

**METODOLOGÍA DE EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN DE GENIPINA A PARTIR
DE *GENIPA AMERICANA***

Juan Ignacio Martínez Wilches

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE INGENIERÍA, DISEÑO Y CIENCIAS APLICADAS

Química Farmacéutica

Santiago de Cali

2024

**METODOLOGÍA DE EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN DE GENIPINA A PARTIR DE
*GENIPA AMERICANA***

Juan Ignacio Martínez Wilches

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR PARA AL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA

Tutor:

Guillermo L. Montoya P.

Profesor Asociado

Líder Investigación Aplicada & Desarrollo Tecnológico

Escuela de Industria Sostenible y Ciencias Aplicadas

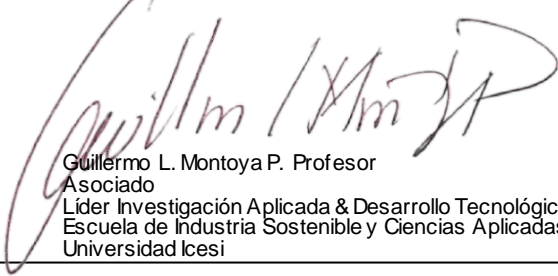
Universidad Icesi

Santiago de Cali

2024

**AVAL PARA LA ENTREGA DE
PDG II**

Firma del Tutor:



Guillermo L. Montoya P. Profesor
Asociado
Lider Investigación Aplicada & Desarrollo Tecnológico
Escuela de Industria Sostenible y Ciencias Aplicadas
Universidad Icesi

Firma del estudiante:

J. Ignacio M.

Nombre del Estudiante

RESUMEN

La genipina, un pigmento natural extraído del fruto de *Genipa americana*, posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas, lo que la convierte en un compuesto de gran interés para las industrias farmacéutica, cosmética y alimentaria. La obtención y producción de esta molécula especializada es considerablemente baja por lo que enfrenta limitaciones que impactan su disponibilidad y costo en el mercado. Este proyecto se centra en optimizar el proceso de producción de genipina mediante variaciones fisicoquímicas en la extracción y purificación. En donde, el proceso de extracción sólido-líquido en planta semi-piloto PSE emplea como solvente acetato de etilo, la separación por cromatografía flash, la caracterización molecular por Espectrometría de Masas y la determinación del porcentaje de pureza óptica del producto final mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). En conjunto, a partir de los resultados esperados se prevé un éxito en la separación eficiente de la molécula de genipina deseada, una congruencia entre los resultados obtenidos y los esperados del análisis de masa/carga por espectrometría de masas, y un porcentaje de pureza óptica de genipina obtenida del 95%.

1. INTRODUCCIÓN

La genipina, una molécula colorante, concentrada y estable, es extraído del fruto de la planta *Genipa Americana* que comúnmente es conocido como “Jagua” o “Huito”¹. Además de su uso tradicional como colorante, la genipina ha despertado un interés creciente en áreas gracias a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas, entre otras². Esto, genera un potencial significativo en diversas aplicaciones debido a sus propiedades y beneficiosas. El árbol de *Genipa Americana*, es una especie que tiene una distribución natural extensa, se originó probablemente en la Cuenca Amazónica y ahora es nativo en América Central y América del sur³. En Colombia, país de gran biodiversidad, la abundancia de esta fruta en los bosques tropicales ofrece una fuente sostenible y accesible de materia prima para la producción de la molécula.

La *Genipa Americana*, una especie del género *Genipa* y parte de la familia Rubiaceae, es originaria de las regiones del norte de Sudamérica, el Caribe y el sur de México. En Colombia,

