulta: 27 de marzo de 2016].

Molina, V., Arruzazabala, M. L., Carbajal D. y Mas, R. D-003, a potential antithrombotic compound isolated from sugar cane wax with effects on arachidonic acid metabolites. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**. 67: 19-24, 2002.

Morrison, W., Holser, R. y Akin, D. Cuticular wax from flax processing waste with hexane and super critical carbon dioxide extractions. **Industrial Crops and Products an International Journal**. 24: 119-122, 2006.

Noa, M., Más, R., Briñis F. Effect of policosanol in circulating endotelial cells in experimental model. **J Pharm Pharmacol**. 1996.

Payá, A. **Fundamentos y funciones de la espectrometría de masas.** [en línea]. 2006. Universidad de Valencia. Disponible en: <http://mural.uv.es/calooan/> [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].

Platos para las torres de proceso. [en línea]. 2016. Disponible en: <http://www.maguarvi.com.mx/platos-para-torres-de-proceso.html> [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].

Policosanol terapia ortomolecular. [en línea]. 2002. Disponible en: www.naturafoundation.es/?objectID=45&action=pdf&id=39885 [fecha de consulta: 16 de febrero de 2016].

Pons, P., Illnait, J., Más R., Rodriguez, M. Aleman, C. Fernandez, JC., Fernandez, L. y Martin, M. A comparative study of policosanol versus probucol in patients with hypercholesterolemia. **Current therapeutic research.** 58: 26–35, 1997.

Proceso de destilación. [en línea]. 2016. Journey to Forever. Disponible en: <http://es.journeytoforever.org/biocombustibles/manual-etanol-madre-tierra/manual-etanol-7.cgi> [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].

Proceso de elaboración de él azúcar. [en línea]. 2016. Ingenio Azucarero del Norte CEM. Disponible en: http://www.tababuela.com/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=62 [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].

Proceso de producción. [en línea]. 2016. Disponible en: http://www.sancarlos.com.ec/portal/html/themes/ingenio/pdf/proceso_produccion.pdf [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].

- Quintero, A. y Copca, A. **Colesterol "Bueno y malo" HDL y LDL**. [en línea]. 2014. Laboratorio Grupo Químico S.A. de C.V. Disponible en: http://www.edu.xunta.es/centros/ieschapela/gl/system/files/HDL+yLDL_0.pdf [fecha de consulta: 1 de marzo de 2016].
- Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. **La industria de los derivados de la caña de azúcar**. Edit. Científico-Técnico La Habana Cuba, 1980.
- Revelo, D. **Extracción de la cera del bagazo de caña de azúcar (Saccharum officinarum) mediante tratamiento de explosión de vapor y tratamiento de combinación de solventes heptano/hexano/agua**. Tesis (Ingeniería Agroindustrial). Palmira, Colombia, Universidad Nacional de Colombia, 2011, 127 p.
- Scazzioti, A., Pons, S. y Altman, R. Efecto del policosanol sobre la función plaquetaria en voluntarios sanos. **Revista iberoamericana de trombosis y hemostasia**. 42(9): 58-62, 1996.
- Ser, E. **Octacosanol, para la energía muscular**. [en línea]. 2016. Disponible: <http://www.cuerpomente.es/aliado.jsp?ID=20183> [Fecha de consulta: 26 de febrero de 2016].
- Smith, L y Cristol, J. **Química orgánica**. Primera edición. Barcelona: Reverté. S.A. 993, 1972.
- Snodderly, M.D. Evidence for protection against aged-related muscular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 62:1448S-1461S, 1995.

Spencer, M. **Cera de Caña de Azúcar, Manual de Azúcar de Caña, Sugar tree Technology**, STT. 24, 1997.

Takamura, Y. **Significación del Desarrollo de la cera de la caña de azúcar**. II Simposio sobre Caña de Azúcar, Okinawa, 1991.