prospera en altitudes que van desde el nivel del mar hasta los 1800 msnm, en varios departamentos como Amazonas, Antioquia, Arauca, Bolívar, Caquetá, Cesar, Chocó, Córdoba, Cundinamarca, La Guajira, Guaviare, Huila, Magdalena, Meta, Nariño, Putumayo, Quindío, Risaralda, Santander, Tolima, Valle, Vaupées y Vipés Chada^{4,5}. La especie presenta características distintivas, siendo un árbol que crece hasta 15 metros de altura, alcanzando ocasionalmente hasta los 25 metros, caracterizado por un tronco recto de forma cilíndrica de 60 cm de diámetro⁶. Sus ramas son numerosas y robustas, con hojas agrupadas en los extremos; estas hojas son simples, presentan un tono verde oscuro y miden entre 8 y 30 cm de largo y 3 a 17 cm de ancho ⁴⁻⁶. Destacan sus flores grandes, ligeramente perfumadas, de color blanco amarillento, que se forman en racimos ramificados e inflorescencias cimosas. La *Genipa Americana* también produce una fruta conocida como Genipa (*ver figura 1*), una baya marrón que contiene abundantes semillas, con una pulpa comestible y una cáscara gruesa que mide de 4 a 7,5 cm de largo y de 4 a 5,5 cm de ancho⁴.



Figura 1. Fruto de la *Genipa Americana*, conocida como Genipa.

En cuanto a su importancia ecológica, esta especie es una planta pionera, por lo que es vital para los proyectos de restauración debido a su rápida tasa de crecimiento, longevidad mayor a los 60 años y su importante producción de biomasa; además, sus deliciosos frutos sirven para atraer a los polinizadores y a la fauna que dispersa las semillas⁵. En cuanto a su utilidad comercial, las flores de esta especie se utilizan como aromatizante, mientras que su madera, conocida por su calidad, dureza, flexibilidad y facilidad de manipulación, encuentra aplicación en cajas de artesanía y para la construcción rural ⁴. Los frutos de la *Genipa Americana* gozan de ser muy apetecidos ya que son una rica fuente de colorantes, algunas tribus colombianas y panameñas

utilizan la fruta como tintura corporal y tinte para herramientas y vestimenta, al mismo tiempo, esta es repelente contra insectos y parásitos, por lo que con un importante potencial de extracción por parte de las empresas locales que operan en los sectores de la cosmética, la industria textil y la alimentación⁴⁻⁷.

La Genipina una molécula de origen natural, pertenece a la clase de derivados iridoide y que se encuentra en altas cantidades en los frutos de *Genipa Americana* y de la planta *Gardenia jasminoides*^{2,8,9}. Este compuesto se distingue por sus niveles mínimos de toxicidad y exhibe una excelente biocompatibilidad excepcional y seguridad, lo que permite su aplicación directa en el tejido vivo⁹. Además, esta aglicona de fórmula química C₁₁H₁₄O₅ posee propiedades farmacológicas al actuar como agente antiinflamatorio, antioxidante, y antimicrobiano². También, esta sustancia se distingue por su naturaleza polar e incolora⁹.

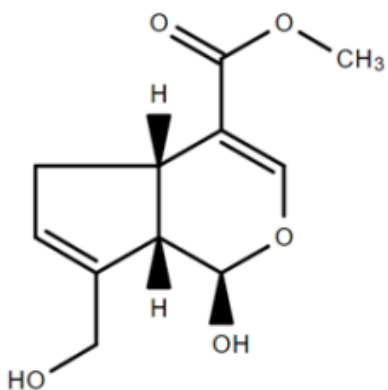


Figura 2. Estructura química de la genipina.

A su vez, cabe mencionar que la genipina tiene la capacidad de reaccionar espontáneamente con los grupos amino que se encuentran en los aminoácidos, péptidos y proteínas, lo que lleva a la creación de pigmentos azules que se consideran seguros para el consumo^{8,9}. La transformación del compuesto iridoide, inicialmente incoloro, en un colorante vibrante se atribuye principalmente a la reacción química entre la genipina y las aminas (*ver figura 3*), un proceso que implica una reacción de doble condensación que da como resultado la formación de un intermedio de dihidropiridina inestable desde el punto de vista oxidativo. Cuando se expone al oxígeno, este producto intermedio se somete a una serie de procesos oxidativos, que incluyen la

oligomerización y la polimerización, que en última instancia conducen a la formación del colorante azul intenso que se observa⁸. Esta característica convierte a la genipina en un compuesto muy versátil en el ámbito de la industria alimentaria, particularmente en el ámbito del análisis colorimétrico para detectar las aminas biogénicas que se liberan a medida que los alimentos se degradan⁸. Un método preciso, exacto y fácil de usar para indicar si los alimentos son seguros para los consumidores^{2,8}.