Taurachand, D. **Bagazo de caña de azúcar**. [en línea]. 2005. MushWorld. Disponible en: <http://www.hongoscomestibles-latinoamerica.com/P/P/oyster%20bien/capitulo%205%20pag.121-124.pdf> [fecha de consulta: 7 de mayo de 2016].

Torres, O., Agramonte, A.L., Illnait, J. Treatment of hypercholesterolemia in NDDM with policosanol in hypertensive patients with policosanol. **Diabetic Care**. 18 (4): 393-7, 1996.

Valverde, A. **Extracción con fluidos supercríticos: Principios y aplicaciones al análisis de residuos de plaguicidas**. [en línea]. 2015. Diputación de Almería. Disponible en: [http://www.dipalme.org/Servicios/Anexos/anexosiea.nsf/VAneXos/IEA-RP-c6/\\$File/RP-c6.pdf](http://www.dipalme.org/Servicios/Anexos/anexosiea.nsf/VAneXos/IEA-RP-c6/$File/RP-c6.pdf) [fecha de consulta: 6 de abril de 2016].

Varcarce, M. y Gómez, A. **Técnicas analíticas de separación**. Primera edición. Barcelona: Reverté. S.A. 799 p, 1988.

Vargas, V. **Revaloración de los subproductos de la caña de azúcar**. Tesis (Ingeniería Química). México D.F., México, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, 100, 2008.

Wang, L., Weller, C., Schlegel, V., Timothy, P. y Susan, L. Supercritical CO₂ extraction of lipids from grain sorghum dried distillers grains with solubles. **Bioresource Technology**. 99: 1373-1382, 2008.

Wohlfahrt, L. y Sachse, J. Método para la obtención de ceras de cachaza. **Patente CU 22282 A3**. República de Cuba, 1995.

Zardoya, R., Tula, L., Castaño, G. Effects of policosanol on hypercholesterolemia patients with disturbances on serum biochemical indicators of hepatic function. **Current Therapeutic Research**. 57(7): 819-28, 1995.

FIGURAS



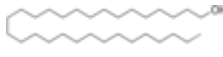


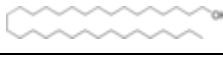
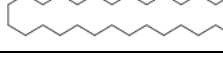

Nombre	Fórmula Alcohol Alifático	Fórmula Estructural	Peso Molecular (g)
Octacosanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{CH}_2\text{OH}$		410.76
Hexacosanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{CH}_2\text{OH}$		382.71
Triacotanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{28}\text{CH}_2\text{OH}$		438.81
Eicosanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CH}_2\text{OH}$		298.32
Nonacosanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{27}\text{CH}_2\text{OH}$		424.79
Dotriacontanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{30}\text{CH}_2\text{OH}$		466.87
Tetatriacontanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{32}\text{CH}_2\text{OH}$		494.92
Heptacosanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{25}\text{CH}_2\text{OH}$		396.73

Figura 1. Estructura química de los componentes de policosanoles (Global Chemical Network, 2016).

Compuesto	Estructura	Número de carbonos
n-alcanos	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{CH}_3$	21 a 35 C – número impar
Alquil ésteres	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COO}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$	34 a 62 C – número par
Ácidos grasos	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COOH}$	16 a 32 C – número par
Alcoholes grasos (primarios)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_y\text{CH}_2\text{OH}$	22 a 32 C – número par
Aldehídos	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_y\text{CHO}$	22 a 32 C – número par
Cetonas	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{CO}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$	23 a 33 C – número impar
Alcoholes grasos (secundarios)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{CHOH}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$	23 a 33 C – número impar
β-dicetonas	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_x\text{COCH}_2\text{CO}(\text{CH}_2)_y\text{CH}_3$	27 a 33 C – número impar
Triterpenóides		
Esteroles, alfa-amirina, beta-amirina, uvaol, eritrodol		
Ácidos triterpenóicos Ácido ursólico, ácido oleanólico, entre otros.		

Figura 2. Composición química de la cera vegetal extraída de la caña de azúcar. (Revelo, 2011).

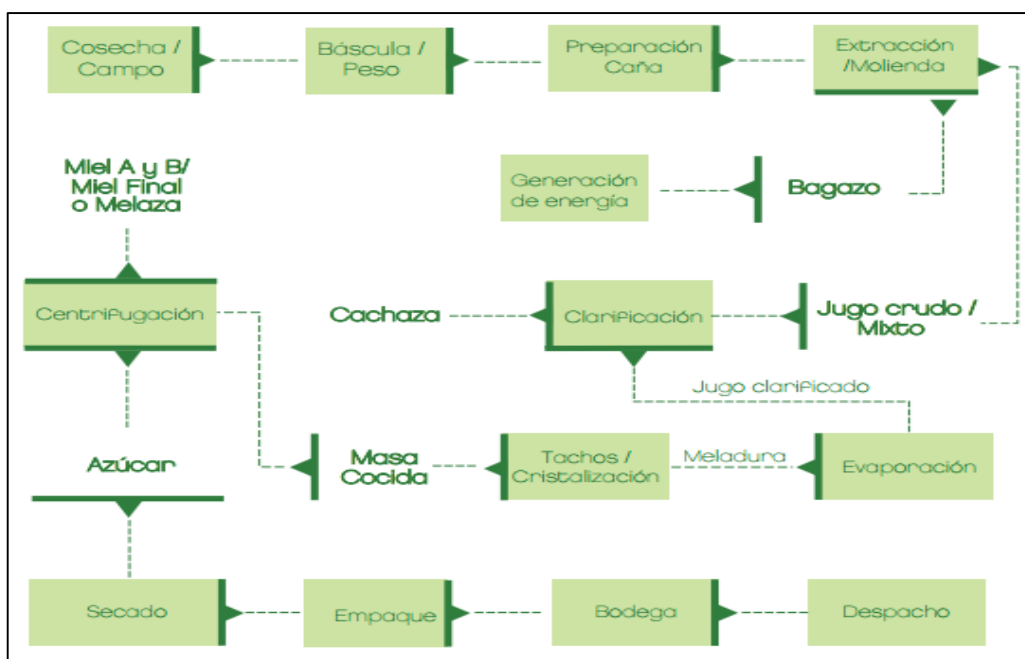


Figura 3. Esquema descriptivo del proceso de obtención de azúcar refinada (San Carlos, 2016).

Compuesto	% p/p
Celulosa	23,0400
Pentosa	13,7760
Lignina	6,8640
Ceniza	1,1520
Nitrógeno total	0,5904
Carbono	3,1623
Fósforo disponible	0,0115
Potasio disponible	0,1038
Sólidos solubles	2,3000
Humedad	49,0000

Figura 4. Composición química del bagazo de caña (Taurachand, 2005).

Compuesto	% p/p
Nitrógeno	1,8300
P ₂ O ₅	3,6900
K ₂ O	0,7600
Ca	7,8000
MgO	0,9900
B ₂ O ₃	0,0128
Cu	0,0056
Fe	0,3810
Mn	0,0208
Zn	0,0172
Humedad	84,4927

Figura 5. Composición química de la cachaza (Cifuentes, de León y Porres., 2011).