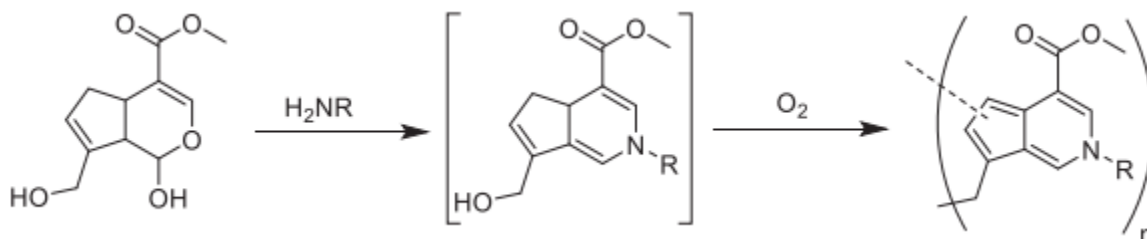


Figura 3. Mecanismo de reacción de genipina con grupo amino. Recuperado de:
<https://doi.org/10.1002/jctb.6556>

La genipina, un compuesto de origen natural, la cual los últimos años ha generado interés y viene siendo explotada a nivel comercial por empresas locales como Ecoflora cares¹⁰. Sin embargo, la obtención de estas moléculas con niveles altos de pureza y rendimiento a una mayor escala sigue siendo un desafío significativo. A pesar del potencial, la producción de estas moléculas especializadas es considerablemente baja por lo que enfrenta limitaciones que impactan su disponibilidad y costo en el mercado. Los métodos convencionales de extracción y purificación pueden resultar ineficientes por los altos costos de producción y los bajos rendimientos de genipina purificada. A su vez, la falta de un proceso optimizado para la producción de genipina con niveles altos de pureza y rendimiento, contribuye a la escasez de oferta y al elevado costo del producto purificado en el mercado. Al día de hoy de 25 mg de este compuesto tienen un costo de 140,50 USD, mientras que 125 mg alcanzan los 547,22 USD de la empresa Sigma Aldrich al día 09/12/24¹¹. Esto limita su accesibilidad para aplicaciones industriales y comerciales, obstaculizando el desarrollo de productos y tecnologías basadas en nuestra biodiversidad. Por lo tanto, es imperativo abordar esta brecha mediante la investigación y desarrollo de un proceso efectivo y rentable para la producción de esta molécula, que garantice niveles óptimos de pureza y rendimiento. Por esto, el objetivo principal es plantear el proceso de producción de genipina a

partir de *Genipa Americana*, mediante un proceso de extracción de la planta semi-piloto y una purificación por cromatografía flash, con el propósito de obtener un alto nivel de pureza y rendimiento. Esta aproximación permitiría el acceso a una alternativa de genipina purificada para diversas aplicaciones y oportunidades industriales donde su uso está justificado.

3. METODOLOGÍA

3.1 Extracción y purificación de genipina.

Se recolectaron 25 frutos maduros de *Genipa Americana*, con un peso de 4,44 kilogramos, que se adquieren en las cercanías urbanas de Cali, en la región del Valle del Cauca. Posteriormente, la fruta se somete a un proceso en donde se corta a la mitad y se retira la pulpa dentro de la nuez, obteniendo 1,738 kilogramos de pulpa. Después de esto, la pulpa del fruto se tritura mediante la utilización de un molino especializado junto con acetato de etilo.

Posteriormente, se realiza la extracción sólido-líquido en la Planta de Extracción PSE colocando el jugo obtenido en el proceso anterior en el percolador de la planta y se le adicionó acetato adicional hasta que toda la muestra estuviera cubierta por el solvente. Al comenzar las operaciones de la planta, que abarcaron un período de 8 horas para maximizar el rendimiento del extracto. Al finalizar el ciclo operativo, la sustancia extraída se acumuló en el concentrador de la planta, lo que permitió una consolidación eficiente. Simultáneamente, el solvente utilizado se sometió a un proceso de recuperación, lo que garantiza una gestión sostenible de los recursos, mientras que los restos de extracto de zumo que quedaban en el percolador se eliminan, siguiendo los protocolos de gestión de residuos. Luego, se colecta el extracto que se obtiene al final del proceso, se extrae el acetato de etilo que queda mediante destilación en rotaevaporador y dejarlo concentrado al vacío en forma de polvo.

Para la purificación, se realizaron dos separaciones por cromatografía en columna flash de los diferentes componentes del extracto. En donde, en la primera separación se implementa un sistema y el orden de eluciones con solventes como: diclorometano, diclorometano-acetato de etilo 7:3, diclorometano-acetato de etilo 3:7, y acetato de etilo. Seguidamente, a cada una de las fracciones resultantes se les evalúa mediante cromatografía en capa fina (TLC) para

identificar las fracciones donde se evidenciaba la presencia de la banda positiva para genipina. Estas fracciones positivas se secaron empleando destilación en rotaevaporador para concentrar la genipina. A continuación, se procedió a realizar una segunda etapa de purificación mediante cromatografía en columna flash. En esta ocasión, se utilizó un gradiente de elución de mayor barrido de polaridad para favorecer la separación de los componentes de la mezcla y así obtener un producto con un mayor grado de pureza. El sistema y el orden de las eluciones comenzando con diclorometano puro, seguido de mezclas de diclorometano y acetato de etilo en proporciones crecientes de polaridad (9:1, 7:3, 6:4, 3:7), acetato de etilo puro y finalmente metanol. Las fracciones se secaron empleando destilación en rotaevaporador para concentrar y tomo las que obtuvieron formación positiva de cristal de la genipina, dando un peso de 5,1 gramos.

3.2 Caracterización por Espectrometría de Masas

La genipina extraída del procedimiento se caracteriza mediante Espectrometría de Masas con ionización por Electrospray (ESI-MS) dando como respuesta resultados masa/carga de la genipina. Estos datos se comparan en el peso molecular para comprobar congruencia y coinciden de las señales de las elucidaciones y confirmar la identidad molecular de la genipina

3.3 Porcentaje de pureza por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)

La determinación de la pureza óptica se determina mediante el equipo de cromatografía líquida de alto eficiencia (HPLC). Las condiciones de la corrida cromatográfica se presentan en la *tabla 1*.

Tabla 1. Método utilizado para genipina en el HPLC.

Parámetro	Descripción
Fase Estacionaria	Phenomenex Column. Luna ® 5 µm C18(2) 100 Å. LC Column 150 X 4.6 mm.
Fase Móvil	Solvente A: Agua fosfórico Tipo I 0.1%
	Solvente B: Acetonitrilo grado HPLC
Flujo	0,8 mL
Gradiente	0.0 min at 35%/65% : A/B

	2.0 min at 30%/70% : A/B 5.0 min at 20%/80% : A/B
Detección	DAD-CH1 a 241 nm
Temperatura	30°C

Se preparo dilución del producto purificado a 500 ppm. La dilución se realiza en acetonitrilo, se filtra con un filtro de nylon de 0.22 μm y se deposita en viales de HPLC.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Rendimiento general del downstream

Con respecto a extracción, se recolectaron 4,44 kilogramos de frutos maduros de *Genipa Americana*. Posteriormente, la fruta se somete a un proceso en donde se corta a la mitad y se retira la pulga dentro de la nuez, obteniendo 1,738 kilogramos de pulpa. Después de esto, la pulpa del fruto se tritura mediante la utilización de un molino especializado junto con 3 litros acetato de etilo. Posteriormente, se realiza la extracción sólido-líquido en la Planta de Extracción PSE colocando el jugo obtenido en el proceso anterior en el percolador de la planta y se le agrega 4 litros de acetato de etilo adicional hasta que toda la muestra estuviera cubierta por el solvente. Por un lado, se prepara el jugo de genipina en acetato de etilo y no en agua con el fin de evitar la hidrólisis de la genipina, debido a que en medio acuoso se inhibe debido a la hidrólisis del grupo éster de genipina^{12,13}. Por el otro, el hecho de que el método implique una extracción directa hace que sea es más eficiente y económica, ya que este método elimina la necesidad de etapas intermedias como la extracción de genipósido y su hidrólisis enzimática con de equipos costosos, simplificando el proceso y reduciendo los costos¹². Además, a pesar que la extracción se realiza con solvente orgánicos, es la posibilidad de recuperar y reutilización de estos nuevamente, o que contribuye a disminuir los costos de producción y a hacer el proceso más eficiente y el posible impacto ambiental¹².