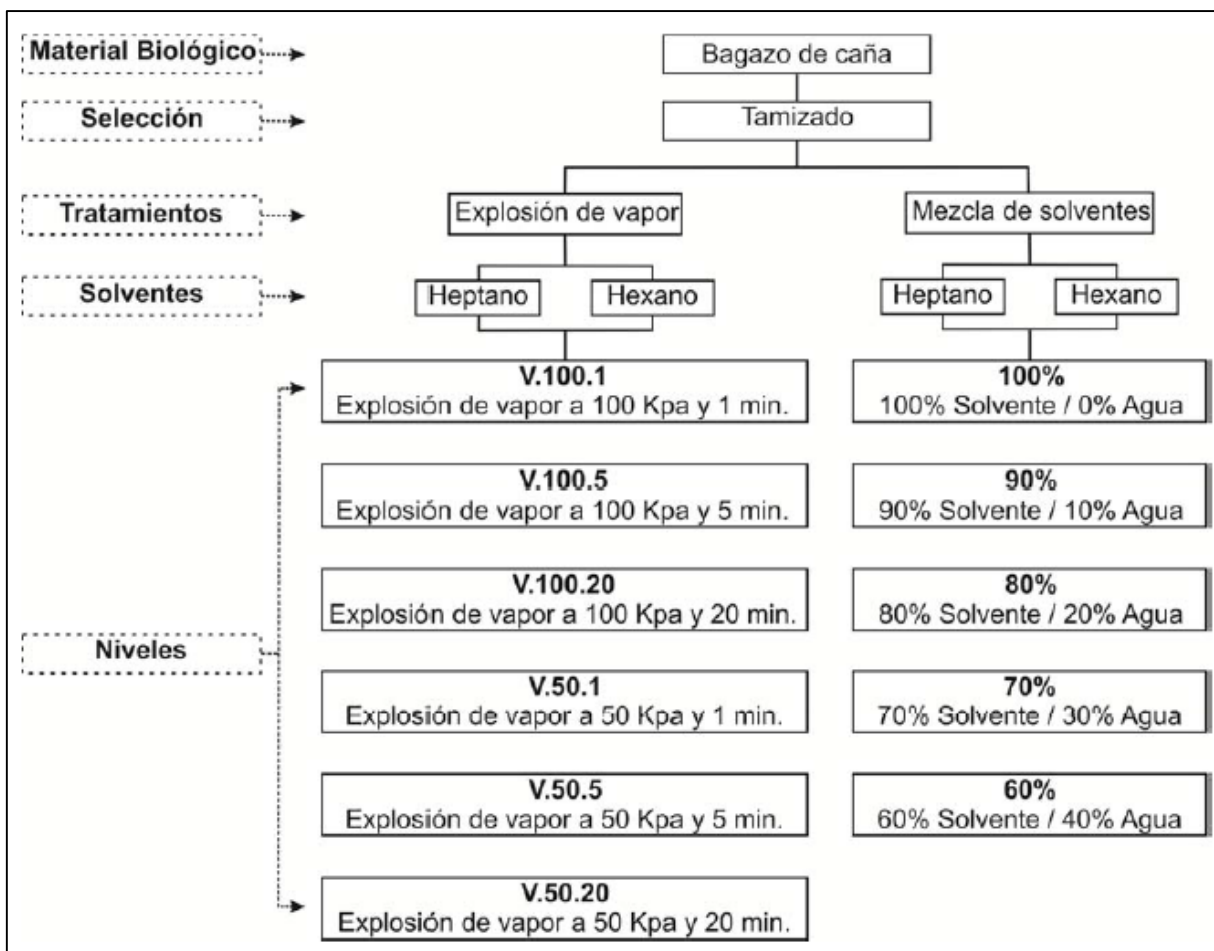


Figura 6. Esquema descriptivo general del proceso de extracción de cera a partir del bagazo de la caña de azúcar (Revelo, 2011).



Figura 7. Esquema descriptivo de un tanque de vidrio con agitación tipo batch
(Alibaba.com, 2016).

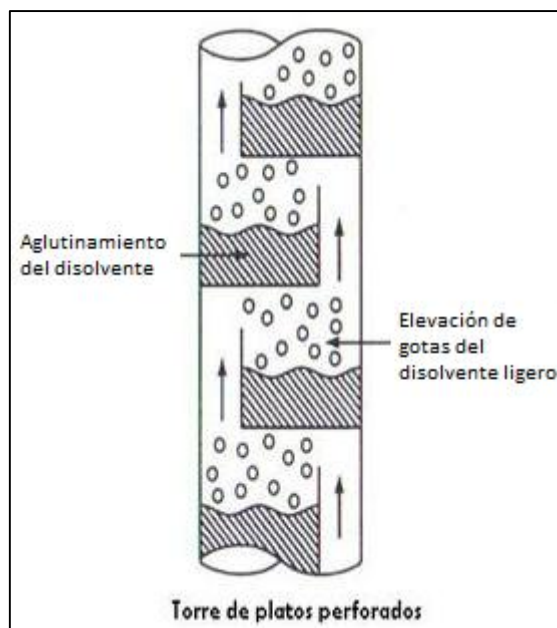


Figura 8. Esquema descriptivo de una torre de platos perforados (Jouney to Forever, 2016).