En cuento a la separación de los componentes del extracto, se empleó el principio de la polaridad de la biomolécula de genipina. Para garantizar una separación adecuada, se utilizó una fase estacionaria de sílice en fase normal con un tamaño de partícula de 15-40 μm . Este material

permitió una eficiente retención de los compuestos polares presentes en la matriz oleosa¹⁴, mientras que el tamaño de las partículas facilitó la retención de moléculas más grandes. El proceso comenzó con el uso de diclorometano como solvente inicial, seleccionado por su carácter levemente polar, lo que permitió arrastrar las moléculas apolares presentes en la muestra. Posteriormente, se empleó acetato de etilo en proporciones crecientes. Este solvente, debido a su polaridad intermedia, favoreció la obtención de fracciones enriquecidas con genipina debido a la polaridad de esta⁹, optimizando así su separación. Se realizó una cromatografía en capa fina (TLC), donde se observó una banda oscura bajo lámpara UV en las fracciones con formación obtenidas de cristal, usando como fase móvil diclorometano: acetato de etilo 1:1¹⁵. Estas fracciones fueron reunidas y se concentró la muestra obtenida mediante rotaevaporación. No obstante, esta muestra presentaba una coloración muy fuerte, por lo que, se realiza una segunda etapa de purificación mediante cromatografía en columna flash en la que se utilizó un gradiente de elución de mayor barrido de polaridad para favorecer la separación de los componentes de la mezcla y así obtener un producto con un mayor grado de pureza. Estas fracciones positivas con formación de cristales también fueron reunidas y llevadas a rotaevaporación para ser concentradas.

Adicionalmente, se calculó el porcentaje de rendimiento de la siguiente manera, teniendo en cuenta que se calcula a partir del peso de la pulpa y un porcentaje de humedad del fruto de aproximadamente del 72%^{1,16}:

$$\% \text{ de Rendimiento} = \frac{5,1 \text{ gr}}{(1738 \text{ gr} - (1738 \text{ gr} \times 0,72))} \times 100 = 1,05\%$$

La cantidad de producto purificado obtenido al pesar fue de 5,1 gramos, con un porcentaje de rendimiento del 1,05%.

4.2 Análisis espectrométrico del producto

Se realizó un análisis de la muestra mediante espectrometría de masas (ESI EM) con ionización en modo negativo (ESI NEG) para determinar el peso molecular de la molécula extraída. En la *figura 4* se presenta el espectro de masas obtenido, el cual fue registrado utilizando un voltaje de

cono de 20 V y un capilar de 3.5 kV. El compuesto analizado, identificado como genipina, posee la fórmula química $C_{11}H_{13}O_5$ y un peso molecular de 226.23 g/mol¹⁷. En el espectro, el pico principal observado a 225.10 m/z corresponde al ion molecular desprotonado ($[M-H]^-$), cuya masa coincide con la teórica esperada, confirmando la presencia de genipina en la muestra. Este pico presenta la mayor intensidad, lo que indica que es el ion más abundante y representativo del compuesto. Adicionalmente, los picos de menor intensidad observados en el espectro reflejan fragmentos secundarios o la posible presencia de contaminantes.