Figura 9. Esquema descriptivo de un equipo Soxtec (FOSS, 2016).

Compuesto	% p/p
Esteres	55
Ácidos libres	8
Alcoholes	10
Cetonas	25
Hidrocarburos	2

Figura 10. Composición de la cera de caña refinada mediante el uso de acetona (García *et al.*, 2003).

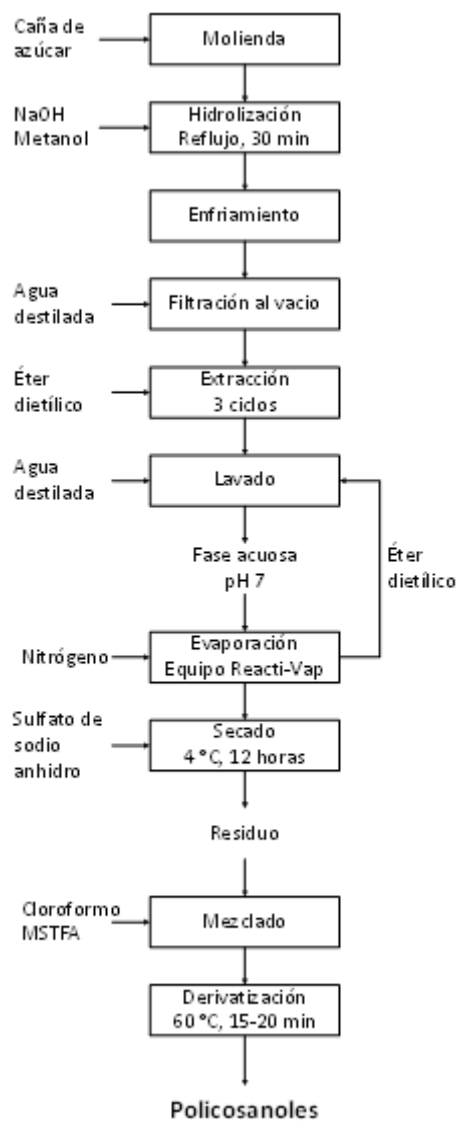


Figura 11. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles a partir de la caña de azúcar por extracción líquido-líquido (Asikin, 2008; Irmak *et al.*, 2005).

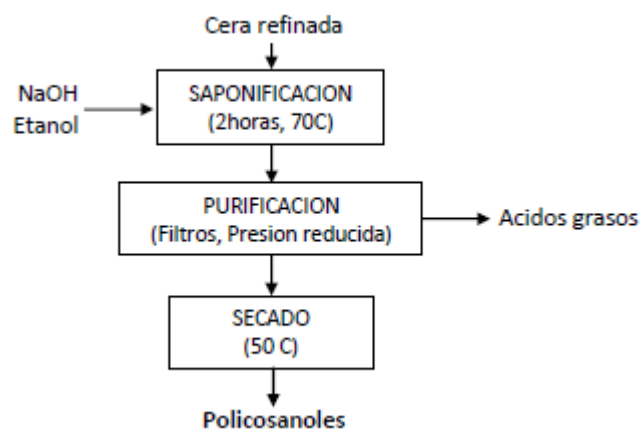


Figura 12. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles de la cera refinada por saponificación (García *et al*, 2003; Revelo, 2011).