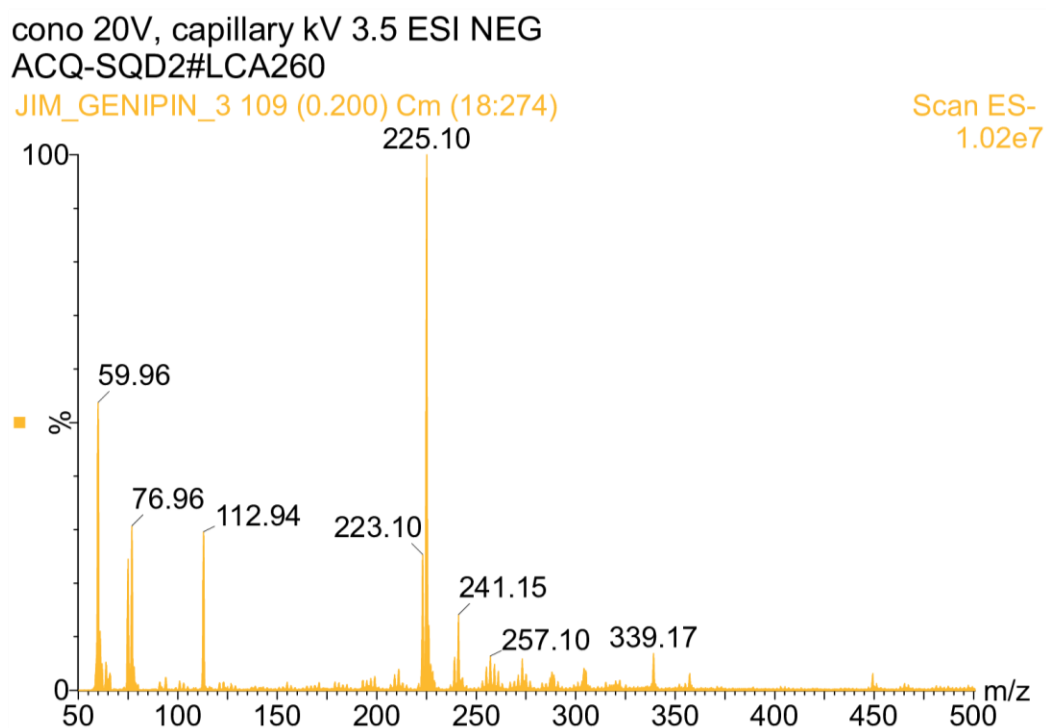
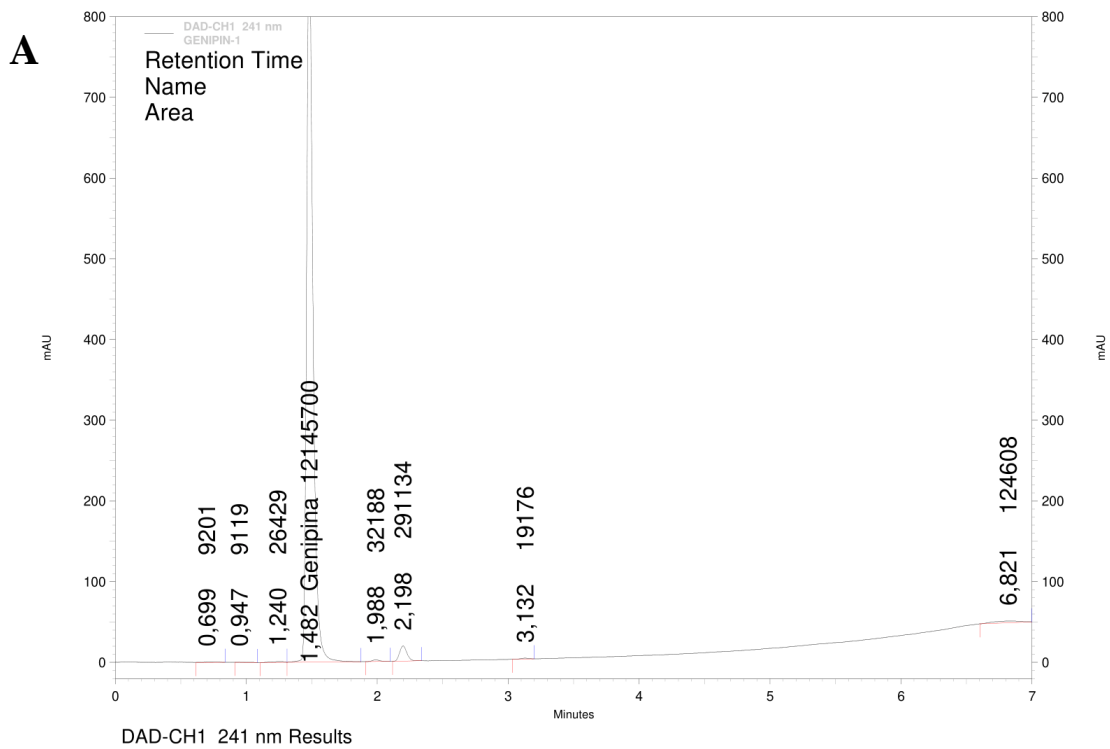


Figura 4. Espectro de masas (ESI EM) del material purificado, fuente ESI adquirido en modo de ionización negativo.