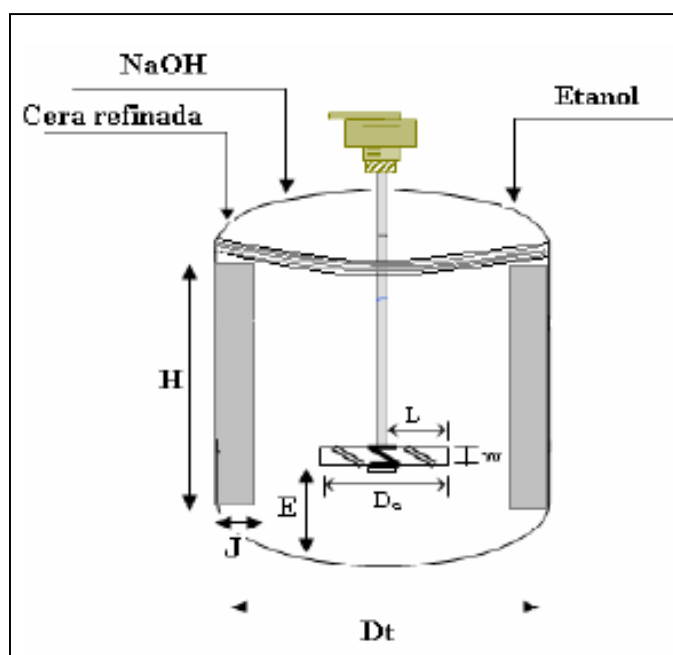


Figura 13. Diagrama del reactor de saponificación (Vargas, 2008).