4.3 Pureza óptica por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC)

Se presentan a continuación el cromatograma obtenido del producto purificado. En la figura 5A se observan varios picos, de los cuales el más prominente se encuentra en 1.482 minutos, identificado como genipina. Este pico tiene un área significativamente mayor que los demás indicando que este compuesto es el más abundante en la muestra. Los otros picos, de menor

tamaño, pueden deberse a la posible presencia de contaminantes y lo que sugiere que estas sustancias están presentes en concentraciones mucho menores. En la figura 5B, presenta los resultados detallados del cromatograma, en donde, se puede encontrar el tiempo de retención, el área de cada pico, y el porcentaje que cada compuesto representa en la muestra total. De acuerdo con los datos, la evaluación del grado de pureza óptica de la genipina constituye el 95.956% de la superficie analizada de la muestra. Finalmente, en la figura 5C se presenta el espectro tridimensional donde se combinan el tiempo de retención, la longitud de onda y la absorbancia. En este gráfico se permite observar cómo varía la intensidad de absorción en función del tiempo y la longitud de onda, mostrando de forma clara que los picos más significativos corresponden a la muestra purificada de genipina y no hay presencia de otras absorbancias para otros compuestos en diferentes longitudes de onda.



B

DAD-CH1 241 nm Results

Name	Retention Time	Area	Area Percent
	0,699	9201	0,073
	0,947	9119	0,072
	1,240	26429	0,209
Genipina	1,482	12145700	95,956
	1,988	32188	0,254
	2,198	291134	2,300
	3,132	19176	0,151
	6,821	124608	0,984
Totals			12657555
			100,000

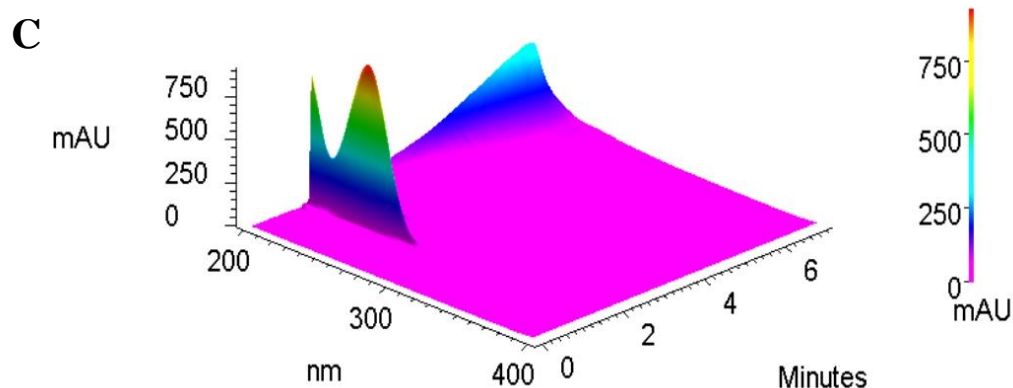


Figura 5. Cromatograma obtenido con reporte de pureza óptica. **A.** Cromatograma de la fracción del producto purificado realizado con una dilución de 500 ppm en acetonitrilo. **B.** Reporte de pureza realizada a la fracción del producto purificado obtenido. **C.** Espectro tridimensional de absorbancia obtenido de la muestra purificada mediante HPLC-DAD.

5. CONCLUSIONES

En este trabajo resulto con el planteamiento de un proceso de producción de genipina a partir de *Genipa Americana*, mediante un proceso de extracción de la planta semi-piloto y un downstream de la purificación por cromatografía flash. Se logró la separación eficiente de la genipina, aislándola de una matriz compleja compuesta por grasas y otras partículas, alcanzando un rendimiento del 1,05% en el proceso. La identidad molecular de la genipina fue confirmada mediante análisis espectrométrico, evidenciando una molécula mayoritaria con una relación m/z de 225.10 y su aducto de sodio. Además, la evaluación del grado de pureza óptica determinó que el 95% de la superficie analizada correspondía a las moléculas deseadas, lo que valida la

efectividad de la metodología empleada en la extracción y purificación de este compuesto.