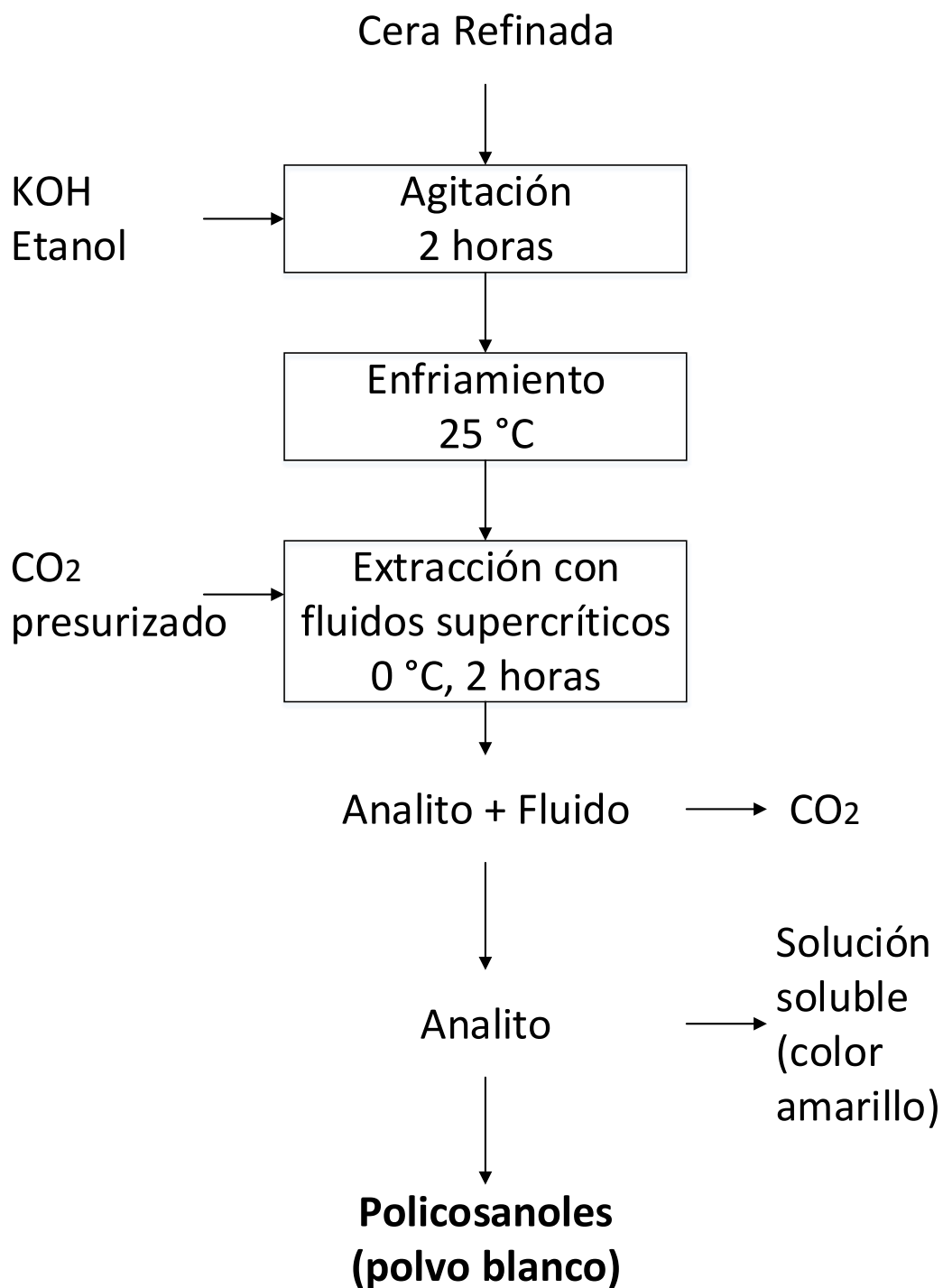


Figura 14. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles de la cera refinada mediante saponificación y extracción con fluidos supercríticos (De Lucas *et al.*, 2007).