6. AGRADECIMIENTOS

El presente proyecto de investigación es el fruto de un riguroso trabajo, caracterizado por la disciplina, la colaboración y la perseverancia, lo cual ha permitido alcanzar los objetivos planteados. Agradezco profundamente a mi tutor el profesor Guillermo León Montoya Peláez de tesis por su invaluable orientación, dedicación y paciencia, cuyo apoyo fue fundamental para la realización de este proyecto. Asimismo, extendo mi gratitud a mi familia por su constante respaldo, confianza y motivación, los cuales fueron pilares esenciales durante este proceso. Reconozco también el apoyo de Universidad Icesi, que facilitó los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación, así como a mis compañeros de laboratorio Catherine Muñoz, Esteben Cataño y Manuela Henao, quienes con su colaboración y esfuerzo contribuyeron significativamente al desarrollo de este trabajo. Finalmente, expreso mi gratitud a todas aquellas personas que, de manera directa o indirecta, influyeron positivamente en el logro de este objetivo académico.

REFERENCIAS:

1. Lárez Velásquez, C., Rivas, A. & Santos Ocanto, I. Obtención de Genipina a partir de frutos de caruto (*Genipa americana* L.) del llano venezolano. **9**, 75–86 (2014).
2. Marcela, Y. & Bello, H. ‘El potencial terapéutico y antiinflamatorio del Genipin en un modelo de infección corneal’. *Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina* (2021).
3. Francis, J. K. *Genipa americana* L. Jagua, genipa. *United States Department of Agriculture, Forest Service, International Institute of Tropical Forestry* (2000).
4. Bultman, J. D. & Charles R. Southwell. *Genipa americana*. *Systema Naturae* **Editio Decima**, 230–232 (1976).
5. Universidad Nacional. Jaguo (*Genipa americana*). *Red de Árboles*
[https://www.reddearboles.org/enciclopedia/nwcproduct/10795/Jaguo-\(Genipa-americana\)](https://www.reddearboles.org/enciclopedia/nwcproduct/10795/Jaguo-(Genipa-americana))

- (2022).
6. Jagua (*Genipa americana*). *Catálogo virtual de flora del Valle de Aburrá*
<https://catalogofloravalleaburra.eia.edu.co/species/92>.
 7. González, M. Fichas Técnicas de Especies de uso Forestal y Agroforestal de la Amazonia Colombiana. *Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible*
<https://sinchi.org.co/files/publicaciones/novedades%20editoriales/pdf/Fichas%20Tecnicas%20de%20Especies%20de%20uso%20Forestal%20y%20Agroforestal%20de%20la%20Amazonia%20Colombiana-ilo.pdf-compressed.pdf> (2015).
 8. Malloy, I., Jeeva, F. & Caputo, C. B. An edible genipin-based sensor for biogenic amine detection. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **97**, 830–836 (2022).
 9. Ahmed, R. *et al.* Genipin, a natural blue colorant precursor: Source, extraction, properties, and applications. *Food Chem* **434**, 137498 (2024).
 10. Colorante azul - Mundobiotec. *Ecoflora Cares* <https://mundobiotec.com/project/colorante-azul/>.
 11. Merck. Genipin HPLC, powder 6902-77-8.
<https://www.sigmaaldrich.com/CO/en/product/sigma/g4796> (2024).
 12. alvarez ochoa, g. eficiente método de extracción de genipina a partir del fruto de la genipa americana. *universidad del valle, facultad de ciencias naturales y exactas* (2017).
 13. rodríguez vargas, l. y. extracción a escala semipiloto de genipina a partir de frutos de genipa americana l. *universidad icesi, facultad de ciencias naturales* (2018).
 14. pedersen, d. s. & rosenbohm, c. dry column vacuum chromatography. *synthesis (stuttgart)* **2001**, 2431–2434 (2001).
 15. santa culma, j. c. extracción de genipina en planta semipiloto para ser empleado como entrecruzante de hidrogeles . *universidad icesi, facultad de ciencias naturales* (2017).
 16. andrade abella, c. d. & prieto gómez, d. evaluación de la extracción de genipina para la producción de colorante azul a partir del fruto de la genipa americana l. *fundación universidad de américa, facultad de ingenierías* (2021).
 17. Genipin | C₁₁H₁₄O₅ | CID 442424 - PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Genipin>.