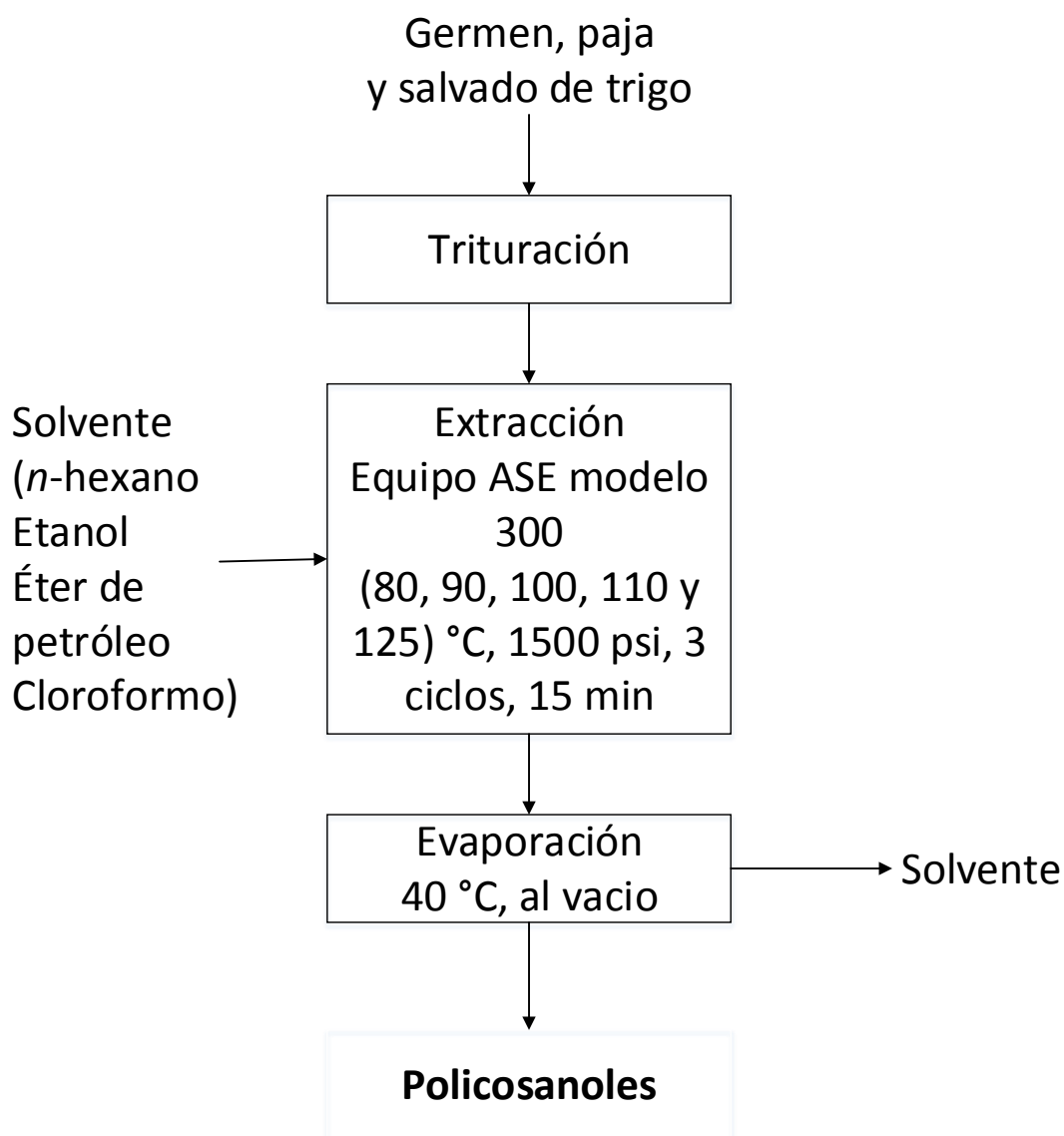


Figura 15. Esquema descriptivo del proceso de obtención de policosanoles del germen, paja y salvado de trigo por extracción acelerada con solventes (Dunford, *et al.*, 2010).

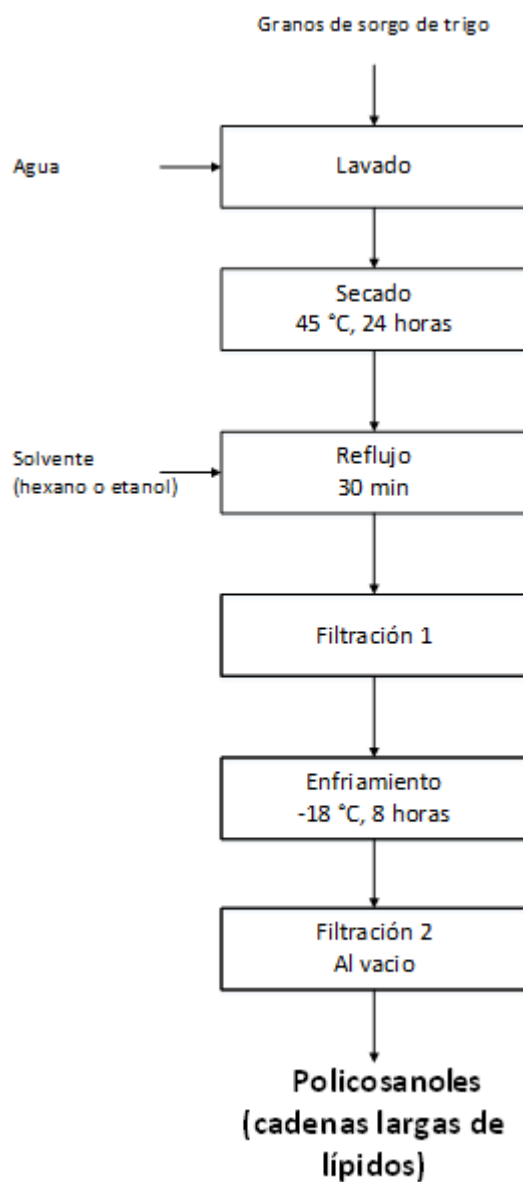


Figura 16. Esquema descriptivo del proceso de obtención de del sorgo de trigo por solventes (Hwang, *et al.*, 2004).

ANEXOS

ANEXO 1

**DETERMINACIÓN DE OCTOCOSANOL POR CROMATOGRAFÍA DE GASES
ACOPLADO A MASAS**